Ю.И.Барашнев

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ НЕВРОЛОГИЯ

Сканирование

Издательство «Триада-Х»
Москва, 2001

Ю.И. Барашнев «Перинатальная неврология». - Москва: Триада-Х, 2001 г, 640 с.

ISBN 5-8249-0042-6

Эта книга является первым и единственным руководством по перинатальной неврологии в нашей стране. На основе исследований, проведенных в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН и результатов современных зарубежных исследователей, показано, что большая часть заболеваний нервной системы у новорожденных формируется в процессе внутриутробного развития или в родах.

Научные достижения и создание новых технологий сделали возможным прижизненную диагностику многих заболеваний нервной системы не только у новорожденных, но и плодов. Таким образом, плод стал пациентом, что позволит активно предупреждать инвалидность и снижать возможные в будущем психоневрологические расстройства у детей.

Книга знакомит читателя с конструкцией и функционированием мозга, методами его исследования, с клиникой наиболее распространенных заболеваний мозга, принципами профилактики, диагностики и лечения. Она рассчитана на широкий круг специалистов, работающих в учреждениях родовспоможения, в стационарах для детей раннего возраста и в детских поликлиниках.

ISBN 5-8249-0042-6

© Барашнев Ю. И., 2001
© Издательство «Триада-Х», 2001
© ЗАО «Издательский дом «УСПЕХ» оформление , 2001



Ю.И. Барашнев «Перинатальная неврология»
«Триада-Х», г. Москва,
Лицензия ЛР № 066029 от 28.07.98 г.
Подписано в печать 23.08.2001.
Формат 70x100 1/16.
Печать офсетная. Усл. п.л. 40.
Тираж 3 000 экз. Заказ 1951

Отпечатано в полном соответствии
с качеством предоставленных диапозитивов
в ППП «Типография «Наука»
121099, Москва, Шубинский пер., 6

Налоговая льгота — общероссийский классификатор продукции
ОК-005-93, том 2; 953000 — книги, брошюры

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 5
Предисловие 6
Глава первая. Основные этапы возникновения и развития нервной системы эмбриона, плода и новорожденного ребенка 9
1.1. *Ю.И.Барашнев.* Основы анатомии и физиологии нервной системы плода и новорожденного 11
1.2. *С.М.Воеводин.* Нормальная эхографическая анатомия ЦНС у эмбриона, плода и новорожденного 41
Глава вторая. Методы исследования нервной системы плода и новорожденного ребенка 57
2.1. *Ю.И.Барашнев.* Неврологическое обследование новорожденного ребенка 59
2.2. *С.М.Воеводин.* Методика ультразвукового обследования ЦНС у эмбриона, плода и новорожденного 87
2.3. *С.М.Воеводин.* Допплерометрическое исследование мозгового кровотока у плода и новорожденного 90
2.4. *В.О. Панов, А.И.Волобуев.* Магнитно-резонансная томография в перинатальной неврологии 93
2.5. *Ю.И.Барашнев.* Электроэнцефалография 141
2.6. *В.А.Бахарев.* Профилактика и пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний нервной системы 152
Глава третья. Врожденные пороки развития головного и спинного мозга у плода и новорожденного 181
3.1. *Ю.И.Барашнев.* Большие и малые пороки развития нервной системы, факторы риска, критические периоды и патоморфология 183
3.2. *С.М.Воеводин.* Эхографическая диагностика пороков развития ЦНС у плода и новорожденного 232
Глава четвертая. Поражения нервной системы при асфиксии (асфиксическая энцефалопатия) 249
4.1. *Ю.И.Барашнев.* Асфиксия, как фактор перинатальных церебральных расстройств 251
4.1.1. *С.М.Воеводин.* Ультразвуковая диагностика гипоксически-ишемических поражений мозга 269
4.2. *Ю.И.Барашнев.* Интранатальные повреждения нервной системы новорожденных детей 272
4.2.1. *С.М.Воеводин.* Эхографическая диагностика внутричерепных кровоизлияний у плода и новорожденного 286

4.3. *А.Г.Антонов.* Принципы интенсивной терапии неврологических нарушений у новорожденных 289

Глава пятая. Стандарты диагностики и лечения заболеваний нервной системы у новорожденных детей
(Ю.И.Барашнев, А.Г.Антонов, Е.Н.Байбарина) 303

Глава шестая. Инфекционные заболевания, сопровождающиеся поражением нервной системы плода и новорожденного 337

6.1. *Ю.И.Барашнев.* Неврологические расстройства при инфекционных заболеваниях 339

6.2. *Л.В.Ванько.* Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний у новорожденных детей 379

6.3. *С.М.Воеводин.* Ультразвуковая диагностика нейроинфекций у новорожденных детей 401

Глава седьмая. Неврологические расстройства при наследственных болезнях обмена веществ
(Ю.И.Барашнев) 403

Глава восьмая. Патологические состояния, благоприятствующие заболеваниям нервной системы у новорожденных детей
(Ю.И.Барашнев) 429

8.1. Родственные браки 431

8.2. Недоношенность 439

8.3. Неврологическое здоровье детей, оставшихся в живых в результате использования новых репродуктивных и неонатальных технологий 449

8.4. Новые неонатальные реанимационные технологии и их роль в сохранении жизни и здоровья новорожденных детей 458

8.5. Желанные и нежеланные дети 460

Глава девятая. Общие симптомы в дифференциальной диагностике болезней нервной системы у новорожденных
(Ю.И.Барашнев 463

9.1. Поведение и позы новорожденного 466

9.2. Врожденные деформации строения черепа 473

9.3. Нарушения черепно-мозговой иннервации 480

9.4. Мышечная гипотония 482

9.5. Судороги 497

Глава десятая. Исходы перинатальных церебральных расстройств у детей
(Ю.И.Барашнев) 519

10.1. Компенсаторные возможности головного мозга новорожденных детей 521

10.2. Минимальные мозговые дисфункции (ММД) 538

10.3. Инвалидность с детства 549

10.4. Патологическая анатомия перинатальных поражений головного мозга *(Н.И. Бубнова)* 557

10.5. Вклад новых технологий в диагностику и профилактику инвалидности с детства 576

Заключение 592

Приложение 601

Работа выполнена в рамках федеральной целевой научно-технической программы «Здоровье населения России» по заказу Министерства промышленности, науки и технологии Российской Федерации.

ВВЕДЕНИЕ

Это первая публикуемая в стране книга, которая посвящена перинатальной неврологии. Проблема уже в течение многих лет изучается в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН под руководством проф. Ю.И.Барашнева. За эти годы перинатальная неврология обогатилась целым рядом новых диагностических и лечебных технологий, что способствовало созданию соответствующих стандартов, снижению перинатальных, ранних неонатальных потерь, а также тяжелых инвалидизирующих расстройств у детей. В книге обобщены результаты собственных, а также отечественных и зарубежных исследователей, отражены новые представления о патогенезе мозговых повреждений и возможной их профилактике. В связи с чем эта книга может стать настольным руководством для неонатологов, педиатров, конечно, невропатологов, работающих с новорожденными и детьми первых лет жизни.

Широкое использование разработанных и апробированных методов ранней диагностики создают реальную основу для наиболее полной восстановительной терапии и активной профилактики инвалидности с детства. В книге красной линией проводится мысль о том, что у новорожденных детей существует огромный резерв для восстановления поврежденной центральной нервной системы за счет высокой нейропластичности развивающегося головного мозга ребенка.

Разработанные в НЦ АГиП РАМН технологии позволяют активно преодолевать женское и мужское бесплодие и способствуют рождению живых и здоровых детей.

Вице-президент РАМН,
директор Научного центра акушерства,
гинекологии и перинатологии РАМН,
академик РАМН, профессор **В.И.Кулаков**



ПРЕДИСЛОВИЕ

Среди проблем, имеющих государственное медико-социальное значение, особо может быть выделена проблема охраны материнства и детства. Многогранность этой проблемы состоит в том, что она включает в себя комплекс задач, определяющих качество здоровья населения. К ним относятся показатели перинатальной и ранней неонатальной смертности, здоровье детей на разных этапах их жизни, инвалидность с детства, врожденные и наследственные заболевания, врожденные инфекции и др.

Большая часть заболеваний нервной системы у детей, а в последующем и взрослых, возникают на разных стадиях внутриутробного развития и реализуются в перинатальном периоде. В связи с этим, основное внимание как в профилактике, так и в диагностике, перемещается из раннего детства в антенатальный и перинатальный период. Этим и объясняется выделение из общей детской неврологии так называемой ***перинатальной неврологии***. Предложенный термин подчеркивает важность перинатального периода жизни, т.к. внедрение новой репродуктивной и неонатальной технологии указывает на совершенно иные, новые перспективы в управлении репродуктивным процессом, в оценке его качества, хода эмбрионального развития жизненноважных органов и систем плода, возможности своевременной коррекции, определения целесообразности беременности, выбора наиболее щадящего метода родоразрешения. Практически новая технология способствовала тому, что плод стал пациентом. В силу специфики этого раздела медицины под специалистом ***перинатологом*** подразумевается не один многопрофильный врач, а целый ***коллектив*** высококвалифицированных специалистов, получающий на протяжении всего внутриутробного развития эмбриона и плода наиболее полную разностороннюю и, самое главное, ***достоверную*** информацию, что обеспечивает своевременную и высококвалифицированную медицинскую помощь. Таким образом, классическое акушерство расширило рамки своих интересов и возможностей за счет взаимодействия акушеров с эмбриологами, генетиками, иммунологами, невропатологами и педиатрами. Такая концепция взаимодействия предусматривает участие педиатра-невропатолога в судьбе еще не родившегося ребенка, когда на основе полученных сведений о состоянии плода заранее может быть сформирован весь комплекс предполагаемых диагностических и лечебных мероприятий по оказанию экстренной медицинской помощи новорожденному ребенку.

Как правило, новорожденные дети, имеющие неврологические проблемы, рождены женщинами, относящимися к категории повышенного или высокого перинатального риска (бесплодие, привычное невынашивание, экстрагенитальные заболевания и пр.). При этом главным объектом перинатальной неврологии является недоношенный ребенок, испытавший в процессе внутриутробной жизни целый комплекс вредных воздействий. Поэтому, хотя неврологические проблемы у такого ребенка доминируют в клинической картине, тяжесть его состо-

яния усугубляется незрелостью его органов и систем, патологией таких жизненноважных органов как сердце, легкие, почки и др. Для оценки состояния ЦНС плода и новорожденного были предложены новые методы, позволяющие выявить степень функциональной зрелости мозга, проследить формирование и степень развития наиболее важных структур мозга, оценить особенности мозгового кровотока, обнаружить аномалии развития и гипоксически-ишемические повреждения. Нейросонометрия, допплерометрия, ЭЭГ, вызванные потенциалы головного мозга, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и др. открыли широкие перспективы ***прижизненной*** диагностики поражений головного мозга у новорожденных детей. Новой проблемой, вставшей перед неврологической службой, стал поиск путей наиболее оптимального использования технологических достижений в перинатальном периоде.

Предпринимавшиеся раньше попытки по организации неврологической помощи новорожденным детям путем создания специализированных отделений оказались малоэффективными, они лишь усугубили разрыв между акушерством, педиатрией и неврологией. В этом отношении наиболее удачной оказалась модель регионального перинатального центра, которая позволяла более рационально решать проблемы оказания высокоспециализированной медицинской помощи беременным и новорожденным детям высокого риска. При этом проблемы перинатальной неврологии входили в общую программу по перинатальной заболеваемости и смертности.

Три уровня службы родовспоможения, предусмотренные программой, позволяют сконцентрировать в региональном перинатальном центре пациентов с наиболее сложными проблемами: беременных женщин и новорожденных детей категории высокого риска. Это способствует достижению основного принципа, согласно которому каждая женщина и каждый ею рожденный ребенок должны иметь доступ для получения необходимой медицинской помощи.

Собственный опыт свидетельствует о том, что современная технология, вошедшая в практику акушерства и неонатологии, конечно, сопряжена с риском, т.к. имеет дело с очень тяжелыми патологическими состояниями. Однако при существующем высоком перинатальном риске существует реальный шанс почти у каждой женщины родить живого и здорового ребенка.

В этой впервые публикуемой книге по перинатальной неврологии представлены не только те патологические состояния нервной системы, с которыми врач часто встречается. Дан широкий перечень неврологических страданий, которые доставляют и матери и врачу массу трудностей в силу их редкости и малой узнаваемости. В этом отношении большую помощь может оказать информация, обобщенная в главе о дифференциальной диагностике. Большое внимание уделено и вопросам оказания экстренной неврологической помощи новорожденному, представленной в главе «Стандарты диагностики и лечения заболеваний нервной системы у детей». Обращено внимание на фазность патологического процесса, его прогредиентность, когда упущенное время — это упущенные возможности восстановления нервной системы, обладающей в первые дни и недели жизни высокой нейропластичностью и огромным резервом восстановления.

Книга обогатилась рядом фрагментов, написанных известными исследователями в своей области, за что хочу высказать свою искреннюю благодарность проф. В.А.Бахареву, проф. А.Г.Антонову, проф. А.И.Волобуеву, проф. Н.И.Бубновой, *ведущему научному сотруднику, доктору медицинских наук* Е.Н.Байбариной, канд. мед. наук С.М.Воеводину и В.О.Панову.

При написании этой книги я с большой благодарностью вспоминал своих знаменитых в области неврологии и нейрохирургии учителей: академиков Б.Н.Клосовского, Н.К.Боголепова, профессоров А.А.Аренда, Р.А.Ткачева, Е.Н.Космарскую и др.

В появлении этой книги большая заслуга принадлежит директору Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Российской академии медицинских наук академику В.И.Кулакову, постоянно оказывавшему большую реальную помощь и поддержку.

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор **Ю.И.Барашнев**



ГЛАВА ПЕРВАЯ.

Основные этапы возникновения и развития нервной системы эмбриона, плода и новорожденного ребенка



1.1. Основы анатомии и физиологии нервной системы плода и новорожденного

Процессы зарождения новой жизни, особенности развития эмбриона и плода всегда привлекали внимание исследователей, т.к. было очевидно, что именно в этот скрытый от глаз период происходят очень важные процессы созидания и строительства тканей и органов. От правильной закладки органов и систем зависит состояние здоровья или болезни — ***качество*** будущей жизни. Естественно, особый интерес исследователей был связан с возникновением и формированием ЦНС: головного и спинного мозга. Это объясняется тем, что большая часть (75—85%) заболеваний нервной системы у детей своими истоками уходит в патогенез и ранние сроки эмбрио- и фетогенеза. Трудности, возникающие при попытке изучения этих интимных сторон зарождения новой жизни, и табу, наложенное на использование человека в качестве «экспериментальной» модели, препятствовали получению необходимых сведений. Поэтому в эмбриологии человека существовало много белых пятен, которые пытались восполнить с помощью экспериментов на животных.

Изучению структуры и функции ЦНС эмбриона, плода и новорожденного посвящено множество работ, авторы которых с полным основанием расцениваются теперь как классики (Минковский, Пеллер, П.К.Анохин, Б.Н.Клоссовский, С.А.Саркисов и др.). В этих исследованиях в центре внимания находились проблемы нейроонтогенеза, последовательность формирования отдельных структур головного мозга, молекулярные механизмы детерминации и дифференцировки нервных клеток, рост нервных отростков, образование нервных связей, особенности метаболизма мозга, значимость нейротрофических факторов в механизме компенсаторных реакций и др. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

В течение последних 15—20 лет в этой области произошел определенный прорыв, что было связано с использованием новой технологии, основанной на достижениях генетики, биохимии, физиологии, ультразвуковых сканеров и мн. др. Большой вклад в разработку этих сложных проблем внесли и отечественные исследователи (9, 10, 11, 12, 13, 14).

Основной целью этого раздела книги является представление в краткой форме основных этапов формирования нервной системы в процессе внутриутробного развития. При этом необходимо обратить внимание на критические периоды развития головного мозга и те сроки, когда возможно возникновение тех или иных отклонений от нормального хода эмбриогенеза, указать на наиболее уязвимые структуры, необходимость соблюдения оптимальных условий для нормального хода эмбриогенеза.

При описании возникновения и развития нервной системы мы считали необходимым выделить два подраздела:

- Особенности развития головного и спинного мозга во внутриутробном периоде; и
- *Морфофункциональные особенности нервной системы* новорожденных детей.

Особенности развития головного и спинного мозга во внутриутробном периоде

Согласно мнению многих исследователей «процесс развития организма с момента образования зиготы путем слияния сперматозоида с яйцеклеткой и до превращения оплодотворенного яйца в завершившую рост интегрированную взрослую особь» является увлекательной и нередко таинственной историей жизни, слагающейся из множества важных биологических явлений. Ярким примером может служить путь возникновения и развития нервной системы «с ее большим количеством клеток и множеством связей между ними, обеспечивающих единство этой системы. Наряду с этой структурной сложностью существует столь же выраженная, но еще менее понятная функциональная и химическая сложность» (15).

В настоящее время в процессе внутриутробного развития выделяют основные этапы появления и становления нервной системы.

Главные этапы развития головного мозга человека и сроки формирования основных структур

1. Дорзальная индукция или первичная нейруляция: временной пик — 3—4 недели гестации;
2. Вентральная индукция: временной пик — 3—6 недели гестации;
3. Нейрональная пролиферация: временной пик — 2—4 месяцы гестации;
4. Миграция: временной пик — 3—5 месяцы внутриутробной жизни;
5. Организация: временной пик — 6—9 месяц гестации и последующие годы постнатальной жизни;
6. Миелинизация: с момента рождения и в последующем постнатальном развитии.

Для удобства изложения сведений о развитии мозга эмбриона и плода нами отдано предпочтение общепринятым трем основным периодам его внутриутробной жизни (I, II и III триместры беременности), принятым в акушерской практике.

Развитие центральной нервной системы эмбриона в первом триместре беременности

Период первичной ***нейруляции*** (или первые признаки закладки нервной системы у зародыша) происходят на 18—27 день после зачатия. Источником образования всей нервной системы в процессе эмбриогенеза является нервная трубка, возникающая из нервной пластинки. После смыкания краев и превращения в нервную трубку на 4—7 неделях гестации наступает ее канализация. Затем на переднем конце нервной трубки появляются следующие друг за другом три расширения с полостями внутри (стадия ***вентральной индукции).*** Краниальный, расширенный конец нервной трубки дает начало закладке головного мозга, а вся остальная часть, расположенная в области шеи и туловища, превращается в спинной мозг. Спинной мозг формируется быстрее и начинает функционировать ***значительно раньше,*** чем головной мозг. Это свидетельствует о том, насколько велика его роль в процессе внутриутробного развития плода.

В последующем из вентральных отделов плащевого слоя возникают ***передние столбы,*** или рога серого вещества спинного мозга, а из дорсальных его отделов — ***задние рога.***

Относительно быстрый рост и развитие передних рогов по сравнению с задними объясняется более ранней дифференцировкой и быстрым ростом двигательных нервных клеток спинного мозга. Превращение же двигательного нейробласта в нейрон характеризуется появлением в его цитоплазме нейрофибрилл и образованием отростков, сначала нейритов, а затем ***дендритов.*** Нейриты этих клеток, выходя из спинного мозга, образуют вентральные, или передние, ***корешки.*** А входящие в их состав двигательные нервные волокна очень рано вступают в связь с закладками скелетных мышц эмбриона.

В отличие от клеток передних рогов, отростки которых выходят за пределы спинного мозга, пучковые клетки задних рогов посылают свои нейриты в краевую зону нервной трубки. С наступлением миелинизации эта зона превращается в белое вещество спинного мозга. Известно (16, 17, 18, 19), что первоначально стенка нервной трубки состоит из однородных нейроэктодермальных клеток-медуллобластов, которые усиленно размножаются путем кариокинеза и располагаются в окружности просвета нервной трубки наподобие ложномногорядного эпителия. Затем наступает дифференцировка клеток нервной трубки: одни клетки становятся спонгиобластами и из них в последующем образуется ***нейроглия,*** другие превращаются в нейробласты, из которых возникают будущие ***нейроны.*** Все эти клетки (медуллобласты и возникающие из них спонгиобласты и нейробласты) вначале располагаются в окружности просвета нервной трубки, создавая широкий эпендимный слой. По мере развития нейробласты и часть спонгиобластов выделяются из него в толщу трубки, давая начало среднему слою, носящему название плащевого или мантийного. В последующем из него образуется ***серое вещество*** спинного мозга.

Обсуждая проблемы нейроонтогенеза, следует иметь в виду насколько большую роль в нормальном развитии плода и его мозга играет ***вестибулярный анализатор.*** Доказано, что он является высокоспециализированным проприоцептивным анализатором, обеспечивающим анализ положения и перемещения тела плода в пространстве. В процессе онтогенеза он формируется и начинает функционировать раньше других (!) анализаторных систем. Так, уже на 7-ой неделе развития эмбриона начинается дифференцировка нейроэпителиальных и поддерживающих клеток ампулы, а на 12-ой неделе к ним подходят нервные волокна. На 14-ой неделе, ко времени появления первых движений плода, начинается миелинизация нервных волокон. У 20-недельных плодов миелинизируются волокна центральных отростков вестибулярных узлов, по которым импульсы поступают к ядрам вестибулярного нерва в продолговатом мозге. Через 1—2 недели миелинизируются волокна вестибуло-спинального тракта и становится возможным проведение нервного импульса от нервных клеток вестибулярных ядер к моторным клеткам передних рогов спинного мозга. Таким образом, задолго (!) до рождения морфологически формируются все звенья дуги вестибулярного рефлекса (20, 21). Вестибулярный рецептор развивающегося плода очень легко реагирует на движения беременной женщины и способствует движению и перемещению плода в матке. При этом он посылает в мозг нервные импульсы, оказывающие стимулирующее действие на развивающуюся нервную систему (!). Согласно принципу рефлекторного развития, выдвинутому впервые Б.Н.Клосовским еще в 1954 г. (22), под влиянием этих импульсов созревают не только нервные клетки вестибулярного анализатора, но и связанные с ним клетки и проводящие пути спинного и среднего мозга, аксоны которых формируют двигательную часть рефлекторной дуги. Поэтому понятно, что повреждение вестибулярного рецептора во время внутриутробной жизни должно иметь следствием нарушение процессов развития мозга плода и новорожденного ребенка.

В процессе раннего нейроонтогенеза на 5—6 неделях гестации происходят и другие, чрезвычайно важные преобразования. В частности, закладывается передний мозг (прозенцефалон), в состав которого входят конечный мозг (telencephalon) и межуточный мозг (diencephalon). Задний мозговой пузырь делится на metencephalon (закладка мозжечка) и myelencephalon (продолговатый мозг). В результате у 5—6 недельного эмбриона головной мозг состоит уже из пяти мозговых пузырей, каждый из которых в процессе дальнейшего развития дает начало определенной части головного мозга (Рис. 1.1-1).

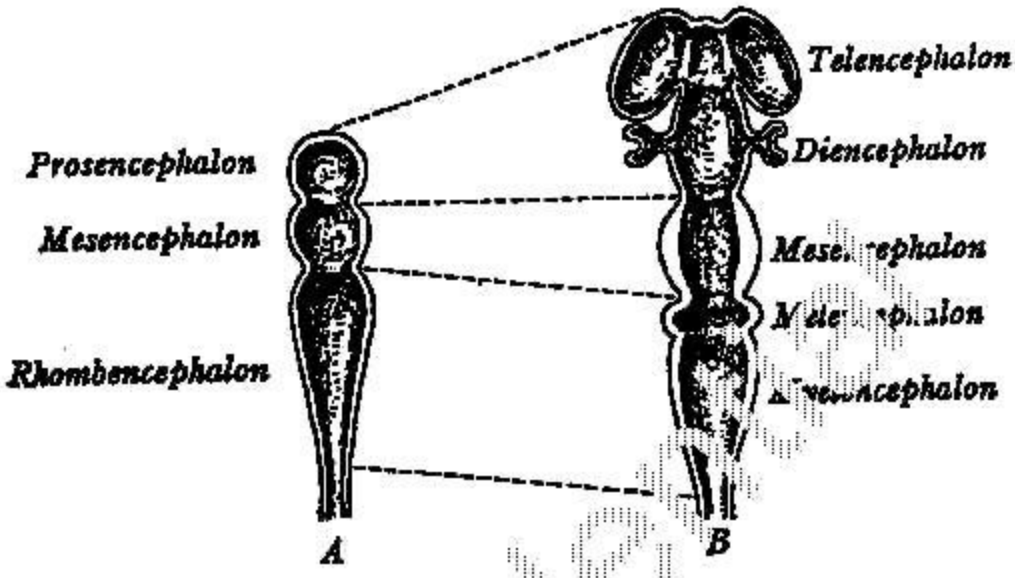


Рис.1.1-1. Последовательные стадии развития мозговых пузырей у зародыша
А — стадия трех мозговых пузырей
В — стадия пяти мозговых пузырей.

Myelencephalon, являющийся продолжением спинного мозга, превращается в продолговатый мозг. При этом центральный канал спинного мозга разворачивается и образует полость IV желудочка, имеющего форму ромба. Часть metencephalon утолщается и дает начало пластине мозжечка, другая его часть, разрастаясь, образует закладку варолиева моста и ножек мозга.

Широкая полость среднего мозга постепенно сужается из-за утолщения вентральной и боковых его стенок и во второй половине эмбриональной жизни преобразуется в сильвиев водопровод, в который продолжается полость IV желудочка (Рис. 1.1-2).

Боковые стенки промежуточного мозга, разрастаясь, дают начало ***зрительным буграм*** (thalami optici) и ***коленчатым телам.*** Интенсивный рост боковых стенок в высоту и ширину суживает полость промежуточного мозга и превращает ее в ***III мозговой желудочек*** в виде узкой щели. Вентральный отдел основной пластинки diencephalon дает начало Regio hypothalamica, где будут располагаться важные ***вегетативные центры.*** Интенсивный рост наблюдается на 2—3 месяце внутриутробной жизни, хотя впервые зачатки таламической области могут быть выявлены уже на 22—23 дни жизни. Далее зрительный бугор подразделяется на дорзальную и вентральную части. Дорзальная часть и формирует основную часть ***таламуса*** (33—36 дни). В это же время происходит закладка ***полосатого тела*** (corpus striatum) и других базальных ганглиев большого мозга (Рис. 1.1-3).

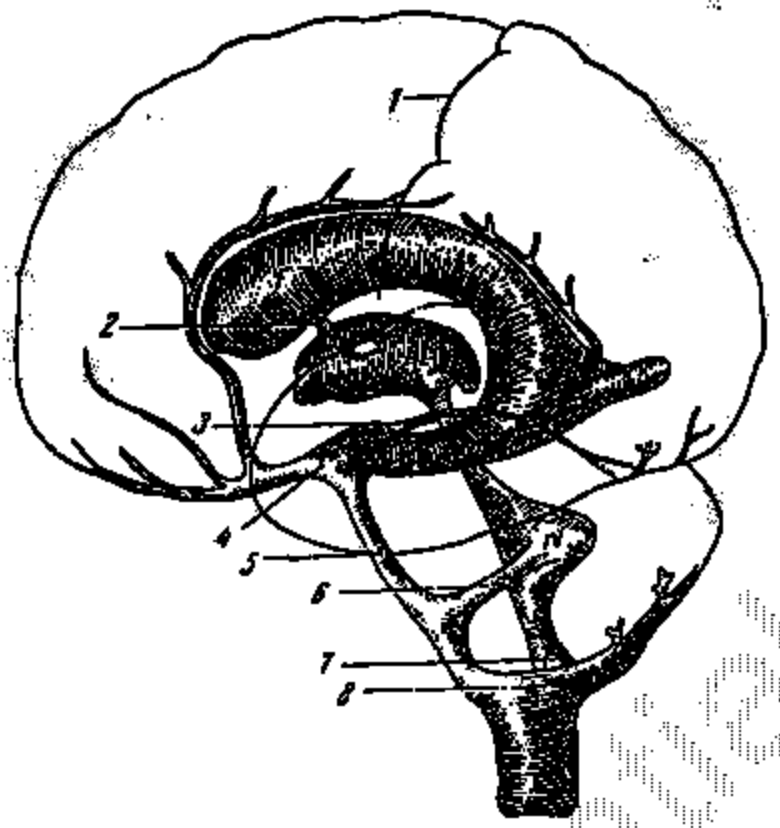


Рис. 1.1-2. Желудочковая система головного мозга и связь с субарахноидальным пространством

I — боковой желудочек с передним, задним и нижним рогом
III — третий желудочек, IV — четвертый желудочек,
1 — роландова борозда, 2 — межпузырное отверстие,
3 — сильвиев водопровод, 4 — cisterna interpeduncularis,
5 — cisterna pontis, 6 — отверстие Люшка, 7 — отверстие Мажанди,
8 — cisterna magna

Ганглиозный бугор к концу 2-го месяца жизни начинает прорастать пучками волокон ***внутренней капсулы*** (capsula interna), соединяющими кору с расположенными ниже центрами (23). А зачаток полосатого тела подразделяется на ***хвостатое*** ядро (nucleus caudatus) и чечевицеобразное ядро (nucleus lentiformis). С 6-ой недели гестации хвостатое ядро выступает в полость бокового желудочка, а несколько глубже и латеральнее возникает ***putamen,*** составляющий часть чечевицеобразного ядра. Его внутренняя доля имеет белесоватую окраску и носит название ***бледного шара*** (globus pallidus). Хвостатое ядро и putamen, вместе взятые, образуют ***полосатое тело.*** На 3-ем месяце кнаружи от чечевидного ядра появляется тонкая белая полоска — это зачатки **capsula externa.**

На стадии развития в 49—55 дней нисходящие волокна внутренней капсулы, проходя между диэнцефалон и телэнцефалон, проникают через corpus striatum и делятся на две части: медиальную и латеральную и мощными клеточными тканями соединяют закладки хвостатого ядра и скорлупы. Появляются проводящие пути, вступающие в зрительный бугор. От нижних отделов боковых стенок промежуточного мозга отходят стебельки глазных пузырей, прорастающие впоследствии волокнами n.optici и образующие неполный перекрест в области хиазмальной пластинки. Полость конечного мозга разделяется на два ***боковых желудочка,*** они связаны между собой с полостью III желудочка ***отверстием Монро.***

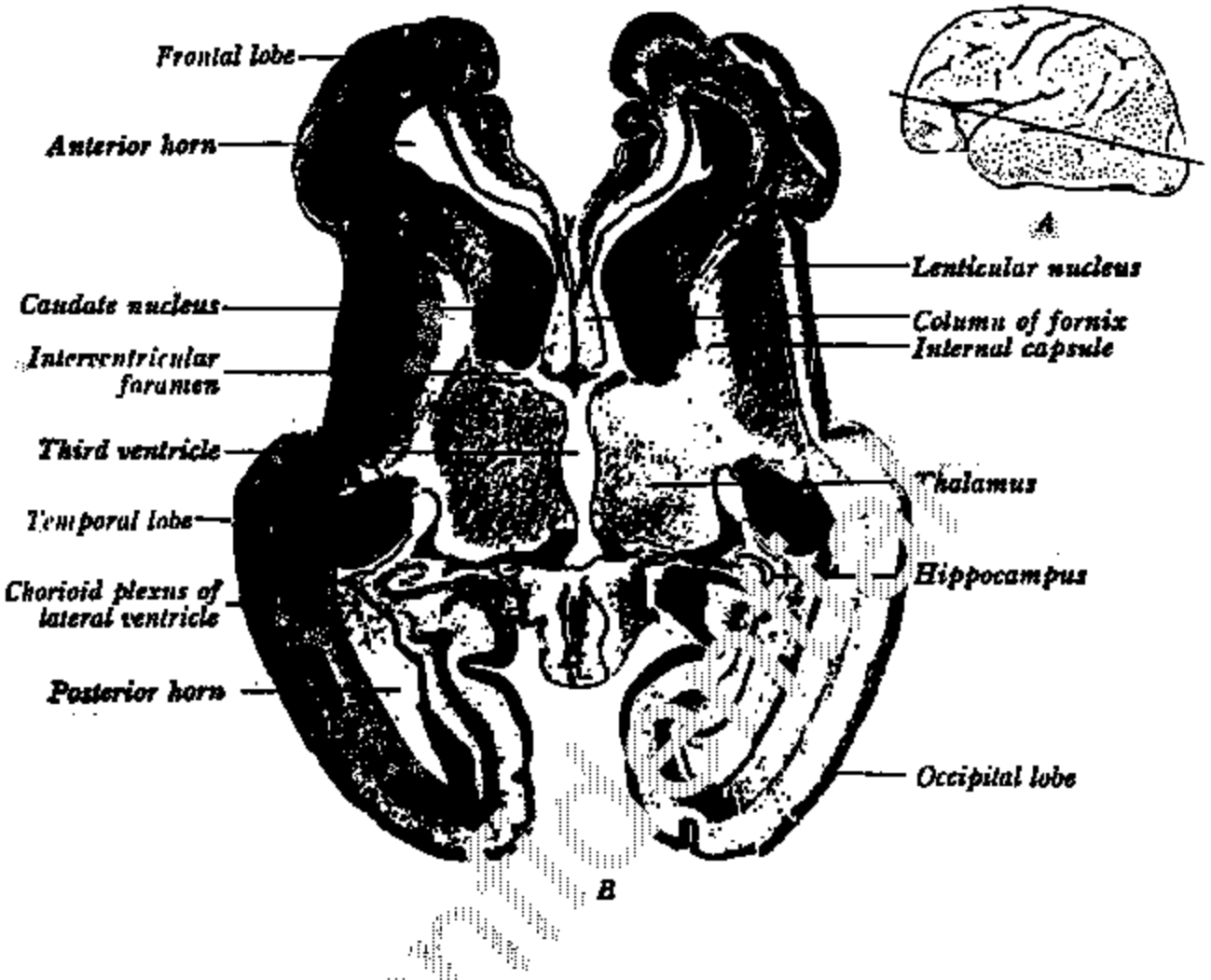


Рис. 1.1-3. Горизонтальный разрез через головной мозг

А — линия разреза
В — расположение мозговых структур

Пузырьки полушарий интенсивно растут и покрывают в виде плаща (pallium) все другие части мозга, которые в совокупности образуют ***ствол мозга*** (24, 25). При этом полушария разделяются на доли: лобную, затылочную и височную. ***Боковые желудочки*** увеличиваются в размерах и вдаются в эти доли в виде ***рогов*** — переднего, заднего и нижнего. В конце 2-го месяца в полостях второго и пятого мозговых пузырей появляются сосудистые сплетения, основная функция которых — вырабатывать спинномозговую жидкость.

На этих ранних стадиях развития эмбриона (2-й месяц) начинается и формирование коры головного мозга (26, 27). Дорсальные отделы стенки полушарий, образовавшие так называемый плащ (pallium) головного мозга, в дальнейшем служат основой для развития коры. Как известно, на ранних стадиях развития мозговые полушария имеют гладкую поверхность и тонкую стенку, состоящую из однородных эктодермальных клеток (медуллобластов). Эти клетки усиленно делятся кариокинезом и располагаются в несколько рядов, формируя единый эпендимный слой. Особенно часто митозы образуются во

внутреннем, ***перивентрикулярном*** слое стенки полушарий, который поэтому носит название матрицы (matrix). Клетки эпендимной зоны дифференцируются в спонгиобласты и нейробласты. В конце 6-ой недели нейробласты начинают мигрировать из этой зоны к периферии, образуя плащевой или промежуточный слой. На его поверхности возникает тонкая краевая зона,куда проникают отростки спонгиобластов и нейробластов. К концу 2-го месяца нейробласты в стенке полушарий начинают ***мигрировать*** из плащевого слоя в лежащий выше краевой слой и образуют здесь корковую пластинку, представляющую собой закладку серого вещества коры полушарий головного мозга. Выделяют 3 волны миграции: первая на 6—7 неделе, вторая — на 8—10 неделе и значительно более мощная — на 13—14 неделе. Таким образом, развитие коры идет из глубины к поверхности и первые мигрирующие нейроны, формирующие затем глубокие слои коры, застают поле свободным. Нейроны, миграция которых происходит позднее, проникают сквозь слой уже имеющихся в коре нейронов. Такой способ миграции приводит к тому, что нейроны, первыми закончившие миграцию из вентрикулярной зоны, оказываются в глубине корковой пластинки и в дальнейшем образуют не первые, а VI и V слои коры. Нейроны, мигрировавшие позже, располагаются выше и формируют последовательно IV, III и II слои коры. Неравномерность роста разных слоев приводит к появлению ее складчатости (28).

Формирование мозжечка происходит несколько иначе, чем полушарий головного мозга (29). Это объясняется тем, что IV мозговой пузырь имеет более тонкие стенки, а сосудистые сплетения выпячиваются меньше ликвора. Первыми признаками мозжечка служат клеточные скопления в зоне у стенок IV желудочка. В течение 2-го месяца оба зачатка мозжечка быстро увеличиваются в объеме и в виде валиков выступают в просвет IV желудочка. Позже оба эти утолщения сближаются и срастаются между собой, образуя поперечно расположенную пластинку мозжечка, средняя часть которой дают начало ***червячку*** (vermis), а боковые отделы превращаются в полушария мозжечка. В течение 6—7 недели в зачатке мозжечка выделяются три зоны или слоя. На внутренней его поверхности, обращенной в полость IV желудочка, образуется широкая эпендимная зона (matrix). В начале 3 месяца поверх этого слоя возникает новый, характерный лишь для развивающегося мозжечка (эмбриональный зернистый слой), принимающий активное участие в образовании коры мозжечка. Часть нейронов плащевого слоя участвуют в формировании ядер мозжечка и, в частности, зубчатого ядра. На 2-ом месяце утробной жизни начинается врастание сосудов в мозговое вещество, а на 3-ем месяце на основании мозга оформляется система кровеносных сосудов ***велизиева круга.***

N.B. Появившаяся на 3-ей неделе утробной жизни нервная система зародыша начинает интенсивно формироваться, и уже в начале 2-го месяца имеются зачатки всех отделов головного и спинного мозга. В первом триместре утробной жизни происходит дорзальная (пик 3—4 недели гестации) и вентральная (пик 5—6 недели гестации) индукция и частично нейрональная пролиферация (пик 2—4 месяц утробной жизни). Этот период чрезвычайно важен из-за его уязвимости. Действие вредных факторов (ионизирующая радиация, тератогенные воздействия и др.), а также реализация наследственных дефектов приводит к формированию грубых пороков развития головного мозга: анэнцефалии, энцефалоцеле, миеломенингоцеле и др.

Развитие центральной нервной системы во втором триместре беременности

Этот период развития характеризуется усиленным ростом и дифференцировкой всех частей головного и спинного мозга. Основными нейроонтогенетическими процессами являются: ***нейрональная пролиферация*** (временный пик 2—4 мес. гестации) и ***миграция*** (временной пик 3—5 мес. гестации).

Мозговые пузыри представляют собой замкнутые, сообщающиеся полости. Спинномозговая жидкость, поступающая в полость мозговых пузырей, вызывает их расширение и обуславливает водянку мозга, которая на этом этапе развития считается нормальной, ***физиологической*** *(21).* На 4-ом месяце утробной жизни на боковой поверхности полушария появляется ***сильвиева борозда,*** а на медиальной — теменно-затылочная и шпорные щели, борозда ***мозолистого тела*** и опоясывающая борозда. К концу 5-го месяца появляется ***центральная*** (роландова) борозда, начинает отграничиваться височная область, выделяются верхняя и нижняя подобласти. Происходит закладка первичных борозд в верхней теменной области (шпорная борозда). Начинается образование борозд затылочной доли, возникает прецентральная и постцентральная, а также верхняя лобная борозды и позднее — височная. Над мозолистым телом образуется мозолистая борозда.

На 5—6 месяце утробного развития в стенке последнего мозгового пузыря (IV желудочек) образуется срединное отверстие Мажанди и два боковых отверстия Люшка. Через них спинномозговая жидкость начинает выходить на наружную поверхность мозга, расслаивая общую до этого мягко-паутинную оболочку (30) (Рис. 1.1-4).

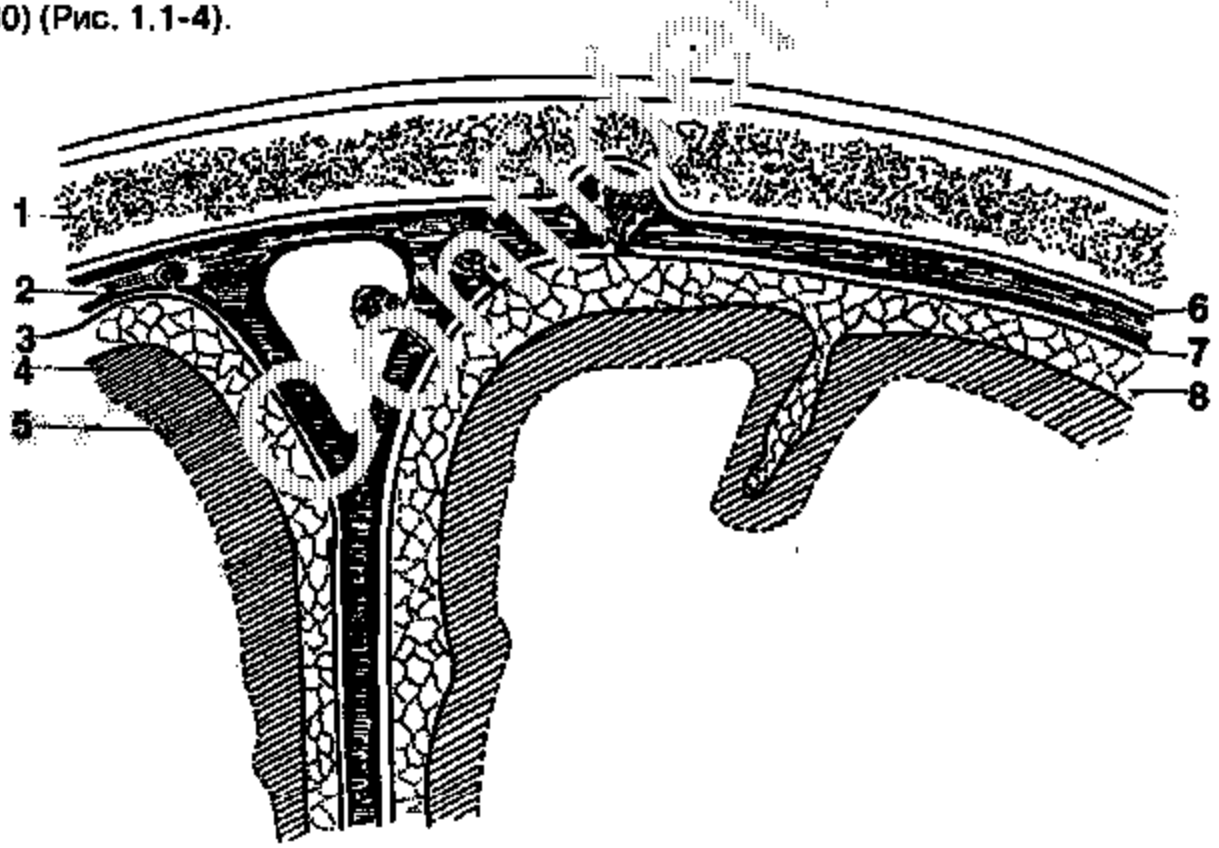


Рис. 1.1-4. Оболочки головного мозга

1 — кость черепа, 2 — твердая мозговая оболочка,
3 — паутинная мозговая оболочка, 4 — мягкая мозговая оболочка,
5 — мозг, 6 — эпидуральное пространство,
7 — субдуральное пространство, 8 — субарахноидальное пространство

Развитие коры мозга, начавшееся на 3-м месяце, продолжается. На 4-м месяце стенка гемисферы большого мозга становится более сложной по своему строению, в ней определяется 8 слоев. На 5-м месяце происходит изменение стенки полушарий: в ней остаются всего 2 слоя — кора и белое вещество. Различные участки коры отличаются друг от друга густотой расположения клеток и их количеством в каждом слое. Таким образом, появляются признаки разделения коры мозга на цитоархитектонические поля. В течение 6-го месяца в мозговой коре продолжается образование слоев. К этому времени их уже шесть. По густоте расположения и толщине коркового слоя выделяются отдельные поля и в первую очередь поле 17, где оканчиваются зрительные волокна.

Параллельно с развитием полушарий мозга и мозговой коры дифференцируются и другие структуры. В промежуточном мозге на 4-м месяце утробной жизни происходит закладка подушки зрительного бугра (31). На 5-м месяце из общей с подушкой зрительного бугра закладки обособляется наружное коленчатое тело, а на 6-м месяце — внутреннее коленчатое тело (нижнее, верхнее и боковое ядра). На 5-м месяце ганглиозный бугор почти исчезает, а клеточное строение стриатума уже напоминает таковое у взрослых, хотя клетки расположены значительно гуще. На 4-м месяце впервые отмечается начало клеточной дифференциации гипоталамуса. В супраоптическом, паравентрикулярном и туберомамиллярном ядрах клетки становятся более крупными (5х6 и 6х8 мкм). У плода 6 лунных месяцев во всех ядрах гипоталамуса происходит увеличение клеток и начинают выявляться различия в клеточном составе разных гипоталамических ядер.

В среднем мозге на 4-м месяце намечаются 7 слоев в переднем двухолмии, а на 6 месяце эти слои выражены четко.

В течение 4 — 5-го месяца происходит чрезвычайно быстрый рост поверхностных частей мозжечка, что способствует развитию большого количества извилин и борозд. На 4-м месяце Fissura prima делит тело мозжечка поперек. В результате этого выделяются три основные части мозжечка: передняя, задняя и флоккуло-нодулярные доли.

Очень важным на этом этапе развития является ***миелинизация,*** которая начинается с 4-го месяца в спинном мозге и распространяется на продолговатый мозг (вестибулярная часть VIII нерва) и мозговой ствол (32).

На 6-м месяце утробной жизни у плода морфологически оформляются ***периферические рецепторы*** вестибулярного нерва — полукружные каналы и мешочки. Они достигают размеров, свойственных взрослым людям.

В первой половине беременности в момент, когда общая масса плода составляет только 10—15% от ее величины к моменту рождения, масса головного мозга составляет около 25% от ее конечного показателя. К 20-неделе внутриутробной жизни формируется практически весь аксональный материал, необходимый для осуществления нервных передач. Около 30-й недели гестации масса мозга составляет 50% от ее максимальной величины. При этом в дифференциации клеток, ответственных за нейротрансмиссию, начинается процесс формирования синаптических соединений. В области перивентрикулярного герминативного матрикса и субэпендимы активно осуществляется пролиферация клеток с образованием глиальных, эпендимальных клеток и клеточной массы, не связанной с аксонами.

N.B. Во втором триместре беременности мозг плода проходит стадию бурного роста и морфологического обособления структур. В этот период происходит пролиферация нейронов (45 день — 5 месяц) и клеточная миграция (5 месяц). В результате клеточного митоза наступает раз-

растание мозговых тканей и миграция клеток в определенные зоны мозга. Внешне мозг уже похож на мозг взрослого человека. Два полушария связаны между собой мозолистым телом. Хорошо выражены промежуточный и средний мозг, варолиев мост, мозжечок и продолговатый мозг, переходящий в спинной. Особенностью этого этапа развития является возникновение сообщения между внутренними полостями и наружной поверхностью мозга, морфологическая и функциональная зрелость вестибулярного аппарата, начинающийся процесс миелинизации, появление цитоархитектонических полей коры, извилин и борозд. При воздействии вредных факторов на этом этапе развития могут формироваться такие аномалии мозга как пахигирия, полимикрогирия, отсутствие мозолистого тела и целый ряд других аномалий, совместимых с жизнью (Рис. 1.1-5 А, Б).

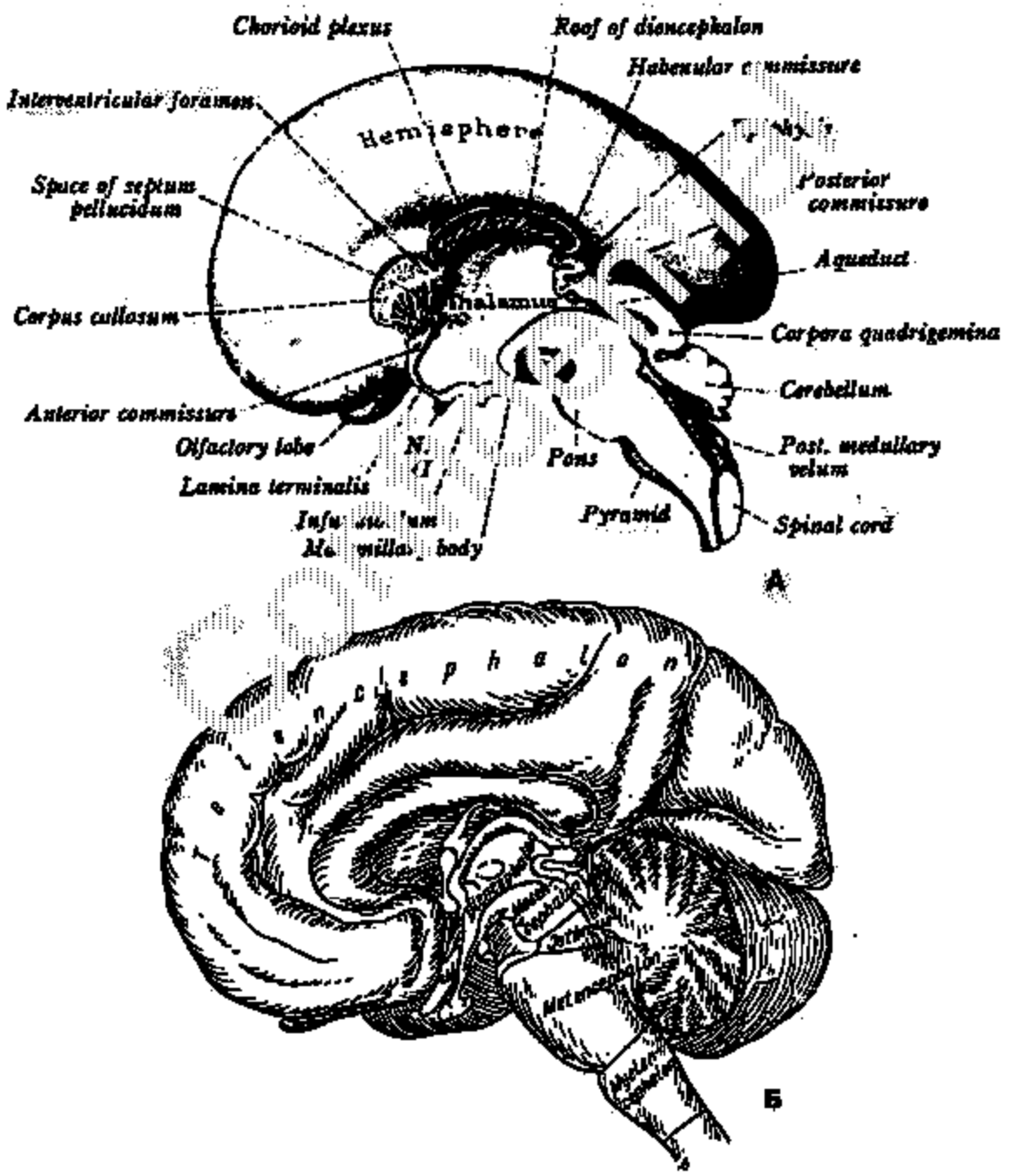


Рис. 1.1-5. Внутренняя поверхность правого полушария головного мозга (А, Б)

Развитие центральной нервной системы плода в третьем триместре беременности

На этом этапе развития выделяют две стадии: стадию ***организации*** (временной пик — 6 месяц внутриутробной жизни — несколько лет постнатальной жизни) и стадию ***миелинизации*** (временной пик — от момента рождения до нескольких лет постнатальной жизни). К этому времени на полушариях головного мозга появляется все больше извилин и борозд. Так, на 7-м месяце формируется краевая ветвь опоясывающей борозды, подтеменная борозда, а также третичные борозды в виде ямок. Одновременно с развитием борозд формируются и соответствующие извилины. На 7-м месяце значительная часть коры имеет ясное разделение на слои. Закончившие клеточное деление в пролиферативной зоне юные нейроны уже в процессе миграции переходят к следующей фазе развития — созреванию и дифференцировке. Созревание нервных клеток, заключающееся в превращении недифференцированного постмитотического нейробласта в зрелую нервную клетку, включает в себя целый комплекс процессов. Прежде всего это установление специфических ***синаптических*** связей между нервными клетками. Созревание состоит в усложнении структурной организации цитоплазмы и увеличении количества внутриклеточных органелл, обеспечивающих интенсивный ***синтез*** белков, ферментов, гликопротеинов, гликолипидов, медиаторов и других продуктов обмена. Параллельно с этим текут интенсивные морфогенетические процессы, связанные с образованием нервных отростков аксонов и дендритов, а также формирование межнейронных ***синаптических контактов.*** Эти процессы приводят к морфологической дифференцировке и возникновению специфических типов корковых нейронов; на 8 месяце появляются клетки пирамидной формы. В течение 8—9-го месяцев утробной жизни продолжается увеличение латерального коленчатого тела и ядер зрительного бугра. В последние лунные месяцы к моменту рождения клеточный состав гипоталамуса становится более разнообразным, выражены отростки клеток (28).

Второй процесс, характерный для этого этапа развития, — миелинизация. Она начинается на 4—5 месяце эмбриональной жизни и завершается к концу первого года постнатальной жизни. Как известно, первыми начинают миелинизироваться волокна задних корешков и задних канатиков спинного мозга, позже (на 6—7 месяце) мякотными оболочками покрываются волокна боковых канатиков. Позже всех миелинизируются волокна пирамидных путей (первые признаки обнаруживаются на 9 месяце утробной жизни), их миелинизация заканчивается в конце первого и в начале второго года жизни, когда ребенок начинает ходить (32).

Двигательный анализатор начинается чувствительными окончаниями в мышцах и сухожилиях. Отсюда по афферентным волокнам периферических нервов и задних спинальных корешков раздражение поступает в спинной мозг, где, не прерываясь в сегментарном аппарате, поднимается по волокнам нежного и клиновидного пучков (пучки Голля и Бурдаха) в составе заднего столба той же стороны до одноименных ядер. От клеток этих ядер аксоны второго нейрона, образуя медиальную петлю и перекрещиваясь, достигают вентральной группы ядер зрительного бугра противоположной стороны. Здесь возникают афферентные волокна третьего нейрона, которые через внутреннюю сумку идут в кору мозга и, в частности, к основным полям двигательного анализатора в прецентральной области (поле 4 и 6). От гигантских клеток Беца в слое V поля 4, а также от пирамидных клеток слоя 6, полей постцентральной, теменной и других областей коры мозга идут эфферентные волокна, входящие в состав пирамидного трак-

та. Следует иметь в виду, что к двигательному анализатору имеет отношение не только пирамидная, но и экстрапирамидная система.

Появление и обособление морфологических закладок у таких образований, как красное ядро, черная субстанция, люисово тело, наружный и внутренний членики бледного шара, хвостатое ядро, скорлупа происходит в сроки от 8 до 12 недель внутриутробной жизни.

N.B. Для третьего триместра утробной жизни характерен быстрый рост всех частей головного мозга, усложнение и углубление извилин и борозд полушарий, появление клеточной дифференцировки и созревания, первых признаков миелинизации пирамидных путей. Особенно быстрый рост и сложные морфологические изменения происходят в тех частях мозга, которые выполняют жизненно важные функции. От продолговатого мозга созревание идет через ганглии ствола и средний мозг к большим полушариям. Ко времени рождения ребенка миелинизация почти завершается в спинном мозге и в стволе мозга, достигая среднего мозга. Поэтому плод перед рождением представляет собой «стволовое» существо, не имеющее произвольных движений, лишенное еще кортикальных влияний. Тем не менее наступает послойное расположение коркового нейронов, синаптических контактов, глиальная пролиферация и дифференциация. Мозжечок во внутриутробном периоде развивается более медленно. Процесс размножения нервных клеток в мозжечке в отличие от полушарий головного мозга продолжается и первые месяцы постнатальной жизни, а словообразование в коре мозжечка завершается лишь к 9 месяцам постнатальной жизни.

При действии вредных факторов на этом этапе развития грубых пороков головного мозга не возникает. Изменения, наступающие в нервной системе, носят чаще более легкий характер и могут обнаруживаться лишь при гистологических исследованиях мозга умерших детей.

Теперь, когда в общих чертах представлено возникновение и формирование основных структур головного и спинного мозга, следует дать краткую характеристику тех систем, которые способствуют жизнедеятельности ЦНС: ликворной и кровеносной систем.

Ликворная и кровеносная системы развивающегося головного и спинного мозга

Как известно, на ранних этапах формирования центральной нервной системы (стадия мозговой бороздки и мозговой трубки) развитие головного и спинного мозга происходит в околоплодной жидкости. Она является питающей средой для клеток материнского слоя. В первом триместре беременности (конец 1-го — 2-ой месяц утробной жизни) в полости передних, второго и пятого мозговых пузырей образуются так называемые ***сосудистые сплетения.*** Они начинают секретировать ликвор, в составе которого большое количество белковых веществ и гликогена (33). Концентрация этих веществ в процессе внутриутробного развития в 20 раз превышает таковую у взрослых. Такое высокое содержание белка и гликогена в спинномозговой жидкости делает ее по-существу той ***питательной средой,*** которая так необходима для первичного синтеза белка из аминокислот для интенсивного роста мозга на ранних этапах нейроонтогенеза. Таким образом, на этом

этапе развития основная роль в снабжении развивающегося мозга пластическими материалами принадлежит не кровеносной системе, а ликвору.

К концу 2-го месяца внутриутробной жизни «ликворный» период развития больших полушарий головного мозга завершается, и в питании нервных клеток все большее значение приобретает кровеносная система (34, 22). Первые сосуды на поверхности мозга появляются на 3—4 неделе внутриутробной жизни. Они располагаются в мягко-паутинной оболочке, но уже тогда в густой непрерывной сети возникают артериальная и венозная ее часть. Кровоток в сосудах очень медленный, а кровь слабо насыщена кислородом. На 2-м месяце внутриутробной жизни начинается врастание сосудов в мозговое вещество в виде простых артерио-венозных единиц, где каждая артерия непосредственно проходит в вену. В месте их перехода друг в друга (точка роста) происходит образование новых капилляров. На материнском капилляре появляется небольшое возвышение (стадия почки) — незрелая клетка, протоплазма которой увеличена в размерах. Протоплазма, окружающая ядро, образует на периферии отростки в виде тонких усиков. На следующем этапе роста мозгового капилляра почка превращается в полип (вторая стадия), передний конец которого утолщен, а отростки становятся более длинными. Следующее превращение растущего капилляра состоит в увеличении его длины и приближении к другому сосуду. Отростки (усики) присасываются к стенке сосуда и сливаются с ним.

У плода на 5 месяце утробного развития (21,5—23 см длины) передняя, средняя и задняя мозговые артерии представляют собой самостоятельные сосуды с выраженными разветвлениями. Стволик передней мозговой артерии располагается на медиальной поверхности мозга над мозолистым телом. Веточки ее, достигнув внутреннего края полушария, переходят через него и идут в нисходящем направлении по наружной поверхности мозга. Средняя мозговая артерия, выходя из сильвиевой ямки, веерообразно расходится по наружной поверхности мозга; задняя мозговая артерия располагается в затылочной области.

От первичных крупных ветвей передней, средней и задней мозговых артерий отходящие ветви соединяются между собой и образуют крупные петли. Таким образом, на 5-м месяце внутриутробной жизни имеется двуслойная артериальная сеть, располагающаяся в субарахноидальном пространстве над поверхностью мозга. Внутримозговые артерии отходят от обращенной к мозгу поверхности сосудов. Ветви передней, средней и задней мозговой артерии соединяются между собой путем анастамозов.

N.B. При этом в зонах смежного кровоснабжения создаются наиболее благоприятные условия для перемещения крови в различных направлениях при нарушениях ее нормальной циркуляции в одной из трех основных артерий мозга. Это объясняется тем, что в смежной области находятся более крупные анастомозы и здесь легче происходит переключение на коллатеральное кровоснабжение из другой мозговой артерии.

Наряду с этим, в случаях нарушений кровоснабжения мозга, связанного со сдавлением сосудов шеи новорожденного (обвитие пуповиной) наихудшие условия питания мозга наступают в зоне ***смежного кровообращения.*** На 6-м месяце внутриутробной жизни происходит процесс редукции артериальных петель, что ведет к ***обособлению*** отдельных артерий. В то время как в зонах коллатерального кровоснабжения артериальная сеть сохраняет свое мелкопетлистое строение.

Кровоснабжение спинного мозга отличается тем, что к нему кровь поступает не по четырем артериям, как к головному мозгу, а по ***многим*** сосудам. Две позвоночные артерии дают начало трем артериальным трактам, идущим по всей длине спинного мозга. Таким же образом вены, выходя из мозгового вещества, сливаются на его поверхности в венозные тракты. Особенность циркуляции крови в спинном мозгу состоит в том, что активно функционирующие мотонейроны передних рогов ***интенсивно*** снабжаются кровью. Строение венозной системы таково, что она обеспечивает ***быстрое*** отведение продуктов обмена через центральные вены на поверхность мозга и далее отток в корешковые вены и венозные сплетения позвоночника. Эта изолированная система оттока значительно снижает возможности коллатерального кровообращения, что может быть причиной гибели мозгового вещества в вентральной части мозга при нарушениях кровообращения (35).

Особого внимания заслуживают детали кровоснабжения в сосудистых сплетениях боковых, третьего и четвертого желудочках мозга. Кровоснабжение этих зон осуществляется передними и задними наружными хориоидальными артериями, венозный отток происходит во внутренние мозговые вены и в вены основания мозга. Во внутриутробном периоде развития капилляры сосудистых сплетений отличаются своим большим диаметром, вследствие чего ток крови в них ***замедленный,*** что создает благоприятные условия для поступления питательных веществ.

Современные концепции нейроонтогенеза

Теперь, когда нами в общих чертах прослежен процесс формирования центральной нервной системы в течение внутриутробной жизни, необходимо обсудить современные концепции о механизмах последовательного и целенаправленного хода нейроонтогенеза.

Современные концепции развития нервной системы в процессе эмбриогенеза

В течение многих десятилетий внимание исследователей и научных коллективов приковано к изучению процессов развития организма с момента образования зиготы в результате слияния сперматозоида с яйцом и до превращения оплодотворенного яйца во взрослую особь. Процесс образования нервной системы сопряжен с возникновением большого количества клеток и созданием сложных структур и их взаимодействия. При изучении индивидуального развития организма удалось установить, что на самых ранних стадиях эмбриогенеза клетки зародыша являются однотипными и практически ничем не отличаются друг от друга (стволовые клетки). В них содержатся лишь общие органоиды (митохондрии, эндоплазматическая сеть, аппарат Гольджи) и им свойственны общие для всех клеток функции (питания, размножения, роста и движения). Эта однотипность клеточных элементов на стадии раннего эмбриогенеза подтверждается тем, что при пересадке (трансплантации) отдельных клеток из одного элементарного зачатка в другой они начинают развиваться в совершенно другом направлении. Так, стволовые клетки, пересаженные в нервную систему в последующем превращаются в нейроны. Эта способность утрачивается спустя короткое время и после завершения стадии гаструляции, т.к. все клетки приобретают сугубо специфические признаки, свойственные для конкретного органа и при транс-

плантации из одной эмбриональной закладки в другую уже сохраняют направление своего развития. Это свойство стволовых клеток в последние годы пытаются использовать при нейротрансплантации.

Детальные экспериментальные исследования убеждают, насколько сложен и специфичен весь ход эмбрионального развития. Исследователи пришли к выводу, что для воспроизведения этого процесса биологического развития должна существовать конкретная и четкая ***генетическая программа*** и способ ее реализации (36, 37, 38, 39, 40, 41, 42). Одним из главных условий функционирования считаются ее ***устойчивость и специфичность.*** При этом в основе развития лежит каскадный принцип осуществления генетической программы, суть которого состоит в том, что вещества, синтезированные на предыдущих стадиях, депрессируют гены последующих этапов. Таким образом, каждый ген вступает в действие на определенной стадии и контролирует индивидуальное развитие, начиная с самых ранних его стадий. Суть этого контроля состоит в том, что различные стадии онтогенеза ***контролируются*** разными (!) генами, в результате чего и происходит дифференцировка клеток.

Регуляция генной активности на ранних этапах эмбриогенеза, а также в период гисто- и органогенеза осуществляется как на уровне транскрипции, так и на посттранскрипционном уровне, который может включать инактивацию и РНК, изменение скорости ее транспорта и деградации, скорости инициации и снятия полипептидных цепей с рибосом, а также ряда других, посттрансляционных процессов (43, 44).

О последовательности депрессии генов в ходе органогенеза известно, что в оплодотворенной яйцеклетке — зиготе — гены не активны. На ранних стадиях (моруле, бластуле) депрессируются гены, контролирующие процессы размножения клеток и общего метаболизма. Со стадии гаструлы активируются тканеспецифические гены, определяющие синтез тканеспецифических белков и дифференцировку тех или иных типов клеток. По ходу последующего развития зародыша начинает функционировать все большее количество генов. Особенно большая генная ***активность*** приходится на период ***органогенеза.***

Таким образом, генетический контроль на разных стадиях развития имеет свои особенности. Сначала в ходе эмбриогенеза депрессируются гены, контролирующие размножение и процессы общего метаболизма клеток и получившие название гены «домашнего хозяйства». На стадии гаструлы активируются гены, детерминирующие образование ***стволовых клеток.*** В период гисто- и органогенеза депрессируют гены, которые контролируют синтез белков, специфичных для тех или иных клеточных структур.

Для понимания биологии развития нервной системы помимо генетического аспекта проблемы, огромное значение принадлежит современным проблемам нейроонтогенеза, которые включают в себя: молекулярные механизмы процессов детерминации и дифференцировки нервных клеток, рост нервных отростков и образование нервных связей и др. Многие исследователи, изучавшие нейрогенез, считали необходимым выделить главную особенность развивающейся нервной системы. Она состоит в том, что она начинает функционировать ***задолго*** (!) до наступления зрелости и на ***минимуме*** своих возможностей. В процессе своего развития нервная система претерпевает сложнейшие превращения, складывающихся в последовательную цепь ***взаимосвязанных*** событий. Главными среди них можно назвать пролиферацию, миграцию, дифференцировку и гибель клеток, процессы роста нервных отростков, синаптогенез, формирование клеточных агрегатов и стабилизацию нервных связей. Все эти пертурба-

ции, как уже указывалось, входят в генетическую программу развития и являются проявлением ***специфического генотипа.*** В результате чего не только образуется огромное количество клеток, но и различных их типов. В процессе дифференцировки большая роль принадлежит межклеточному взаимодействию и существованию таких процессов как ***индукция,*** узнавания и адгезии, которые не только определяют детерминацию потенций нейроэпителиальных клеток, но и направленный рост аксонов и образование специфических нервных связей.

В ходе нейрогенеза, естественно, выделяют определенные этапы развития. Согласно современным представлениям формирование нервной системы начинается на очень ранних стадиях развития зародыша. Так, на стадии ранней гаструлы происходит образование бластопора. В процессе гаструляции наступает дифференцировка эктодермы. На следующей стадии зародышевого развития — нейруляции — как уже отмечалось ранее, образуется нервная трубка. В результате неравномерности скорости деления и миграции нейробластов из вентрикулярной зоны возникают изгибы нервной трубки и формирование в ее отделах мозговых пузырей. Интенсивная пролиферация нейроэпителиальных клеток, выстилающих стенки мозговых пузырей, и последующая их миграция способствует образованию нервных и глиальных клеток для всех отделов головного мозга.

Доказано, что каждая клетка нервной системы является ***носителем позиционной информации,*** т.е. четко знает свое место в структуре строящейся нервной системы. Это значит, что каждая нервная клетка занимает определенное положение по отношению к анимальному и вегетативному полюсам зародыша, а также по отношению к соседним с ней нейроэпителиальным клеткам. При этом на этой стадии развития очень велико значение ***межклеточного взаимодействия.*** Так, например, на стадии бластулы и ранней гаструлы каждая из клеток нейроэпителия обладает весьма большими ***потенциями.*** Однако эта потенция в присутствии других клеток подавляется, и последующий ход развития клеток нейроэпителия определяется их положением в нервной пластинке. В связи с этим известно, что раньше других процесс митоза нейронов заканчивается в спинном мозге, позже — в продолговатом мозге и стволе, позже всего заканчивается митоз нейробластов, формирующих неокортекс. Пролиферация же основной массы нервных клеток заканчивается в пренатальный период онтогенеза. Исключением являются мелкие гранулярные клетки зубчатой фасции гипокампа, мозжечка и обонятельной луковицы. Известно, что число клеток каждого типа в каждом из отделов ЦНС остается довольно ***стабильным.*** Эта стабильность поддерживается за счет двух основных факторов — числа возникших клеток и гибели части нервных клеток в процессе развития.

Подавление пролиферации нервных клеток осуществляется особыми веществами, получившими название кейлонов (видоспецифичные белки и гликопротеиды).

Генетическая программа развития нервной системы определяет и основные закономерности нейроонтогенеза. К ним относят:

- Каждый тип нейронов возникает в строго определенное время эмбриогенеза;
- Различные нервные центры формируются из клеток, возникающих в разное время. Это относится как к послойным структурам (кора больших полушарий, бугры четверохолмия и др.), так и к ядрам;
- Имеется четкая тенденция более раннего возникновения крупных длинноаксонных клеток. Мелкие клетки возникают и начинают дифференцироваться позже. Более того, гранулярные клетки мозжечка, гипокампа и обонятельных луковиц продолжают митотическое деление и на ранних этапах постнатальной жизни;

• Раньше других возникают некоторые типы клеток ствола и спинного мозга, позже — клетки неокортекса;

• Рождение нервных клеток начинается примерно с половины периода внутриутробного развития и заканчивается к моменту рождения.

Что касается процессов глиогенеза, то считается, что клетки первичного нейроэпителия, представляющие собой гомогенную популяцию, являются предшественниками для возникновения как нейронов, так и глиальных клеток. Однако глиогенез начинается несколько раньше нейрогенеза (в раннем периоде эмбрионального развития), но продолжается дольше, распространяясь на постнатальный период.

Очень ответственным моментом формирования нервной системы является процесс ***созревания и дифференцировки*** нервных клеток. Суть дифференцировки состоит в том, что возникающие разнообразные типы нервных клеток отличаются друг от друга биохимическими, морфологическими и физиологическими особенностями, а также их локализацией в нервной системе. Основным механизмом клеточной дифференцировки являются ***биохимические*** процессы и, в частности, синтез специфических макромолекул — белков, гликопротеинов, энзимов и медиаторов, характерных только (!) для этих клеток и способствующих установлению связей конкретного нейрона с другими нейронами.

Основным механизмом клеточной дифференцировки и интегральной деятельности нейрона являются биохимические процессы внутринейрональных преобразований химически гетерогенных возбуждений различного качества. Эта «химическая» гипотеза послужила мощным стимулом экспериментального изучения метаболических процессов, что привело к переводу всей проблемы интегративной деятельности нейрона на ***молекулярный уровень*** исследования. В разработке этого направления были достигнуты определенные успехи: определены биологически активные вещества в качестве универсальных регуляторов клеточного метаболизма. Среди них были выделены:

- Циклические пуриновые нуклеотиды;
- Простагландины — соединения липидной природы;
- Ионы кальция;
- Мозгоспецифические белки и олигопептиды.

Нейротрофины:

- ***Фактор роста нервов*** обладает трофическим воздействием на нейроны паравертебральных симпатических и сенсорных ганглиев периферической нервной системы, играет исключительно важную роль в процессах созревания, дифференцировки и поддержания жизнедеятельности холинергических нейронов базальных ядер переднего мозга, включая хвостатое ядро и путамен. Его роль особенно важна на ранних этапах развития организма.
- ***Мозговой нейротропный фактор*** оказывает воздействие на ГАМКергические нейроны переднего и промежуточного мозга, дофаминергические нейроны черной субстанции, нейроны ретинального ганглия, гиппокамп, а также мотонейроны.
- ***Нейротрофин – 3*** оказывает сходное воздействие на многие группы нейронов – дофаминергические и ГАМКергические нейроны среднего мозга, нейроны гиппокампа и мотонейроны спинного мозга.
- ***Нейротрофин – 4/5*** по своим действиям похож на мозговой нейротропный фактор.

- ***Цилиарный нейротрофический фактор*** – его трофический эффект частично распространяется и на нейроны, чувствительные к действию нейротрофинов. Уровень его продукции значительно возрастает после повреждения. Воздействует на нейроны цилиарного ганглия, симпатические нейроны переднего мозга и мотонейроны спинного мозга.
- ***Глиальный нейротрофический фактор*** способствует созреванию и дифференцировке культивированных эмбриональных дофаминергических нейронов среднего мозга. Влияние его строго специфично и не затрагивает ГАМК- и серотонинергические нейроны.

Эти и другие биологически активные вещества выполняют функции ***универсальных регуляторов*** клеточного метаболизма, играя исключительно важную роль в деятельности как отдельных нервных клеток, так и мозга в целом. Очень важной особенностью дифференцирующихся клеток является смена синтезируемых в клетке белков. Большую роль в дифференцировке нервной ткани в период эмбрионального развития отводят так называемым ***нейротрофинам*** и прежде всего нервному фактору роста (НФР) аксонов (45). Считают, что НФР имеет широкий диапазон влияния на интенсивность роста аксонов спинальных ганглиев, участвует в стабилизации и поддержании функций симпатических и сенсорных нейронов. В ранний постнатальный период НФР действует как фактор выживания аксонов, избыток же НФР предотвращает гибель нейронов. Трофическое действие НФР обусловлено тем, что он не только регулирует, но и стимулирует синтез РНК и некоторых специфических белков.

О существовании нейтрофинов стало известно более 40 лет тому назад при экспериментальных исследованиях, изучавших гибель нейронов. В настоящее время количество идентифицированных нейротрофических факторов постоянно увеличивается (см. стр. 27). Считают, что нейротрофины воздействуют на связь и активацию специфических клеток-рецепторов на поверхности. Активированные рецепторы инициируют каскад внутриклеточных реакций, в результате чего индуцируется ген-экспрессия и происходят изменения в нейронной морфологии и дифференциации. В связи с этим нейротрофины относят к ***регуляторам*** нейронального развития.

N.B. Очень важной особенностью нейтрофинов, которая в последние годы привлекла к себе внимание клиницистов, является то, что нейротрофины, относящиеся к полипептидам, действуют на поврежденную нервную систему. Этот эффект отмечен как in vitro, так и in vivo, в связи с чем их пытаются применять при лечении нейрональных дисфункций при периферической нейропатии у экспериментальных животных, при болезнях двигательного нейрона и нейродегенеративных заболеваниях (47, 48, 49). При повреждениях нервной ткани происходит появление нейротрофических факторов вокруг очага повреждения, в спинномозговой жидкости и в крови, что способствует процессам репарации (50).

Таким образом, за относительно короткий период внутриутробного развития происходит формирование чрезвычайно сложной, многофункциональной системы — центральной нервной системы. Наилучшим объяснением этого процесса до сих пор служит теория системогенеза (51, 52), которая рассматривает «роль нейрона как узлового пункта, связывающего непрерывные превращения на молекулярном уровне с их архитектурными взаимоотношениями в целостной деятельности мозга».

В функционировании нейронов большая роль принадлежит внутриклеточному и внеклеточному содержанию кальция. Снижение внеклеточной или повышение внутриклеточной концентрации свободных ионов кальция может приводить к ***дегенерации нейронов.*** В сохранении гомеостаза Са в нейронах играют значительную роль Ca^{2+}-связывающие белки: Ca^{2+}-зависимый белок — регулятор калмодулин и парвальбумин. Калбиндин имеет высоко избирательное распределение и обнаруживается в ряде нервных клеток (клетки Пуркинье, допамино-содержащие нейроны нигростриаторного пути, пирамидные и каемчатые клетки гиппокампа (46).

N.B. Повышение уровня свободного Ca^{2+} в цитоплазме нейронов играет немаловажную роль в повреждениях головного мозга после ишемических и гипогликемических эпизодов. При этом нарушается сложная система удаления Ca^{2+} в нейронах за счет поглощения в митохондриях, в эндоплазматическую сеть, связывания белками в цитоплазме и транспорта (выноса) через поверхностную мембрану.

Критические периоды развития головного мозга

Созревание мозга происходит согласно определенной пространственно-временной программе, направленной на достижение необходимого клеточного состава мозга и организацию клеточных элементов в отдельные структурные единицы. Эта программа предусматривает также установление контактов нервных клеток как в их непосредственном микроокружении, так и на большом расстоянии посредством нервных волокон. При этом структурные и функциональные проявления наступают в результате определенных ***химических*** процессов, для которых характерны свои ***критические*** периоды (Рис. 1.1-6).

При систематике врожденных нарушений развития большое значение придается месту и времени повреждения, а также характеру вредного воздействия. Место повреждения может быть различным, т.к. существует иерархия построения головного мозга в процессе эмбриогенеза. В качестве нарушений развития на клеточном уровне могут быть хромосомные дефекты — геномные и хромосомные мутации. Субклеточные нарушения находятся в молекулярно-биологической сфере. При этом основную роль играют точечные мутации, приводящие к генным болезням.

Время повреждения может быть различным: в прогенезе, бластогенезе, эмбриогенезе или фетогенезе. Гаметопатия считается важнейшим нарушением прогенеза в общем генерационном цикле человека (бластопатий, эмбриопатий и фетопатий).

Таким образом, возникновение тех или иных дефектов развития у новорожденных зависит не столько от природы повреждающего агента, сколько от времени его действия (периоды эмбриогенеза). Так, при воздействии вредных факторов на 23—28 день (дорзальная индукция), когда происходит образование нервной пластинки и обособление головного и спинного мозга, возникают такие грубые пороки развития как анэнцефалия, энцефалоцеле, миеломенингоцеле. При сроке воздействия на 30—42 дни гестации (вентральная индукция), когда обособляется передний мозг, обонятельные луковицы, церебральные гемисферы, боковые желудочки и базальные ганглии, может возникать так называемая голопрозэнцефалия. Она проявляется в аномалиях развития полушарий головного мозга, базальных ганглиев, мозговых извилин, желудочковой системы мозга. *При сроке гестации 45 дней — 5 месяцев* (пролиферация нейронов), когда происходит клеточный митоз и разрастание

Этапы внутриутробного развития мозга	23—28-й день 	30—42-й день 	45 дней—3 мес. 	5 мес. 	6 мес. — новорожден. 
Нейроморфологическая характеристика эмбриональных стадий развития мозга	**Дорзальная индукция.** Образование нервной пластинки, обособление головного и спинного мозга	**Вентральная индукция.** Обособляются: передний мозг, обонятельные луковицы, церебральные гемисферы, боковые желудочки, базальные ганглии	**Пролиферация нейронов.** Клеточный митоз и разрастание тканей	**Клеточная миграция.** Миграция клеток в определенные зоны мозга	**Организация.** Послойное расположение корковых нейронов, синаптических контактов, глиальная пролиферация и дифференциация
Болезни нервной системы	Грубые пороки развития: — анэнцефалия — энцефалоцеле — миеломенингоцеле	Голопрозэнцефалия (аномалии развития полушарий, базальных ганглиев, мозговых извилин, желудочковой системы)	Истинная микроцефалия, макроцефалия, семейные заболевания, хромосомные заболевания, тератогенные повреждения	Пахигирия, полимикрогирия, гетеротопия, отсутствие мозолистого тела, неврологические нарушения, совместимые с жизнью	Умственная отсталость, сочетанные повреждения, перинатальные инсульты
Пренатальная диагностика			8—26 нед — УЗ-обследование — биопсия хориона — амниоцентез — кариотипирование — α-фетопротеин и др. — кордоцентез	II триместр	III триместр
				Те же исследования с точностью диагностики до 100%	
Неонатальная диагностика					Нейросонография, метод вызванных потенциалов и др.

Рис. 1.1-6. Критические периоды развития головного мозга и характер его врожденных аномалий

тканей мозга, возможно формирование истинной микро- или макроцефалии, хромосомных и тератогенных повреждений. Воздействие вредных факторов на 5 месяце гестации (клеточная миграция) в результате изменения клеточной миграции в определенные зоны мозга (например, кору) возможно возникновение таких нарушений развития мозга как пахигирия, полимикрогирия, гетеротопия, отсутствие мозолистого тела, возникновение неврологических нарушений, совместимых с жизнью. И, наконец, при сроке воздействия 6—9 месяцев гестации (стадия организации), когда происходит послойное расположение корковых нейронов, синаптических контактов, глиальной пролиферации и дифференциации, возможно возникновение таких нарушений, которые способствуют возникновению умственной отсталости, сочетанных повреждений и перинатальных инсулитов, т.е. таких состояний, когда мозг не способен перенести естественные нагрузки, связанные с актом родов.

N.B. Возникновение новой жизни сопряжено с преодолением большого количества опасных ситуаций. Конечный эффект определяется тем, насколько велики защитные силы материнского организма и организма развивающегося эмбриона и плода.

Завершая краткую характеристику внутриутробного развития ЦНС следует выделить ряд особенностей, свойственных для мозга новорожденных детей.

Нервная система новорождённого ребенка

Миелинизация проводящих путей

У новорожденного ребенка головной и спинной мозг уже достаточно высоко развиты и обладают значительными функциональными способностями. Средний вес мозга доношенного ребенка колеблется в пределах 370—390 г, т.е. составляет 10—12% от массы тела, тогда как у взрослых он составляет 2%. Однако к моменту рождения степень зрелости отдельных структур ЦНС оказывается неодинаковой. Онто- и филогенетически наиболее старые образования представляются более зрелыми. Раньше всего миелиновой оболочкой покрываются периферические нервы, потом волокна спинного и стволовой части головного мозга, далее мозжечок, затем волокна мозговых полушарий. Ассоциативные волокна миелинизируются позже всех систем ЦНС. У новорожденных детей миелинизирована основная масса волокон спинного мозга, обонятельные тракты, черепно-мозговые нервы, волокна медиальной петли, медиального продольного пучка, вестибуло-спинального тракта, мамиллотегментального тракта. В то время как кортикоспинальные и руброспинальные волокна больших полушарий в основном не миелинизированы. Дифференцировка слоев коры, хотя и имеет окончательную форму, но ее толщина наполовину меньше толщины взрослого человека. Она отличается не делением на поля, а дифференцировкой и величиной нервных клеток. К моменту рождения спинной мозг и его основные проводящие пути оказываются миелинизированными (tractus spino-thalamicus, tractus spino-cerebellaris, tractus vestibulo-spinalis). Миелинизированы также в большей или меньшей степени и пути мозгового ствола и продолговатого мозга (fascilus longitudinalis medialis). За счет этих проводящих путей и осуществляется связь с вестибулярным аппаратом, координация движения глаз, головы, туловища и конечностей (20).

Кровоснабжение головного мозга

К моменту рождения сосудистая система головного мозга новорожденного имеет все внешние признаки, характерные для взрослого человека.

Артериальная система кровоснабжения мозга (Рис. 1.1-7)

Снабжение головного мозга кровью осуществляется 4 артериями: 2 внутренними сонными (aa. carotis intern) и 2 позвоночными (aa.vertebralis). Левое полушарие мозга находится в несколько лучших условиях кровоснабжения, чем правое. Это связано с тем, что левая сонная артерия отходит непосредственно от дуги аорты. Необходимо также отметить некоторые возрастные особенности сосудистой артериальной сети мозга. Известно, что сосуды, располагающиеся на поверхности мозга в мягкой мозговой оболочке и получающие кровь из разных источников, обладают большим количеством анастомозов. Особенно велико их количество у плода и новорожденного. По мере роста ребенка происходит их уменьшение. Возможно, этой особенностью строения кровеносной сети можно отчасти объяснить отсутствие у новорожденных четко очерченных неврологических симптомов или синдромов при поражении определенных мозговых артерий. Большие возможности коллатерального кровоснабжения способствуют в значительной мере компенсации наступающих местных расстройств кровообращения.

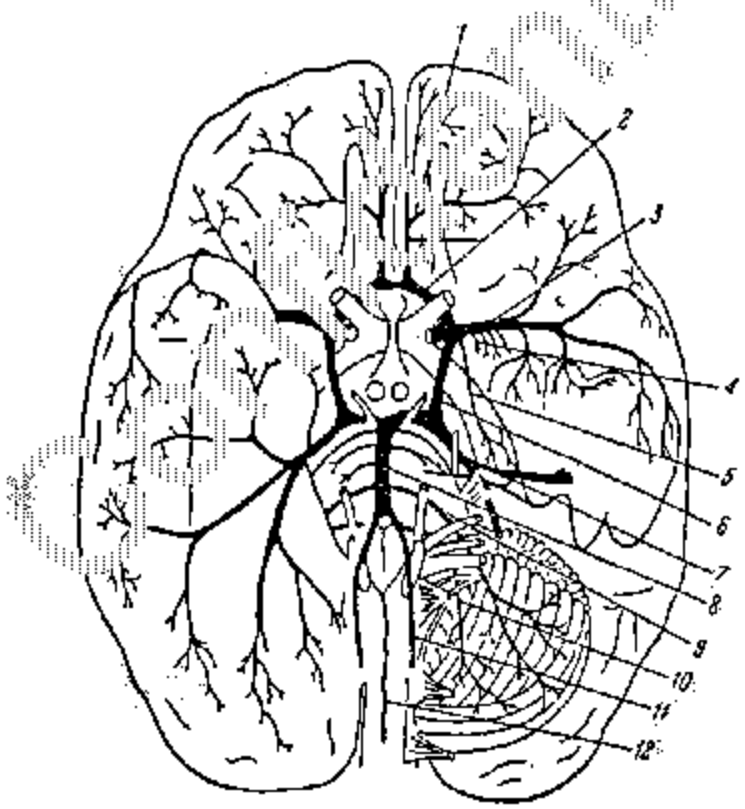


Рис.1.1-7. Артерии основания головного мозга

1 — передняя мозговая артерия
2 — передняя соединяющая артерия
3 — средняя мозговая артерия
4 — подкорковые артерии
5 — артерия к сосудистому сплетению
6 — задняя соединительная артерия
7 — задняя мозговая артерия
8 — основная артерия
9 — средняя мозжечковая артерия
10 — нижняя задняя мозжечковая артерия
11 — позвоночная артерия
12 — передняя артерия спинного мозга (слева мозжечок удален)

Венозная система мозга (Рис. 1.1-8)

Вены мозга принято делить на поверхностные и глубокие. В отличие от артериальной, венозная сеть имеет большее количество анастомозов, что благоприятствует развитию коллатерального кровообращения. Особенностью венозной системы мозга является то, что мозговые вены непосредственно переходят в так называемые венозные синусы. Они образуются за счет дупликатуры твердой мозговой оболочки. В отличие от вен, их стенки неподатливые и плотные, просвет их зияет. Такое строение венозных синусов способствует свободному и быстрому прохождению крови внутри черепа. Однако не спадающие стенки синусов могут быть и неблагоприятным фактором при таких патологических состояниях, как, например, травма черепа с повреждением сосудов. Мозговые вены и синусы твердой мозговой оболочки имеют многочисленные анастомозы не только с венами и друг с другом, но и с диплоэтическими венами, и даже венами скальпа. Отмеченные особенности венозной системы мозга важны для понимания клиники некоторых патологических состояний, связанных с нарушениями мозгового кровообращения. Быстрое созревание венозной системы на поверхности полушарий головного мозга у недоношенных детей способствует возникновению у них условий для быстрой циркуляции крови, насыщенной кислородом.

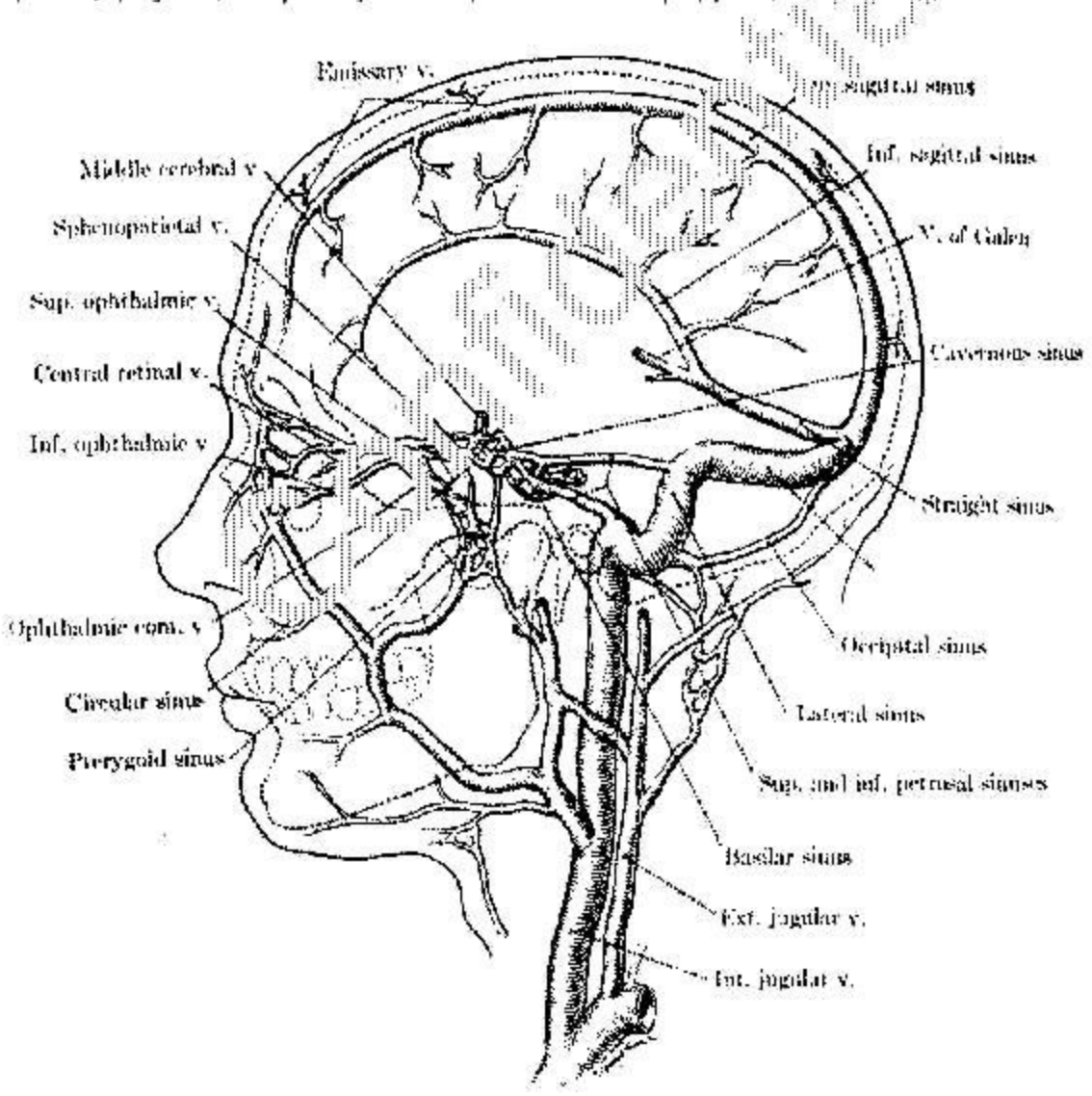


Рис. 1.1- 8.Венозная система головного мозга

Механизмы регуляции мозгового кровотока у новорожденных детей

Кровоснабжение головного и спинного мозга осуществляется сложной сосудистой системой, нарушение регуляции деятельности которой вызывают расстройства кровообращения, разнообразные по форме, степени выраженности и характеру обусловившего их патологического процесса.

Регуляцию кровотока в головном мозге осуществляют рефлексогенные зоны виллизиева круга и магистральных сосудов. Внутренняя сонная, позвоночная, основная артерии и интрацеребральные сосуды имеют обильную иннервацию, посредством которой в ответ на раздражение ангиорецепторов (хемо- и барорецепторов) происходит рефлекторное сокращение и расширение сосудов с изменением скорости кровотока. Для обеспечения нормального кровотока в мозге необходим определенный уровень общего артериального давления крови. Экстракраниальная регуляция мозгового кровообращения осуществляется следующим образом:

а) Рефлекторно с аортально-синокаротидной зоны – при повышении общего артериального давления понижается давление в мозговых сосудах, а при понижении общего давления оно повышается;

б) Хемо- и терморецепторные импульсы, воздействуя на каротидный синус, вызывают прессорные и депрессорные вазомоторные реакции сосудов головного мозга, обуславливающие увеличение содержания углекислоты и уменьшение кислорода, изменение кислотности и температуры крови. Мозговое кровообращение поддерживается общей гемодинамикой, зависящей от деятельности сердца.

Внутричерепные артерии находятся в состоянии тонического сокращения, объем и скорость кровотока в них изменяются в связи с деятельностью сердца и дыхательной системы. Состояние внутричерепных вен зависит от венозного давления в синусах твердой мозговой оболочки. На регуляцию мозгового кровообращения также оказывают влияние рефлексы с интерорецепторов твердой мозговой оболочки и вестибулярные рефлексы. Центры вазомоторной регуляции находятся в мозговом стволе (ретикулярная субстанция продолговатого мозга, варолиева моста и среднего мозга) и гипоталамической области.

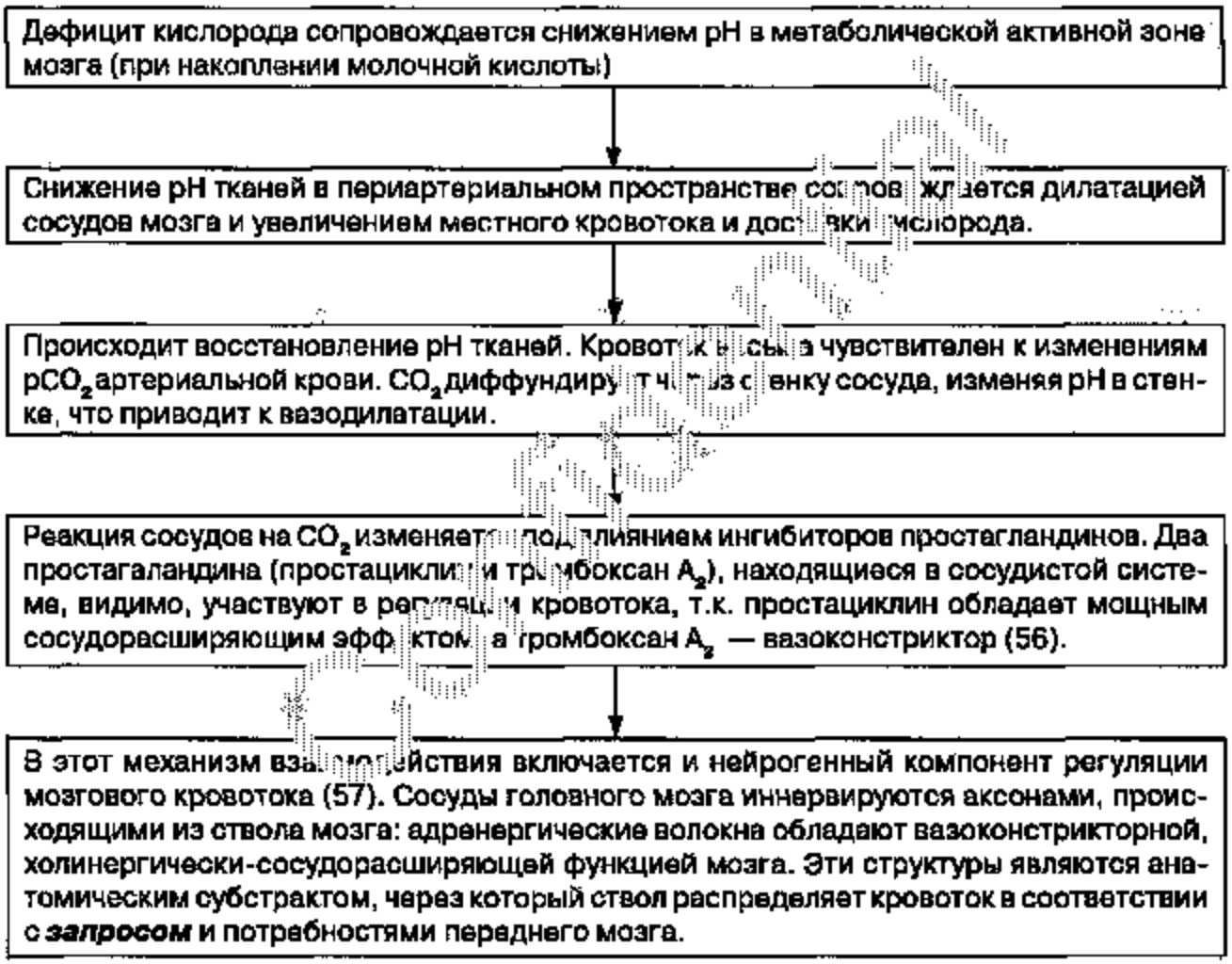
Сужение мозговых сосудов осуществляется при участии симпатических постганглионарных волокон, идущих от звездчатого и верхнего шейного симпатических ганглиев и от симпатического сплетения внутренних сонных и позвоночных артерий.

Особенности кровоснабжения мозга объясняют некоторые стороны патологии мозгового кровообращения. Общая масса внутричерепного содержимого (мозговое вещество, артериальная кровь, венозная кровь и спинномозговая жидкость) постоянна. Приток артериальной крови — важный фактор поддержания постоянства внутричерепного давления. Изменение кровенаполнения мозга сказывается на давлении спинномозговой жидкости. При расширении мозговых сосудов и затруднении оттока венозной крови из черепа давление спинномозговой жидкости повышается, а при спазме мозговых сосудов — понижается. Между венозным и ликворным давлением существует взаимосвязь. При повышении венозного давления повышается давление в спинномозговой жидкости. При венозном застое развивается ликворная гипертензия.

Потребление головным мозгом кислорода и глюкозы обеспечивается скоростью мозгового кровотока и емкостью сосудистого мозгового русла. Достаточный мозговой кровоток обеспечивает нормальный обмен веществ в мозге. Ско-

рость мозгового кровотока зависит от состояния общей гемодинамики, общего венозного давления и, особенно, от разности между артериальным и венозным давлением в черепе. Имеет значение сопротивление, оказываемое мозговому кровотоку в артериях при изменении внутричерепного давления, повышением вязкости крови и морфологических нарушениях мозговых сосудов. Играет роль также биохимический и газовый состав крови. Скорость кровотока в мозге зависит от разницы артериального и венозного давления и сосудистой емкости.

Величина кровотока в развивающемся мозге варьирует в разных его отделах: белое вещество → кора головного мозга → ствол мозга. Кровоток увеличивается в процессе онтогенеза, и эти изменения особенно четко выражены в мозговых полушариях (53, 54). Состояние церебрального кровотока в большей мере определяется местным метаболическим запросом — явление «физиологической сцепленности» (55). Предполагается следующий механизм реализации:



Разные отделы мозга характеризуются различными темпами созревания и различной метаболической активностью, о чем свидетельствуют метаболические карты. Известно, что гиперкарбия ведет к увеличению кровотока, это особенно заметно в спинном мозге и в стволе головного мозга и менее выражено в белом веществе и коре. В то же время гипоксия на фоне нормокарбии вызывает изменения кровотока и более всего в стволе мозга. Гипоксия, видимо, вызывает нарушение корреляции: мозговой кровоток — обмен веществ (58). При этом мозг новорожденного ребенка располагает таким механизмом, который направлен на сохранение кровотока в стволе.

Функционирование головного мозга

На протяжении всего онтогенетического развития прослеживается тесная взаимосвязь структуры и функции мозга. Так, например, зрительный анализатор начинает функционировать сразу же после рождения, т.к. к этому моменту его строение в значительной мере подготовлено к деятельности. Корковая зона, наиболее тесно связанная с анализом и синтезом слуховых сигналов, развивается раньше других участков коры височной области. В пренатальном онтогенезе наблюдается резкое увеличение размера поверхности коры височной области от 8 до 10 лунных месяцев, т.е. непосредственно перед рождением ребенка. Существует мнение, что этот период является решающим для подготовки плода к рождению и его нервная система, в частности, слуховой анализатор, приобретает структуру, способную воспринять звуковые раздражения.

N.B. Это послужило поводом для создания и внедрения селективного скрининга новорожденных, относящихся к группе повышенного риска по развитию тугоухости и глухоты.

Доказано, что кора больших полушарий начинает функционировать с момента рождения ребенка. Об этом красноречиво свидетельствуют результаты электроэнцефалографических исследований во время сна и бодрствования, характер ответных реакций на афферентные стимулы. Более того, нервные элементы коры больших полушарий способны продуцировать, хотя и кратковременную, но синхронизированную электрическую активность. При этом отмечается как генерализованные изменения электрической активности, обусловленные возбудителем подкорковых неспецифических структур мозга, так и локально вызванные ответы, свидетельствующие о поступлении сигнала в кору больших полушарий по специфическому афферентному пути (12, 59).

N.B. Таким образом, главная особенность развивающейся нервной системы состоит в том, что она начинает функционировать задолго до наступления зрелости и осуществляет это при минимуме своих возможностей. Развитие и становление нервной системы следует рассматривать как сложнейшую цепь превращений и взаимосвязанных событий. Они складываются из процессов пролиферации, миграции, дифференцировки и гибели клеток, роста нервных отростков, синаптогенеза, формирования клеточных агрегатов и стабилизации нервных связей. В основе этих превращений лежит проявление специфического генотипа, выражающегося в смене синтеза определенных белков и приводящего к образованию различных типов нервных клеток и к сложнейшим морфогенетическим процессам.

Высказывается предположение, что нейрон на ранних стадиях своего развития может выполнять функции, близкие к дефинитивным. Это связывают с рядом приспособлений и, прежде всего, с ***феноменом избыточности,*** при котором число возникающих нейронов значительно превышает таковое у взрослого человека. Массовая гибель нервных клеток, происходящая в период образования, наступает за счет тех нейронов, которые не смогли установить эффективных синаптических связей. «Состязание» нейронов приводит к процессу отбора нервных связей и упорядоченности нервных сетей, усилению эффективности передачи, переработки и приема сигналов, и функционирования на ранних стадиях развития (9).

До недавнего времени поведенческим характеристикам и познавательным процессам у новорожденных детей не уделялось должного внимания. При этом недооценивалась способность новорожденных к восприятию окружающей среды и ее познания через опыт. Считалось, что ребенок не способен ощущать вкус жидкостей, запахи, зрительные и слуховые возможности резко ограничены. Эти представления в последние годы подверглись пересмотру. В настоящее время известно, что новорожденные четко дифференцируют вкусовые ощущения, имеют вкусовые предпочтения и опознают запах матери уже на 4-е сутки жизни. Кроме того, нейрофизиологи утверждают, что новорожденные дети обладают диапазоном реакций, направленных на стабилизацию температуры тела, самоустранение от угрозы блокирования дыхания, стимуляцию приятных ощущений и избежания опасности. Используемый по отношению к новорожденным термин «познание» предполагает у него наличие «разума» и на этом основании относить его к существам, способным к познавательной деятельности. Опыт новорожденного, воздействуя на нейрогенез, может повышать функции познания и запоминания, т.к. увеличение размеров и массы головного мозга, плотности арборизации дендритов, внутриклеточных связей и изменение нейротрансмиттеров может свидетельствовать об увеличении объема памяти, способности к познанию и неврологических субстратов, необходимых для реализации такой способности. Так, у экспериментальных сенсорно обогащенных животных происходит достоверное увеличение размеров мозга, толщины коры, концентрации ацетилхолина и численности глиальных клеток по сравнению с сенсорно обедненными животными. Таким образом, новорожденные дети обладают по мнению ряда исследователей ***реальной*** способностью к познанию среды. Об этом может свидетельствовать и способность к адаптации во внешней среде.

N.B. Степень снижения адаптации, видимо, отражает транзиторные или хронические дисфункции коры головного мозга, поскольку процесс адаптации связан с функцией запоминания, реализуемой мозгом (60). В этой связи огромное значение придается общению матери с новорожденным. Ласка, тактильный контакт, уход и общение (песенное и музыкальное сопровождение при пеленании, массаж, укачивание и пр.) способствуют нормальному функционированию головного мозга. Нервная система воспринимает множество сенсорных сигналов о течении различных процессов из многочисленных рецепторов организма. Эти сигналы транслируются по нескольким разным, но параллельным путям в различные координационные центры синаптической передачи. Предполагают, что все эти центры, функционируя в синхронизированной последовательности, определяют такие свойства нервной системы как синергизм, кинетика, динамический постуральный тонус, эмоциональный тонус, память, оценка среды, таланты и навыки (58).

Заключение

Головной мозг обладает чрезвычайно сложной конструкцией, от правильного формирования которой зависит качество его функционирования и качество жизни родившегося ребенка. На протяжении многих десятков лет велись кропотливые изыскания по определению его структуры и функции отдельных систем. Стало очевидным, что для нормального хода эмбриогенеза мозга требует-

ся соблюдение определенных условий, охраняющих его от повреждающих воздействий. В результате удалось установить критические периоды его развития, когда развивающийся мозг особенно раним и велика возможность возникновения грубых пороков развития. Полученные сведения позволили обнаружить не только наиболее уязвимые этапы развития, но и выявить определенные преимущества формирующегося мозга перед мозгом взрослого (большая устойчивость к повреждающим воздействиям за счет незрелости структур, особенностей кровоснабжения и пр.). Стало понятным, почему при воздействии на мозг чаще всего возникает недифференцированный общий неврологический ответ.

Современные научные технологии позволили расширить существующие представления о внутриутробном развитии ЦНС путем прижизненного наблюдения за формированием его основных структур.

Ориентация врача в основах формирования структур и функций головного мозга позволит ему объективно оценивать, контролировать ход его развития и будет способствовать своевременной диагностике и аргументированной врачебной тактики (пренатальная диагностика и целесообразность сохранения беременности).

Литература

1. Dobbing J. Sands J. — The quantitative growth and development of the human brain — Archives of Disease in Childhood, 1973, 48,757—767.
2. O'Rahilly R., Muller F., Hutchins G.M., Moor G.W. — Computer ranking of the sequence of appearance of 100 features of the brain and related structures in staged human embryos during the first 5 weeks of development — Amer. J. of Anatomy, 1984, 171, 243—257.
3. O'Rahilly R., Muller F. — Developmental stages in human embryos — Carnegie Institution of Washington, 1987, no. 637.
4. Okado N., Yokota N. — An electron microscopic study on the structural development of the neural lobe in the human fetus — Amer. J. of Anatomy, 1980, 159, 261—273.
5. Desmond M.E., O'Rahilly R. — The growth of the human brain during the embryonic period proper — Linear axes.Anatomy and Embryology, 1981, 162, 137—151.
6. Fitzgerald M.J.T. — Neuroanatomy: basic and applied — Bailliere Tindall, London, 1985.
7. Fujimoto E., Mizoguti — The first appearance of microglia in human embryonic pallium — Proceeding of the XII International Anatomical Congress Abstract, 1985, 218.
8. Muller F., O'Rahilly R. — The first appearance of the neural tube and optic primordium in the human embryo at stage 10 — Anatomy and Embryology, 1985, 172, 157—169.
9. Нейроонтогенез. — Под ред. Шулейкиной К.В., Хаютина С.Н. — М., Изд-во «Наука», 1985.
10. Конюхов Б.В. — Генетика развития позвоночных — Изд-во «Наука», 1980.
11. Оленев С.Н. — Конструкция мозга — Л., «Медицина», 1987.
12. Фарбер Д.А. — Функциональное созревание мозга в раннем онтогенезе — М., Изд-во «Просвещение», 1969.
13. Максимова Е.В. — Онтогенез коры больших полушарий — М., Изд-во «Наука», 1990.
14. Воеводин С.М. — Оценка нормального и патологического развития головного мозга у плода и новорожденного с использованием эхографии — Автореф. канд. дис., М., 1995, 21.
15. Бодемер Ч. — Современная эмбриология — Изд-во «Мир», 1971.

16. Larroche J.C. — Development of the nervous system in early life. II The development of the central nervous system during intrauterine life. — In: Falkner F.(ed) — Human development — Saunders, Philadelphia, 1966, 257—276.
17. Larroche J.C., Privat A., Jardin L. — Some fine structures of the human fetal brain — In: Minkowsky A. (ed) — Sam Levine International Symposium, Paris, Karger, Basel, 1981, 350—358.
18. Moor K.L. — The developing human clinically oriented embryology, 1982, 3rd end. Saunders, London.
19. O»Rahilly R., Muller F., Bossy J. — Atlas des stades du developpement du systeme nerveus chez 1»embryon humain intact — Archives d'Anatomie, d'Histologie et d'Embryologie Normales et Experimentales, 1982, 65: 57—76.
20. Саркисов С.А. — Развитие мозга ребенка — Изд-во «Медицина», 1965.
21. Клосовский Б.Н. — Основные принципы развития, строения и функции сосудисто-капиллярной сети головного мозга — В кн.: Проблема развития мозга и влияние на него вредных факторов/М., 1960, 41—46.
22. Клосовский Б.Н. — Развитие мозга ребенка — М., 1954.
23. Hewitt W. — The development of the human internal capsule and lenticular nucleus — J. of Anatomy, 1961, 95: 191—199.
24. Barr M.L. — The human nervous system: an anatomic viewpoint — 3rd edn. Harper Row, Hagerstown, 1979.
25. Hamilton W., Mossman H.W. — Hamilton, Boyd and Mossman's human embryology: prenatal development of form and function — 4th edn. Heffer, Cambridge, 1972.
26. Larroche J.C., Houcine O. — Le neo-cortex chez l»embryon et le foetus humain: apport du microscope electronique et du Goldi-Repr duction, Nutrition, Developpement (Paris), 1982, 22:163—176.
27. Marin-Padilla M. — Structural organization of the human cerebral cortex prior to the appearance of the cortical plate — Anatomy and Embryology, 1983, 168, 21—40.
28. Максимова Е.В. — Онтогенез коры больших полушарий — М., Изд-во «Наука», 1990.
29. Friede R.L. — Dating the development of human cerebellum — Acta Neuropathologica (Berlin), 1973, 23: 48—[illegible]
30. Brocklehurst G. — The development of the human cerebrospinal fluid pathway with particular reference to the roof of the fourth ventricle-J. of Anatomy, 1969, 105: 467—475.
31. Cooper E.R.A. — The development of the thalamus — Acta Anatomica, 1950, 9, 201—226.
32. Gilles F.H., Shankle W., Dooling E.C. — Myelinated tracts: growth patterns — In: Gilles F.H., Leviton A., Dooling E.C. (eds) — The developing human brain: growth and epidemiologic neuropathology — John Wright London, 1983, 117—183.
33. Пурин В.Р. — Ликворная система мозга в онтогенезе и при некоторых функциональных состояних — Дисс., М., 1958.
34. Клосовский Б.Н. — Этапы прогрессивного развития полушарий головного мозга в филогенезе в зависимости от улучшения питания мозга — В кн.: Новости медицины. Вып. 6. — Вопросы педиатрии — М., 1947, 20—23.
35. Паленова Н.Г. — Строение и развитие артериальной и венозной сети на поверхности спинного мозга — В кн.: Проблемы развития мозга и влияния на него вредных факторов — М., 1960, 49—57.
36. *Астауров Б.Л. — Генетика и проблемы индивидуального развития — Онтогенез*, 1972, 3, 6, 547—564.

37. Заварзин А.А. — Синтез ДНК и кинетика клеточных популяций в онтогенезе млекопитающих — Л., «Наука», 1967.

38. Игнатьев Г.М. — Современное состояние проблемы первичной эмбриональной индукции — В кн.: Итоги науки (Морфология человека и животных. Эмбриология). — М., ВИНИТИ, 1971,5—81.

39. Конюхов Б.В. — Генетический контроль клеточной дифференцировки — Успехи соврем. биол., 1973, 76, 3, 171—188.

40. Корочкин Л.И. — Взаимодействие генов в развитии — М., «Наука», 1977.

41. Нейфах А.А. — Функция генов в развитии и механизмы их активации — Ж. Всесоюз.-хим.об-ва им. Д.И. Менделеева, 1970,15,6,612—624.

42. Кнорре А.Г. — Эмбриональный гистогенез — Л., Медицина, 1971.

43. Stein H., Hausen P. — Factors influencing the activity of mammalia PNA polymerase — Gold Spring Harbor Symp. Quant. Biol, 1971, 35, 709—717.

44. Clever U. — Regulation of chromosome function — Ann. Rev. Genet, 1968, 2, 11—30.

45. Клюшник Т. П. — Нейротрофические факторы как возможное эффекторное звено при терапии с использованием фетальных клеток и тканей — В кн.: Трансплантация фетальных тканей и клеток человека — М., 1996,103—107.

46. McBurney R.N., Neering J.R. — Neuronal calcium homeostasis — Trends in Neuroscience, 1987,10, 4, 165—169.

47. Davis A.M. — The role neurotrophins in the developing nervous system — J.Neurobiol., 1994,25, 1334—1336.

48. Escandon E., Soppet D., Rosenthal A. — Regulation of neurotrophin receptor expression during embryonic and postnatal development — J. Neurosci, 1994, 14, 2054—2057.

49. Holtzman D.M., Mobley W.C. — Neurotrophic factors and neurologic disease — Western J.Med., 1994, 161, 246—249.

50. Gunn A., Edwards A.D. — Central nervous system response to injury — В кн.: Pediatrics and Perinatology. Ed. By P.Gluckman, M.Heymann Arnold, 1996, 443—447.

51. Анохин П.К. — Очерки по физиологии функциональных систем — М., «Медгиз», 1975.

52. Функциональные системы организма — /Под ред. К. В. Судакова, М., «Медицина», 1987.

53. Stewart W. B. — Blood flow and metabolism in the developing brain — Semin.PerinatoL, 1987, XI, 2, 111—116.

54. Kennedy C., Grave G.D., Jehle J.W. — Changes in blood flow in the component structures of the dog brain during postnatal maturation — J.Neurochem., 1972, 19,2423—2433.

55. Cavazzuti M.,Duffy T.E. — Regulation of local cerebral blood flow in normal and hypoxic newborn dogs — Ann.NeuroL, 1981, 11,247—257.

56. Pickard J., Tamura A., Stewart M. — Prostacyclin, indomethacin and the cerebral circulation — Brain.Res., 1980, 197: 425—431.

57. Scremin A.M.E., Scremin O.W. — Physostigmine — induced cerebral protection against hypoxia — Stroke 1979,10: 142—143.

58. Moor J.C. — Recovery potentials following CNS lesions: A brief historical perspective in relation to moderm research date on neuroplasticty — Amer.J.Occupat.Ther., 1986, 40, 7, 459—463.

59. Fenichel G.M. — Neonatal neurology — Churchill Livingstone, New York, 1990.

60. Levis P., Lipsitt Ph.D. — Learning in infancy: Cognitivedevelopment in babies — J. Pediatr., 1986, 109, 1, 172—181.

1.2. Нормальная эхографическая анатомия ЦНС у эмбриона, плода и новорожденного

Эхография открыла новые возможности в изучении состояния нервной системы плода человека до рождения, а также позволила неинвазивно и информативно обследовать головной мозг у новорожденных. На современном этапе ультразвуковая диагностика предоставляет возможность визуально определять большинство структур мозга в различные сроки гестации, включая сосуды мозга, диагностировать широкий спектр аномалий и заболеваний ЦНС как у плода, так и у детей при наличии большого родничка (1).

Особая ценность ультразвукового метода состоит в возможности прижизненного наблюдения за формированием структур ЦНС у эмбриона и плода человека. Данные, получаемые при эхографическом обследовании не имеют аналогии, и, как правило, недоступны никаким другим диагностическим методам. Вся предшествующая история развития науки о нейроонтогенезе не имела подобной визуальной информации. Живая анатомия мозга, наблюдаемая в реальном времени, доступная качественной и количественной оценке, во многом дополнила фундаментальные представления о развитии отдельных структур мозга и открыла новые клинические перспективы (2).

Не следует недооценивать тот факт, что своевременная эхография существенно влияет на тактику ведения беременности и родов благодаря высокой информативности этого метода в определении прогноза потенциального состояния здоровья будущего ребенка. Данные ультразвукового исследования у новорожденного способны радикально влиять на схему лечения и характер необходимых терапевтических и профилактических мероприятий.

Основой для выявления разнообразных патологических состояний ЦНС является нормальная ультразвуковая анатомия, которая имеет кардинальные различия в зависимости от гестационного возраста. Кроме того, необходимо учитывать целый ряд возможных ограничений в объёме и характере получаемой ультразвуковой информации в каждом конкретном случае, вытекающих из технических особенностей метода (артефакты и аппаратные недостатки в визуализации), а также конкретных условий обследования (положение плода, маловодие, наличие или отсутствие ликвора). Наилучшие результаты могут быть получены при корректном использовании мультиплоскостной методики сканирования, с применением высокочастотных датчиков у плода и рациональной комбинации доступов (абдоминального и трансвагинального) (3,4).

Нормальная ультразвуковая анатомия ЦНС у эмбриона и плода в I-ом триместре беременности

На современном этапе ряд исследователей продемонстрировали возможности трансвагинальной эхографии в определении отдельных мозговых структур у эмбриона и плода в I-ом триместре беременности (5,6). Следует признать, что в этих работах имеются некоторые расхождения в сроках наиболее раннего выявления различных отделов мозга, а также обозначениях отдельных эмбриональных структур. Отсутствует и единая методика обследования ЦНС в I-ом триместре беременности. Лишь единичные сообщения указывают на возможность проведения измерений для оценки состояния мозга (6,7,8). Следует

учитывать, что в ряде ведущих клиник мира уже на современном этапе производится скрининговое обследование пациенток с целью выявления аномалий в I-ом триместре беременности.

Одной из основных задач, которые встают перед специалистом по эхографии при обследовании ЦНС эмбриона, является соответствие развития мозга гестационному возрасту. При этом качественные изменения в эхографическом изображении в сроках 7—11 недель гестации наблюдаются почти каждые 3—5 дней (7,8).

Качественные изменения в изображении отдельных мозговых структур в I-ом триместре беременности позволили выделить 8 этапов в онтогенетическом развитии мозга, которые могут быть определены эхографически. Отдельный этап характеризуется : 1) увеличением количества визуализируемых структур ; 2) нарастанием возможности их эхографического выявления; 3) изменением формы, топографии, размеров и эхогенности. Каждый последующий этап сопровождается увеличением копчико-теменного размера (КТР) и срока беременности (Таблица 1.2-1).

Таблица 1.2-1

Зависимость эхографических этапов в изображении мозга плода в I-м триместре от КТР и менструального срока беременности (МСБ)

Номер этапа	КТР (см)	МСБ (нед)	Номер этапа	КТР (см)	МСБ (нед)
1	0,3—0,7	4,0—7,0	5	1,7—2,1	8,5—9,0
2	0,7—1,2	7,0—7,5	6	2,0—2,6	9,0—9,5
3	1,1—1,5	7,5—8,0	7	2,5—3,7	9,5—11,0
4	1,4—1,8	8,0—8,5	8	3,6—5,0	11,0—12,0

Возможности визуализации мозговых структур в I-ом триместре беременности на различных эхографических этапах представлены в Таблице 1.2-2.

Таблица 1.2-2

Возможности визуализации структур мозга эмбриона и плода на различных эхографических этапах в I-м триместре беременности

Структура мозга / Возможность визуализации	Номер эхографического этапа							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Конечный мозг	0	1	2	3	3	3	3	3
Промежуточный мозг	0	1	2	3	3	3	3	3
Средний мозг	0	1	2	3	3	3	3	3
Задний мозг	1	2	3	3	3	3	3	3
Среднемозговой изгиб	0	1	3	3	3	3	3	3
Заднемозговой изгиб	1	1	3	3	3	3	3	3
Шейный изгиб	1	1	2	2	2	2	2	2

Продолжение табл. 1.2-2

Структура мозга Возможность визуализации	Номер эхографического этапа							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Эмбриональный сосудистый пучок	0	0	2	2	2	2	2	2
Хороиды бок-х желудочков	0	0	1	2	3	3	3	3
Позвоночник	0	0	1	2	3	3	3	3
Хороид IV-го желудочка	0	0	0	1	2	1	0	0
Водопровод мозга	0	0	0	1	2	3	3	3
III-й желудочек	0	0	0	0	1	2	3	3
Таламусы	0	0	0	0	1	2	3	3
Мозжечок	0	0	0	0	0	1	2	3
Межполушарная щель	0	0	0	0	0	1	2	3
Большая цистерна	0	0	0	0	0	1	2	3

Примечание: 0 — отсутствие изображения
1 — выявляется в единичных случаях
2 — выявляется в большинстве случаев
3 — абсолютная достоверность выявления

При проведении эхографических обследований эмбрионов и плодов отмечаются четкие изменения в пропорциях и топографии основных пяти отделов головного мозга (конечного, промежуточного, среднего, заднего, продолговатого).

Следует отметить, что на 1-ом этапе (при КТР менее 0,7 см) не удается провести исследования по основным опорным плоскостям. Получение изображения эмбриона осуществляется при продольном его сканировании. Невозможно определить головной конец эмбриона (Рис. 1.2-1).

На 2-м этапе при продольном сканировании во всех наблюдениях определяется головной конец, благодаря выявлению полости заднего мозга (Рис. 1.2-2).

При обследованиях в сагиттальной плоскости на 2—8 этапах (Рис. 1.2-3) возможно зафиксировать изменения в изгибах мозга, определить, на каком этапе меняется наиболее выступающая ростральная часть головного конца, а также установить топографические взаимоотношения конечного мозга, лица эмбриона и сердечно-печеночного выступа (Таблица 1.2-3).

Анализ данных измерений полости заднего мозга показал, что увеличение длины от 0,2 до 0,4 см происходит на 2—3 этапах и сохраняется на протяжении 4-го этапа. Передне-задний размер полости на 2, 3 и 4 этапах не изменяется и составляет 0,2 см.

Таблица 1.2-3

Особенности топографии головки, частей головного мозга и лица у эмбриона и плода в I-м триместре беременности

Номер этапа	Особенности топографии головки и частей головного мозга
1.	Головка не определяется
2.	Задний мозг — наиболее крупный выступающий ростральный отдел головки. Определяются дорсальная и вентральная поверхности тела эмбриона.
3.	Средний мозг — наиболее ростральный отдел головки. Конечный мозг небольшой и прилежит к печеночно-сердечному выступу. Шейный изгиб — менее 90 градусов.
4.	Конечный мозг не соприкасается с печеночно-сердечным выступом, размеры его резко увеличиваются.
5.	Шейный изгиб около 90 градусов.
6.	Передняя поверхность конечного мозга отделена от лица. Подбородок касается груди.
7.	Конечный мозг значительно превосходит другие отделы. Шейный изгиб — более 90 градусов.
8.	Задние отделы конечного мозга — наиболее ростральный отдел головки. Средний мозг частично покрыт конечным. Подбородок не касается груди.

В конце 3 и на протяжении 4 этапа на горизонтальных сканированиях обычно удается визуализировать развитие хориоидов противоположных боковых желудочков. Из-за быстрого развития сосудистых сплетений боковых желудочков становится возможным отличать друг от друга полушария конечного мозга (Рис. 1.2-4).

Ширина полости заднего мозга динамически увеличивается в измерениях по этапам, соответственно: 2—0,2 см; 3—0,4 см; 4—0,5 см; 5—0,5 см. Резкое изменение в эхогенности заднего мозга не позволяет обычно после 5 этапа произвести измерения указанных размеров (Рис. 1.2-5).

Ширина внутреннего просвета среднего мозга (водопровода) не изменяется в течение I-го триместра и составляет 0,2 см (4—8 этапы).

Фронтальные плоскости, проходящие через дорсальную поверхность тела эмбриона позволяют четко определять позвоночник плода (в отдельных случаях даже при КТР 1,5 см). С увеличением гестационного возраста ростральный (шейный) отдел позвоночника имеет тенденцию к расширению в передней части (Рис. 1.2-6).

На 4—8 этапах при проведении измерений гломуса сосудистого сплетения в парасагиттальной плоскости отмечается его динамическое увеличение от 0,2 до 0,6 см.

Начиная с 5-го этапа при получении изображения в горизонтальных плоскостях через задний мозг отмечаются изменения в его структуре. Абсолютная анэхогенность сменяется повышенной, структура приобретает неоднородный характер. Резкие изменения в эхографическом изображении полости заднего мозга, по-видимому, обусловлены развитием структур задней черепной ямки (мозжечка, намета, сосудистого сплетения IV-го желудочка), а также множественными артефактами.

Определение структур задней черепной ямки на 7—8 этапах обычно менее затруднительно, и большая цистерна выявляется почти всегда в виде гипо-

эхогенного продольного тяжа между мозжечком и внутренней поверхностью затылочной кости (Рис. 1.2-7). Визуализация других мозговых структур (таламусов, мозжечка, III-го желудочка, чечевицеобразного ядра) на этих этапах обычно не вызывает затруднений.

Представленные данные показывают высокую информативность трансвагинальной эхографии в определении отдельных мозговых структур эмбриона и плода, начиная с 5-ой недели от даты предполагаемого зачатия. Выделение конкретного этапа в обследовании эмбриона позволяет оценивать соответствие наличия и эхографического изображения структур головного мозга по отношению к КТР и гестационному возрасту каждые 3—5 дней развития.

Нормальная ультразвуковая анатомия ЦНС у плода в II-ом и III-м триместрах беременности и у новорожденных

Желудочковая система конечного и промежуточного мозга представлена правым и левым боковыми желудочками, а также III-им желудочком.

Эхографическое обследование позволяет визуализировать все отделы желудочковой системы конечного и промежуточного мозга. При этом при горизонтальных сканированиях во всех исследованиях удается определить латеральные и медиальные стенки желудочков. В сагиттальных плоскостях можно визуализировать верхнюю, нижнюю и нижнебоковую стенки боковых желудочков, а также переднюю и заднюю стенки III-го желудочка. Во фронтальных плоскостях в зависимости от плоскости сканирования выявляются все стенки желудочков, исключая переднюю и заднюю.

Значительные онтогенетические изменения в эхографическом изображении отмечаются прежде всего в боковых желудочках конечного мозга и характеризуются: 1) отсутствием эхографического изображения заднего и нижнего рогов боковых желудочков до 19—20 недель беременности; 2) постепенным увеличением продольных размеров; 3) динамическим истончением передних отделов хороидов боковых желудочков до 20—21 недели беременности; 4) изменением конфигурации и направления отражений от стенок желудочков; 5) трансформацией эхографических характеристик структур, формирующих стенки желудочков.

В подавляющем большинстве наблюдений при парасагиттальном сканировании через одно из полушарий выявляется увеличение анэхогенного пространства задних отделов тела желудочка, что, по-видимому, отражает процесс формирования заднего рога. Одновременно с этим нижний рог определяется с 20 недель беременности как короткая гиперэхогенная полоска. В этой же плоскости постоянно определяется динамическое изменение формы сосудистого сплетения, а также эхогенности мозгового вещества нижнебоковой стенки бокового желудочка. Трансформация эхогенности мозгового вещества нижнебоковой стенки желудочка отмечается в сроках 20—41 неделя беременности.

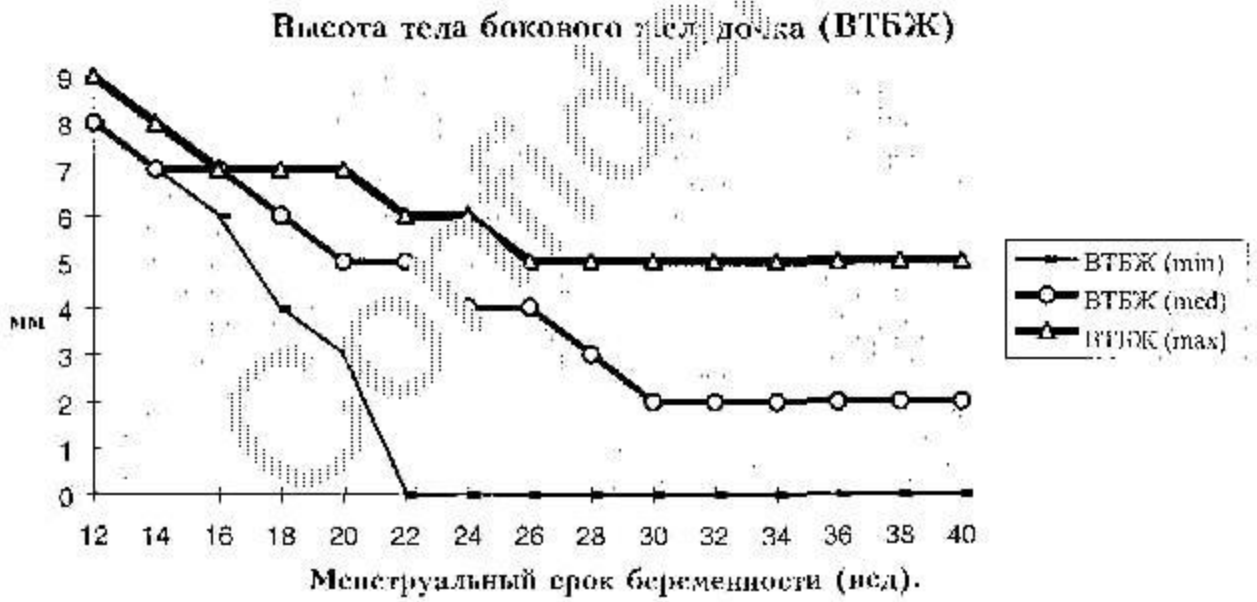
В большинстве исследований при парасагиттальных сканированиях до 26—27 недель беременности головка хвостатого ядра имеет повышенную эхогенность по сравнению со зрительным бугром. В более поздние сроки беременности у плода, с гестационным возрастом более 28 недель отмечается динамическое снижение эхогенности головки хвостатого ядра. У плодов с гестационным сроком 38—41 неделя отмечается пониженная эхогенность головки хвостатого ядра по сравнению с таламусом. В течение III-го триместра при парасагиттальных сканированиях удается также различить отдельные ядра зрительных бугров, фрагменты чечевицеобразного ядра и внутреннюю капсулу (Рис.1.2-8).

При сканированиях в горизонтальной плоскости ГЗ во всех наблюдениях до 17 недель латеральная стенка бокового желудочка визуализируется как гиперэхогенная полоска, следующая параллельно срединным структурам. Начиная с 18 недели беременности до 24, латеральная стенка лобного рога, а также латеральная стенка средних отделов желудочка приобретают латеральный изгиб. С 19-ой недели отмечается также появление отражения от медиальной стенки тела желудочка и медиальной стенки передних отделов лобного рога (Рис. 1.2-9).

При сканированиях во фронтальной плоскости во всех исследованиях у плода удается осмотр противоположных боковых желудочков и их стенок, что позволяет избежать постоянных артефактов в ближней к датчику гемисфере при горизонтальных сканированиях.

Следует отметить, что обычно при нормальном развитии мозга не отмечается просвета ликвора в нижнем роге боковых желудочков. Размеры различных отделов боковых желудочков представлены на графиках.

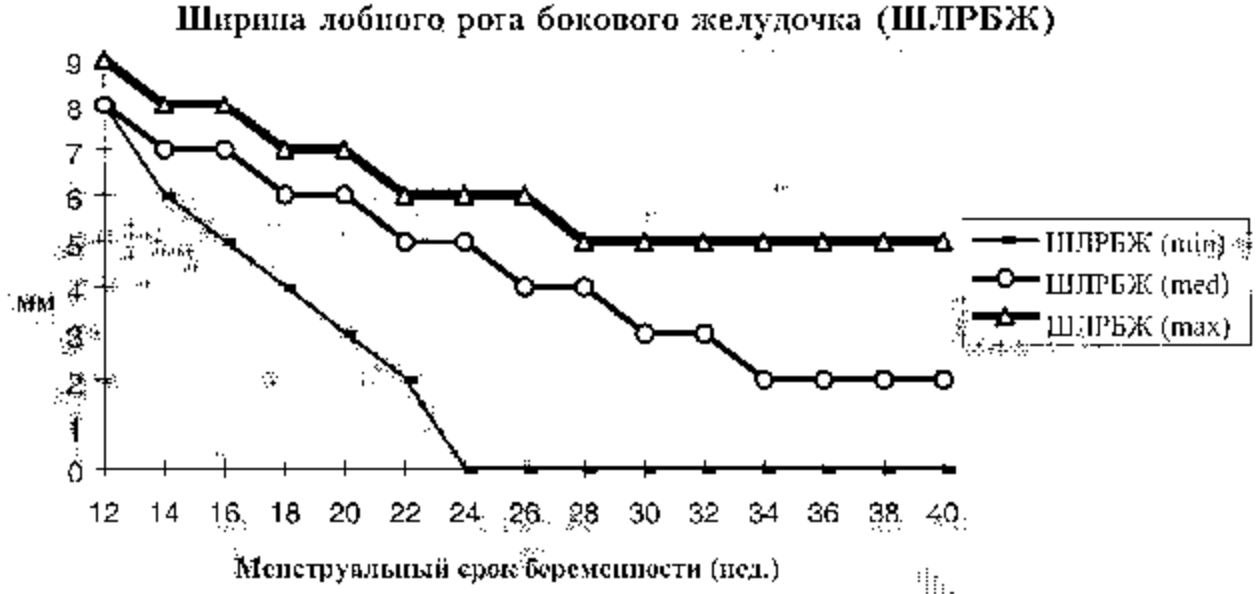
Данные, представленные на графиках, свидетельствуют о динамическом уменьшении ширины лобного рога и высоты тела бокового желудочка до 25—26 недель беременности. После 26—27 недель беременности у плодов с различным гестационным возрастом абсолютные размеры лобного рога и высоты тела бокового желудочка являются постоянной величиной и не превышают 0,5 см. Обращает на себя внимание почти полное отсутствие изменений в величине ширины задних отделов тела желудочка (треугольника) на протяжении II и III триместров беременности.



Граф.1. Графики зависимости высоты тела бокового желудочка у плодов от гестационного возраста.

Мозолистое тело является самой крупной спайкой конечного мозга. В подавляющем большинстве случаев удается визуализировать мозолистое тело при сканированиях в сагиттальной и фронтальной плоскостях у плодов во II-м и III-м триместрах беременности (Рис. 1.2-10, 1.2-11). При исследовании в горизонтальных плоскостях изображение мозолистого тела отсутствует.

Полость прозрачной перегородки выявляется у подавляющего числа плодов после 14 недель беременности во всех плоскостях. При обследовании во фронтальной плоскости плодов 21 недели беременности отмечается выражен-



Граф. 2. Графики зависимости ширины лобного рога бокового желудочка у плодов с различным сроком гестации



Граф. 3. Графики зависимости ширины треугольника желудочка от гестационного возраста у плодов.

ное разнообразие формы полости прозрачной перегородки: треугольная, прямоугольная, трапециевидная (Рис. 1.2-12, 1.2-13).

При сагиттальном сканировании у всех плодов с 19 по 28 недели беременности определяется также полость Верги. (Рис. 1.2-10, 1.2-11). У 25 % плодов полость Верги сохраняется до 28 недель беременности. При доношенной беременности, полость Верги определяется в 3 % случаев. При сроках беременности более 29—31 недели ширина полости прозрачной перегородки обычно уменьшается. Средняя ширина полости прозрачной перегородки при доношенной беременности составляет 0,3 (m = 0,15).

Максимальная ширина полости прозрачной перегородки независимо от срока беременности не превышает 10 мм.

Эхографическая визуализация зрительных бугров (таламусов) возможна у всех плодов в горизонтальных, сагиттальных и фронтальных плоскостях.

Медиальные поверхности зрительных бугров определяются в виде параллельных эхогенных линейных структур, расстояние между которыми расценивается как ширина III-го желудочка. С увеличением срока беременности отмечается динамическое увеличение ширины III-го желудочка. Динамика зависимости ширины III-го желудочка от менструального возраста представлена на графике.



Граф. 4. Графики зависимости ширины III-го желудочка от гестационного возраста у плодов.

На сагиттальных сканограммах во всех исследованиях удается выявить сосудистое сплетение III-го желудочка, которое определяется как гиперэхогенная полоска в области его крыши.

На фронтальных и горизонтальных сканограммах с 16 по 30 неделю беременности у плодов отмечается увеличение субарахноидальных пространств в области островковой доли, которые с дальнейшим увеличением гестационного возраста прогрессивно уменьшаются (Рис.1.2-9, 1.2-12,1.2-13).

Борозды и извилины конечного мозга выявляются в различных плоскостях сканирования. Количество визуализируемых борозд увеличивается с гестационным сроком. Появление изображения новых борозд коррелирует со сроком беременности. Данные корреляции первичного выявления борозд со сроком беременности у плодов приведены в таблице (Таблица 1.2-4).

Таблица 1.2-4

Плоскости и возраст начального эхографического выявления борозд больших полушарий головного мозга у плодов

Название борозды	Гестационный возраст (нед.)	Плоскости сканирования
Межполушарная	10	ГЗ
Сильвиева	13	ГЗ
Поясная	25	С1
Поясная	26	Ф2, Ф3
Околомозолистая	26 — 27	С1, Ф2, Ф3

Продолжение табл. 1.2-4

Название борозды	Гестационный возраст (нед.)	Плоскости сканирования
Теменнозатылочная	20	Г4,С1, Ф5
Шпорная	20	Г3,С1, Ф5,
Верхняя лобная		
— передний отдел	34 — 35	С1, Ф2
— задний отдел	36	С1, Ф3
Обонятельная	27 — 28	Ф1, Г 5, Г 6
Орбитальная	36 — 37	Ф 1
Круговая борозда островка	28	С5
Короткие и длинные борозды островка	29 — 30	С5, Ф3, Ф4
Верхняя височная	28 — 29	С 6, Ф 4
Нижняя височная	34 — 35	С 6

Эхографическая визуализация среднего мозга [illegible] у всех плодов и новорожденных в горизонтальной и сагиттальной плоскостях. При этом, в горизонтальной плоскости изображение ножек мозга [illegible] эхогенности мало отличается от зрительных бугров, и они выявляются, как продолжение таламусов в каудальном направлении. В средней части среднего мозга при горизонтальном сканировании определяются стенки водопровода мозга. Ширина водопровода мозга независимо от срока беременности составляет 0,2 см.

В *сагиттальной плоскости* определяется отражение от пластинки четверохолмия, а также цистерны четверохолмия. В этой плоскости визуализация водопровода обычно невозможна.

При обследовании мозжечка и большой цистерны в горизонтальных и фронтальных плоскостях не отмечается каких-либо трудностей выявления. Определение полушарий мозжечка и измерения межполушарного размера мозжечка обычно возможны с 12 недель беременности (Рис.1.2-14а, б).

Отмечается четкая корреляция межполушарного размера мозжечка с гестационным сроком беременности (коэффициент корреляции составляет 0,98) (9).

Динамика зависимости межполушарного размера мозжечка от срока беременности может быть представлена следующим уравнением:

$$Y = -0{,}0305X^2 + 6{,}26X + 16{,}0 + D$$

где: Y — срок беременности в днях от даты зачатия;
X — межполушарный размер мозжечка (мм);
D — число дней от первого дня последней менструации до даты зачатия.

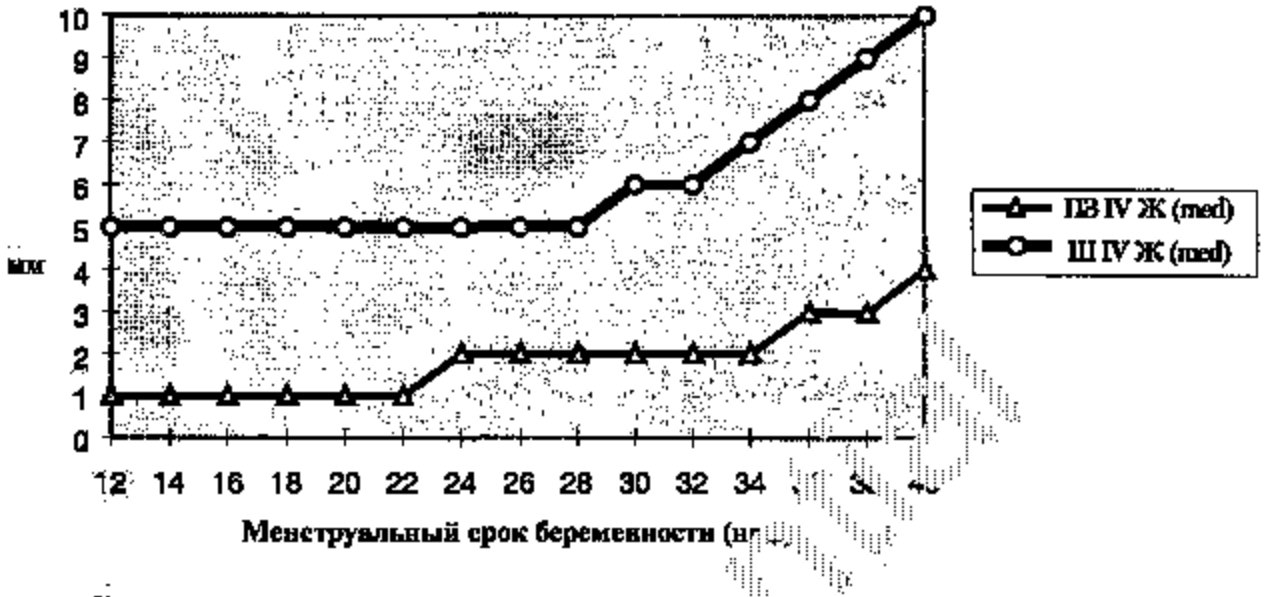
Визуализация червячка мозжечка возможна с 15—16 недель в сагиттальной плоскости и с 20 недели в горизонтальной.

Эхографическое выявление IV-го желудочка у плода после 15—16 недель беременности не представляет сложностей в подавляющем числе наблюдений при сканировании в горизонтальной и сагиттальной плоскостях. (Рис.1.2-10,1.2-12,1.2-14а, 1.2-14б).

В отдельных случаях в III триместре беременности IV желудочек выявляется во фронтальной плоскости. После 25 недель беременности отмечается уве-

личение размеров IV-го желудочка. Корреляция размеров ширины и передне-заднего размера IV-го желудочка у плодов представлена на графике.

Ширина (Ш IV Ж) и передне-задний (ПЗ IV Ж) размеры четвертого желудочка



Менструальный срок беременности (нед.)

Граф. 5. Графики зависимости размеров IV-го желудочка у плодов от гестационного возраста.

Эхографическое выявление большой цистерны не представляет трудностей как в горизонтальной, так и в сагиттальной плоскостях. Максимальный размер большой цистерны не превышает 10 мм.

Изображение продолговатого мозга и окружающих его субарахноидальных пространств возможно при использовании сагиттального сканирования через область атланто-окципитального сочленения.

Представленные данные демонстрируют высокую информативность эхографии при обследовании головного мозга у плодов при использовании мультиплоскостной методики для выявления отдельных структур в норме, а также оценки особенностей их развития в различные сроки беременности.

N.B. Информативность сагиттальных и фронтальных плоскостей сканирования у плода не вызывает сомнения. Эхографическое изображение отдельных структур мозга как у плода, так и у новорожденного зависит от срока гестации и плоскости сканирования. Измерение абсолютных размеров ликворосодержащих пространств (желудочков, цистерн, щелей) позволяет реальнее оценивать количество ликвора в различные гестационные сроки.

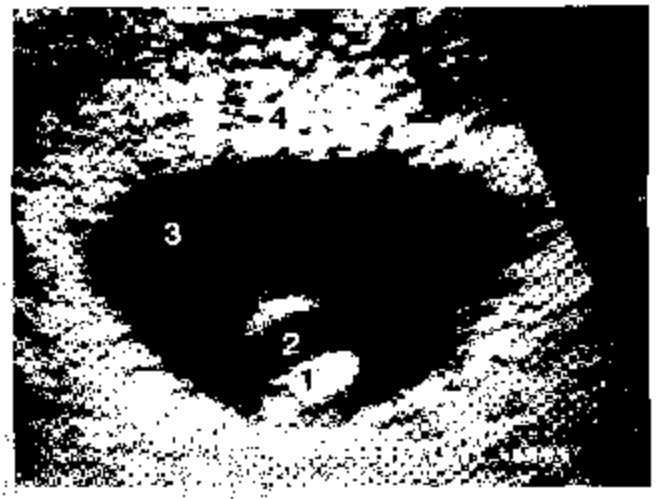


Рис. 1.2-1. Эхограмма. 1-й эхографический этап. КТР 0,6 см. Невозможность различить головной и копчиковый отделы эмбриона. 1 - эмбрион; 2 - желточный мешок; 3 - хорионическая полость; 4- хорион.



Рис. 1.2-2. Эхограмма. 2-й эхографический этап. КТР 1,0 см. 1 - полость заднего мозга (ромбэнцефалическая полость); 2 - тело эмбриона; 3 - хорионическая полость.



Рис. 1.2-3. Схема пропорций основных 5-ти отделов головного мозга у эмбриона и плода в I-м триместре беременности.

а - КТР 1,2 см
б - КТР 1,6 см
в - КТР 2,8 см
г - КТР 4,5 см

1 - Конечный мозг
2 - Промежуточный мозг
3 - Средний мозг
4 - Задний мозг
5 - Продолговатый мозг

Рис. 1.2-4а. Эхограмма. 3-й эхографический этап. Бер. 8 нед. 3 дня гестации. Горизонтальное сканирование.

1 - Средний комплекс конечного мозга
2 - Промежуточный мозг
3 - Эмбриональный сосудистый пучок
4 - Средний мозг



Рис. 1.2-4б. Эхограмма. 4-й эхографический этап. Бер. 9 нед. 1 день гестации. Горизонтальное сканирование.

1 - Сосудистые сплетения противоположных полушарий конечного мозга
2 - Эмбриональный сосудистый пучок
3 - Средний мозг



Рис. 1.2-5. Эхограмма. 5-й эхографический этап. КТР 2,0 см. Сагиттальное сканирование.

1 - Сосудистое сплетение бокового желудочка
2 - Эмбриональный сосудистый пучок в области среднемозгового изгиба
3 - Задний мозг
4 - Отражение от сосудистого сплетения IV-го желудочка и развивающегося мозжечка
5 - Область шейного изгиба



Copyright

Рис. 1.2-6. Эхограмма. КТР 2,8 см. Фронтальное сканирование. Позвоночник эмбриона.

1 - Расширенный ростральный отдел позвоночника
2 - Каудальный отдел позвоночника



Рис. 1.2-7. Эхограмма. 6-й эхографический этап. Горизонтальное сканирование.

1 - Сосудистые сплетения противоположных боковых желудочков
2 - Полушария мозжечка
3 - Большая цистерна



Рис. 1.2-8а. Эхограмма. Бер. 26-27 нед. Парасагиттальное сканирование.

1 - Лобный рог
2 - Головка хвостатого ядра
3 - Ядра зрительного бугра
4 - Область таламокаудальной вырезки
5 - Затылочный рог
6 - Сосудистое сплетение бокового желудочка (гломус)
7 - Область внутренней капсулы



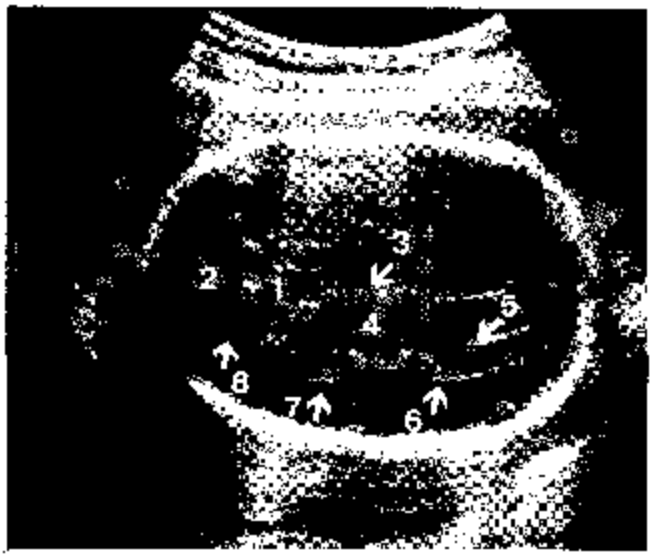


Рис. 1.2-8б. Эхограмма. Новорожденный 26-27 нед. гестации *Парасагиттальное* сканирование.



Рис. 1.2-8в. Эхограмма. Доношенный *новорожденный. Парасагиттальное* сканирование.

Рис. 1.2-9. Эхограмма. Бер. 28 нед. Горизонтальное сканирование на уровне бипариетального размера головы.



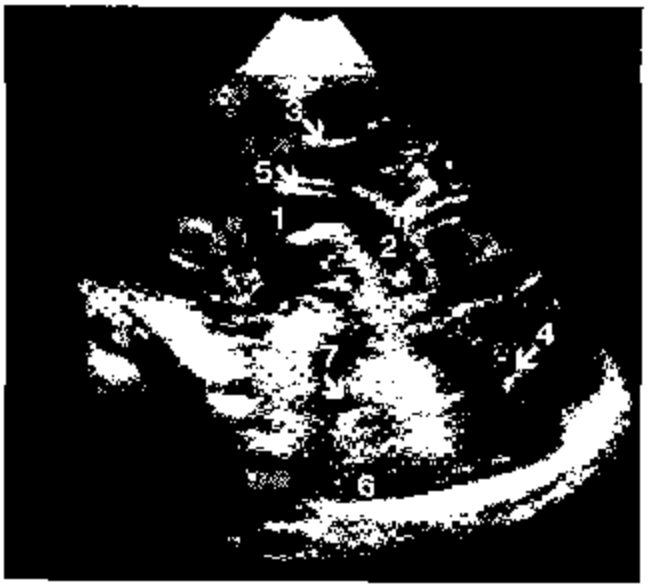
1 - Полость прозрачной перегородки
2 - Серп мозга
3 - III-й желудочек
4 - Таламус
5 - Медиальная стенка задних отделов тела бокового желудочка
6 - Латеральная стенка задних отделов тела бокового желудочка
7 - Отражения от поверхности островковой доли
8 - Лобный рог бокового желудочка

Рис. 1.2-10. Эхограмма. Бер. 25-26 нед. Срединное сагиттальное сканирование.



1 - Полость прозрачной перегородки
2 - Мозолистое тело
3 - III-й желудочек
4 - IV-й желудочек
5 - Червь мозжечка
6 - Большая цистерна
7 - Теменно-затылочная борозда
8 - Полость Верги

Рис. 1.2-11. Эхограмма. Новорожденный 36-37 нед. гестации. Срединное сагиттальное сканирование.



1 - Полость прозрачной перегородки
2 - Полость Верги
3 - Поясная борозда
4 - Шпорная борозда
5 - Мозолистое тело
6 - Большая цистерна
7 - IV-й желудочек

Рис. 1.2-12. Эхограмма. Бер. 20 нед. Фронтальное сканирование.

1 - Межполушарная щель
2 - Лобные рога боковых желудочков (без ликвора)
3 - Открытая островковая доля
4 - Височная доля
5 - Мозолистое тело
6 - Теменные доли

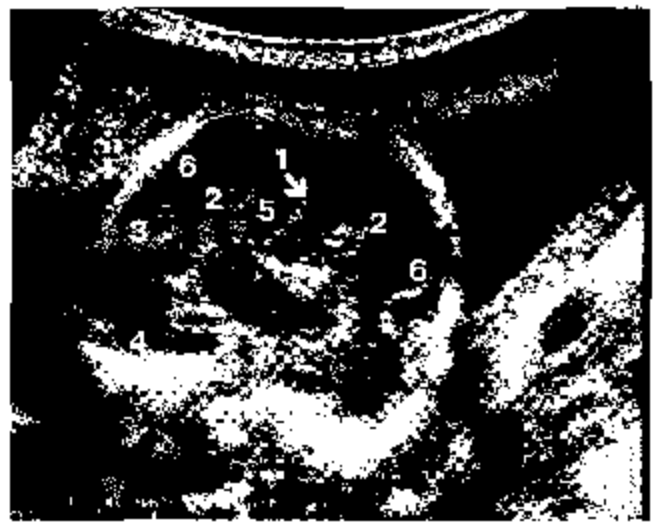


Рис. 1.2-13. Эхограмма. Бер. 39 нед. Фронтальное сканирование.

1 - Межполушарная щель
2 - Полость прозрачной перегородки
3 - Лобные рога боковых желудочков (без ликвора)
4 - Чечевицеобразные ядра
5 - Височная доля

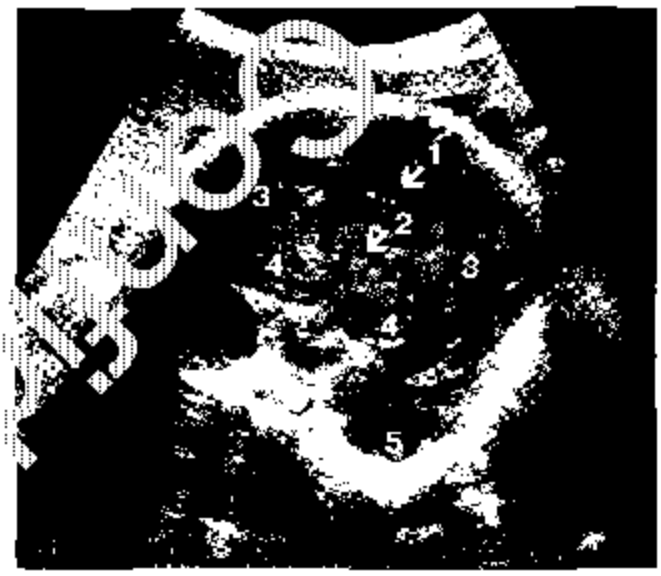


Рис. 1.2-14. Эхограммы. Горизонтальное сканирование.





а - Беременность 25-26 нед.
1 - Полушария мозжечка
2 - IV-й желудочек
3 - Большая цистерна
4 - Серп мозга

б- Новорожденный 34 нед.
1 - Полушария мозжечка
2 - IV-й желудочек
3 - Червь мозжечка

Литература

1. Гаврюшов В.В., Зубарева Е.А., Ефимов М.С. Диагностическая ценность нейросонографии у новорожденных детей // Вопросы охр.мат. и дет. — 1990. — № 1. — с. 7—11.
2. Барашнев Ю.И. Неонатальная неврология: действительность, иллюзии и надежды // Акуш. и гин. — 1993. — № 1. — с.14—19.
3. Воеводин С.М. Ультразвуковая диагностика пороков развития невральной трубки у плода // В книге: Клинические лекции по ультразвуковой диагностике в перинатологии. — Москва. —1990. — с.22—28.
4. Воеводин С.М.Нормальная эхографическая анатомия головного мозга у плода в I-ом триместре беременности // I-ый Съезд Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Программа, Тез. докл.). — 1991. — Москва. — с. 178.
5. Achiron R, Achiron A. Transvaginal ultrasound assesment of the early fetal brain // ULtrasound Obstet.Gynecol. — 1991. — № 1. — p.336—344.
6. Blaas H.G., Eik-Nes S.H., Kiserud T., Hellevik L.R. Early development of the forebrain and midbrain: a longitudinal ultrasound study from 7 to 12 weeks of gestation // Ultrasound Obstet.Gynecol. — 1994. — N 4. — p.183—192.
7. Voevodin S.M. Transvaginal echography of metencephalon of the first-trimester embryo and fetus // Ultrasound in Obstet. and Gynecol. — 199[illegible] — Suppl.1. — p.178.
8. Воеводин С.М. Нормальная эхографическая анатомия головных структур эмбриона и плода в первом триместре беременности // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. — 1993. — № 3. — с.51—60.
9. В.Н. Демидов, П.А. Бычков, А.В.Логвиненко, С.М. Воеводин С.М. Ультразвуковая биометрия (справочные таблицы и уравнения) // В книге: Клинические лекции по ультразвуковой диагностике в перинатологии. — Москва. — 1990. — с. 83—93.

ГЛАВА ВТОРАЯ.

Методы исследования нервной системы у плода и новорожденного ребенка

2.1. Неврологическое обследование новорожденного ребенка

Новорожденные дети (в отличие от взрослых) являются весьма трудными пациентами для своевременной и точной диагностики. Особенно это относится к маловесным детям, у которых в клинической картине на первый план выступают ***общие*** симптомы, связанные с незрелостью ЦНС. Трактовка наблюдаемых симптомов затрудняется также и тем, что недоношенность не только часто сочетается с поражением нервной системы, но нередко сопровождается целым рядом соматических расстройств и инфекционных заболеваний. Вычленить из общей массы обнаруживаемых нарушений доминирующие патологические состояния бывает чрезвычайно трудно ([1], 2, 3, 4, 5, 6, 7). В связи с этим основное значение приобретают не однократное, а динамическое обследование с использованием современной диагностической технологии. При оценке состояния нервной системы новорожденных следует руководствоваться тем, что к моменту рождения (см. Главу 1) мозг ребенка является ***незрелым,*** особенно это касается больших полушарий головного мозга. В связи с чем в первые часы и недели жизни осуществляется примитивная условно-рефлекторная деятельность. Причем рефлекторная дуга проходит на уровне более зрелых участков спинного мозга и мозгового ствола. Сосуды, питающие головной и спинной мозг, характеризуются повышенной проницаемостью и ломкостью (особенно у недоношенных детей). Большое значение в возникновении церебральных расстройств имеет несовершенство гуморальных факторов: недостаточность кроветворения в печени, нарушения свертывания крови, повышенная склонность к кровотечениям за счет недостатка проконвертина, протромбина, фактора X и пр.

Морфологическая незрелость нервной системы проявляется своеобразием ее функций. Прежде всего это касается ***недифференцированного*** ответа нервной системы новорожденного на раздражители. Не менее важной особенностью является отсутствие ***стабильности*** неврологических реакций и их быстрая истощаемость.

При исследовании нервной системы новорожденного и оценке полученных данных следует принимать во внимание особенности состояния матери во время беременности и влияние на новорожденного акта родов. Известно, что на состояние новорожденного в первые часы и дни жизни оказывают воздействие такие патологические состояния матери, как тяжелые токсикозы беременности, заболевания сахарным диабетом, анемией, болезни сердца и пр. Применение во время родов наркоза и сам акт родов («родовой шок») могут привести к угнетению общего состояния ребенка — потери мышечного тонуса, снижению двигательной активности, ослаблению условных и безусловных рефлексов и пр. Продолжительность угнетающего влияния родового акта на новорожденного колеблется от нескольких минут до 48—72 часов.

Состояние новорожденного, в частности его нервной системы, может значительно изменяться при наличии признаков внутриутробной задержки развития, выраженной желтухи, гипогликемического состояния и др. Большое влияние на ребенка при осмотре оказывают и условия окружающей среды. Так, яркая освещенность, шум, чувство голода и пр. усиливают двигательную активность, состояния насыщения, охлаждения и пр. — уменьшают ее.

Таким образом, при обследовании новорожденного следует соблюдать определенные условия. Прежде всего температура окружающей среды для доношенных детей должна быть не менее 22°С, а для недоношенных 25—26°С. Пеленальный стол, на котором производится осмотр, должен быть полужестким. Недоношенных детей лучше обследовать в инкубаторе или на пеленальном столе с обогревом. Во время осмотра новорожденный должен быть спокоен.

Результаты однократного исследования нервной системы принимаются во внимание, но не являются решающими для окончательной постановки диагноза, так как неврологические симптомы, наблюдаемые, например в период «родового шока», могут исчезнуть и в дальнейшем не обнаруживаться или же, наоборот, нарушения нервной системы, расцениваемые при первом осмотре как легкие, впоследствии могут стать более выраженными и значительными (8).

N.B. При оценке результатов осмотра наибольшее значение имеют те симптомы, которые обнаруживаются на 3-й день жизни и стойко держатся в дальнейшем.

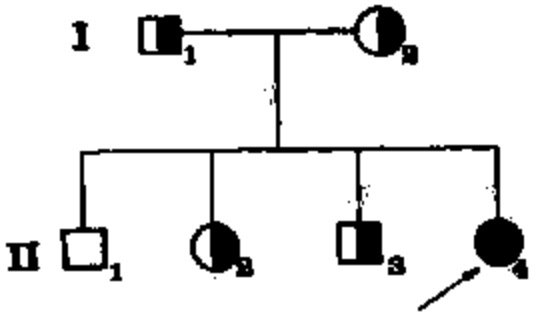
Непременным условием исследования нервной системы у новорожденных является тщательное протоколирование выявляемых изменений.

Анамнез

В условиях родильного дома необходимость в консультации невропатолога возникает только в тех ситуациях, когда педиатр сталкивается с явными нарушениями со стороны нервной системы. Обычно таким поводом для консультации являются наличие судорог, выраженной мышечной гипотонии, малоподвижности, сочетающихся с тяжелыми симптомами и приступами вторичной асфиксии. Консультация в остром периоде болезни подразумевает постановку предварительного диагноза, рекомендаций по ближайшему прогнозу и определении той инструментальной технологии, которая способствует проведению дифференциального диагноза (НСГ, ДГ, МРТ и др.). Наряду с этим большое значение придается тщательно собранному анамнезу и генеалогии (9).

• ***Генеалогический метод*** предусматривает сбор сведений об особенностях наследственности больного ребенка. Большое значение приобретает метод составления родословной и ее последующий анализ. При этом удается установить характер родственных связей, выяснить закономерности наследования отдельных признаков и тип наследования: аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное и связанное с Х-хромосомой.

При аутосомно-рецессивном наследовании (Рис. 2.1-1) родители пробанда, являясь гетерозиготами, фенотипически здоровы. Для родословной характерны проскоки поколений. При аутосомно-доминантном наследовании (Рис. 1.1-2) один из родителей болен, а доминантный признак обычно наследуется без пропуска поколений. При наследовании, связанном с Х-хромосо-

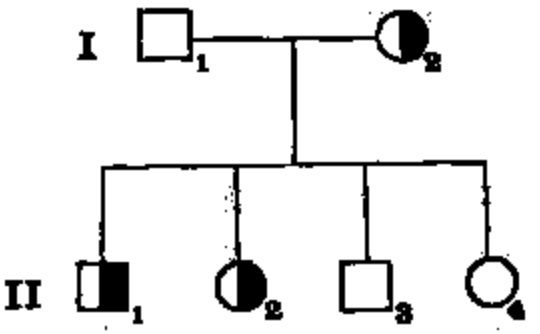


$I_{1,2}$ $II_{2,3}$ — гетерозиготные носители

II_1 — здоров

II_4 — больной ребенок

Рис. 2.1-1. Аутосомно-рецессивный тип наследования



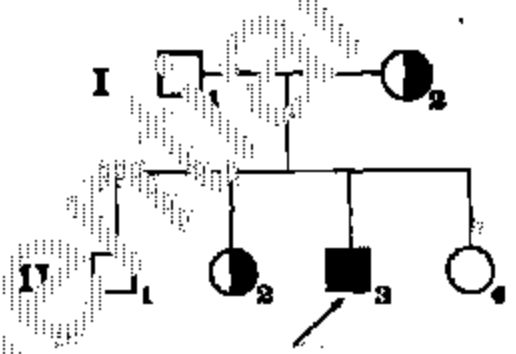
I_2 $II_{1,2}$ — больные

I_1 $II_{3,4}$ — здоровые

Рис. 2.1-2. Аутосомно-доминантный тип наследования

мой (Рис. 2.1-3), болезнь обнаруживается только у лиц мужского пола, женщины же являются носителями этого признака.

• ***Акушерский анамнез*** матери больного новорожденного ребенка очень важен для ориентации врача в последовательности проведения мероприятий дифференциальной диагностики. Поэтому сбор акушерского анамнеза должен быть чрезвычайно тщательным и кропотливым. Рекомендуется придерживаться следующей схемы, в которой учтены факторы, определяющие беременность высокого риска (10, 11).



I_2 II_3 — гетерозиготные носители

II_1, $II_{1,4}$ — здоровые

II_3 — больной ребенок

Рис. 2.1-3. Наследование, связанное с Х-хромосомой

Факторы, определяющие беременность с высокой степенью риска для плода и ребенка

1. Демографические:

- Возраст матери ниже 16 или старше 35 л;
- Рост матери ниже 152 см;
- Масса тела ниже нормы на 20%;
- Родословная отягощена наследственными болезнями;
- Отягощенный акушерский анамнез (бесплодие, предшествующие аборты, самопроизвольные выкидыши, мертворождения, гибель новорожденных детей, многоплодные беременности, затяжные роды, кесарево сечение, рождение недоношенных детей с низкой массой тела, наличие детей с пороками развития, психоневрологическими дефектами и др.).

2. Материнские:

- Неполноценность шейки матки;

- Гестоз беременности;
- Артериальная гипертензия;
- Хроническая почечная недостаточность, инфекции мочеполового тракта;
- Сахарный диабет и предиабет;
- Тромбофлебит или эмболия;
- Болезни сердечно-сосудистой системы;
- Эндокринные болезни (гипертериоз, сахарный диабет, акромегалия, гиперандрогения и др.);
- Туберкулез или другие тяжелые легочные заболевания (бронхиальная астма);
- Инфекции, передающиеся половым путем;
- Болезни крови (железо-дефицитная анемия, макроцитарная анемия, серповидно-клеточная анемия, гемоглобинопатии и др.);
- Ожирение;
- Злокачественные опухоли;
- Пороки развития репродуктивных органов;
- Первичное и вторичное бесплодие;
- Материнская умственная отсталость, тяжелая эмоциональная нагрузка, эпилепсия;
- Прием лекарственных средств во время беременности;
- Хронический алкоголизм;
- Наркомания;
- Курение.

3. Плодо-материнские:

- Rh-фактор или другие факторы приводящие к несовместимости;
- Вирусные инфекции (краснуха, herpes simplex, цитомегалия, токсоплазмоз и др.);
- Фармакологические средства;
- Ионизирущая радиация;
- Слишком большой плод к сроку гестации;
- Внутриутробная задержка развития.

4. Плацентарные:

- Маточные кровотечения;
- Нарушения фетоплацентарного кровообращения;
- Первичная плацентарная недостаточность;
- Предлежание плаценты и ее отслойка;
- Преждевременный разрыв плодного пузыря;
- Многоводие.

5. Факторы высокого перинатального риска (родовые):

- Преждевременные или угрожающие роды;
- Запоздалые роды (на 2 и более недель);
- Продолжительность родового акта: первые роды — более 24 часов, вторые роды — более 12 часов, второй период родов — более 2 часов;
- Разрыв околоплодного пузыря за 24 часа и больше до родов;
- Диспропорция таза матери и головки плода;

- Выпадение пуповины;
- Кесарево сечение.

6. Неонатальные:

- Дети, родившиеся раньше 37 или позже 42 недели беременности;
- Дети с массой тела при рождении меньше 2500 г или выше 4000 г;
- Несоответствие размеров тела календарному возрасту;
- Дети, матери которых в анамнезе имели умерших новорожденных или серьезные заболевания у сибсов;
- Дети с оценкой по шкале Апгар на 1-ой минуте от 0 до 4 баллов или имевшие показания в момент рождения или позже к интенсивной терапии и реанимации;
- Дети, рожденные женщинами с инфекцией или же с другой патологией во время беременности (подростковая беременность, наркомания), с отсутствием или поздним дородовым наблюдением, с длительным безводным периодом, длительным бесплодием, старые первородящие, лечившиеся во время беременности фармпрепаратами и др.;
- Дети, рожденные от многоплодных беременностей, наступивших через 6 месяцев и раньше после предыдущей;
- Дети, рожденные с помощью кесарева сечения, после осложненных родов, включая многоводие, отслойку плаценты, предлежание плаценты, аномальное положение плода и др.;
- Дети с грубыми пороками развития;
- Дети от матерей с анемией или же с групповой несовместимостью крови;
- Дети, рожденные женщинами с использованием наркоза при родовспоможении и др.;

При сборе акушерского анамнеза особого внимания заслуживает выявление тех факторов, при которых возможно нарушение эмбрионального или плодового развития, а также возникновение ситуаций, нарушающих фетоплацентарное кровообращение и способствующих гипоксическим повреждениям ЦНС плода и новорожденного. Помимо сбора и анализа родословных следует обращать внимание на экологические факторы. Это обусловлено тем, что ежегодно увеличивается количество факторов внешней среды, обладающих тератогенным эффектом.

Выраженность вредного влияния патологического агента прежде всего зависит от того, на какой период эмбрионального развития приходятся его действия: период имплантации, плацентации, органогенеза или фетогенеза. (см. Главу 1).

Клинические методы обследования нервной системы у новорожденных детей

При обследовании нервной системы у новорожденных нельзя воспользоваться в полной мере теми диагностическими стандартами, которые используются для детей старших возрастов и взрослых. Объект исследования — новорожденный ребенок и особенно недоношенный — имеет свою специфику, обусловленную незрелостью ЦНС. Прежде всего, это преобладание общих реакций вне зависимости от характера действующих вредных факторов. Обнаружение в

неврологическом статусе изменений, которые в отличие от взрослых пациентов, носят физиологический характер. Высокая нейропластичность ЦНС и связанная с ней повышенная способность к репарации нервной ткани. Эти и многие другие особенности нервной системы явились предпосылкой для создания высокоспециализированной системы обследования нервной системы новорожденных детей (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 и др.).

Оценка сознания у новорожденных возможна только при использовании косвенных признаков. К ним относятся поведение ребенка, его реакция на боль, голод, изменение температуры и пр. Большую часть времени они проводят во сне, при пробуждении открывают глаза, реагируют на источник света. На резкие звуки быстро закрывают глаза (акустикофациальный рефлекс) или же вздрагивают (рефлекс испуга). Новорожденный хорошо сосет и глотает. Спонтанная двигательная активность и крик усиливаются перед кормлением и ослабевают после кормления. Совсем иначе оценивается сознание у ребенка с церебральными нарушениями. Прежде всего это проявляется в резком снижении спонтанной двигательной активности, болевой чувствительности. Глаза часто могут быть открыты, а взгляд неподвижен. Резко снижен или же отсутствует сосательный и глотательные рефлексы.

О состоянии черепномозговой иннервации у новорожденного ребенка можно судить по особенностям его мимики, крику, акту сосания и глотания, реакции на звук. Особое внимание следует уделять органу зрения, т.к. внешние изменения глаз в ряде случаев позволяют заподозрить наличие врожденного или наследственного заболевания, гипоксического и/или травматического повреждения ЦНС. К этим симптомам относятся:

- ***Анофтальмия*** — врожденный порок развития, при котором крайне малы глазная орбита, глазная щель и веки. Истинная анофтальмия нередко сочетается с аномалиями скелета. Особенно часто встречается при трисомии 13—15 (синдром Патау).
- ***Микрофтальмия*** — недоразвитие глазного яблока; в патологический процесс вовлечены многие отделы глаза (неправильная форма роговицы, отложение солей кальция в хрусталике, отслойка сетчатой оболочки). Нередко сочетается с другими пороками развития.
- ***Симптом Грефе*** — спутник внутричерепной гипертензии, развившейся в результате церебральных повреждений в родах, или же симптом врожденной гидроцефалии. Обычно сопровождается выбуханием большого родничка, расширенной сосудистой сетью на коже головы, мышечной гипертонией и гиперрефлексией, повышенной возбудимостью и др. (Рис. 2.1- 4).
- ***Симптом «заходящего солнца»*** — аналог симптома Грефе, может вызываться быстрой сменой горизонтального положения тела новорожденного на вертикальное. Глазные яблоки сходятся к носу и опускаются вниз, глазная щель широко открывается и обнажает склеры, радужная оболочка глаза частично перекрывается нижним веком. Этот симптом особенно часто обнаруживается у недоношенных детей и часто входит в симптомокомплекс церебральных расстройств при внутричерепных кровоизлияниях или же гемолитической болезни новорожденных (внутричерепная гипертензия). При обнаружении этого симптома в течение 4 нед. прогноз

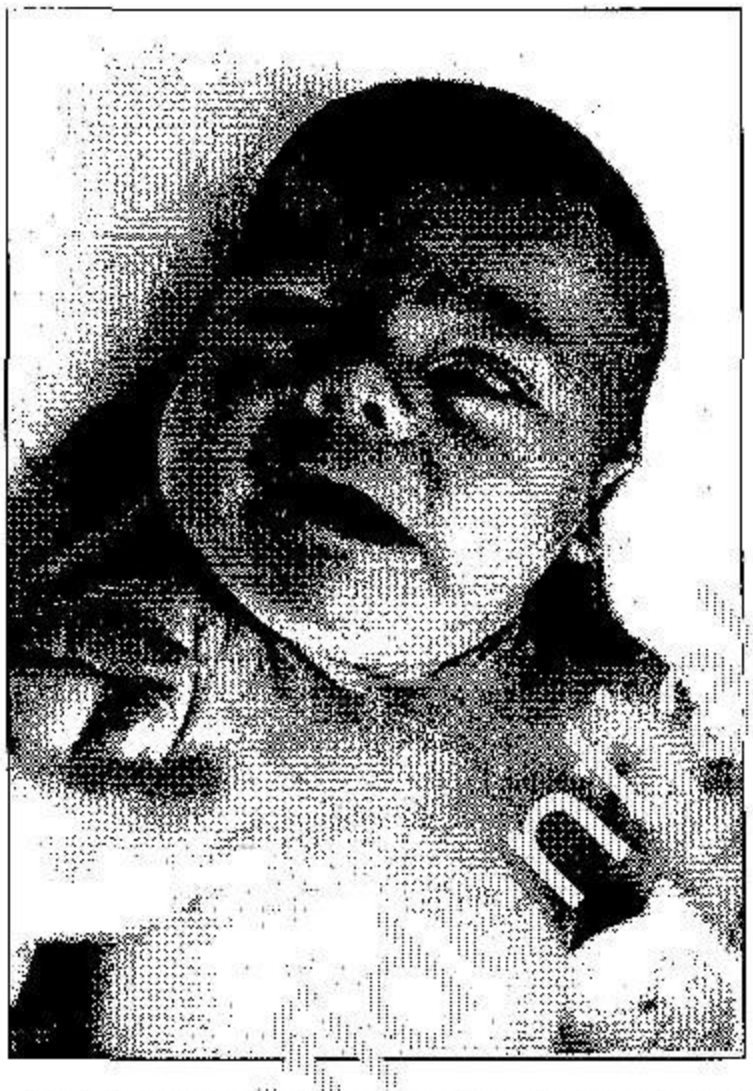


Рис. 2.1- 4. Симптом Грефе в сочетании с экзофтальмом у новорожденного ребенка

неблагоприятен, т.к. в основе его появления может быть тяжелое повреждение промежуточного мозга (таламуса).

- ***Буфтальмос*** — увеличение размера глазного яблока, сопровождающееся глаукомой и атрофией зрительного нерва. Нередко обнаруживается при множественных аномалиях развития, сочетается с врожденной гидроцефалией, родимыми пятнами, гемиатрофией лица и нейрофиброматозом Реклингаузена. При специальном офтальмологическом исследовании у новорожденных могут быть найдены симптомы, характерные для врожденных заболеваний и внутричерепных кровоизлияний (родовая травма, гипоксия или же асфиксия).
- ***Катаракта*** — помутнение хрусталика, обнаруживается при краснушной эмбриопатии и галактоземии.
- ***Колобома радужки*** — порок развития, обусловленный неполным смыканием фетальной щели оптического пузырька. Дефект локализуется как в центре, так и по краям зрачкового диска, на зрительном нерве и сетчатой оболочке глаза. Колобомы могут быть единственным пороком развития или же сочетаются с другими аномалиями, нередко обнаруживаются при хромосомных аберрациях группы А, а также трисомиях групп В и Е.

- ***Экзофтальм*** — выпячивание глазных яблок. Это частый спутник церебральных повреждений, сопровождающихся внутричерепной гипертензией. Наблюдается также при ряде врожденных синдромов (краниостеноз, краниофациальные дизостозы), нейробластомах и других опухолях глаза или орбиты, тиреотоксикозе и аневризмах.
- ***Птоз (опущение верхнего века)*** — врожденный дефект, обусловленный недоразвитием или же полным отсутствием мышцы, поднимающей верхнее веко. Нередко сочетается с другими врожденными аномалиями развития. Особенно часто наблюдается при врожденных и наследственных заболеваниях: синдроме Мёбиуса, параличе глазодвигательного нерва, Miastenia gravis, синдроме Горнера, дистрофической офтальмоплегии, опухоли и др.

При попытке более детальной оценки отдельных черепномозговых нервов пользуются следующей схемой:

I пара, n.olfactorius (обонятельный нерв). У новорожденных обследовать обоняние не представляется возможным. Только позже, спустя 5—7 месяцев, фиксируется более четкая реакция на приятные и неприятные запахи.

II пара, n. opticus (зрительный нерв). До недавнего времени считалось нецелесообразным попытки обследования зрительного нерва у новорожденных. Однако современная технология позволяет получить весьма ценную информацию при обследовании новорожденных, в том числе и недоношенных детей. При этом имеется в виду изучение состояния глазного дна (соска зрительного нерва, сетчатой оболочки глаза и др.). Среди патологических изменений могут быть:

- ***Ретролентарная фиброплазия*** большей частью встречается у недоношенных детей с особенно низкой массой тела при рождении (< 1200 г). Заболевание обнаруживается на 3—4-й неделях жизни в виде расширения сосудов сетчатой оболочки глаза, отека и последующей ее отслойки. Отслоившаяся сетчатая оболочка внедряется в стекловидное тело и способствует образованию фиброза сзади хрусталика. В последующем наступает частичная или полная слепота. В патогенезе большое значение придается отрицательному влиянию избыточной оксигенации в условиях кувеза.
- ***Врожденная аплазия зрительного нерва*** обусловлена деструкцией колбочек сетчатой оболочки глаза, сопровождается снижением зрения.
- ***Атрофия глазного дна*** может обнаруживаться при врожденной гидроцефалии и в сочетании с другими пороками развития.
- ***Хориоретинит*** — специфический симптом для врожденного токсоплазмоза.
- ***Врожденная диффузная дегенерация сетчатой оболочки глаза*** (врожденный амавроз, тапеторетинальная абиотрофия и др.) — относительно редкое заболевание, может сочетаться с другими пороками развития глаз (микрофтальм, катаракты, колобомы) и других органов. В ряде случаев уже у новорожденных отмечается слепота (синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля, болезнь Нимана-Пика и Тея-Сакса).
- ***Пигментный ретинит*** особенно часто обнаруживается при наследственных заболеваниях, сопровождающихся глухотой, скелетными аномалиями и пр.

- ***Кровоизлияния на сетчатой оболочке глаза*** отмечаются у новорожденных детей часто, особенно у первородящих и при использовании вакуум-экстрактора. Они являются спутниками субдуральных гематом и болезней крови (геморрагический диатез).
- ***Кровоизлияния в склеру*** глазного яблока у новорожденных обнаруживаются часто, особенно при асфиксических и гипоксических состояниях. Иногда они сочетаются с кровоизлияниями в сетчатую оболочку глаза и, таким образом, входят в симптомокомплекс внутричерепной родовой травмы.

III пара, n.oculomotorius (глазодвигательный нерв) иннервирует мышцы век, верхние, внутренние, нижние прямые и нижние косые мышцы глаз.

IV пара, n.trochlearis (блоковидный нерв) иннервирует верхние косые мышцы глаз.

VI пара, n.abducens (отводящий нерв) иннервирует наружные прямые мышцы глаза.

При оценке функций III, IV и VI пары черепномозговых нервов надо обращать внимание на положение и симметричность расположения глазных яблок, на реакцию зрачка на свет, форму, величину и равномерность зрачков.

У новорожденных детей в патологический процесс чаще всего вовлекаются все три нерва, изолированное же повреждение одного из них бывает редко. Клинически это выражается в анизокории, косоглазии и нистагме.

Анизокория (неодинаковая ширина зрачков) встречается у новорожденных часто, но имеет негрубый характер. У недоношенных она может быть результатом незрелости нервной системы, в связи с чем нормализация наступает в течение первых месяцев жизни. Грубая и стойкая анизокория нередко является симптомом органических повреждений полушарий, ствола головного мозга, спинного мозга и периферических отделов вегетативной нервной системы.

Косоглазие. У недоношенных детей встречается часто и может быть следствием недоразвития отводящих мышц глаза. Течение благоприятное, нормализация наступает в первые месяцы жизни. Стойкое косоглазие у новорожденных обычно бывает симптомом церебральных расстройств (гипоксия, родовая травма и пр.). Оно связывается с повреждениями ядер глазодвигательных нервов и мышц глаза. Врожденное косоглазие имеет грубый характер, связывается с врожденным параличом отводящих нервов и обнаруживается у новорожденных с первых дней жизни.

Нистагм — спонтанные подергивания глазных яблок (горизонтальный, вертикальный, ротаторный). Горизонтальный непостоянный нистагм (не более 7—10 дней) нередко обнаруживается у недоношенных детей и расценивается как признак незрелости ЦНС. При церебральных повреждениях у новорожденных выявляется грубый и частый горизонтальный нистагм. Спонтанный нистагм может наблюдаться и при врожденных заболеваниях (дефекты зрения со слепотой, альбинизм, церебральная атаксия, атаксия Фридрейха, опухоль мозга или абсцесс со смещением мозговых структур). Вертикальный и ротаторный нистагм свидетельствует о вовлечении в патологический процесс верхней части ствола мозга.

V пара, n.trigeminus (тройничный нерв) состоит из трех ветвей, выходящих из разных трех костных каналов: в надглазничной точке на месте перегиба n. Supraorbitalis через верхний край глазницы; в подглазничной точке в месте выхода второй ветви из canalis infraorbitalis в fossa canina и в подбородочной точке в месте выхода n. mentalis из foramen mentale. Тройничный нерв является

смешанным нервом. Двигательные волокна входят в состав третьей его ветви и иннервируют жевательную мускулатуру. Чувствительные волокна тройничного нерва содержатся во всех трех его ветвях, и каждая ветвь иннервирует определенную область.

Функция чувствительного компонента этого нерва у новорожденных может быть определена исследованием болевой чувствительности на лице. При поражении первой ветви тройничного нерва не только нарушается чувствительность в зоне ее иннервации, но и выпадают корнеальный и конъюнктивальный рефлексы. При поражении второй ветви исчезает рефлекс чихания в ответ на раздражение нижней части слизистой оболочки носа. При поражении двигательных волокон тройничного нерва или их ядра в средней части варолиева моста жевательные мышцы на стороне поражения не напрягаются или их напряжение выражено слабее. При этом рот новорожденного бывает открыт, а челюсть отвисает. Вовлечение тройничного нерва в патологический процесс может быть при опухоли мозга или родовой травме.

VII пара, n. facialis (лицевой нерв) иннервирует всю мимическую мускулатуру, мышцы ушной раковины и черепной крыши. Ядро лицевого нерва лежит глубоко в задних отделах варолиева моста, на границе с продолговатым мозгом. Лицевой нерв, проделав сложный путь, выходит в углу между мостом и нависающим полушарием мозжечка (мостомозжечковый угол). В этом же месте выходит и VIII пара (слуховой нерв). Лицевой нерв вместе со слуховым входит в porus acusticus internus височной кости и проникает в фаллопиев канал. Выходя из черепа, он делится на ряд веточек («большая гусиная лапка» — pes anserinus major).

О функции лицевого нерва можно судить путем наблюдения, т.к. у новорожденного достаточно живая мимика (рис. 2.1-5). Обращается внимание на равномерность выраженности кожных носогубных складок, плотность смыкания век, положение губ в покое и при сосании, симметричность кожных складок на лице при крике. Различают периферический и центральный паралич лицевого нерва. У новорожденных чаще всего возникает периферический парез, связанный со сдавлением лицевого нерва в процессе родового акта. При этом нарушается не только иннервация ротового угла, но и всей половины лица, т.е. мышц лба, глаз, щек. Особенно заметны изменения при плаче или крике ребенка. На пораженной стороне сглажены складки лба, зияет глазная щель, свисает угол рта. При центральных параличах нарушена иннервация мышц угла рта и щечных мышц. Они обычно сочетаются с гемипарезом или гемиплегией противоположной стороны (альтернирующий синдром). Парез или паралич лицевого нерва у новорожденных может быть следствием внутричерепной родовой травмы, опухоли мозга или же врожденного двустороннего паралича (синдром Мёбиуса), а также встречается при поражении нескольких волокон лицевого нерва или при недостаточном его развитии.

Синдром Мёбиуса (врожденный паралич глазодвигательного и лицевого нервов) имеет характерные особенности: кожа лица новорожденного натянута, ее поверхность гладкая, без морщин. Лицо амимично и не меняет своего выражения при крике, углы рта опущены вниз. Нередко заболевание имеет семейный характер. Иногда врожденный паралич лицевого нерва (одно- или двусторонний) сочетается с врожденной глаукомой или наружными уродствами глаз. Патологоанатомические находки непостоянны (отсутствие в височной кости канала для лицевого нерва, ядерная аплазия).



Рис. 2.1-5. Периферический парез лицевого нерва у новорожденного ребенка

VIII пара, n. acusticus (слуховой нерв) состоит из двух самостоятельных чувствительных нервов — слухового (n. cochlearis) и вестибулярного (n. vestibularis). Кохлеарный нерв начинается в gangl. spirale в улитке лабиринта и вместе с лицевым нервом выходит через фаллопиев канал из черепа. Доношенные и недоношенные дети реагируют на звуковые раздражения реакцией испуга, вздрагиванием, смыканием век и изменением дыхания. Отсутствие перечисленных реакций ставит под сомнение сохранность слуха: врожденная глухонемота, последствия гемолитической болезни новорожденных, синдром Христ-Сименса (кожная гипоплазия, аномалии глаз и глухота).

Вестибулярный нерв (чувствительный нерв преддверья, берет свое начало в gangl. vestibulare Scarpe, расположенном во внутреннем ухе. Древовидная часть отростков клеток этого ганглия оканчивается в ампулах полукружных каналов и в отолитах, а другая часть (аксон) в составе корешка n.vestibularis вместе с n.cochlearis через porus acusticus internus входит в череп и дальше в продолговатый мозг, на границе его с варолиевым мостом. Первый нейрон заканчивается в ядре Бехтерева и ядре Дейтерса, второй нейрон идет к мозжечку, а также в задний продольный пучок, связывающий вестибулярный аппарат с глазодвигательным и отводящим нервами. Ядро Дейтерса и аксоны его клеток в виде вестибуло-спинального пути спускаются к клеткам передних рогов спинного мозга. Таким образом, вестибулярный аппарат, отолитовый прибор, мозжечок и спинной мозг связаны друг с другом как анатомически, так и функционально.

Вестибулярный аппарат является одним из органов ориентировки относительно положения и передвижения тела в пространстве. В процессе внутриутробного развития организм испытывает на себе влияние разнообразных внешних факторов, которые, воздействуя на его рецепторы, стимулируют рост и формирование рефлекторных систем головного мозга плода (!). Поэтому сре-

ди рецепторов плода большое значение имеет вестибулярный аппарат, начинающий функционировать очень рано (12, 13). Уже на ранних стадиях внутриутробной жизни вестибулярный рецептор возбуждается при перемещении плода в матке во время движения беременной женщины и посылает в мозг нервные импульсы. Под их воздействием происходит созревание мозга и его проводящих путей. Поэтому повреждение вестибулярного аппарата (на ранних стадиях эмбриогенеза) может оказывать в последующем влияние на положение плода в матке к моменту родов. У ряда новорожденных детей в первые дни могут быть нарушения вестибулярной функции в виде изменения характера или отсутствия поствращательного нистагма (внутриутробные нарушения развития мозга, синдром Дауна, гипоксические поражения мозга и др.). Наряду с этим возможно обнаружение грубого спонтанного нистагма (горизонтального или вертикального), который чаще всего рассматривается как патологический признак, появление которого связано с поражением заднего продольного пучка, мозжечка, вестибулярного нерва или его ядер в мозговом стволе. Следует иметь в виду, что нистагм может встречаться и при некоторых наследственных заболеваниях и врожденном амаврозе. Мелкий, непостоянный, горизонтальный нистагм считается для новорожденных физиологическим явлением и может наблюдаться до месячного возраста.

IX пара, n. glossopharyngeus (языко-глоточный нерв), является смешанным нервом, слагающимся из волокон двигательных, чувствительных, вкусовых и секреторных. Одним общим стволом он выходит из полости черепа через foramen jugulare. Он иннервирует шило-глоточную мышцу.

X пара, n. vagus (блуждающий нерв), так же является смешанным нервом. Чувствительные волокна этого нерва передают раздражение с твердой мозговой оболочки, с глубины наружного слухового прохода, со слизистой глотки, гортани, трахеи, бронхов, легких, желудочно-кишечного тракта и др. внутренних органов. Таким образом, висцеросенсорные раздражения, интероцептивные сигналы, создающие общее ощущение благополучия организма, проводятся по блуждающему нерву. Двигательные волокна этого нерва идут к гладкой мускулатуре трахеи и бронхов, пищевода, желудка к сердцу и др. внутренним органам.

Нарушение функции n.n. glossopharingeus, n. vagus (IX, X пары) обнаруживаются при сосании и глотании. Глотательные движения затруднены, пища выливается изо рта, попадает в носоглотку. Крик новорожденного изменен, имеет гнусавый, хриплый оттенок, возможна афония.

При осмотре полости рта обнаруживается асимметрия мягкого неба, а также его обвисание. Двусторонний паралич блуждающего нерва чрезвычайно опасен для жизни новорожденного, может сопровождаться нарушениями сердечно-сосудистой деятельности и дыхания, попаданием пищи в дыхательные пути и пр.

XI пара, n. accesorius Willisii (добавочный нерв), является чисто двигательным, иннервирует грудинно-ключичную-сосковую и трапециевидную мышцы. Функция этих мышц состоит в поворотах головы, приподнимании плеча, лопатки и акромиальной части ключицы кверху.

Нарушение функции n.n. accesorius Willisii, n. hypoglossus (XI — XII пары). При повреждении XI пары у новорожденных затруднен поворот головы в здоровую сторону, плечо на больной стороне опущено вниз. Такого рода изменения возможны при родовой травме и объемных процессах в мозге (опухоль, гематома, абсцесс и др.).

XII пара, n. hypoglossus (подъязычный нерв), иннервирует мышцы самого языка, а также мышцы, двигающие языком вперед и в стороны. Паралич подъязычного нерва легко определяется у новорожденного ребенка. Если ребенок сосет вяло или у него затруднен акт сосания, то можно заподозрить слабость мышц языка. При легком нажатии с обеих сторон на нижнюю челюсть удается открыть ребенку рот и увидеть движения язычка и его положение (симметричность, толщину, подвижность). Если заткнуть ему нос, то кончик языка приподнимается, он дышит через рот. При одностороннем периферическом параличе подъязычного нерва наблюдается атрофия и фибриллярные подергивания языка. Вкус проверить у новорожденных детей невозможно.

Физиологические рефлексы

У новорожденных детей физиологические рефлексы могут быть вызваны с разных частей тела.

Рефлексы области лица и глаз

1. ***Рефлекс на дневной свет***. При освещении головы ребенка справа или слева, поворачивает голову в сторону источника света.
2. ***Рефлекс ослепления.*** При ярком свете ребенок закрывает глаза.
3. ***Рефлекс мигания***. При освещении глаз новорожденного неярким светом (при определении зрачковой реакции) наступает мигание.
4. ***Цилиарный рефлекс***. Легкое прикосновение к векам ведет к закрыванию обоих глаз.
5. ***Рефлекс кукольных глаз***. Поворот головы ребенка в сторону вызывает движение глаз в противоположном направлении, а при опускании головы глазные яблоки поднимаются вверх. Этот рефлекс наблюдается у новорожденных (чаще у недоношенных), до 20 дня жизни.
6. ***Рефлекс «заходящего солнца».*** Вызывается быстрой переменой горизонтального положения тела в вертикальное. При этом глазные яблоки несколько сходятся к носу и опускаются вниз. Глазная щель широко открывается, обнажая широкую полосу склеры, а радужная оболочка частично перекрывается нижним веком. Через несколько секунд глаза возвращаются в исходное положение. Следует иметь в виду, что этот рефлекс обнаруживается только у 3—5% детей в первые недели жизни. У недоношенных он может сохраняться до 3-х месяцев. Он часто может быть спутником гемолитической болезни новорожденных или следствием повышенного внутричерепного давления (!).

   N.B. При сохранности более 4 недель этот рефлекс расценивается как признак тяжелого повреждения промежуточного мозга (таламус).
7. ***Кохлеопальпебральный рефлекс***. При внезапном шуме (хлопок в ладоши) возникает мигание и иногда общее вздрагивание.
8. ***Супраорбитальный рефлекс.*** Легкое надавливание на надглазничную область (бровь) вызывает мигание.
9. ***Назопальпебральный рефлекс.*** При легком надавливании на спинку носа наступает мигание.

10. ***Рефлекс «главных точек»*** по-существу является разновидностью поискового рефлекса. При раздражении кожи верхней губы с последующим движением пальца исследователя в сторону носа, а также при раздражении кожи нижней губы (движение в сторону подбородка) и углов рта (движение в сторону ушных раковин) происходят повороты головы ребенка и вытягивания губ в сторону раздражения. При этом язык ребенка повторяет движение губ.

11. ***Сосательный рефлекс*** вызывается прикосновением пальца исследователя или тампона к губам ребенка.

12. ***Поисковый рефлекс*** вызывается штриховым раздражением губ новорожденного, в ответ совершаются поисковые движения (поиск груди матери). Поисковый рефлекс и феномен «главных точек» у недоношенных детей часто отсутствуют вследствие угнетения или незрелости ЦНС (аноксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия и др.). К 6—7 неделе жизни рефлекс начинает угасать (Рис. 2.1-6).

13. ***Хоботковый рефлекс*** возникает при легком постукивании пальцем или молоточком в области круговой мышцы рта. В ответ наступает хоботковое выпячивание губ.

N.B. Отсутствие этого рефлекса часто расценивается как доказательство дисфункции механизмов ствола мозга.

14. ***Ауриколоцефальный рефлекс*** вызывается путем раздражения кожи ушной раковины, в ответ наступает поворот головы в противоположную сторону.

Рефлексы с рук

1. ***Хватательный рефлекс*** (рефлекс Робинзона) всегда обнаруживается у здоровых новорожденных, в том числе у недоношенных детей (Рис. 2.1-7). К 2—3 месяцам жизни он ослабевает и к 1 году исчезает полностью. Отсутствие хватательного рефлекса почти всегда свидетельствует о каком-либо заболевании. В одних случаях это заинтересованность периферических нервов, в других — наличие церебральных повреждений. Рефлекс может отсутствовать у глубоко недоношенных детей. Наличие стойкого и выраженного хватательного рефлекса после 4—6 месяцев жизни может сочетаться с мышечной гипертонией и позволяет предположить патологию ЦНС.

2. ***Ладонно-рото-головной рефлекс*** (рефлекс Бабкина) вызывается путем надавливания на ладонную поверхность кистей рук новорожденного. В ответ возникает (Рис. 2.1-8) открывание рта и пригибание головы к груди. Этот рефлекс может отсутствовать при гипоксических повреждениях мозга, его восстановление происходит очень медленно.

3. ***Рефлекс Моро*** (рефлекс объятия) может быть вызван различными способами. Наименее простым следует признать переход от хватательного рефлекса. Ребенка, ухватившегося за пальцы исследователя, подтягивают за руки, не отрывая его головы от изголовья кровати. Затем внезапно отпускают его руки. В ответ на это (Рис. 2.1-9) ребенок откидывается назад, плечи разгибаются, руки отводятся в сторону (первая фаза рефлекса), затем схо-

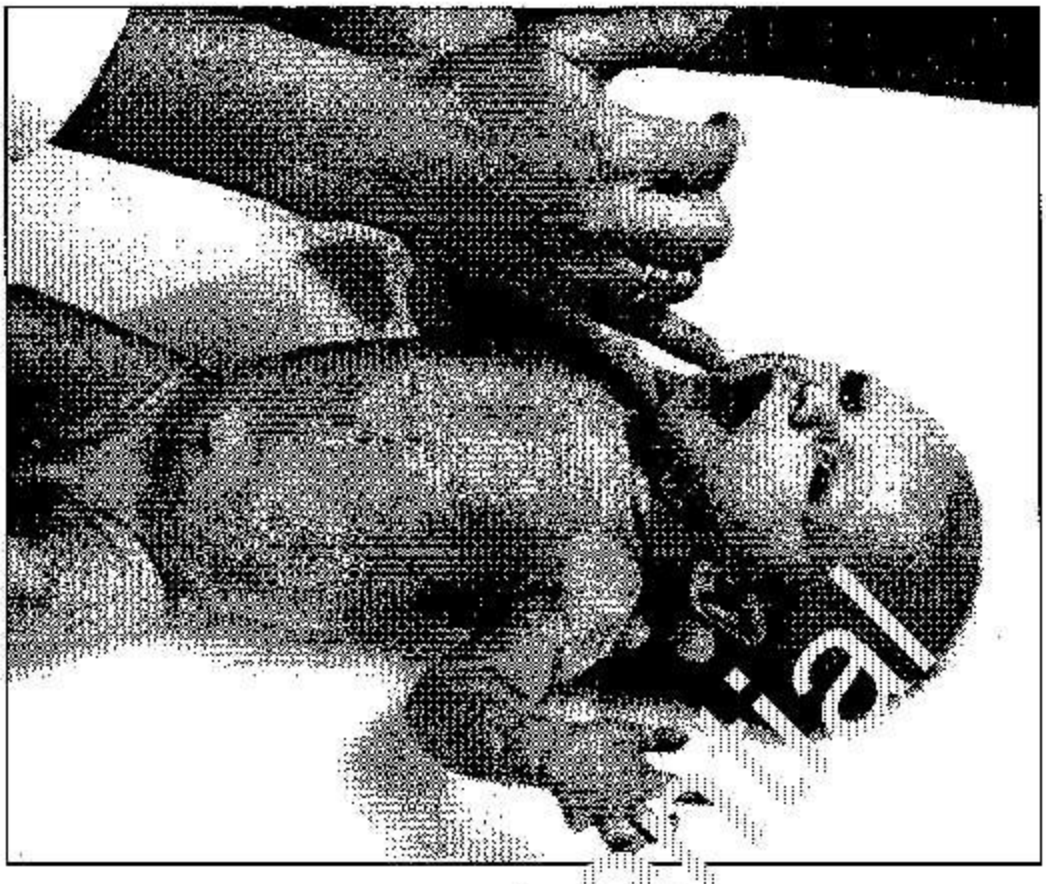


Рис.2.1-6. Поисковый рефлекс у новорожденного ребенка

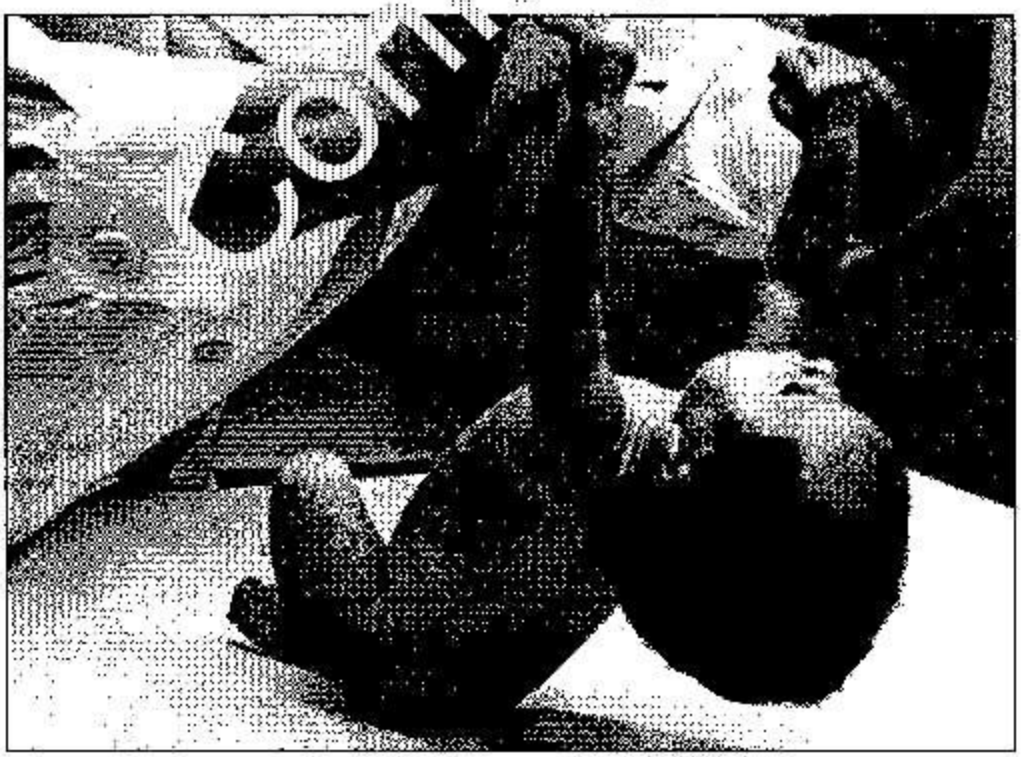


Рис. 2.1-7. Хватательный рефлекс у новорожденного ребенка



Рис. 2.1-8. Ладонно-ротo-головной рефлекс у новорожденного ребенка.



Рис. 2.1-9. Рефлекс Моро у новорожденного ребенка

дятся на груди (*вторая фаза — рефлекс объятия*). *Рефлекс Моро может* быть вызван сотрясением основания, на котором лежит новорожденный (удар рукой по пеленальному столу), а также при быстром подъеме лежащего на спине новорожденного. Этот рефлекс постоянен и обычно хорошо вызывается у здоровых новорожденных детей, в том числе и у недоношенных. Иногда он может быть неполным (только первая фаза) или же отсутствовать вовсе. Если его не удается вызвать и в последующие дни, то можно предположить церебральные расстройства (гипоксически-ишемическая энцефалопатия, ядерная желтуха и др.). В том случае, если рефлекс Моро отсутствует с одной стороны, то необходимо исключить возможность перелома ключицы или плеча, а также врожденный или травматический периферический паралич.

4. ***Рефлекс ответа пальцев*** вызывается повторными легкими раздражениями края кисти, сжатой в кулак, со стороны мизинца. В ответ происходит разгибание пальцев и расхождение их веером. Большой палец обычно разгибается в последнюю очередь, а иногда и вовсе не разгибается. При гемипарезах этот рефлекс ослаблен или отсутствует.

Рефлексы туловища

1. ***Рефлекс Галанта*** (рефлекс искривления туловища, околопозвоночный рефлекс, рефлекс с позвоночника). Для вызывания рефлекса ребенок укладывается грудью на руку исследователя в наклонном положении, близком к вертикальному. В ответ на штриховое раздражение кожи около позвоночника происходит искривление туловища. Этот рефлекс наиболее постоянен и у здоровых новорожденных (в том числе и недоношенных) вызывается хорошо. Отсутствие его может быть одним из симптомов повреждения спинного мозга.
2. ***Рефлекс Переса*** вызывается легким давящим движением указательного пальца исследователя в направлении от копчика до шеи новорожденного. В ответ на это раздается громкий крик, наступает выгибание туловища (лордоз), сгибание нижних и верхних конечностей, приподнимание головы, общая мышечная напряженность, а иногда мочеиспускание и дефекация. У здоровых новорожденных рефлекс вызывается всегда, его отсутствие позволяет заподозрить грубые церебральные расстройства. Его восстановление у детей расценивается как благоприятный признак.

Рефлексы ног

1. ***Рефлекс опоры***. Новорожденный, взятый под мышки, опирается ногами о пеленальный стол.
2. ***Рефлекс выпрямления*** является продолжением рефлекса опоры. Поддерживая ребенка за туловище, врач попеременно слегка поднимает или опускает его. При этом происходит разгибание ног, туловища и даже шеи.
3. ***Рефлекс автоматической ходьбы***. Исследователь, поддерживая ребенка в вертикальном положении под мышки, слегка наклоняет его тело вперед. В ответ на это возникают движения ходьбы, которые не сопровождаются *ни сохранением равновесия, ни движениями верхних конечностей* (Рис. 2.1-10).

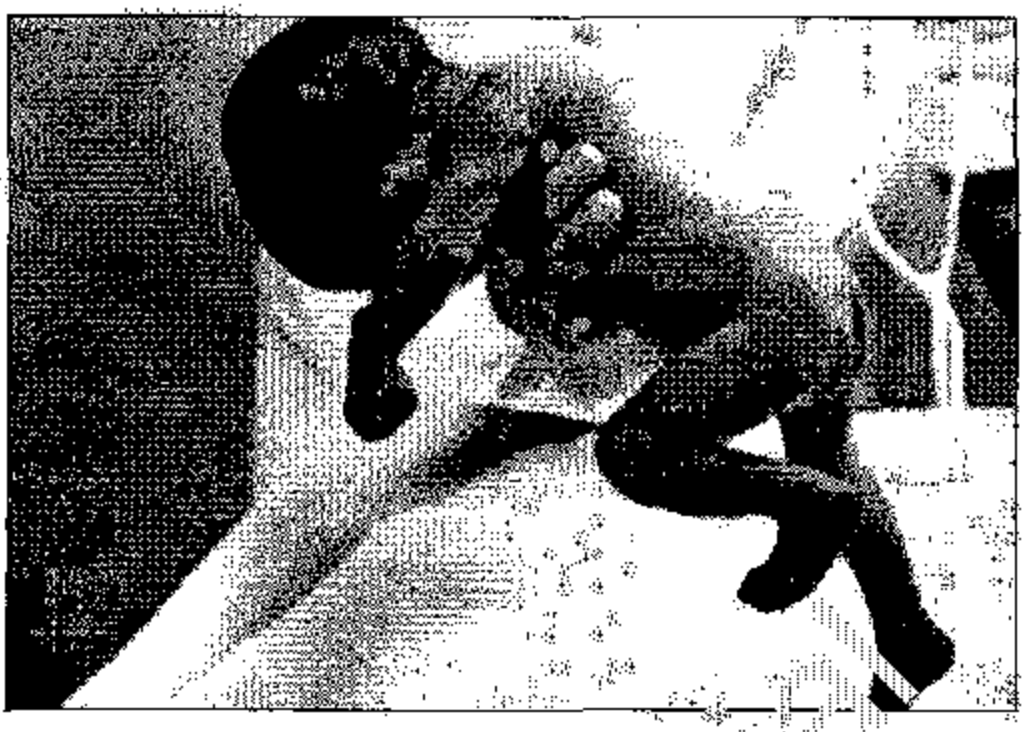


Рис. 2.1-10. Рефлекс автоматической ходьбы у новорожденного ребенка

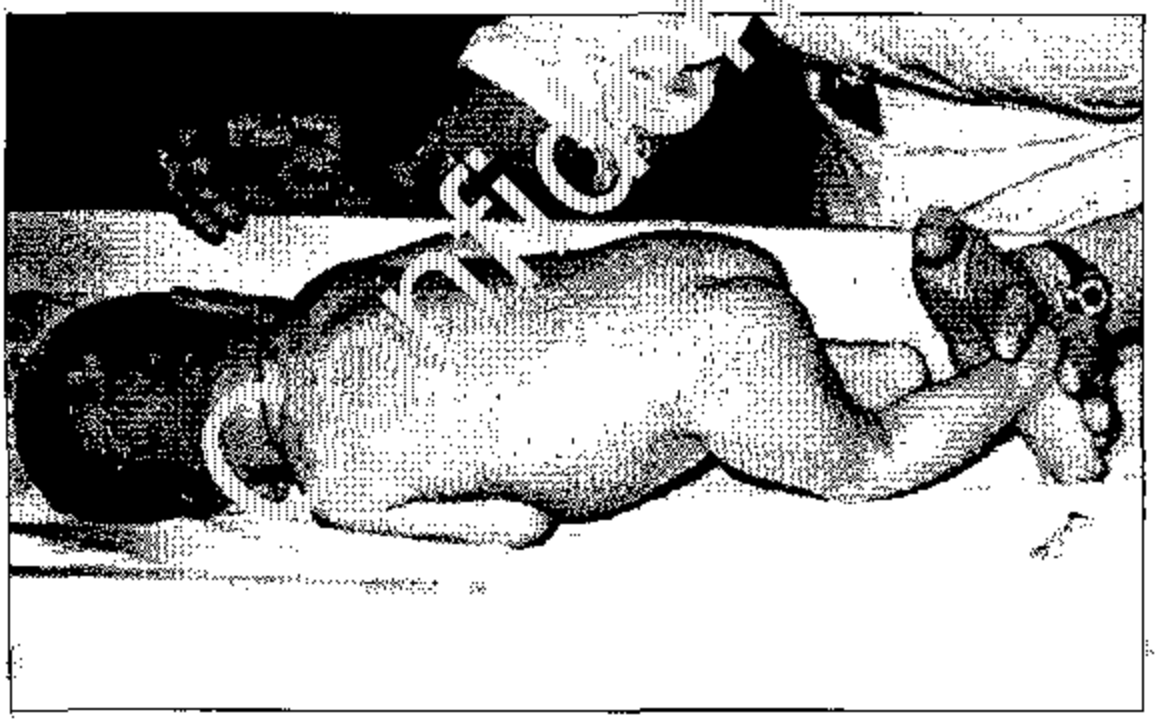


Рис. 2.1-11. Рефлекс ползанья у новорожденного ребенка

4. ***Нижний хватательный рефлекс*** (тоническая реакция сгибателей пальцев). При надавливании в первом межкостном промежутке со стороны подошвы возникает сгибание пальцев ноги, как бы охватывающих палец исследователя.

5. ***Подошвенный рефлекс***. При раздражении подошвенной поверхности большого пальца возникает изолированное его разгибание.

Рефлексы положения

1. ***Рефлекс плаванья.*** При погружении новорожденного в воду во время купания в положении на животе у него возникают ритмичные плавательные движения конечностей и туловища.
2. ***Рефлекс ползанья*** (рефлекс Бауэра). Ребенка укладывают на живот. При этом он начинает попеременно сгибать и разгибать ноги, но верхние конечности в этих движениях не участвуют. Если стопы имеют опору (Рис. 2.1-11), например, ладонь исследователя, то ребенок начинает ползти.
3. ***Асимметричный шейно-тонический рефлекс.*** Этот рефлекс заключается в том, что положение головы рефлекторно оказывает влияние на мышечный тонус конечностей. При повороте головы направо возникает экстензия правых конечностей, сочетающаяся с флексией левых конечностей, при повороте головы налево происходит все наоборот. У новорожденного ребенка возникает «поза фехтовальщика». Этот рефлекс более постоянен для детей с низким весом при рождении. У зрелых новорожденных он отсутствует.

N.B. В случаях церебрального повреждения рефлекс выражен четко и сохраняется вплоть до 6 месяцев жизни.

Двигательная сфера

При оценке двигательной сферы новорожденного большую помощь может оказать метод наблюдений. Наблюдения позволяют отметить, что руки и ноги ребенка находятся в постоянном движении. Эти движения в литературе получили разные названия: спонтанные, миоклонические, хореотетоидные спонтанные движения и пр. По мнению Dekaban, в состоянии бодрствования новорожденный — «жертва своей генерализованной мышечной активности». Усиление спонтанных движений можно наблюдать в тех случаях, когда новорожденный испытывает голод или состояние дискомфорта. Если ребенок накормлен, лежит в тепле, в сухих пеленках, то он относительно спокоен.

Отсутствие спонтанной активности у новорожденных чаще всего расценивается как патологический признак (инфекция, интоксикация, внутричерепная родовая травма, повреждения спинного мозга и др.). Спонтанные движения характерны не только для доношенных, но и для недоношенных новорожденных. Иногда у недоношенных детей спонтанная активность снижена из-за плотного пеленания и укутывания. В кувезах, где дети лежат легко укрытые, эти движения совершаются беспрепятственно, но в отличие от таковых у доношенных новорожденных носят несколько иной характер. Во сне у недоношенных детей возникает двигательное беспокойство в виде судорожного гримасничанья (закатывание глаз вверх, внутрь, вращение их, молниеносная судорога век, искривление углов рта). Недоношенным детям и в меньшей степени зрелым новорожденным свойственны, кроме того, атетоидные движения и тремор рук, а также подбородка, что следует считать физиологичным, как и сами спонтанные движения. Перечисленные особенности двигательных реакций у новорожденных обусловлены анатомической незрелостью мозга. Двигательные корковые центры и пирамидные пути у них не функционируют. Спонтанные движения осуществляются за счет паллидума. Позже, когда созревает полосатое тело, оно начинает оказы-

вать тормозящее влияние на паллидум, и спонтанные движения заменяются произвольными. Наличие атетоидных движений у детей более старшего возраста уже относят к симптомам поражения стриопаллидарной системы.

При наблюдении за спящими новорожденными можно отметить, что конечности у них обычно находятся в согнутом положении. При этом преобладают мышцы группы сгибателей. При исследовании мышечного тонуса новорожденного необходимо принимать во внимание консистенцию мышц, определяемую путем пальпации, и характер пассивных движений (амплитуда движений конечности и мышечное сопротивление).

При осмотре новорожденного необходимо исследовать не вообще мышечный тонус, а пассивный и активный мышечный тонус и говорить не просто о его изменениях, а об изменениях отдельных мышечных групп. Такое детальное исследование мышечного тонуса оправдано, ибо может оказать помощь в ранней диагностике тех или иных заболеваний нервной системы новорожденных (Рис. 2.1-12).

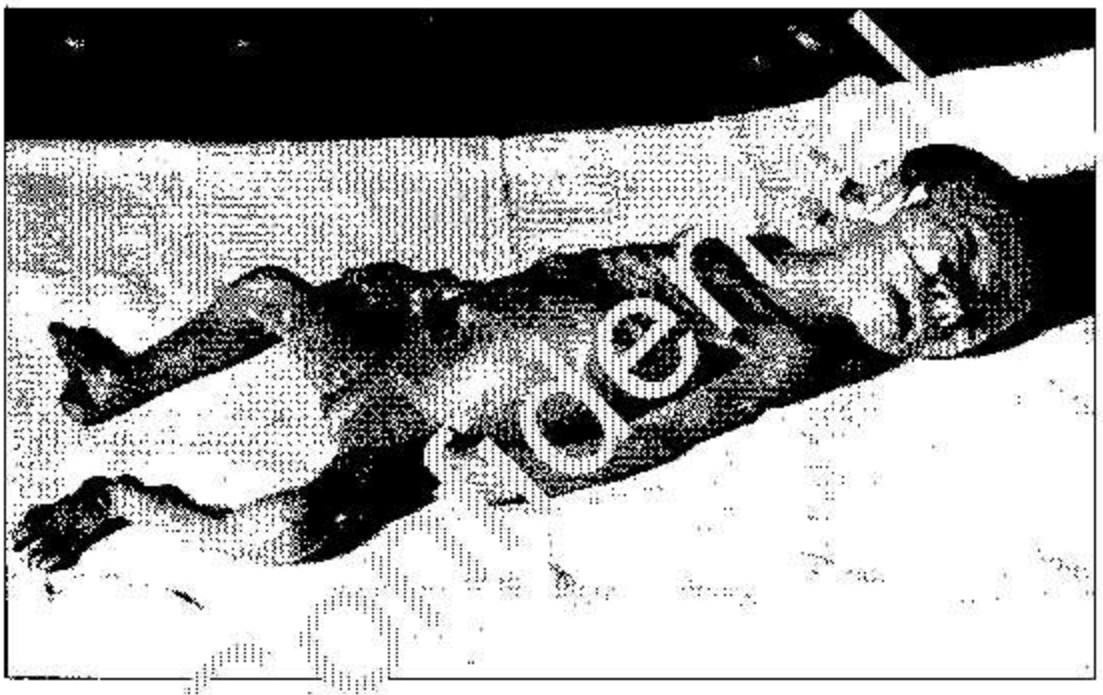


Рис. 2.1-12. Отсутствие спонтанной двигательной активности в сочетании с мышечной атонией у глубоко недоношенного ребенка с сочетанной патологией

Определение ***пассивного мышечного тонуса*** основано на ощущении врачом сопротивления мышц ребенка при пассивном сгибании и разгибании конечностей. При этом имеет значение амплитуда пассивных движений, измеряемая величиной угла между мобильным дистальным и фиксированным проксимальным отделом конечности или туловища. Величина угла дает представление о степени растяжения определенных групп и отдельных мышц (предплечья, плеча, кисти, тазового пояса, шеи и пр.).

Активный мышечный тонус может определяться только тогда, когда сам ребенок активен. Показателем состояния мышечного тонуса являются поза ребенка, сила его движений, скорость возвращения разогнутой конечности в исходное сгибательное положение. Активный мышечный тонус позволяет судить о статической и фазовой мышечной активности. Поза ребенка характеризует статическую мышечную активность, а тонус мышц во время движения — фазо-

вую. Фазовая активность проявляется в вызываемых нами двигательных рефлексах, спонтанных движениях и скорости возвращения конечности в исходное положение после ее пассивного разгибания (феномен «отдачи»). Феномен «отдачи» может быть вызван у новорожденного ребенка следующим образом: у лежащего на спине новорожденного разгибают и затем отпускают предплечье, происходит сгибание предплечья; скорость и степень сгибания характеризуют активный мышечный тонус.

Мышцы шеи. Тонус m. sternocleidomastoideus оценивается при подтягивании ребенка за руки. Представление о тонусе разгибателей головы можно получить, если ребенка перевести в вертикальное положение и наблюдать за тем, как быстро его голова падает на грудь. При определении тонуса мышц шеи надо иметь в виду, что у здорового новорожденного сгибание головы совершается с большим трудом, чем разгибание. Асимметрия мышечного тонуса может быть при акушерском параличе или при гемисиндроме. Ребенок, положенный на живот, не может повернуть голову в сторону и освободить нос для дыхания.

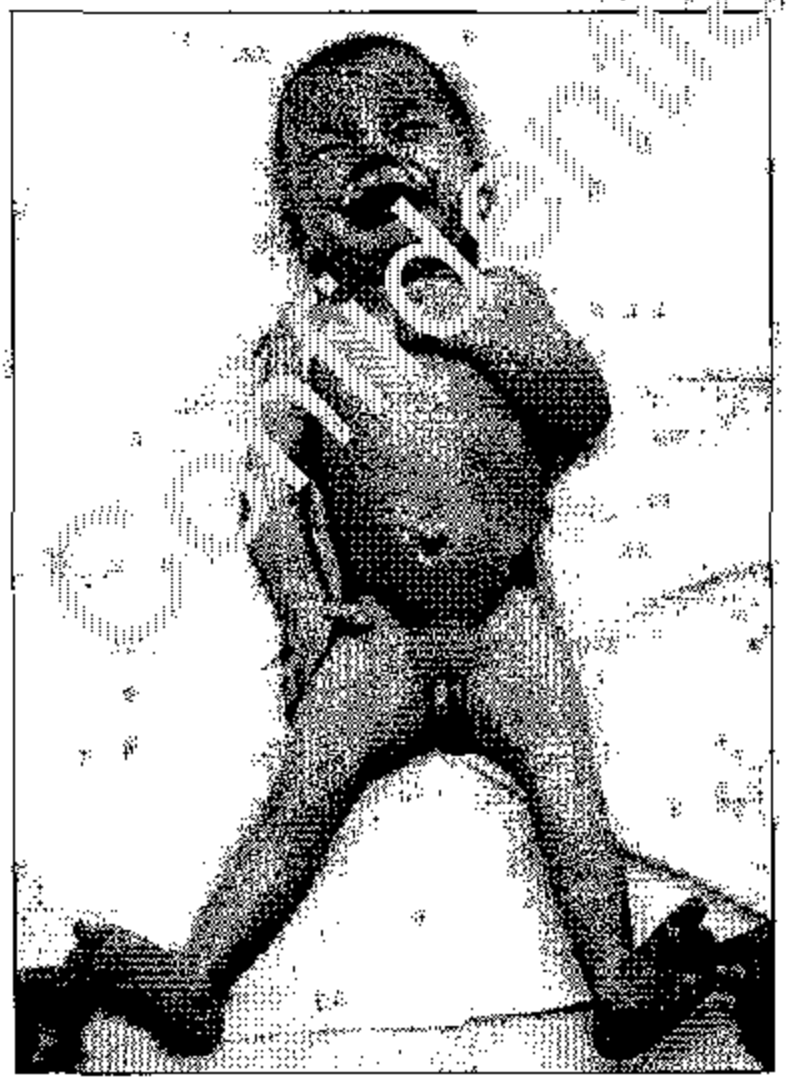


Рис. 2.1-13. Мышечная гипертония в сочетании с гипервозбудимостью у новорожденного ребенка

Мышцы рук. Оценка мышечного тонуса возможна при наблюдении и вызывании таких физиологических рефлексов, как хватательный, Моро и ответ пальцев. Если при осмотре рука новорожденного находится в разогнутом положении, кисть не сжата в кулак, рука не участвует в спонтанных движениях или в рефлексах хватания, Моро или ответа пальцев, то речь может идти о параличе сгибателей — повреждении двигательных корешков на уровне C_5—C_6. Помимо этого, у детей с первых дней жизни можно наблюдать паретичные позы кистей, которые чрезмерно согнуты в лучезапястных суставах. В литературе они получили название «тюленьи лапки». В ряде случаев пальцы руки имеют вид «когтистой лапы» (проявление хореоатетоза). Асимметрия хватательного рефлекса может быть связана с парезом сгибателей пальцев.

Мышцы туловища. Представление о состоянии тонуса мышц туловища можно получить при вызывании рефлекса Галанта, асимметрия которого может быть ранним признаком пареза мышц спины.

Мышцы ног. Мышечный тонус ног может быть проверен при исследовании рефлексов опоры, выпрямления, ходьбы и ползания. При одновременном сгибании бедра и голени можно определить тонус m. gluteus maximus и m.quadriceps femoris. Обычно сгибание в тазобедренном и коленном суставах совершается свободно. Асимметрия мышечного тонуса ног чаще может быть связана с церебральными повреждениями. Нередко изменение мышечного тонуса сопровождается сгибанием пальцев ног при опоре, перекрестом ног, отсутствием реакции выпрямления и отсутствием или изменением реакции автоматической ходьбы. При «ходьбе» ноги новорожденного «заплетаются».

Оценивая состояние мышечного тонуса у новорожденных, следует иметь в виду, что общая мышечная гипотония и гипертония (опистотонус) прежде всего могут указывать на поражение центральной нервной системы. Изменение мышечного тонуса у таких детей может сочетаться с частым немотивированным беспокойством (Рис. 2.1-13).

Сухожильные, кожные и надкостничные рефлексы

При обследовании новорожденного ребенка можно обнаружить повышение (гиперрефлексия), понижение (гипорефлексия) или отсутствие рефлексов (арефлексия). Кроме того, при наличии рефлекса могут быть установлены его асимметрия, расширение рефлексогенной зоны.

Помимо рефлексов, которые обычно могут быть вызваны у здоровых новорожденных, при поражениях пирамидного пути иногда появляются рефлексы, необнаруживаемые раньше. Поражение пирамидного пути, тормозящего спинномозговые двигательные центры, приводит к повышению сухожильных рефлексов, появлению клонуса стоп и др. Исследовать рефлексы у новорожденных детей часто бывает трудно из-за их легкого возбуждения. Это лучше всего удается в момент кормления, когда ребенок затихает и лежит спокойно или же вскоре после кормления, когда он расслабляется и становится сонлив. У новорожденных в первые часы жизни вызвать рефлексы не удается, они появляются к концу 1-х суток.

Сухожильные рефлексы. У новорожденных могут быть вызваны следующие рефлексы:

	Сегментарная локализация
— Рефлекс с двуглавой мышцы	— C_5-C_6
— Рефлекс с трехглавой мышцы	— C_6-C_7
— Коленный рефлекс	— L_2-L_4
— Ахиллов рефлекс	— L_5-S_2

Рефлекс с двуглавой и трехглавой мышц стойко вызывается с 3—4 дня жизни. Для исследования рефлекса с двуглавой мышцы указательный палец врача фиксируется на ее сухожилии и наносится слабый удар по указательному пальцу исследователя. В первые дни жизни рефлекс может быть повышен из-за естественной флексии рук ребенка. Он не вызывается у апатичных детей и при параличе сгибателей предплечья.

Коленный рефлекс с трудом вызывается у новорожденных с повышенным мышечным тонусом. Он может отсутствовать при спинальном или периферическом параличе, при врожденной миотонии и мышечной атрофии алиментарного происхождения. Повышение рефлекса и его рефлексогенной зоны может отличаться при многих заболеваниях головного мозга, ведущих к поражению пирамидных путей (гидроцефалия, менингит, опухоли и пр.). У новорожденных (особенно у недоношенных детей) при вызывании коленного рефлекса может возникать так называемый перекрестный рефлекс — сокращение приводящих мышц другой ноги, в результате чего нога поворачивается внутрь.

Ахиллов рефлекс очень редко вызывается у здоровых новорожденных детей из-за релаксации mm. Gastrocnemius soleus и относительного гипертонуса мышц, осуществляющих тыльное сгибание стопы. Рефлекс вызывается у ребенка, лежащего на спине, при слегка согнутой в колене ноге и расслабленной голени. Повышение ахиллова рефлекса обычно сочетается с повышением коленного рефлекса и появлением клонуса стопы. Появление клонуса без наличия других симптомов повреждений ЦНС может быть обусловлено незрелостью пирамидных путей.

Периостальные рефлексы обнаруживаются у новорожденных только спустя 3—4 дня после рождения и не представляют особого диагностического значения.

Внимание! Ред.! Выше между буквами был дефис, а не тире. Единообразие?

Кожные рефлексы

Брюшные:	Сегментарная локализация
— верхние	— $Д_7$-$Д_9$
— средние	— $Д_8$-$Д_{10}$
— нижние	— $Д_{10}$-$Д_{12}$
рефлекс m. cremaster	— L_1-L_2
подошвенный	— L_5

Брюшные рефлексы вызываются штриховым движением пальца врача. Однако в первые 3—4 дня они вызываются редко и становятся более стойкими к 8—9 дням жизни.

Подошвенный рефлекс появляется к концу 1-го дня жизни и постепенно становится более стойким.

Кремастерный рефлекс вызывается у новорожденных детей штриховым движением по внутренней поверхности бедра. При этом на этой же стороне поднимается яичко.

При поражении пирамидных путей брюшные рефлексы и кремастерный рефлекс бывают слабо выражены или отсутствуют вовсе. Кремастерный рефлекс может отсутствовать при поражении L_1-L_2 сегмента спинного мозга.

В периоде новорожденности могут быть вызваны и такие рефлексы, как рефлекс Бабинского (раздражение наружного края стопы), Шефера, Гордона и

Россолимо. Однако они могут свидетельствовать лишь о незрелости пирамидных путей, а не о их патологии.

Менингиальные симптомы у новорожденных чаще всего выражаются в виде резкого запрокидывания головы в состоянии покоя и в виде ***ригидности*** мышц затылка при попытке привести голову ребенка к груди. Симптомы Кернига, верхнего и нижнего Брудзинского у них часто отсутствуют. Единственным признаком менингита нередко оказывается ***выбухание*** и ***напряжение*** большого родничка (Рис. 2.1-14).



Рис. 2.1-14. Новорожденный ребенок с менингиальными симптомами

Трансиллюминация

Метод трансиллюминации в последние годы получает все большее распространение в клиниках для новорожденных детей. Он используется для ранней диагностики скоплений жидкости в полости черепа. Еще в 1881 г. Брих для диагностики гидроцефалии применял так называемую диафаноскопию. Больного ребенка помещали в темную комнату и, пользуясь довольно сильным источником света, наблюдали диффузное свечение черепа. С 1950 г. диафаноскопия или трансиллюминация (более совершенный в техническом отношении метод просвечивания черепа), вновь привлекает к себе внимание исследователей.

Техника трансиллюминации. Обследование ребенка проводится в абсолютно темной комнате. В качестве источника света могут быть использованы диапроектор (приблизительно 10 000 лк) или холодный свет (800 св) с воздушным охлаждением. Объектив, имеющий на конце резиновое кольцо, плотно прикладывают к нескольким точкам на черепе (фронтальная, височная, затылочная, теменная области черепа). В норме при этом наблюдается светящийся круг от лампы. Он хорошо очерчен, имеет вишнево-красный цвет. Ширина его не превышает 0,5—1,5 см с краев и 2 см в центре. Более широкая по-

лоса свечения указывает на увеличение пространства между костью черепа и мозгом, накопление в нем жидкости. Для обнаружения свечения черепа у новорожденных и детей раннего возраста необходимы следующие условия: 1) пространство между костью черепа и мозгом должно быть не менее 0,5 см; 2) церебральная жидкость должна быть прозрачной и не содержать гноя или крови; 3) обнаружение внутреннего свечения мозга возможно только при толщине мозговой ткани не более 1,5 см.

При интерпретации результатов трансиллюминации следует иметь в виду ряд факторов, увеличивающих или снижающих эффект свечения: цвет волос, толщину подкожножирового слоя и костей черепа, характер ликвора и размер большого родничка. Так, свечение черепа усиливается, если волосы у новорожденного редкие и светлые, подкожножировой слой плотный, а кости черепа тонкие. Если же волосы густые и темные, имеется подкожная гематома или кости черепа толстые, интенсивность свечения уменьшается.

При трансиллюминации черепа новорожденного в норме полоса свечения всегда бывает узкой, что обусловлено плотным прилеганием мозга к черепной крышке (Рис. 2.1-15).

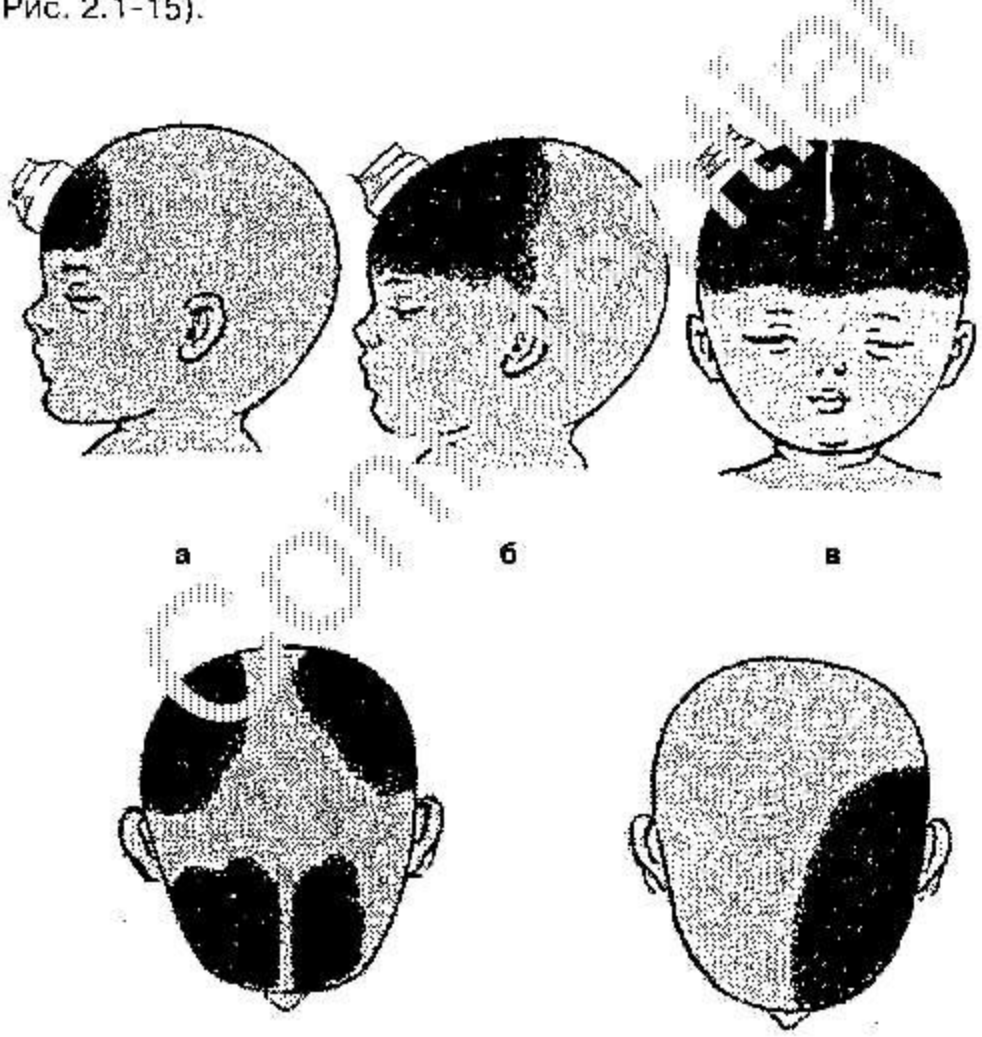


Рис. 2.1-15. Трансиллюминация в норме и при патологических состояниях:

а — физиологическое свечение,

б — патологическое свечение, занимающее большую зону и имеющее неровные края,

в — диффузное свечение, когда эффект трансиллюминации обнаруживается не только на освещенной стороне, но и на противоположной стороне (по Mazur, 1965)

Диагностические возможности метода. Метод трансиллюминации позволяет дифференцировать гидроцефалию, гидранэнцефалию, внутричерепные кисты и церебральную атрофию.

1. Свечение черепа при гидроцефалии носит диффузный характер. Отмечаемая обычно темная линия посередине соответствует сагиттальному синусу. Однако в зависимости от природы гидроцефалии, а также от ее локализации, толщины мозговой ткани свечение черепа может быть не только диффузным и ровным, но и пятнистым.
2. Интракраниальные и экстракраниальные кисты (порэнцефалия и кистозная дегенерация мозга) могут быть обнаружены методом трансиллюминации только в том случае, если толщина мозговой ткани не превышает 1,5 см. Патологическое свечение может обнаруживаться и при скоплении жидкости на поверхности мозга (гигрома, субдуральный абсцесс, арахноидальные кисты). При наличии множественных кист свечение черепа может быть в виде пятен.
3. Церебральная атрофия и гипоплазия мозга диагностируются с 2 месяцев жизни. Трансиллюминация контрастирует при этом расширение пространства между черепом и мозгом.
4. При гнойных менингитах, когда цереброспинальная жидкость смешана с кровью и гноем, свечения черепа не возникает. При вирусных менингитах оно может носить диффузный характер.

Метод трансиллюминации может быть также применен и для диагностики кровоизлияний в мозг у новорожденных. Авторы рекомендуют производить трансиллюминацию только спустя 4–5 дней после рождения, т.е. тогда, когда цереброспинальная жидкость станет прозрачной. В местах излияния крови при этом можно наблюдать зону свечения с нечеткими краями и радиальными лучами.

Схема неврологического обследования новорожденного

1. Общий вид новорожденного (окраска кожных покровов, врожденные дефекты развития костей, мышц, суставов и др.)

   _____

2. Поза и поведение новорожденного (вынужденная, скованная, расслабленная; депрессия, возбуждение, яростный крик и др.)

   _____

3. Черепно-мозговая иннервация (глазные симптомы: экзофтальм, симптом «заходящего солнца», косоглазие, анизокория, мимика, симметричность кожных складок на лице; вестибулярные расстройства: горизонтальный, вертикальный и ротаторный спонтанный нистагм; реакция на звук; сосание и глотание, симметричность дужек мягкого неба, язычка, фонация, положение головы и плеч и др.)

   _____

4. Двигательная сфера:

   а) характер спонтанных движений (сниженная двигательная активность, односторонние движения конечностей, застывание в приданных позах и др.)

   _____

б) состояние мышечного тонуса (нормотония, атония, гипотония, гипертония, асимметрия; тургор тканей, консистенция мышц и др.)

в) атетоз (непостоянный, постоянный, грубый)

г) тремор (постоянный, непостоянный, мелкий, крупный, маятникообразный)

д) «судорожная готовность» (спонтанная, при осмотре, перемене положений, резком звуке и пр.)

е) судороги (общие, локальные, частые, редкие, малые, большие и др.)

5. Сухожильные рефлексы (коленные и ахилловы, выраженность, ассиметрия, рефлексогенная зона и др.)

6. Кожные рефлексы (брюшные, кремастерные, подошвенные, выраженность, разница сторон)

7. Физиологические рефлексы

а) рефлексы с мышц лица и глаз
— супраорбитальный
— назопальпебральный
— слухопальпебральный
— поисковый
б) рефлексы с рук
— хватательный
— рото-ладонно-головной
— рефлекс Моро
(спонтанный, полный, неполный)
— рефлекс ответа пальцев
в) рефлексы с туловища
— рефлекс Галанта
— рефлекс Переса
— рефлексы опоры, выпрямления, ползанья

8. Чувствительность (болевая, температурная, тактильная)

Литература

1. Зелинская Д.И. — Медико-организационные проблемы детской инвалидности — Педиатрия, 1995, 4, 87—90.
2. Бочков Н.П., Жученко Н.А., Кириллова Е.А., Волков И.К., Васильева Г.Л., Попова Л.Д. — Мониторинг врожденных пороков — Рос. вест. перинатол. и педиатр., 1996, 2, 20—25.

3. Сарычева Г.Я. — Основные медико-социальные проблемы инвалидности в детском возрасте — Педиатрия, 1990, 3, 4—9.
4. Блохина С.И., Козлова В.П. — Некоторые вопросы медико-социальной реабилитации ребенка с недостатками физического и психосоматического развития и его семьи — Очерки медико-социальной реабилитации семей, имеющих детей с проблемами здоровья — Екатеринбург, 1995, 20—29.
5. Зелинская Д.И., Вельтищев Ю.Е. — Детская инвалидность. Лекция № 6 — Прил. к журн. «Рос.вестн.перинатол. и педиатр.», М., 1995, 53.
6. Барашнев Ю.И. — Перинатальная медицина и инвалидность с детства — Акуш. и гинек., 1991, 1, 12—18.
7. Барашнев Ю.И., Бубнова Н.И., Сорокина З.Х., Рымарева О.Н., Гудимова В.В. — Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз — Рос.вестн. перинатол. и педиатр., 1998, 4, 6—12.
8. Барашнев Ю.И., Суханова Л.П. — Тактика неонатальной службы в перинатальном центре — Акуш. и гинек., 1993, 5, 11—14.
9. Барашнев Ю.И., Кунькина Л.З. — Пути применения генеалогического метода в педиатрии — Дефектология, 1975, 1, 17—20.
10. Барашнев Ю.И. — Болезни нервной системы новорожденных детей — М., «Медицина», 1971.
11. Behrman R.E. — The field of neonatal-perinatal medicine and neonatal risk — In.: Neonatal — Perinatal Medicine. Ed. A.A. Fanaroff, R.J. Martin — The C.V. Mosby Company. St. Louis, 1987, 1—8.
12. Клосовский Б.Н. — Основные данные о развитии мозга ребенка — М., 1954.
13. Клосовский Б.Н. — Закономерности развития мозга и влияние на него вредных факторов — Вестн. АМН СССР, 1956, 5, 47—51.
14. Amiel-Tison C. — Neurological evaluation of the maturity of newborn infants — Arch. Dis. Childh., 1968, 43, 89—93.
15. Humphrey T. — Some correlations between the appearance of human fetal reflexes and the development of the nervous system — Progress in brain research, Amsterdam, Elsevier, 1964, 4.
16. Prechtl H.F.R., Vlugh V., Lenard H.G., Kerr Grant D. — Exteroceptive and tendon reflexes in various behavioural states in the newborn infant — Biol. Neonat., 1967, 11, 159—175.
17. Beintema D.J. — A neurological study of newborn infants. Clinics in developmental medicine — № 28 Heinemann International Medical Publications/William Heinemann Medical Books, London, 1968.
18. Парайц Э., Сенаши Й. — Неврологическое исследование в грудном и детском возрасте — Изд. академии наук Венгрии, Будапешт, 1970.
19. Dubowitz L., Dubowitz V. — The neurological assessment of the preterm and fullterm newborn infant (Clinics in Developmental Medicine, № 79) — Heineman Medical Books, London, 1981.
20. Caesar P., Eggermont E. — Neonatal clinical neurological assessment. In Harel S. Anastasion N.J. (eds): The At-Risk Infant: Psycho/Social/Medical Aspects. Paul H. Brookes Baltimore, 1985, 197—220.
21. Gandy G.M. — Examination of the newborn — In textbook of Neonatology, N.R.C. Roberton (ed) — Churchill Livingstone, london and Edinburg, 1986, 131—147.
22. Fenichel G.M. — The neurological examination of the very small premature — Ann. Neurol., 1978, 4, 92—96.
23. Fenichel G.M. — Neonatal Neurology Churchil Livingstone, New York, 1990.

2.2. Методика ультразвукового обследования ЦНС у эмбриона плода и новорожденного

Получение эхографических изображений основано на осознанном проведении плоскости сканирования через определенные анатомические структуры с учетом топографической анатомии, путем изменения угла сканирующей поверхности датчика, соприкасающегося с обследуемой областью. При этом кроме соблюдения стандартных асептических и антисептических правил для улучшения контакта поверхности датчика и кожи (или слизистой) используется контактный гель. УЗИ мозга как у плода внутриутробно, так и у новорожденного не требует специальной подготовки и не является вредным.

На современном этапе применяются ультразвуковые сканеры, работающие в режиме реального времени с датчиками различной частоты 2—10 МГц. Однако, нельзя не учитывать факт известного субъективизма при проведении эхографических обследований. Только видеозапись исследования и подробное описание увиденного с использованием стандартной терминологии является подлинным документом диагностики.

Следует признать, что единой методики сканирования головного мозга у плода не существует. Общепринятые методические приемы получения изображений мозга у внутриутробного плода основаны на горизонтальных сканированиях. Методические приемы обследования мозга эмбриона и плода в I-м триместре также четко не очерчены. При обследовании новорожденных и детей до года жизни методика УЗИ головного мозга более стандартизирована, и представляет собой серию сканирований под различными углами через большой родничок с получением сагиттальных и фронтальных срезов или получением горизонтальных срезов через чешую височной кости. Для обследования ЦНС у детей преимущественно используются секторальные датчики (со сканирующей поверхностью малой площади).

Возможные плоскости сканирования для обследования ЦНС у эмбриона и плода в I-ом триместре беременности (сагиттальная, фронтальная, горизонтальная) представлены на (Рис. 2.2-1). Эти плоскости были разработаны на базе отделения функциональной диагностики НЦАГиП РАМН (1).

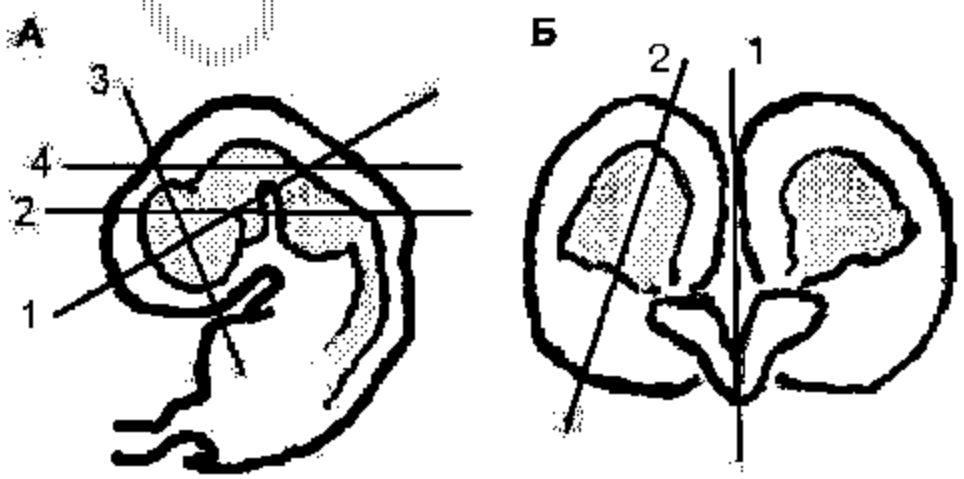


Рис. 2.2-1.

Плоскость А 1 (горизонтальная) пересекает конечный, промежуточный и средний мозговые пузыри. Плоскость А 2 (горизонтальная) проходит через об-

ласть конечного мозга, III-й и IV-й желудочки (или полость ромбовидного мозга). Плоскость А 3 (фронтальная) пересекает конечный мозг на уровне тел боковых желудочков. Плоскость А 4 (горизонтальная) продольно пересекает средний мозг. Среднесагиттальная плоскость Б 1 проходит через все отделы головного мозга в рострально-каудальном направлении и IV-й желудочек. Парасагиттальная плоскость Б 2 пересекает одно из полушарий конечного мозга и сосудистое сплетение бокового желудочка.

При сканированиях в плоскостях А 2 и Б 1 возможно осуществление измерений ширины и длины полости заднего мозга (эмбриональной полости IV-го желудочка).

Многолетние исследования на базе Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН показали, что информативность ультразвуковых обследований ЦНС у плода может быть значительно повышена за счет использования мультиплоскостной методики сканирования. Эта методика, наряду с использованием стандартных горизонтальных срезов, включает в себя применение фронтальных и сагиттальных сканирований через мягкие части черепа плода (швы и роднички). При этом, в зависимости от положения плода возможно использование как трансвагинального, так и трансабдоминального датчиков. Горизонтальные плоскости сканирования у новорожденных находят ограниченное применение. Фронтальные и сагиттальные плоскости сканирования у плодов и новорожденных полностью совпадают (2). Основные опорные плоскости сканирования мозга у плода и новорожденного представлены на (Рис. 2.2-2).

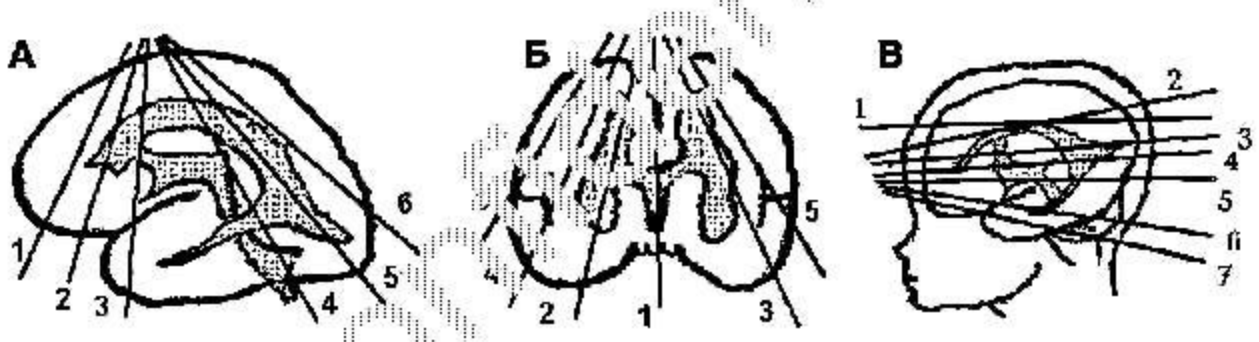


Рис. 2.2-2.

Плоскость Ф1 проходит кпереди от полости прозрачной перегородки на уровне орбитальной поверхности лобных долей.

Плоскость Ф2 пересекает лобные рога боковых желудочков.

Плоскость Ф3 проходит на уровне межжелудочковых отверстий (отверстий Монро).

Плоскость Ф4 пересекает гипокамп и IV-ый желудочек.

Плоскость Ф5 проходит на уровне тел боковых желудочков и затылочных рогов.

Плоскость Ф6 пересекает перивентрикулярную область над телами и затылочными рогами боковых желудочков.

При этом, во фронтальной плоскости Ф2 возможно измерение абсолютных размеров ширины лобного рога бокового желудочка — расстояния между латеральной и медиальной стенками. В плоскости Ф3 возможно измерение ширины III-го желудочка — расстояния между медиальными поверхностями зрительных бугров. В плоскости Ф5 у новорожденных возможно измерение ширины задних отделов тела бокового желудочка.

Сагиттальная плоскость С1 пересекает межполушарную щель, среднюю часть мозолистого тела, III-ий желудочек, червячок мозжечка и большую цистерну.

Плоскость С2 (парасагиттальная) проходит продольно через все отделы бокового желудочка одного из больших полушарий.

Плоскость С3 (парасагиттальная) пересекает продольно боковой желудочек и комплекс подкорковых ядер, обходную цистерну.

Плоскость С4 (парасагиттальная) пересекает перивентрикулярную область.

Плоскость С5 (парасагиттальная) проходит через поверхность островковой доли мозга.

Плоскость Ф6 (парасагиттальная) проходит по латеральной поверхности височной доли.

В плоскости С1 возможно наиболее корректное измерение большой цистерны мозга — расстояния между нижней поверхностью мозжечка и внутренней поверхностью затылочной кости.

В плоскости С3 производится измерение высоты тела бокового желудочка (ВТБЖ) на уровне таламо-каудальной вырезки — расстояния между верхней и нижней стенками желудочков. В этой же плоскости возможно измерение гломуса сосудистого сплетения как максимального расстояния сосудистого сплетения в области треугольника желудочка.

Горизонтальная плоскость Г1 проходит на уровне верхних отделов средней части тел боковых желудочков или чуть выше.

Плоскость Г2 пересекает тела боковых желудочков.

Плоскость Г3 проходит на уровне полости прозрачной перегородки, таламусов, III-го желудочка, а также лобных рогов, задних отделов тел желудочков и затылочных рогов.

Плоскость Г4 проходит через стволовые (передние отделы) и область четверохолмия.

Плоскость Г5 пересекает извилины мозга, намет и верхнюю поверхность мозжечка, а также гиппокамп.

Плоскость Г6 проходит через мозжечок и IV-ый желудочек.

Плоскость Г7 пересекает основание черепа на уровне костных границ черепных ямок.

В плоскости Г3 у плода возможно произвести следующие измерения (в дальнем от датчика полушарии) :

1. Ширины лобного рога бокового желудочка (ШЛРБЖ) — максимального расстояния между латеральной и передне-медиальной стенками (аналогично плоскости Ф2);

2. Ширины треугольника желудочка (ШТЖ) — максимального расстояния между латеральной и медиальной стенками желудочка на уровне заднего края сосудистого сплетения ;

3. Ширины III-го желудочка (ШIIIЖ) — расстояния между медиальными поверхностями таламусов (аналогично плоскости Ф3).

В плоскости Г6 возможно проведение следующих измерений :

1. Межполушарного размера мозжечка (МПРМ) — максимального расстояния между латеральными поверхностями противоположных полушарий ;

2. Ширины IV-го желудочка (ШIVЖ) — максимального расстояния между его латеральными границами ;

3. Передне-заднего размера IV-го желудочка (ПЗРIVЖ) — максимального расстояния между его передней и задней стенками.

Методика проведения допплерографических исследований мозга имеет ряд особенностей и изложена в соответствующем разделе.

NB. Только видеозапись в сочетании с подробным описанием увиденного с использованием стандартной терминологии может являться полноценным документом ультразвукового исследования. Использование фронтальных и сагиттальных сканирований значительно расширяют возможности УЗИ мозга у плода.

Литература

1. Воеводин С.М. Нормальная эхографическая анатомия головного мозга у плода в I-ом триместре беременности // I-ый Съезд Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Программа, Тез. докл.). — 1991. — Москва. — с. 178.
2. Воеводин С.М., Озерова О.Е. Нормальная эхографическая анатомия у новорожденных разного гестационного возраста // Акуш.и гин. — 1991. — № 6. — с.33—42.

2.3. Допплерометрическое исследование мозгового кровотока у плода и новорожденного

Первое сообщение о принципиальной возможности применения эффекта Допплера для оценки кровотока в сосудах человека появилось в конце 50-х годов. По мере разработки и совершенствования ультразвукового оборудования эффект Допплера использовался в различных областях медицины (1).

Первая клиническая работа по изучению церебрального кровотока при помощи Допплера опубликована в 1979 году и предложенная тогда методика позже была широко использована у новорожденных и у плодов (2).

Как для исследования мозга плода, так и для исследования мозга новорожденного применяются два основных доступа: транскраниальный и родничковый. Для оценки кровотока транскраниально у детей используются датчики частотой 2 Мгц. Для при чи доступов в зависимости от возраста детей удобными являются датчики частотой 3—10 Мгц (3).

Современное оборудование позволяет не только записать Допплеровскую кривую на любом магистральном мозговом сосуде и даже мелких ветвях, но также визуализировать при помощи цветного Допплеровского картирования сам сосуд и направление движения крови. Для оценки кривой обычно используются фильтры 50—150 Гц (1, 2).

При исследованиях плода горизонтальная плоскость сканирования позволяет отчетливо визуализировать артерии Вилизиева круга, а также внутренние сонные артерии. Косое горизонтальное сканирование позволяет определять задние мозговые артерии. Использование родничкового доступа у плода и у новорожденных дает возможность оценивать переднюю мозговую артерию в сагиттальной плоскости и кровоток в вене Галена. Парасагиттальные сканирования используются для визуализации и оценки ветвей средней мозговой артерии как у новорожденных так и у плодов (Рис. 2.3-1,2,3,4).

В настоящее время наибольшее распространение в оценке мозгового кровотока у плода и новорожденного получили уголнезависимые величины — индексы. Систолодиастолический индекс — отношение конечной систолической скорости кровотока к конечной диастолической скорости. Индекс резистентно-

сти — отношение разности скоростей конечного систолического и конечного диастолического кровотоков к конечной систолической скорости. Пульсационный индекс — отношение разности скоростей конечного систолического и конечного диастолического кровотоков к средней скорости кровотока. Обычно отдается предпочтение тому индексу, который как при нормальных так и патологических состояниях в конкретном сосуде не теряет математического смысла (3,4).

У плода человека мозговой кровоток при помощи Допплера начинает фиксироваться с 10-й недели (5). Во втором и в третьем триместрах беременности обычно исследуется кровоток в средней мозговой артерии из-за возможности визуализации конечного диастолического кровотока уже после 20-ти недель гестации. После 36 недель беременности отмечается отчетливое снижение пульсационного индекса в средней мозговой артерии (6).

При обследовании новорожденных известно прогрессивное линейное абсолютное увеличение скоростей кровотока с увеличением гестационного срока и веса, при этом не происходит изменений ни в пульсационном индексе, ни в индексе резистентности. В большинстве супратенториальных артерий у новорожденных индекс резистентности колеблется между 0,5—0,[illegible] (7). Известно выраженное влияние сердечного кровотока на характер мозгового. При этом существенное влияние оказывают также функционирующие у новорожденного фетальные коммуникации или пороки развития сердца и сосудов.

Известный интерес представляют также исследования венозного церебрального кровотока в прямом синусе, который в норме имеет синусоидальную кривую и имеет прямую форму лишь у 3% здоровых новорожденных (8).

При выявлении разнонаправленного кровотока в области вены Галена следует подозревать артерио-венозную мальформацию или аневризму вены Галена.

При исследовании новорожденных через большой родничок обычно исследуется пульсационный индекс передней мозговой артерии. В работе Bada и соавторов (1979) было показано, что у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию и имеющих субэпендимальные кровоизлияния, отмечался пониженный пульсационный индекс в передней мозговой артерии еще до эхографического появления кровоизлияния. В настоящее время пониженный пульсационный индекс передней мозговой артерии у новорожденных в первые сутки жизни расценивается как фактор риска наличия гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Высокий индекс резистентности обычно наблюдается у новорожденных с гидроцефалией и нормализуется после шунтирования.

Изменение мозгового кровотока у новорожденных зафиксировано также при изменениях системного кровяного давления у детей с искусственной вентиляцией легких, пневмотораксом, брадикардией (8).

При исследовании мозгового кровотока у плода также учитывается факт возможного снижения пульсационного индекса при наличии хронической гипоксии, который был установлен на экспериментальных животных. Однако при клиническом использовании оценки мозгового кровотока различные авторы указывают подчас на взаимоисключающие выводы. Так например, McCowan и Duggan (1992) обнаружили, что у 28 плодов отмечается четкая взаимосвязь между аномальным кровотоком во внутренней сонной артерии и плохим прогнозом. При этом гестационный возраст этих плодов всегда был меньше 34 недель, а чувствительность и специфичность составили все 100%. А в работе Wladimiroff и соавторы (1988) при исследовании 44 случаев беременности с задержкой внут-

риутробного развития не обнаружили корреляции между состоянием новорожденных и пульсационным индексом во внутренней сонной артерии (9).

В рутинном Допплерометрическом акушерском обследовании часто используется соотношение между пульсационным индексом в средней мозговой артерии и аналогичным индексом в артерии пуповины, что представляется более надежным (8).

На современном этапе количество научно-исследовательских работ с использованием спектрального Допплера для оценки мозгового кровотока исчисляется сотнями. Общая точка зрения выражается в признании клинической ценности Допплеровского исследования мозгового кровотока в комплексе с клиническими и лабораторными методами обследования.

В отличии от спектрального Допплера цветное картирование лишь показавает расположение сосудов (венозных и артериальных), в том числе мелких ветвей. Определенную пользу цветное Допплеровское картирование может оказать при диагностике некоторых аномалий развития мозга и мозговых сосудов как у плода, так и у новорожденного.

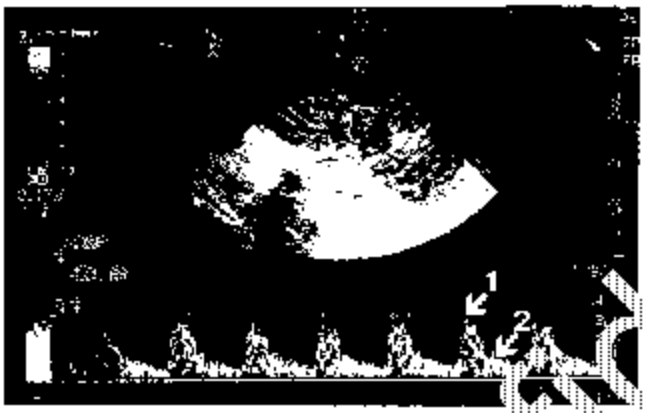


Рис. 2.3-1. Эхограмма. Сагиттальное сканирование. Допплеровская кривая кровотока в передней мозговой артерии у новорожденного.
1 – систолический кровоток
2 – диастолический кровоток

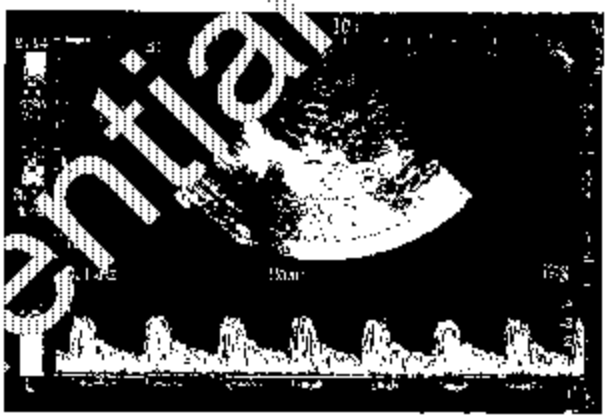


Рис. 2.3–2. Эхограмма. Сагиттальное сканирование. Допплеровская кривая кровотока в базилярной артерии у новорожденного.



Рис. 2.3–3. Эхограмма. Горизонтальное сканирование. Допплеровская кривая кровотока в средней мозговой артерии.
1 – средняя мозговая артерия
2 – цистерна зрительного перекрестка



Рис. 2.3–4. Эхограмма. Сагиттальное сканирование. Допплеровская кривая кровотока в вене Галена.
1 – отсутствие различий между систолическим и диастолическим кровотоками
2 – валик мозолистого тела

N.B. Для успешного проведения Допплерометрического исследования мозгового кровотока у плода и новорожденного следует использовать цветное Допплеровское картирование, особенно если топография сосуда неясна. Следует также помнить о возможности влияния различных анатомических и физиологических факторов на мозговой кровоток, исследования которого продолжаются.

Литература

1. Satomura A. Stady of the flow pattern in peripheral arteries by ultrasonics.// J. Acoustic. Soc.Jap. 1959, V.15, N 2, P.151—158.
2. Bada H.S.,Hajjar w.,Chua C., et al. Noninvasive diagnosis of neonatal asphyxia and intraventricular hemorrhage by Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries.// J. Neurosurg.1979, V 57, P 769—774.
3. Медведев М.В. Допплеровское исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока. В кн. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике, т. 2 с. 256—278.
4. Seibert J.,Glasier C, Lethiser R, et al. Transcranial Doppler using standard duplex equipment in children. // Ultrasound Q., 1990, V 8, P. 167—196.
5. Kuriak A., Predonic M., Kupesic S., et al. Transvaginal color Doppler stady of middle cerebral blood flow in early normal and abnormal pregnancy // Ultrasound in Obstet. Et Gynec., 1992, N2, P.424—428.
6. Deeg K., Rupprecht TH. Pulsed Doppler sonographic measurement of normal values for the flow velocities in the intracranial arteries of healthy newborns. // Pediatr. Radiol., 1989,V 19, P 71—78.
7. Taylor G. Current concepts in neonatal cranial Doppler sonography.// Ultrasound Q. 1992, V 9, P 223—244.
8. Cohen H.L. et Sanchez J. Neurosonography of the Infant: The Normal Examination. / in Ultrasonography of the Prenatal and Neonatal Brain, Appleton & Lange, Connecticut, 1996, P 221—239.
9. Degani S., Lewinsky D.M. Fetal and Neonatal Cerebral Circulation / in Ultrasonography of the Prenatal and Neonatal Brain, Appleton & Lange, Connecticut, 1996, P 387—402.

2.4. Магнитно-резонансная томография в перинатальной неврологии

В последние годы в своевременной диагностике заболеваний органов центральной нервной системы (ЦНС) достигнуты значительные успехи, которые во многом связаны с появлением и широким использованием в современной медицине магнитно-резонансной томографии или МРТ. Высокая чувствительность и специфичность МРТ связана, прежде всего, с тем, что в отличие от большинства других методов диагностической визуализации МРТ формирует изображения срезов тканей и органов на основе измерения собственного сигнала этих тканей и органов, а не на изучении характера взаимодействия того или иного вида излучения с организмом пациента. Главными аспектами, определяющими преимущества МРТ по сравнению с другими методами инструментальной диагностики, являются:

1) Безопасность и неинвазивность МРТ в тех диапазонах напряженности магнитного поля, которые используются в практической медицине, делает возможным применение этого метода, как для диагностики, так и для динамического контроля за течением заболевания. Даже при необходимости введения магнитно-резонансных контрастных средств (МРКС), ввиду чрезвычайно высокого индекса безопасности этих веществ, никакого действия на состояние органов ЦНС, а тем более усугубления основного заболевания, нет.
2) МРТ не имеет ограничений в выборе плоскости исследования и позволяет получать изображения органов и тканей в любой проекции, необходимой для наилучшей визуализации патологического процесса. Это особенно важно при исследовании спинальной патологии, так как только при МРТ появилась возможность получать изображения больших участков спинного мозга и позвоночника с учетом физиологических и патологических искривлений последнего. Для МРТ не существует недоступных областей исследования, информативность и достоверность данных этого метода не зависит от возраста пациента.
3) МРТ имеет большой дифференциально-диагностический спектр методик получения изображений. Необходимое улучшение относительного контраста нормальных и пораженных тканей почти всегда может быть достигнуто за счет изменения параметров исследования без применения какого либо искусственного контрастирования, то есть без введения МРКС.
4) При МРТ могут быть четко дифференцированы основные структурные элементы органов ЦНС: серое и белое вещество головного и спинного мозга, их структура и оболочки, черепно-мозговые нервы и нервные корешки спинного мозга, мягкотканные и костные компоненты черепа и позвоночника, крупные сосуды и так далее. Это существенно повышает как точность определение топики поражения, так и нозологическую дифференциацию заболеваний.
5) МРТ сокращает количество и объем параклинических методов исследований, необходимых для диагностики органов ЦНС (специальных методик классической рентгено-радиологии и рентгеновскую компьютерную томографию в том числе), уменьшая при этом не только общее время диагностического процесса, но и лучевую нагрузку. Часто МРТ полностью заменяет инвазивные и травматические методов исследования, устраняя риск осложнений.
6) МРТ практически не имеет противопоказаний, за исключением присутствия в организме пациента крупных ферромагнитных фрагментов, имплантантов и/или трансплантантов в зоне исследования. Абсолютным противопоказанием также является наличие искусственного водителя ритма сердца.

Все это подчеркивает особое место МРТ среди других клинико-инструментальных методов ранней диагностики заболеваний органов ЦНС у новорожденных и детей раннего возраста, включая ультразвуковое исследование, которое оказывается неэффективным после зарастания родничков. В то же время, как и ультразвуковое исследование МРТ вполне может быть использовано для исследования головного мозга плода, то есть в пренатальном периоде.

Основным недостатком МРТ является относительно большая длительность процедуры исследования, в течение которой пациент должен сохранять определенную неподвижность, что требует использования в той или иной степени анестезиологических мероприятий при исследовании новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста. Достаточно существенны также как стоимость самого оборудования, так и затраты на поддержание магнитно-резонансного (МР) томографа в рабочем состоянии. Однако уникальность, высокая информативность и достоверность получаемых при МРТ исследовании органов ЦНС клинико-диагностических данных, которые зачастую имеют решающее для пациента значение, во многом оправдывают связанные с этим методом траты.

Методика проведения МРТ головного мозга, спинного мозга и позвоночника

ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МРТ. В основе МРТ лежит явление магнитного резонанса ядер водорода или протонов. Протоны, которые являются составной частью практически всех молекул организма человека (прежде всего, молекул воды и жировой ткани), обладают магнитным моментом или спином, то есть могут быть представлены как «стрелки компаса». Пациента помещают в однородное магнитное поле от 0,01 до 2,0 Т, которое взаимодействует со спинами протонов, подобно тому, как это происходит в магнитном поле Земли со стрелкой компаса (см. рисунок I). В результате магнитные моменты протонов ориентируются под определенным углом к направлению силовых линий поля и начинают вращаться (прецессировать) с частотой, которая, как и угол отклонения спинов, прямо пропорциональна напряженности поля и называется **частотой Лармора** (см. рисунок II). Затем в зазоре магнита в определенной последовательности создают импульсные градиенты магнитного поля (заданная — чаще линейная — искусственная неоднородность магнитного поля) в трёх взаимно перпендикулярных направлениях, сопровождающихся радиочастотным импульсом (см. рисунки III—IV). Вследствие чего магнитные ядра в разных участках тела пациента начинают отличаться по частоте вращения и фазе (соответственно, **кодирование или выбор среза, частотное и фазовое кодирование**), что позволяет получить точную информацию о пространственном распределении и состоянии водородсодержащих молекул, подавляющая часть которых — это вода. Радиочастотные электромагнитные импульсы, которые применяют для возбуждения протонов в выбранном срезе, находятся в мегагерцовом (МГц) радиочастотном диапазоне и имеют частоту, близкую к частоте Лармора. В целом способ подачи градиентных и радиочастотных импульсов называют **импульсной последовательностью** (ИП). Протоны начинают поглощать подаваемую электромагнитную энергию, что и носит название **ядерного магнитного резонанса** или ЯМР, при этом их вращение синхронизируется (протоны начинают вращаться с одной, заданной фазой), а угол отклонения их магнитных моментов от направления силовых линий магнита увеличивается (см. рисунок V). После прекращения подачи радиочастотного возбуждающего импульса ядра начинают возвращаться в исходное состояние или говорят, что происходит их **релаксация**: уменьшается угол отклонения спинов **(спин-решеточная релаксация)**; синхронизация вращения спинов нарушается **(спин-спиновая релаксация)**. В процессе релаксации ядра *генерируют электромагнитные колебания (волны), которые и улавливаются*

приемной катушкой. Сам сигнал магнитного резонанса ядер водорода (его еще называют сигналом свободной индукции или ССИ — см. рисунок VI) быстро затухает. Поэтому с помощью дополнительного радиочастотного импульса (метод радиочастотного подтягивания спинов или **спиновое эхо — spin echo**) или переключения направления (знака) частотнокодирующего градиента магнитного поля (метод градиентного подтягивания импульсов или **градиентное эхо — gradient echo**) формируют эхо-сигнал, который улавливается приемной катушкой и затем обрабатывается с помощью Фурье-преобразования, формируя на МРТ изображении подробную анатомическую картину «срезов» тканей и органов. Полностью схема процесса получения МРТ изображений приведена на рисунке VII. Таким образом, МРТ — единственный из лучевых методов диагностики, за исключением тепловидения, который использует собственный сигнал тканей организма, а не поглощение или отражение ими того или иного вида излучения. В заключение отметим, что спин-решеточная релаксация характеризуется **временем спин-решеточной релаксации T_1**, а спин-спиновая релаксация — **временем спин-спиновой релаксации T_2**. Для более подробного озакомления с физическими основами магнитно-резонансной томографии рекомендуем обратиться к книгам «Магнитный резонанс в медицине» [Ринк П.А., 1995] и «Магнитно-резонансная томография спинного мозга и позвоночника» [Ахадов Т.А., Панов В.О., Айххофф У., 2000], из которых взяты приводимые ниже рисунки I—VIII.

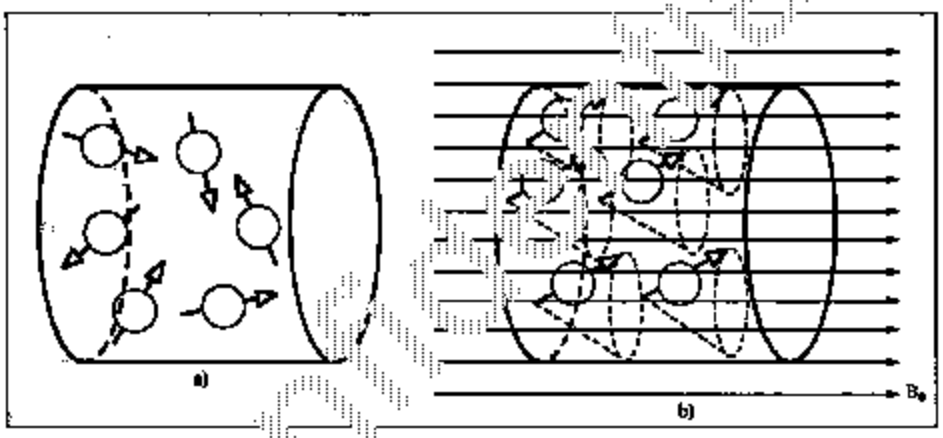


Рисунок I. В отсутствие внешнего магнитного поля ориентации протонов случайны (а), но в магнитном поле (b) они преимущественно ориентируются вдоль направления поля и прецессируют вокруг этого направления, создавая таким образом макроскопическую намагниченность образца в целом.

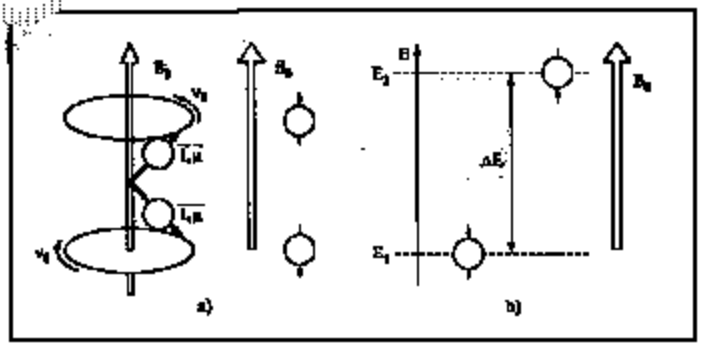


Рисунок II. Протоны в магнитном поле имеют две возможные ориентации, по и против направления магнитного поля. Ориентация по полю энергетически выгоднее и имеет более низкую энергию ($E_2>E_1$). Облучением электромагнитным полем с частотой, близкой к частоте Лармора (в радиочастотном диапазоне) $\nu 0= \Delta E/h$ (где $\Delta E=E_2-E_1$, а h — постоянная Планка), можно вызвать переходы между этими состояниями, что и составляет суть явления **ядерного магнитного резонанса.**

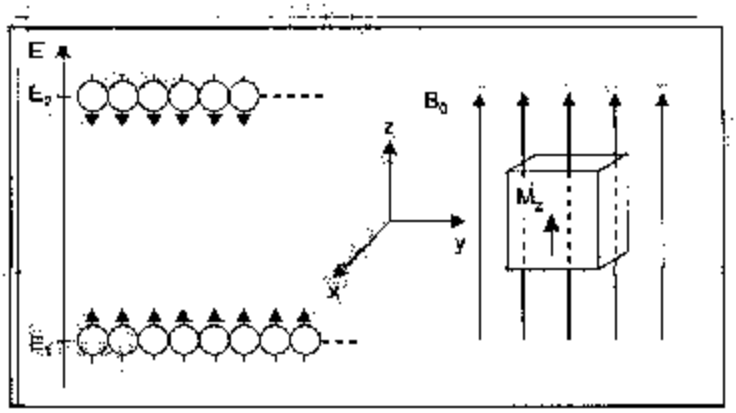


Рисунок III. В состоянии термодинамического равновесия число протонов в состоянии с более низкой энергией (по направлению магнитного поля) слегка выше. Эта разница создает ненулевую суммарную макроскопическую намагниченность.

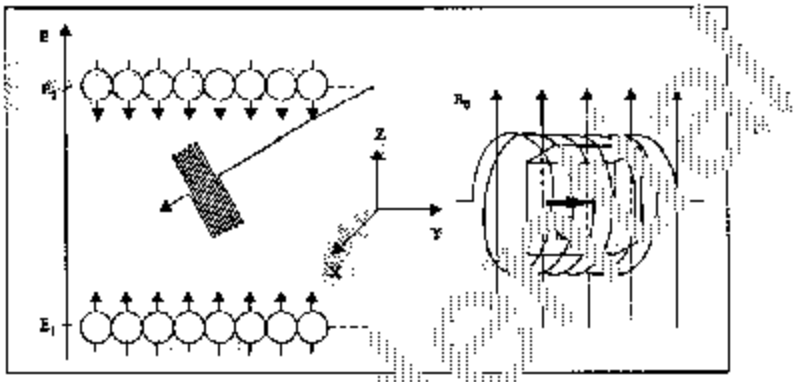


Рисунок IV. С помощью короткого импульса с частотой $\nu = \Delta E/h$ можно вызвать уравнивание населенностей уровней E_1 и E_2 ($\Delta E = E_2 - E_1$), что приводит к исчезновению макроскопической намагниченности в направлении оси Z, поворачивая ее в плоскость XY. Радиочастотный импульс генерируется посредством катушкой, окружающей образец. Ось этой катушки должна быть перпендикулярна оси внешнего магнитного поля.

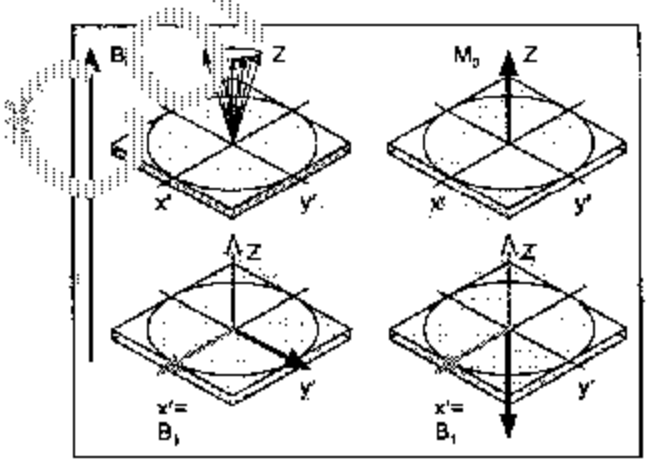
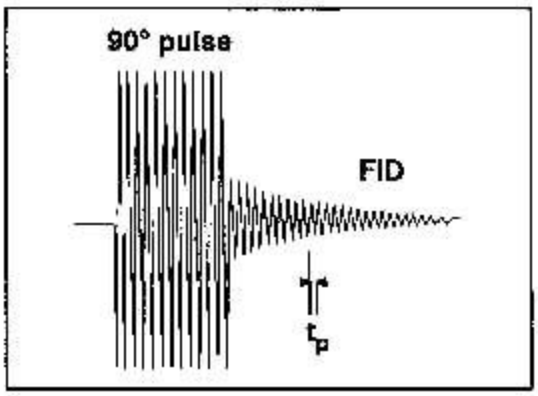
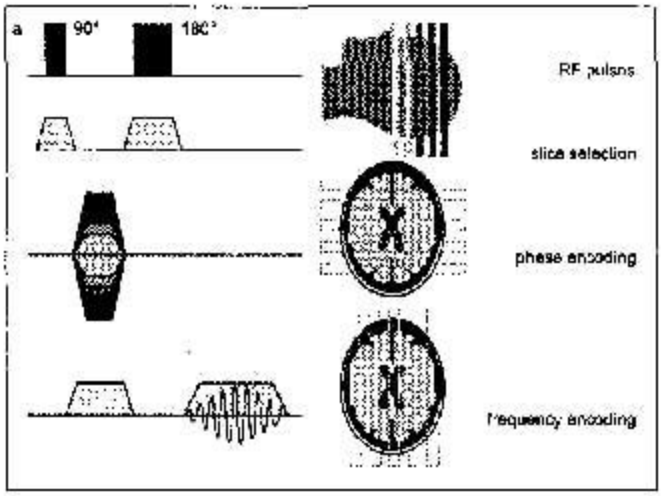


Рисунок V. Вверху: ядра, помещенные во внешнее магнитное поле, прецессируют по двум противоположным конусам. При равновесии чуть большее число спинов прецессирует вокруг направления поля B_0 (вверху слева). Это эквивалентно наличию одного стационарного магнитного момента M_0, направленного вдоль B_0 или по оси Z (вверху справа).
Внизу: после облучения радиочастотным (РЧ) импульсом с соответствующей частотой заполнения, эта суммарная намагниченность M_0 отклоняется от ее равновесной ориентации. *Внизу слева, такой импульс отклонил M_0 на 90°, его так и называют 90°-импульсом.* Если импульс длится вдвое дольше, то получается 180°-импульс, который инвертирует намагниченность (внизу справа).

Рисунок VI. После возбуждающего 90°-импульса возникает сигнал свободной индукции (ССИ или FID).





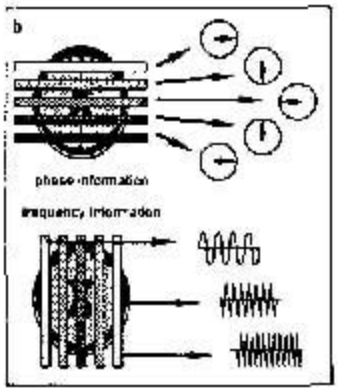


Рисунок VII. Полный эксперимент по двумерной 2D-Фурье-спин-эхо-томографии: (a) данная процедура состоит из подобранных пар 90°- и 180°-импульсов, поперечных срезов через мозг (Z-направление срезвыбирающего градиента магнитного поля), фазового кодирования (Y-направление фазокодирующего градиента магнитного поля) и частотного кодирования (X-направление частотнокодирующего градиента магнитного поля); (b) упомянутые фазокодирующие градиенты меняют фазу от строки к строке поперечного среза; частотнокодирующие градиенты приписывают конкретную частоту каждому столбцу. Объединение частотной и фазовой информации позволяет создать сетку, в которой каждый пиксел обладает однозначной комбинацией частотного и фазового кодов. Для этого процедуру обычно повторяют 256 раз, каждый раз меняя значение фазокодирующего градиента, что создает МР-томограмму с размерностью 256 × 256.

МР томограф состоит из следующих основных блоков (см. рисунок VIII):

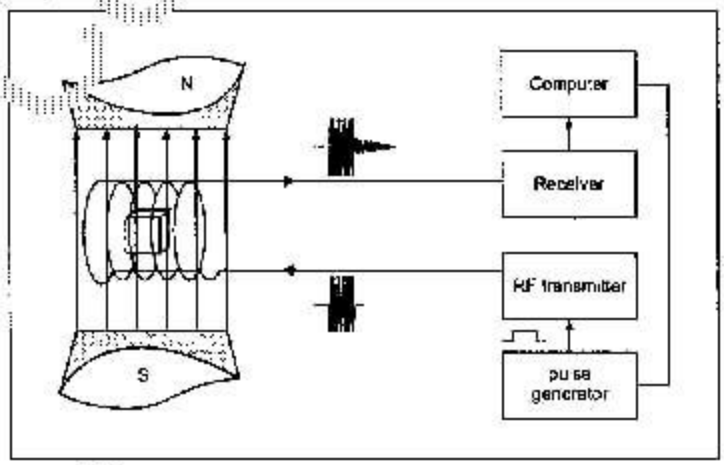


Рисунок VIII. Блок-схема МР-спектрометра: в высокочастотном передатчике генерируются импульсы равной амплитуды, действующие на помещенный в магнитное поле образец. После возбуждающего импульса протоны откликаются сигналом магнитного резонанса, который измеряется приемной катушкой, затем усиливается и поступает в компьютер для дальнейшей обработки. Компьютер служит также и для управления импульсным генератором

• **МАГНИТ.** Различают три основных типа магнитов: постоянные, резистивные и сверхпроводящие. **Постоянные магниты** создают на основе специальных магнитных материалов — ферромагнетиков (например, сплавы NdFeB, SmCo и др.). Они имеют высокую однородность магнитного поля, не потребляют значительного количества электроэнергии и не требуют оборудования для охлаждения магнита, хотя и весьма критичны по отношению к однородности температуры в камере исследования. Кроме того, при эксплуатации постоянного магнита может происходить снижение напряженности магнитного поля, что ухудшает качество МРТ изображения. По истечении определенного времени необходима замена магнита. Появление новых композитных сплавов позволило решить эту главную проблему постоянных магнитов. **Резистивные магниты** представляют собой набор электрокатушек, через которые проходит большой ток, в результате чего создается гомогенное магнитное поле. Эти магниты потребляют большое количество электроэнергии и требуют мощную охлаждающую систему. Напряженность поля этих двух типов магнитов не превышает 0,3 Т. Для получения полей более 0,5 Т применяют **сверхпроводящие магниты**, магнитное поле которых создается специальными катушками на основе сплавов типа ниобий-титан или ниобий-олово, имеющие при низких температурах сопротивление близкое к нулю. Создание низкой температуры требует периодического заполнения магнита жидким гелием. Эти магниты имеют большие поля рассеивания, для компенсации которых приходится использовать пассивные или активные экраны. Расход электроэнергии при использовании сверхпроводящего магнита относительно невелик.

• **СИСТЕМА СОЗДАНИЯ ИМПУЛЬСНОГО ГРАДИЕНТА МАГНИТНОГО ПОЛЯ.** Для создания импульсного градиента магнитного поля используют систему специальных градиентных катушек, на которые градиентные блоки подают ток различной величины, зависящей от выбранных для МРТ направления проекций и толщины среза.

• **СИСТЕМА СОЗДАНИЯ РАДИОЧАСТОТНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ.** Гомогенное радиочастотное электромагнитное поле генерируется радиочастотным передатчиком и подается в просвет магнита с помощью передающей катушки. Требуемая частота радиоволн формируется синтезатором частоты, после чего сигнал модулируется для создания необходимого для радиочастотного возбуждения протонов формы импульса и поступает на передатчик. На этой же стадии выбирается длительность импульса для поворота суммарного вектора намагничивания протонов тканей на необходимый угол.

• **СИСТЕМА ПРИЕМА СИГНАЛА МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА.** Пациента размещают внутри антенны, или приемной катушки, резонансная частота которой близка к частоте Ларморa. Катушка состоит из одного или нескольких витков проволоки или трубки с малым сопротивлением. Наиболее частыми геометриями катушек являются решетчатая, соленоидная, седловидная или поверхностная. При МРТ шейного отдела чаще применяют соленоидный тип, а для исследования остальных отделов спинного мозга и позвоночника оптимальными являются плоские поверхностные приемные катушки. Иногда одна и та же катушка используется для возбуждения объекта (передающая катушка) и для приема возбуждаемого МР-сигнала (приемная катушка). В дальнейшем после фазочувствительного приемника сигнал проходит через усилитель и усиливается от 500 до 1000 раз. Непосредственно снимаемый с катушки МР-сигнал имеет амплитуду несколько микровольт. После этого сигнал преобразуется по частоте из области высоких частот (МГц) в низкочастотный сигнал (кГц) с использованием средней частоты возбуждающего сигнала в качестве опорной и передается для дальнейшей обработки.

• **СИСТЕМА СБОРА ДАННЫХ И КОМПЬЮТЕР.** Для дальнейшей обработки МР-сигнал преобразуют в цифровой код. Оцифровка сигнала производится с помощью аналого-цифрового преобразователя через интервалы времени порядка десятков, сотен микросекунд. Цифровая версия МР-сигнала, которая обычно записывается на магнитный носитель (жесткий диск), после Фурье-преобразования воспроизводится на дисплее в виде МРТ изображения.

• **ИСТОЧНИК ПИТАНИЯ И ОХЛАЖДАЮЩАЯ СИСТЕМА.** Источником питания, как правило, служит обычная городская трехфазная электросеть с напряжением 380 В. Ввиду возможных нарушений в городской сети, весьма целесообразно получение питания от специально выделенных подстанций с использованием мощных дополнительных **стабилизаторов напряжения**. Охлаждающие системы для резистивных магнитов чаще состоят из двух связанных компонентов: **внутреннего воздушно-водяного и внешнего фреонового**, работающих по замкнутому контуру. Иногда для охлаждения используют обычный водопровод, но такие системы при низкой эффективности имеют большой расход воды. В качестве системы охлаждения сверхпроводящего магнита, который фактически представляет собой гелиевый дьюар с катушками, обычно поставляется двухступенчатый рефрижератор.

• **ДОКУМЕНТАЦИЯ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ.** МРТ изображения фиксируют с помощью обычных или лазерных мультиформатных камер на рентгеновской пленке. Иногда применяют видео- или лазерные принтеры и т.д. МРТ-изображения можно хранить на жестких магнитных или магнитооптических дисках, магнитной ленте или других носителях информации.

ПОКАЗАНИЯ К МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА, СПИННОГО МОЗГА И ПОЗВОНОЧНИКА: 1) Опухоли. 2) Метастазы. 3) Кисты различной этиологии, включая кистозную трансформацию вещества мозга и сирингомиелию. 4) Миелопатии любой этиологии, включая демиелинизирующие, дисмиелинизирующие и воспалительные процессы. 5) Врожденные и приобретенные аномалии и нарушения развития органов ЦНС. 6) Травмы в остром, подостром и отдаленном периодах. 7) Дегенеративные и деструктивные заболевания позвоночника.

Следует отметить, что в педиатрической практике достаточным основанием для направления на МРТ является недостаточность клинических данных для адекватной диагностики и лечения стойких нарушений функций органов ЦНС, включая судорожный синдром, нарушение развития двигательных навыков и т.д. Более ранняя (своевременная) коррекция неврологических нарушений, выявленных в детском возрасте, когда органы ЦНС более пластичны, существенно повышает вероятность благоприятного прогноза. Подчеркнем также, что при исследовании органов ЦНС МРТ не имеет подобно ультразвуковому исследованию ограничения по возрасту пациента, что делает целесообразным проведение МРТ во всех случаях, при которых подразумевается необходимость длительного (в течение нескольких лет) динамического наблюдения за развитием заболевания в процессе лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА, СПИННОГО МОЗГА И ПОЗВОНОЧНИКА: 1) Водители ритма (сердечные и т.п.). 2) Ферромагнитные (любой другой магнитный материал) клипсы, наложенные на сосуды. 3) Ферромагнитные (любой другой магнитный материал) имплантанты. 4) Состояние пациента, требующее мероприятий по поддержанию жизни, если МРТ подразделение не имеет специального адаптированного к электромагнитным полям оборудования.

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРИ МРТ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА. Необходимость соблюдения пациентом относительной неподвижности в течение как минимум 15—20 минут, которые нужны для проведения полноценного МРТ-исследования, с одной стороны требует особого методического подхода при выборе алгоритма МРТ (преимуществом должны пользоваться «быстрые» импульсные последовательности), а с другой — делает необходимым применение анестезиологических манипуляций для обеспечения неподвижности пациентов в возрасте до 8—9 лет. Очевидно, что указанный предел возраста является условным, отметим лишь, что он базируется на 10-летнем опыте проведения МРТ детей.

Для новорожденных и детей первого года жизни достаточно эффективно применение внутримышечного введения реланиума. Для детей старшего возраста более целесообразно применение внутривенного наркоза на основании атералгезических смесей. Мы умышленно не приводим более подробных рекомендаций по расчету доз препаратов или приготовлению смесей, так как предполагается, что любые анестезиологические манипуляции будут осуществляться постоянным специалистом-анестезиологом, которого следует ввести в штат МРТ-лаборатории, если перед этим подразделением стоит задача проведения масштабных МРТ-исследований детей раннего возраста. Очевидными требованиями при проведении МРТ детей под анестезией являются общие требования при любом виде анестезиологических манипуляций:

1) Пациент не должен иметь противопоказаний к проведению анестезии (непереносимость используемых препаратов или препаратов, которые могут быть использованы в случае необходимости реанимационных мероприятий; простудные заболевания; выраженные кардиологические нарушения и т.д.).
2) Должны быть подготовлены условия для проведения реанимационных мероприятий в случае такой необходимости.
3) Пациент должен быть подготовлен к проведению анестезии (отсутствие питья и еды в течение 5—6 часов до проведения МРТ-исследования).
4) Обязательно должно быть получено согласие родителей или опекунов ребенка для проведения анестезиологических мероприятий.
5) В процессе МРТ-исследования анестезиолог должен непрерывно наблюдать за состоянием пациента, в том числе и с помощью дыхательных и кардиодатчиков.
6) Должно быть оборудовано помещение, в котором пациент будет находиться под наблюдением анестезиолога после проведения МРТ-исследования, вплоть до окончания действия наркоза.

ЦЕНТРАЦИЯ И РАЗМЕЩЕНИЕ ПАЦИЕНТА ПРИ МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА, СПИННОГО МОЗГА И ПОЗВОНОЧНИКА. Необходимым этапом при укладке детей для проведения МРТ, особенно при использовании анестезии, является фиксация пациента на столе МР-томографа. Для новорожденных и грудных детей рекомендуется применение специальных «бабексов», представляющих собой своеобразное пластиковое «корытце» с прорезями для фиксирующих ремней. Размер «бабекса» должен соответствовать размеру пациента. Для детей старшего возраста применяются фиксирующие ремни или специальные фиксирующие матрацы, подобные тем которые используют для переноски пациентов с травмами позвоночника (см. рисунок IX).

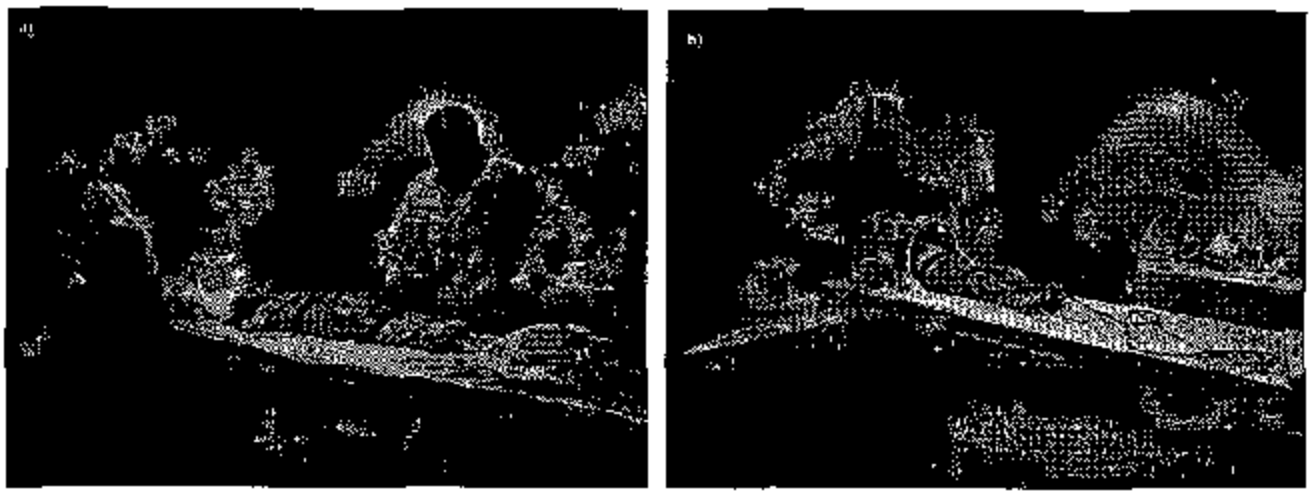


Рисунок IX. На рисунке слева (a) представлен пациент 4-х лет, находящийся под внутривенным наркозом, зафиксированный с помощью ремней и специального матраца. Справа (b) изображен тот же пациент, размещенный в головной катушке. Обратите внимание на тянущиеся к пациенту элементы датчиков слежения за его состоянием.

Размещение головы пациента в головной катушке не представляет какой-либо сложности, центрацию следует осуществлять на переносицу пациента. В качестве достаточно существенного момента следует отметить необходимость применения специальных «наполнителей», улучшающих заполнение пространства контура катушки при МРТ головного мозга у новорожденных и грудных детей, объем головы, которых относительно невелик и часто не позволяет использовать автоматические режимы настройки МР-томографа. Необходимо также использовать специальные мягкие подушки-валики для фиксации головы пациента в катушке. Поле зрения или FOV (field of view) при исследовании головного мозга следует выбирать в соответствии с объемом головы. В то же время следует учитывать, что сокращение FOV возможно только до определенной величины, так как это уменьшает отношение сигнал/шум, а значит, требует либо увеличения числа накоплений и соответственно времени исследования, либо увеличения толщины срезов, что снижает специфичность данных МРТ. Оптимальным компромиссом на наш взгляд является выбор FOV в пределах 20—26 см. При таком выборе поля зрения на сагиттальных и коронарных срезах кроме головного мозга и лицевого черепа будут четко дифференцироваться структуры шеи, включая краниоспинальный переход, шейный отдел позвоночника и соответствующий сегмент спинного мозга.

Ориентиры центрации ребенка при МРТ различных отделов позвоночника аналогичны классической рентгенологии для положения «лежа на спине». FOV, как и для головного мозга должен определятся ростом пациента. Как правило, FOV на шейной катушке при получении сагиттальной проекции составляет 20—26 см и не должно превышать 28 см, а на плоской планарной катушке — 24—30 см и не более 34 см. Увеличение FOV до величин больше указанных, ухудшая разрешающую способность, обычно не приводит к реальному увеличению размеров визуализируемого участка спинного мозга и позвоночника. В среднем в одном FOV можно уверенно наблюдать сегмент спинного мозга и позвоночника размером от 8 до 11 позвонков. FOV должно захватывать смежные отрезки вышеи нижележащих отделов спинного мозга и позвоночника, которые целесообразно разделить на четыре основных **области МРТ-исследования:**

- **Шейная область** (обычно кроме шейного отдела включает зону краниоспинального перехода и 2—6 верхних позвонка грудного отдела) — центрация шейной катушки осуществляется на 4 позвонок шейного отдела или на кадык пациента.
- **Верхнегрудная область** (обычно кроме 6—9 верхних позвонков грудного отдела на МРТ-изображениях видны 2—4 нижних позвонка шейного отдела) — центрация плоской планарной катушки осуществляются на 4—5 позвонок грудного отдела с помощью укладки пациента затылочным бугром на 2—3 см ниже верхнего края катушки либо на середину грудины.
- **Нижнегрудная область** (обычно кроме 6—9 нижних позвонков грудного отдела включает 2—3 верхних позвонка поясничного отдела) — центрация плоской планарной катушки осуществляется на 9—10 позвонок грудного отдела с помощью укладки пациента, при которой нижний край катушки оказывается на 2—3 см ниже нижнего края реберной дуги.
- **Пояснично-крестцовая область** (кроме пояснично-крестцового отдела может включать 2—4 нижних позвонка грудного отдела) — в зависимости от задачи исследования центрацию плоской планарной катушки осуществляют на 3 позвонок поясничного отдела или нижний наружный край реберной дуги. Проекция 4 поясничного позвонка — это проекция подвздошной кости, а 5 поясничного позвонка — линия, соединяющая передние верхние подвздошные ости.

Необходимо специально отметить, что при размещении пациента в условиях использования анестезии по возможности следует избегать запрокидывания головы пациента, так как это может привести к западению языка. К сожалению, очевидно, что при исследовании головного мозга и шейного отдела позвоночника такой возможности нет.

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА, СПИННОГО МОЗГА И ПОЗВОНОЧНИКА. Основой для предлагаемых **алгоритмов проведения МРТ головного мозга, спинного мозга и позвоночника,** являются общепринятые импульсные последовательности (ИП) спиновое эхо (Spin Echo — SE), градиентное эхо (Gradient Echo — GE) и инверсия-восстановление (Inversion-Recovery — IR); быстрые ИП для проведения МР-миелографии и быстрое спиновое эхо или турбо-спиновое эхо (Fast Spin Echo — FSE/ Turbo Spin Echo — TSE), в основе которых лежит последовательность SE; быстрое ИП для получения T_2ВИ с подавлением свободной жидкости (Fluid Attenuated Inversion Recovery — FLAIR) и жировой ткани (Short Time Inversion Recovery — STIR) на базе IR. На МР-томографах различных фирм эти ИП могут быть обозначены разными аббревиатурами. Часто наличие «быстрых» ИП зависит от комплектации прибора при поставке. Вместо МР-миелографии или FSE можно применять обычное SE, но это увеличит время МРТ. Для получения информации в полном объеме при каждой МРТ органов ЦНС необходимы изображения как минимум в двух проекциях и с различной «взвешенностью»: T_1 взвешенные изображения (T_1ВИ), T_2 взвешенные изображения (T_2ВИ) и протон взвешенные изображения (рВИ). Различный тип «взвешенности» изображения означает, что характер контраста тканей преимущественно определяется, соответственно, временами спин-решеточной (продольной) T_1 или спин-спиновой (поперечной) T_2 релаксации или количеством (точнее концентрацией) протонов. T_2ВИ более чувствительны при поражении тканей

и органов, так как время T_2 в отличие от T_1, зависит не только от молекулярной подвижности протонов и количества взаимодействующих с ними парамагнитных центров (например, молекулярный кислород, метгемоглобин), но и от микроокружения протонов (pH ткани, ионного состава тканевой жидкости и т.д.). Однако иногда более информативными могут оказаться T_1ВИ или ρВИ. На МР-томографах различных фирм для установки параметров исследования, соответствующих определенному типу «взвешенности» изображения, следует ориентироваться на рекомендации фирмы. Тем не менее, отметим, что при использовании SE и его модификаций T_1ВИ можно получить при времени повторения (обычно обозначаемого TR) не более 600—700 мс, и временем эхо (или TE) порядка 10—40 мс. Для получения T_2ВИ необходимо установить TR=1600—10000 мс, а TE желательно не менее 60 мс. ρВИ получают при использовании параметров МРТ-исследования, величины которых находятся в промежутке между вышеуказанными. Взвешенность изображения при использовании последовательности IR в основном определяется временем инверсии TI. Наконец, GE при TR до 600 мс и TE менее 20 мс позволит получить при углах отклонения 45—90 градусов T_1ВИ, а при малых углах отклонения (до 30 градусов) или больших TR и TE смешанную или T_2^*-взвешенность МРТ-изображения. Визуально T_1ВИ и T_2ВИ отличаются характерной инверсией МРТ-сигнала от тканей и сред с различными временами релаксации.

- Объекты с длинными временами релаксации (обычно, это жидкие среды — цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), содержимое истинных кист и т.д.) имеют, по сравнению с короткорелаксирующими тканями, более низкий сигнал на T_1ВИ и высокий на T_2ВИ.
- Объекты со сравнительно короткими временами релаксации (например, вещество мозга по сравнению с ЦСЖ) наоборот имеют более высокий сигнал на T_1ВИ и более низкий на T_2ВИ.

При исследовании новорожденных и детей до 1 года следует учитывать, что времена релаксации тканей их головного и спинного мозга больше, чем у детей старшего возраста или у взрослых людей. Следовательно, для достижения того же относительного контраста необходимо удлинить TR и TE, либо для последовательностей типа FSE/TSE увеличить размерность серии эхо сигналов собираемых за одно возбуждение (турбо фактор или фактор ускорения).

Предлагаемые **стандартные алгоритмы** проведения МРТ пациентов с заболеваниями органов ЦНС в основном были разработаны в МРТ-лаборатории Центральной Клинической Больницы РАН (зав. МРТ-лабораторией — профессор, д.м.н. Ахадов Т.А.) и являются компромиссом между максимально возможным качеством изображения, полнотой и достоверностью информации о состоянии исследуемой зоны и минимальными затратами времени. Соотношение поля зрения и матрицы копления сигнала при исследовании головного мозга детей не должно превышать 1 мм на пиксель. Это означает, что максимальное поле зрения при стандартной матрице копления 256x256 пиксель должно составлять не более 256 мм. Однако это предельное значение, допустимое прежде всего на приборах с низкими полями — до 0,5 Т. Аналогичной величины разрешения следует придерживаться и при получении аксиальных проекций спинного мозга. В то время как для сагиттальных проекций вполне адекватными являются значения до 1,4 мм на пиксель. При большей напряженности магнит-

ного поля МР-томографа желательно достигать лучшего разрешения (менее 0,7—0,8 мм на пиксель).

Во всех случаях исследование, если это возможно на данном типе прибора, начинается с получения «прицельных» изображений зоны интереса в трех взаимоперепендикулярных проекциях. Чаще всего этот первый этап требует минимального времени (обычно не более 7—16 секунд) и представляет собой T_1ВИ, полученные с помощью ИП типа градиентного эхо GE или обычного спинового эхо SE. Поле зрения и толщина срезов должны быть достаточными, чтобы изображение было «читабельным» и охватывало не только поле зрения, но и прилегающие ткани и органы. При отсутствии таких последовательностей (их называют «локалайзерами», «пилотными сканами» и т.д.) они вполне могут быть заменены первым пунктом в приводимых ниже алгоритмах исследования — миелографическими программами.

Итак, при исследовании головного мозга может быть рекомендовано следующее:

1. Сильно T_2ВИ в сагиттальной проекции с помощью миелографической ИП. В случае отсутствия МР-миелографии она может быть заменена FSE или SE с максимально возможной взвешенностью по T_2. Толщина среза — 50—100 мм. Поле зрения 20—24 см. Общее число срезов — 1, число усреднений или число коплений сигнала обычно составляет не менее 2.
2. T_2ВИ в косой аксиальной проекции с использованием ИП FSE. Толщина среза 4—6 мм, что при 18—20 срезах позволит получить полную информацию о состоянии головного мозга вплоть до верхней части теменных долей. Поле зрения 18—22 см. Число усреднений сигнала — не менее 2. Угол пакета срезов мы обычно выставляем по основанию лобных долей.
3. T_1ВИ в коронарной проекции с применением ИП SE толщина срезов 3—5 мм, количество срезов 18—24. Поле зрения 20—24 см. Число усреднений сигнала также не менее 2.
4. T_1ВИ в сагиттальной проекции с использованием ИП GE. Толщина среза 4—8 мм, что при 7—9 срезах позволит получить достаточно полную информацию о боковых и третьем рогах боковых желудочков. Поле зрения 20—24 см. Число усреднений сигнала — не менее 4.

Отметим, что при отсутствии FSE этапы исследования, представленные в пункте 2, следует заменить получением T_1ВИ, рВИ и T_2ВИ с помощью стандартной ИП SE в многоэховом варианте. При наличии патологического процесса рекомендуется **дополнительно** получить:

1. При любых типах миелопатии, опухолях и метастазах — T_2ВИ в трансверзальной (аксиальной) проекции с применением ИП FLAIR — в патологической области. Поле зрения 18—20 см. Толщина срезов 3—7 мм, количество срезов зависит от объема поражения. Число коплений должно составлять не менее 2.
2. При диагностике атрофии зрительных нервов — T_1ВИ в аксиальной проекции, прицельно через глазные нервы, с использованием ИП STIR. Толщина среза 4—7 мм, 5—7 срезов. Число усреднений сигнала — не менее 2. Хорошо зарекомендовали себя сильно T_2ВИ в коронарной проекции.
3. При наличии судорожного синдрома и других эпилептоподобных приступах (для определения состояние парагиппокампальной борозды) — T_2ВИ в

коронарной проекции. Толщина срезов 3—4 мм, 7—9 срезов. Поле зрения 20—22 см. Число коплений обычно не менее 2.

4. Ангиографические МРТ-изображения — сосуды шеи, артерии Виллизиевого круга, венозные синусы головного мозга. Поле зрения 22—24 см. Число усреднений сигнала чаще всего — не более 2. Ангиографические МРТ программы можно рекомендовать для диагностики сосудистой патологии (например, ангиом, артериовенозных мальформаций, аневризмы и т.д.). Однако чувствительноть и специфичность МРТ-ангиографии ограничена.

Приведенная схема МРТ головного мозга позволяет завершить стандартную часть исследования в течение 12—25 минут. Дополнительное укорочение времени может быть получено за счет уменьшения матрицы колления с сохранением изотропности разрешения МРТ-изображения.

Для МРТ спинного мозга и позвоночника может быть предложена следующая схема исследования:

1. Сильно T_2ВИ в коронарной и сагиттальной проекциях с помощью миелографической ИП. В случае отсутствия МР-миелографии она может быть заменена FSE или SE с максимально возможной взвешенностью по T_2. Толщину среза для коронарной проекции следует устанавливать 100—150 мм, а для сагиттальной плоскости — 30—50 мм. Общее число срезов — 1, число усреднений или число коплений сигнала должно составлять не менее 2.
2. T_2ВИ в сагиттальной проекции с использованием ИП FSE. Толщина среза 4—7 мм, что при 5—7 срезах позволит получить полную информацию о состоянии спинного мозга и больших отделов позвоночника. Число усреднений сигнала — не менее 3.
3. T_1ВИ в сагиттальной проекции с применением ИП GE с той же геометрией МРТ исследования, что и у предыдущего T_2ВИ. Число усреднений сигнала также — не менее 3.
4. T_1ВИ или T_2ВИ в коронарной проекции с использованием ИП SE или FSE, соответственно. Толщина среза 5—8 мм, что при 7—9 срезах также позволит получить полную информацию не только о состоянии спинного мозга и позвоночника, но и о паравертебральном пространстве. Число усреднений сигнала — не менее 2.

Отметим, что при отсутствии FSE этапы исследования, представленные в пунктах 2 и 3, следует заменить получением T_1ВИ, рВИ и T_2ВИ с помощью стандартной ИП SE в многоэховом варианте, а T_1ВИ в коронарной проекции целесообразно получать с помощью GE. При наличии патологического процесса рекомендуется дополнительно получить:

1. В шейном отделе — T_2ВИ в трансверзальной (аксиальной) проекции с применением ИП GE — через область патологии. FOV — 20—24 см. Толщина среза 3—7 мм, количество срезов зависит от объема поражения спинного мозга и позвоночника. Число коплений должно составлять не менее 2.
2. В грудном и пояснично-крестцовом отделах T_2ВИ с той же геометрией с применением ИП FSE — через область патологии. FOV — 20—24 см. Толщина среза 3—7 мм, количество срезов зависит от объема поражения спинного мозга и позвоночника. Число коплений должно составлять не менее 2.

3. T_2ВИ в сагиттальной проекции с использованием ИП FLAIR. Толщина среза 3—7 мм, 5—7 срезов. Число усреднений сигнала — не менее 2.
4. T_1ВИ и ρВИ в трансверзальной (аксиальной) проекции с применением ИП SE или GE — через область патологии. FOV — 20—24 см. Толщина среза 3—7 мм, количество срезов зависит от объема поражения спинного мозга и позвоночника. Число копленний должно составлять не менее 2.
5. T_1ВИ в сагиттальной проекции с использованием ИП IR. Толщина среза 4—7 мм, 5—7 срезов. Число усреднений сигнала — не менее 2.
6. Ангиографические МРТ изображения. Толщина среза 8—10 мм, 1—5 срезов. Число усреднений сигнала — не менее 2.

Аксиальные проекции необходимы при большинстве спинальных патологий. ИП FLAIR и IR целесообразны при трудностях с определением объема поражения вещества спинного мозга (например, при наличии отека) или лептоменингиальном росте опухолей или метастазов. Ангиографические МРТ-программы можно рекомендовать для диагностики сосудистой патологии (например, артериовенозной мальформации). Однако чувствительность и специфичность МРТ-ангиографии ограничена. Для получения более тонких срезов, что целесообразно при ишемиях и демиелинизирующих процессах спинного мозга, протрузиях или грыжах межпозвоночных дисков и др. используют трехмерные модификации ИП.

Приведенная схема МРТ позволяет завершить ее в течение 16—25 минут. Дополнительное укорочение времени может быть получено за счет уменьшения матрицы копления с сохранением изотропности разрешения МРТ-изображения. При получении сагиттальных и трансверзальных срезов целесообразно сократить матрицу в направлении живот-спина, для коронарной проекции — в направлении правая-левая сторона тела. Для уменьшения времени исследования матрицу копления сокращают только в направлении фазового кодирования, что не всегда целесообразно из-за наличия физиологических движений, артефакты которых максимально выражены на томограммах при совпадении направления движения протонов, дающих существенный вклад в изображение и частотно-кодирующего градиента. Следовательно, для **сагиттальных T_2ВИ спинного мозга и позвоночника для нивелирования артефактов, возникающих из-за пульсации ЦСЖ в направлении от головы к ногам, считывающий градиент необходимо ориентировать перпендикулярно, то есть в направлении живот-спина, а фазокодирующий градиент — в направлении голова-ноги.** Следует также учитывать, что сокращение матрицы копления в направлении фазокодирующего градиента ухудшает отношение сигнал/шум и, кроме того, может привести к возникновению «отражения» части изображения, выходящей за пределы FOV. Последнюю проблему разрешают за счет увеличения FOV или расширения поля копления сигнала в направлении градиента фазового кодирования. Но в первом случае снижается разрешение, а во втором — возрастает время МРТ-исследования.

АРТЕФАКТЫ ПРИ МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА, СПИННОГО МОЗГА И ПОЗВОНОЧНИКА. В результате движений больного или различных физиологических процессов при МРТ могут возникнуть артефакты, которые тем более ярко выражены, чем большее магнитное поле имеет ваш МР-томограф. Главными источниками артефактов, связанных с физиологическими процессами, при МРТ

органов ЦНС являются пульсаторные движения крови в крупных сосудах на T_1ВИ и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в субарахноидальном пространстве спинного мозга на T_2ВИ. Последнее в наибольшей степени выражено в шейном и минимально в поясничном отделе позвоночника и проявляется в виде снижения МРТ-сигнала за счет движения протонов за пределы поля зрения (Field Of View — FOV) или в виде тонких темных полосок или «духов» (ghosts) при движении протонов в направлении считывающего градиента, при неправильной ориентации последнего. Артефакты, связанные с ЦСЖ, возникают только на протон- и T_2ВИ, так как ЦСЖ на T_1-взвешенных изображениях обладает низким МРТ-сигналом. В зоне краниоспинального перехода может возникать область относительного снижения МРТ-сигнала от ЦСЖ, а при выраженных пульсаторных движениях даже выпадение МРТ-сигнала (flow void), которое иногда (особенно при кистах) распространяется на интрадуральное пространство. Негомогенность МРТ-сигнала за счет пульсаторных движений ЦСЖ, сердца и крупных сосудов маскирует наличие патологии или создает ложноположительное изображение. Компенсация этих артефактов осуществляют за счет синхронизации копления МРТ-сигнала с ЭКГ или — при дыхательных наводках — с импульсами, получаемыми при плетизмографии. Однако это существенно увеличивает время МРТ. Более целесообразно подавление артефактов, возникающих в результате пульсации кровеносных сосудов или дыхательных движений, как с помощью адекватной ориентации направлений фазового и частотного кодирования, так и за счет подачи специальных возбуждающих радиочастотных импульсов в области расположения соответствующих структур (кровеносных сосудов или грудной клетки). В результате последнего возникает **аффект насыщения** или **сатурации** МР-сигнала этих тканей и структур, который заключается в том, что предварительное возбуждение протонов перед подачей возбуждающего радиочастотного импульса снижает их МРТ-сигнал, а значит и вызванные ими артефакты. Отметим, что при возможности исключения подвижных частей тела из области копления сигнала за счет сокращения общего поля зрения или матрицы в направлении фазового кодирования артефакты от их движения исчезают. В практике спинальной МРТ имеет значение также эффект «обертывания» или трункации (феномен Гиббса), проявляющийся в виде появления на МРТ-изображении небольших, параллельных спинному мозгу, линейных полос, зависящих от взаимоотношения между позвонками и высотой межпозвоночных дисков, а также от анатомических вариаций. Эти линии имеют постоянное пространственное расположение и исчезают по мере увеличения расстояния от высококонтрастной разделительной зоны, которая обычно расположена внутри межпозвоночных дисков, между замыкательными пластинками. Такие артефакты нивелируют увеличением матрицы копления. Изменение МРТ-сигнала может быть также вызвано остатками рентгеноконтрастных веществ после проведения рентгеновского исследования с искусственным контрастированием.

АНАЛИЗ ДАННЫХ МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА, СПИННОГО МОЗГА И ПОЗВОНОЧНИКА. Прежде всего, отметим, что в первый год жизни у детей в головном мозге завершаются процессы миелинизации белого вещества, которые при умеренной задержке должны завершиться к полутора годам. Идет созревание вещества мозга, в связи с чем, серое и белое вещество имеют обратный (по сравнению *с детьми старше двух лет) относительный контраст: на T_2ВИ более интенсивный* МР-сигнал имеет белое вещество, а на T_1ВИ, соответственно, серое. К

двум годам у детей, даже при существенной задержке процесса созревания головного мозга, обычно завершается инверсия относительного контраста этих тканей на МР-изображениях. В первые годы жизни придаточные пазухи у детей, как правило, не пневматизированы, а дифференциация между позвонками и межпозвоночными дисками незначительна из-за морфологической близости костных тканей и вещества межпозвоночных дисков в этом возрасте. При анализе МРТ позвоночника и спинного мозга следует также осторожно подходить к расширению у детей дорсального внутреннего позвоночного венозного сплетения, что чаще не является признаком каких-либо нарушений.

МР-миелографические изображения головного мозга позволяют сразу определиться с состоянием субарахноидальных пространств, желудочков и базальных цистерн головного мозга. По аксиальным изображениям (обычно это T_2ВИ) изучают структуру вещества головного мозга; дифференциацию его на серое и белое вещество; нарушения в подкорковых ядрах, коре или белом веществе; состояние ликворных пространств; симметрию полушарий мозга и мозжечка, изменения глазных яблок, зрительных нервов и хиазмы, VII и VIII пары черепно-мозговых нервов и т.д. В этой проекции также хорошо видны придаточные пазухи носа, пирамиды височных костей и другие экстрацеребральные структуры. Коронарные МР-томограммы (как правило — T_1ВИ) более четко визуализируют конвекситальные оболочки головного мозга и субарахноидальные пространства, цистерны Меккеля, хиазмально-селлярную цистерну, гипофиз и его воронку, эпифиз; изменения объема боковых и третьего желудочка. Также хорошо дифференцируются подкорковые ядра, ножки мозга и стволовые структуры, VII и VIII пары черепно-мозговых нервов, полушария мозжечка. На сагиттальных изображениях (также чаще это T_1ВИ) следует, прежде всего, обращать внимание на состояние мозолистого тела, гипофиза и эпифиза, ликворовыводящих путей и базальных цистерн головного мозга, стволовых структур и мозжечка, краниоспинального перехода и прилежащего сегмента спинного мозга. Четко видны структуры основания черепа и шейного отдела позвоночника.

При анализе данных МРТ у спинальных больных по первой миелографической программе оценивают состояние дурального пространства. Далее на T_2ВИ и на T_1ВИ анализируют структуру спинного мозга, его геометрию, целостность исследуемой зоны, состояние оболочек, позвонков, межпозвонковых дисков, межпозвонковых отверстий, паравертебральных структур (по коронарным и аксиальным проекциям).

Обычно срезы фиксируют на рентгеновской пленке и анализируют еще раз в сопоставлении с клинической картиной и данными других методов исследования.

Величина напряженности магнитного поля, чувствительность приемных катушек, импульсные последовательности и их параметры у разных МР-томографов отличаются, а значит и характер контраста тканей на МРТ изображении также будет неидентичен при сохранении общих закономерностей его поведения при развитии патологического процесса. В связи с этим для того, чтобы избежать диагностических ошибок, в общем случае не рекомендуется проводить диагностику заболеваний на основании данных (МРТ-томограмм), полученных на незнакомом для специалиста приборе, так как это может приводить к существенным несоответствиям. Следует также учитывать, что чаще всего на твер-

дый носитель (пленку) фиксируется только ограниченное количество МРТ-данных: как правило, выбираются только самые информативные изображения.

В целом, знание клиники данных и других методов исследования обязательное условие для правильной оценки результатов МРТ. Исследование должен проводить квалифицированный специалист, прошедший подготовку по МРТ и владеющий знаниями врача и оператора томографа. МРТ — это сложный метод для полноценного освоения. Но, если потратить достаточное время на его глубокое изучение, МРТ практически не оставит места для догадок, позволив ответить на большинство дифференциально-диагностических вопросов в процессе самого исследования при условии полновесного использования технических возможностей МР-томографа.

Для иллюстрации возможностей МРТ органов ЦНС у новорожденных и детей раннего возраста рассмотрим некоторые типичные случаи перинатальных неврологических заболеваний. Отметим, что в их число целенаправленно не были включены опухолевые поражения головного и спинного мозга, так как они относятся в большей степени к заболеваниям нейрохирургического профиля.

Рассмотрим, какая практическая информация для неонатологов может быть получена с помощью МРТ на конкретных примерах.

Как мы уже отмечали, для МРТ не существует ограничения по возрасту пациента. На рисунке 2.4-1 (стр. 113) приведены МР-томограммы головного мозга плода пациентки, у которой обнаружено хроническое вирусоносительство. Вместе с исследованием головного мозга плода была проведена МР-пельвиометрия малого таза пациентки, которая выявила наличие у нее узкого таза. Головной мозг плода был сформирован обычно.

В отличие от ультразвукового исследования (УЗИ), при котором субэпендимальное кровоизлияние и его последствия дифференцируются только по наличию свежей крови в зоне кровоизлияния (острая стадия) или ее «отсутствию», а в дальнейшем УЗИ картина практически не меняется, МРТ позволяет различать все стадии развития такого кровоизлияния, так как в процессе биодеградации гемоглобина кровь переходит из диамагнитной в парамагнитную форму и т.д. Кисты, иногда формирующиеся на месте кровоизлияния, также имеют характерную МРТ картину. Кровоизлияния в разной фазе развития приведены на рисунках 2.4-5, 2.4-6 и 2.4-7 на стр. 117, 118, 119). На рисунке 2.4-2 (стр. 114) приведены МР-томограммы, на которых видны мелкие кисты, сформировавшиеся на месте субэпендимального кровоизлияния. Иногда кроме формирования множественных кист субэпендимальное кровоизлияние приводит к деформации прилежащей стенки (чаще дна) боковых желудочков. Пример таких изменений изображен на рисунке 2.4-3 (стр. 115).

МР-томограммы на рисунках 2.4-4 и 2.4-5 (стр. 116, 117) показали, что в пренатальный период у плода существенных изменений головного мозга выявлено не было (рисунок 2.4-4, стр. 116), а после родов в правом полушарии мозжечка был обнаружен свежий очаг кровоизлияния (рисунок 2.4-5, стр. 117). В дальнейшем кровь в процессе биодеградации гемоглобина переходит в парамагнитное состояние, что имеет характерные особенности при МРТ (рисунок 2.4-6, стр. 118). Отметим, что приведенные на рисунке 6 МР-ангиограммы получены без какой-либо инвазии (введения контрастных средств). После вымывания гемосидернина из области кровоизлияния в этой зоне формируются кисты (рисунок 2.4-7, стр. 119).

МРТ позволяют четко дифференцировать изменения органов ЦНС при генетических заболеваниях, влияющих их состояние. На рисунке 2.4-8 (стр. 120) приведены МР-томограммы головного мозга разнополой двойни: один из детей — мальчик — был здоров, а у второго ребенка — девочки был выявлен синдром Патау.

Для выявления гетеротопий МРТ является одним из лучших методов. На рисунке 2.4-9 (стр. 122) представлена диффузная гетеротопия головного мозга. Кроме того, четко видны множественные субдуральные гематомы, которые возникли, скорее всего, в процессе родов.

На рисунках 2.4-10, 2.4-11 и 2.4-12 (стр. 123, 124, 125) МР-томограммы пациентов, имеющих в анамнезе перенесенную внутриутробную вирусную инфекцию (см. рисунки 10 и 11) и/или вентрикулит (см. рисунки 10 и 12). Как видно на этих изображениях внутриутробная инфекция приводит к гораздо более выраженным изменениям головного мозга, чем постнатальный воспалительный процесс. Иногда вентрикулит может сочетаться с кровоизлиянием (рисунок 2.4-13, стр. 126), диагностика которого как мы уже видели, не вызывает больших трудностей при МРТ. Обратите внимание, что дополнительно в последнем случае были выявлены очаги неспецифической перивентрикулярной демиелинизации.

Соматические заболевания матери, как известно, могут вызвать серьезные нарушения развития головного мозга плода. На рисунке 2.4-14 (стр. 127) приведены МР-томограммы ребенка, родившегося у матери с хроническим пиелонефритом. В результате кроме микроцефалии имеются признаки локальной кистозной трансформации головного мозга плода, которые вероятнее всего связаны с нарушением мозгового кровообращения.

Сходная картина изменений головного мозга, представленная на рисунках 2.4-15, 2.4-16 и 2.4-17 (стр. 128, 129, 130), вызвана различными причинами. В то же время во всех трех случаях можно предположить наличие внутриутробной гипоксии, как основного фактора определившего характер патологических изменений.

Более простыми для клинической неврологической диагностики представляются постнатальные заболевания детей. Рисунок 2.4-18 (стр. 131) показывает, что после перенесенного арахноидита, может возникнуть окклюзионная гидроцефалия, которая вызывает резкое ухудшение общего состояние ребенка.

Иногда из-за недостаточно полной информации о протекании беременности сложно различить, когда именно возникло заболевание — в пре- или постнатальный период. В этом случае достаточно существенным могут оказаться общие отягощающие анамнез причины. Такие, например, как поздняя первая беременность. На рисунке 2.4-19 (стр. 132) представлены результаты МРТ головного мозга ребенка, у которого первые признаки поражения органов ЦНС были выявлены в 3-х месячном возрасте, когда был обнаружен гипертонус ног. Возраст матери составлял 34 года. Ребенок появился от первой беременности. Роды были своевременные оперативные (путем кесарева сечения) по поводу слабости родовых сил. Асфиксии ребенка или других нарушений при родах не отмечалось. Масса тела ребенка при рождении 3450 г. На МРТ ребенок был направлен с диагнозом детский церебральный паралич, задержка психомоторного развития. Врачи склонялись к тому, что в данном случае имело место перинатальное поражение органов ЦНС инфекционно-гипоксического генеза, поскольку у ребенка был обнаружен цитомегалови-

рус. У ребенка также отмечались колебания пролактина с 400 до 1500 мМЕ/л (при норме 100—500 мМЕ/л). При МРТ были выявлены изменения базальных ядер, которые более характерны для внутриутробной гипоксии. Цитомегаловирусная инфекция скорее всего была дополнительным патогенным фактором. Наблюдавшаяся гиперпролактинемия вероятно возникла из-за недостаточности диафрагмы турецкого седла, в результате которой может возникать механическое раздражение ткани гипофиза.

В отдаленном периоде полученные в результате внутриутробной гипоксии нарушения развития головного мозга и постнатального заболевания головного мозга (вентрикулит) чаще всего манифестируются не менее ярко (см. рисунки 2.4-20 и 2.4-21, стр. 133, 134).

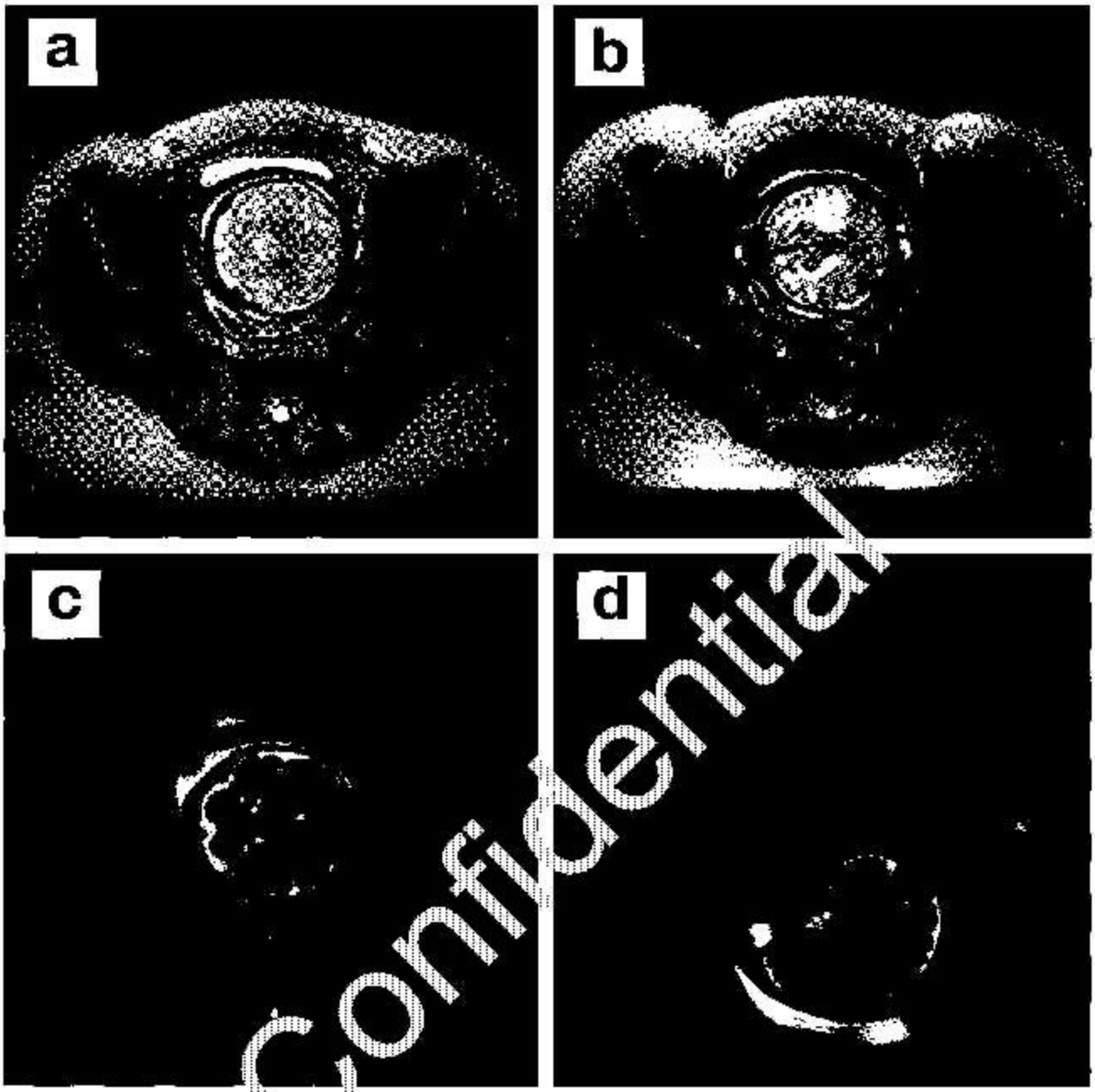
Отягощенный анамнез беременности, связаный в большей степени со здоровьем матери, может быть усугублен поражением органов ЦНС в послеродовый период. На рисунке 2.4-22 (стр. 135) приведены данные МРТ-исследования ребенка, рожденного также оперативным путем (кесарево сечение) на 35 неделе беременности по поводу тяжелой нефропатии матери, неподдающейся лечению. Масса тела ребенка при рождении была 1664 г при росте 45 см, что указывало на гипотрофию плода. В послеродовом периоде в течение 30 дней ребенок находился в отделении реанимации, где была диагносцирована гематома головного мозга. В результате развития гематомы левое полушарие практически было заменено субарахноидальной кистой с транслокацией срединных структур. По-видимому, у плода можно предположить своевременно не выявленную внутриутробную гипоксию с последующим травматическим повреждением головного мозга при родах.

Иногда перед МРТ ставится задача дифференциации внутримозговых и экстрацеребральных нарушений. В приведенном случае (см. рисунок 2.4-23, стр. 136) было четко определено, что киста в области родничка не влияет на головной мозг.

При исследовании заболеваний спинного мозга новорожденных и детей МРТ не имеет альтернативы. МРТ-изображения (рисунок 2.4-24, стр. 137) позволяют четко и однозначно дифференцировать все структуры, как позвоночника, так и спинного мозга. Что особенно важно при определении объемов оперативного вмешательства, например, при менингорадикулоцеле (см. рисунок 2.4-25, стр. 138). Безопасность МРТ также позволяет проводить динамическое наблюдение в послеоперационный период (рисунок 2.4-26, стр. 139).

В целом, следует отметить, что, как мы видим из приведенных результатов МРТ-исследований, при наличии отягощенного анамнеза в процессе беременности, часто следует ожидать множественных изменений структур органов ЦНС, что определяет полиморфность неврологической клинической картины и, по-видимому, создает дополнительные сложности в их точной и своевременной диагностики. В то же время МРТ картина редко бывает специфичной и правильный диагноз будет поставлен только при наличии полноценного сотрудничества между клиницистами и специалистами МРТ.

В результате можно сделать заключение, что **МРТ является в настоящее время наиболее информативным и достоверным методом исследования органов ЦНС, а поэтому при отсутствии противопоказаний МРТ предпочтительна при диагностике любого патологического процесса ЦНС или подозрения на него.**



Confidential

Рисунок 2.4-1. Плод пациентки А.В. (30 лет), 34 неделя беременности, в анамнезе – хроническое вирусоносительство. Приведены аксиальные TSE T_2-взвешенные изображения малого таза с головкой плода на уровне мозжечка (a) и боковых желудочков (b) головного мозга плода – без признаков существенных изменений. МР-миелограммы в аксиальной (c) и сагиттальной (d) проекциях поражения головного мозга плода также не выявили. Обратите внимание, что серое вещество головного мозга плода имеет относительно менее интенсивный МР-сигнал на T_2-взвешенных изображениях по сравнению с белым веществом, что указывает на относительно более длительные времена протонной МР-релаксации белого вещества по сравнению с серым.

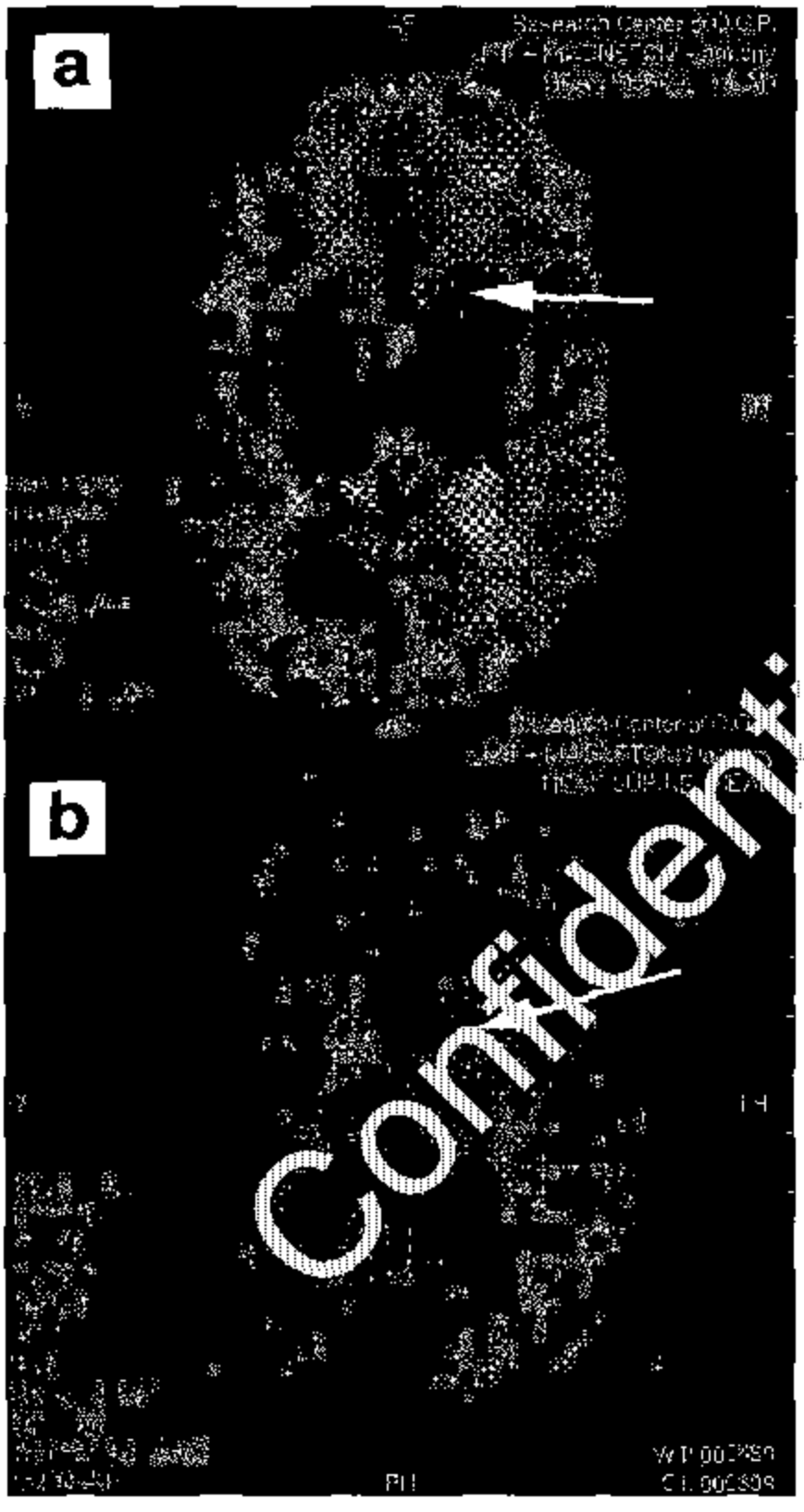


Рисунок 2.4-2. Пациентка К.Ш., 1 месяц (анамнез не отягощен), последствия субэпендимального кровоизлияния у левого бокового желудочка. На «обычных» TSE T_2-взвешенных изображениях (a) в зоне перехода переднего рога в тело левого бокового желудочка отмечается незначительная неоднородность МР-сигнала. FLAIR T_2-взвешенные изображения (b) позволяют дифференцировать отдельные мелкие кисты, лежащие компактно. Обратите внимание, что серое вещество головного мозга, как и у плода (см. рисунок 2.[illegible]), имеет менее интенсивный МР-сигнал на T_2-взвешенных изображениях по сравнению с белым веществом, что также говорит о более длительных временах релаксации белого вещества в этом возрасте.

Confidential

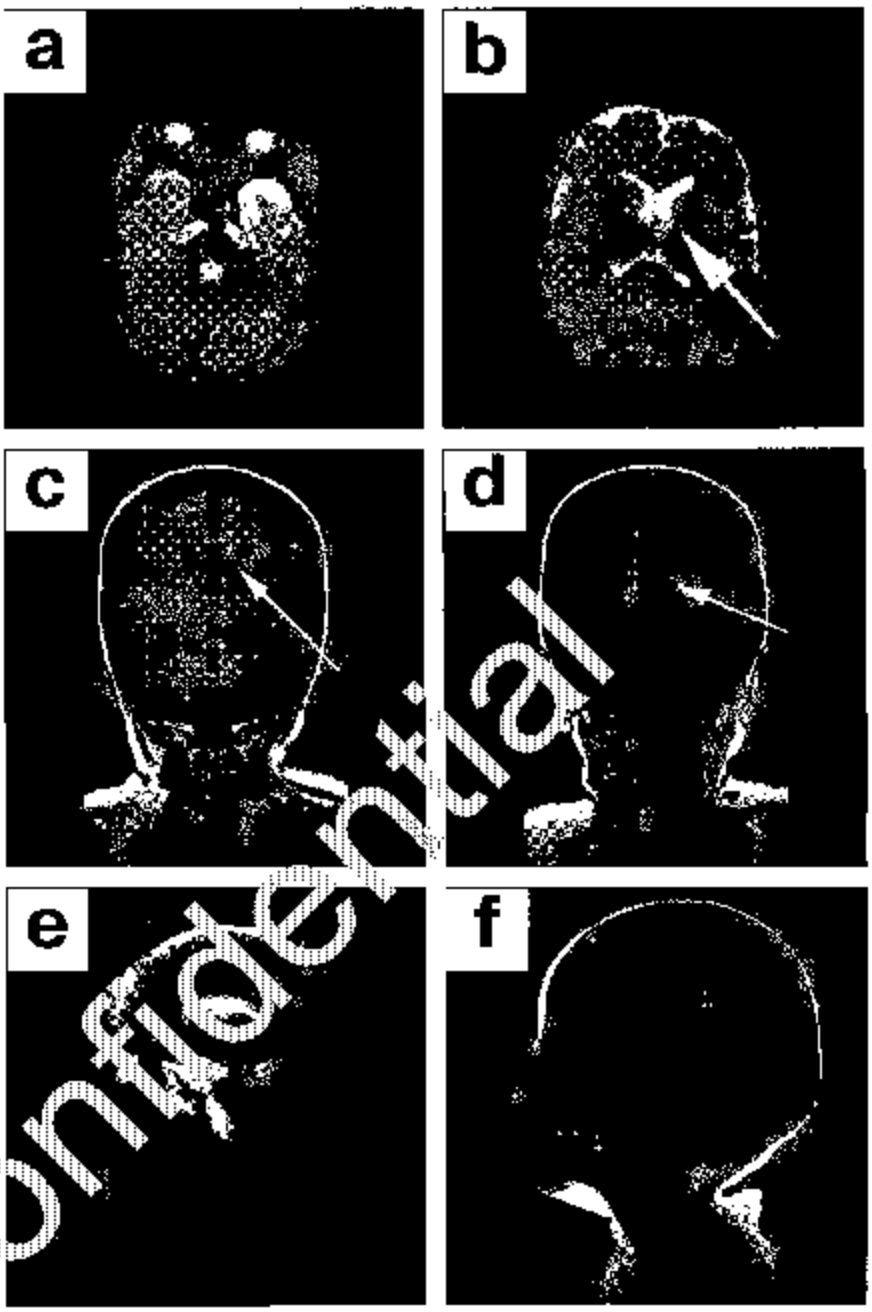
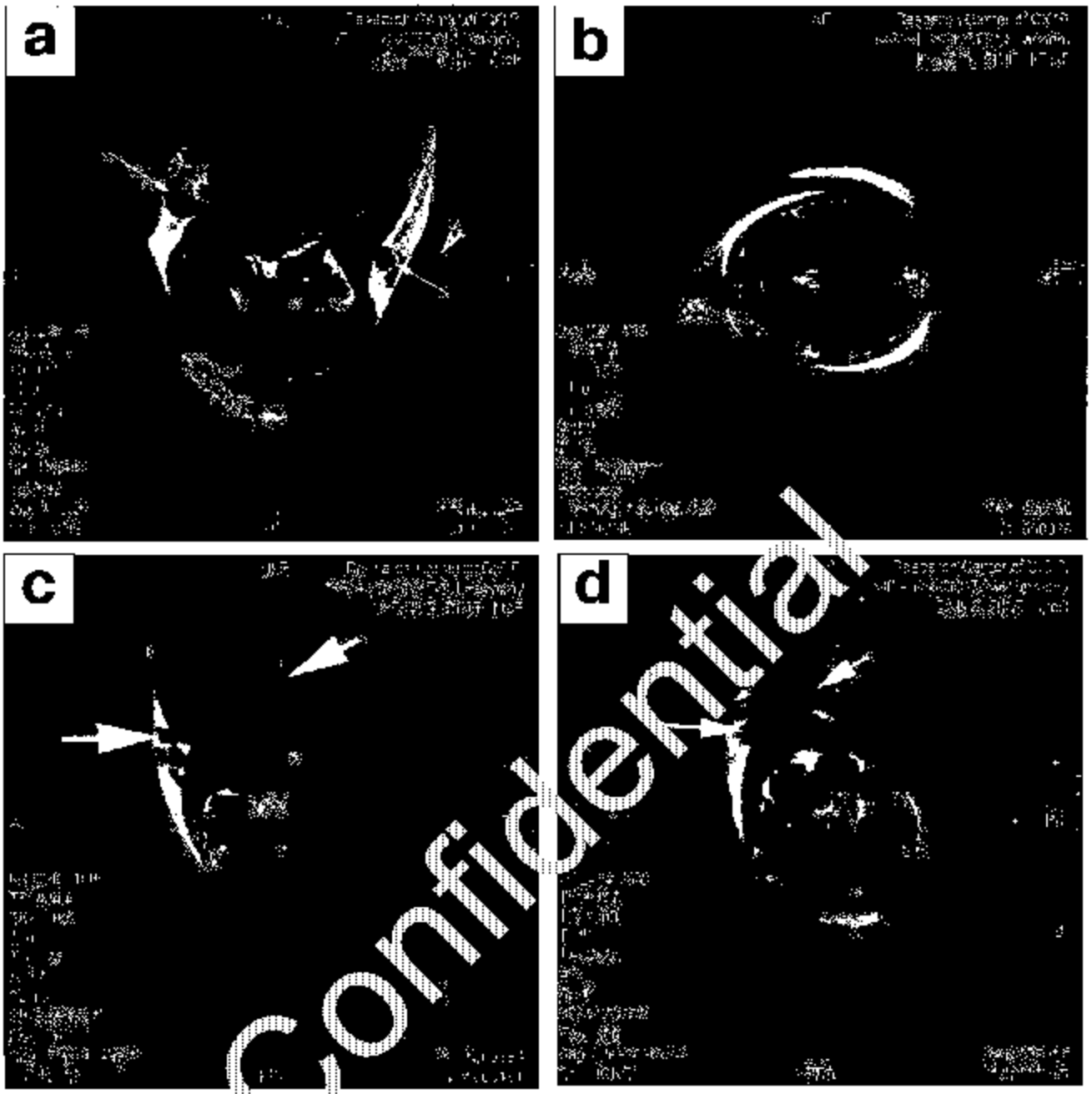


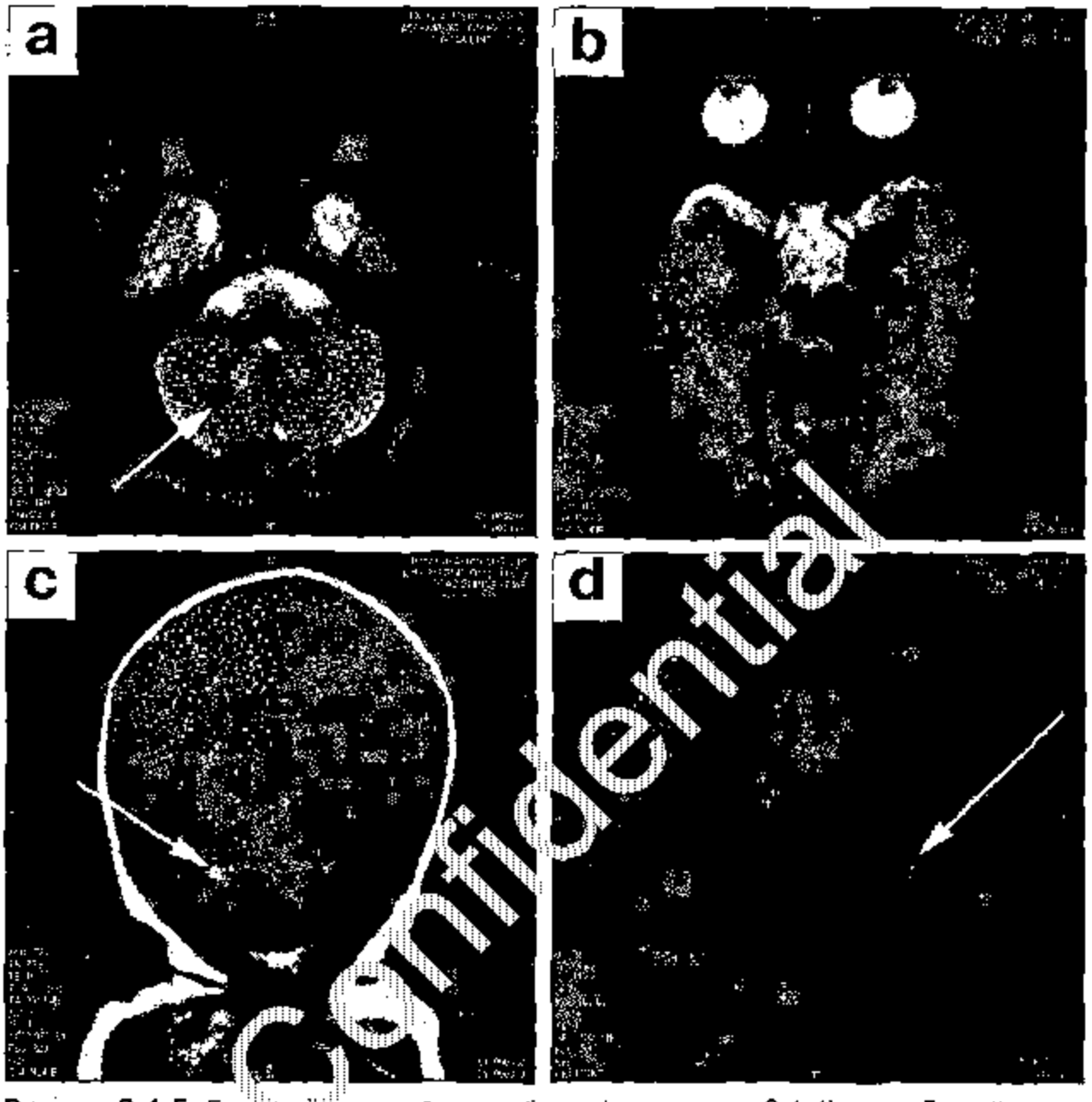
Рисунок 2.4-3. Пациентка А.М., 8 месяцев (у матери — контакт с краснухой, анемия во второй половине беременности), последствия субэпендимального кровоизлияния левого полушария и умеренная асимметричная гидроцефалия с гипоплазией левой височной доли. На TSE T_2-взвешенных изображениях четко определяется уменьшение объема вещества левой височной доли (a) с компенсаторным расширением субарахноидального пространства, паравентрикулярно кзади от межжелудочкового отверстия левого бокового желудочка выявляются множественные мелкие кисты (b), отмеченные белой стрелкой. На коронарных SE T_1-взвешенных изображениях (c-d) видно, что кисты (показано стрелкой) расположены субэпендимально в области дна левого бокового желудочка, контуры которого неровные; боковые и третий желудочки расширены, причем первые асимметричны (левый боковой желудочек расширен больше). Сагиттальная МР-миелограмма (e) однозначно показывает расширение субарахноидального пространства левой височной доли и левого бокового желудочка. На сагиттальных GE T_1-взвешенных изображениях (f) расширение боковых и третьего желудочка подтверждается, а четвертый желудочек практически не изменен. Учитывая истончение дистальной части Сильвиева водопровода это позволяет предположить окклюзионный характер гидроцефалии.

Confidential



Confidential

Рисунок 2.4-4. Головной мозг плода пациентки В.Г. (34 года), 38 неделя беременности; подозрение на внутриутробную гипоксию плода. В сагиттальной (a), аксиальной (b) и коронарной проекции (c-d) МР-миелограмм существенных изменений структуры головного мозга плода не выявлено. Обнаружено незначительное расширение Сильвиевых борозд и субарахноидальных пространств височных долей (c). Также отмечается наличие расщепления прозрачной перегородки (иногда называемое V желудочком) и обвитие пуповиной шеи плода (отмечено белыми стрелками).



Confidential

Рисунок 2.4-5. Голо[illegible] мозг того же ребенка (см. рисунок 2.4-4) через 5 дней после родов. Лакунарное кровоизлияние в толще вещества правого полушария мозжечка которое хорошо дифференцируется на аксиальном TSE T_2-взвешенном изображении, на коронарном SE (c) и сагиттальном GE (d) T_1-взвешенных изображениях. Характерная инверсия МР-сигнала крови в зоне поражения говорит о самом начале биодеградации гемоглобина и указывает на относительно небольшую давность кровоизлияния, которое вероятно является результатом родовой травмы. Аксиальные проекции (a-b) демонстрируют также сохранение расширения субарахноидальных пространств височных долей, выявленные в пренатальном периоде (см. рисунок 2.4-3). В остальном головной мозг сформирован обычно.

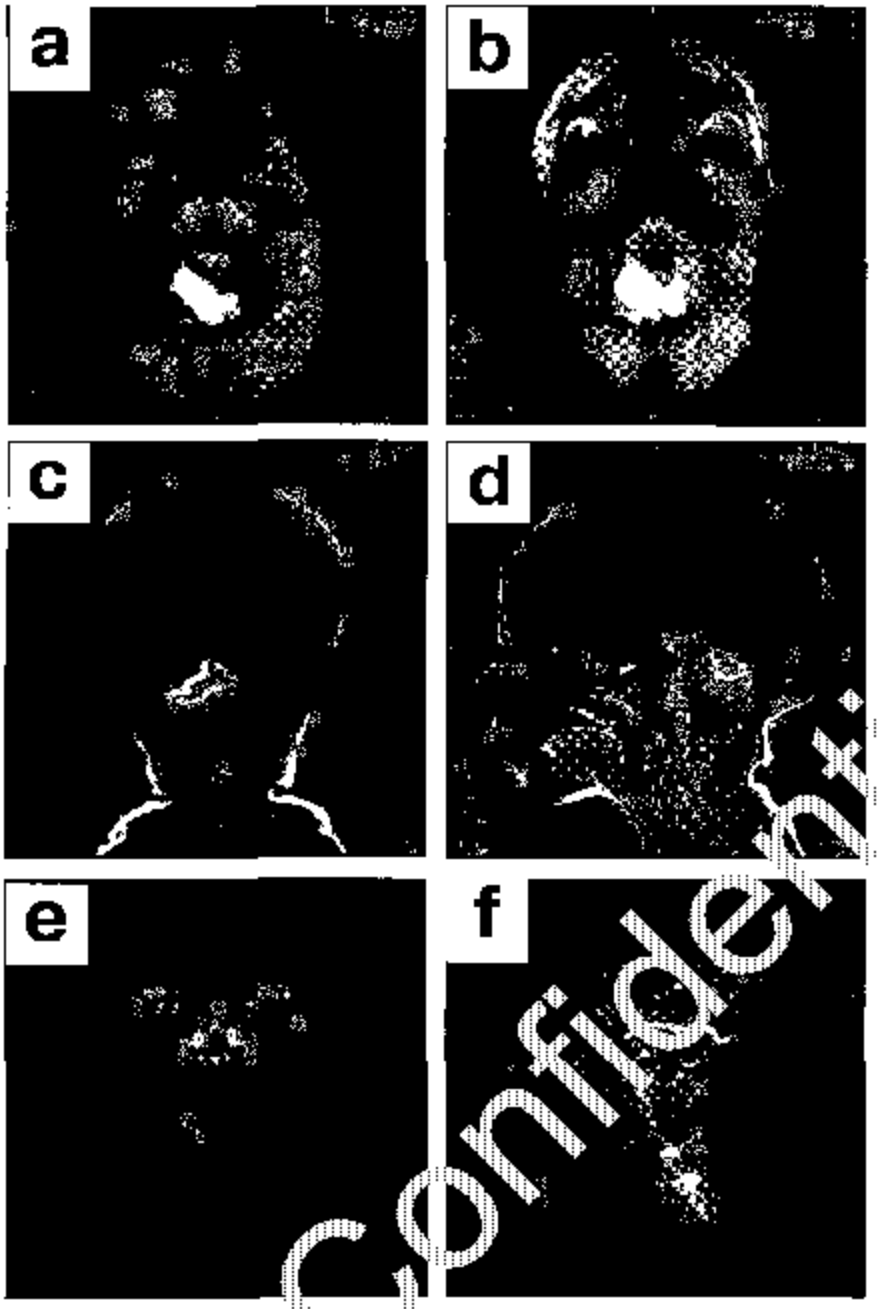


Рисунок 2.4-6. Пациентка А.С., 1 месяц (у матери - миастения, анемия во время беременности), последствия родовой травмы. На T_2-взвешенных изображениях, полученных с помощью TSE (a) и FLAIR (b), кзади от ствола головного мозга в виде неоднородного объемного образования с неоднородной структурой и четким неровными контурами выявляется внутримозжечковая гематома. В SE T_1-взвешенной коронарной проекции (c) видно, что гематома распространяется под намет мозжечка, затрагивая четырехугольную и центральную дольки (больше справа) и вершину червя мозжечка, кроме того следует отметить расширение заднего рога правого бокового желудочка. На GE T_1-взвешенном изображении в сагиттальной проекции (d) дополнительно отмечается вовлечение передней дольки мозжечка и общая гипоплазия последнего. Обратите внимание на яркий сигнал гематомы на всех изображениях, что указывает на большую степень биодеградации гемоглобина, чем можно было видеть в предыдущем случае (см. рисунок 2.4-5). Некоторое расширение базальных цистерн в этом возрасте является обычным. Относительно большая интенсивность МР-сигнала вещества ствола головного мозга отражает нормальный процесс миелинизации, которые идет от более древних структур к более молодым (то есть снизу вверх и вперед), МР-артериограмма (e) и МР-венограмма (f), полученные без введения МР-контрастных средств, показывают относительную интактность крупных сосудов и венозных синусов головного мозга.

Confidential

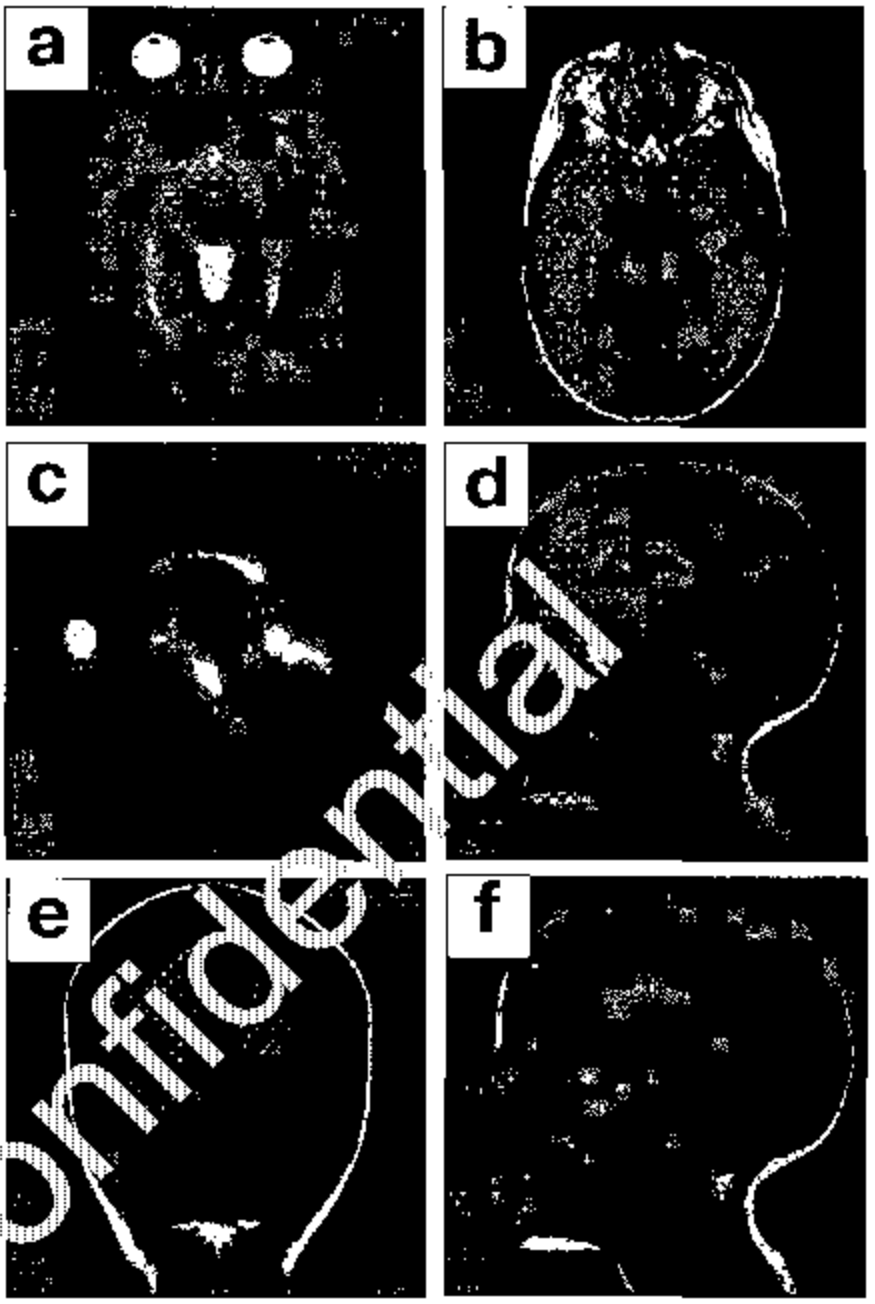
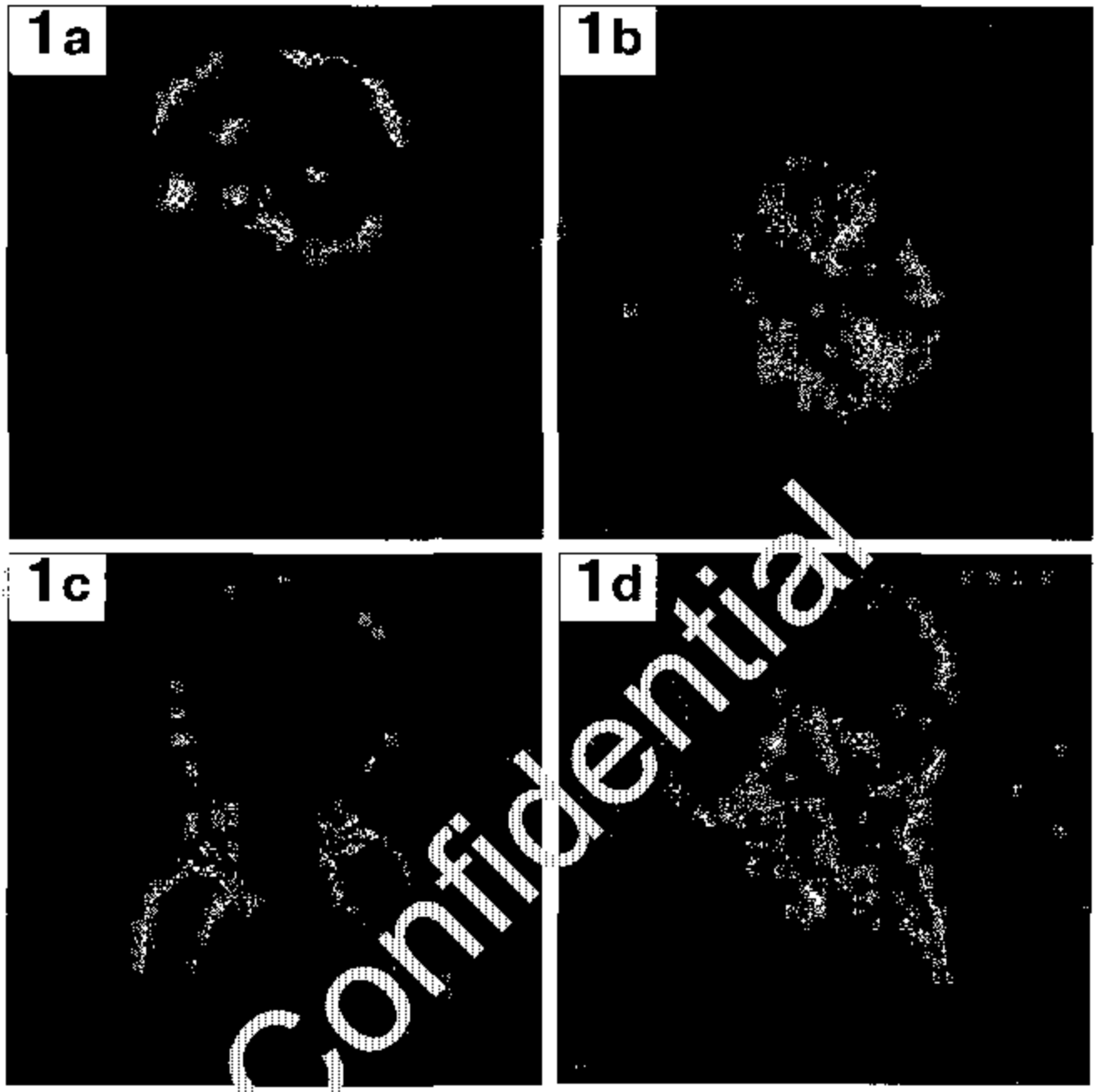


Рисунок 2.4-7. Пациентка А.А., 2 года (последствия родовой травмы с внутримозжечковой гематомой), многокамерная киста мозжечка, гипоплазия мозолистого тела. На T_2-взвешенных аксиальных изображениях, полученных с помощью TSE (a) и FLAIR (b), кзади от стволовых структур головного мозга выявляются множественные кисты, однородной структуры, с четкими ровными контурами. МР-миелограмма (c) однозначно подтверждает жидкостной характер содержимого кист и показывает относительную интактность четвертого желудочка. С помощью FLAIR T_2-взвешенных (d) и T_1-взвешенных SE (c) и GE (f) изображений в сагиттальных и коронарной проекциях четко определяется, что кисты расположены под наметом мозжечка, в четырехугольных, передних и центральной дольках, язычке и вершине червя мозжечка. Мозолистое тело в задней трети истончено. Базальные цистерны головного мозга часто остаются в этом возрасте несколько расширенными. В то же время миелинизация головного мозга завершена: серое вещество головного мозга уже имеет более длительные времена протонной релаксации относительно белого вещества, что и определяет относительно большую интенсивность МР-сигнала серого вещества головного мозга на T_2-взвешенных изображениях (a,b,d) по сравнению с белым веществом и обратное отношение их сигнала на T_1-взвешенных изображениях (c,f). Обращает на себя внимание и увеличенная глоточная миндалина, которая закрывает просвет носоглотки почти на половину.

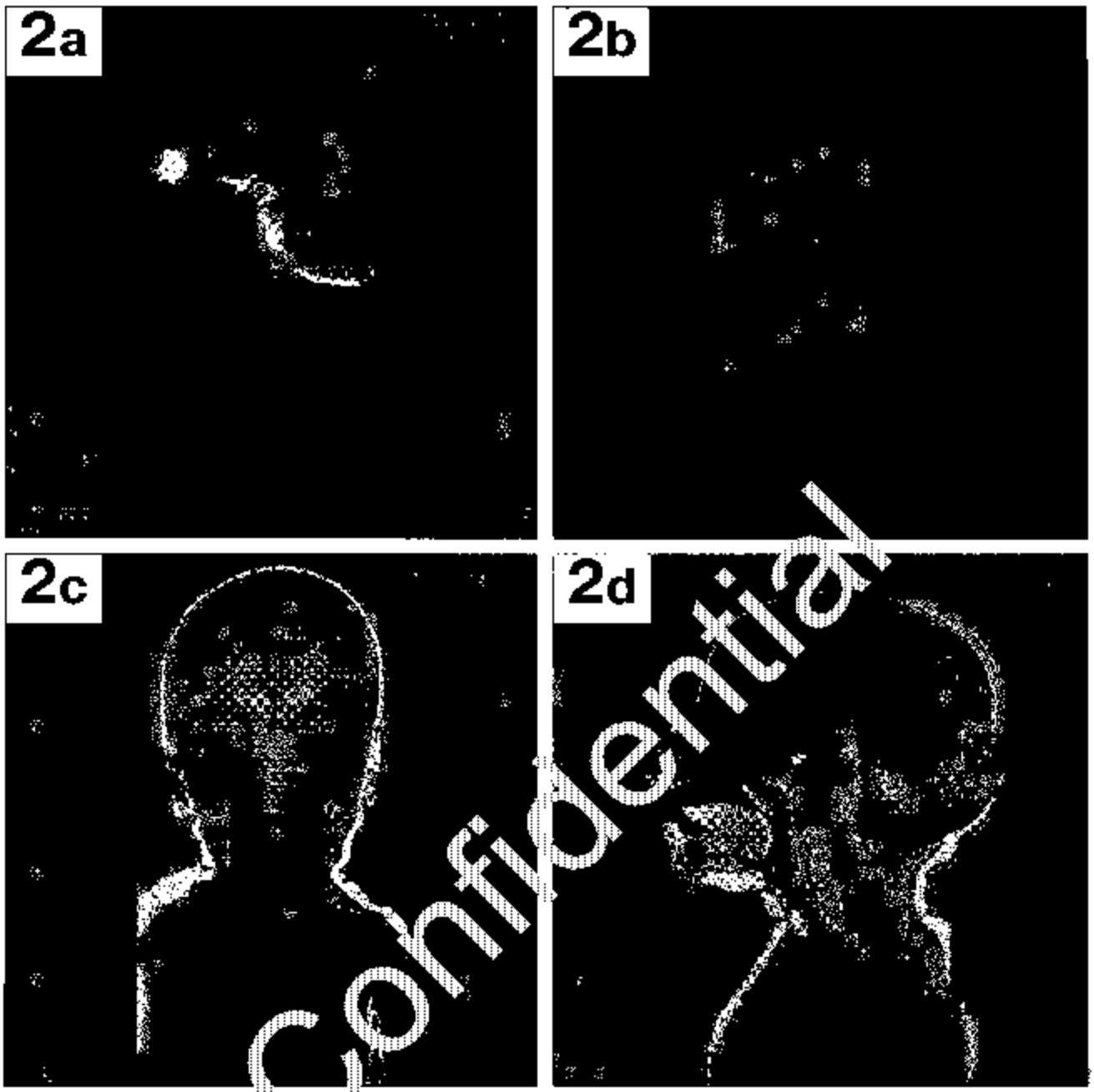
Confidential



Confidential

Рисунок 2.4-8 (нача[illegible]) На рисунке приведена серия МР-томограмм пациентов О.Л. (1) и Л.Л. (2) в возрасте 11 дней, которые являются разнополой двойней. У первого ребенка (девочка) генетический анализ показал наличие синдрома Патау. Уже сравнение МР-миелографических изображений (1a и 2a) показывает наличие гипоплазии полушарий головного мозга у пациентки (1) с компенсаторной гидроцефалией, особенно ярко выраженной в теменных долях. На приведенных TSE T_2-взвешенных аксиальных томограммах (1b и 2b) у больной О.Л. (1b) в левой теменной доле выявляется более низкая дифференциация на серое и белое вещество, объем вещества мозга левого полушария снижен, субарахноидальные пространства также компенсаторно расширены. Левый боковой желудочек (1b) шире правого, с преимущественным расширением заднего рога, около которого (паравентрикулярно) выявляется очаг демиелинизации неправильной формы (с относительно ровными, нечеткими контурами), достигающий коры левого полушария. Данный очаг был расценен как миеломаляция. В области теменных долей у той же девочки (1a) выявляются элементы микро- и пахигирии, больше выраженные слева. Отметим, что в отличие от мозга здорового мальчика (2b) у нее (1b) практически не дифференцируется белое вещество внутренней капсулы, и степень миелинизации белого вещества головного мозга заметно отстает. Подкорковые ядра в целом сформированы обычно у обоих пациентов.

(продолжение на следующей странице)



Confidential

Рисунок 2.4-8 (продолжение — начало на предыдущей странице). Коронарные T_1-взвешенные проекции, полученные с помощью импульсной последовательности SE (1c и 2c) подтверждают наличие более выраженной в левом полушарии гипоплазии вещества мозга с расширением субарахноидальных пространств и межполушарной щели и недостаточную для возраста пациента степень миелинизации белого вещества головного мозга у пациентки О.Л. На сагиттальных GE T1-взвешенных МРТ изображениях (1d и 2d) хорошо определяется меньший объем головного мозга у девочки, с соответствующим расширением субарахноидальных пространств. Привлекает внимание, что у нее также имеет место расширение межполушарной щели (1d), которое определяется в виде тонкой полоски пониженного сигнала над мозолистым телом. При этом базальные цистерны и четвертый желудочек у здорового ребенка несколько больше по объему, чем у девочки с синдромом Патау. Обратите внимание на признаки пахигирии, отчетливо визуализируемые в затылочных и теменных долях (1d). Стволовые структуры у пациентки (1d) несколько гипоплазированы. Вещество спинного мозга на исследованном сегменте в обоих случаях без существенных изменений.

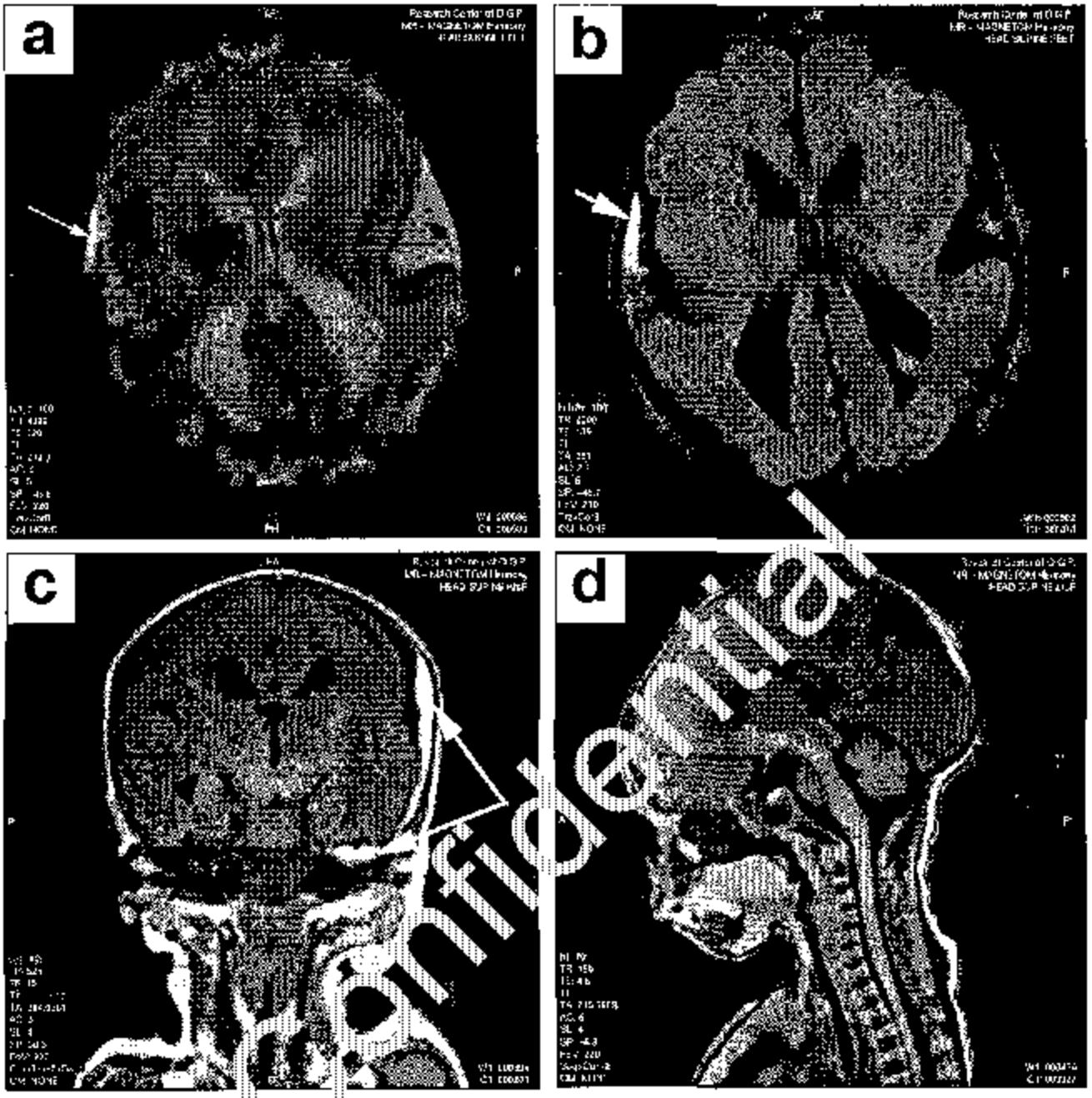


Рисунок 2.4-9. Пациентка А., 1 неделя (последствия внутриутробной гипоксии и родовой травмы), диффузная гетеротопия серого вещества и субдуральная гематома. На TSE T_2-взвешенных изображениях (a) и SE T_1-взвешенных изображениях (c) отмечается наличие как бы «двойной коры», формирующейся за счет нарушения миграции нейронов. Отмечается также расширение боковых желудочков с неровным контуром, что более четко дифференцируется на T_2-взвешенных изображениях (b), полученных с помощью импульсной последовательности FLAIR. Имеющая место пахигирия особенно ярко видна на GE T_1-взвешенных изображениях (d) — обратите внимание на затылочную долю. В этой же проекции выявляется умеренная гипоплазия мозжечка с расширением отверстия Можанди и увеличением объема большой затылочной цистерны (умеренный вариант аномалии Денди-Уокера). Белыми стрелками отмечена субдуральная гематома.

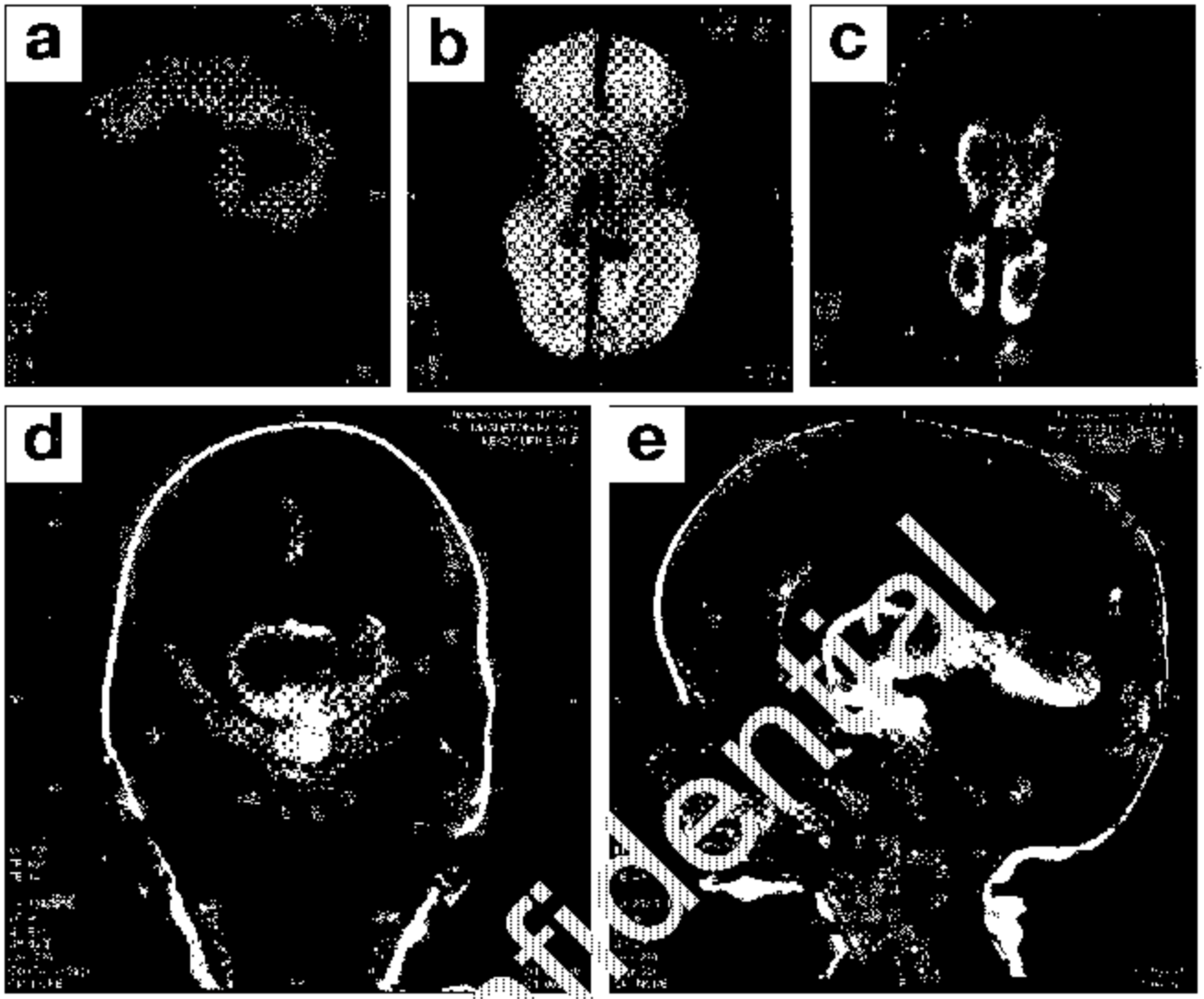


Рисунок 2.4-10. Пациентка Н.Г., 2 месяца (последствия внутриутробной вирусной инфекции и гипоксии с вентрикулитом в постнатальном периоде), порок развития головного мозга с его кистозной трансформацией и внутренней гидроцефалией, порок развития шейного сегмента спинного мозга. На MR-миелограмме (a) и аксиальных T_2-взвешенных изображениях, полученных с импульсных последовательностях TSE (b) и FLAIR (c), выявляется грубое нарушение развития головного мозга с резко расширенными боковыми желудочками. T_1-взвешенные изображения в коронарной SE (d) и сагиттальной GE (e) проекциях выявляют кистозное перерождение сохранившихся (развившихся) тканей головного мозга в поконвекситальной поверхности полушарий. На сагиттальных изображениях (e) отмечается также резкое расширение четвертого желудочка, гипоплазия мозолистого тела, стволовых структур и мозжечка, нарушение развития шейного сегмента спинного мозга.

Copyright

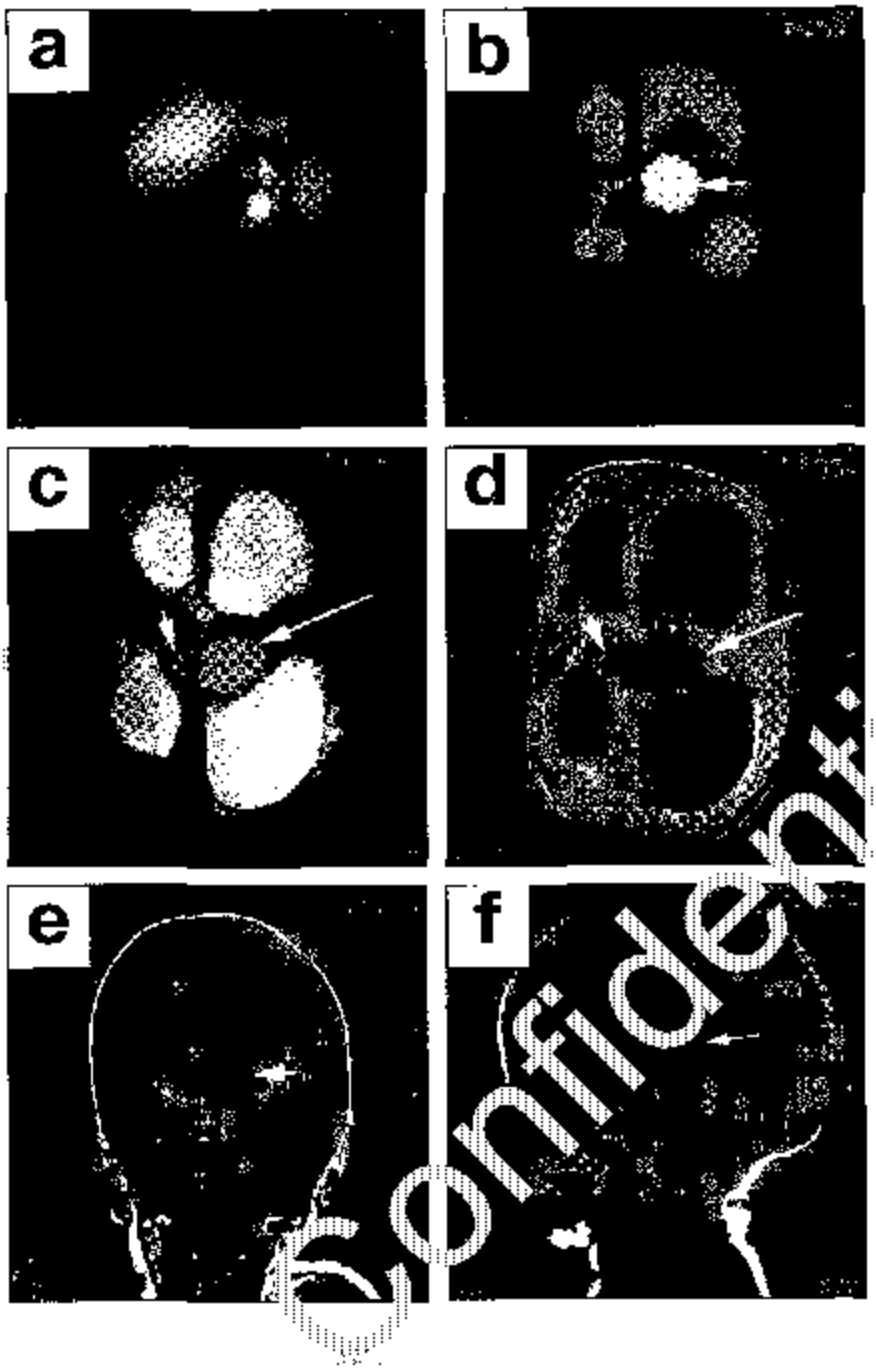


Рисунок 2.4-11. Пациент М.А., 3 месяца (последствия перенесенной внутриутробной вирусной инфекции — цитомегаловирус), кистозная трансформация головного мозга и закрытая гидроцефалия. На МР-миелограммах (a-b) отмечаются значительное расширение всех желудочков и кистозная трансформация вещества головного мозга в области подкорковых ядер. На T_2-взвешенном изображении, полученном в импульсной последовательности TSE (c) белыми стрелками отмечены внутримозговые кисты, содержимое которых имеет вероятно всего глиальную структуру и отличается от цереброспинальной жидкости. Те же кисты на FLAIR T_2-*взвешенном изображении* (d) и T_1-взвешенных изображениях, полученных с помощью SE (c) и GE (f), практически не отличаются по МР-сигналу от цереброспинальной жидкости. Вещество головного мозга деформировано и компремировано, мозолистое тело не дифференцируется.

Confidential

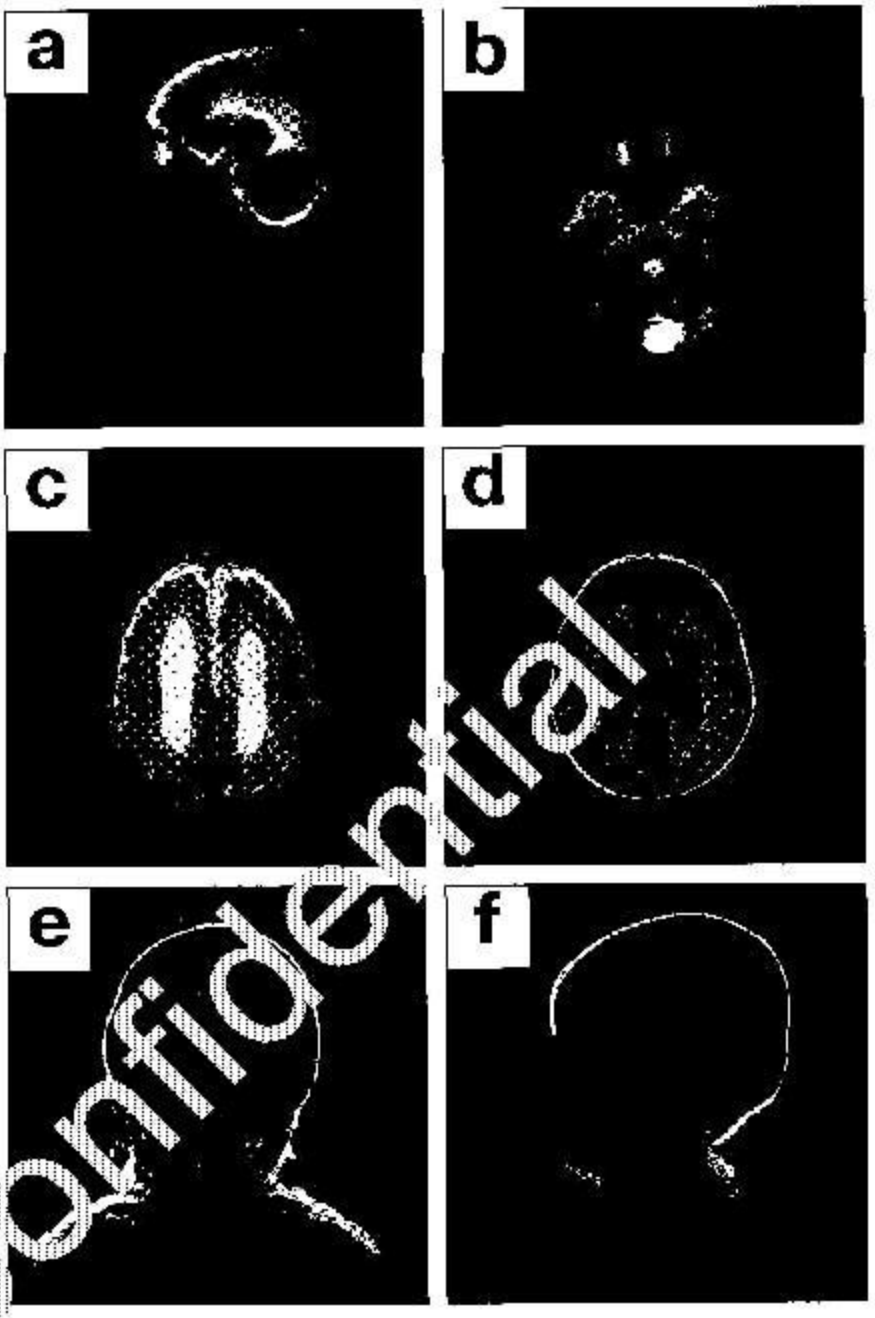


Рисунок 2.4-12. Пациент Д.С., 7 месяцев, признаки невынашивания в процессе беременности и постнатальный вентрикулит, порок развития головного мозга, ретроцеребеллярная киста, смешанная гидроцефалия. На МР-миелограмме (a) четко выявляется расширение боковых и третьего желудочков и субарахноидальных пространств лобных и височных долей, ретроцеребеллярная киста, взаимоотношение которой со структурами головного мозга можно определить по аксиальной TSE T_2-взвешенной томограмме (b). Внутрижелудочковые кисты, их стенки легко дифференцируются на T_2-взвешенных изображениях, полученных как в импульсной последовательности TSE (c), так и FLAIR (d). Неровные контуры боковых желудочков, внутрижелудочковые спайки и стенки кист, расширение межполушарной щели оптимальнее дифференцировать на T_1-взвешенных изображениях, полученных с помощью SE (e). Агенезия мозолистого тела и тонкая структура ретроцеребеллярной кисты хорошо видны на и GE T_1-взвешенных изображениях (f). *Отмечено также уменьшение объема вещества головного мозга.*

Confidential

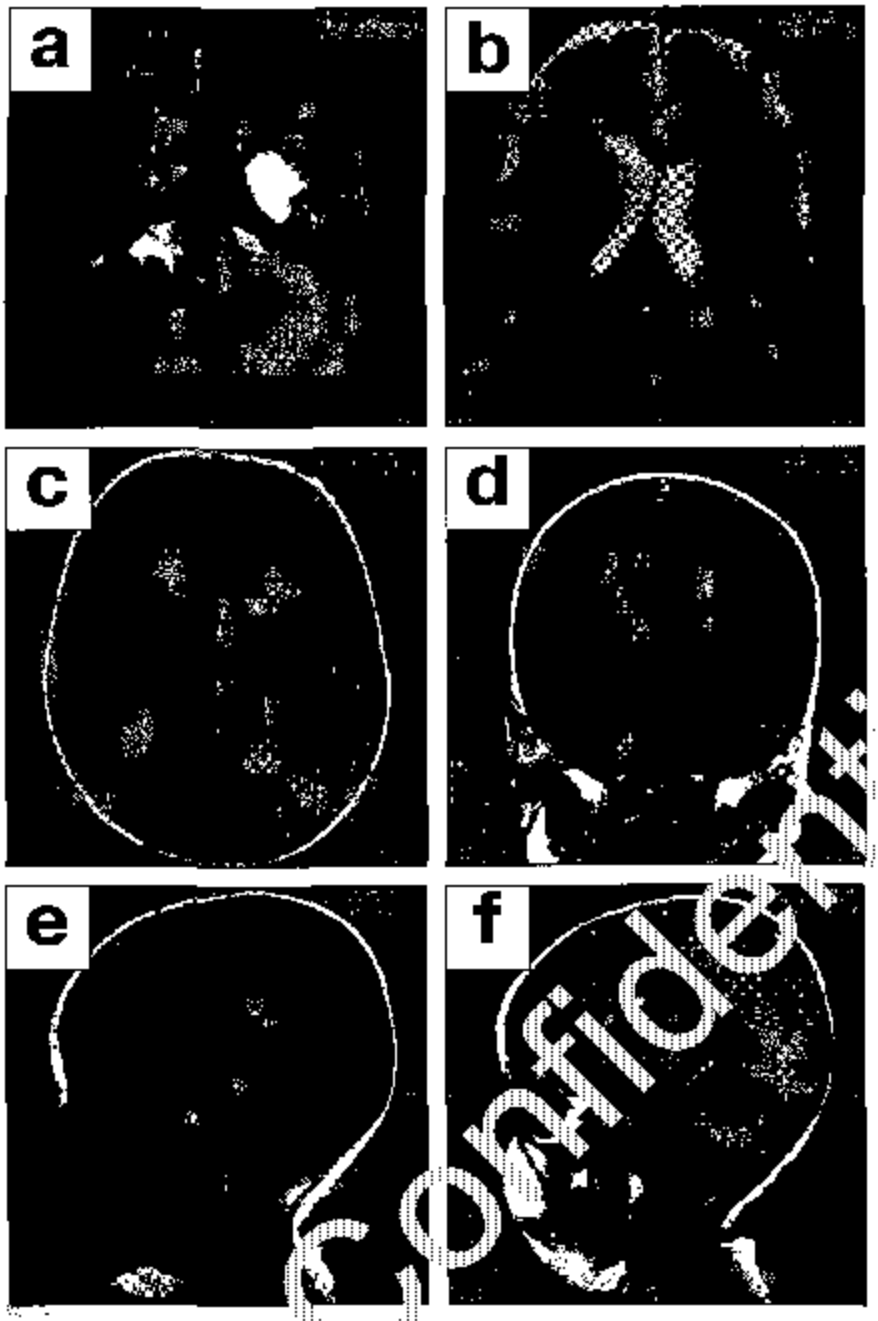


Рисунок 2.4-13. Пациент А.С., 9 месяцев, постанатальный вентрикулит, субэпендимальное кровоизлияние у бокового рога левого *бокового желудочка, с вовлечением* самого желудочка и хвостатого ядра левого полушария, неспецифическая перивентрикулярная демиелинизация, субарахноидальные кисты в левой височной области и правом мосто-мозжечковом углу, смешанная гидроцефалия, гипоплазия мозолистого тела. На аксиальной TSE T_2-взвешенной томограмме (a) в левой височной доле и правом мосто-мозжечковом углу выявляются субарахноидальные кисты, на более высоком срезе (b) и на FLAIR T_2-взвешенном *изображении (c) определя*ется расширение боковых желудочков (с их деформацией) и субарахноидальных пространств лобных долей. Перивентрикулярно у задних и передних рогов выявляются очаги демиелинизации. Передний рог левого бокового желудочка «запаян», структура субэпендимальной области неоднородна. Яркий сигнал в области переднего рога на T_1-взвешенных изображениях, полученных с помощью SE (d) и GE(f), говорит о наличии продуктов биодеградации гемоглобина. Истончение мозолистого тела четко видно на GE T_2-взвешенном изображении (c).

Copyright

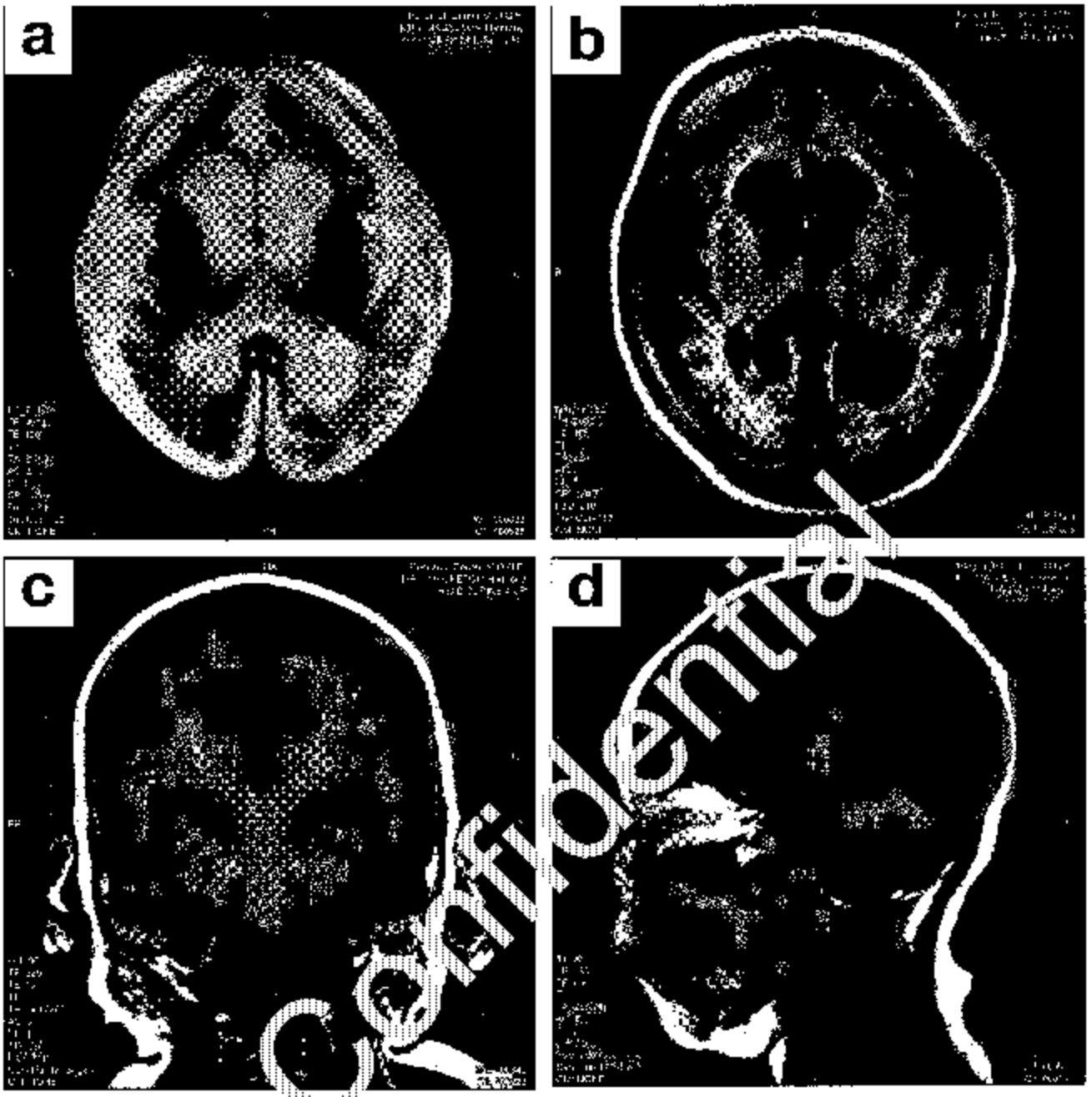


Рисунок 2.4-14. Пациентка И.Н., 10 месяцев (у матери — хронический пиелонефрит, после родов ребенку проводились реанимационные мероприятия), гипоплазия головного мозга (микроцефалия), смешанная гидроцефалия и кистозная трансформация головного мозга. На T_2-взвешенных изображениях, полученных в импульсных последовательностях TSE (a) и FLAIR (b), субарахноидальные пространства и боковые желудочки резко расширены. Паравентрикулярное белое вещество с признаками миеломаляции. Объем вещества головного мозга снижен, борозды резко углублены и расширены. В лобных и теменных долях — признаки микрогирии. Оболочки головного мозга резко утолщены. В веществе головного мозга отмечаются множественные кисты. T_1-взвешенные изображения, полученные с помощью SE (c) и GE (d), подтверждают выявленные изменения.

Confidential

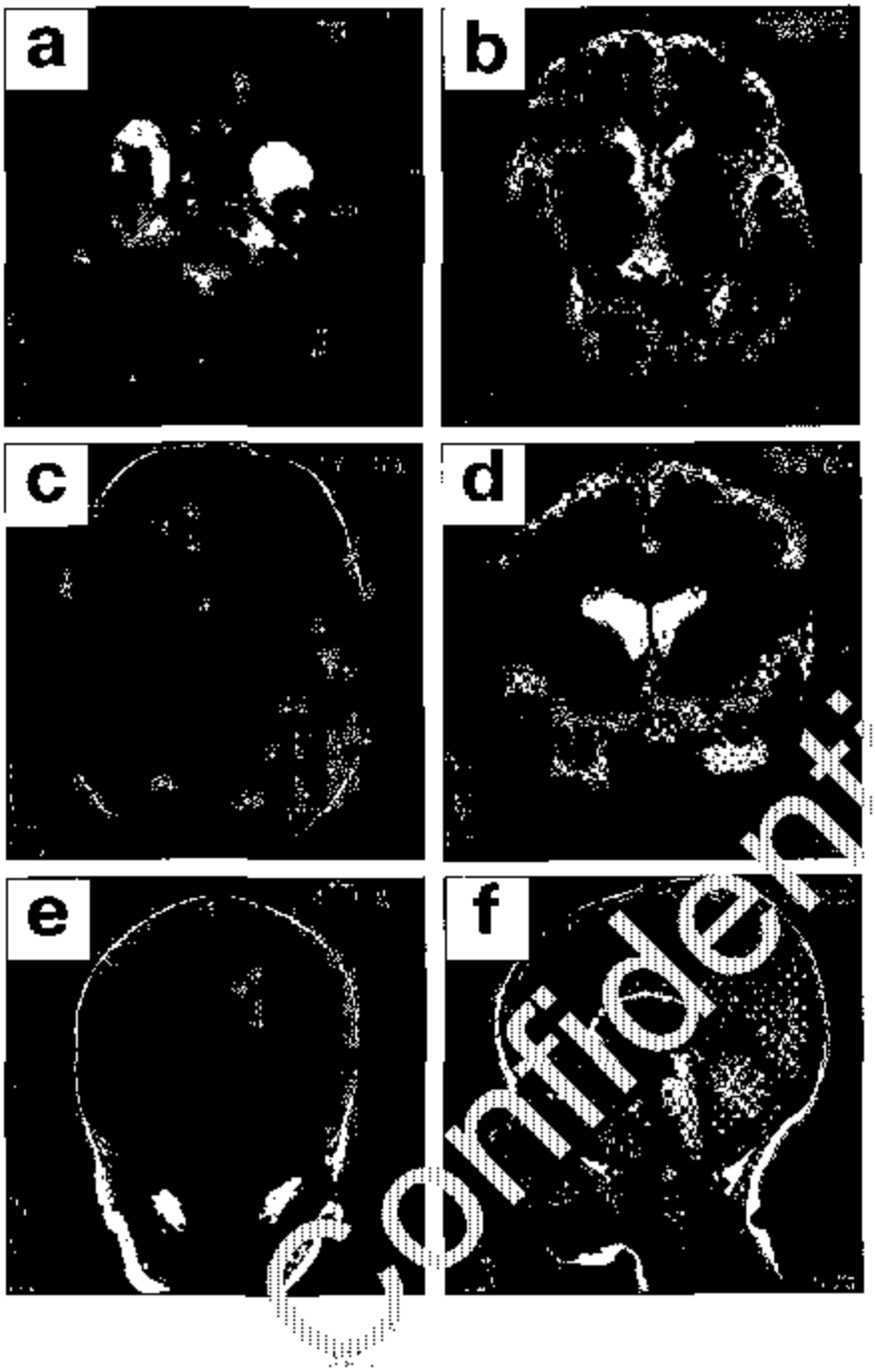


Рисунок 2.4-15. Пациентка В.С., 1 год (у матери наблюдался выраженный токсикоз в конце первого триместра беременности), гипоплазия полушарий головного мозга с компенсаторной смешанной *гидроцефалией*, субарахноидальная киста левой височной доли, дисгенезия мозолистого тела. На аксиальной TSE T_2-взвешенной томограмме (a) в левой височной доле выявляется субарахноидальная киста, на более высоком срезе (b) и на FLAIR T_2-взвешенном изображении (c) определяется расширение боковых желудочков (с их незначительной деформацией), третьего желудочка, борозд и субарахноидальных пространств лобных и частично теменных долей. Указанные изменения подтверждаются на коронарной MP-миелограмме (d) и T_1-взвешенных изображениях, полученных с помощью SE (e) и GE(f). Мозолистое тело истончено, что хорошо видно на GE T_1-взвешенном изображении (f).

Confidential

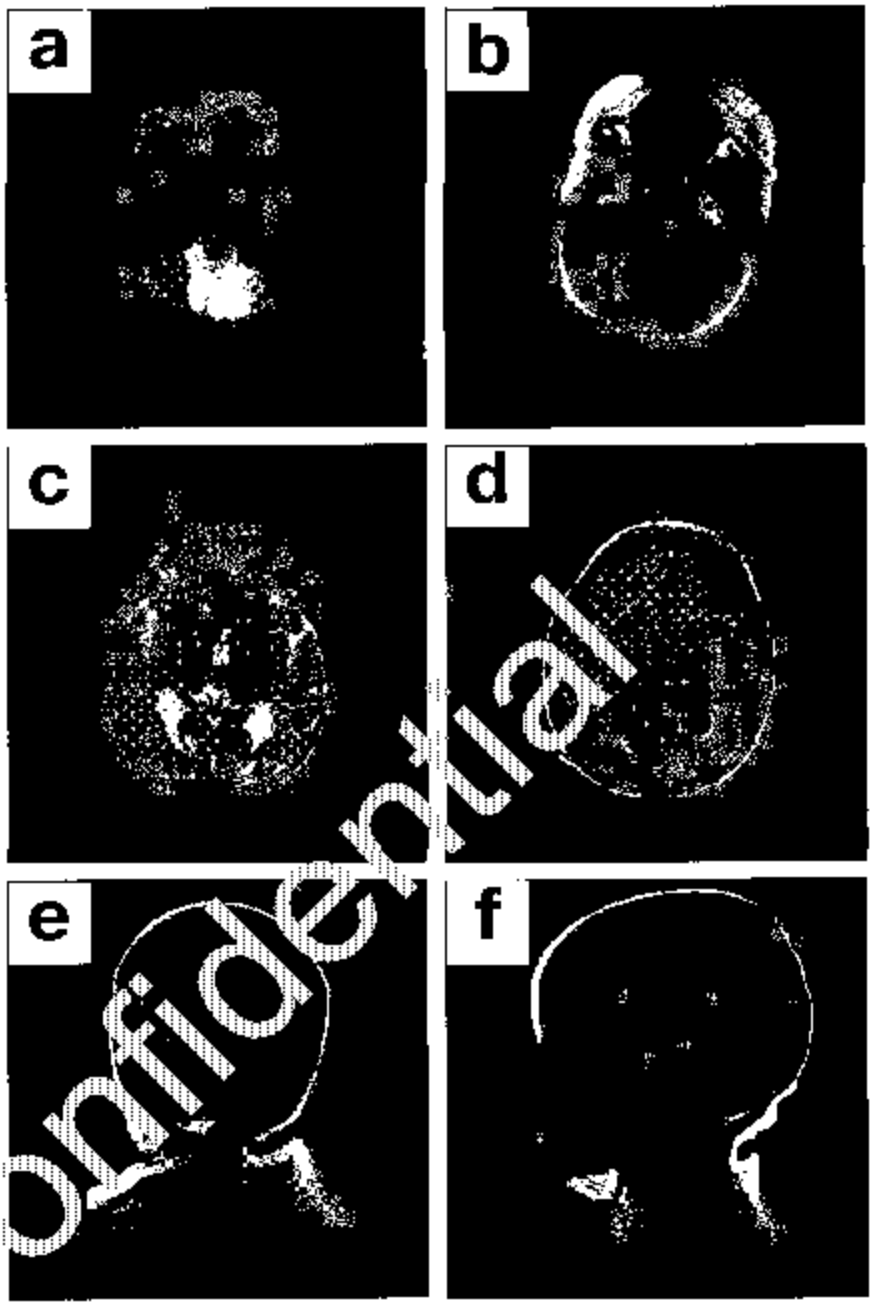


Рисунок 2.4-16. Пациент Е.Ш., 1 год 1 месяц, последствия внутриутробной вирусной инфекции и остановки дыхания на 2 день после родов: аномалия Денди-Уокера, внутренняя гидроцефалия, локальные рубцово-атрофические изменения вещества мозга теменных и затылочных долей. На аксиальных TSE и FLAIR T_2-взвешенных томограммах (a-b) выявляется выраженная гипоплазия мозжечка. На срезах, проходящих выше, (c-d) у задних рогов, в толще вещества мозга определяются рубцово-атрофические изменения. Боковые и третий желудочки расширены. Борозды углублены. На коронарном и сагиттальном T_1-взвешенных изображениях, полученных соответственно с помощью SE (e) и GE(f), дополнительно определяется частичное сохранение чёрвя мозжечка, увеличение объема четвертого желудочка и базальных цистерн головного мозга. Отметим также истончение мозолистого тела, которое хорошо видно на GE T_1-взвешенном изображении (f).

Confidential

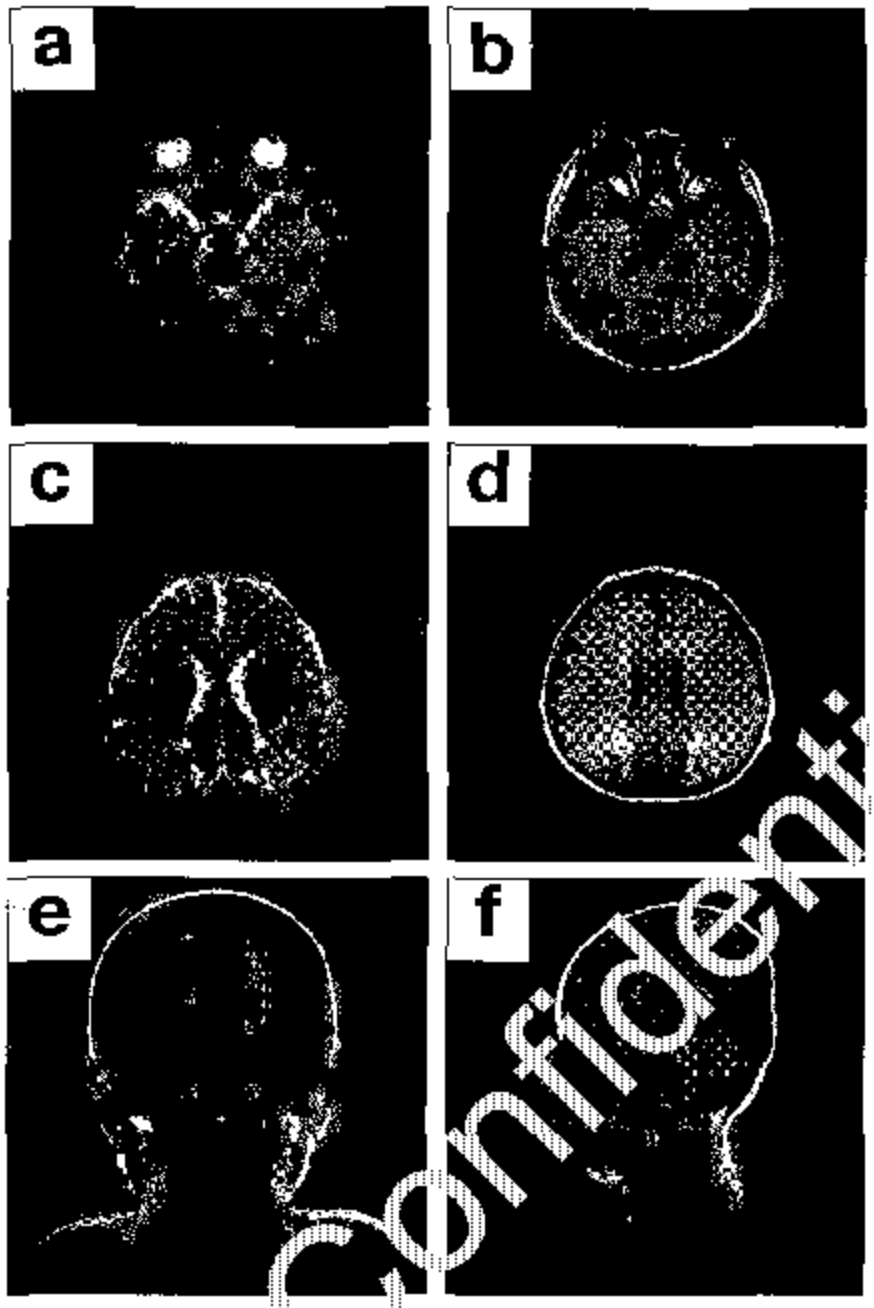
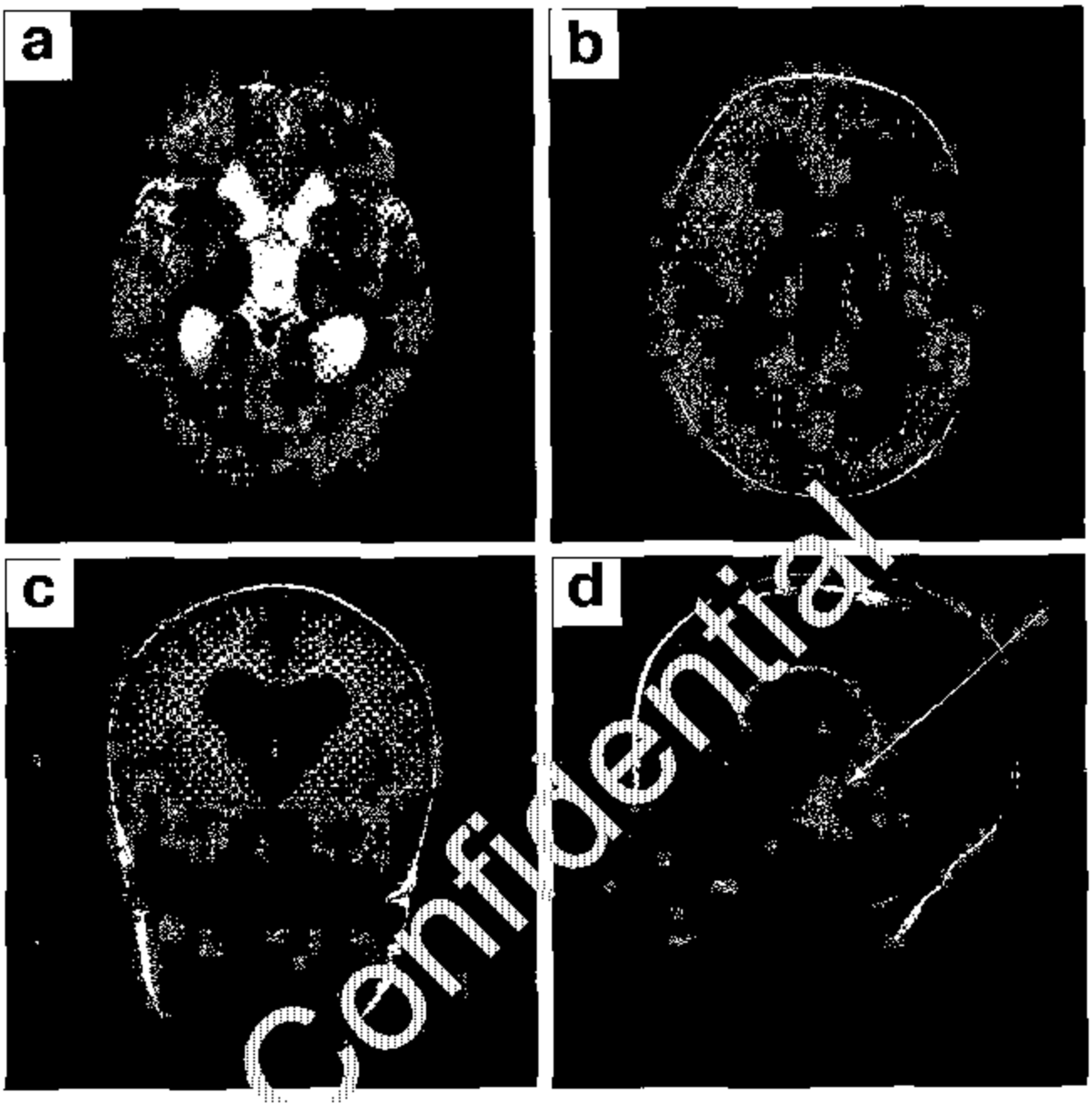


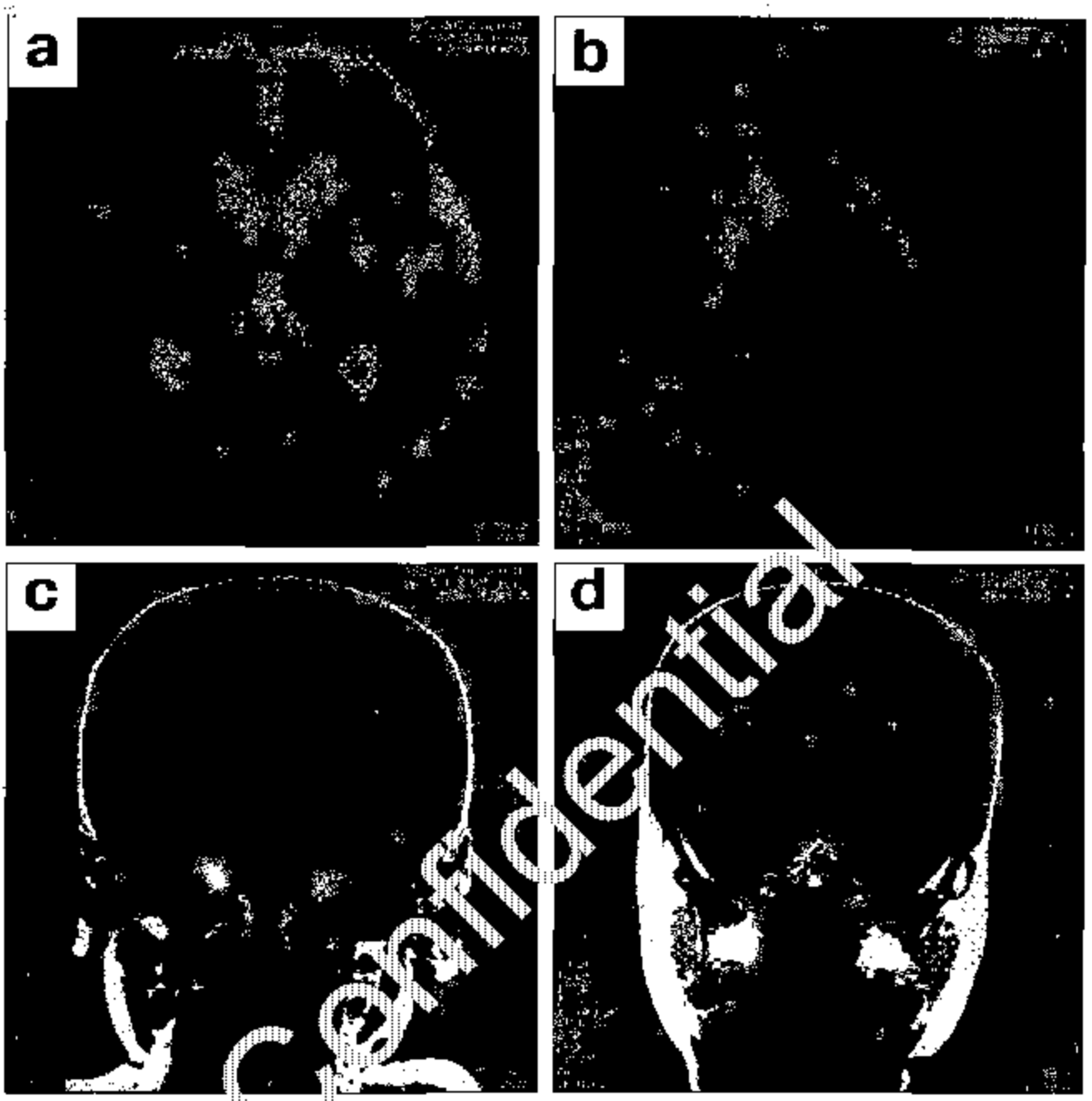
Рисунок 2.4-17. Пациент Е.В., 1 год 3 месяца (последствия внутриутробной гипоксии), перивентрикулярные неспецифические очаги демиелинизации, умеренная тотальная гипоплазия полушарий головного мозга со смешанной гидроцефалией. На T_2-взвешенных изображениях, полученных в импульсных последовательностях TSE (a,c) и FLAIR (b,d), выявляется увеличение объема субарахноидальных пространств лобных и височных долей, боковых желудочков. Борозды углублены, межполушарная щель расширена. В теменных долях (c,d) у задних рогов боковых желудочков отмечаются паравентрикулярные очаги демиелинизации, прилежащие извилины теменных долей — с признаками атрофических изменений. T_1-взвешенные изображения, полученные с помощью SE (e) и GE (f), дополнительно показывают наличие расширения третьего и четвертого желудочков, а также подтверждают выявленные изменения. Объем вещества головного мозга несколько снижен.

Confidential



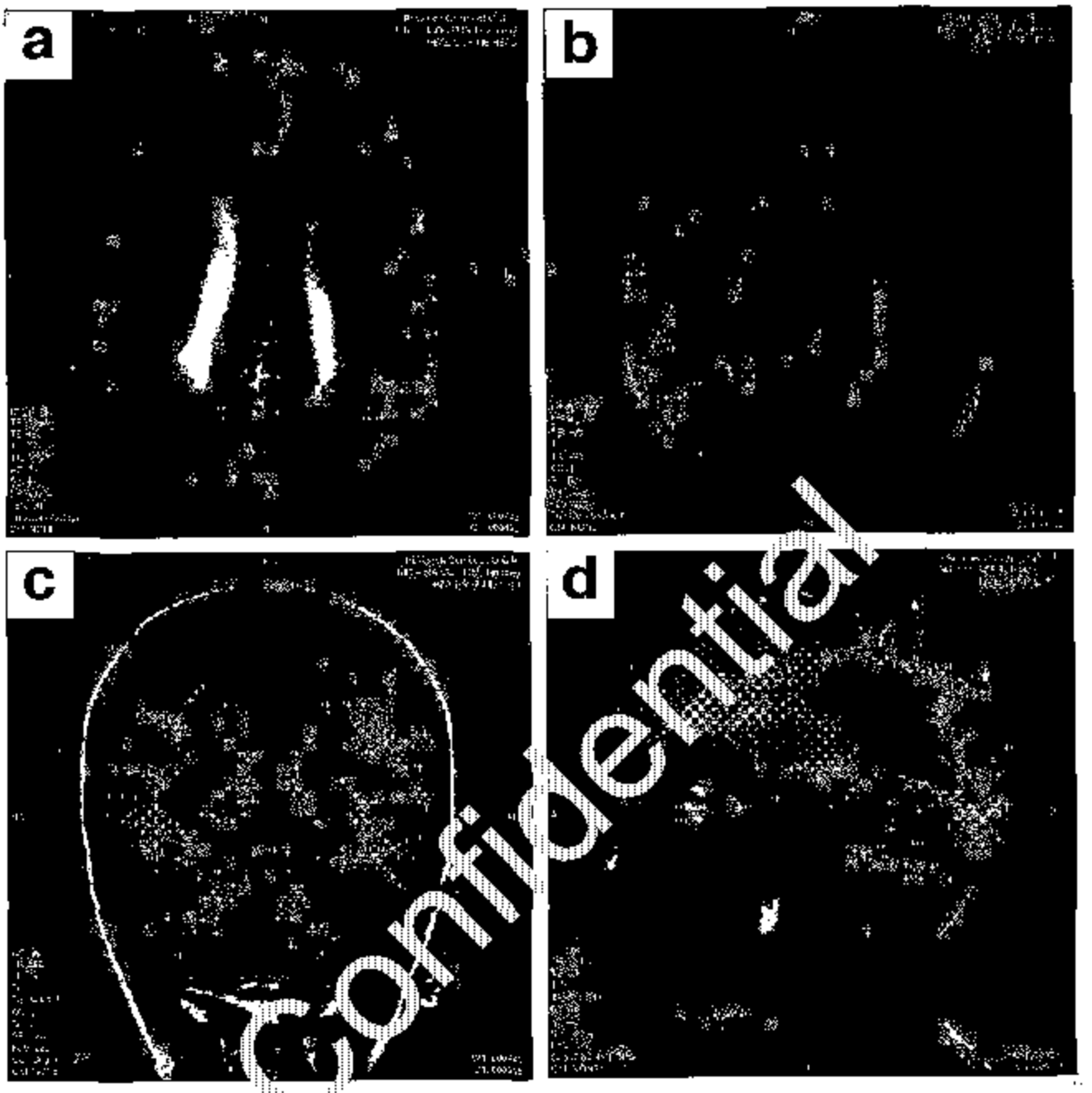
Confidential

Рисунок 2.4-18. Пациент Б.К., 2 года 4 месяца (у матери — анемия во время беременности), последствия перенесенного арахноидита, окклюзионная смешанная гидроцефалия. На T_2-взвешенных изображениях, полученных в импульсных последовательностях TSE (a) и FLAIR (b), выявляется увеличение объема боковых и третьего желудочков. Борозды углублены, межполушарная щель расширена. T_1-взвешенные изображения, полученные с помощью SE (c) и GE (d), подтверждают выявленные изменения. В то же время объем четвертого желудочка сохранен (d). Учитывая расширение Сильвиева водопровода в проксимальной части и отсутствие четкой дифференциации его просвета дистальнее, вероятнее всего имеет место спайка в дистальной части Сильвиева водопровода, которая и служит причиной гидроцефалии.



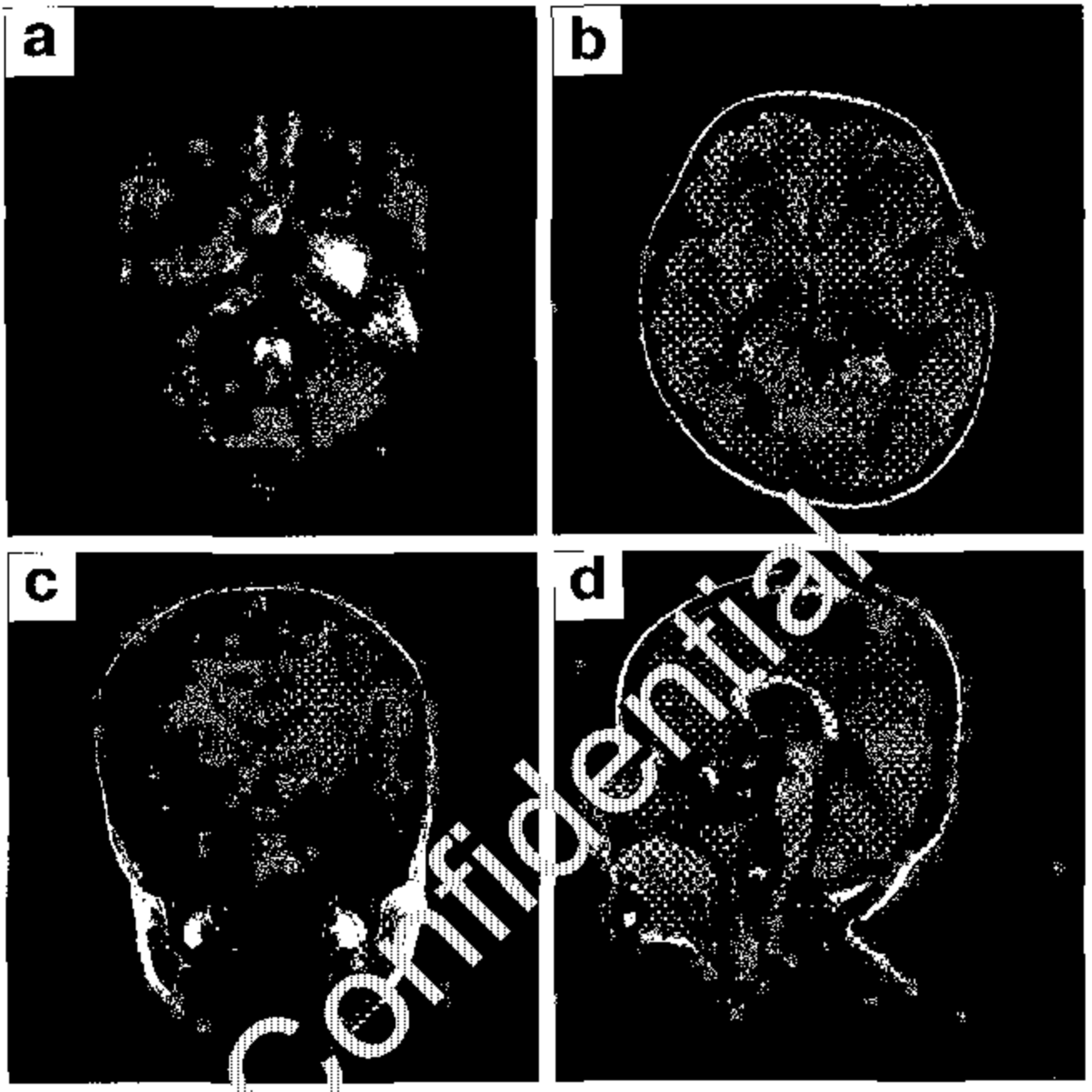
Confidential

Рисунок 2.4-19. Пациентка О.Д., 2 года (мать – пожилая первородящая, у ребенка на момент МРТ-исследования выявлялась цитомегаловирусная инфекция, гиперпролактинемия), гипоплазия головного мозга с компенсаторной смешанной гидроцефалией, двусторонние рубцово-атрофические изменения базальных ядер головного мозга (хвостатого и чечевицеобразного ядра, с поражением внутренней капсулы), несостоятельность диафрагмы турецкого седла. На T_2-взвешенных изображениях, полученных в импульсных последовательностях TSE (a) и FLAIR (b), субарахноидальные пространства и боковые желудочки резко расширены. Объем вещества головного мозга снижен, борозды углублены и расширены. Хвостатое и чечевицеобразное ядра и внутренняя капсула поражены атрофическим процессом, неоднородны по структуре. Симметричность поражения указывает на его системный характер. T_1-взвешенные изображения, полученные с помощью SE (c) и GE (d), дополнительно выявляют расширение третьего желудочка и подтверждают наличие глиоза хвостатого и чечевицеобразного ядер, склеротических изменений прилежащего к этим ядрам белого вещества..



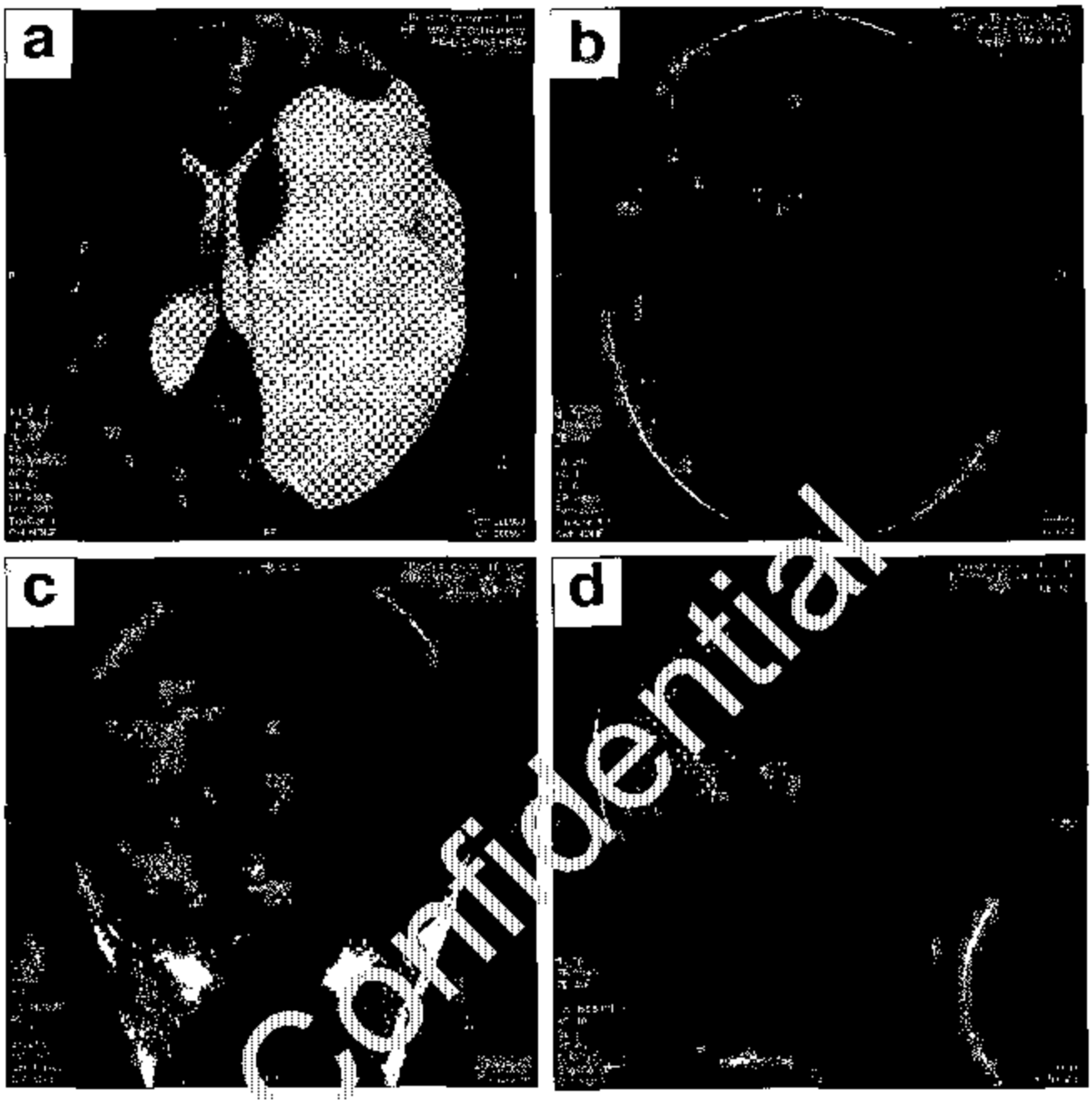
Confidential

Рисунок 2.4-20. Пациентка Т.А., 3 года (последствия внутриутробной гипоксии и перенесенного в 1 год жизни вентрикулита). На аксиальных T_2-взвешенных изображениях, полученных с помощью TSE (a) и FLAIR (b), хорошо видна деформация контуров расширенных боковых желудочков. Использование FLAIR позволяет четко выявить наличие нарушения миелинизации перивентрикулярного белого вещества. T_1-взвешенные изображения в коронарной SE (c) и сагиттальной GE (d) проекциях дополнительно показывают присутствие паравентрикулярных кист, часть которых соединяется с полостью боковых желудочков (*порэнцефалия*). *Обращает на себя внимание некоторое углубление и расширение* борозд полушарий головного мозга, увеличенный просвет межполушарной щели.



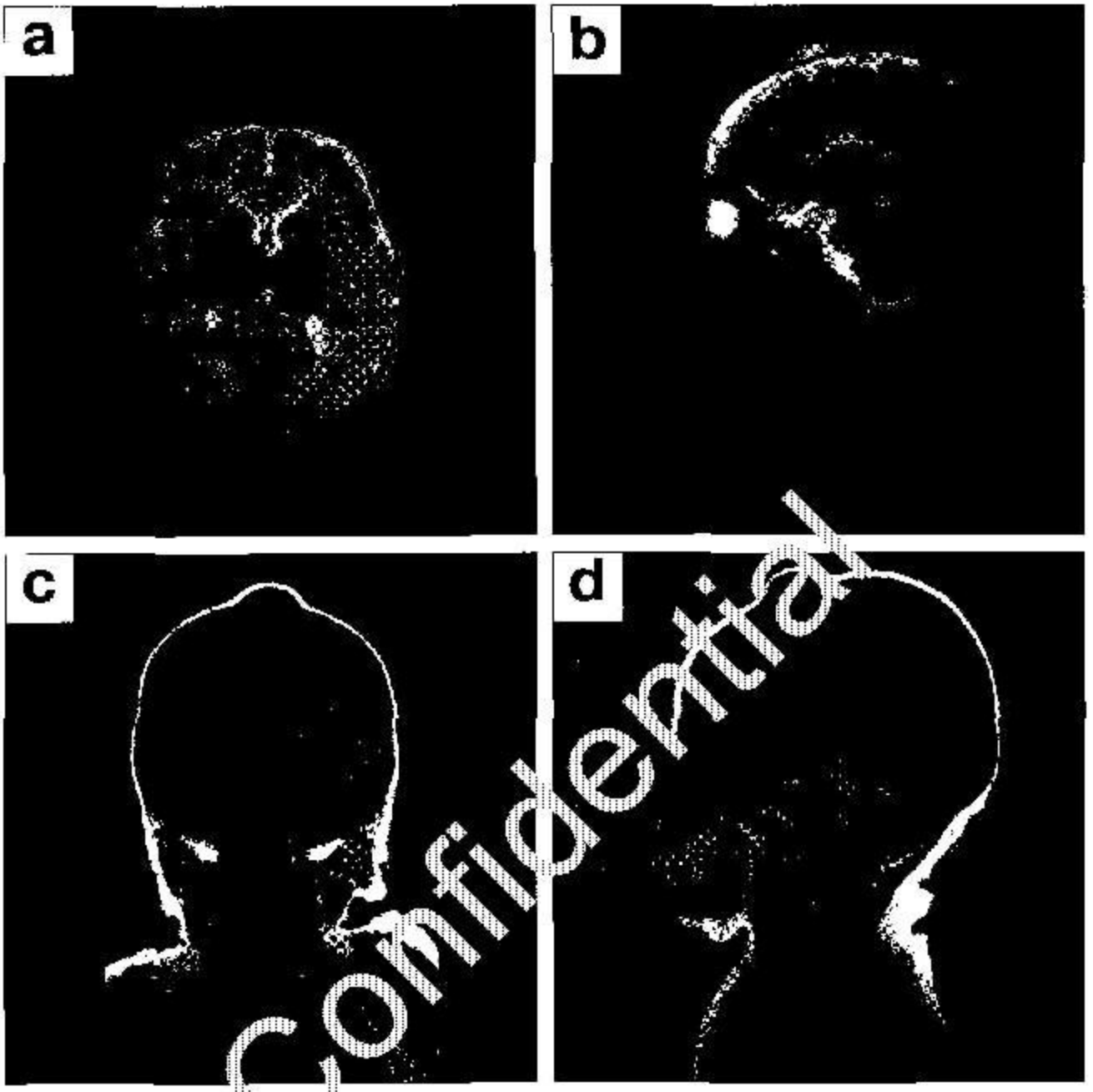
Confidential

Рисунок 2.4-21. Пациент С.Е., 3 года 8 месяцев (у матери — острое респираторное заболевание (грипп?) во время беременности и выраженный токсикоз первой половины беременности). На аксиальном T_2-взвешенном изображении, полученном с помощью TSE (a), в субарахноидальном пространстве левой височной доли определяется киста. Слизистая основной пазухи, пирамиды левой височной кости и левого сосцевидного отростка утолщена, с признаками воспаления (сфеноидит, левосторонние отит и мастоидит). FLAIR T_2-взвешенное изображение (b) позволяет дополнительно выявить в задних отделах чечевицеобразного ядра справа небольшой треугольный участок глиоза, распространяющийся в заднее колено внутренней капсулы. На SE T_1-взвешенном изображении (c) в коронарной проекции видно, что хиазмо-селлярная цистерна соединяется с кистой левой височной доли, которая вызывает компрессию и смещение левых височной и лобной долей. Сагиттальная GE T_1-взвешенная томограмма (d) при относительно интактных структурах головного мозга демонстрирует увеличение глоточной миндалины, почти закрывающей просвет носоглотки.



Confidential

Рисунок 2.4-22. Пациентка К.К., 3 года 9 месяцев (у матери — неподдающаяся лечению тяжелая нефропатия в период беременности, оперативные роды в 35 недель, у ребенка *отмечалась гипотрофия, а в постнатальный период — гематома головного мозга),* выраженное нарушение формирования головного мозга, за счет большой субарахноидальной кисты левого полушария. На T_2-взвешенных изображениях, полученных в импульсных последовательностях TSE (a) и FLAIR (b), выявляется смещение срединных структур вправо и компрессия головного мозга огромной субарахноидальной кистой, занимающей практически все пространство левого полушария. Боковые желудочки головного мозга расширены. Объем вещества головного мозга (особенно левого полушария) уменьшен. T_1-взвешенные изображения, полученные с помощью SE (c) и GE (d) подтверждают субарахноидальное расположение кисты и более точно позволяют оценить объем поражения.



Confidential

Рисунок 2.4-23. Пациент Е.К., 3 месяца (анамнез ничем не отягощен), подкожная киста в области большого родничка. На T_2-взвешенных изображениях, полученных в импульсных последовательностях TSE (a) и FLAIR (b), и на T_1-взвешенных изображениях, полученных с помощью SE (c) и GF (d), четко видно, что киста расположена экстрадурально и не влияет на структуры головного мозга, которые соответствуют возрасту пациента.

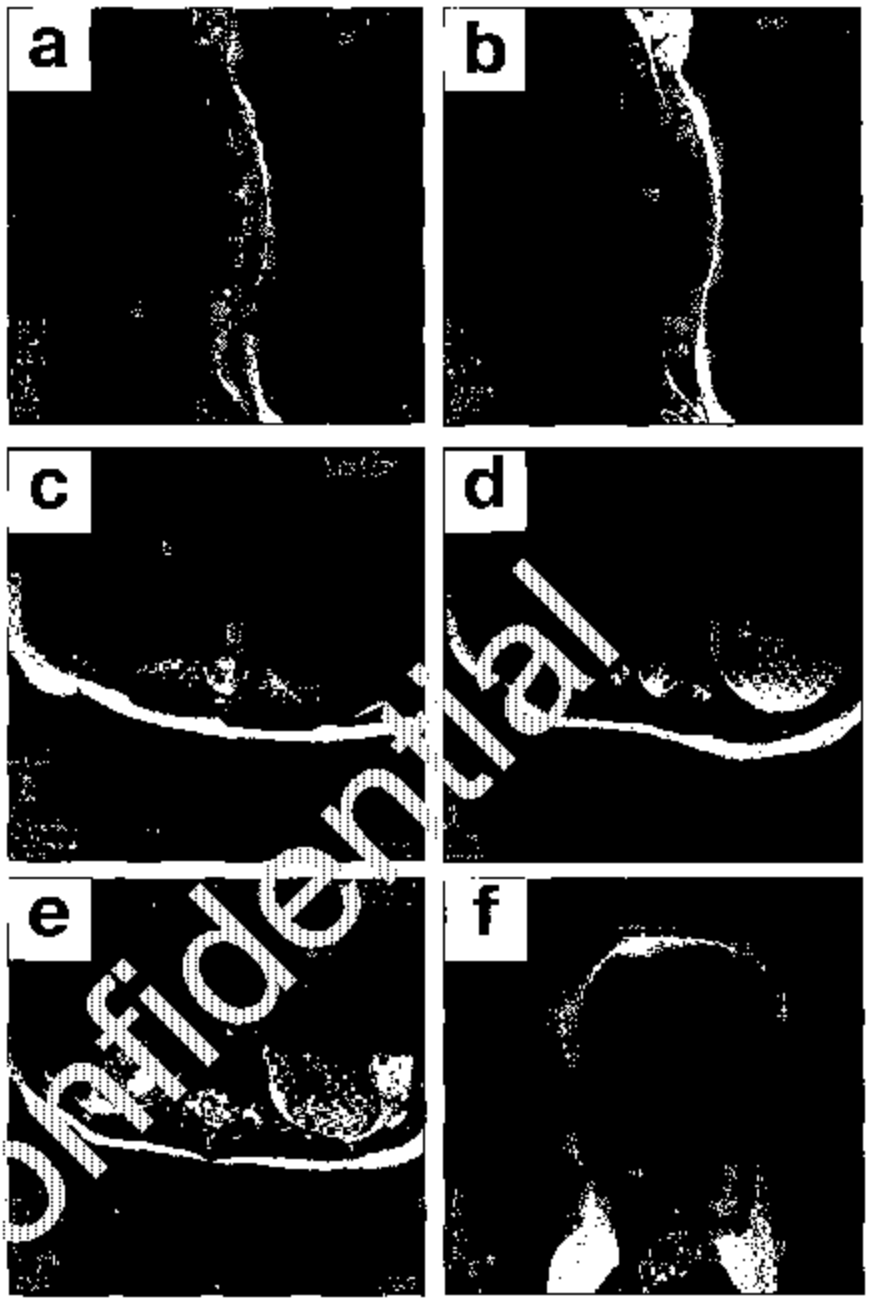
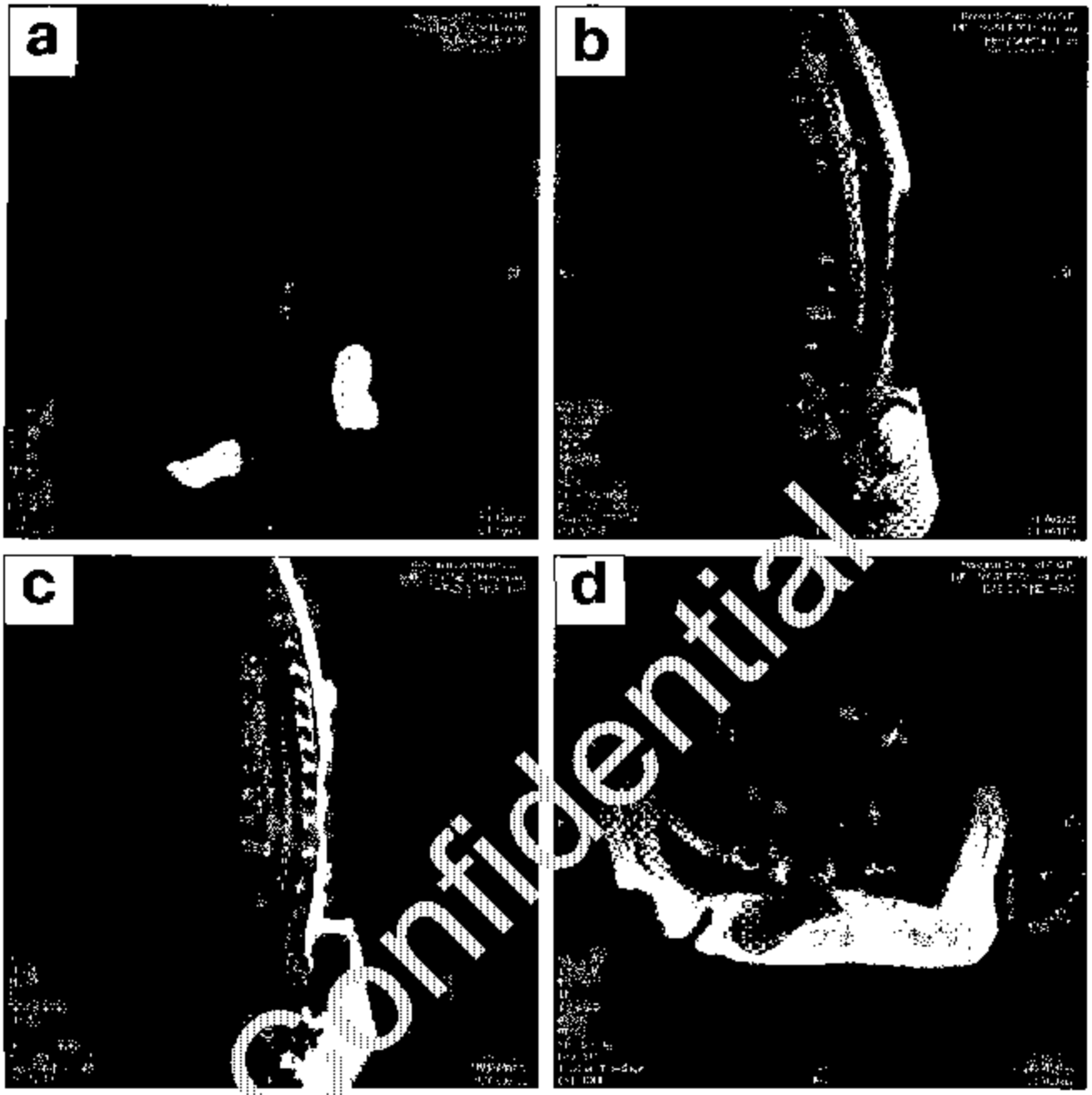


Рисунок 2.4-24. Пациентка Ю.К., 1 год 2 недели, анамнез не отягощен, выраженное расширение заднего внутреннего венозного сплетения грудного сегмента спинного мозга. На сагиттальных TSE T_2-взвешенном (a) и GE T_1-взвешенном (b) изображениях высота, форма и структура тел позвонков и межпозвоночных дисков – обычная для этого возраста. Спинной мозг имеет четкие, ровные контуры, однородную структуру. Пространство дурального мешка свободно, сам он не деформирован. В заднем дуральном пространстве, преимущественно на уровне среднего грудного отдела позвоночника, задние венозные сплетения значительно расширены, спинной мозг оттеснен кпереди с незначительной компрессией, что хорошо видно на аксиальных TSE T_2-взвешенных изображениях (c-d). Корешки «конского хвоста» четко дифференцируются как на аксиальной (c), так и на коронарной (f) TSE T_2-взвешенных томограммах. Обратить внимание на наличие кисты правой почке (e).

Confidential



Confidential

Рисунок 2.4-25. Пациентка А.Л., 1 год 3 недели (анамнез не отягощен), расщепление поясничо-крестцовых позвонков сзади (spina bifida posterior), менингорадикулоцеле и липома пояснично-крестцового отдела позвоночника. МР-миелограмма (a) показывает наличие в пояснично-крестцовом отделе грыжевого выпячивания, заполненного жидкостью. На сагиттальных TSE T_2-взвешенном (b) и GE T_1-взвешенном (c) изображениях выявляется грыжевое выпячивание с четкими ровными контурами, неправильной формы, сообщающееся с дуральным пространством, заполненное цереброспинальной жидкостью, окруженное плотной жировой тканью. Аксиальное TSE T_2-взвешенное изображение (d) позволяет более четко дифференцировать детали менингорадикулоцеле, взаимоотношения с другими структурами. Хорошо видно наличие расщепления задней дужки позвонка L_5. Низкий сигнал содержимого грыжевого выпячивания вызван насыщением МР-сигнала, что доказывает наличие активного тока в менингорадикулоцеле цереброспинальной жидкости. Отмечается также утолщение оболочек мозга, нервные корешки подпаяны к грыжевому мешку. Обратите внимание на часто встречающееся в данном возрасте расширение заднего внутреннего венозного сплетения в грудном сегменте спинного мозга (b-c), которое в отличие от предыдущего случая (см. рисунок 2.4-22) не воздействует на спинной мозг.

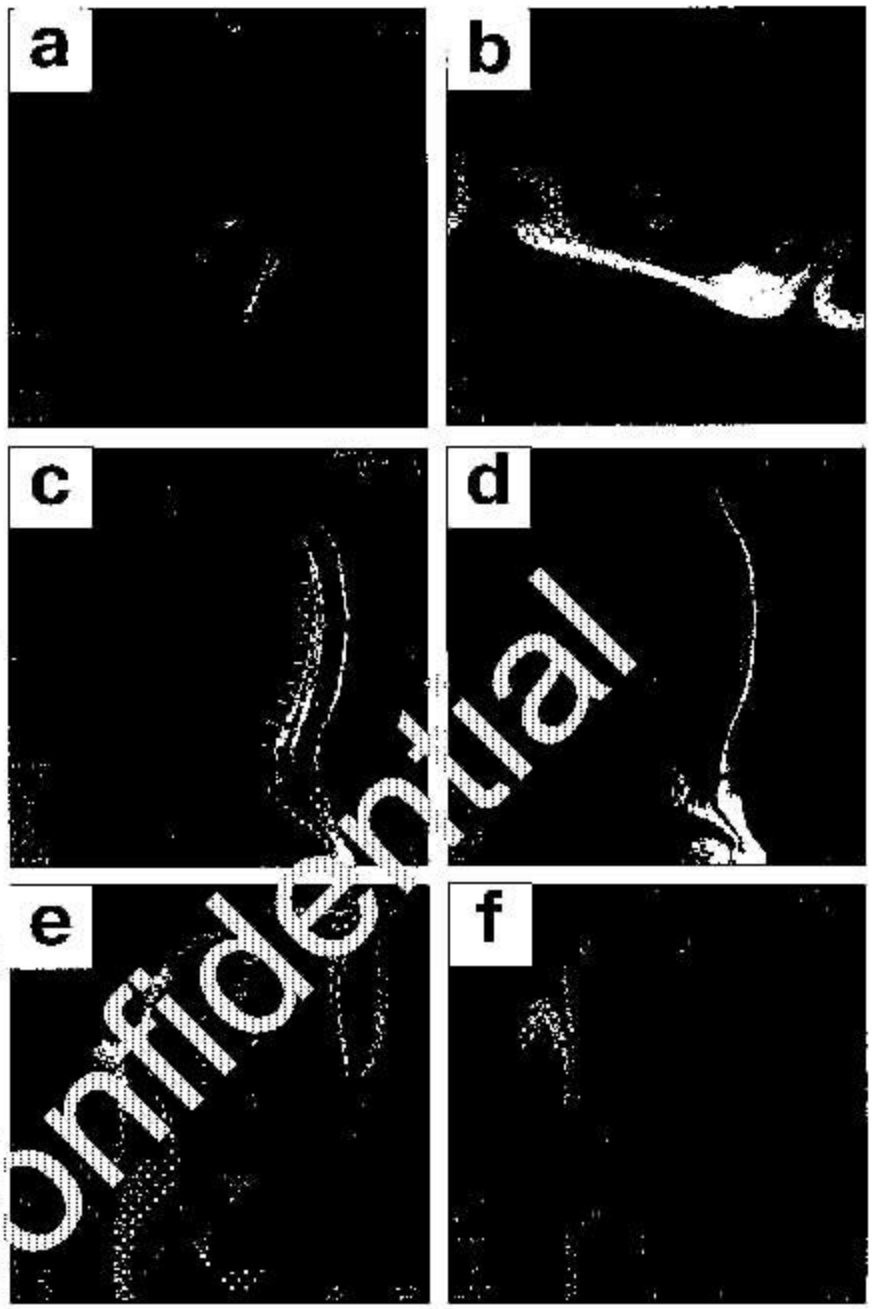


Рисунок 2.4-26. Пациентка Е.Б., 2 года (у матери — признаки невынашивания плода во втором триместре беременности), состояние после оперативного лечения менингорадикулоцеле и гемангиомы пояснично-крестцового отдела позвоночника. МР-миелограмма (a) показывает наличие в пояснично-крестцовом отделе деформации дурального пространства по заднему контуру. Аксиальное TSE T_2-взвешенное изображение (b) на уровне зоны операции — позвонок L_4 четко дифференцирует рубцово-атрофические изменения тканей в этой зоне, утолщение оболочек спинного мозга. Корешки «конского хвоста» четко не дифференцируются, формируя своеобразный «мягкотканный тяж». На сагиттальных TSE T_2-взвешенном (c) и GE T_1-взвешенном (d) изображениях дополнительно выявляется плотная жировая ткань с выраженной васкуляризацией по переднему контуру позвоночного канала. Отметим также [illegible] дифференцируемое незначительно расширение заднее внутреннее вен[illegible] сплетение грудного сегмента спинного мозга (c-d). Коронарные TSE T_2-взвешенные изображения уточняют характер изменений корешков и оболочек спинного мозга на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника (e) и дополнительно выявляют атипию кровеносных сосудов в этой области(f). На последнем изображении (f) хорошо видно наличие справа расщепления переднего полупозвонка L_5.

Confidential

Список использованных сокращений и обозначений:

Быстрое/турбо спиновое эхо (Fast/Turbo Spin Echo)	— FSE/TSE
Время кажущейся спин-спиновой (поперечной) релаксации	— T_2^*
Время ожидания эхо-сигнала (Echo Time)	— TE
Время повторения (Repetition Time)	— TR
Время спин-решеточной (продольной релаксации)	— T_1
Время спин-спиновой (поперечной) релаксации	— T_2
Градиентное эхо (Gradient Echo)	— GE
Импульсная последовательность	— ИП
Инверсия-восстановление (Inversion-Recovery)	— IR
Инверсия-восстановление с подавлением свободной жидкости (Fluid Attenuated Inversion-Recovery)	— FLAIR
Килогерцы	— кГц
Магнитный резонанс или магнитно-резонансный	— МР
Магнитно-резонансные контрастные средства	— МРКС
Магнитно-резонансная томография	— МРТ
Мегагерцы	— МГц
Поле зрения (Field Of View)	— FOV
Протон взвешенное изображение	— ρВИ
Спиновое эхо (Spin Echo)	— SE
Тесла	— Т
T_1-взвешенное изображение	— T_1ВИ
T_2-взвешенное изображение	— T_2ВИ
Центральная нервная система	— ЦНС
Цереброспинальная жидкость	— ЦСЖ

Литература

1. Ахадов Т.А., Пашин В.Л., Айсхофф У. Магнитно-резонансная томография спинного мозга и позвоночника. — ЗИНИТИ. — Москва, Россия. — 2000. — 747 стр.
2. Беличенко О.И., Далецкий С.А, Абрамова Н.Н., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография в диагностике цереброваскулярных заболеваний. - ВИДАР. Москва, Россия. — 1998. — 111 стр.
3. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. — ВИДАР. — Москва, Россия. - 1997. — 471 стр.
4. Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине. — Blackwell Scientific Publication. — Oxford, UK. — 1995. — 228 стр.
5. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением. Опыт использования парамагнитного средства «Магневист» /под общей редакцией Беленкова Ю.Н., Тернового С.К., Беличенко О.И./. — ВИДАР. — Москва, Россия. — 1996. — 111 стр.
6. Clinical Magnetic Resonance Imaging/ edited by Edelman R.R., Hesselink J.R., Zlatkin M.B./ — W.B.Saunders Company. — Philadelphia, USA. — 1996, — 2196 p.
7. Grossman C.B. Magnetic resonance imaging and computed tomography of the head and spine. — Williams & Wilkins. Baltimore, USA. — 1996. - 810 p.

2.5. Электроэнцефалография

Электроэнцефалография относится к хорошо известным и наиболее распространенным методам исследования функциональной активности головного мозга. Метод основан на регистрации электрических потенциалов, являющихся следствием деятельности ЦНС. Фиксируемая ритмическая спонтанная активность довольно сложна для интерпретации и нередко противоречива. Это объясняется тем, что структуры мозга созревают гетерохронно (см. Главу 1). Очередность их созревания определяется ролью отдельных мозговых структур в процессе формирования организма плода и новорожденного. Электроэнцефалографию пытаются использовать для оценки степени морфо-функциональной зрелости различных структур мозга и нейронного аппарата коры больших полушарий, определения взаимодействия коры и подкорковых регуляторных структур. В перинатальной неврологии значимость ЭЭГ определяется не только оценкой зрелости мозга и его адаптационных возможностей, но и получением дополнительной информации о вовлечении в патологический процесс отдельных структур мозга (1).

Электроэнцефалография нашла свое применение в неонатологии. Она привлекает исследователей ***неинвазивностью*** метода, его безопасностью, возможностью динамического наблюдения за ходом патологического процесса и оценки лечебного эффекта.

Динамика становления электрической активности головного мозга плода и новорожденного представлена в таблице 2.5-1.

Таблица 2.5-1

Особенности электроэнцефалограмм у плодов и новорожденных детей (по данным различных авторов)

Сроки исследования	Краткая характеристика электроэнцефалограммы
Эмбрион 3 месяцев	Впервые может быть зарегистрирована электрическая активность головного мозга. Определяются нерегулярные медленные волны низкой амплитуды.
Плод 5 месяцев	Отсутствует регулярный ритм, преобладают диффузные высокоамплитудные медленные волны в виде вспышек активности продолжительностью от 3 до 20 секунд, перемежающиеся с группами ритмических колебаний с частотой 4—5 и 9—12 в секунду. Эти различные типы активности носят прерывистый характер, причем периоды отсутствия активности между вспышками длительны (от 10 сек до 2—3 минут). Нередко регистрируется асинхронность электроэнцефалограмм по полушариям мозга.
Плод 6 месяцев	Электрическая активность мозга приобретает более регулярный характер — 5 колебаний в секунду. Регистрируется в виде вспышек продолжительностью до 2 секунд, сочетающихся с медленными волнами (1—3 в секунду). В различных точках одного и того же полушария мозга электрическая активность имеет однотипный характер.
Плод 7 месяцев	Обнаруживаются первые признаки дифференциации различных областей мозга. Регистрируется затылочно-височная организация электрической активности, но на электроэнцефалограмме еще сохраняется прерывистый пароксизмальный характер.

Продолжение табл. 2.5-1

Сроки исследования	Краткая характеристика электроэнцефалограммы
Плод 8 месяцев	Переломный момент в формировании биоэлектрической активности мозга. Электроэнцефалограмма сходна с таковой у детей, родившихся в срок.
Новорожденные доношенные дети	Обнаруживаются нерегулярные медленные волны частотой 1—6 гц (амплитуда до 50—60 мкв), максимальный вольтаж — 1—3 колебания в секунду. Постоянная ритмическая активность отсутствует. Выражена асинхронность между полушариями мозга. Наряду с основным медленным ритмом могут выявляться и быстрые колебания (22—28 в секунду). Электроэнцефалограмма новорожденного зависит от функционального состояния мозга. В период бодрствования регистрируется плоская электроэнцефалограмма с небольшими колебаниями потенциалов различного ритма с максимальной амплитудой 5—20 мв. В период сна возрастает амплитуда колебаний, проявляются медленные колебания различной частоты. Преобладают частоты 3—9 в секунду. Максимальная амплитуда 50 мв.
Новорожденные недоношенные дети	Регистрируются редкие, низкоамплитудные, медленные, нерегулярные волны, сопровождающиеся краткими вспышками регулярных волн частотой 5—13 гц, а также присутствием частых нерегулярных низкоамплитудных волн (до 50 мкв). Достаточно значительные участки кривой бывают близки к изоэлектрической линии. Только к 1—3 месяцам постнатальной жизни электроэнцефалограмма по типу начинает приближаться к свойственной доношенным детям.

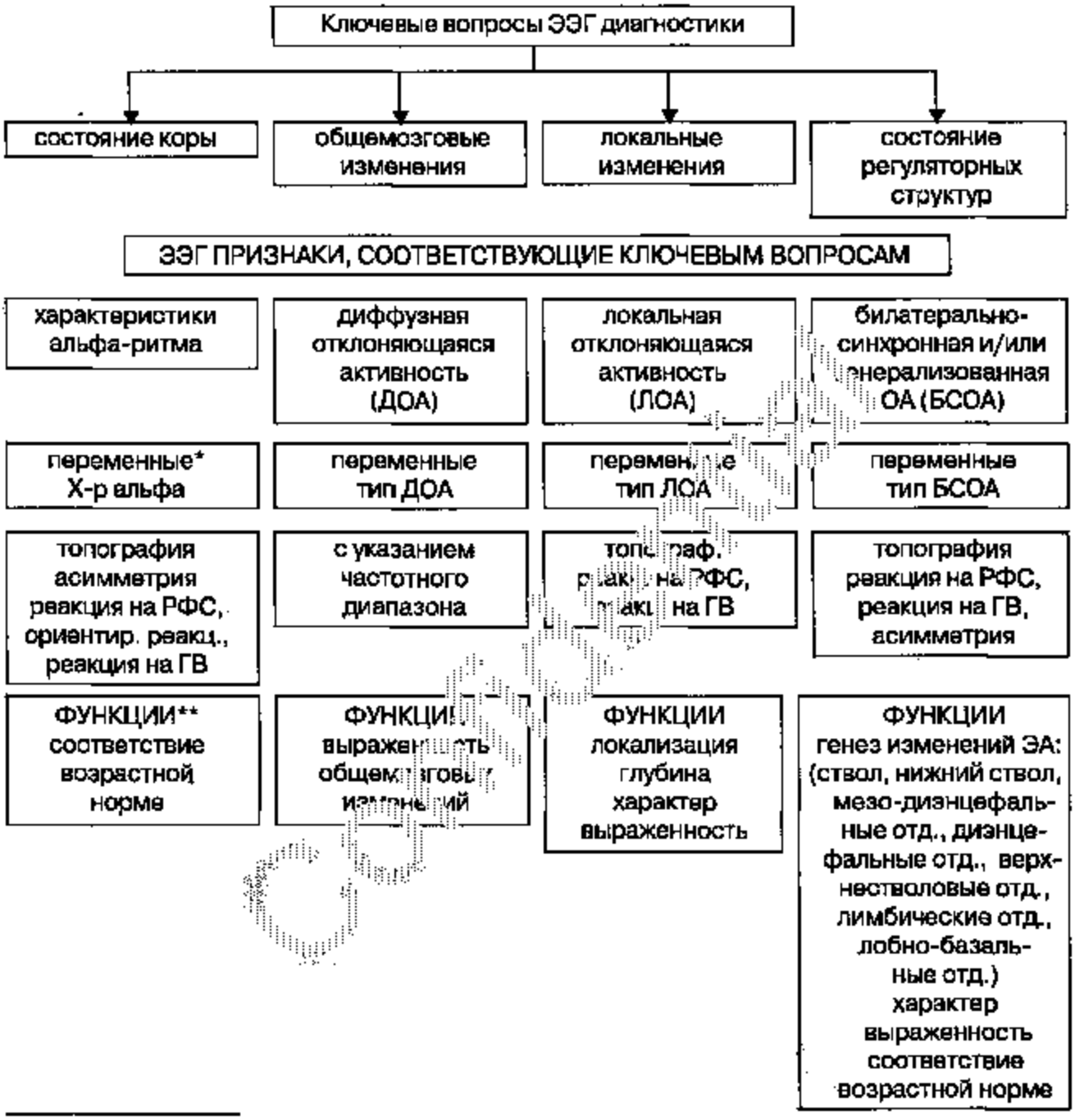
Структурный анализ ЭЭГ и оценка функциональной зрелости мозга детей представлены на схеме 1, из которой следует, насколько может быть весома информация, получаемая при ЭЭГ, для определения критериев нормы и патологии.

В связи с тем, что спонтанная ЭЭГ у новорожденных характеризуется относительным ***полиморфизмом,*** большое значение придается исследованию вызванных церебральных реакций, основанных на изменениях биоэлектрической активности в ответ на звуковые, световые и механические раздражители. Особо выделяется определение зрительных ***вызванных потенциалов*** (ВП). Новорожденный ребенок связан с внешним миром за счет информации, поступающей через зрительный канал. В ответ на одиночные вспышки света, регистрируемые локально с фокусом максимальной активности в области проекции первичной зрительной коры, на ЭЭГ возникает локально вызванный потенциал (в основном в затылочных долях).

Наиболее четко ВП проявляются через 0,5—1 ч после родов, когда новорожденный засыпает. Вызванный потенциал имеет форму одно- или двухфазной волны. Первая фаза обычно позитивная, за ней следует более продолжительная негативная волна. Амплитуда ВП значительно больше амплитуды фоновой ЭЭГ и достигает 100—150 мкВ. Наличие у новорожденных специфических ответов на фотостимуляцию указывает на достаточно зрелые в морфо-функциональном отношении зрительные структуры ЦНС и, прежде всего, цитоархитек-

Схема 1

Структурный анализ ЭЭГ и оценка функциональной зрелости мозга детей
СХЕМА СТРУКТУРИРОВАНИЯ ДАННЫХ ВИЗУАЛЬНОГО АНАЛИЗА ЭЭГ
(по Фарбер Д.А., Дубровинской Н.В., 2000 г.)



* Совокупность «переменных» по всем блокам, соответствующим ключевым вопросам, представляет из себя описание ЭЭГ,

** Совокупность «функций» — заключение о функциональном состоянии мозговых структур и его соответствии возрастной норме.

тоники 17 поля коры. Наиболее дифференцированные пирамидные нейроны V слоя обеспечивают двусторонние корково-подкорковые связи.

Если для новорожденных свойственен более длительный латентный период в ответ на вспышку света, что связано с замедленным проведением импульса по еще не миелизированным зрительным путям, то у грудных детей 3-х месячно-

го возраста латентный период значительно сокращается и усложняется форма ВП (многокомпонентный ответ). Благодаря прогрессирующему созреванию коры больших полушарий для ЭЭГ основным ритмом становится альфа-ритм. Однако его частотные параметры из-за незрелости нейронного аппарата коры оказываются ниже (6—7 Гц), чем у взрослых. После 3-х месяцев жизни основной комплекс ВП регистрируется не только в затылочной, но и в теменной, височной и промежуточной зоне. Зрительная информация, поступающая в мозг ребенка, оказывает стимулирующее влияние на развитие нейронного аппарата заднеассоциативных структур и их связей с проекционной корой (2).

Электроэнцефалографический анализ, вошедший в комплекс диагностических мероприятий в неонатальной клинике, в настоящее время может быть в значительной мере обогащен динамическим ЭЭГ-мониторингом с топографическим картированием в реальном времени и последующим амплитудно-частотным и спектральным анализом. Новая методика позволяет получить большее количество параметров, отражающих тонкие изменения функциональной активности головного мозга. Церебральный функциональный мониторинг с последующим амплитудным шкалированием позволяет быстро, непосредственно у постели новорожденного, получать результаты, регистрировать редкие и непродолжительные эпизоды судорожной активности.

Таким образом, несмотря на полиморфность ЭЭГ у новорожденных и трудности в ее интерпретации, значимость ее в неонатальной неврологии не вызывает сомнения. Электроэнцефалография не только дополняет клиническую и нейрофизиологическую характеристику новорожденного, но нередко оказывается первым показателем неблагополучия структур и функций головного мозга. Более того, ЭЭГ может иметь и свои специфические особенности при разных патологических состояниях (5, 6, 7).

ЭЭГ в оценке функциональной зрелости головного мозга и в адаптации к окружающей среде

- ***ЭЭГ у недоношенных детей*** характеризуется наличием редких, ***низкоамплитудных***, медленных ***нерегулярных*** волн, сопровождающихся короткими вспышками регулярных волн частотой от 5 до 13 гц, а также наличием частых нерегулярных низкоамплитудных волн (до 50 гц) и значительными участками записи, близкими к изоэлектрической линии. (Рис. 2.5-1).

Fenichel (8), принимая во внимание, что ЭЭГ у новорожденных используется в основном для идентификации аномального неврологического статуса, считает наиболее удобным при обследовании новорожденных выделить четыре возрастные группы: 25—31 неделя, 32—34 неделя, 35—37 неделя и 38—42 недели гестации. Это возрастное деление, по его мнению, наиболее оптимально для изучения онтогенеза мозга и его электрического ритма. Для глубоко недоношенных новорожденных (24 неделя гестации) запись ЭЭГ носит ***непостоянный*** характер, преобладают колебания 5 в 1 секунду и сочетаются с медленными волнами частотой 1—3 кол./сек. Периодически регистрируются разряды высокой амплитуды (100—300 mV) с продолжительностью до 2 сек. Электрическая активность в различных точках одного полушария носит однотипный характер. Периодически возникающие ***вспышки активности*** связывают с активностью подкорковых образований. У недоношенных детей 31—32 недель гестации начинает регистрироваться непрерывная электрическая активность, которая по своему характеру уже напоминает ЭЭГ новорожденных. Она носит полиморфный харак-

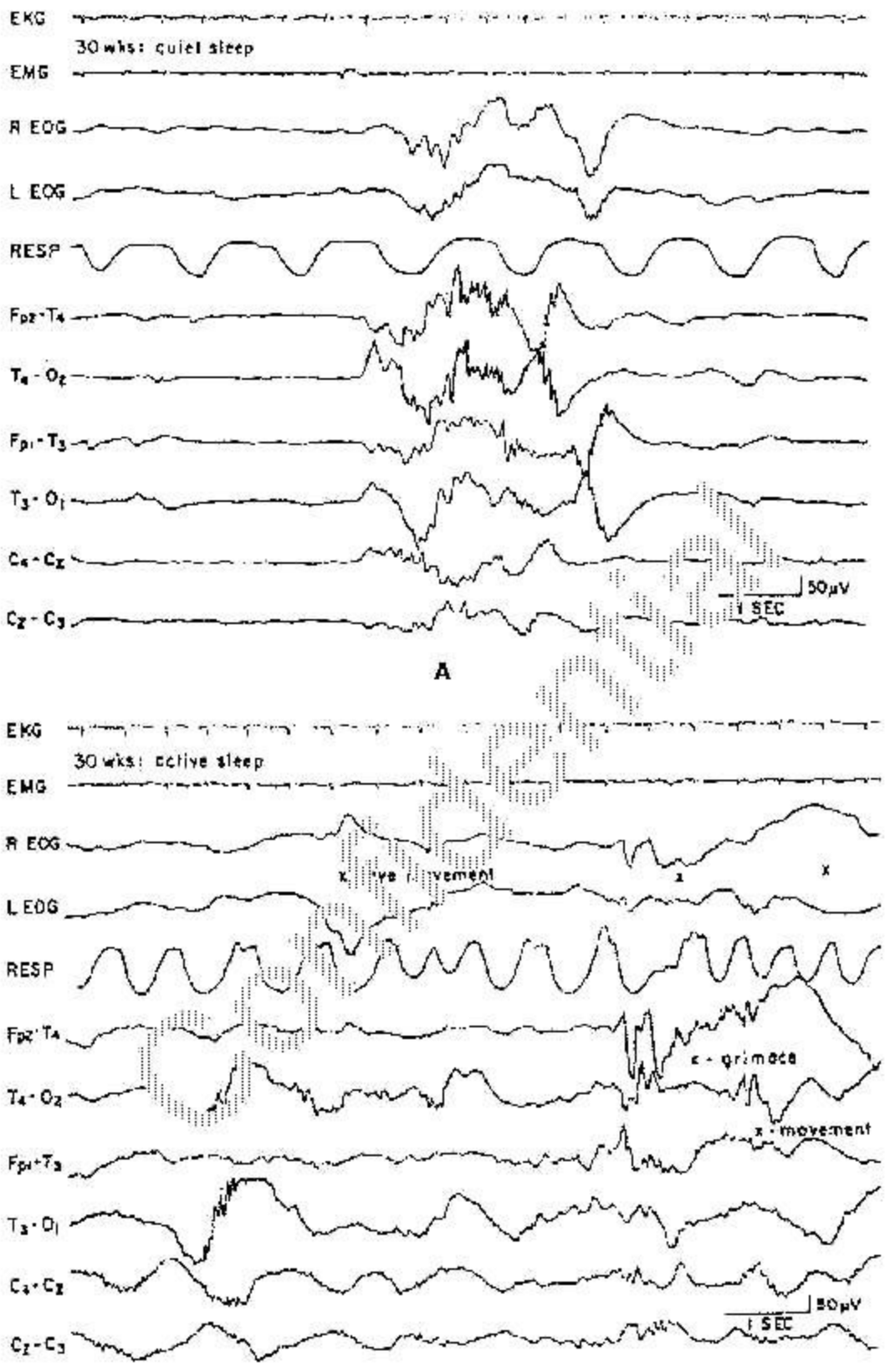


Рис. 2.5-1. Нормальная ЭЭГ у новорожденного недоношенного ребенка.

А. ЭЭГ спокойно спящего новорожденного 25—31 недель. Дельта вспышки, прерываемые электрическим молчанием.

Б. ЭЭГ новорожденного 25—31 недель в фазе активного сна. Запись постоянная, содержит медленные волны в сочетании с быстрой частотой (по G.M. Fenichel, 1990).

тер, регистрируются колебания различной частоты и периода, преобладают волны 1—2 и 3—4 кол./сек. У недоношенных 35—37 недель гестации впервые начинает регистрироваться электрическая активность, синергичная в обоих полушариях. Появляются различия в ЭЭГ при смене цикла сон-бодрствование (2, 3). Приближение ЭЭГ недоношенных к подобной для ЭЭГ доношенных новорожденных происходит к 1—3 месяцам постнатальной жизни (9).

N.B. При анализе ЭЭГ следует принимать во внимание не только календарный гестационный возраст, но и существующий дефицит в развитии (задержка внутриутробного развития), например, при синдроме small for date.

Четкий регулярный ритм на ЭЭГ над затылочными областями появляется у детей только в возрасте 3 месяцев. Частота этого ритма составляет 2—3 гц, амплитуда — 70—90 мкв. Тем не менее для ЭЭГ характерна ***неустойчивость*** и ***кратковременность*** ритмической деятельности (около 1,5—2 сек), а также более позднее становление ритмической активности над лобными и височными отделами. Начиная с 3-х месячного возраста на ЭЭГ четко различаются основные стадии сна, характерные для сна взрослого человека. В возрасте 5—6 месяцев выявляются ритмические волны частотой 4—5 гц (амплитуда до 90 мкв). В возрасте 1 года на отдельных участках ЭЭГ обнаруживаются ритмические волны частотой 5 гц (амплитуда до 120 мкв). Однако наряду с ритмическими колебаниями в ЭЭГ постоянно присутствуют и неритмические колебания различной частоты.

Особенно интенсивно биопотенциалы головного мозга изменяются в первые месяцы жизни ребенка, когда имеется переход от крайне медленных нерегулярных волн к менее медленным и регулярным. Типичный для взрослых людей альфа-ритм у детей раннего возраста отсутствует, однако, волны с частотой порядка 9 гц в секунду могут выявляться при помощи автоматического анализатора частот уже у детей первых недель жизни. С возрастом ребенка число альфа-волн в ЭЭГ увеличивается (10).

ЭЭГ и адаптация новорожденного

Мозг новорожденного реагирует на самые разнообразные раздражители. Даже способ родоразрешения имеет значение для его функционирования. Так, у новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения, с первых дней жизни ЭЭГ имеет отклонения от возрастной нормы. Она носит слишком ***уплощенный*** характер. В ряде случаев наблюдаются разнообразные формы ***пароксизмальной активности*** с первых суток жизни в виде спайк-разрядов, ликов, одиночных высокоамплитудных потенциалов, комплексов заостренных медленных волн. Нормализация функционального состояния головного мозга у них может наступать лишь к 9—10 дню жизни. Таким образом, ЭЭГ может быть использована для оценки адаптационно-компенсаторных процессов и прогноза дальнейшего развития ребенка (4).

ЭЭГ при синдроме угнетения ЦНС

У новорожденных с синдромом угнетения ЦНС выявляется заметное увеличение тета-ритма в обеих височных долях и снижение бета-ритма (13—17 гц) в левой височной области по сравнению с правой.

У детей с очаговой симптоматикой обнаруживается снижение амплитуды бета-2 ритма (18—30 гц) в височных и затылочных долях и увеличение тета-активности в потенциально интактных зонах (11).

ЭЭГ при асфиксии новорожденных

Наиболее часто у новорожденных, родившихся в асфиксии, на ЭЭГ обнаруживаются изменения в виде ***диффузных*** колебаний ритмической электрической активности коры. Патологические колебания представлены ***высокоамплитудными*** медленными волнами и ***спайк-волновыми*** комплексами, которые одновременно регистрируются в различных областях полушарий. У новорожденных, находящихся в фазе сна, ЭЭГ приобретает ***периодичный*** характер, когда группы ритмических колебаний содержат волны эпилептического характера, сменяются периодами полной депрессии электрической активности в зависимости от тяжести перенесенной асфиксии. Так, при легкой асфиксии (оценка по шкале Апгар 5—6 баллов) одиночные фотостимуляции приводят к появлению на фоновой ЭЭГ вызванного потенциала, регистрируемого во всех отведениях.

При тяжелой асфиксии (оценка по шкале Апгар 0—4 балла), особенно в тех случаях, когда ЭЭГ представляет собой плоскую кривую или изолинию, необходимость дифференциации органических и функциональных поражений клеток коры головного мозга имеет особо важное значение для решения вопроса о целесообразности оживления.

При фотостимуляции на ЭЭГ выявляются ***фотопароксизмальные*** и ***фотомиогенные*** реакции, характеризующиеся генерализованными вспышками высокоамплитудных колебаний. Таким образом, индуцированная ЭЭГ имеет важное дифференциально-диагностическое значение при решении вопроса о степени гипоксического повреждения коры головного мозга у новорожденных (12, 13).

«Плоская» ЭЭГ, вплоть до полного отсутствия электрической активности, свойственна для новорожденных с крайне тяжелым состоянием. Это связано с глубоким торможением и органическими поражениями коры и подкорковых образований головного мозга. Изменения на ЭЭГ часто сочетаются с клиническими неврологическими расстройствами.

ЭЭГ и очаговые поражения головного мозга

Снижение электрической активности в первые дни после рождения объясняют повышенной активностью ретикулярной формации среднего мозга. Вовлечение ретикулярной формации в патологический процесс в остром периоде проявляется резкой ***депрессией*** электрической активности мозга. О появлении очаговых изменений могут свидетельствовать ***заостренные*** колебания и ***медленные*** волны или комплексы волн.

N.B. Длительно сохраняющиеся отклонения в ЭЭГ чаще всего свидетельствуют об органических повреждениях структур головного мозга новорожденных.

В остром периоде перинатальных повреждений головного мозга у новорожденных наряду с общемозговыми проявлениями, отмечается очаговая неврологическая симптоматика, преимущественно в двигательной сфере, проявляющаяся асимметрией краниальной иннервации, мышечного тонуса и периостальных рефлексов. Имеющиеся очаговые нарушения коррелируют с конкретными паттернами на ЭЭГ (снижение мощности альфа-активности в пораженной теменной области и повышение мощности тета-активности в интактной теменной области, а также достоверное снижение вероятности переходов из ритма в ритм в пораженной височной области). Выявляемые асимметрии в

двигательной сфере, коррелирующие с данными ЭЭГ-картирования крайне важны для прогноза состояния новорожденного (11). Существует достоверная корреляция между наиболее аномальной ЭЭГ и степенью тяжести морфологических изменений (14, 15, 16).

N.B. Новорожденные с многочисленными аномалиями ЭЭГ обычно имеют самые грубые и обширные повреждения мозга.

С помощью ЭЭГ, как утверждают некоторые исследователи, возможно определять сроки наступления мозговых повреждений, т.е. на ЭЭГ обнаруживаются изменения, свойственные для острого и хронического периода церебральных расстройств (напр., возникновение ПВЛ). Более того, возможно разграничение антенатально, перинатально или постнатально наступившей катастрофы мозга. Антенатально возникшие ПВЛ часто ассоциируются с аномалиями сердца плода (17, 18, 19, 7).

ЭЭГ при сочетанных патологических состояниях, сопровождающихся гипоксией

У недоношенных детей ГИЭ нередко сопровождается респираторным дистресс-синдромом, что, естественно, усугубляет патологическое воздействие на мозг и тяжесть изменений ЭЭГ.

ЭЭГ в постреанимационном периоде

В зависимости от продолжительности реанимации на ЭЭГ у новорожденных в постреанимационный период могут наблюдаться различные патологические изменения, от незначительных до очень тяжелых.

При краткой реанимации (не более 2 минут) обнаруживается незначительная депрессия электрической активности, появление отдельных патологических волн.

При более длительной реанимации (более 3—4 мин) помимо явлений депрессии биоэлектрической активности обнаруживают и более грубые изменения, нарушения в структуре сна.

Реанимация более 5 минут приводит к возникновению грубых нарушений ЭЭГ, выявляются активность малой амплитуды, постоянное наличие патологических волн, изменения в структуре организации сна. У недоношенных детей отмечается несоответствие ЭЭГ гестационному возрасту — явления регрессии и анахронизма.

N.B. У новорожденных, подвергшихся мощному гипоксическому воздействию и оставшихся в живых только благодаря перенесенной реанимации и интенсивной терапии, почти всегда возникают неврологические расстройства. ЭЭГ отражает при этом как изменение структуры, так и функции мозга.

Действительно, у оживленных новорожденных в 4,7 раза чаще регистрируются средние и в 13,6 раза чаще тяжелые патологические изменения на ЭЭГ, чем у здоровых новорожденных. Это проявляется в наличии паттернов малой амплитуды, изменений в структуре организации сна, очаговых изменений, нарушениях созревания мозга.

При продолжительности реанимации более 5 мин степень патологических изменений на ЭЭГ оказывается по меньшей мере средней, а у 70,6% новорожденных — тяжелой (21).

ЭЭГ при судорожных состояниях

Использование новейшей нейрофизиологической аппаратуры (ЭЭГ с компьютерной обработкой данных, картирование, возможность мониторинга биопотенциалов головного мозга) открывают новые возможности применения ЭЭГ у новорожденных, расширяют диапазон диагностических и прогностических возможностей. Особенно это относится к тем поражениям нервной системы, при которых возникают судороги. ЭЭГ-паттерны при неонатальных судорогах значительно отличаются от таковых у детей старшего возраста. Эти особенности обнаруживаются как в межприступной, так и приступной ЭЭГ (22). Для межприступной ЭЭГ свойственно значительное ***разнообразие*** патологических паттернов. Наиболее значимыми являются: комплексы «угнетение-вспышка», отсутствие биоэлектрической активности («электрическое молчание»), персистентные патологические ЭЭГ-паттерны. Для приступной ЭЭГ характерны: фокальные эпилептические паттерны при нормальной и ненормальной основной активности, фокальные моноритмические периодические паттерны, мультифокальные эпилептические паттерны (23, 24).

ЭЭГ в оценке ближайшего и отдаленного прогноза церебральных расстройств у новорожденных

Нормальные показатели ЭЭГ высоко коррелируют с благоприятными исходами. Наоборот, такие показатели, как низкий вольтаж, отсутствие активности или пароксизмальная ЭЭГ, бывают в высокой степени связаны с неблагоприятными исходами. 86% новорожденных с наличием судорожного синдрома, но при нормальной ЭЭГ, имеют шанс на нормальное развитие, несмотря на выявление в периоде новорожденности тех или иных неврологических отклонений. В то же время среди новорожденных, имевших «плоскую», «периодическую» или «мультифокальную» ЭЭГ, шанс на нормальное развитие составляет не более 7%.

N.B. Мультифокальная эпилептоидная активность представляет собой неблагоприятный прогноз для неврологического развития, более благоприятный прогноз наблюдается при унифокальной эпилептоидной активности.

Большое значение придается рано возникающим судорогам. Так, приступы регистрируемые в течение первых 12 час, возникновение статических или серии приступов, устойчивой патологии на ЭЭГ (электрическое молчание, вспышки, подавление или низкий вольтаж фона) являются признаками выраженных неврологических дисфункций. У детей с ГИЭ, страдающих приступами судорог, вероятность долгосрочных неврологических отклонений составляет 30—75% (25, 26, 27, 28).

Низкий вольтаж, вспышки подавления или отсутствие электроцеребральной активности в высокой степени коррелируют с неврологическими осложнениями и смертельным исходом (29, 30, 31, 32).

N.B. ЭЭГ, записанные в течение первых 2-х недель, являются ценной информацией для предсказания клинического исхода заболевания.

Таким образом, ЭЭГ в значительной степени облегчает диагностику церебральных расстройств, позволяет контролировать эффект проводимой терапии, определять возможный исход заболевания.

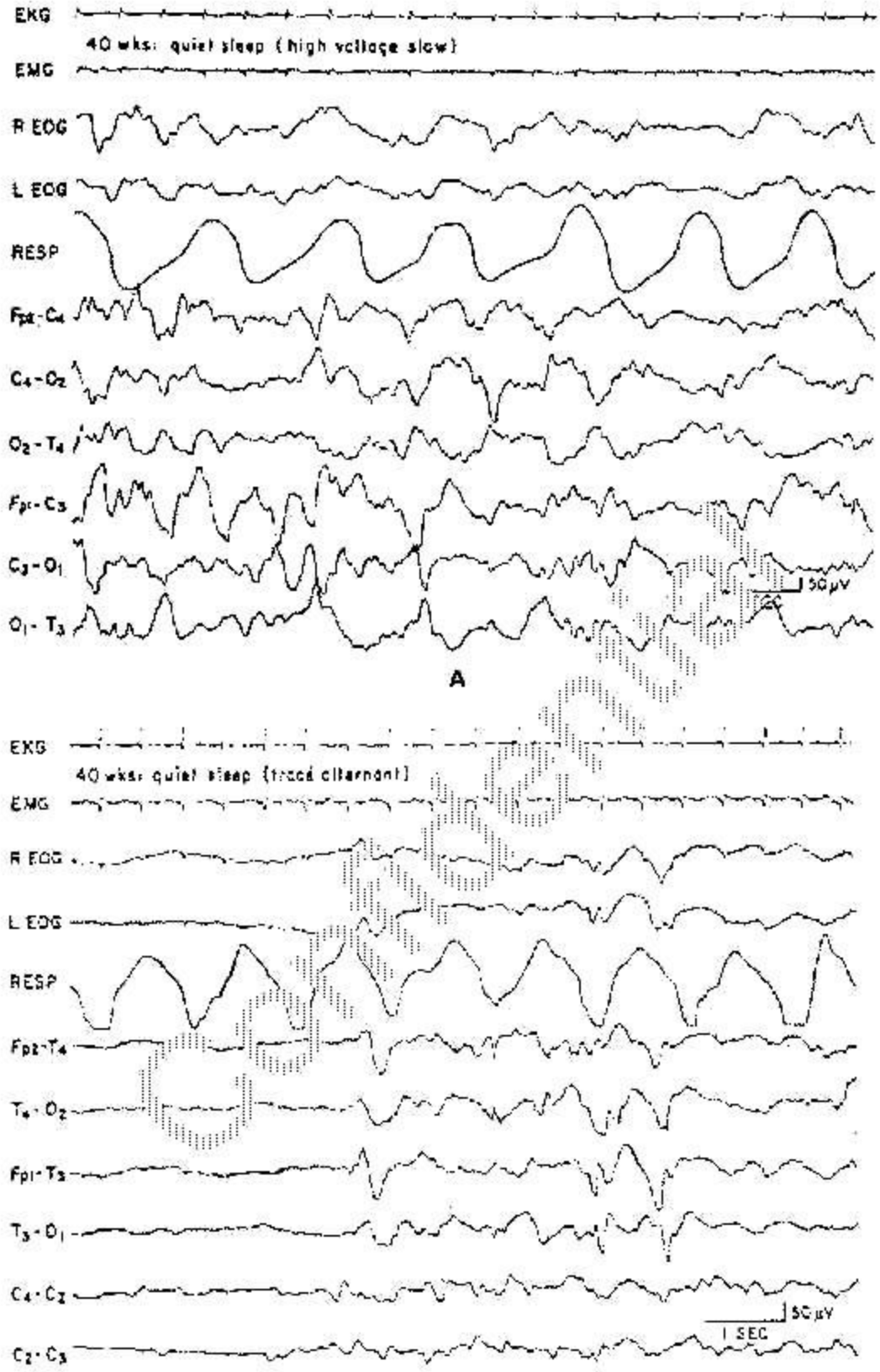


Рис. 2.5-2. Нормальная ЭЭГ у новорожденного ребенка

А. ЭЭГ новорожденного 38—42 недель на фоне спокойного сна. Запись, состоящая из постоянной медленно-волновой активности.

Б. ЭЭГ новорожденного 38—42 недель в фазе спокойного сна. Запись измененного паттерна на фоне низко-амплитудных, смешанных, прерываемых вспышками медленных волн (по G. M.Fenichel, 1990).

Литература

1. Фарбер Д.А. — Функциональное созревание мозга в раннем онтогенезе — Изд. «Просвещение», М., 1969.
2. Фарбер Д.А., Дубровинская Н.В. — Структурно-функциональное созревание мозга ребенка — В кн.: «Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы)» /Под ред. А.А.Баранова, Л.А.Щеплягиной — М., 2000, 5—29.
3. Фарбер Д.А., Алферова В.В. — Электроэнцефалограмма детей и подростков — М., 1972.
4. Владимирова Е.Ю., Смирнова Е.Е. — Состояние центральной нервной системы новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения, по данным электроэнцефалографии — Акуш. и гинек., 1996, 2, 31—33.
5. Эстрин В.В., Масалитинова И.В. — Компьютерный электроэнцефалографический анализ как метод оценки состояния ЦНС у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом — Вест. РАМН, 1998, 4, 53—55.
6. De Weerd A.W., Despland P.A., Plonin P. — Neonatal EEG. The International Federation of Clinical Neurophysiology — Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl., 1999, 52:149—57.
7. Hrachovy R.A., O«Donnell D.M. — The significance of excessive rhythmic alpha and/or theta frequency activity in the EEG of the neonate — Clin. Neurophys., 1999, 110 (3):438—44.
8. Fenichel G.M. — Neonatal Neurology — Churchill Livingstone, 1990.
9. Lamblin M.D., Andre M. et all. — Electroencephalography of the premature and term newborn. Maturational aspects and glossary — Neurophysiol. Clin., 1999, 29 (2):123—219.
10. Балунова А.А. — Электроэнцефалография в детском возрасте — ВОХМ, 1964, 11, 68—72.
11. Пальчик А.Б., Чугреев И.В. — Диагностика перинатальных поражений мозга у новорожденных методом электроэнцефалографического картирования — Педиатрия, 1995, 3, 11—14.
12. Щербина Н.А., Грищенко В.И. — Диагностическая ценность реактивной ЭЭГ при тяжелой асфиксии новорожденных — Акуш. и гинек., 1985, 4, 32—35.
13. Полякова Г.П., Евсюкова И.И. — Значение электрополиграфических исследований сна для оценки состояния детей, родившихся в асфиксии — Акуш. и гинек., 1976, 11, 22—26.
14. Aso K., Abdab-Barmada M., Scher M.S. — EEG and the neuropathology in premature neonates with intraventricular hemorrhage — J. Clin. Neurophysiol., 1993, 10, 3, 304—313.
15. Biagioni E., Bartalena L., Boldrini A., Pieri R., Cioni G. — Electroencephalography in infants with periventricular leukomalacia: prognostic features at preterm and term age — J. Child. Neurol., 2000, 15 (1):1—6.
16. Okumura A., Hayakawa F., Kato T., Kuno K., Watanabe K. — Positive rolandic sharp waves in preterm infants with periventricular leukomalacia: their relation to background electroencephalographic abnormalities — Neuropediatrics, 1999, 30 (6):278—282.
17. Hayakawa F., Okumura A., Kato T., Kuno K., Watanabe K. — Determination of timing of brain injury in preterm infants with periventricular leukomalacia with serial neonatal electroencephalography — Pediatrics, 1999, 104 (5 Pt 1): 1077—81.
18. Watanabe K., Haykawa F., Okumura A. — Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants — Brain Dev., 1999, 21 (6): 361—72.
19. Sinclair D.B., Campbell M., Byrne P., Prasertsom W., Robertson C.M. — EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy — Clin. Neurophysiol., 1999, 110 (4): 655—9.

20. Toet M.C., Hellstrom-Westas L., Groenendaal F., Eken P., de Vries L.S. — Amplitude integrated EEG3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy — Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed., 1999, 81 (1) F-19—23.
21. Синкявичене Л.П. — Эффективность реанимации и ее влияние (в ряду других факторов риска) на показатели электроэнцефалограмм у новорожденного — Вопр. охр. мат.дет., 1990, 8, 61—66.
22. Hrachovy R.A., Mizrahi E.M., Kellaway P. — Electroencephalography of the newborn — In.: Daly D.D., Pedley T.A. (eds.) — Current practice of electroencephalography — New York: Raven Press — 1990, 15—25.
23. Белоусова Е.Д., Темин П.А. — Неонатальные судороги — Диагностика и лечение эпилепсии у детей — Под ред. П.А. Темина, М.Ю. Никаноровой — Можайск-Терра, 1997, 84—139.
24. Biagioni E., Ferrari F., Boldrini A., Roversi M.F., Cioni G. — Electronical correlation in neonatal seizures — Europ.J. Paediatr. Neurol., 1998, 2(3): 117—125.
25. Biagioni E., Bartalena L., Boldrini A., Cioni G. — Electroencephalography in infants with periventricular leukomalacia: prognostic features at preterm and term age — J. Child. Neurol., 2000, 15(1): 1—6.
26. Boylan G.B., Pressler R.M., Rennie J.M., Morton M., Leow P.L., Hughes R., Binnie C.D. — Outcome of electroclinical, electrographic, and clinical seizures in the newborn infant — Dev. Med. Child. Neurol., 1999, 41(12): 819—825.
27. Shevell M.I., Majnemer A., Miller S.P. — Neonatal neurologic prognostication: the asphyxiated term newborn — Pediatr. Neurol., 1999, 21 (5):776—84.
28. Larnaout A., De Lattore M.T., Lyon G., Hunt J.F. — Prognostic factors in congenital hemiplegia in full-term and preterm children — Tunis Med., 1999, 77 (12): 644—647.
29. De Weerd A.W., Despland P.A., Plouin P. — Neonatal EEG. The International Federation of Clinical Neurophysiology — Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl., 1999, 52, 149—157.
30. Biagioni E., Bartalena L., Boldrini A., Pieri R., Cioni G. — Constantly discontinuous EEG patterns in full-term neonates with hypoxicischaemic encephalopathy — Clin. Neurophysiol., 1999, 110 (9): 1510—5.
31. Shevell M.J., Majnemer A., Miller S.P. — Neonatal neurologic prognostication: the asphyxiated term newborn — Pediatr. Neurol., 1999, 21 (5): 776—84.
32. Boylan G.B., Pressler R.M., Rennie J.M., Morton M., Leow P.L., Hughes R., Binnie C.D. — Outcome of electroclinical, electrographic, and clinical seizures in the newborn infant — Dev. Med. Child. Neurol., 1999, 41 (12): 819—25.

2.6. Профилактика и пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний нервной системы

Медико-генетическое консультирование

Медико-генетическое консультирование представляет собой процесс, в результате которого больные или их родственники с риском наследственного или предположительно наследственного заболевания получают сведения о последствиях данного заболевания, вероятности его развития или наследования, а также о способах его предупреждения и лечения. Опыт работы медико-гене-

тических консультаций показывает, что большинство обращений связано с вопросом о прогнозе потомства и оценкой генетического риска. Генетический риск до 5% оценивается как низкий и не является противопоказанием к деторождению в данной семье. Риск от 6% до 20% принято считать средним. В этом случае рекомендации относительно планирования дальнейших беременностей зависят от тяжести медицинских и социальных последствий конкретного наследственного заболевания и от возможности проведения пренатальной диагностики. Риск выше 20% считается высоким и в отсутствие методов пренатальной диагностики соответствующей патологии дальнейшее деторождение в данной семье не рекомендуется (1).

Консультирование по поводу прогноза потомства можно разделить на две большие группы: проспективное и ретроспективное консультирование. Проспективное консультирование — это наиболее эффективный вид профилактики наследственных болезней, когда риск рождения больного ребенка определяется еще до наступления беременности или на ранних ее сроках. В этом случае супруги, направленные на консультацию, не имеют больного ребенка, но существует определенный риск его рождения, основанный на данных генеалогического исследования, анамнеза или течения настоящей беременности. Ретроспективное консультирование — это консультирование относительно здоровья будущих детей после рождения в семье больного ребенка.

Достаточно часто при медико-генетическом консультировании встречаются определенные сложности (2). Они обусловлены тем, что основным условием для расчета генетического риска является точный диагноз. Вместе с тем, у значительного числа обратившихся на консультацию больной ребенок к моменту ее проведения, уже умер, и сведения о результатах его обследования, в том числе и патологоанатомического, отсутствуют.

Кроме того, довольно часто женщины обращаются за консультацией во время беременности, причем в поздние сроки, когда бывает трудно что-либо предпринять.

N.B. Медико-генетическое консультирование должно осуществляться при наличии четкой, подробной документации и вне беременности женщины, что дает возможность в случае необходимости провести дообследование и уточнить диагноз, определить характер диагностических исследований и сроки их проведения.

Этиологическая природа нарушений ЦНС плода полигенна. Из тысячи живорожденных у 30—50 выявляется тот или другой тип наследственной или врожденной патологии (табл. 2.6-1). Самая большая группа заболеваний, обуславливающая поражение ЦНС, это — мультифакториальные заболевания, возникающие вследствие взаимодействия одного или нескольких генов и факторов внешней среды. В одних случаях превалирует наследственный, в других — средовой компонент.

Среди факторов внешней среды, которые могут оказать неблагоприятное влияние на плод, особенно в первом триместре беременности, следует выделить различные химические соединения, ионизирующую радиацию, лекарственные препараты (антибластические, некоторые антибиотики и т.д.), вирусные заболевания (например, краснуха). После приема цитостатических препаратов необходимо тщательное предохранение от беременности в течение 3-х месяцев. Следует обращать внимание на состояние эндокринных органов женщины. Гиперфункция яичников, поздняя овуляция могут стать причинами появления нестабильности наследственного аппарата гамет. Генетическую опасность иони-

зирующей радиации для человека оценить очень трудно, поэтому все манипуляции, при которых происходит облучение гонад, нужно проводить по строгим показаниям. Особенно нежелательны эти исследования (урография, гистеросальпингография) во время беременности.

Мультифакториальные заболевания характеризуются следующим: 1) чем реже патология встречается в данной группе населения, тем больше риск проявления ее среди родственников больного; 2) риск для потомства заметно увеличивается в тех семьях, где имеется уже два и более пораженных члена семьи; 3) чем тяжелее степень поражения больного, тем выше риск для его родственников; 4) частота выше в кровнородственных семьях; 5) более высокий риск поражения могут иметь лица, принадлежащие к наиболее уязвимому полу в данной семье. Генетический риск спорадического проявления такой патологии в потомстве обычно не превышает 5%, но он значительно возрастает (в 2—4 раза), если болен один из родителей или несколько членов семьи. К мультифакториальным заболеваниям относятся изолированные пороки развития, в том числе ЦНС (анэнцефалия, расщелины спинного мозга, грыжи головного и спинного мозга, микроцефалия и др.)

Вторая группа заболеваний, которые могут обусловить поражения ЦНС, — это хромосомные болезни. Для них характерно наличие множественных врожденных пороков развития; нарушение функции органов и систем, в первую очередь, нервной и эндокринной; отставание в умственном развитии. Клиническими симптомами хромосомных заболеваний могут являться аменорея и бесплодие. Различают болезни, обусловленные изменением количества хромосом, и болезни, возникшие в результате нарушения структуры хромосомы.

Таблица 2.6-1

Частота встречаемости некоторой врожденной и наследственной патологии

Врожденные пороки развития:	
изолированные пороки ЦНС*	1:1000
расщелины губы и неба	1:1000
Хромосомные болезни:	
синдром Дауна	1:700
синдром Эдвардса*	1:7000
синдром Патау	1:8000
Генные болезни:	
муковисцидоз	1:2000
фенилкетонурия*	1:3000
врожденный гипотиреоз*	1:4000
врожденная гиперплазия коры надпочечников (АГС)	1:5000
ахондроплазия	1:10000
миопатия Дюшенна	1:10000
гемофилия	1:20000

* — имеется поражение ЦНС.

Заболевания, обусловленные численными изменениями хромосом, — уменьшением или увеличением их количества, как правило, возникают случайно

и при последующих беременностях не повторяются. У фенотипически здоровых родителей обычно очень трудно определить причину, приводящую к появлению хромосомной патологии плода. Можно предположить, что их возникновению способствуют те же факторы, которые обуславливают мультифакториальную патологию (инфекция, радиация, химические вещества и т.д.). Однако прямых доказательств этому нет. Вместе с тем, четко установлено влияние возраста матери на рождение ребенка с синдромом Дауна. Для женщин в возрасте до 35 лет популяционный риск составляет 1:700. Для женщин старше 35 лет он увеличивается до 1:300-1:100, а после 40 лет — до 1:100-1:40 (3). Кроме синдрома Дауна (трисомия 21), наиболее распространенными примерами заболеваний этой группы являются синдром Патау (трисомия 13) и синдром Эдвардса (трисомия 18). К хромосомным болезням, которые обусловлены численными аномалиями половых хромосом, относятся синдром Шерешевского-Тернера (ХО), Х-трисомии (ХХХ), синдром Клайнфельтера (ХХУ) и др.

Структурные изменения хромосом характеризуются потерей (делецией) или перемещением (транслокацией) части или целой хромосомы на другую. Эти формы хромосомных заболеваний в основном имеют наследственный характер. Вероятность рождения больного ребенка в семьях носителей хромосомной перестройки зависит от ее характера, пола и возраста носителя. Наибольший риск (примерно, 20%) имеется там, где носителем хромосомной перестройки является мать. Примерно один из супругов в каждой 500-й семье является таким носителем. Эти носители фенотипически нормальны, однако значительное число их гамет содержит аномальное число хромосом. Часть этих гамет гибнет до оплодотворения, часть — сразу же после. Некоторые зиготы проходят стадии раннего эмбриогенеза, и беременность прерывается в первом триместре. Лишь небольшая часть этих эмбрионов (плодов) с аномальным набором хромосом развивается до конца беременности и заканчивается рождением детей с пороками развития.

Третью группу наследственных заболеваний составляют моногенные, т.е. обусловленные патологией одного гена. Известно три типа моногенных заболеваний: доминантный, рецессивный и сцепленный с полом. Каждый из них имеет определенные характеристики.

Для *доминантных* заболеваний характерны: 1) одинаковая частота поражения у лиц разного пола, 2) наличие патологии у одного из родителей, 3) передача заболевания из поколения в поколение, т.е. по вертикали, с частотой 50%. К этим заболеваниям относятся, например, ахондроплазия, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, нейрофиброматоз. Как правило, эти заболевания жизненно не опасны, имеют высокую проявляемость (пенетрантность), четкий тип наследования. Обычно диагноз и прогноз для потомства не вызывают особых трудностей. Оценка степени риска усложняется, если болезнь не прослеживается в родословной, а появляется спорадически. В этих случаях она возникает впервые в семье, как правило вследствие изменения (мутации) в половых клетках одного из родителей. Прогноз потомства в таких случаях при следующей беременности обычно благоприятный (рождение ребенка с ахондроплазией у здоровых родителей не грозит им повторением этого заболевания у последующих детей).

Рецессивные заболевания характеризуются: 1) одинаковой частотой поражения среди лиц разного пола, 2) отсутствием болезни у родителей, являющихся, как правило, носителями патологического гена, находящегося в скрытом (гетерозиготном) состоянии, 3) передачей заболевания от фенотипически здоровых родителей детям, т.е. по горизонтали, с частотой 25%, 4) увеличением частоты при кровнородственных браках. Эти заболевания имеют тяжелое тече-

ние и высокую летальность. Примерами могут служить многочисленные энзимопатии (вызывающие тяжелые поражения ЦНС), фенилкетонурия, врожденная гиперплазия коры надпочечников (адрено-генитальный синдром), гипотиреоз, муковисцидоз; некоторые наследственные заболевания кожи (буллезный эпидермолиз, ихтиозиформная эритродермия) и другие. Особенно часто эти заболевания возникают при кровнородственном браке, т.к. оба родителя имеют патологический ген, полученный ими от общего предка.

При *сцепленных с полом* заболеваниях: 1) поражаются лица мужского пола, 2) мать является внешне нормальной (гетерозиготной) носительницей патологического гена, 3) заболевание передается 50% сыновей, а 50% дочерей будут являться гетерозиготными носительницами, 4) больной отец не передает болезнь, но все его дочери будут носительницами патологического гена. Примерами заболеваний этого типа являются: гемофилия, миопатия Дюшенна, агаммаглобулинемия, некоторые формы гидроцефалии и др.

N.B. 30% врожденных пороков развития сопровождаются грубыми нарушениями структуры и функции ЦНС. При многих других наследственных (особенно метаболических) заболеваниях ЦНС вовлекается в патологический процесс вторично.

Основные показания для направления супружеских пар на медико-генетическое консультирование: 1) рождение ребенка с наследственными заболеваниями или врожденными пороками развития; 2) наличие у одного из супругов хромосомной перестройки, наследственного заболевания или порока развития; 3) кровнородственный брак; 4) возраст матери старше 35 лет; 5) неблагоприятные воздействия факторов внешней среды в ранние сроки беременности (инфекционные заболевания, особенно вирусной этиологии; массивная лекарственная терапия; рентгенодиагностические процедуры; производственные вредности); 6) наличие самопроизвольных выкидышей, мертворождений неясного генеза, первичной аменореи; первичного бесплодия супругов (после исключения различной гинекологической патологии); 7) неблагоприятное течение данной беременности (угроза прерывания, многоводие или маловодие, гипотрофия плода, изменения показателей сывороточных маркеров крови матери).

Врожденные пороки развития могут быть обусловлены хромосомными аномалиями, генными мутациями, иметь мультифакториальный генез. Для хромосомных синдромов характерны множественные соматические аномалии в виде видоизмененной формы черепа, ряда краниофациальных дисморфий, скелетных аномалий, пороков развития мочеполовой, сердечно-сосудистой системы, умственная отсталость и др.

Некоторые врожденные пороки развития могут быть связаны с генными мутациями. Например, гидроцефалия, обусловленная стенозом Сильвиева водопровода, поликистоз почек, пояснично-крестцовая грыжа при синдроме Мекеля и др. Необходим глубокий анализ фенотипа, а в случае смерти новорожденного (ребенка) очень важны результаты тщательного, квалифицированно проведенного патологоанатомического исследования (необходим протокол патологоанатомического вскрытия).

Большинство врожденных пороков развития, в первую очередь изолированных, имеют мультифакториальный генез. На их возникновение существенную роль оказывает воздействие средовых факторов, которые могут отрицательно влиять как на гаметы родителей незадолго до зачатия, так и непосредственно на эмбрион (до 12 недель).

До настоящего времени представляет большой интерес накопление и обобщение имеющихся данных о влиянии на эмбриогенез различных физических, химических, биологических агентов. Среди обращающихся в медико-генетическую консультацию значителен удельный вес женщин, перенесших во время беременности вирусные заболевания, подвергшихся лекарственной терапии и физиотерапии, различным рентгенодиагностическим процедурам. Решение вопроса о прогнозе потомства в этих ситуациях представляет значительные трудности и требует всегда индивидуального подхода с учетом возраста супругов, особенностей родословной, длительности и периода действия того или иного фактора среды, особенностей течения беременности и т.д. Так отмечено, что у женщин, родивших детей с пороками развития, чаще наблюдалась угроза выкидыша, выше частота тазовых предлежаний, многоводия и других отклонений.

Самопроизвольные выкидыши и мертворождения в анамнезе являются показаниями к медико-генетическому консультированию, поскольку хромосомные аномалии обуславливают примерно 50—60% спонтанных абортов в 1 триместре и 5—10% мертворождений. Чем меньше возраст эмбриона, тем чаще встречаются хромосомные аномалии. При привычных выкидышах хромосомная патология встречается реже (у 6—10% женщин с привычными выкидышами). Поздние аборты (12—24 недели), без пороков развития, как правило, не обусловлены хромосомными нарушениями плода. Что касается мертворождений, то хромосомные аномалии выявляются как у мертворожденных без явных аномалий развития, так и у мертворожденных с множественными пороками.

Возникновение патологических состояний репродуктивной системы может быть обусловлено хромосомными аномалиями, генными мутациями и наличием наследственной предрасположенности к заболеванию.

N.B. При проведении искусственной стимуляции овуляции необходимо учитывать возможность рождения ребенка с хромосомной патологией.

В зависимости от характера заболевания при консультировании используются разные методы обследования больного и его родственников, основными из которых являются: клинико-генеалогический, цитогенетический, биохимический, иммунологический, молекулярно-генетический (ДНК-анализ), методы пренатальной диагностики.

Клинико-генеалогический метод, или метод сбора и анализа родословной, является важнейшим в практике медико-генетического консультирования. Он дает необходимую информацию для постановки диагноза или установления этиологической природы заболевания. Одной из основных задач генеалогического метода является установление наследственного характера заболевания с последующим уточнением его формы и типа передачи. Для установления наследственного характера патологии требуется большая тщательность сбора сведений о родственниках больного (не менее трех поколений), полное клиническое и специальное лабораторное и инструментальное обследование определенного круга лиц в родословной. Детальное обследование некоторых членов семьи важно для выявления гетерозиготных носителей патологического гена, что имеет значение при аутосомно-рецессивных и сцепленных с полом заболеваниях.

N.B. Клинико-генеалогический метод является обязательным при любой консультации. Все другие методы используются строго по показаниям, в зависимости от клинической картины заболевания и цели обращения пациента.

Цитогенетический метод позволяет непосредственно изучить весь хромосомный набор (кариотип) человека.

Определение кариотипа показано:

1) у детей с множественными врожденными пороками развития или умственной отсталостью;
2) у родителей, дети которых имели множественные врожденные пороки развития или установленный хромосомный синдром;
3) у родственников детородного возраста в случае выявления структурной перестройки у пациента;
4) у женщин, страдающих невынашиванием беременности, имеющих в анамнезе мертворожденных или умерших от неясных причин детей в раннем детском возрасте;
5) у лиц с первичной аменореей или нарушением половой дифференцировки.

N.B. Исследование кариотипа применяется в тех случаях, когда хромосомная аномалия может предполагаться как наиболее вероятный этиологический фактор патологии в семье.

Исследование полового хроматина в буккальном мазке в настоящее время используется редко в связи с малой информативностью. Он применяется тогда, когда нет возможности провести анализ кариотипа.

Биохимический метод в отличие от цитогенетического не является специфическим для медико-генетической консультации. Биохимические исследования проводятся для определения характера наследственного дефекта, уточнения типа заболевания и выявления носителей патологического гена. Предположить наличие у больного наследственного дефекта обмена можно при наличии умственной отсталости (изолированной или в сочетании с патологией других органов и систем) или различных нарушений психического статуса; нарушений физического развития у детей; судорог, мышечной гипо- и гипертонии; нарушений походки и координации; гипо- и гиперпигментации, фоточувствительности; желтухи; непереносимости отдельных пищевых продуктов и лекарственных препаратов; нарушении пищеварения (частая рвота, диарея, потеря аппетита, жирный стул, гепатоспленомегалия, гингивиты); необычном запахе и цвете мочи; гемолитической анемии.

Диагностика гетерозиготного носительства с помощью биохимических методов исследования имеет большое значение для прогноза потомства, профилактики заболевания. Выявление носительства патологического гена представляет значительный интерес даже в тех случаях, когда ребенку не угрожает наследование данного рецессивного заболевания. Это имеет место в тех случаях, когда гетерозиготным носителем является только жена, а муж здоров. Такие вопросы обычно возникают при обследовании сестер женщин, у которых родился ребенок с рецессивным заболеванием. Если имеется гетерозиготное носительство только у жены, то часто во время беременности у таких женщин плод страдает из-за влияния на него различных метаболитов, образующихся в результате генетически детерминированного нарушения обмена у гетерозиготной носительницы. Так, например, доказано, что при гетерозиготном носительстве фенилкетонурии, у женщин во время беременности часто повышается содержание фенилаланина, что не безвредно для плода. У таких женщин отмечено увеличение частоты самопроизвольных выкидышей. Известно также, что у матерей, страдающих диабетом, весьма часто рождаются дети с пороками развития, тя-

желыми диабетическими фетопатиями, особенно, если не проводится соответствующая терапия во время беременности.

Иммуногенетические методы применяют для обследования пациентов и их родственников при подозрении на иммунодефицитные заболевания (агаммаглобинемия, атаксия-телеангиэктазия и др.), при подозрении на антигенную несовместимость матери и плода, при необходимости изучения генетических маркеров для определения наследственного предрасположения к болезни. Особое значение при исследовании заболеваний с наследственным компонентом приобрело в последние годы определение HLA-антигенов лейкоцитов крови. Наряду с изучением ассоциаций антигенов этой группы с заболеваниями, HLA-типирование используется для пренатальной диагностики некоторых наследственных заболеваний, например, адреногенитального синдрома.

В настоящее время успешно развивается молекулярно-генетический метод исследования (ДНК-зондовая диагностика). Этот метод является весьма перспективным в связи с возможностью высокоинформативной и быстрой диагностикой большой группы заболеваний. Он позволяет также выявить гетерозиготное носительство, что важно при проведении пренатальной диагностики таких заболеваний как гемофилия, миопатия Дюшенна, хорея Гентингтона, врожденная гиперплазия коры надпочечников, муковисцидоз, а также при некоторых хромосомных нарушениях. Несомненно, в дальнейшем этот метод займет одно из ведущих мест, т.к. спектр диагностируемых заболеваний постоянно расширяется.

N.B. Таким образом, медико-генетическое консультирование является составной частью комплекса мероприятий, направленных на охрану здоровья матери и ребенка, и снижение перинатальной смертности.

Пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика является наиболее эффективным средством профилактики наследственной патологии. Она позволяет отойти от вероятностного прогноза и однозначно решить вопрос о возможном поражении плода. Выявление аномального плода и последующее прерывание беременности позволяют многим женщинам, у которых риск рождения тяжело больного ребенка велик, решиться на повторную беременность.

В настоящее время основными методами пренатальной диагностики являются ультразвуковое исследование, определение уровня альфа-фетопротеина, эстриола, хорионического гонадотропина и 17-гидроксипрогестерона в сыворотке крови матери, амниоцентез в I и II триместрах беременности, биопсия ворсин хориона и плаценты, получение крови и кожи плода (4,5,6,7).

N.B. Ряд методов пренатальной диагностики используются как скринирующие, и их следует применять всем беременным женщинам. К этим методам относятся: ультразвуковое исследование, определение альфа-фетопротеина, эстриола, хорионического гонадотропина и 17-гидроксипрогестерона в сыворотке крови матери и определение кариотипа плода по клеткам хориона, плаценты, крови или амниотической жидкости у женщин старше 35 лет.

Использование только этих 3-х технологий дает возможность снизить число рождений детей с наследственной и врожденной патологией плода прибли-

зительно на 30%. Следует подчеркнуть, что эффективность таких исследований пропорциональна полноте охвата ими беременных. При полном охвате можно снизить частоту хромосомной патологии на 40—45%, дефектов нервной трубки на 85—90% (8).

Особое место в пренатальной диагностике занимает ультразвуковое исследование. Анализ врожденных пороков развития плода, диагностированных с помощью ультразвукового исследования во время беременности, показал четкую зависимость между характером порока и сроком его выявления (табл. 2.6-2). Установлено, что ряд пороков можно диагностировать уже в конце I — начале II триместра беременности. К таким порокам развития относятся анэнцефалия, голопрозэнцефалия, экзэнцефалия, лимфангиомы шеи, омфалоцеле, гастрошизис, неразделившиеся плоды, амелия, ахондрогенез I тила, аморфный плод при многоплодной беременности. Точность диагностики этих пороков развития во II—III триместрах беременности приближается к 100%. Проведенные нами исследования показали, что точность диагностики врожденных пороков развития во всей популяции составляет 87%, в группе повышенного риска — 90%. Ложноотрицательные результаты в основном обусловлены проведением исследования до появления видимых анатомических изменений, наличием небольших пороков развития (чаще всего сердца, лицевой части черепа, дистальных отделов конечностей), положением плода, затрудняющим визуализацию его отдельных органов или частей, недостаточно тщательным проведением исследования.

Таблица 2.6-2

Взаимосвязь между пороком развития и сроком его выявления

Система органов	Сроки беременности (в неделях)			
	до 12	13—20	21—28	29—40
ЦНС	ацефалия, анэнцефалия, экзэнцефалия, иниоцефалия	черепно- и спинномозговые грыжи, гидроцефалия	крупные пороки головного мозга и лицевого черепа, расщелины спинного мозга, верхней губы и неба	микроцефалия, мелкие пороки головного мозга и лицевого черепа
Желудочно-кишечный тракт		омфалоцеле, гастрошизис, агенезия желудка	атрезия пищевода, 12-перстной кишки, гепатомегалия, агенезия желчного пузыря, диафрагмальная грыжа	макроглоссия, атрезия кишечника, неперфорированный анус
Мочевыделительная система		агенезия обеих почек, мультикистоз поликистоз	агенезия одной почки, дистопия почек, атрезия уретры и мочеточника, гидронефроз	экстрофия мочевого пузыря

Продолжение табл. 2.6-2

Система органов	Срок беременности (в неделях)			
	до 12	13—20	21—28	29—40
Сердечно-сосудистая система		нарушение ритма	крупные пороки сердца, транслозиция сосудов, гидроперикард	мелкие пороки сердца и крупных сосудов
Костная система	ахондрогенез 1 типа	амелия, ахондроплазия	артрогрипоз, деформации	синдактилии, отсутствие отдельных костей
Множественные пороки развития	сросшаяся двойня, аморфный плод, лимфангиома	лимфангиомы, тератомы, сиреномелия	различные сочетания системных пороков	различные сочетания системных пороков

По данным литературы общее число ложноотрицательных результатов равно 8,5%, а ложноположительных — 5,3%. Специфичность метода составляет 94,7%, а чувствительность — 91,5% (9).

При гидроцефалии наблюдается увеличение размеров головки плода по сравнению с размерами его туловища в сопоставлении с предполагаемым сроком беременности. Отмечается также увеличение скорости ее роста при динамическом наблюдении. Диагноз гидроцефалии не вызывает сомнения, если бипариетальный диаметр головки превышает 11 см. Однако иногда может встречаться так называемая «скрытая» гидроцефалия, т.е. не сопровождающаяся заметным увеличением размеров головки плода. В этих случаях особое внимание следует обращать на боковые желудочки и рога боковых желудочков мозга. Увеличение этих структур мозга также свидетельствует о наличии гидроцефалии.

Микроцефалия является пороком центральной нервной системы, выявление которого даже в III триместре беременности представляет значительные трудности. Это связано с выраженными индивидуальными особенностями размеров головки плода. Наиболее надежным диагностическим признаком микроцефалии является отставание бипариетального размера по сравнению со средней теоретической величиной, характерной для данного срока беременности, более чем на 4,5 недели при одновременном отсутствии отставания в размерах грудной клетки и живота плода. Резко выраженное снижение или почти полное прекращение роста бипариетального размера головки плода также свидетельствует о наличии микроцефалии. Помимо величины бипариетального размера следует учитывать лобнозатылочный размер и окружность головки, которые в совокупности позволяют дать более объективную оценку состояния плода.

Мозговые грыжи наблюдаются в различных местах черепа, однако наиболее часто и особенно крупные дефекты встречаются в области затылка. На эхограммах при наличии этой патологии выявляется округлой или овальной формы образование, интимно связанное с черепом плода.

Небольшое расщепление позвоночника (spina bifida) обнаруживается с трудом. При использовании ультразвукового метода исследования в основном диагностируются значительные дефекты позвоночника, сопровождающиеся выпячиванием наружу твердой мозговой оболочки (10).

N.B. Отсутствие эхографического изображения врожденного порока развития при первом или повторном ультразвуковом исследовании еще не исключает его обнаружения в более поздние сроки. В связи с этим для своевременной диагностики врожденных пороков развития плода необходима четкая организация ультразвукового обследования: его проводят всем беременным не менее 3 раз в течение беременности (в 10—12, 20—22 и 30—32 недели), а по показаниям (анамнез или подозрение на порок развития плода) — с большей кратностью (через каждые 3—4 недели) и тщательным исследованием всех органов и систем плода.

В настоящее время важную роль в выявлении женщин «групп риска» по рождению детей с врожденной и наследственной патологией имеет определение альфа-фетопротеина, хорионического гонадотропина, эстриола и 17-гидроксипрогестерона (АФП, ХГ,Е3,17-ОП) в сыворотке крови матери (11).

N.B. Оптимальными сроками для проведения исследования АФП, ХГ, E_3, 17-ОП являются 16—20 недели беременности.

Альфа-фетопротеин представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 65 кДа. Синтез АФП у плода начинается с 5 недели беременности в желточном мешке, затем в печени и желудочно-кишечном тракте. В кровь беременной поступает через плаценту и непосредственно из амниотической жидкости. Проникновение АФП в кровоток матери зависит от функции почек и желудочно-кишечного тракта плода, а также от проницаемости плацентарного барьера. Содержание АФП в крови беременной начинает нарастать с 10 недели беременности, максимальная концентрация определяется в 32—34 недели, после чего его содержание снижается (рис. 2.6-1).

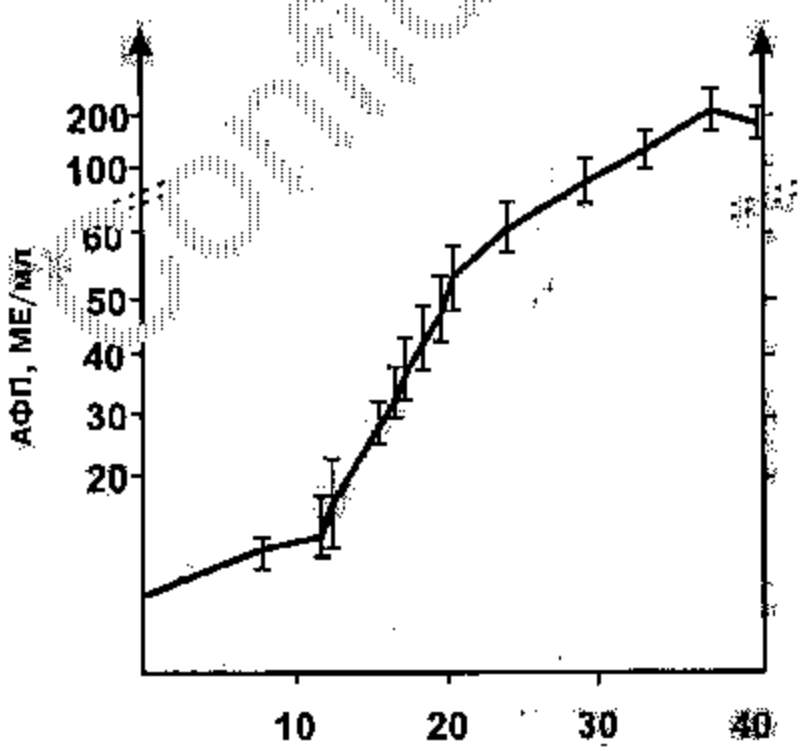


Рис. 2.6-1. Нормативные показатели концентрации АФП в сыворотке крови матери в зависимости от срока беременности.

Хорионический гонадотропин — это гликопротеид с молекулярной массой 37,9 кДа. Состоит из двух субъединиц — альфа и бета, из которых только бета-цепь специфична для данного гормона. Образуется в клетках синцитио- и цитотрофобласта. Синтез гормона начинается с момента имплантации зародыша, неуклонно нарастает, достигая максимального содержания в 8—10 недель беременности, после этого быстро снижается и держится на протяжении оставшегося срока на уровне 5000—50000 МЕ/л (рис 2.6-2).

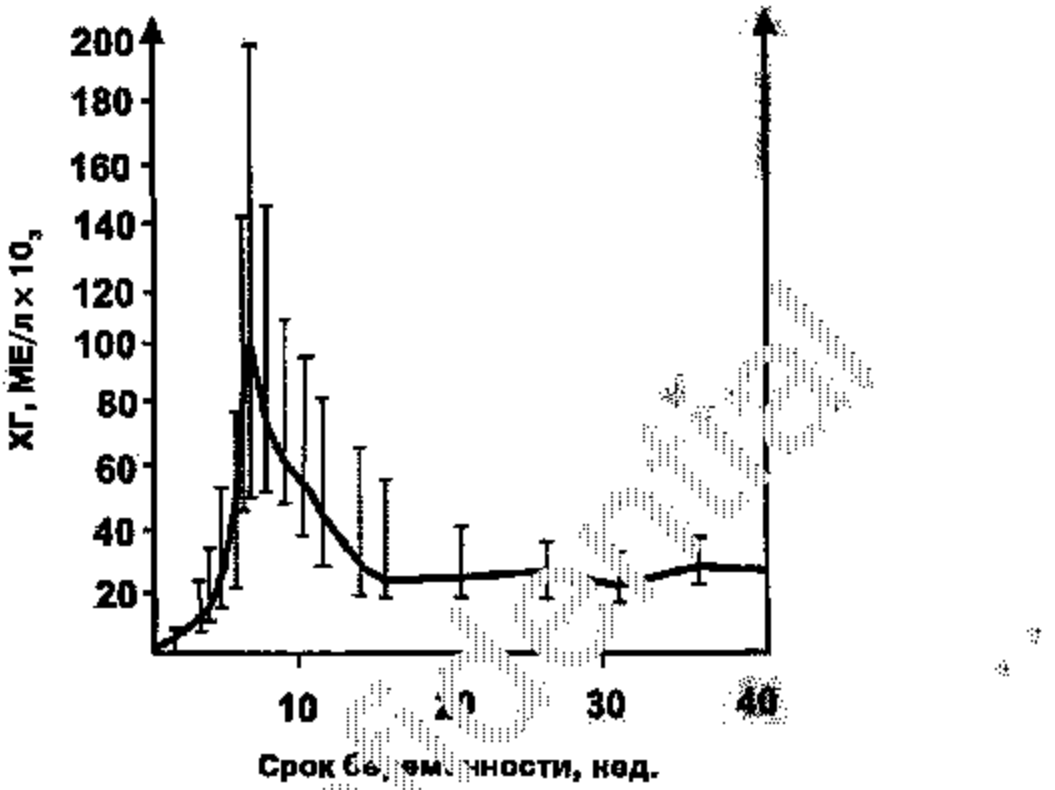


Рис 2.6-2. Нормативные показатели концентрации ХГ в сыворотке крови матери в зависимости от срока беременности.

Неконъюгированный эстриол — стероидный гормон, в организме беременной синтезируется комплексом плацента-плод из метаболитов холестерина матери. Определяемый в сыворотке крови беременной эстриол, является результатом синхронной деятельности плаценты и надпочечников плода. При нормально развивающейся беременности продукция эстриола повышается в соответствии с увеличением срока беременности и ростом плода (рис. 2.6-3).

Количественное содержание уровней маркеров (АФП,ХГ,E_3) может меняться в различных популяциях и этнических группах населения и зависит от метода определения. Поэтому индивидуальные уровни маркеров у беременных следует оценивать с помощью показателя MoM (Multiple of Median). Этот показатель представляет собой отношение индивидуального значения маркера к медиане соответствующего нормативного ряда, установленной для определенной популяции.

N.B. Нормальными значениями сывороточных маркеров для любого срока беременности принято считать показатели MoM от 0,5 до 2,0.

Повышение содержания альфа-фетопротеина в сыворотке крови беременных дает возможность выделить среди них женщин с риском развития открытого порока центральной нервной системы плода (расщелина спинного мозга, анэнцефалия и др.).

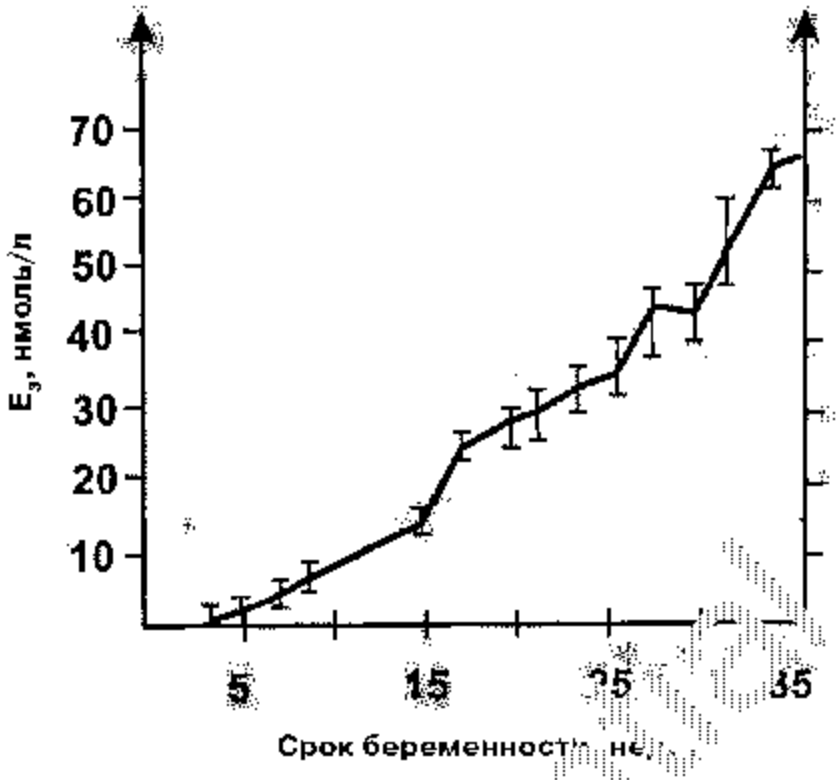


Рис. 2.6-3. Нормативные показатели концентрации эстриола в сыворотке крови матери в зависимости от срока беременности.

N.B. При наличии высокого уровня АФП в сыворотке крови диагноз уточняется с помощью ультразвукового исследования и определения альфа-фетопротеина в амниотической жидкости.

Установлена взаимосвязь между снижением содержания альфа-фетопротеина в сыворотке крови матери и синдромом Дауна у плода.

N.B. Обнаружение в сыворотке крови беременной низкого уровня альфа-фетопротеина в сочетании с увеличением содержания хорионического гонадотропина и уменьшением уровня эстриола является показанием для проведения амниоцентеза или кордоцентеза с последующим определением кариотипа плода.

Используемые сывороточные маркеры не являются специфичными для синдрома Дауна, поэтому не все случаи синдрома Дауна у плода сопровождаются подобными отклонениями уровней маркеров. Кроме того, эти изменения могут наблюдаться при других патологических состояниях плода, сопутствующей акушерской патологии у матери и даже у здорового плода. Вероятность выявления синдрома Дауна обычно не превышает 60—70% (12).

Для выделения беременных высокого риска на рождение ребенка с адреногенитальным синдромом нами был предложен как скринирующий метод определения 17-гидроксипрогестерона в сыворотке крови матери (нормативные показатели представлены на рис. 2.6-4).

N.B. При повышении концентрации этого маркера в сыворотке крови матери необходимо проведение инвазивной пренатальной диагностики с последующим исследованием 17-гидроксипрогестерона в амниотической жидкости.

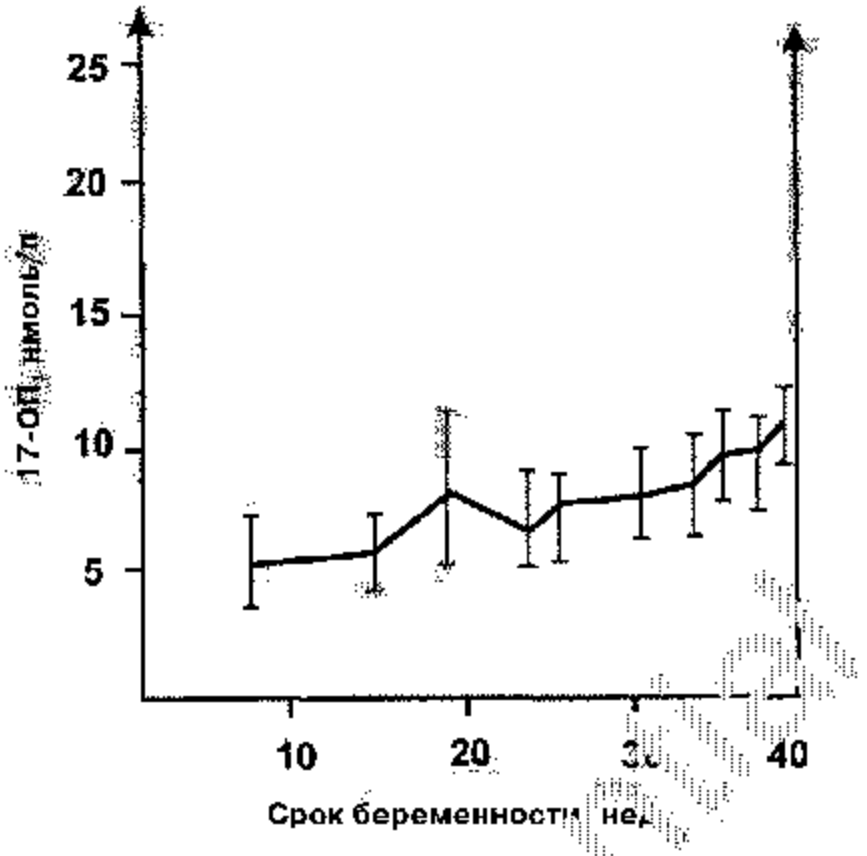


Рис. 2.6-4. Нормативные показатели концентрации 17-ОП в сыворотке крови матери в зависимости от срока беременности.

Инвазивными методами пренатальной диагностики являются биопсия хориона, амниоцентез, плацентоцентез, кордоцентез и биопсия кожи плода.

Инвазивная пренатальная диагностика обоснована и целесообразна тогда, когда имеется вероятность рождения ребенка с тяжелым наследственным заболеванием, лечение которого невозможно или малоэффективно; риск рождения больного ребенка выше риска осложнений после применения методов пренатальной диагностики; существует точный тест для пренатальной диагностики и имеется лаборатория, оснащенная необходимой аппаратурой и реактивами; имеется согласие консультируемой семьи на прерывание беременности.

N.B. Суть современной инвазивной пренатальной диагностики состоит в том, что если существует маркер (цитогенетический, биохимический, молекулярно-генетический, иммунологический, гормональный и др.), на основании которого можно поставить диагноз заболевания в постнатальном периоде, то используя тот же маркер можно определить врожденную и наследственную патологию и во время беременности у плода.

Основными показаниями к инвазивной пренатальной диагностике являются структурная перестройка хромосом у одного из родителей; возраст матери старше 35 лет; рождение ранее ребенка с множественными врожденными пороками развития; пренатально диагностируемые моногенные заболевания.

Относительными показаниями следует считать отягощенный акушерский анамнез, осложненное течение данной беременности (угроза выкидыша, многоводие, гипотрофия плода), проведение рентгенологических процедур, прием лекарственных препаратов, инфекционные заболевания во время беременнос-

ти. Оценка степени риска при этих ситуациях и объем пренатальной диагностики нуждаются в дальнейшем изучении.

Инвазивная пренатальная диагностика осуществляется с 7 недель беременности с помощью биопсии хориона. Впервые биопсия хориона с диагностической целью была выполнена нами в конце 70-х годов (13). В настоящее время исследование ткани хориона позволяет осуществить диагностику широкого спектра хромосомных и генных заболеваний.

Кариотип плода можно получить по клеткам хориона с помощью культивирования и «прямым» методом. При этом возможны ошибки, обусловленные загрязнением образцов материнскими клетками, мозаицизмом клеток плода, физиологической полиплоидией.

Пренатальную диагностику наследственных болезней обмена, гемоглобинопатией и сцепленных с Х-хромосомой заболеваний осуществляют на основе анализа ДНК, выделяемой из ткани хориона, после предварительного молекулярно-генетического обследования родителей и больного ребенка. Если таким образом провести диагностику невозможно (отсутствуют ДНК-зонды или больной ребенок умер), определяют в культуре клеток ткани хориона содержание соответствующего фермента или ограничиваются определением пола плода (при Х-сцепленной патологии).

Способы получения ворсин хориона могут быть условно разделены на несколько групп: биопсией (щипцами, пинцетом), аспирацией (специальным катетером или иглой) в сочетании с эндоскопией. Наиболее распространенными из них являются: трансцервикальная биопсия щипцами, трансцервикальная аспирация специальным катетером (например, суперокаром), трансабдоминальная аспирация с использованием иглы (хорионцентез) (14,15).

Условиями для проведения процедур, связанных с получением ткани хориона, являются 1—2 степень чистоты влагалищного отделяемого, отрицательные реакции Вассермана, на СПИД, гепатит В и С, нормальные анализы крови и мочи, предварительное ультразвуковое исследование. Эхография позволяет установить локализацию и толщину ветвистого хориона, измерить расстояние от наружного и внутреннего зева до нижнего края хориона, для выбора направления и глубины введения инструмента, выявить различные отклонения в развитии беременности (неразвивающаяся беременность) и уточнить ее срок.

Проведение манипуляции противопоказано при наличии клинических симптомов прерывания беременности, острых инфекционных заболеваниях, наличии инфекции в половых путях, опухолевидных образований матки больших размеров.

Оптимальный срок выполнения процедур соответствует 8—11 неделям беременности со дня последней менструации. Немаловажным фактором, влияющим на успешность проведения биопсии, является толщина хориона, которая должна быть не менее 1 см. Для лабораторного исследования необходимо не менее 5 мг хориона.

Процедуры выполняют в амбулаторных условиях, по показаниям — в стационаре, под контролем эхографии с последующим ультразвуковым исследованием через 3 часа.

Основными осложнениями процедуры является угроза прерывания беременности. Она может быть обусловлена нарушением целостности плодного яйца, инфицированием или образованием гематомы после проведения манипуляции. В настоящее время частота этих осложнений значительно снизилась в результате проведения биопсии под ультразвуковым контролем и не превышает 2—3%.

Методика трансцервикальной биопсии хориона щипцами (рис. 2.6-5). После обработки наружных половых органов дезинфицирующим раствором (йод и спирт или хлорамин) обнажают при помощи зеркал шейку матки, обрабатывают влагалище, шейку матки и наружную часть цервикального канала йодом или спиртом и фиксируют переднюю губу щипцами. Без предварительного расширения цервикального канала биопсийные щипцы Olympus FB-15C (Япония) с наружным диаметром 2 мм, с замкнутыми браншами осторожно, по линии наименьшего сопротивления, вводят в полость матки в нужном направлении. После достижения хориона щипцы раскрывают, продвигают вперед на 2—3 мм и проводят биопсию. После извлечения щипцов стерильной иглой удаляют биоптат и тщательно его осматривают. При осмотре достаточно просто можно определить в биоптате ткань хориона, которая представляет собой легко растяжимую белесоватую волокнистую ткань. Среднее количество хориона, получаемого при трансцервикальной биопсии составляет 12 мг (рис. 2.6-6). Значительные трудности в получении хориона данным методом возникают тогда, когда хорион расположен высоко на передней стенке или в дне матки.

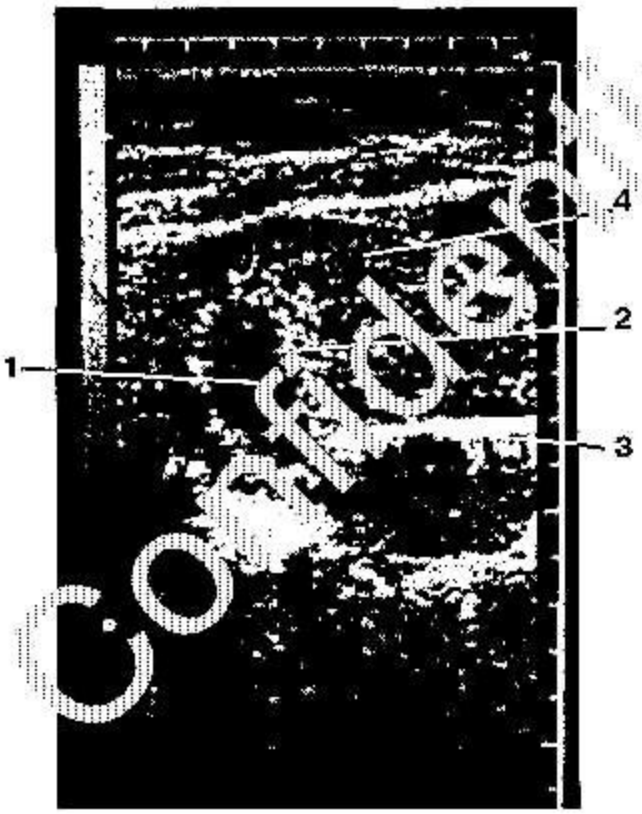


Рис. 2.6-5. Трансцервикальная биопсия хориона. Бер. 10 нед.

1. плодное яйцо
2. хорион на передней стенке матки
3. биопсийные щипцы
4. матка

Методика трансцервикальной аспирации хориона. В асептических условиях (обработка дезинфицирующими растворами производится так же, как и при трансцервикальной биопсии) шейку матки обнажают зеркалами и пулевыми щипцами фиксируют переднюю губу. Без предварительного расширения цервикального канала трансцервикально в полость матки вводят одноразовый аспирационный катетер (трофокан) Portex (Англия) с наружным диаметром 1,45 мм и длиной 210 мм, который способен изменять свою конфигурацию. После достижения выбранного участка хориона обтуратор из гибкого

катетера извлекают. К катетеру присоединяют шприц емкостью 20 мл, содержащий 1—2 мл питательной среды с гепарином. Продвигая на 1—2 мм катетер в толщу хориона и одновременно выдвигая поршень шприца для создания в нем отрицательного давления, производят аспирацию ворсин. После поступления их в канюлю, что контролируется ультразвуковым исследованием, инструмент удаляют из полости матки, удерживая при этом отрицательное давление в шприце до момента полного извлечения. Полученный материал из шприца помещают в стерильную емкость со средой для дальнейшего анализа. Среднее количество хориона, получаемого при трансцервикальной аспирации, составляет 20 мг. Однако довольно часто (около 80%) при этом доступе ткань хориона имеет значительную примесь децидуальных (материнских) клеток.



Рис. 2.6-6. Ворсины хориона, полученные при биопсии хориона

А. Трансабдоминальный хориоцентез, 8 мг.
Б. Трансцервикальная биопсия щипцами, 12 мг.

Методика трансабдоминальной биопсии хориона иглой (хориоцентез) (рис. 2.6-7). Переднюю брюшную стенку обрабатывают раствором хлорамина и 70% спирта. Под контролем эхографии выбирают место пункции так, чтобы после прохождения передней брюшной стенки и стенки матки пунктировать толщу хориона. Затем проводят прокол иглой 18G или 20G, длиной 15—20 см. Удалив мандрен и фиксируя при этом иглу в выбранном участке ткани, подсоединяют шприц с раствором гепаринизированной питательной среды. Извлекая из толщи хориона иглу, одновременно создают отрицательное давление в шприце выдвижением поршня. После удаления иглы место пункции обрабатывают спиртом и проводят исследование полученной ткани, количество которой в среднем составляет 8 мг (рис. 2.6-6). Применение этого доступа затруднительно при расположении хориона на задней стенке матки в сочетании с ее ретрофлексией.

В том случае, если с первой попытки не удалось получить биоптат хориона, можно произвести вторую и, при благоприятной акушерской ситуации, даже третью попытку. Если же и она оказалась неудачной, следующую биопсию можно повторить не ранее чем через 3—4 дня после ультразвукового исследования.

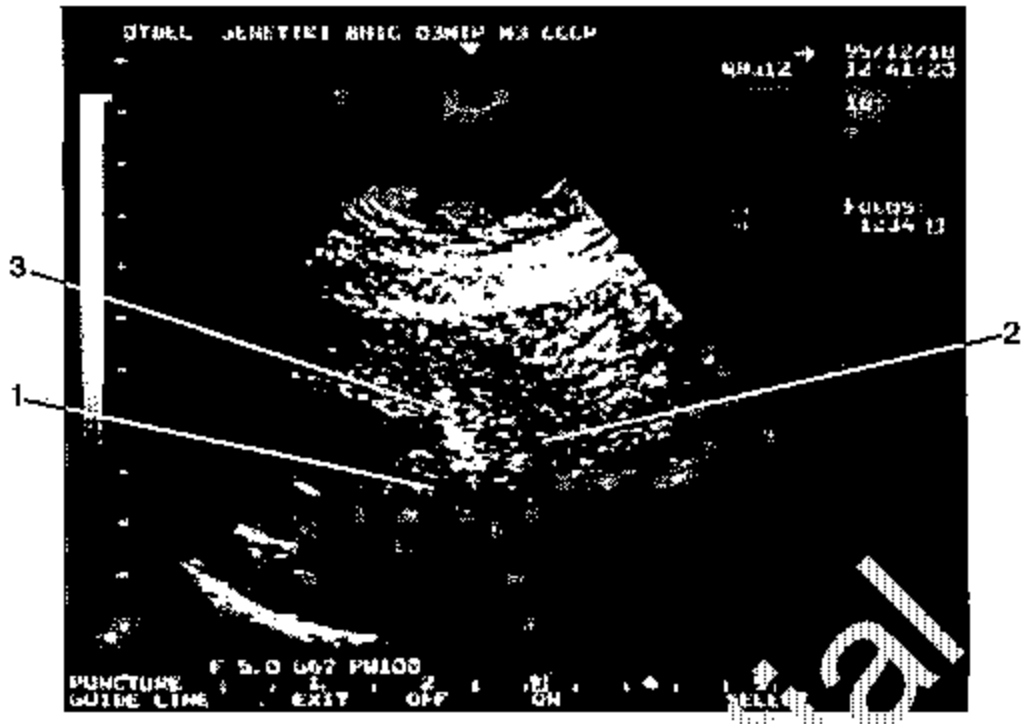


Рис. 2.6-7. Трансабдоминальная биопсия хориона иглой (хориоцентез). Бер. 9 нед.

1. плодное яйцо
2. хорион на правой боковой стенке матки
3. пункционная игла

Методика получения ткани хориона в настоящее время является основной для проведения пренатальной диагностики в 1 триместре беременности. Однако для проведения процедуры необходимы технические навыки и специальное оснащение. Кроме того, в некоторых случаях получение хориона затруднено или невозможно, а риск рождения аномального ребенка высок. В таких случаях возможно использование раннего амниоцентеза (16). При исследовании амниотической жидкости можно определить кариотип плода; уровень содержания некоторых ферментов, гормонов, альфа-фетопротеина; провести анализ ДНК.

Нами установлено, что в I триместре беременности (8—12 недель) по культуре клеток амниотической жидкости можно получить кариотип плода только в 68% наблюдений. Наиболее успешно амниоцентез в I триместре был применен для пренатальной диагностики врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловленной недостаточностью 21-гидроксилазы. Определение в амниотической жидкости 17-гидроксипрогестерона — гормонального маркера недостаточности 21-гидроксилазы обнаружило достоверное повышение его концентрации при заболевании плода уже в 8—9 недель беременности. Эти показатели четко коррелируют с данными, полученными в 18—20 недель беременности, т.е. в обычные сроки пренатальной диагностики врожденной гиперплазии коры надпочечников плода.

Условия, противопоказания и сроки выполнения раннего амниоцентеза такие же, как при получении ткани хориона. Основным осложнением является прерывание беременности, однако его частота не превышает 1— 2%.

Методика трансабдоминального амниоцентеза (рис. 2.6-8) Процедуру проводят в амбулаторных условиях под контролем эхографии. Переднюю брюшную

стенку обрабатывают раствором хлорамина и 70% спирта. Под контролем ультразвука пунктируют переднюю брюшную стенку и стенку матки иглой 20G или 22G. После удаления мандрена шприцем извлекают 2—3 мл околоплодных вод. Отсоединив шприц, вводят мандрен и извлекают иглу. Место прокола обрабатывают 70% спиртом. Через 2 часа после проведения процедуры, в течение которых пациент находится под наблюдением медицинского персонала, осуществляют контрольное ультразвуковое исследование.

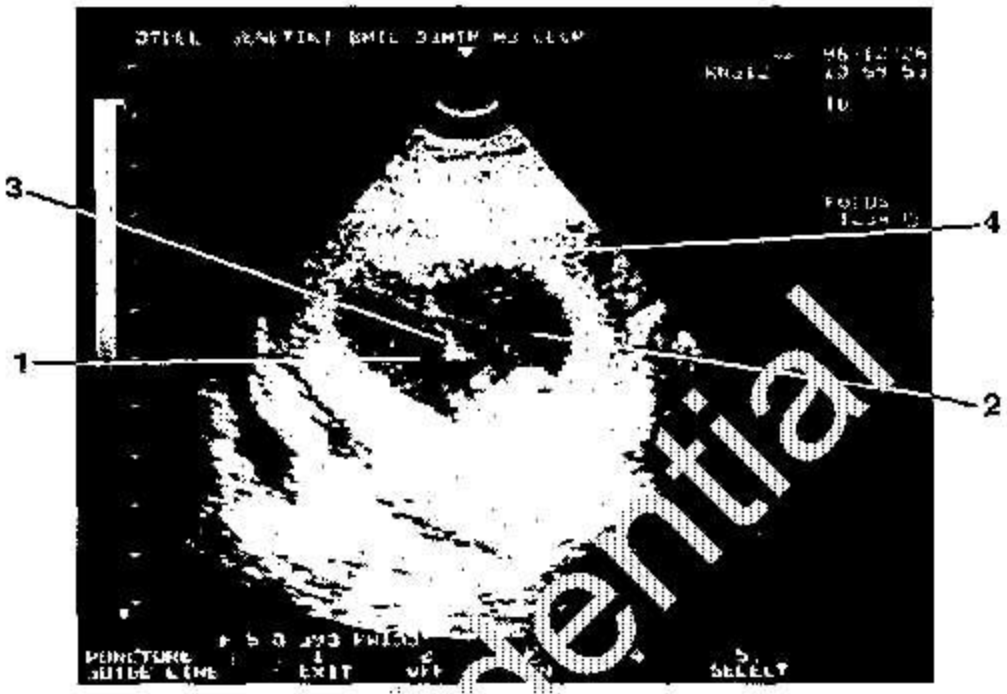


Рис. 2.6-8. Трансабдоминальный амниоцентез в I триместре беременности. Бе[illegible] 11 нед.

1. амниотическая полость
2. эгзоцеламическая полость
3. пункционная игла
4. хорион на передней стенке матки

Исследование амниотической жидкости возможно и в более поздние сроки беременности, оптимальным из которых являются 17—20 недель. Амниоцентез во втором триместре беременности получил наиболее широкое распространение (рис. 2.6-9). Показания для его проведения, условия, противопоказания, характер возможных осложнений и методика аналогичны раннему амниоцентезу. Количество извлекаемой амниотической жидкости в среднем составляет 30 мл. Исследуя ее, можно диагностировать хромосомную патологию плода; некоторые аутосомно-рецессивные заболевания и наследуемые сцепленно с полом; пороки развития центральной нервной системы по уровню содержания альфа-фетопротеина.

Амниоцентез с последующим исследованием амниотической жидкости имеет один существенный недостаток. Для диагностики некоторых наследственных заболеваний (в частности, хромосомной патологии и ряда болезней обмена) требуется культивирование клеток амниотической жидкости. Это удлиняет время диагностики на 2—3 недели, а иногда, приблизительно в 5% наблюдений, не позволяет поставить диагноз. Определенные проблемы возникают в тех случаях, когда в амниотическую жидкость попадает кровь матери. После этого, как правило, приходится использовать метод кордоцентеза.

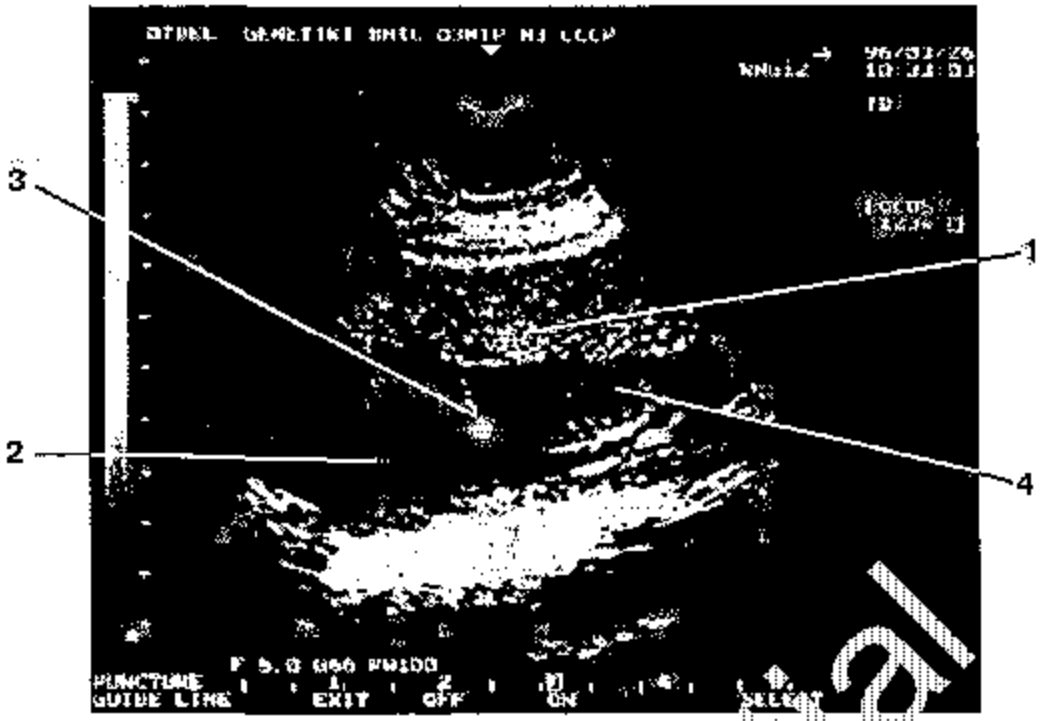


Рис. 2.6-9. Трансабдоминальный амниоцентез во II триместре беременности. Бер. 18 нед.

1. плацента на передней стенке матки
2. амниотическая полость
3. пункционная игла
4. плод

Получение крови плода во II триместре беременности возможно для диагностики многих наследственных заболеваний (в том числе болезней крови), иммунодефицитных состояний. По лимфоцитам крови плода в течение нескольких дней можно установить кариотип (6). Вне зависимости от срока беременности это необходимо делать и тогда, когда при ультразвуковом исследовании диагностированы пороки развития плода. Это дает возможность решать вопрос о целесообразности проведения внутриутробной или постнатальной коррекции и о методе родоразрешения.

Процедура противопоказана при наличии симптомов прерывания беременности, больших опухолевидных образований матки и придатков, острых инфекционных заболеваний.

Получение крови плода проводят в амбулаторных условиях, начиная с 17 недель беременности, под постоянным контролем эхографии. Характер и частота осложнений зависят от техники, используемой для получения крови плода. Наиболее частым является самопроизвольный выкидыш, что наблюдается в 1—2% (17).

В настоящее время основным методом получения крови плода является кордоцентез (18). Оптимальным сроком для его проведения являются 22—24 недели беременности.

Методика кордоцентеза (рис. 2.6-10). В начале осуществляют трансабдоминальный амниоцентез, а затем под контролем эхографии пунктируют вену пуповины вблизи места ее отхождения от плаценты. Пункцию проводят иглой 20G или 22G, после ее обработки раствором стерильного цитрата натрия или гепарина. В присоединенный к игле шприц, обработанный тем же раствором, извлекают 3—5 мл крови. При неудачной попытке, что имеет место при плохой визуа-

лизации места отхождения пуповины от плаценты, нарушении жирового обмена женщины, чрезмерной подвижности плода, избыточном или недостаточном количестве околоплодных вод, процедура может быть повторена путем пунктирования свободной петли пуповины.

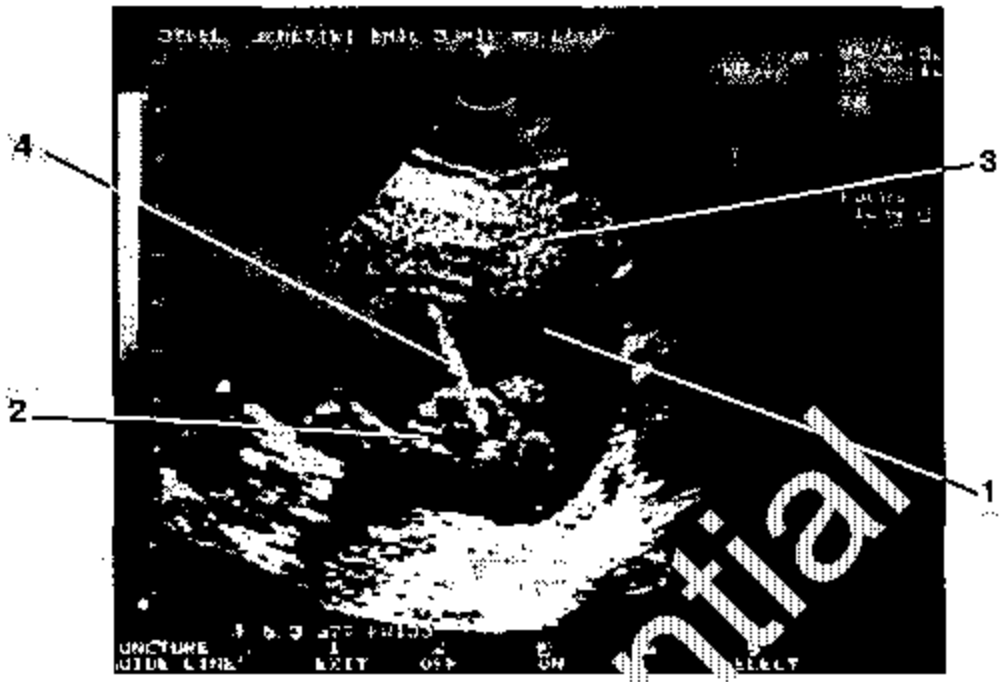


Рис. 2.6-10. Трансабдоминальный кордоцентез. Бер. 24 нед.

1. амниотическая полость
2. петли пуповины
3. плацента на передней стенке матки
4. пункционная игла

N.B. Использование кордоцентеза открывает широкие перспективы не только в отношении пренатальной диагностики наследственных заболеваний. Определение нормативных показателей крови плода и поиск сопутствующих маркеров позволят оценить такие состояния, как гипотрофия, токсикозы беременных, гемолитическая болезнь. Таким образом, этот метод в ближайшем будущем может стать одним из обычных в акушерской клинике.

Начиная с 14 недели беременности, для получения ткани плода можно использовать пункцию плаценты, т.е. плацентоцентез. Методика аналогична хорионцентезу в I триместре беременности. При плацентоцентезе есть вероятность получить клетки материнского происхождения.

Во втором триместре беременности можно провести биопсию кожи плода с последующим морфологическим исследованием с целью пренатальной диагностики летального буллезного эпидермолиза и ихтиозиформной эритродермии Брока. Процедура имеет те же противопоказания, что и получение крови плода.

Существуют несколько способов биопсии кожи плода. Наиболее оптимальным из них является проведение процедуры под непосредственным контролем эхографии (19).

В таблице 2.6-3 суммированы данные о возможности пренатальной диагностики наследственной патологии.

Таблица 2.6-3

Пренатально диагностируемая патология плода

Характер нарушения	Метод диагностики	Сроки беременности	Исследуемый объект
Врожденные пороки развития	эхография	с 11—12 недель и до конца беременности	фенотип плода
Пороки развития ЦНС	эхография	с 11—12 недель и до конца беременности	фенотип плода
	определение уровня альфа-фетопротеина	17—22 недели	сыворотка крови беременной, амниотические воды
		17—26 недель	сыворотка крови из пуповины
Хромосомные заболевания (синдром Дауна, Патау, Эдвардса и др.)	определение кариотипа	8—11 недель	ткань хориона или амниотические воды
		17—22 недели	амниотические воды, ткань плаценты
		17—26 недель	кровь из пуповины
	определение уровня альфа-фетопротеина, эстриола, хорионического гонадотропина	17—22 недели	сыворотка крови беременной
Патология, сцепленная с полом (гемофилия, миопатия Дюшенна и др.)	определение кариотипа, ДНК-анализ	8—11 недель 17—22 недели 17—26 недель	ткань хориона или амниотические воды, амниотические воды, ткань плаценты кровь из пуповины
Болезни обмена (Тея-Сакса, муковисцидоз и др.)	определение уровня фермента, ДНК-анализ	8—11 недель 17—22 недели 17—26 недель	ткань хориона или амниотические воды амниотические воды, ткань плаценты кровь из пуповины
Врожденная гиперплазия коры надпочечников	определение уровня 17-гидроксипрогестерона, ДНК-анализ	8—11 недель 17—22 недели 17—26 недель	амниотические воды амниотические воды кровь из пуповины
	HLA-типирование	17—26 недель	амниотические воды
		17—26 недель	кровь из пуповины
Некоторые наследственные болезни кожи	морфологическое исследование	18—24 недели	кожа плода

Результаты собственных исследований показали, что с помощью инвазивной пренатальной диагностики патология у плода была определена в 3,2% наблюдений, а общее число осложнений после манипуляций не превышало 1% (табл. 2.6-4).

Пренатальная диагностика кариотипа плода, которая была выполнена у 397 беременных, показала наличие нормального кариотипа в 78,2% наблюдений, сбалансированного — в 14,2% и аномального в — 7,6%. В этой группе плоды с болезнью Дауна были обнаружены у 8 беременных (20).

С помощью биохимических методов исследования возможна пренатальная диагностика некоторых болезней обмена, в частности, лизосомных болезней — таких как болезнь Тея-Сакса, болезнь Хантера, болезнь Зандгоффа и др. (21). Для всех этих заболеваний характерно тяжелейшее поражение ЦНС, умственная отсталость, за счет накопления патологических метаболитов.

Таблица 2.6-4

Инвазивная пренатальная диагностика

I триместр	Число наблюдений	Число осложнений		Патология плода	
		n	%	n	%
Трансцервикальная биопсия хориона	472	11	2,3	5	1,0
Трансабдоминальный хориоцентез	468	2	0,4	6	1,3
Трансабдоминальный амниоцентез	92	2	2,1	5	5,4
II триместр					
Трансабдоминальный амниоцентез	1204	4	0,3	36	3,0
Трансабдоминальный кордоцентез	289	1	0,3	30	10,3
Всего	2525	20	0,8	82	3,2

Помимо перечисленных существуют другие инвазивные методы пренатальной диагностики, такие как фетоамниография и фетоскопия. Ранее их использовали для выявления некоторых пороков развития и получения крови и кожи плода во II триместре беременности. В настоящее время они практически не применяются, поскольку имеются более информативные и менее опасные методики. Вместе с тем, следует отметить, что существует так называемая методика эмбриоскопии, применяемая в I триместре беременности. Для ее проведения используется специальная гибкая волоконная оптика, наружный диаметр которой не превышает 1 мм.

В последние годы при проведении экстракорпорального оплодотворения в случаях повышенного риска появления потомства с наследственной патологией обсуждается возможность применения **преимплантационной диагностики.** Метод основан на использовании эмбриональных биоптатов, получаемых на стадии 6—10 бластомеров, или полярных телец (первичных и/или вторичных), с последующей молекулярно-генетической лабораторной диагнос-

тикой, позволяющей поставить диагноз на основании исследования одной клетки. Использование подобной методики у супружеских пар с повышенным риском рождения детей с наследственной патологией дает им шанс иметь здоровых детей, не прибегая к аборту, как в случае пренатальной диагностики. В настоящее время преимплантационная диагностика осуществляется с целью выявления заболеваний, сцепленных с полом, и изолированных моногенных дефектов, в том числе муковисцидоза, болезни Леша-Нихена, ломкой Х-хромосомы, миопатии Дюшенна, болезни Тея-Сакса, гемофилии и некоторых других.

Опыт применения преимплантационной диагностики свидетельствует о том, что основной непреодоленной трудностью являются ошибочные диагнозы, обусловленные загрязнением ДНК сперматозоидов, отсутствием специфической амплификации исследуемых аллелей, либо высокой частотой мозаицизма, наблюдающейся на стадии дробления.

Перспективны в отношении снижения перинатальной патологии методы внутриутробной терапии и хирургии. С применением современных технологий, позволяющих уточнить диагноз у плода, появилась возможность проведения **внутриутробного лечения** с помощью лекарственных препаратов, назначаемых беременной, или путем их введения в амниотическую жидкость, сосуды пуповины или непосредственно плоду. Основными патологическими состояниями, которые пытаются корригировать, являются гемолитическая болезнь, талассемия, тахикардия, имеются попытки внутриутробного лечения адрено-генитального синдрома, гипотиреоза. Терапия сводится к переливанию крови, введению в пупочную вену фетальных клеток печени, витаминов, гормонов и некоторых других препаратов.

Кроме того, возможна и так называемая **«внутриматочная хирургия плода»**, заключающаяся в пунктировании или наложении шунта при наличии такой патологии как гидронефроз, гидроторакс, асцит, при некоторых формах гидроцефалии (22,23). Собственный опыт применения этой технологии свидетельствует о том, что такая относительно несложная манипуляция оказывается весьма эффективной и удается не только сохранить беременность, но и оказать целенаправленную лечебную помощь плоду и воспрепятствовать дальнейшему развитию аномалии.

N.B. Когда в результате пренатальной диагностики выявляется патология плода, не поддающаяся внутриутробной или постнатальной терапии, беременность может быть прервана. После прерывания беременности необходимо осуществить верификацию данных пренатальной диагностики с помощью лабораторных методов исследования и провести паталогоанатомическое исследование плода.

Профилактика

Перинатальная смертность является одним из основных показателей уровня медицинской помощи. За последние 25—30 лет перинатальная смертность в экономически развитых странах снизилась в 4—7 раз и в настоящее время не превышается 10‰. Столь значительное снижение перинатальной смертности обусловленно в первую очередь широким введением в клиническую практику разных методов оценки состояния плода. В последние годы в России уровень перинатальной смертности составляет 16—18 ‰, а общая заболеваемость но-

врожденных 42% (24). Это во многом связано с недостаточным вниманием к современным пренатальным технологиям. Основные причины перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных в РФ представлены в табл. 2.6-5.

Таблица 2.6-5

Основные причины перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных в РФ

Причина	Заболеваемость новорожденных (в%)	Перинатальная смертность (в ‰)
1) внутриматочная гипоксия сия и асфиксия при родах	48,2	41,4
2) врожденные аномалии	8,5	14,9
3) респираторные заболевания	6,3	15,7
4) внутриутробные инфекции	8,3	13,1
5) родовая травма	1,4	3,5

В настоящее время в отечественном здравоохранении созданы условия для своевременного и всестороннего обследования беременных женщин на базе крупных диагностических учреждений. С этой целью в Научном Центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН разработан «Алгоритм пренатального мониторинга» всех беременных женщин (табл. 2.6-6) (25).

Таблица 2.6-6

Алгоритм пренатального мониторинга

Сроки беременности (по дате последней менструации)	Методы обследования
I	II
Первичное обращение (до 12 недель. Желательно на 4—6 неделе)	I. Физикальное обследование: измерение массы тела, роста, АД (на обеих руках), пальпация щитовидной железы, молочных желез, аускультация сердца и легких, осмотр живота и конечностей, осмотр стоматологом. II. Гинекологическое обследование: бимануальное влагалищное исследование, цитологический анализ влагалищного отделяемого и мазков из цервикального канала (диагностика хламидиоза), определение конфигурации и размеров матки и состояния придатков, наружная пельвиометрия, осмотр шейки матки в зеркалах. III. Лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, тест на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, ЦМВ и токсоплазмоз, наличие гонорейной инфекции, на антитела к вирусу краснухи, определение группы крови, Rh-фактора. Туберкулиновая проба, тромбоэластограмма.

Продолжение табл. 2.6-6

Сроки беременности (по дате последней менструации)	**Методы обследования**
I	II
	IV. Методы функциональной диагностики: УЗИ (9—11 недель беременности).
Повторные обращения (каждые 4 недели)	I. Физикальное обследование: АД (на обеих руках), осмотр и пальпация живота и конечностей, измерение массы тела. II. Лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи
16—20 недель	I. Физикальное обследование: АД (на обеих руках), осмотр и пальпация живота и конечностей, измерение массы тела, выслушивание сердца плода II. Лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи, тест на сифилис, ВИЧ и гонорею, на антитела к вирусу краснухи (если исследование в I триместре дало отсутствие антител), сахар крови, АФП, ХГЧ, эстриол и 17-гидроксипрогестерон. III. Методы функциональной диагностики: УЗИ.
Повторные обращения: (каждые 4 недели до 32 недель беременности)	I. Физикальное обследование: АД (на обеих руках), осмотр и пальпация живота и конечностей, измерение массы тела, выслушивание сердца плода. II. Лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи.
32—36 недель (каждые 2 недели)	I. Физикальное обследование: АД (на обеих руках), осмотр и пальпация живота и конечностей, измерение массы тела, выслушивание сердца плода II. Лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи. III. Методы функциональной диагностики: УЗИ. Кардиотокография.
Повторные обращения (37—40 недель еженедельно)	I. Физикальное обследование: АД (на обеих руках), осмотр и пальпация живота и конечностей, измерение массы тела, выслушивание сердца плода II. Лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи, тромбоэластограмма.

Примечание. По показаниям **в I триместре беременности** определяют или проводят:

1. Медико-генетическое консультирование
2. Кариотип супругов
3. HLA-типирование супругов
4. Определение гетерозиготного носительства
5. Инвазивную пренатальную диагностику (биопсия хориона, амниоцентеза)
6. Исследование волчаночного антикоагулянта

Во II триместре беременности проводят:

1. Инвазивную пренатальную диагностику (амниоцентез, кордоцентез, биопсия кожи)
2. Допплерографию

N.B. Предлагаемый алгоритм в течение ряда лет был апробирован в Научном Центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. Итоги этой апробации показали, что наилучшие результаты(снижение перинатальной смертности до 6—8‰) достигаются при сочетании «Алгоритма пренатального скрининга» с современными неонатальными технологиями.

В настоящее время известно около 3000 нозологических форм генетически обусловленных болезней, которые затрагивают все органы, системы и функции организма (26). Эффективность профилактики наследственных болезней заметна тогда, когда перинатальная смертность в регионе не превышает 18‰. Можно выделить 4 пути такой профилактики: охрану окружающей среды; планирование семьи; элиминацию эмбрионов и плодов с наследственной патологией; управление пенетрантностью и экспрессивностью генов (27).

1. Охрана окружающей среды. С генетической точки зрения охрана среды должна осуществляться посредством исключения мутагенов на основе принципов гигиенического нормирования.
2. Планирование семьи. Включает в себя отказ от вступления в брак или деторождения при кровнородственном браке или гетерозиготном носительстве, а также проблемы деторождения у женщин после 35 лет.
3. Элиминация эмбрионов и плодов с наследственной патологией. Это суть пренатальная диагностика.
4. Управление пенетрантностью и экспрессивностью генов, т.е. их проявлением. В основе этого пути лежит расшифровка механизма действия патологических генов и фенотипическая коррекция на одном из этапов их проявления. Воздействия на проявление генов могут осуществляться в разные периоды онтогенеза.

Для профилактики наследственной патологии проводят диагностику гетерозиготных состояний, медико-генетическое консультирование, пренатальную диагностику, преклиническую диагностику, диспансеризацию, проверку на мутагенность и гигиеническую регламентацию, широкую пропаганду медико-генетических знаний.

Иногда в качестве меры профилактики наследственной патологии проводят искусственное осеменение спермой донора. Оно показано тогда, когда невозможна пренатальная диагностика, например, при некоторых аутосомно-рецессивных заболеваниях или близком родстве супругов.

Все вышеперечисленное следует использовать при проведении так называемой периконцепционной профилактики.

Периконцепционная профилактика (англ.conception -зачатие) предполагает:

1. Медико-генетическое консультирование, изучение родословной, определение кариотипа и антигенов HLA у супругов
2. Диагностику носительства вирусной и бактериальной инфекции, лечение по показаниям
3. Исключение профессиональных вредностей
4. Дието- и витаминотерапию, прием фолиевой кислоты (до 4мг в сутки)

Период такой профилактики включает в себя 3 месяца до зачатия и ранние сроки развития эмбриона и плода (до12 недель). Предполагается, что подготовка организма отца и матери (витаминизация, антиоксидантная терапия, повышение иммунитета, отсутствие стрессов и др.) до зачатия и соблюдение данных условий матерью на ранних стадиях развития эмбриона способствуют умень-

шению частоты врожденных пороков развития мультифакториальной природы, в первую очередь ЦНС.

Последние достижения в области перинатологии и клинической генетики делают реальным снижение перинатальной заболеваемости и смертности, обусловленных врожденной и наследственной патологией. Однако существует еще большое число проблем, требующих своего решения. В связи с этим можно выделить следующие перспективные направления дальнейших исследований (28—33):

1. Выявление и оценка генетических факторов, обуславливающих спонтанные аборты. Реальная возможность оценить состояние плода при угрозе прерывания беременности — это исследовать его ткань: либо хорион, полученный с помощью биопсии, либо клетки цервикального канала, с последующим цитогенетическим или молекулярно-генетическим исследованием.
2. Разработка принципиально иного подхода к возможности получения клеток плода. Идея заключается в том, чтобы исследовать клетки крови плода, которые проникли через плацентарный барьер в кровоток матери.
3. Дальнейшее использование метода сцепления генов, в частности, применения антигенов системы HLA и различных компонентов комплемента, а также метода гибридизации соматических клеток.
4. Разработка методов внутриутробного лечения плода.
5. Внедрение и комплексная оценка методов [illegible] плантационной пренатальной диагностики.
6. Развитие гипотезы о периконцепционной профилактике.

Литература

1. Козлова С. И., Демикова Н.С., Семанова [illegible] Демикова О.Е. «Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование». Москва, Практика, 1996. 1980.
2. Харпер П «Практическое медико-генетическое консультирование» Москва. Медицина. 1984.
3. Cuckle H. Wald N., Thompson [illegible]. «Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alphafetoprotein level». British Jonrnal of Obstetrics und Gynecology 94, 347—402 1987.
4. D'Anton M. «Prenatal diagnostic procedures» Semin. Perinatol. 18, 3, 140—167, 1994.
5. Brambati B. «Chorionic villus sampling» Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 7, 2, 109—116, 1995.
6. Donner C., Rypens [illegible] Plaquet V. et.al. «Cordocentesis for rapid karyotype; 421 consecutive cases» Prenat. Diagn. Ther. 10, 3, 192—199, 1995.
7. Henry G., Miller W. «Early amniocentesis» J. Reprod. Med. 37, 6, 402, 1992.
8. Бочков Н.П., Лазюк Г.И. «Вклад генетических факторов в перинатальную и детскую смертность». Вестник Академии медицинских наук СССР 5, 11—13, 1991.
9. Гречанина Е. Я. «Возможности пренатальной диагностики врожденных пороков развития во II триместре беременности с помощью ультразвукового исследования». Вестник Академии медицинских наук СССР. 5, 27—31,1991.
10. Демидов В.Н., Бахарев В.А., Стыгар А.М. «Ультразвуковая диагностика черепно- и спинномозговых грыж плода». Вопросы охраны материнства и детства, 31, 9, 34—36, 1986.
11. Кулаков В.И., Алексеева М.Л., Бахарев В.А., Фанченко Н.Д. «Лабораторный мониторинг гестационного процесса» Проблемы репродукции 3, 77—81, 1995.
12. Яманова М. В., Светлаков А.В., Фанченко Н.Д., Базина М.И. «Реализация профилактической программы по снижению перинатальной смертности на территории Красноярского края» Проблемы репродукции 2, 61—64, 1995.

13. Розовский И.С., Кази З., Бахарев В.А. «Определение пола плода в I триместре беременности». «Акушерство и гинекология» 8, 35—37.

14. Borell A.,Costa D.,Delgodo R. et. al., «Transcervical chorionic villus sampling beyond 12 weeks of gestation» Ultrasound Obstet.Gynecol. 7, 6, 416—420, 1996.

15. Brambati B., Tului L., Alberti E. «Prenatal diagnosis by chorionic villus sampling» Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 65, 1, 11—16, 1996.

16. Diaz Vega M., Dela Cueva P., Leel C., Aisa F. «Early amniocencentesis at 10—12 week«s gestation» Prenat. Diagn. 16, 4, 307—312, 1996.

17. Buscaglia M., Ghisoni L., Beelotti M. et. al. «Percutaneous umbilical blood sampling: indication changes and procedure loss rate in a nine years experience» Fetal. Diagn. Ther. 11, 2, 106—113. 1996.

18. Daffos F., Chapella-Pavlovsky M., Forestier F. «Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a etude of 606 consecutive cases» Amer. J. Obstet. Gynecol. 153, 6, 655—660, 1983.

19. Бахарев В.А. Каретникова Н.А. Мордовцев В. Н., Айвазян А.[illegible], Янтовский Ю.Р. «Пренатальная диагностика некоторых наследственных заболеван[illegible]й кожи» «Акушерство и гинекология» 1, 53—56. 1989.

20. Бахарев В.А., Каретникова Н.А., Доронина О.А., Алексеева М.Л. «Опыт пренатальной диагностики хромосомной патологии» «Акушерство и гинекология» 4, 6—10, 1997.

21. Миренбург Т.В., Аронович Е.Л., Лебедева Т.В.,Ах[illegible]я Б.П., Краснопольская К.Д., Барцева О.Б., Смирнова О.А., Бахарев В.А., Фуко[illegible]М.А. «Пренатальная диагностика наследственных лизосомных болезней» Вопросы медицинской химии 4, 41—46, 1988.

22. Clewell W., Manco-Johnson M., Manc[illegible]es[illegible]D. «Diagnosis and management of fetal hydrocephalus» Clinic. Obstet. and Gyn[illegible], 20, 3, 514—522, 1986.

23. Coplen D. «Prenatal intervention for hydronephrosis» J. Urol. 157, 6, 2270—2277, 1997.

24. «Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1998 г.» (статистические материалы) Москва, 1999, с.174.

25. Кулаков В.И., Серов В.Н., Дамидов В.Н., Бахарев В.А., Фанченко Н.Д., Лопатина Т.В. «Алгоритм пренатального мониторинга (пособие для врачей)» Акушерство и гинекология 5, 56—59, 2000.

26. McKusick V. «Mendelian inheritance in man» 11-th ed., V. 1, 2, 1994.

27. Бочков Н.П. «Профилактика наследственных болезней» Клиническая медицина 4, 7—15, 1988.

28. Crombleholme T. «Invasive fetal therapy: current status and future directions» Semin. Perinatal. 18, 4, 385—397, 1994.

29. Ober C., Van der Ven K. «Immunogenetics of reproduction: an overview» Current Topics in microbiology and immunology 221, 1—23, 1997.

30. Bischoff F., Lewis D., Nguyen D. et.al. «Prenatal dyagnosis with use of fetal cells isolated from maternal blood: five-color fluorescent in situ hybridization analysis on flow-sorted cells for chromosomes X, Y, 13, 18 and 21» Amer, J. Obstet. Gynecol. 179, 1, 203—209, 1998.

31. Барков И.Ю., Бахарев В.А., Каретникова Н.А. «Пренатальное определение пола» Проблемы репродукции 5,1,5—14 1999.

32. Верлинский Ю. «Преимплантационная генетическая диагностика» Проблемы Репродукции 4, 68—70,1996.

33. «Медико-генетическое консультирование в профилактике наследственных болезней» Российская научно-практическая конференция. (тезисы докладов) Москва, 1997.

ГЛАВА ТРЕТЬЯ.

Врожденные пороки развития головного и спинного мозга у плода и новорожденного



3.1. Большие и малые пороки развития нервной системы: факторы риска, критические периоды, клиника и патоморфология

Врожденные пороки развития относятся к тем патологическим состояниям, которые в значительной степени определяют перинатальную и раннюю неонатальную смертность. Генез возникновения ВПР разнообразен, но далеко не всегда доказуем и нередко основан на предположениях. Используемая терминология весьма неоднозначна и подразумевает разные по степени тяжести и исходам нарушения развития тех или иных органов и систем. В литературе широко используются такие термины, как аномалии развития («Developmental abnormality»), морфологические аномалии («Morphologic anomaly»), уродства («Malformations» или «Misbildungen»), дисморфизм и пр. Однако предпочтение отдается таким определениям как «пороки развития» и «аномалии развития». ВПР, к сожалению, не могут быть отнесены к казуистике, хотя их отдельные нозологические формы, действительно, встречаются довольно редко. В целом же они составляют большую по своей численности группу тяжелых и часто неизлечимых заболеваний. Так, частота врожденных аномалий у живорожденных детей колеблется в широких пределах: от 1 до 7—15%. При этом грубые аномалии достигают 2%, а малые — 7%. Пороки развития ЦНС встречаются приблизительно у 1 из 100 родившихся детей (1,2,3,4). Однако истинная частота ВПР остается неясной, т.к. в большинстве исследователи ориентируются на те случаи, когда врожденные аномалии видны невооруженным глазом. В остальных ситуациях ВПР выявляются при специальных исследованиях у детей более старших возрастных групп или же на секции.

Причины возникновения врожденных пороков развития разнообразны: генетические, хромосомные и тератогенные. Причем по мере совершенствования биологических, биохимических, иммунологических и др. методов исследования происходит перераспределение удельного веса существующих этиологических факторов. Если в 1976 г. (1) генетические факторы составляли 10%, хромосомные аберрации — 5%, а тератогенные – 3%, то для 1987 г. (5,6) эти показатели были уже 20, 10 и 9% соответственно. При этом число ВПР неизвестной этиологии снизилось с 80% до 35—40%. Особенно велик вклад в возникновение ВПР генетических факторов. Так, при спонтанных абортах хромосомные аберрации у абортусов достигают 40% (летальные мутации). Причем хромосомные аномалии у них приблизительно в 7 раз выше, чем среди мертворожденных и в 70 раз выше, чем среди живорожденных. У абортусов особенно часто обнаруживают трисомии по 13, 18 и 21 хромосомам. У плодов с нормальным кариотипом уродства ЦНС составляют 5:1000, чаще всего речь идет о микро- или гидроцефалии. 20% грубых пороков головного мозга наследуются по менделирующему типу и ассоциируются с аутосомно-рецессивным или (значительно реже) с Х-связанным рецессивным геном (7,8,9, 10,11).

Большие аномалии развития (БАР) головного и спинного мозга

К этим ВПР следует относить те нозологические формы, которые сопровождаются грубыми нарушениями структуры органа или отдельных его частей. Эти изменения расцениваются как нарушения церебрального морфогенеза, в результате чего новорожденные оказываются нежизнеспособными и вскоре погибают. В случае выживания большие аномалии развития (БАР) становятся основой для формирования инвалидности с детства. В основе генеза ВПР головного и спинного мозга лежат извращения формирования ЦНС на ранних стадиях эмбриогенеза. В одних случаях речь идет о дефектах закрытия нервной трубки или неполного разделения. В других случаях этот дефект наступает на клеточном уровне, что приводит к изменениям клеточных структур и в первую очередь глии и эпендимы в районе средней линии мозга. В результате возникает большое разнообразие ВПР. При полном несмыкании – анэнцефалия, при ограниченном дефекте смыкания у плода сохраняются помимо спинного и продолговатый мозг, а также прилегающие к нему отделы мозжечка и среднего мозга. Частичное несмыкание приводит к более мелким дефектам, например, к отсутствию мозолистого тела.

Врожденные аномалии развития головного мозга, частично выявляемые пренатально (анэнцефалия, голопрозэнцефалия и др.) и большей частью обнаруживаемые неожиданно в неонатальном периоде, составляют большую группу редко встречаемых и потому малоизвестных нозологических форм (12,13,14,15,16,17,18,19). В их диагностике большая роль отводится фенотипическим проявлениям, специфическому сочетанию симптомов, времени их манифестации. Среди этих заболеваний выделяется несколько групп:

1) Пороки развития конечного мозга из-за неполного смыкания нервной трубки по средней линии

К этой группе относятся: анэнцефалия, полный краниошизис, миелошизис, черепно-мозговые грыжи, агенезия мозолистого тела.

— ***Анэнцефалия*** – врожденное уродство, при котором отсутствует большой мозг. Обусловлено несмыканием нервной трубки. Время возникновения — 24 день гестации. Частота этого порока в популяции составляет 0,5—2 на 1000 живорожденных. 75% детей рождаются мертворожденными, остальные умирают в первые часы жизни, 5% доживают до 7 дня. У 50% женщин, родивших детей с анэнцефалией, беременность осложняется многоводием. Риск повторного рождения такого ребенка составляет 4%.

При клиническом обследовании (Рис. 3.1-1) обращает на себя специфический внешний вид ребенка (форма черепа, положение конечностей). Морфологически обнаруживается отсутствие большого мозга, костей свода черепа и мягких тканей. Средний и задний мозг недоразвиты. Подкорковые узлы отсутствуют. Мозговая ткань обычно замещена соединительной тканью с большими кистозными полостями, пронизанными богатой сосудистой сетью. Лицевые структуры развиты нормально, хотя возможно наличие расщепленного твердого неба и незаращения верхней губы. Наиболее характерная поза – децеребрационная ригидность.

— ***Полный краниошизис*** – врожденное уродство, при котором имеется неполное закрытие черепа и позвоночного канала. Обычно сопровождается

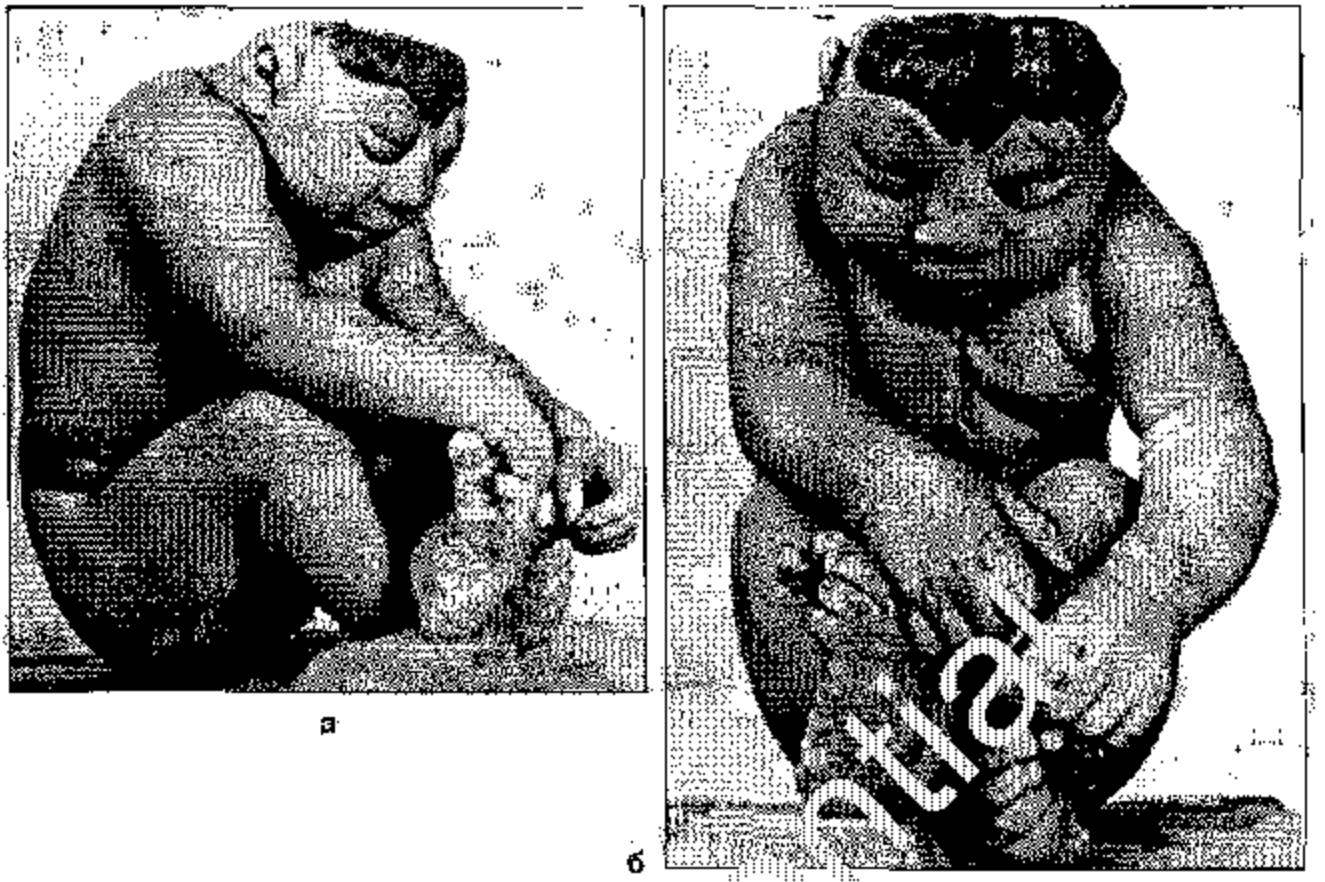


Рис. 3.1-1а, б. Новорожденный ребенок с анэнцефалией

дефектом мозговых оболочек и мягких тканей, покрывающих череп. Спинной мозг в области костного дефекта остается открытым и представлен в виде уплощенной пластинки или желоба. Нередко этот порок сочетается с анэнцефалией. Время возникновения этого тяжелого уродства – 20—22 дни гестации. В большинстве случаев беременность прерывается спонтанным абортом, реже возможно рождение ребенка, погибающего в первые минуты или часы жизни.

— ***Миелошизис*** – грубые уродства головного и спинного мозга, обусловленные дефектом закрытия задней части нервной трубки. При этом вовлекается большая порция спинного мозга, и он представляется плоским, без кожного покрова. Время возникновения – не позже 24 дня гестации. Нередко имеется сочетание с миеломенингоцеле. Большинство детей рождаются мертворожденными.

— ***Черепно-мозговые грыжи*** возникают в результате выпадения содержимого полости черепа через врожденный дефект кости. По своим размерам они могут быть различные, от очень небольших (не больше лесного ореха) до огромных (больше головы новорожденного). Частота мозговых грыж в популяции новорожденных колеблется в довольно широких пределах – от 1 на 4 000 до 1 на 15 000 (Рис. 3.1-1, 3.1-2, 3.1-3).

Среди мозговых грыж выделяют три основных вида; время возникновения которых 22—26 дни гестации:

— ***Менингоцеле*** – мозговая грыжа, при которой через костный дефект происходит выпячивание только твердой и паутинной оболочек мозга. Возникшая полость заполняется спинномозговой жидкостью.

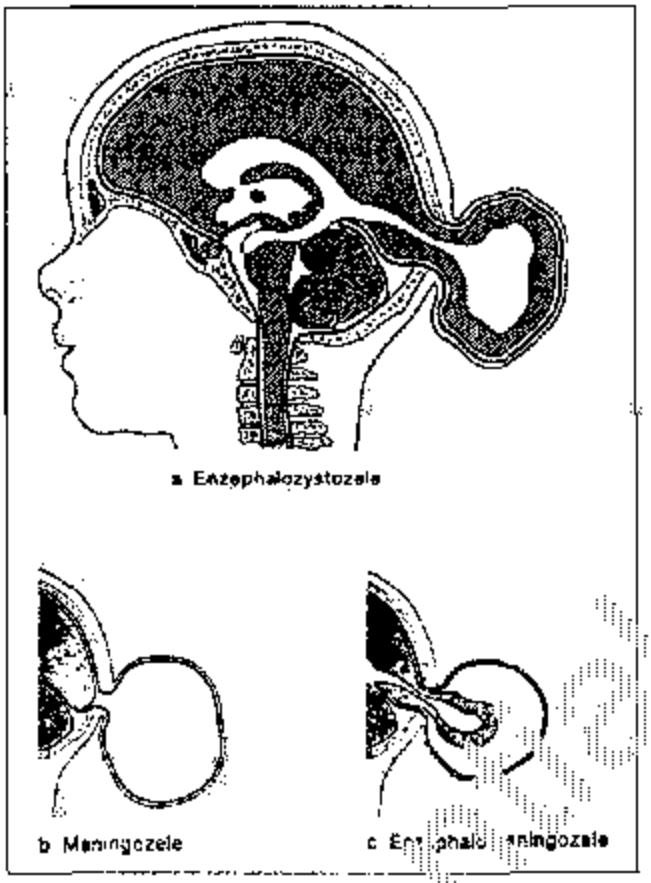


Рис. 3.1- 2. Формы энцефаломенингоцеле (M. Hertl, 1985)



Рис. 3.1- 3. Новорожденный с черепно-мозговой грыжей

— ***Энцефалоцеле*** – врожденное уродство в виде дефекта черепа и грыжевого выпячивания мозговой ткани (черепно-мозговая грыжа), обусловлено дефектом закрытия переднего конца нервной трубки. Чаще всего (70—80%) порок локализуется в затылочной области и сочетается с дисрафическими нарушениями, при которых в патологический процесс вовлекается мозжечок и средний мозг. В 50% случаев энцефалоцеле сочетается с гидроцефалией и тороколюмбальным менингоцеле. В грыжевой мешок, помимо мозгового вещества, вовлекаются желудочки мозга. При морфологическом исследовании обнаруживается эктопия нервных клеток, их дегенеративные изменения, аномалии сосудистой и ликворной систем. Время возникновения – не позже 26 дня гестации.

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

Грыжи обычно возникают в местах соединения черепных костей: между лобными, теменными, височными, затылочными костями. Величина грыжи зависит от величины костного дефекта.

Крупные мозговые грыжи сопровождаются грубыми неврологическими нарушениями (парезами, параличами, судорожными состояниями и др.). Возникающая при этом ликворея осложняется инфекционным процессом и служит непосредственной причиной смерти.

Диагноз мозговой грыжи не представляет трудностей, но распознавание отдельных форм требует дополнительных исследований (нейросонография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и др.). Лечение только оперативное.

— ***Спинномозговые грыжи*** – представляют собой дисрафические расстройства, возникающие в области спинного мозга и объединенные общим названием spina bifida. Под этим термином понимают дефект развития остистых отростков и дужек позвонков (spina bifida posterior), а также дефект развития тел позвонков (spina bifida anterior). Особо выделяют третью форму порока развития – менингомиелоцеле, при которой задерживается развитие участка спинного мозга на стадии желобка, и вместо спинного мозга разрастается plica medullo-vasculosa.

— ***Spina bifida*** по своей локализации может располагаться в различных отделах позвоночного столба. В связи с чем принято выделять шейную, грудную, поясничную и крестцовую. Spina bifida anterior чаще всего располагается в крестцовом отделе, и в грыжевом мешке определяются оболочки мозга. Spina bifida posterior имеет две формы: spina bifida cyctica и spina bifida occulta. Первая из них возникает в результате отсутствия остистых отростков и дужек. Если грыжевое выпячивание содержит лишь мозговые оболочки, то в этом случае речь идет о менингоцеле. Если же стенка грыжевого мешка состоит из измененных элементов задней части спинного мозга и полость грыжи представляется резко расширенной canalis centralis, речь идет о менингоцистоцеле.

— ***Миеломенингоцеле*** – спинномозговая грыжа, возникающая на 26 дне гестации в результате несмыкания задней пропорции нервной трубки. В 80% случаев локализуется в поясничной области, встречается с частотой 5:1000 новорожденных. В грыжевое выпячивание вовлекаются оболочки и спинной мозг, полость грыжи заполнена спинномозговой жидкостью. Спинной мозг недоразвит, отмечаются участки разрастания глии, центральный ка-

нал оказывается расширенным. Кожа вокруг грыжевого выпячивания обычно рубцово изменена, т.к. через врожденный дефект вытекает ликвор (ликворея). Спустя несколько дней или недель после рождения происходит увеличение размеров грыжи, застой ликвора и нарастают явления гидроцефалии с расширением субарахноидального пространства. Спустя 2—3 дня развивается вентрикулит.

Неврологические расстройства зависят от уровня нарушений спинного мозга (L_1-L_2, L_3-L_4, L_5-S_1, S_2-S_4). Они проявляются в виде двигательных расстройств (парезы, параличи, нарушение чувствительности, недержание мочи и др.). Летальный исход возможен в первые недели и месяцы жизни. У выживших детей имеется ряд тяжелых нарушений (параплегия, увеличенный размер головы, кифоз, сочетание с другими аномалиями развития). Лечение симптоматическое или хирургическое.

— ***Агенезия мозолистого тела*** обнаруживается при самых разнообразных уродствах мозга и изолированно. При агенезии на внутренней поверхности полушарий отсутствует поясная извилина, и борозды принимают радиальное положение, расходясь веером от той области, где должно находиться мозолистое тело. При частичном или полном отсутствии комиссуральной спайки вентрикулярная система в области III желудочка остается открытой. Время возникновения этого порока 11—12 неделя гестации. В случае изолированной агенезии мозолистого тела клиническая симптоматика может отсутствовать. У части пациентов на протяжении последующего развития могут отмечаться судороги, умственная отсталость и гидроцефалия. Нередко этот порок обнаруживается при хромосомных и генных дефектах (например, синдром трисомии – 8, 18; — синдром Смита-Лемми-Опитца).

2) Пороки развития конечного мозга, возникшие в результате его неразделения

К этой группе пороков могут быть отнесены: прозэнцефалия, голопрозэнцефалия и ателэнцефалия.

— ***Прозэнцефалия*** – врожденный порок, обусловленный неполным разделением мозгового пузыря на большие полушария.

— ***Голопрозэнцефалия*** – порок развития, при котором конечный мозг не разделен и представлен полусферой. Единственная вентрикулярная полость открыта и свободно сообщается с субарахноидальным пространством. Значительные изменения отмечаются и в промежуточном мозге. Базальные ядерные группы частично или полностью не разделены и смещены. Всегда отсутствуют обонятельные луковицы и тракты. Резко гипоплазирован гипокамп. Извилины крупные и неправильно размещены, нарушена цитоархитектоника коры. Считается, что этот порок развития возникает не позднее 5—6 недели гестации. Его возникновение является, по-видимому, следствием как недостаточного разделения конечного мозга, так и незакрытия краниального отдела медуллярной трубки. Все пороки, относящиеся к прозэнцефалической группе, обычно сопровождаются различными и нередко очень грубыми нарушениями строения лица и лицевого черепа (цебоцефалия, этмоцефалия, циклопия). В ряде случаев они встречаются (рис.3.1-4) при хромосомных заболеваниях (синдром трисомии 13,

синдромах 13q- и 18p). В популяции прозэнцефалия выявляется с частотой 1:16000. Аномалии других органов при этом пороке наблюдаются приблизительно в 75% случаев в виде врожденных дефектов сердца, скелета, мочеполового и желудочно-кишечного тракта и пр. В периоде новорожденности у детей часто возникают приступы апноэ, судороги, тонические спазмы, пойкилодерма. Нередко обнаруживается гидроцефалия.

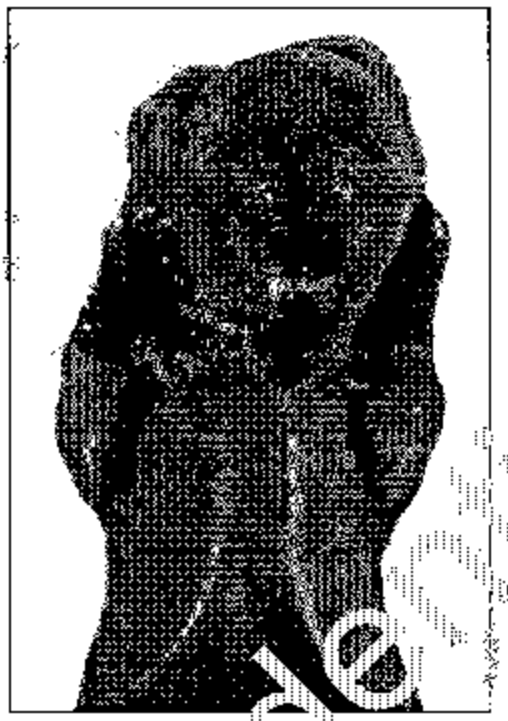


Рис. 3.1-4. Ци[illegible]ого врожденного кролика при аллокса[illegible]овом диабете матери
(из экспериментальных исследований автора)

— ***Ателэнцефалия*** проявляется отсутствием больших полушарий и подкорковых ядер головного мозга при сохранности черепа. Возникновение этого грубого порока наступает до 5 недели гестации.

К голопрозэнцефалии относится ряд других пороков развития, сопровождающихся полным отсутствием структур конечного мозга, диэнцефалических образований. В эту же группу входят смешанные пороки лица и переднего мозга.

Этиология голопрозэнцефалии часто связана с хромосомными аберрациями (трисомия 13—15; дилеция 13, трисомия 18 и др.).

3) Пороки развития вентрикулярной системы и субарахноидального пространства

К этой группе врожденных пороков головного и спинного мозга относят: синдром Денди-Уоркера, синдром Арнольда-Киари, врожденную гидроцефалию, гидроанэнцефалию и порэнцефалию.

Синдром Денди-Уоркера – порок развития, связанный с атрезией отверстий Люшка и Мажанди. Для него характерна триада морфологических признаков: внутренняя гидроцефалия, частичная или полная аплазия червя мозжечка и кистозное расширение IV желудочка. Нередко этот порок развития сочетается с другими аномалиями головного мозга: микро- и полигирией, агирией, пахиги-

рией, агенезией мозолистого тела, гетеротопией клеток коры в белое вещество. Время возникновения связывают с 15—17 неделей гестации, т.е. с критическим периодом формирования ликворных путей. В связи с чем синдром Денди-Уоркера нередко сопровождается и сообщающейся гидроцефалией.

— ***Синдром Арнольда-Киари.*** Среди дисрафических расстройств особое место занимает аномалия Арнольда-Киари, для которой свойственно сочетание гидроцефалии со spina bifida. Эта патология связывается с тем, что закладка спинного мозга в нижнем отделе срастается с задней стенкой позвоночного канала, и в процессе роста плода не происходит подтягивания нижнего отдела спинного мозга вверх. При этом продолговатый мозг и отчасти мозжечок втягиваются через большое затылочное отверстие в позвоночный канал. В крайних случаях нижняя часть продолговатого мозга обнаруживается на уровне III—IV шейных позвонков. В результате вклинения мозга в большое затылочное отверстие Люшки сдавливаются и ликвор может выходить из желудочковой системы только через отверстие Мажанди. Вместе с тем, из-за сдавления субарахноидальных пространств в окружности продолговатого мозга поступление ликвора от отверстия Мажанди к поверхности больших полушарий оказывается затрудненным, что и ведет к постепенно развивающейся гидроцефалии.

— ***Врожденная гидроцефалия*** – порок развития, в основе которого лежит чрезмерное накопление в вентрикулярной системе или в субарахноидальном пространстве спинномозговой жидкости и, как следствие, атрофии мозгового вещества. По своей этиологии врожденная гидроцефалия может быть результатом воздействия на ранние стадии эмбриогенеза различных тератогенных агентов, внутриутробной инфекции или является наследственной патологией (сцепленной с Х-хромосомой). Частота порока – 0,5:1000 новорожденных.

Выделяют три патогенетических механизма возникновения врожденной гидроцефалии:

— Избыточная продукция и накопление ликвора вследствие воспалительных заболеваний мозга и его оболочек;

— Нарушение процессов резорбции ликвора;

— Препятствия на пути движения ликвора. Окклюзия может возникать в различных участках желудочковой системы и субарахноидальных пространств мозга: окклюзия одного или обоих отверстий Монро, блокада полости III желудочка, стеноз или окклюзия сильвиева водопровода, окклюзия отверстий IV желудочка, нарушение проходимости субарахноидальных пространств. В большинстве случаев наступает изоляция боковых желудочков мозга от спинального субарахноидального пространства, и в результате происходит расширение боковых желудочков и III желудочка. Эти ситуации расцениваются как несообщающиеся или закрытые (внутренние) формы гидроцефалии. В случае отсутствия окклюзии речь идет о сообщающейся или открытой (наружной) форме гидроцефалии, при которой сохраняется связь с субарахноидальным пространством спинного мозга. Для внутренней гидроцефалии характерно накопление жидкости в боковых желудочках, а при наружной водянке – в субарахноидальном и субдуральном пространствах.

В клинических проявлениях на первый план выступают: увеличенный размер головы, расхождение швов и истончение черепных костей, выбухание родничков, несоответствие между размерами лицевого и мозгового черепа. Следует

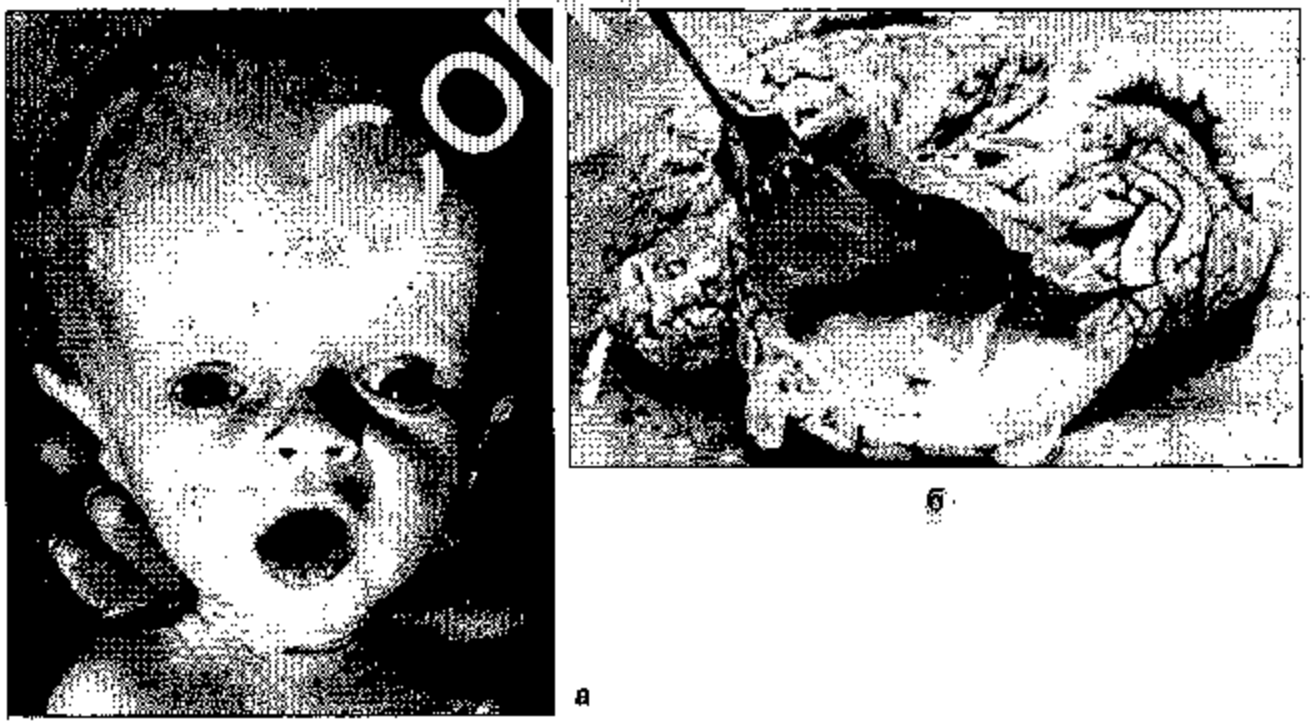
иметь в виду, что у новорожденных детей размер головы может быть не изменен, но желудочковая система расширена за счет атрофии белого вещества больших полушарий. При врожденной гидроцефалии в отличие от приобретенной обнаруживаются грубые изменения цитоархитектоники (недостаточная дифференцировка нейронов коры, кора представлена беспорядочно расположенными клетками разной степени дифференцировки и др.). В то же самое время клинические проявления врожденной гидроцефалии в значительной мере зависят от ее форм:

— при гидроцефалиях, обусловленных папилломами сосудистых сплетений в боковых желудочках мозга, характерно довольно острое течение с момента рождения;

— при гидроцефалиях, связанных с врожденным токсоплазмозом, увеличение окружности головы начинается в первые дни и недели жизни, и к 2—7 месяцам жизни окружность головы превышает возрастную норму на 4—8 см. Явления спастического тетрапареза наступают рано – к 2 месяцам жизни;

— при гидроцефалиях, связанных с окклюзией отверстий IV желудочка (отверстия Мажанди и Люшка), патологический процесс возникает внутриутробно (на 5—6 месяце гестации) и обнаруживается уже при рождении ребенка;

— гидроцефалии, обусловленные окклюзией сильвиева водопровода, являются самой тяжелой формой, обнаруживаемой при рождении. Уже в первые дни жизни наблюдается значительное увеличение окружности головы, расхождение всех черепных швов, истончение их краев, напряжение родничков и набухание подкожных вен головы (рис. 3.1-5). Как правило, обнаруживается грубая неврологическая симптоматика в виде выраженного тетрапареза, псевдобульбарного паралича, атрофии зрительных нервов, внутричерепной гипертензии (> 250 мм водного столба). При аутопсии большие полушария мозга предстают двумя растянутыми мешками. Извилины больших полушарий уплощены, обонятельные тракты и зрительные нервы истончены, подкорковые ядра уплощены и др.



а б

Рис. 3.1 -5. Ребенок с врожденной внутренней гидроцефалией (а) и его головной мозг (б)

— при гидроцефалиях, связанных с окклюзией сильвиева водопровода в результате гипоксически-травматических повреждений, неврологическая симптоматика проявляется по мере нарастания внутричерепной гипертензии. По мере нарастания водянки и прогрессирующей атрофии мозга появляются пирамидные расстройства, а в последующем — явления нижнего парапареза и спастической диплегии. Постоянно присутствующими симптомами при окклюзии сильвиева водопровода являются симптом Грефе и симптом «заходящего солнца».

При сообщающейся форме гидроцефалии часто происходит спонтанная компенсация патологического процесса. Имеется определенная зависимость тяжести остаточных явлений от интенсивности и продолжительности внутричерепной гипертензии. Чем активнее и продолжительнее оказывается гипертензия, тем тяжелее потери мозгового вещества за счет атрофии. Если гидроцефалия компенсируется рано и увеличение окружности головы не превышает 5 см, то исход заболевания может быть относительно благоприятным и развитие ребенка может соответствовать возрасту. В тех ситуациях, где рост окружности головы превышает 5—10 см, возможность возникновения грубых остаточных психоневрологических расстройств довольно велика (около 40%). Среди них задержка психомоторного развития, спастический тетрапарез, атонически-астатическая форма ДЦП, атаксия, эпилептический синдром, атрофия зрительного нерва и пр.

Лечение врожденной гидроцефалии в значительной мере определяется не только этиологией заболевания, но и активностью патологического процесса. В тех случаях, когда в возникновении гидроцефалии основная роль принадлежит инфекции (менингоэнцефалит, токсоплазмоз) терапия носит противовоспалительный характер, при опухолевых процессах гидроцефалия требует нейрохирургического вмешательства. В случае гипоксически-травматических повреждений с возникновением острой внутричерепной гипертензии консервативное лечение включает: внутримышечные инъекции 25% раствора сернокислой магнезии из расчета 0,2 мл на 1 кг массы тела ребенка, пероральный прием диакарба (не более 50 мг/сутки), повторные спинномозговые пункции с выпусканием 10—30 мл ликвора. При окклюзионных формах гидроцефалии используют различные методы хирургического вмешательства, в основе которых создание окольных путей оттока ликвора в подпаутинное пространство или в другие полости тела. В последние годы отдается предпочтение применению клапанных систем для отведения ликвора из желудочков мозга в кровяное русло или в брюшную полость (операция вентрикуло-артериального или вентрикуло-перитонеального шунта). Исход заболевания во многом определяется тяжестью первоначальных изменений мозга, уровнем внутричерепной гипертензии и ее продолжительностью, а также временем начала и эффективностью терапии. При всех клинических ситуациях у больных с врожденной гидроцефалией имеются те или иные отклонения в психоневрологическом развитии (задержка развития, двигательные расстройства, судороги и пр.). При сочетании врожденной гидроцефалии с другими пороками развития тяжесть последствий усугубляется (20).

Гидранэнцефалия – порок развития, при котором полностью или почти полностью отсутствуют большие полушария мозга при сохранности костей свода черепа и кожных покровов головы. Окружность головы может быть обычной и несколько увеличенной. Полость черепа заполнена ликвором. Сохранными остаются продолговатый мозг и мозжечок, в то время как средний мозг представлен рудиментарными остатками. Порок связывают с нарушениями кровоснабжения мозга на ранних этапах эмбриогенеза с последующей резорбцией. Не ис-

ключается, что гидранэнцефалия является крайней степенью гидроцефалии. В пользу этого предположения могут служить такие находки как стеноз или атрезия сильвиева водопровода. Порок может быть совместим с жизнью из-за сохранности стволовых структур, смерть наступает при присоединении инфекции.

Порэнцефалия – представляет собой врожденный дефект в виде полостей в ткани конечного мозга, сообщающихся с желудочковой системой и субарахноидальным пространством. Снаружи полость прикрыта мозговыми оболочками, внутри – выстлана эпендимой. При ложной порэнцефалии полость возникает вторично как результат некроза мозговой ткани после инсульта или травмы (Рис. 3.1-6).

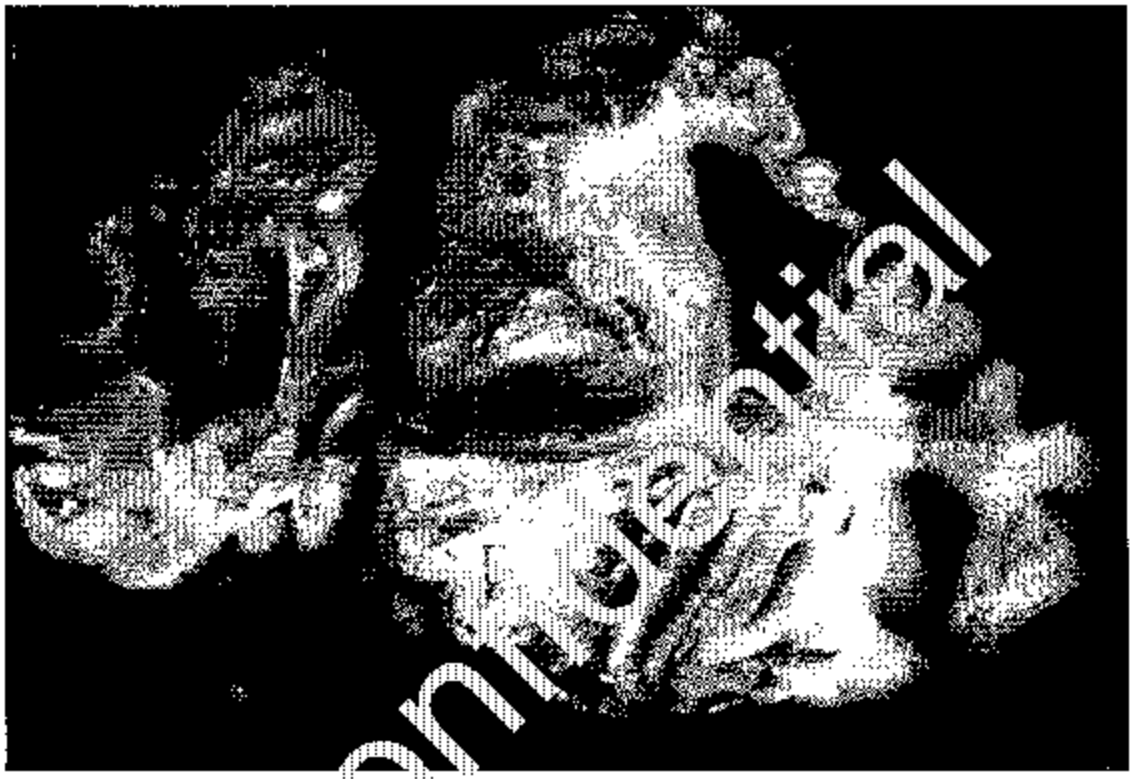


Рис. 3.1- 6. Порэнцефалия

4) Порок развития обонятельного анализатора

Аринэнцефалия – порок развития, возникающий на 6 неделе гестации, когда от telencephalon отделяется закладка обонятельных нервов. В результате вместо двух полушарий большого мозга образуется единый telencephalon, не разделенный на левое и правое полушарие, с единым обширным желудочком. При этом обнаруживается аплазия обонятельных луковиц, борозд, трактов и пластинок. Иногда нарушается и центральный отдел обонятельного анализатора. Этот порок почти всегда сочетается с резко выраженной внутренней гидроцефалией, с аномалией развития промежуточного мозга и подкорковых ядер, зрительных бугров, полосатых тел. При этом образуется один глаз (циклопия), содержащий два хрусталика и 2 соска зрительных нервов. Аринэнцефалон встречается в виде изолированного порока, а чаще входит в симптомокомплекс ряда хромосомных и генных синдромов (синдромы Патау и Меккеля). Частота порока довольно высока — 1: 2500 новорожденных. Дети с аринэнцефалией нежизнеспособны и обычно погибают в течение первой недели жизни.

5) Пороки развития конечного мозга, обусловленные нарушениями миграции и дифференцировки нервных клеток

К этой группе врожденных пороков развития мозга относят: шизэнцефалию, пахигирию, полимикрогирию, лиссэнцефалию, улегирию, нейрональную гетеротопию.

Шизэнцефалия относится к тяжелым кортикальным уродствам. Она проявляется сложной агенезией части церебральной стенки или ее расщеплением. Порок возникает не позже конца 2 месяца гестации. У детей шизэнцефалией обычно наблюдаются тяжелые судороги, диагностируется спастика и грубая задержка неврологического развития. Возможны менее тяжелые или односторонние формы шизэнцефалии, которые иногда описывают как «семейная порэнцефалия». При этом в клинической картине обнаруживается гемипарез и судороги.

Пахигирия (или макрогирия) – анатомическая аномалия, при которой обнаруживается утолщение ряда извилин мозга, отсутствие вторичных и третичных извилин и уменьшенное образование корковых слоев (не более 4). Пахигирия может быть распространенной или ограниченной какой-либо зоной мозга или его долей. Крайней степенью пахигирии является [illegible], когда извилины отсутствуют полностью. При морфологическом исследовании серое вещество головного мозга имеет дефектное развитие, белое вещество представлено в виде тонкого слоя, отмечается гетеротопия нервных клеток. Нервные клетки имеют незрелый вид и далеко отстоят друг от друга, их ядра оказываются увеличенными по отношению к объему клетки, цитоплазма обеднена веществом Ниссля. Пахигирия обычно сочетается с такими аномалиями как гетеротопия серого вещества полушарий, краевой и перивентрикулярный глиоз, уменьшение клеток Пуркинье в мозжечке и др. Время возникновения этой врожденной аномалии 3—5 месяц гестации, совпадающий с фазой активной миграции нервных клеток. Возможна комбинация пахигирии с лиссэнцефалией. Клиника пахигирии выражается в задержке неврологического развития, мышечной гипотонии и в последующем появлении спастических двигательных расстройств.

Микрогирия и полимикрогирия (или полимикрогирия) – порок развития головного мозга, при котором извилины конечного мозга являются мелкими и неправильно расположенными. Обычно микрогирия обнаруживается с двух сторон и сопровождается нарушениями послойного строения коры. Серое вещество в аномальных извилинах не имеет четкого разделения на слои и количество их не превышает 2—4. Нервные клетки аномальны по своему строению. Микрогирия нередко сочетается с другими врожденными аномалиями головного мозга, особенно с хромосомными и врожденными пороками развития. Вторичная микрогирия может наступать вокруг порэнцефалических полостей и атрофических процессов. Анатомический дефект связывают с нарушением процессов миграции (20—24 неделя гестации). Клинические проявления характеризуются общей слабостью, тяжелой гипотонией, судорогами. В других случаях у больных детей имеется и целый ряд иных расстройств (гепатомегалия, множественные кортикальные кисты в коре почек и др.). Полимикрогирия может сочетаться с цитомегаловирусной инфекцией или аномалией сосудов, а также с синдромом Целльвегера (Рис. 3.1-7).

Лиссенцефалия (агирия) – врожденный порок, при котором уменьшено количество или отсутствуют вовсе борозды и извилины, а также послойная архитектоника коры больших полушарий головного мозга. В белом веществе находят очаги клеток, по морфологическим признакам относящиеся к III слою коры. Нередко агирия является одним из признаков множественных уродств. Продолжи-



Рис. 3.1-7. Улегирия в сочетании с гидроцефалией

тельность жизни таких детей не более 1 года. Неврологические нарушения выявляют вскоре после рождения в виде микроцефалии, мышечной гипотонии, тяжелых судорог, массивных миоклонических спазмов с гипсаритмическим характером ЭЭГ. В последующем диагностируется задержка психомоторного развития. Время возникновения лиссэнцефалии — не позднее, чем 3—й месяц гестации.

Нейрональная гетеротопия относится к врожденным порокам развития, связанных с нарушениями процессов миграции нервных клеток в эмбриональном периоде (5 месяц гестации). При гистологическом исследовании мозга в белом его веществе обнаруживают островки серого вещества. Этот порок находят при многих врожденных синдромах. На его основе у выживших детей в последующем может возникать интеллектуальная недостаточность, а также нейрофиброматоз и мышечная дистрофия.

6) Множественные пороки развития при хромосомных заболеваниях

Хромосомные заболевания, как правило, сопровождаются множественными врожденными аномалиями, среди которых особенно часто встречаются дефекты развития головного мозга. При этом новорожденные дети отличаются низкой жизнеспособностью и погибают в первые часы или дни жизни от присоединения интеркурентных заболеваний (21). В тех же случаях, когда врожденные дефекты оказываются совместимыми с жизнью, последующее физическое и нервно-психическое развитие у них протекает с грубыми отклонениями от нормы. Чаще всего речь идет об умственной и физической отсталости (22).

К хромосомным синдромам относятся следующие:

— ***Синдром трисомии 8*** с предположительной частотой 1:50 000 новорожденных. Для детей характерно: измененная форма черепа с выступающим

лбом, диспластичные уши, высокое небо, расщепление твердого неба, длинное узкое туловище, узкий таз, ***spina bifida, гидроцефалия.*** При специальных исследованиях или на секции могут быть выявлены порок сердца и почек, агенезия мозолистого тела.

— ***Синдром трисомии 9*** характерен наличием множественных дефектов развития: пренатальной гипоплазией, измененной формой черепа, низко расположенными ушами, крупным носом, энофтальмом, черепно-лицевым дисморфизмом, вывихами тазобедренных и коленных суставов, гипоплазией полового члена и мошонки, крипторхизма, ***гидроцефалии***. При специальных исследованиях могут быть выявлены: пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки, незаращение артериального протока), ***дефекты развития мозжечка, кисты, расширение IV желудочка мозга***, пороки развития почек.

— ***Синдром Патау*** (трисомия 13), частота которого составляет 1:5000 новорожденных. В клинической картине: ***микроцефалия или гидроцефалия***, микрофтальмия, колобома радужки, расщепление мягкого и твердого неба, полидактилия, деформация костей и стоп. Возможны аномалии мошонки, крипторхизм, у девочек – двурогая матка. Наряду с этим может обнаруживаться дефект межжелудочковой перегородки, декстрапозиция сердца и др. (Рис. 3.1-8).

— ***Синдром Эдвардса*** (синдром трисомии 18) встречается с частотой 1:7000 новорожденных. Для него характерен симптомокомплекс: ***микроцефалия***, микрофтальмия, колобома радужки, косолапость, дефекты межжелудочковой перегородки, комбинированные пороки сердца, атрезия пищевода, сращение или удвоение почек и др. У новорожденного низкая масса тела, слабый крик.

— ***Синдром Дауна*** (синдром трисомии 21), наиболее часто встречаемое хромосомное заболевание, его частота 1:700 новорожденных. Характерен специфический фенотип: брахицефалия, косой разрез глаз, эпикант, гипертелоризм, макроглоссия, измененная форма ушных раковин, широкие и короткие кисти рук (короткопалость), поперечная борозда на ладони. Нередко обнаруживается врожденный порок сердца, гипоспадия, атрезия заднего прохода. У детей имеется склонность к воспалению слизистых оболочек (конъюнктивит, блефарит, стоматит, гингивит, энтерит и др.). Изменения неврологического статуса сводятся к ***задержке психомоторного развития, мышечной гипотонии,*** разболтанности суставов и отсутствию поствращательного нистагма (Рис. 3.1-9, 10, 11).

— ***Синдром трисомии 22*** характерен рядом фенотипических особенностей: ***микроцефалия,*** «клювовидный» нос, низко расположенные ушные раковины, расщепление мягкого и твердого неба, пороки развития глаз (колобома радужки, персистирующая зрачковая мембрана и др.), крипторхизм. При специальном исследовании обнаруживаются пороки сердца и почек.

— ***Синдром триплоидии*** характерен наличием множественных дефектов развития: пренатальной гипоплазией, низко расположенными ушами, расщеплением мягкого и твердого неба, верхней губы, колобомы радужки, гипертелоризмом и ***гидроцефалией***. Возможны: ***спинномозговые грыжи, порэнцефалии, гипоплазия мозжечка, агенезия мозолистого тела***.

— ***Синдром частичной трисомии 4p*** характеризуется широким фенотипическим полиморфизмом: пренатальная гипотрофия, ***микроцефалия,*** по-

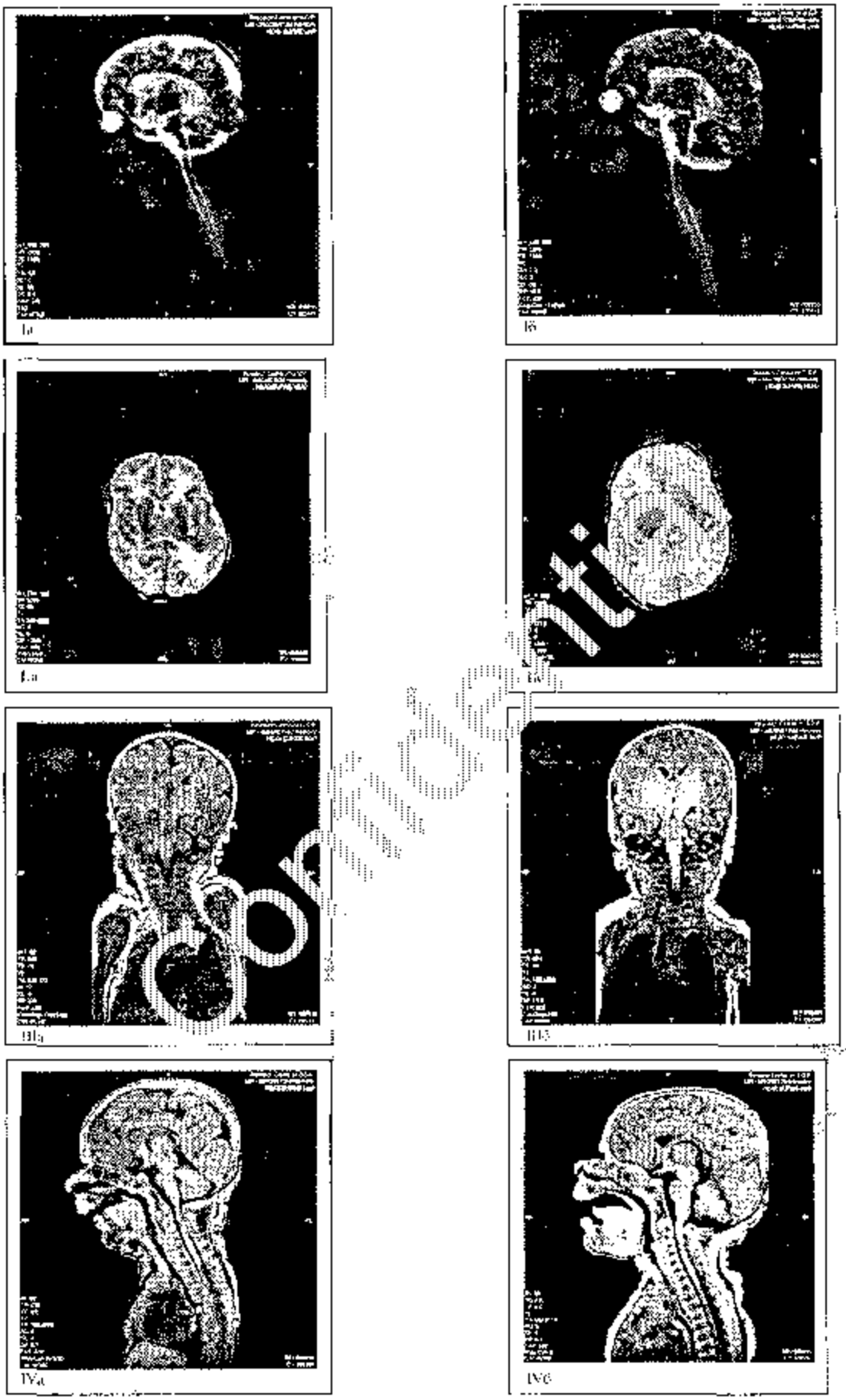


Рис. 3.1-8. Врожденные дефекты головного мозга у ребенка с синдромом трисомии 13 (магнитно-резонансная томография)



Рис. 3.1-9. Новорожденный с болезнью Дауна

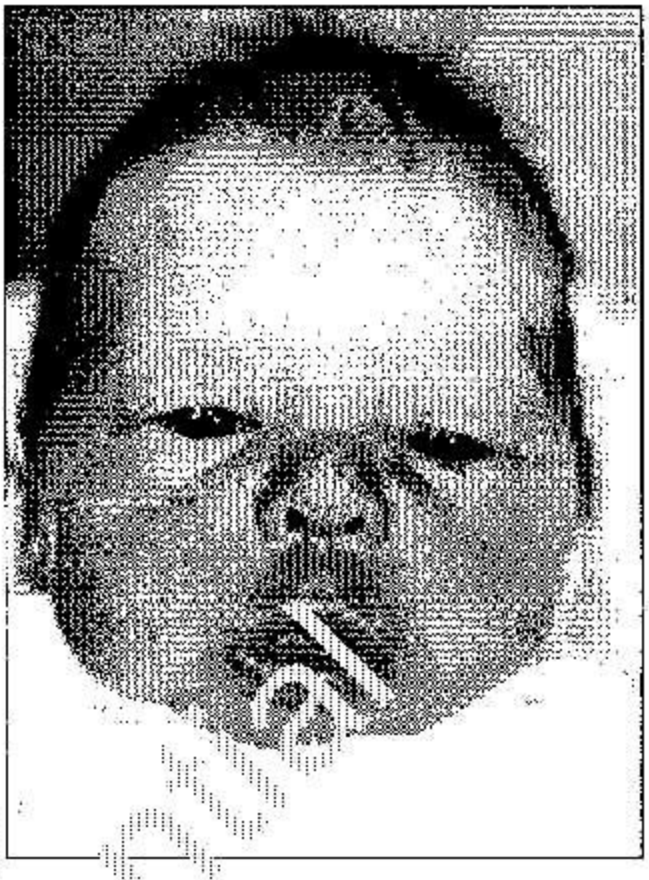
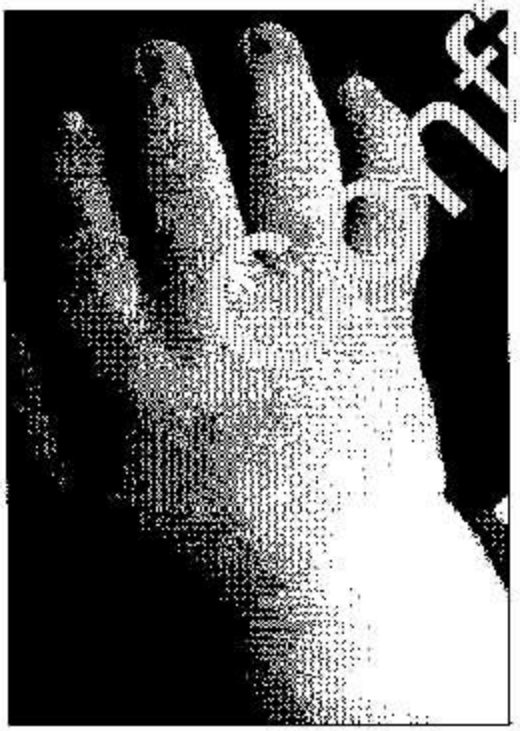
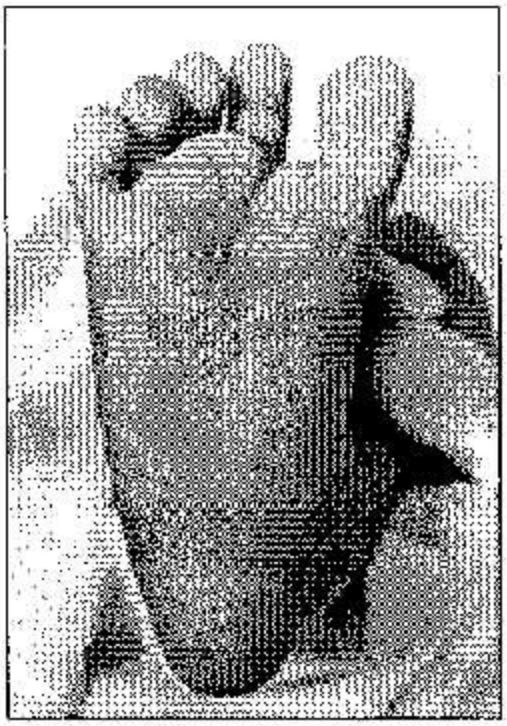


Рис. 3.1-10. Новорожденный с болезнью Дауна. Фенотипическое сходство детей от разных матерей



а



б

Рис. 3.1-11. Малые аномалии развития у ребенка с болезнью Дауна:

а – короткопалость

б – сандалевидная щель

роки развития лица (анофтальмия, широкие густые брови, гипертелоризм, приплюснутый нос), короткая шея, низкий рост волос, контрактуры коленных суставов. При специальных исследованиях обнаруживаются пороки сердца, желудочно-кишечного тракта, головного мозга.

— ***Синдром частичной трисомии 4q*** проявляется в виде характерного симтомокомплекса: ***микроцефалия***, гипертелоризм, микрофтальмия, утолщенная спинка носа, короткая шея, косолапость, пупочная грыжа и др.

— ***Синдром частичной трисомии 10q*** характерен наличием: ***микроцефалии***, птозом, микрофтальмией, блефарофимозом, расщеплением твердого неба, микрогнатией, короткой шеей, повышенной гибкостью суставов. При специальных исследованиях могут быть обнаружены: атрофия зрительных нервов и катаракта.

— ***Синдром частичной трисомии 11q*** характерен: пренатальной гипоплазией, расщеплением твердого неба, ***спинномозговыми грыжами,*** гипоплазией полового члена, пороками сердца и других внутренних органов, выявляемых на секции.

— ***Синдром «кошачьего глаза»*** относится к редкой патологии, для него характерно наличие пренатальной гипотрофии, микрофтальмии, полидактилии, дисплазии тазобедренных суставов, атрезии заднего прохода, пороков сердца, почек и головного мозга (***агенезия мозолистого тела***).

— ***Синдром Вольфа-Хиршхорна (4p-)*** характеризуется наличием ***микроцефалии***, экзофтальма, гипертелоризма, «клювовидным» носом, микрогнатией, расщеплением верхней губы и твердого неба, гемангиомами кожи, пороками сердца, почек, желудочно-кишечного тракта и ***головного мозга***.

— ***Синдром 5p-*** (синдром «кошачьего крика») проявляется пренатальной гипотрофией, ***микроцефалией***, микрогнатией, короткой шеей, гипертелоризмом, узким «птичьим лицом». У выживших детей грубая задержка психомоторного развития.

— ***Синдром 9p-*** характеризуется измененной формой черепа, косым разрезом глаз, эпикантусом, пороской переносицей, пороками развития почек и головного мозга.

— ***Синдром 11q-*** включает в свой симптомокомплекс: пренатальную гипотрофию, ***микроцефалию*** и малые аномалии развития (эпикант, гипертелоризм, косой разрез глаз, низко расположенные уши).

— ***Синдром 13q*** (синдром Орбели) характеризуется пренатальной гипотрофией, ***микроцефалией,*** микрогнатией, микрофтальмией, гипертелоризмом, эпикантом, высоким небом, гипоплазией полового члена. На секции находят пороки развития сердца и головного мозга (***аринэнцефалия, гипоплазия мозжечка***).

— ***Синдром частичной моносомии по хромосоме 18p*** характерен комплексом аномалий: ***микроцефалией***, гипертелоризмом, птозом, эпикантом, короткой шеей, крупными деформированными ушами, расщеплением твердого неба, клинодактилией.

— ***Синдром частичной моносомии по хромосоме 18q*** характерен ***микроцефалией,*** гипертелоризмом, энофтальмом, высоким небом, атрезией слуховых проходов, «ушами сатира», колобомой радужки, спонтанным нистагмом, «карпьим ртом», расщеплением мягкого неба, гипоспадией, крипторхизмом.

Для облегчения дифференциальной диагностики при первом осмотре новорожденного с множественными врожденными пороками могут быть использованы как ориентиры особенности фенотипического портрета, а именно характерное сочетание видимых симптомов. Так, например, сочетание гидроцефалии с гипоплазией полового члена (синдром трисомии 9), гидроцефалии с микрофтальмией (синдром Патау), гидроцефалии с расщеплением мягкого и твердого неба (синдром триплоидии), «клювовидного» носа с пороками глаз (синдром трисомии 22, синдром Вольфа-Хиршхорна), «уши сатира», «карпьего рта» и атрезии ануса (синдром частичной моносомии 18q), «птичьего» лица и «кошачьего» крика (синдром 5p-) и др. Для новорожденных с хромосомными заболеваниями весьма характерно сочетание таких признаков как пренатальная гипоплазия и микроцефалия.

7) Пороки развития головного и спинного мозга при врожденных синдромах, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу

— ***Синдром Меккеля*** сопровождается множественными пороками развития. Частота – 1:50000 рождений. Основными клиническими проявлениями служат: затылочная черепно-мозговая грыжа (затылочное энцефалоцеле); микроцефалия, вплоть до анэнцефалии, гипоплазия мозжечка, гипоплазия (агенезия) мозолистого тела, аринэнцефалия, реже неразделение конечного мозга на полушария; полидактилия, пороки сердца и крупных сосудов; гипоплазия полового члена у мальчиков, двурогая матка и атрезия влагалища у девочек.

— ***Синдром Ноя-Лаксовой-Повиликовой*** – множественный врожденный порок развития, включающий аномалии центральной нервной системы (микроцефалия, лиссэнцефалия, гипоплазия мозжечка, агенезия мозолистого тела, неполное развитие структур крыши IV и III желудочков; аринэнцефалия), гипоплазию легких, половых органов (гипоплазия) и ихтиоз. Больные имеют своеобразный внешний вид: маленькая голова со скошенным лбом, гипертелоризм, широкая спинка носа, низко расположенные ушные раковины, резко укороченная шея, деформация верхних конечностей с атрофией мышц, отек подкожной сетчатки.

— ***Синдром Смита-Лемми-Опитца*** – множественный порок развития, для которого характерны: микроцефалия и пороки головного мозга (гипоплазия лобных долей, гипоплазия мозолистого тела, гидроцефалия, пороки мозжечка и спинного мозга), пороки сердца, синдактилия и гипоспадия. Внешний вид новорожденного своеобразен: короткий нос с вывернутыми ноздрями, эпикант, косоглазие, расщелина неба.

— ***Синдром Цельвегера*** – врожденный порок развития, сочетающийся со своеобразным внешним видом (одутловатое лицо, высокий выступающий лоб, широкое переносье, гипоплазия надбровных дуг), мышечной гипотонией и затрудненным актом глотания. Пороки головного мозга включают: полимикрогирию, очаговую или тотальную лиссэнцефалию, аномалии мозолистого тела. Микроскопически удается обнаружить гипоплазию аммоновых рогов и зубчатой фасции, гипоплазию ретикулярной формации, избыточное накопление липидов в клетках глии, преимущественно в астроцитах. Наряду с этим могут выявляться пороки сердца (коарктация аорты, открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки).

— ***Кампомелический синдром*** (синдром «изогнутых конечностей») характеризуется аномалиями скелета (изогнутые кости голени), лица (западающая спинка носа, гипертелоризм, расщелина неба, микрогения) и поражений внутренних органов. У новорожденных обычно возникает дыхательная недостаточность. Чаще других встречаются пороки головного мозга: аринэнцефалия, гидроцефалия, лиссэнцефалия.

— ***Мозго-глазо-лице-скелетный синдром*** (или COFS) характерен пренатальной гипоплазией, микрофтальмией, пороками мозга (микроцефалия, внутренняя гидроцефалия, атрофия зрительных нервов, агенезия мозолистого тела, гипоплазия верхних теменных извилин, гипокампа, зрительных трактов, хиазмы и микрогирия базилярной поверхности лобных долей). Своеобразность лица состоит в сочетании скошенности лба, крупных ушных раковин, эпиканта, ретро- и микрогении. К аномалиям скелета относят кифоз и сколиоз.

Синдромы, наследуемые по аутосомно-доминантному типу

— ***Синдром Апера*** характерен наличием краниостеноза и своеобразного типа лица (башенная форма черепа, уплощение орбит, экзофтальм, гипертелоризм, антимонголоидной разрез глаз, широкий корень носа), синдактилией рук и ног, пороками сердца и крупных сосудов. Пороки головного мозга встречаются часто: внутренняя гидроцефалия, аплазия или гипоплазия мозолистого тела. При микроскопическом исследовании тканей головного мозга обнаруживается стертость шестислойного строения коры, выпадение нейронов, эктопия клеток коры мозжечка в белое вещество.

Синдромы с неустановленным типом наследования

— ***Синдром Гольденхара*** характеризуется сочетанием пороков развития глаз, ушей и позвоночника (окулоаурикуловертебральная дисплазия). К наиболее частым поражениям глаз относят эпибульбарный дермоид или меродермоид, к поражениям ушей – гипоплазию и деформацию ушных раковин, к поражениям скелета – расщепление I шейного позвонка с затылочной костью. Пороки нервной системы могут включать гидроцефалию, являющуюся следствием миеломенингоцеле или стеноза сильвиева водопровода, аринэнцефалию.

— ***Синдром Ланге*** характерен сочетанием пороков развития головы и лица (маленькая голова, густые сходящиеся на переносье брови, длинные ресницы, небольшой нос с вывернутыми ноздрями, диспластичные ушные раковины, гипертрихоз головы и туловища), головного мозга и почек (гидронефроз). Среди пороков головного мозга могут быть: двусторонняя аплазия оперкулярных отделов лобных долей, отсутствие роландовой борозды, гипоплазия пирамид обонятельного мозга, зрительных нервов, верхних височных извилин, аплазия или гипоплазия мозолистого тела.

— ***Синдром Рубинштейна-Тейби*** характеризуется сочетанием дисплазии лица и аномалий развития пальцев. Внешний вид детей своеобразен: невысокий лоб, низкий рост волос, широкая спинка носа, клювовидный нос, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глазных щелей, эпикант, высокое небо. Ногтевые фаланги первых пальцев резко расширены и искривлены. Нередко обнаруживается лордоз, кифоз, сколиоз, а также пороки почек (удвоение, гидронефроз и др.). Часто отмечается агенезия мозолистого тела.

Факторы, нарушающие внутриутробное развитие головного и спинного мозга

Врожденные дефекты головного и спинного мозга, связанные с тератогенными воздействиями

Тератология изучает аномальное развитие плода и стремится выяснить причины и механизмы патологического развития. В качестве ***тератогена*** может выступать вещество или физический агент, нарушающий структурное или функциональное развитие. При этом ***тератоген*** действует однократно или же в течение всего внутриутробного периода и приводит к врожденным дефектам (23,24,25,26,27,28). Среди факторов, принимающих участие в тератогенезе человека, выделяют пять групп:

- **Первая группа.** Медикаментозные средства, используемые во время беременности: талидомид, андрогенные гормоны (особенно производные 19-норстероидов), тетрациклин, аминоптерин, диэтилстильбестрол, изотретион и др. (24).
- **Вторая группа.** Метаболические дисфункции у беременных женщин: сахарный диабет, недостаточность йода, гипер[illegible]аланинемия, голодание.
- **Третья группа.** Физические факторы окружающей среды: иррадиация, полихлоринбифенилы, метилмеркурий.
- **Четвертая группа.** Вещества, добровольно принимаемые или вдыхаемые внутрь: курение сигарет, алкоголь, наркотики.
- **Пятая группа.** Материнские инфекции: сифилис, краснуха, цитомегалия, токсоплазмоз, вирус иммунодефицита человека (см. Главу 6).

Согласно статистическим данным приблизительно 1 из 400 живорожденных детей имеют уродства, обусловленные тератогенными веществами. Более того, считают, что тератогены могут быть причиной приблизительно 10% всех врожденных дефектов («Birth defect»). При систематике врожденных нарушений развития большое значение придается месту и времени повреждения, а также характеру вредного воздействия. Место повреждения может быть различным, т.к. существует иерархия построения организма в процессе эмбриогенеза. В качестве нарушений на клеточном уровне могут быть хромосомные дефекты – геномные и хромосомные мутации. Субклеточные нарушения находятся в молекулярно-биологической сфере. При этом основную роль играют точечные мутации, приводящие к генным болезням. Время повреждения может быть различным: в прогенезе, бластогенезе, эмбриогенезе или фетогенезе (29).

В настоящее время общепризнанными являются шесть принципов тератологии, предложенные Вильсоном (24), для объяснения действия структурных или функциональных тератогенов.

- ***Первый принцип тератологии*** состоит в том, что чувствительность к тератогену зависит от генотипа и взаимодействия между генотипом и факторами окружающей среды. Тератогенная дифференциация основывается на генетической чувствительности и может быть результатом полигенного или моногенного наследования. Генетическая вариабельность к действию потенциальных тератогенных агентов проявляется в том, что плод с

низким уровнем фермента эпоксид-гидролазы бывает более склонен к манифестации фетального синдрома, чем обладающий более высоким уровнем активности фермента. На этой основе становится понятным, почему при одних и тех же вредных воздействиях на беременных женщин не у всех наступают тератогенные дефекты плода.

- ***Второй принцип тератологии*** состоит в том, что степень чувствительности к тератогену обусловлена стадией внутриутробного развития, т.е. временной незащищенностью эмбриона и плода. В течение первых 2-х недель жизни эмбрион относительно резистентен к тератогенным повреждениям. Возникающие большие повреждения ведут к его гибели, выжившие эмбрионы обычно в последующем манифестируют органонеспецифические аномалии. В периоде 2—8 недель развития, когда идет бурный органогенез, чувствительность к тератогенам максимальна (!). В случае тератогенного воздействия на следующие этапы развития нарушается только процесс роста эмбриона или же размер тех или иных органов.
- ***Третий принцип тератологии*** состоит в том, что тератогенные агенты имеют специфические механизмы действия на развивающиеся клетки и ткани. Тератоген может действовать благодаря генной мутации, хромосомной поломке, энзимным нарушениям и приводить к гибели клетки, уменьшению клеточного деления и аномалиям внутриклеточной активности, возникновению диспропорций клеточной миграции и пр.
- ***Четвертый принцип тератологии*** состоит в том, что финалом ненормального развития (Рис.3.1-12) может быть смерть, уродства, задержка роста и функциональные расстройства. Степень выраженности тератогенной манифестации зависит от стадии эмбриогенеза, на которой происходит воздействие тератогена (см. Главу 1).
- ***Пятый принцип тератологии*** состоит в том, что тератогены окружающей среды оказывают разное влияние на развивающуюся ткань, тератогенный эффект зависит от природы агента. Некоторые из них бывают более тератогенны, чем другие.
- ***Шестой принцип тератологии*** свидетельствует о значимости дозы тератогена, степень тяжести аномалий развития возрастает с увеличением дозы. Малая доза может оказать незначительный эффект или его отсутствие. Средняя доза может вести к органоспецифическим повреждениям и уродствам. И, наконец, высокая доза способствует летальному исходу.

Среди тератогенов, обладающих достоверным повреждающим воздействием на эмбрион и плод выделяют следующие:

— **Ионизирующая радиация**. Известно, что доза радиации более 50 раз представляет значительный риск для плода. При облучении в сроки менее 2-х недель гестации действует принцип «все или ничего»: смерть (спонтанный выкидыш) или нормальный плод. При радиационном воздействии на 2—18 неделях гестации могут возникать задержки внутриутробного развития и последующая умственная отсталость, сопровождающаяся микроцефалией, микрофтальмией и катарактой. При облучении беременной после 18 недели гестации у плода возможно возникновение состояния, похожего на радиационную болезнь взрослых (потеря волос, гипоплазия костного мозга, кожные изменения и др.).

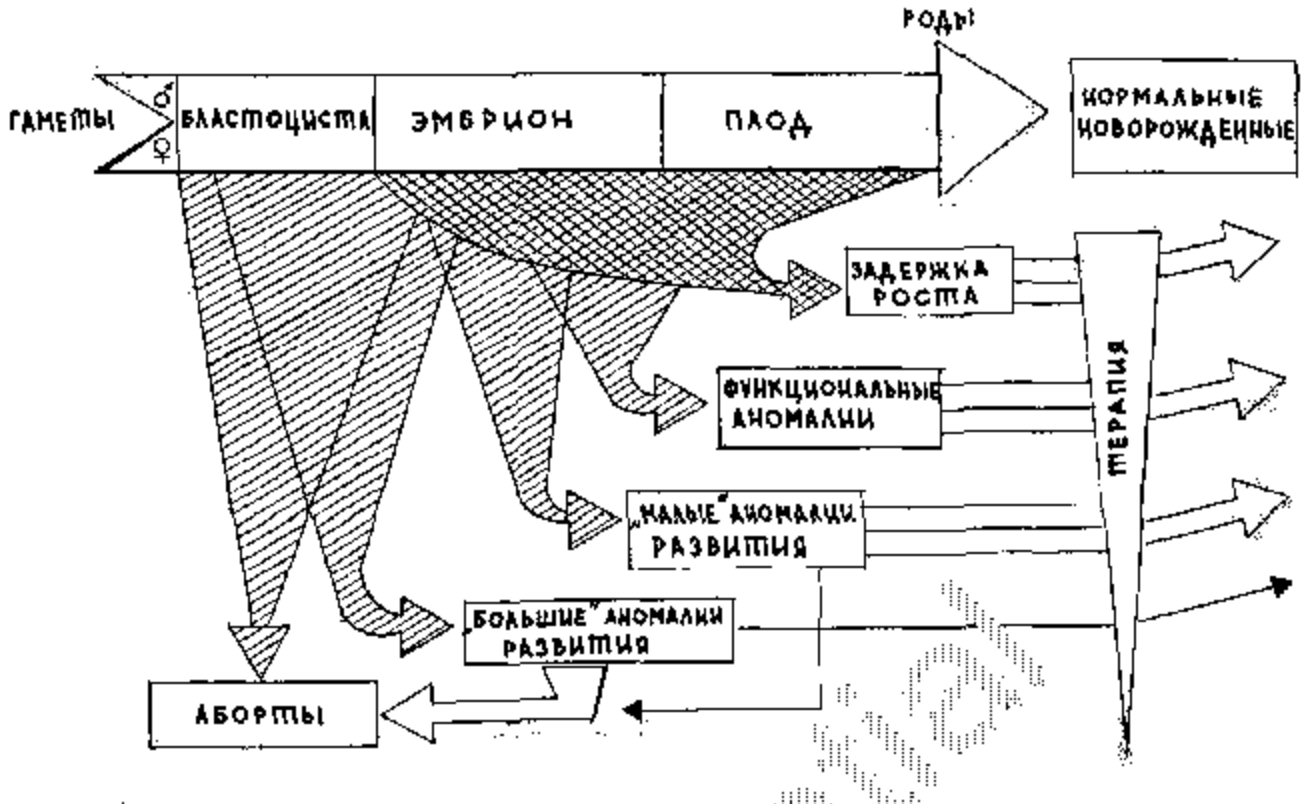


Рис. 3.1-12. Возможные исходы беременности (по Tuchmann-Duplessis, 1973)

— **Лекарственные средства**. Считается, что 40 –90% беременных женщин принимают различные лекарственные средства, особенно на ранних сроках беременности, о которой они еще и не подозревают. Частота врожденных дефектов, связанных с приемом медикаментов беременными женщинами, составляет приблизительно 1%. При приеме лекарств беременными плод рассматривается как реципиент. Не возникает сомнений, что использование лекарственных средств во время беременности всегда представляет потенциальную угрозу для плода. Специально проведенные исследования показали, что большинство лекарственных веществ проходит через клеточные мембраны и пассивно транспортируется через плаценту к плоду. При длительном медикаментозном лечении возможна кумуляция лекарственных веществ в тканях плода. В ряде случаев медикаменты, применяемые во время беременности, действуют как тератогены, в других случаях они вызывают токсический эффект и приводят к незрелости, задержке внутриутробного развития и изменениям плода и новорожденного (синдром отмены). Критическую доминанту для возникновения тератогенного эффекта формирует ряд признаков. К ним относятся: специфичность лекарства, его доза, характер применения, продолжительность лечения и генотип матери. Трудность контроля за этими параметрами у человека очень велика и практически невозможна, поэтому определить тератогенность медикаментозного средства не реально. Только накопление клинических наблюдений позволяет вычленить лекарства с возможным тератогенным эффектом. Такого рода исследования становятся реальными лишь в эксперименте на животных. Хотя и в этих случаях существует только 55-

процентная корреляция между тератогенностью у животных и человека. Тем не менее тератогенность ряда лекарственных средств считается доказанной. К ним относят:

- **Талидомид** и связанный с ним талидомидный синдром (фокомелия, гемангиомы на коже лица, аномалии наружного уха, атрезия пищевода, аномалии сердца и почек);
- **Антинеопластические средства** (метотрексат, бисульфан, хлорамбуцил, циклофосфамид);
- **Антиконвульсанты** (фенитоин, барбитураты, триметадион, вальпроиковая кислота);
- **Антимикробные препараты** (сульфонамиды, аминогликозиды, антитуберкулезные, антипаразитарные средства);
- **Антидепрессанты** (диазепам, хлордиазепоксид, фенотиазин, фенитоин);
- **Гормональные препараты** (диэтилстильбестрол и др.);
- **Витаминные препараты** (изомер витамина А – изотретиноин) и др.;
- **Антибиотики** (тетрациклин, стрептомицин, новобиоцин, эритромицин, цефалоспорины);
- **Инфекционные тератогены** (см. Главу 6). К ним относят: краснуху, оспу, токсоплазмоз, герпес-вирусную инфекцию и др.;
- **Добровольно принимаемые средства** (алкоголь, табак, кокаин, марихуана, героин и др.).

Статистика свидетельствует о том, что злоупотребление алкоголем среди населения происходит во все возрастающих пропорциях. К сожалению, это касается и женщин репродуктивного возраста. С этим связано появление алкогольного синдрома у новорожденных. Он проявляется в пре- и постнатальной задержке роста и развития, в кардиоваскулярных расстройствах, в краниофациальных аномалиях и пороках развития конечностей. Частота этого синдрома колеблется в широких пределах от 1:300 до 1:2000 новорожденных и обнаруживается у 30—40% детей, рожденных женщинами-алкоголичками.

Табакокурение у женщин ассоциируется с низкой массой тела новорожденных детей.

Героин и др. наркотики бывают причиной ЗВУР и синдрома отмены наркотиков (возбудимость, тремор конечностей, мышечная гипертония, рвота, резкий крик, респираторные расстройства, диарея, температура и судороги).

Влияние материнских болезней на плод и новорожденного

В процессе сбора акушерского анамнеза большое значение приобретают сведения о состоянии здоровья беременных женщин. Хроническая патология откладывает свой отпечаток не только на течение беременности и родов, но и на внутриутробное развитие плода и состояние новорожденного. Обращает на себя внимание, что помимо неспецифических осложнений, таких как задержка внутриутробного развития (ЗВУР), при ряде патологических состояний беременных у новорожденных обнаруживаются характерные (специфические) признаки. Их выявление может быть использовано для диагностики латентно протекающей

патологии у матерей. Например, макросомия плода свойственна для преддиабета и диабета беременных; неонатальный гипотиреоз – для эндемического зоба у матери; тромбоцитопения и склонность к кровотечениям у новорожденных – для идиопатической тромбопении у беременных; неонатальная миастения – для миастении гравис матерей и др. Аналогичные ситуации возникают и при наличии инфекционной патологии у беременных женщин – TORCH-инфекции, сифилис, туберкулез и др. (30).

При беременностях, осложненных экстрагенитальной патологией, часто из-за нарушений маточно-плацентарного кровообращения возникают гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных (см. Главу 4).

Критические фазы развития эмбриона и плода

В механизмах возникновения ВПР помимо действия тех или иных факторов большое значение принадлежит времени их действия на эмбрион и плод. В антенатальном периоде выделяют так называемые критические периоды, во время которых развивающийся зародыш особенно чувствителен (Рис. 3.1-13) к воздействию различных вредных факторов и в связи с этим чрезвычайно ранним: ***период имплантации*** оплодотворенной яйцеклетки (конец 1-ой – начало 2-й недели после оплодотворения) и плацентации, эмбриональный (4—8 недели) и фетальный (с 9 недели) периоды. В зависимости от срока возникновения ВПР условно выделяют несколько их типов: гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии и фетопатии.

К гаметопатиям относят патологию внутриутробного развития, связанную с изменениями наследственного материала в процессе закладки и развития половых клеток родителей (гаметогенез), либо во время оплодотворения и первых стадий дробления оплодотворенной яйцеклетки (зиготы). Изменения наследственных структур клетки могут приводить к гибели (летальные мутации) зародыша, самопроизвольному аборту, мертворождению, грубым порокам развития, различным наследственным болезням, в том числе и к хромосомным заболеваниям, и ферментопатиям.

Другим типом ВПР является ***бластопатия*** – патология зародыша, возникающая под влиянием различных вредных факторов в период интенсивного дробления оплодотворенной яйцеклетки (с 4-го до 15-го дня после оплодотворения). Они могут проявляться эктопической имплантацией зародыша (внематочная беременность), нарушением формирования плаценты (первичная плацентарная недостаточность), возникновением грубых ВПР плода (несовместимых или совместимых с жизнью), например, циклопией, сирингомиелией и пр. Однако к счастью, большинство возникающих бластопатий служат причиной самопроизвольных абортов.

К ***эмбриопатиям*** относят патологию зародыша, обусловленную действием вредных агентов в период с 16-го дня после оплодотворения до конца 8-ой недели внутриутробного развития. Бурно протекающий органогенез может быть извращен при действии различных вредных факторов (гипоксия, гормональные нарушения, вирусы, радиация, алкоголь, лекарственные средства и пр.). При этом возможно образование ВПР, гибель эмбриона, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды.

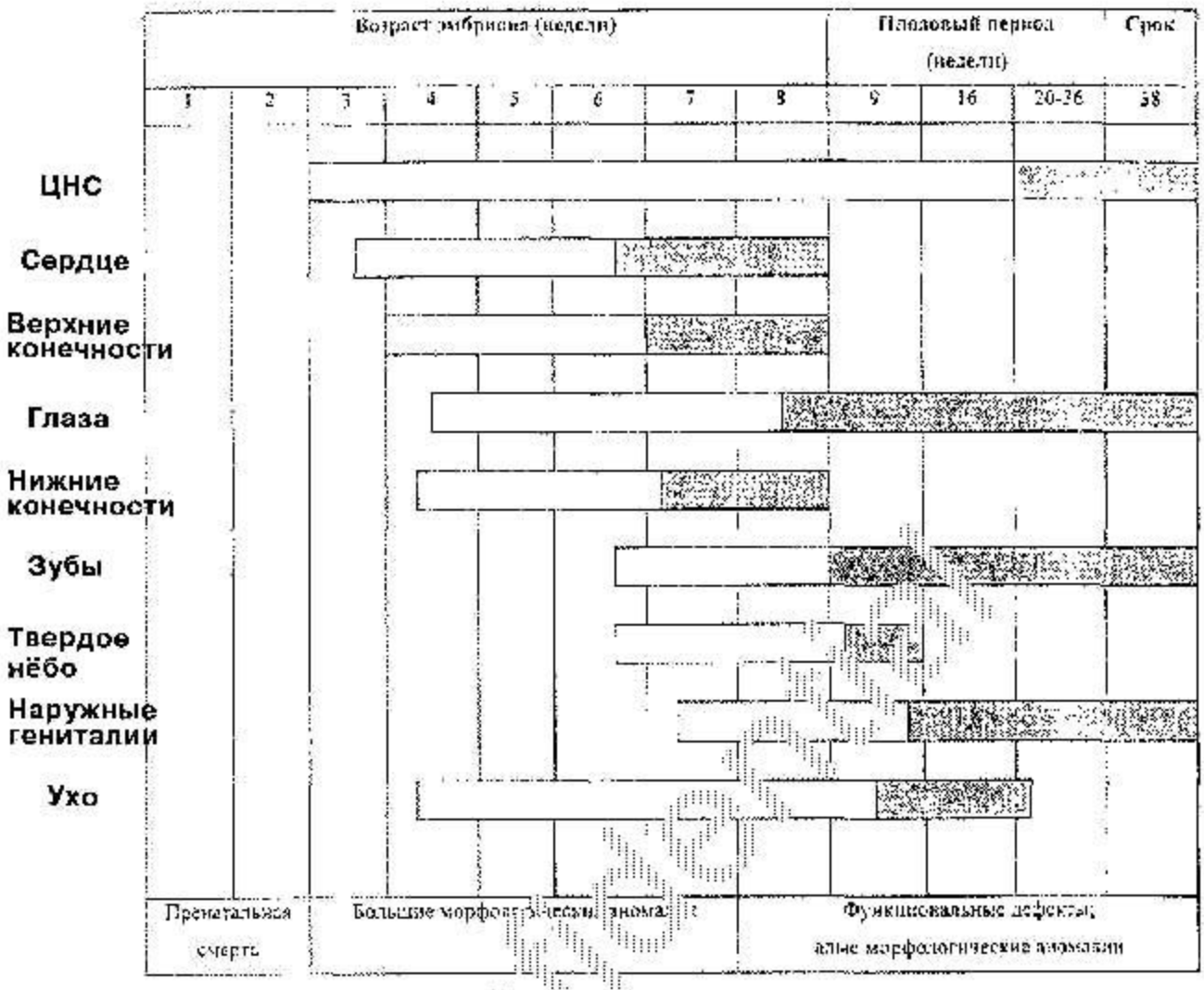


Рис. 3.1-13. Критические периоды повышенной ранимости эмбриона и плода в течение внутриутробной жизни (по Moor, 1988)

Проблема ВПР в последнее 20-летие интенсивно разрабатывалась. Это касалось новых технологий в диагностике заболеваний этой группы, в выделении новых нозологических форм, хромосомных синдромов и пр. (Б.Н.Клосовский, А.П.Дыбан, П.Г.Светлов, Martin G.R., Polani P.E., McKusick V.A.,Carter R., Crome L., Littlefield J.W., DeGronchy J. и мн.др.). Если обратиться к рис. 3.1-13, то станет очевидно, насколько вариабельны исходы беременностей и родов при воздействии вредных факторов на разные этапы эмбриогенеза (6).

Известно, что репродуктивные потери на разных сроках беременности чрезвычайно велики и в среднем составляют от 14 до 22% (7,8). Особенно большие потери происходят в первые 2 недели с момента зачатия. Они могут достигать 75% и объясняются патологией оплодотворения и несовершенной имплантацией. На 3—6 неделях эти потери значительно меньше, но все же составляют не менее 10% (резорбция, микроаборты). К этому добавляются потери в перинатальном периоде (28-я неделя гестации – 7 день постнатальной жизни). Перинатальная смертность включает мертворожденных и детей, погибших в раннем неонатальном периоде. Из общей неонатальной смертности выделяют раннюю неонатальную потому, что она почти всегда (!) обусловлена пренаталь-

ными причинами. К репродуктивным потерям можно было бы относить и рождение дефектных детей, расценивая их как явную неудачу – несовершенную репродукцию. Следовательно, если исходить из общего числа зачатий и теоретически возможной репродукции, то станет очевидным, насколько велики потери на разных ее этапах.

При анализе этих данных обращает на себя внимание значимость генетических факторов. Прежде всего это относится к первичной и преждевременной яичниковой и изолированной гонадотропной недостаточности, синдрому истощения яичников и синдрому поликистозных яичников. В целом у этих женщин геномные аномалии составляют 20%, хромосомные – 6%, а генные мутации достигают 58%. Существует достоверное увеличение структурного гетерохроматина при всех нарушениях репродукции (10).

Особенно крупные потери в первые недели и месяцы внутриутробной жизни обусловлены наличием так называемых ***летальных мутаций***. Почти все потери до конца 2-й недели после оплодотворения и 75% потерь до конца 4-й недели связаны с хромосомными аберрациями. Среди плодов, погибающих в более поздние сроки (до завершения стадии эмбриогенеза), 25% имеют врожденные пороки развития. Число выживших новорожденных с хромосомной патологией или врожденными пороками развития значительно меньше (6%).

Фетопатии – повреждения плода, возникающие при воздействии вредных факторов с 9 недели внутриутробного периода и до родов. В связи с тем, что в фетальном периоде преобладают процессы роста и дифференцировки тканей при многих фетопатиях вне зависимости от вызвавших их причин, отмечаются низкие показатели массы и длины тела новорожденного, задержка дифференциации тканей ЦНС, легких, почек, органов кроветворения и др. (незрелость органов). Ранние фетопатии, формирующиеся с 9 по 28—29 недели беременности, могут проявляться такими дефектами развития мозга как микроцефалия, микрогирия, порэнцефалия и др. Поздние фетопатии (после 28—29 недель беременности) характеризуются преобладанием признака ***незрелости*** тканей и органов. Хорошо известно, что на ранних стадиях эмбриогенеза (4—8 недели) существует пик ранимости, благодаря чему могут возникать БАР. Так, из слоя эктодермы организуется нервная система, органы чувств (зрение, слух, обоняние) а также кожа. Из мезодермы строится скелетно-мышечная и урогенитальная системы, адреналовые железы. Из эндодермы образуется эпителий дыхательного и желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, а также железы внутренней секреции (щитовидная, паращитовидная, поджелудочная железы, тимус, миндалины и печень). С 9 недели эмбриональной жизни (фетальный период) начинается клеточная гиперплазия (увеличение количества клеток). Позднее происходит не только увеличение числа клеток, но и их размеров (комбинированная клеточная гиперплазия и гипотрофия). В связи с этим БАР могут быть результатом повреждения в эмбриональном и реже – в фетальном периоде.

Следует также иметь в виду, что каждая органная система развития имеет свои временные пики: сердечно-сосудистая — 18—19—22 дни, респираторная – 22—26 дни, центральная нервная система – 18—21 дни. В связи с этим сроки возникновения врожденных дефектов для каждой системы индивидуализированы.

Как следует из рис. 3.1-13 в первые две недели развития зародыш не чувствителен к тератогенам. Повреждающее вещество приводит к гибели всех или

большей части клеток, в результате наступает смерть эмбриона (пренатальная смерть). Если же возникающие повреждения совместимы с жизнью эмбриона и плода, то рождается ребенок с большими морфологическими аномалиями или же с функциональными дефектами (8).

В то же время известно, что возникновение тех или иных дефектов развития у новорожденных зависит не столько от природы повреждающего агента, сколько от времени его действия. На этой основе предлагается календарь пороков развития. Например, при лечении талидомидом на 35 день гестации у плода возникают пороки развития ушной раковины, на 43—45 дни – пороки развития конечностей (фокомелия). Аналогичные календари разработаны для краснушной эмбриопатии и др. заболеваний. Наряду с этим, по характеру выявляемых аномалий, становится возможным предположить ориентировочные сроки их возникновения. Так, анэнцефалия или энцефалоцеле возникают при воздействии тератогена на 23—28 дни, аномалии базальных ганглиев – на 30—42 дни, а патология мозолистого тела – на 5-м месяце внутриутробной жизни.

Критические фазы развития центральной нервной системы и болезни ЦНС

Развивающийся мозг эмбриона и плода имеет свои критические периоды, когда он обладает повышенной чувствительностью к действию вредных факторов и в связи с этим повышенной ранимостью (12, 23). По характеру обнаруживаемой патологии у новорожденного ребенка можно предположить ориентировочные сроки повреждения. Наиболее важными критическими периодами являются:

- **Дорзальная индукция** (первичная нейруляция и формирование каудального конца нервной трубки), временной пик которой приходится на 3—4 недели гестации.
- **Вентральная индукция,** временной пик которой приходится на 5—6 недели гестации.
- **Нейрональная пролиферация,** временной пик которой приходится на 2—4 месяцы гестации.
- **Миграция,** временной пик которой приходится на 3—5 месяцы гестации.
- **Организация** — с временным пиком 6 месяц гестации – 1 год постнатальной жизни.
- **Миелинизация** – с временным пиком – от рождения и в течение первого года жизни.

1) Болезни первичной нейруляции – дефекты формирования нервной трубки

Вредные воздействия, возникающие в этой фазе развития головного мозга, нарушают процесс закрытия нервной трубки и приводят к сочетанным порокам головного мозга, шейного отдела позвоночника, менингеальных сосудов и кожи. При этом формируются грубые пороки развития, часто несовмес-

тимые с жизнью. К ним относятся: полный краниорахишизис, анэнцефалия, миелошизис, энцефалоцеле, миеломенингоцеле, синдром Арнольда-Киари.

2) Болезни вентральной индукции

С временным пиком уязвимости 5—6 недели гестации эти болезни наступают в результате значительного нарушения хода развития хорды, прехордальной 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). К болезням вентральной индукции относят: голопрозэнцефалию, голотелэнцефалию, фациотелэнцефалические уродства (ателэнцефалически-апрозэнцефалическую микроцефалию), разнообразные уродства лица и переднего мозга.

Во втором триместре внутриутробной жизни продолжается усиленный рост и дифференцировка всех областей головного мозга – стадия нейрональной пролиферации и клеточной миграции (временной пик приходится на 2—4 месяц гестации). В связи с этим повреждающие факторы, действующие на этом этапе плодового развития, приводят к целому ряду заболеваний.

3) Болезни нейрональной пролиферации

К болезням нейрональной пролиферации относится целый ряд врожденных синдромов, сопровождающихся истинной микроцефалией или же макроцефалией. Среди этой большой группы выделяют:

- Семейную изолированную макроэнцефалию (аутосомно-доминантную и аутосомно-рецессивную);
- Спорадическую изолированную макроэнцефалию;
- Церебральный гигантизм;
- Синдром Вейдемана-Беквита;
- Ахондроплазию;
- Нейрокожные синдромы:
  - — синдром Riley-Smith'a,
  - — лимфангиоматоз,
  - — асимметричная гипертрофия, (синдром Klippel-Trenaunay-Weber),
  - — асимметричная гипертрофия с телеангиэктатическими нарушениями, пламенеющим невусом лица,
  - — нейрофиброматоз,
  - — одностороннюю макроэнцефалию,
- Туберозный склероз;
- Болезнь Штурге-Вебера (не сопровождается макроцефалией).

— ***Истинная микроцефалия*** относится к наследственным формам заболевания и представляет собой чрезвычайно гетерогенную группу, в со-

став которой входят патологические состояния, обусловленные аутосомно-рецессивными генами и полигенным комплексом. Частота истинной микроцефалии колеблется в широких пределах – от 1:25 000 до 1:50 000. Эта нозологическая форма обычно не сопровождается неврологическими расстройствами, основным симптомом является умственная отсталость. Для детей характерно уменьшение размеров черепа (и соответственно массы и размеров головного мозга), уплощение лба, увеличенный размер ушных раковин и сходящееся косоглазие. Кардинальным и наиболее постоянным признаком считается неправильное формирование больших полушарий при относительно нормальном строении стволовых структур и мозжечка. В связи с этим мозжечок оказывается неприкрытым затылочными долями больших полушарий. Нередко эта аномалия сочетается с микро- и полигирией, с уменьшенным размером лобных и затылочных долей. В то же время могут обнаруживаться и другие пороки развития мозга: отсутствие мозолистого тела, порэнцефалия, расширение вентрикулярных пространств и др. На фоне уменьшения белого вещества особенно отчетливо обнаруживается утолщение коры и увеличенные размеры базальных ганглиев. Этиология неясна, нередко микроцефалию связывают с тератогенными воздействиями (внутриутробные инфекции и пр.). Микроцефалия является частым спутником хромосомных заболеваний, врожденных синдромов и наследственных заболеваний ЦНС.

— ***Семейная, изолированная макроцефалия*** встречается среди членов одной семьи при отсутствии каких-либо неврологических расстройств. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Увеличенный размер головы обнаруживается у ребенка сразу же при рождении. При аутосомно-рецессивной форме наследования макроцефалия может сопровождаться задержкой умственного развития в постнатальном периоде. Иногда макроцефалия отмечается при синдроме Клайнефельтера.

— ***Истинная макроцефалия*** встречается крайне редко, значительно чаще она является спутником целого ряда прогрессирующих заболеваний нервной системы, особенно болезней накопления (мукополисахаридов, липидозов и пр.). Масса мозга у таких детей бывает увеличенной в 1,5—2 раза за счет накопления в нем мукополисахаридов, липидов и др. веществ. При морфологическом исследовании могут обнаруживаться заметные изменения в расположении извилин конечного мозга, цитоархитектоники его коры, гетеротопии клеток коры в белое вещество. Иногда могут выявляться дефекты ликворной системы головного мозга (сильвиева водопровода, отверстий IV желудочка, субарахноидальных пространств).

— ***Церебральный гигантизм*** (синдром Сотоса) – врожденное заболевание, при котором масса тела новорожденного не уменьшена, а, наоборот, увеличена. Клиническая картина складывается из ряда довольно своеобразных симптомов: макросомии (масса тела при рождении 4500 г и более, длина тела 55 см и более), мегалоцефалия, долихоцефалия с увеличенным и выступающим вперед лбом, высокое небо, гипертелоризм, прогнатизм и акромегалия. Кисти рук и стопы новорожденного настолько велики, что сразу же обращают на себя внимание. В последу-

ющем развитие ребенка протекает с задержкой, появляются неврологические симптомы (атаксия, судороги). При специальных исследованиях может быть обнаружено расширение желудочковой системы головного мозга без признаков активной гидроцефалии. Генез синдрома неясен (32).

— ***Синдром Видемана-Беквит*** встречается с частотой 1:12000 новорожденных и характеризуется наличием трех основных симптомов: гигантизма, макроглоссии и пупочной грыжи. Общий гигантизм менее постоянен, чаще речь идет об увеличении одной половины тела. Макроглоссия настолько выражена, что язык новорожденного не помещается во рту, рот открыт, и лицо ребенка напоминает лицо больных гипотиреозом. Пупочная грыжа достигает больших размеров. Наряду с этим у детей может обнаруживаться гепатоспленомегалия, врожденные пороки сердца и др. Следует иметь в виду, что существующая у детей гиперплазия островкового аппарата поджелудочной железы может приводить к гиперинсулинизму и возникновению коматозных состояний во время гипогликемических приступов.

Ахондроплазия (хондродистрофия)

Диагностируется обычно сразу же при рождении ребенка за счет обнаружения диспропорционального телосложения (большая голова, длинное туловище и короткие конечности), а также типичного дисморфизма лица. Макроцефалия обычно не сопровождается развитием неврологической симптоматики. Возможно возникновение прогрессирующей гидроцефалии за счет укорочения основания черепа и сдавления сильвиева водопровода или частичной обструкции цистерн. При последующем постнатальном развитии интеллект может быть сохранен; обнаруживаются грубые изменения трубчатых костей, особенно в эпиметафизарных зонах. Эпифизарные концы бокаловидны, расширены, зоны роста хряща сужены, кортикальный слой утолщен. В основе заболевания лежат нарушения эхондрального роста костей хондробластического происхождения. Дифференциальный диагноз следует проводить с мукополисахаридозами. Популяционная частота заболевания 1:10 000, тип наследования двоякий: аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный.

Нейрокожные синдромы

Несколько нейрокожных синдромов ассоциируются с очевидными нарушениями клеточной пролиферации ЦНС, а иногда и с макроцефалией. К ним относятся:

— ***Гемангиоматоз множественный, макроцефалия, псевдопапилледема*** (синдром Райли-Смитта). У новорожденных детей обнаруживается увеличенный размер черепа без признаков внутричерепной гипертензии и какой-либо неврологической симптоматики. На глазном дне находят отек соска зрительного нерва (псевдопапилледема). С рождения или спустя 1—3 года на коже и в подкожной клетчатке появляются гемангиомы. Тип наследования аутосомно-доминантный. *Дифференциальный диагноз следует проводить с: болезнью Гиппеля-Линдау,*

болезнью Штурге-Вебера, болезнью Луи-Бар, нейрофиброматозом Реклингаузена.

— ***Туберозный склероз*** (болезнь Бурневиля-Грингля) встречается относительно редко – популяционная частота около 1: 50 000 новорожденных. В периоде новорожденности клиническая картина ограничивается увеличенным размером черепа и наличием депигментированных пятен на коже. Иногда макроцефалия сочетается с внутричерепной гипертензией. Судороги, умственная отсталость, эндокринные расстройства, кожные изменения, кальцификаты в области базальных ганглиев появляются позже: на 1—6 годах постнатальной жизни.

— ***Синдром Штурге-Вебера*** встречается с частотой 1:100 000 новорожденных и характеризуется достаточно специфичной клинической симптоматикой; триадой симптомов: ангиома кожи, поражение глаз и неврологические расстройства. О наличии этого заболевания прежде всего может свидетельствовать обнаружение больших пятен сине-красного цвета, получивших название «пламенеющих невусов». Они могут также обнаруживаться на туловище, в ротовой полости, в носоглотке. В головном мозге ангиоматоз выявляется в мягкой мозговой оболочке, преимущественно в затылочной и затылочно-теменной области. Ангиоматозная ткань содержит расширенные вены. Серое и белое вещество вокруг ангиоматозного разрастания подвергается дегенерации и склерозу с последующим отложением кальция. На этой основе возникает второй характерный для этого синдрома симптом – судороги. Глаза в патологический процесс вовлекаются также за счет ангиоматоза сосудистой оболочки глаза. Таким образом, к 6 месяцам жизни может обнаруживаться классическая триада симптомов. Судороги у грудных детей носят тонический и одностор[illegible]ний характер. Очень рано проявляются парезы и параличи, признаки внутричерепной гипертензии.

— ***Односторонняя макроэнцефалия*** или частичная макроэнцефалия выражается в увеличении только одного полушария головного мозга. Асимметрия черепа, выявляемая с момента рождения, сопровождается в клинической картине судорожными состояниями. При морфологических исследованиях обнаруживают измененные извилины мозга, необычайно толстую кору мозга и аномальные нейроны. Продолжительность жизни снижена, т.к. летальный исход часто наступает при присоединении инфекционных осложнений. Истинный генез заболевания неизвестен.

Диагностика в периоде новорожденности болезней, обусловленных нарушениями нейрональной пролиферации, в значительной мере облегчается наличием в клинической картине таких бесспорных симптомов как макроцефалия, макросомия и диспропорциональность телосложения. Это сразу же позволяет резко отграничить группу возможных нозологических форм. Диагноз заболевания облегчается при характерном сочетании нескольких симптомов. Так, например, при синдроме Сотоса симптомокомплекс приобретает специфические черты за счет сочетания макросомии, мегалоцефалии и увеличенного размера кистей рук и стоп. При хондродистрофии диагностическая задача облегчается сочетанием диспропорционального телосложения и макроцефалии. Основные диагностические трудности наступают в тех случаях, когда в периоде новорожденности обнаруживается только один симптом – макроцефалия, другие же симптомы появляются значительно позже.

4) Болезни клеточной миграции

Нейрональная миграция состоит в том, что миллионы нервных клеток из зародышевого слоя, многократно делясь, двигаются из вентрикулярных и субвентрикулярных зон в те зоны мозга, где им предназначено быть. Временной пик этого процесса – 3—5 месяцы гестации. Наиболее интенсивно он протекает в больших полушариях мозга и в мозжечке.

Нарушения нейрональной миграции приводят к тяжелым изменениям структуры и функции ЦНС: агирии, пахигирии, полимикрогирии, нейрональной гетеротопии, агенезии мозолистого тела (см. Главу 1).

Таблица 3.1-1

Принципы дифференциальной диагностики болезней миграции

Болезни	Сроки манифестации	Первые клинические симптомы	Диагностические критерии
1. Шизэнцефалия (пороки коры)	Период новорожденности	Спастический паралич, тяжелые судороги, внешние пороки развития	Патоморфологические исследования – грубые кортикальные уродства
2. Лиссэнцефалия (агирия)	Период новорожденности	Микроцефалия, гипотония, тяжелые судорожные состояния, множественные уродства	Патоморфологические исследования – агирия, изменения цитоархитектоники коры
3. Пахигирия (макрогирия)	Период новорожденности	Гипотония, судороги, сочетание с пороками развития	Патоморфологические находки: утолщение извилин, атрофия белого вещества, гетеротопия нервных клеток
4. Полимикрогирия	Период новорожденности	Выраженная гипотония, судороги, сочетание с пороками развития	Нередко обнаруживается при хромосомных заболеваниях, тератогенных воздействиях, сочетается с другими пороками развития мозга.
5. Нейрональная гетеротопия	Период новорожденности	Миотония, сочетание с множественными пороками развития, с дистрофией Дюшена	Патоморфологические находки
6. Агенезия мозолистого тела	Иногда период новорожденности, чаще 1—2 год жизни	Судороги, сочетание с множественными пороками развития	Изолированная агенезия при нейросонографии или в сочетании с хромосомными болезнями.

Таким образом, болезни, связанные с нарушениями процесса миграции, определены грубыми пороками развития головного мозга. Для клинициста очень важно то, что они часто сочетаются с внешними нередко множественными уродствами. Клинические проявления врожденных дефектов довольно типичны: двигательные расстройства в сочетании с тяжелыми судорожными состояниями. Характер мозговых дефектов становится очевидным при нейросонографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии или же при аутопсии.

5) Болезни организации

Временной пик процессов организации приходится на период после 6 месяцев внутриутробной жизни и продолжается до нескольких лет постнатального развития. К этому времени большинство мозговых структур сформировано, и происходят более тонкие процессы. Наряду с быстрым ростом всех частей мозга, усложнением и углублением извилин и борозд полушарий, происходит клеточная дифференцировка в коре и появление первых признаков миелинизации. Особенно быстро растут и претерпевают сложные изменения те части мозга, которые выполняют жизненноважные функции. От продолговатого мозга созревание идет через ганглии ствола и средний мозг к большим полушариям. Самыми большими событиями, происходящими на этом этапе являются: принятие правильной позиции, ориентации кортикальных нейронов, разветвление дендритов и аксонов, установление синаптических контактов, гибель клеток и избирательная элиминация нейрональных процессов, глиальная пролиферация и дифференциация.

Таким образом, становится очевидным, что вредные воздействия на этой фазе развития мозга, уже не могут приводить к его грубым порокам и повышенной летальности новорожденных. У внешне нормальных детей могут быть такие нарушения ультраструктур мозговых тканей (особенно дендритные аномалии), которые служат основой для задержки психофизического развития, умственной отсталости с изменениями на ЭЭГ и манифестации миоклонических судорог.

Умственная недостаточность, так характерная для детей с синдромом Дауна, также связывается с аномалиями развития дендритов и аксонов. Кроме того, на этой основе возникают также ассоциативные нарушения, обнаруживаемые при многих врожденных и наследственных заболеваниях (краснушная эмбриопатия, синдром Рубинштейна-Тейби, синдром трисомии 13—15). Так, например, при краснушной эмбриопатии находят гетеротопию нейронов (т.е. результат дефекта клеточной миграции) и значительную задержку миелинизации. У больных с фенилкетонурией (ФКУ) и с синдромом Рубинштейна-Тейби – схожие нарушения миелинизации, сочетающиеся с цитоархитектоническими изменениями в коре головного мозга. Более того, нарушения в процессе организации могут создавать условия для повышенной чувствительности мозга к действию ряда факторов (*и прежде всего к гипоксии*) и к возникновению перинатальных инсультов головного мозга новорожденных.

6) Болезни миелинизации

Большое значение в осуществлении нормальных функций нервной системы имеет процесс миелинизации. Он заключается в том, что миелин (высоко специализированная мембрана) окружает аксоны. Временной период течения

миелинизации весьма продолжительный, он начинается во втором триместре внутриутробной жизни и продолжается в течение постнатального периода. Сам процесс миелинизации протекает неравномерно в различных отделах ЦНС. Только тогда, когда этот процесс уже заканчивается, можно говорить о возможности нормального функционирования афферентных (чувствительных) и эфферентных (двигательных) проводящих путей, которые связывают центральную и периферическую нервную систему, составляя ее единое анатомо-физиологическое целое. Процесс миелинизации, начинающийся в проводящих путях еще внутриутробно, у новорожденных в значительной мере уже выражен в большей части путей и связанных с ними центральных образований, расположенных на различных уровнях спинного и продолговатого мозга, а также во всей системе подкорковых узлов. Позже происходит миелинизация в теменно-височных, а затем в лобных областях, еще позже заканчивается миелинизация пирамидной системы. Миелинизация нарушается при многих врожденных и наследственных заболеваниях. При этом в клинической картине на первый план выступают двигательные расстройства, судороги и умственная отсталость. В качестве примера может быть приведено такое заболевание как гипоплазия белого вещества головного мозга.

— ***Гипоплазия белого вещества головного мозга*** была впервые выявлена у детей со спастической квадриплегией, диагностированной в периоде новорожденности и без динамики сохранившейся в последующие годы жизни. При этом заболевании тяжелые неврологические изменения не представляется возможным связать ни с патологией беременности и родов, ни с действием каких-либо других факторов. Обнаруживаемая гипоплазия белого вещества носит изолированный характер, в патологический процесс не вовлекаются ни нейроны, ни глиальные клетки, не выявляется каких-либо других признаков деструктивного процесса. Лишь биохимические исследования позволяют обнаруживать определенные нарушения в формообразовании миелина.

Амино- и органические ацидопатии

Нарушение миелинизации обнаруживается при тяжелых аминоацидопатиях, т.е. при болезни мочи с запахом кленового сиропа, фенилкетонурии, гомоцистинурии и некетотической гиперглицинемии, а также при органических ацидопатиях (кетотической гиперглицинемии). В качестве ранних изменений указывают на вакуолизацию миелина, которая затем переходит в его дефицит. Микроскопически это очень напоминает дефицит миелинообразования у мутантных мышей. Механизм нарушения миелинизации при аминоацидопатиях до сих пор неясен, его пытаются объяснить нарушениями в синтезе белков миелина.

Дефекты миелинизации находят при многих врожденных синдромах (краснушная эмбриопатия, синдром Рубинштейна-Тейби и др.).

Дегенеративные заболевания развивающейся нервной системы с манифестацией в периоде новорожденности

К этой группе заболеваний относятся тяжелые патологические состояния, обусловленные первичным поражением серого и белого вещества головного мозга (33,34,35,36).

1) Болезни, связанные с первичным поражением серого вещества головного мозга

GM-1-ганглиозидоз – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловлено дефицитом энзима бетагалактозидазы и накоплением в нейронах GM-1-ганглиозида. Манифестация неврологических расстройств происходит в первые недели жизни и клинически выражается в нарушениях акта сосания и глотания, в мышечной гипотонии, в обнаружении «вишневой косточки» на глазном дне, в гепатомегалии. Смерть наступает на 1-м году жизни. Диагноз основывается на определении в лейкоцитах крови или же в фибробластах дефекта бетагалактозидазы.

GM-2-ганглиозидоз или болезнь Тея-Сакса – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловлено энзимным дефектом гексозаминидазы А и накоплением ганглиозидов в нервной ткани. Манифестация болезни возможна в первые недели жизни. К начальным симптомам относят гиперакузию, гипервозбудимость и кожную гиперчувствительность. В последующем присоединяются миоклонические судороги, двигательные нарушения, слепота, появление «вишневой косточки» на глазном дне. Смерть наступает на 2—3 годах жизни. Диагноз устанавливается по наличию дефицита гексозаминидазы А в лейкоцитах крови или в фибробластах.

Болезнь Сандхофа чрезвычайно похожа на болезнь Тея-Сакса. Манифестация заболевания происходит в 3—6 мес жизни. У ребенка отмечаются вздрагивания при внезапном шуме, медленное, но неизменное развитие парезов и параличей, нарастание макроцефалии и слепоты. На глазном дне обнаруживается вишнево-красное пятно в макулярной области, затем возникает децеребрационная ригидность. Летальный исход — к 2—4 годам. При морфологических исследованиях обнаруживается в мозге и других внутренних органах накопление не только ганглиозида GM_2, но и других гликолипидов (глобозид, асиаловые дериваты ганлиозида GM_2).

Болезнь Ниманна-Пика (сфингомиелиновый липидоз) – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, диагностируемая с первых недель жизни. В основе заболевания – энзиматический дефицит сфингомиелиназы, катализирующей отщепление фосфорилхолина от церамида. Нейропатология характеризуется нейрональным накоплением сфингомиелина в мозжечке, стволе мозга и в спинном мозге. Инфантильная форма заболевания составляет более 80% всех случаев болезни. Первыми симптомами являются трудности вскармливания и резкая потеря веса, увеличение печени и селезенки, появление асцита и бронхопневмонии. Неврологические расстройства выражаются в виде спастических парезов и параличей. Позднее происходит снижение зрения и слуха. На глазном дне обнаруживается атрофия зрительных нервов, в макулярной области возникает вишнево-красное пятно (как при болезни Тея-Сакса). В крови обнаруживается гипохромная анемия. Большинство детей погибает в возрасте 1—2-х лет.

Болезнь Гоше (глюкоцереброзидоз) – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловлено наследственным дефицитом энзима β-глюкозидазы и накоплением глюкоцереброзидов в головном мозге (особенно в стволе) и внутренних органах (в печени). Инфантильная форма болезни обнаруживается в неонатальном периоде жизни только в 10% случаев чаще на 1-м году жизни. С рождения доминируют неврологические симптомы в виде

бульбарных расстройств, беззвучного крика, нарушений глотания. Наряду с этим отмечается поражение глазодвигательного нерва (сходящееся косоглазие), прогрессирующее снижение зрения, обусловленное пигментной дегенерацией сетчатки. Постепенно, но неуклонно развивается спастическая ригидность вплоть до децеребрационной ригидности. Смерть наступает от пневмонии и дыхательных расстройств. В паренхиматозных органах и в тканях головного мозга обнаруживают отложения гликолипидов в нейронах, дегенерацию нейронов таламуса, базальных ганглиев, ядер ствола, спинного мозга и мозжечка. При биохимических исследованиях в этих органах определяются большое количество глюкоцереброзидов.

Болезнь Альперса (прогрессирующая полиодистрофия мозга) – редкое, обычно семейное заболевание, в основе которого прогрессирующая дегенерация серого вещества головного мозга неясного генеза. Манифестация в первые недели жизни. В клинической картине преобладают неврологические расстройства: судороги, миоклонус, двигательные расстройства вплоть до спастического паралича, психическая деградация. Смерть наступает из-за эпилептического статуса, некупируемого медикаментозно. При морфологическом исследовании диагностируется кортикальная атрофия.

Принципы дифференциальной диагностики заболеваний, связанных с первичным страданием серого вещества головного мозга, представлены в таблице 3.1-2.

Таблица 3.1-2

Принципы дифференциальной диагностики заболеваний с первичным поражением серого вещества головного мозга

Болезнь	Сроки манифестации	Первые клинические симптомы	Диагностические критерии
1. Болезнь Тея-Сакса (GM-2-ганглиозидоз)	Первые недели жизни	Гиперевозбудимость, гиперакузия, гиперестезия, миоклонические судороги	Дефицит гексозаминидазы А в лейкоцитах или фибробластах кожи, «вишневая косточка» на глазном дне.
2. GM-1-ганглиозидоз	Первые недели жизни	Нарушенное сосание и глотание, гипотония, генерализованный отек	Дефицит β-галактозидазы в лейкоцитах или фибробластах кожи, «вишневая косточка» на глазном дне
3. Болезнь Ниманна-Пика	Первые недели жизни	Трудности вскармливания из-за расстройств сосания и глотания, судорожная готовность, повышенная возбудимость	Дефицит сфингомиелиназы в лейкоцитах и фибробластах кожи, «вишневая косточка» на глазном дне

Продолжение табл. 3.1-2

Болезнь	Сроки манифестации	Первые клинические симптомы	Диагностические критерии
4. Болезнь Гоше	На первом году жизни, редко в неонатальном периоде (10%)	Гиперэкстензия шеи, косоглазие, спастика, гепатоспленомегалия	Дефицит β-глюкозидазы в лейкоцитах или фибробластах кожи, в печени
5. Болезнь Альперса	Первые недели жизни	Миоклонические судороги, двигательные расстройства, спастические параличи	При компьютерной томографии – церебральная кортикальная атрофия с вовлечением каудальных структур

Таким образом, для новорожденных и детей первых недель жизни с болезнями первичного поражения серого вещества головного мозга характерно:

- Ранняя манифестация;
- Острое и прогрессирующее течение неврологических расстройств (гипервозбудимость, гиперакузия, судорожная готовность, миоклонические судороги, нарастающая спастика);
- Трудности вскармливания (слабое сосание, затрудненное глотание).

Трудность своевременной диагностики объясняется отсутствием в периоде новорожденности изменений со стороны глазного дна и прежде всего так называемой «вишневой косточки» истинный диагноз наиболее реален в конце первого года жизни.

2) Болезни, связанные с первичным поражением белого вещества головного мозга

— ***Болезнь Александера*** (лейкодистрофия с мегалоцефалией и эозинофильной дегенерацией астроцитов) – редкое заболевание с неустановленной формой наследования. Единственным признаком в периоде новорожденности является макроцефалия. Неврологическая симптоматика появляется в последующие месяцы жизни (чаще на 5 месяце) в виде утраты двигательных навыков, задержки психического развития, формирования спастических параличей и парезов, возникновения судорог. При патоморфологическом исследовании определяют увеличенный вес мозга, диффузную демиелинизацию с образованием полостей в белом веществе и эозинофильной дегенерацией астроцитов. Дети погибают в возрасте до 5 лет.

— ***Болезнь Канавана*** (спонгиозная дегенерация нервной системы) – заболевание нервной системы с аутосомно-рецессивным типом наследования. Манифестация болезни происходит в первые недели жизни, хотя может наступать и позже (3—6 мес.). В клинической картине на первый план выступают неврологические расстройства: летаргия, судорожные состояния, атония мышц шеи и конечностей, увеличение размеров окружности голо-

вы, напряжение большого родничка. Вскоре обнаруживается атрофия зрительных нервов и слепота. Постепенно мышечная атония сменяется спастикой вплоть до децеребрационной ригидности, внутричерепное давление может достигать 500 мм H_2O, происходит расхождение черепных швов. Смерть наступает на 2-м году жизни. На секции обнаруживают размягчение белого вещества мозга, вентрикуломегалию, кистозно-вакуольную дегенерацию глубоких слоев коры, подкоркового белого вещества, мозжечка и спинного мозга, общую демиелинизацию ЦНС, пролиферацию и гиперплазию астроцитов.

— ***Болезнь Краббе*** или глобоидноклеточная лейкодистрофия – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. В ряде случаев манифестируется в периоде новорожденности в виде появления неспецифических симптомов: мышечной гипертонии и гипервозбудимости, переходящей в позу децеребрационной ригидности. Наряду с этим может быть отмечен спонтанный нистагм и копфнистагм. При ранних формах манифестации болезнь прогрессирует быстрыми темпами: нарастает спастика, атрофия зрительного нерва и слепота, ребенок теряет ранее приобретенные навыки, появляется спонтанный нистагм. Позднее спастика сменяется мышечной гипотонией и арефлексией. Дети погибают, не достигая 2-х лет. На секции мозг оказывается резко уменьшенным и плотным, желудочки расширенными. В ликворе резко повышено содержание белка (70—340 мг%), особенно альбумина и α_2-глобулина, а также β-глюкоронидазы. В связи с чем предполагают, что в основе заболевания – недостаточность β-галактозидазы цереброзидов. При гистологическом исследовании мозга отмечается дегенерация нейронов гранулярного слоя коры мозжечка, ядер мозга и нижних олив, почти полная демиелинизация белого вещества, утрата аксонов и миелиновых оболочек в мозге и в периферических нервах.

— ***Болезнь Пелициуса-Мерцбахера*** – перинатальная суданофильная лейкодистрофия, появляющаяся в неонатальном периоде. Самым ранним и ***необычным*** симптомом является спонтанный непостоянный нистагм (горизонтальный, вертикальный, ротаторный) с одновременно качающейся головой и кивками. Развитие детей останавливается, и постоянно прогрессируют неврологические расстройства: мозжечковые симптомы и спастический тетрапарез, атрофия зрительных нервов и скелета, дефекты слуха и пр. В отличие от других форм лейкодистрофий, больные могут жить значительно дольше. На секции обнаруживается диффузная демиелинизация белого вещества мозга с сохранением островков белого вещества вокруг сосудов. Ствол, спинной мозг и периферические нервы поражаются в меньшей степени, что, возможно, и объясняет большую продолжительность жизни этих больных. Патогенез заболевания остается неясным. Все фракции миелиновых липидов в белом веществе мозга резко снижены. Тип наследования рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой.

— ***Адренолейкодистрофия*** – заболевание, при котором возможны два типа наследования: аутосомно-рецессивный и рецессивный, связанный с Х-хромосомой. Первые симптомы, которые могут наблюдаться в периоде новорожденности, манифестируются в виде мышечной гипото-

нии и судорог. В последующем заболевание прогрессирует: гипотония сменяется спастикой. Смерть наступает в первые годы жизни. Диагноз основывается на обнаружении повышенного уровня жирных кислот с длинной цепью (С:24 и С:26) в плазме крови. Дефект окисления этих жирных кислот определяется в лейкоцитах, фибробластах и клетках амниотической жидкости, что очень важно для проведения пренатальной диагностики.

— ***Метахроматическая лейкодистрофия*** или сульфатидный липидоз – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Первые симптомы появляются в конце первого года жизни, но возможно и в неонатальном периоде. Среди ранних симптомов – мышечная гипотония и атаксия. В последующем формируется спастический тетрапарез, атактический синдром, судороги и гиперкинезы, умственная отсталость. В ликворе обнаруживается белково-клеточная диссоциация, концентрация белка в пределах 100—200 мг%. При электроэнцефалографическом исследовании выявляются диффузные изменения биоэлектрической активности мозга. На секции определяется диффузная симметричная демиелинизация ЦНС. В белом веществе мозга, в нейронах коры, подкорковых ядрах, в паренхиматозных клетках почек, печени, кишечника и др. находят массы метахроматического липидного материала. В основе заболевания лежит дефицит арилсульфатазы А, принимающей участие в катаболизме сульфатидов. В белом веществе мозга отмечается повышенный уровень цереброзидов и снижение холестерина и фосфолипидов.

— ***Болезнь Лея*** или некротизирующий подострый энцефаломиелит – врожденное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Клиническая картина не отличается постоянством, манифестируется рано, возможно, в неонатальном периоде, быстро прогрессирует и заканчивается гибелью ребенка в 1—2 года. Первыми симптомами являются: потеря аппетита, нарушение сосания и глотания, потеря ранее приобретенных навыков (держать голову, сидеть, стоять и пр.). В последующем нарастает мышечная гипотония, респираторные расстройства, нарушаются слух, зрение, появляется атония, судороги. В результате атрофии зрительного нерва наступает слепота. В 50% случаев мышечная гипотония трансформируется в спастичность, возможны атетоз, ригидность затылочных мышц, маскообразное лицо, тремор конечностей и др. В основе заболевания лежит возможное нарушение обмена веществ, приводящее к появлению или активации белкового фактора, ингибирующего тиамин-дифосфат в тиамин-трифосфат, который играет специфическую роль в функционировании нервной ткани (проведение нервного импульса).

При патоморфологическом исследовании обнаруживают симметричные диффузные очаги с преимущественной локализацией в стволовой части мозга, боковых стенках III желудочка, в таламусе, базальных ганглиях, спинном мозге. При этом демиелинизация нейронов в большей степени затрагивает дендриты, нейроны дегенеративно изменены, отмечается набухание клеток и ядер, хромотолиз, сморщивание клеток и др. Заболевание следует дифференцировать от метахроматической лейкодистрофии, нейроаксональной дистрофии, атаксии Фридрейха. Предпринимаются попытки лечения высокими дозами тиамина (37).

— ***Инфантильная нейроаксональная дистрофия*** — обычно манифестируется на первом году жизни, однако первые симптомы могут проявиться и в периоде новорожденности. Среди первых симптомов отмечают: нарушение сосания, генерализованную мышечную гипотонию, снижение сухожильных рефлексов, различные нарушения зрительных функций, двигательные расстройства. В последующем появляются судороги и спастичность. Смерть наступает на 2-м году жизни. Морфологически белое вещество головного мозга уменьшено, выражена невроаксональная дистрофия в задних рогах и столбах спинного мозга, в мозговом стволе, в диэнцефалоне и в полушариях головного мозга.

Дифференциальный диагноз этих редких форм дегенеративных заболеваний ЦНС представляет значительные трудности (Табл. 3.1-3). Прежде всего потому, что специфичность клинических проявлений становится более очевидной на первом году жизни. В периоде новорожденности на первый план выступают такие симптомы как нарушения сосания, мышечная гипотония, судороги, которые нередко связывают с гипоксически-ишемическими поражениями головного мозга. Предположение о том, что речь может идти о дегенеративных заболеваниях ЦНС, возникает лишь с появлением грубых бульбарных расстройств, спастики, изменений зрения и слуха, респираторных расстройств. В ряде случаев постановка прижизненного диагноза облегчается при обнаружении пониженного уровня энзиматической активности (цереброзид-сульфатазы или β-галактозидазы). Однако разграничение этих форм не удается провести даже при патоморфологических исследованиях, т.к. в основном находят однотипные изменения в виде атрофии белого вещества мозга и нарушения процесса миелинизации.

Таблица 3.1-3

Дифференциальная диагностика заболеваний с первичным поражением белого вещества головного мозга

Болезнь	Сроки манифестации	Первые клинические симптомы	Диагностические критерии
1. Болезнь Александера	Первые недели жизни	Макроцефалия, двигательные нарушения	Увеличение плотности белого вещества мозга при компьютерной томографии. Дефицит миелина, эозинофильные отложения в фибриллярных астроцитах.
2. Болезнь Канавана	Первые недели жизни	Гипотония, спазмы, судороги, двигательные нарушения	Изменения в белом веществе мозга (при КТГ), его вакуолизация, дефицит миелина
3. Болезнь Пелициуса-Мерцбахера	Период новорожденности	Нистагм, врожденный стридор, спастика, атрофия зрительного нерва	Дефицит миелина

Продолжение табл. 3.1-3

Болезнь	Сроки манифестации	Первые клинические симптомы	Диагностические критерии
4. Адренолейкодистрофия*	Период новорожденности	Гипотония, судороги	Повышен уровень жирных кислот в плазме крови, дефект в окислении жирных кислот в лейкоцитах и фибробластах, в клетках амниотической жидкости
5. Метахроматическая лейкодистрофия	После 12 месяцев, редко в периоде новорожденности	Гипотония и атаксия, спастичность	Дефицит миелина, отложение метахроматинного материала в лейкоцитах, [illegible] центральной глии и шванновских клетках. Дефицит цереброзидсульфатазы.
6. Болезнь Лея	В первые годы, реже в неонатальном периоде	Нарушение сосания и глотания, респираторные расстройства	Повышение в СМЖ лактата и пирувата, задержка превращения тиамин-дифосфата в тиаминтрифосфат
7. Инфантильная нейроаксональная дистрофия	На первом году жизни, возможно в неонатальном периоде	Нарушение сосания, гипотония, гипорефлексия, двигательные расстройства, судороги	Атрофия белого вещества мозга, нейроаксональная дистрофия
8. Болезнь Краббе	3—6 месяцы жизни	Спастика, децеребрационная поза	В СМЖ повышен уровень белка, снижена β-галактозидаза в лейкоцитах и фибробластах

Беременность высокого риска и свидетели извращенного эмбриогенеза

В тех случаях, когда речь идет о врожденной патологии у новорожденных детей, большое значение следует придавать оценке особенностей прогенеза и эмбриогенеза. Хорошо собранная генеалогическая информация позволяет врачу сориентироваться в возможном генезе заболевания и определить пути специального исследования для аргументации окончательного диагноза. При этом все оказывается важным: состояние здоровья родителей, их возраст, профес-

сия, отягощенность родословной врожденными и наследственными заболеваниями, наличие вредных привычек и наклонностей (курение, наркомания, алкоголизм и др). Особый интерес может также представлять данные акушерского анамнеза женщины: репродуктивное здоровье и репродуктивное поведение (незарегистрированный брак, желанная или нежеланная беременность), наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей, мертворождений, невынашивание, рождение детей с пороками развития. Наряду с этим при обследовании родившегося ребенка следует обращать внимание не только на грубые аномалии развития, но и на ряд других признаков, которые могут рассматриваться как ***свидетели*** нарушенного эмбриогенеза.

Свидетели нарушенного эмбриогенеза

Задержка внутриутробного роста и развития (ЗВУР)

Для нормального роста и развития плода требуется соблюдение определенных условий внутренней среды. Различные факторы, оказывающие вредные влияния на беременную женщину, могут приводить к нарушениям эмбрио- и фетогенеза и, в частности, к задержке роста плода. Таким образом, ЗВУР может рассматриваться как ***объективный свидетель*** неблагополучия в развитии плода. Это патологическое состояние у новорожденных известно и описано в литературе под самыми разнообразными названиями. Среди них особенно часто используется такая терминология, как: «маленькие к сроку беременности» (small for date), «маленькие по гестационному возрасту» (small for gestational age), «маловесные по сроку беременности» (light for dates), «хронический стресс плода» (chronic fetal distress), «гипотрофия плода» (hypotrophic fetus), «задержка внутриутробного роста» (intrauterine growth retardation), «внутриутробные нарушения питания» (intrauterine malnutrition), «незрелый ребенок» (dysmature) и др.

Как известно, в норме рост плода начинается с 20-й недели и продолжается до 38-й недели гестации. В дальнейшем темп увеличения массы тела снижается. При этом в эмбриональном и раннем фетальном периоде увеличивается не размер клеток, а их численность в тканях и органах. Этот процесс расценивается как гиперпластическая фаза, в которой в новых тканях увеличивается общее содержание ДНК. Более поздние фазы развития включают период, в котором увеличиваются размеры клеток (содержание РНК и белка) и продолжается увеличение их численности. Эта фаза носит смешанный гиперпластически-гипертрофический характер. В мышцах и головном мозге (особенно в мозжечке) эта фаза может продолжаться до 2-х лет. Конечная фаза роста является сугубо гипертрофической, т.е. протекающей только с увеличением размера клеток.

Задержка роста плода наблюдается при самых разнообразных патологических состояниях у беременных (38,39,40,41,42,43,44). Особенно это относится к тем, которые сопровождаются гипоксией и/или ишемией плаценты и матки. Среди них выделяют инфекции, хроническую артериальную гипертензию, болезни сердечно-сосудистой системы и др. Наиболее типичными инфекционными агентами, приводящими к выраженной ЗВУР, является цитомегаловирус и вирус краснухи (см. Главу 6). Внутриклеточный вирус краснухи приводит к торможению митотической активности клеток, цитолизу и к хромосомным по-

ломкам. В результате происходит уменьшение численности клеток и снижение массы тела плода путем одновременного угнетения клеточного деления и уничтожения клеток (44). С другой стороны, ЗВУР обычно наблюдается и при многих наследственных заболеваниях и, в частности, при хромосомной патологии (например, трисомия 8,13,18,21), наследственных болезнях обмена веществ (например, генерализованный ганглиозидоз), при врожденных синдромах (например, синдроме Корнелиа де Ланге). Нарушения динамики роста плода и в ряде случаев выраженная ЗВУР возникает под влиянием многочисленных синдромов, наследуемых по аутосомно-рецессивному, доминантному и полигенному типу. Наряду с этим ряд лекарственных препаратов, обладающих тератогенным эффектом, могут этому способствовать. Аналогичные результаты возможны и при алиментарном дефиците в питании беременной. Плод находится в зависимости от материнских эндогенных резервов питательных веществ, которые необходимы ему для образования тканей, создания энергетических ресурсов метаболических процессов, для поддержания трансмембранных потенциалов, общего синтеза сложных макромолекул (ДНК, РНК, белков, липидов и др.).

Оптимальный рост плода зависит также от эффективности функционирования плаценты, как органа, поставляющего питательные вещества плоду и регулирующего газообмен. Замедление роста плаценты и/или возникновение плацентарной недостаточности нарушает транспорт питательных веществ к плоду и способствует ЗВУР.

N.B. Обнаружение у новорожденных детей признаков задержки внутриутробного развития, а также малых аномалий развития, является поводом для детального выяснения анамнестических данных, сбора и анализа родословной и проведения последующего клинико-лабораторного обследования.

Малые аномалии развития (МАР)

К малым аномалиям развития относят такие изменения структуры того или иного органа (глаз, носа, ушей, конечностей, кожи и др.), при которых (в отличие от БАР), функция органа остается неизменной и речь идет о незначительных внешних косметических дефектах (45). МАР обнаруживаются у новорожденных детей значительно чаще (до 35%), чем БАР (до 7%).

Перечень наиболее распространенных МАР представлен в таблице 3.1-4.

Таблица 3.1-4

Малые аномалии развития

1. Краниофациальные аномалии:	
— сросшиеся брови	
— седловидный нос	
— плоский затылок	— синдром Карпентера, Аперта и др.
— загнутый нос*	— синдром 4р-, синдром Аперта, Крузона и др.
— короткая шея*	— синдром Нунана, Клиппеля-Феля

— плоский профиль лица*	
— затылочная шпора (выступающая затылочная кость)	— синдром Опитца и др.
— две макушки	— синдром Прадера Вилли, Рубинштейна-Тейби
— широкая переносица*	— трисомия 21, частичная трисомия 4q, синдром 5p⁻ и др.
— скошенный лоб*	
2. Глазные аномалии:	
— эпикант*	— трисомия 13, 18, 21, синдромы 4p⁻, 5p, 13q⁻, синдром Стиклера и др.
— короткие глазные щели*	— синдром Дубовитца и др.
— синие склеры	
— узкие глазные щели	
— телекант (латеральное смещение углов глаза)*	
— гипотелоризм (близкорасположенные глаза)	
— гипертелоризм (широко расставленные глаза)*	— хромосомные синдромы: синдром частичной трисомии 4p, 4q, 7q, 9p, 10p и др.
— монголоидный разрез глаз	— трисомия 21, 10p, синдромы 9p⁻, 11q⁻, синдром Пфейффера-Лери
— колобома век, радужки*	
— птоз*	— частичная моносомия 18p, синдром Мебиуса
— гетерохромия радужки (разный цвет радужек)	— синдром Вааденбурга
— антимонголоидный разрез глаз (наружные углы глаз располагаются ниже внутренних)	— синдром 4p⁻, синдром 5p⁻, синдром частичной трисомии 9p, синдром Аперта, де Ланге и др.
— неправильный рост ресниц (двойной ряд и др)*	
3. Аномалии ротовой области:	
— расщелина язычка	— синдром Меккеля и др.
— скошенный подбородок	
— толстые губы с бороздами	
— микрогнатия*	— синдром трисомии 13, 18, 21, синдром 13q- и др.
— высокое небо*	— синдром трисомии 8, 18, 21, синдром 13q-, синдром Халлерманна-Штрайфа, Тригера-Коллинза и др.
— прогения (выступающая нижняя челюсть)*	

— микрогения (маленькая нижняя челюсть) — прогнатия (выступающая верхняя челюсть)	— синдром трисомии 13, 18, синдром 4p⁻, 5p⁻, Синдром Секкеля и др.
4. Ушные аномалии:	
— низкое расположение* — ассиметрия длины ушей — приросшая мочка* — большие уши — оттопыренные уши — уплощенные уши — неполное развитие ушного завитка — маленькая и отсутствующая мочка — косое направление ушных раковин — отсутствие козелка* — преушная фистула* — околоушные придатки — нарушения конфигурации наружного уха	
5. Аномалии рук:	
— короткий мизинец — гипоплазия ногтей* — клинодактилия — синдактилия* — полидактилия* — утолщение ногтевых фаланг — гиперэкстензия пальцев* — поперечная ладонная складка — брахидактилия* — камподактилия (тугоподвижность фаланговых суставов) — арахнодактилия*	— синдром Рассела-Сильвера и др. — трисомия 21 — мукополисахаридозы и др. — синдром Гольденхара и др. — синдром Марфана и др.
6. Аномалии ног:	
— синдактилия — полидактилия — широкий промежуток между 1-м и 2-м пальцами — сандалевидная щель — широкий короткий большой палец* — брахидактилия*	

7. Аномалии кожи и туловища:	
— отсутствие или гипоплазия сосков*	
— добавочные соски*	
— гемангиома*	
— невусы (крупные)*	
— волосатый невус	
— пигментация*	
— депигментация*	
— крыловидные складки*	
— соски на разном уровне*	
— гипертелоризм сосков	
— гирсутизм*	
— избыток кожи	
— низкий рост волос на шее*	

*— отмечены МАР, которые особенно часто встречаются у новорожденных.

У здоровых новорожденных детей МАР обнаруживаются в 35,8% случаев, но в количестве не более 1—2 МАР у ребенка. Особенно часто МАР находят у детей с врожденными синдромами и наследственными заболеваниями, когда их число у одного и того же ребенка может одновременно достигать 5—14 (Рис. 3.1-14, 15, 16). Обнаружение у новорожденного более 3—4 МАР вызывает необходимость более тщательного обследования на врожденную патологию.

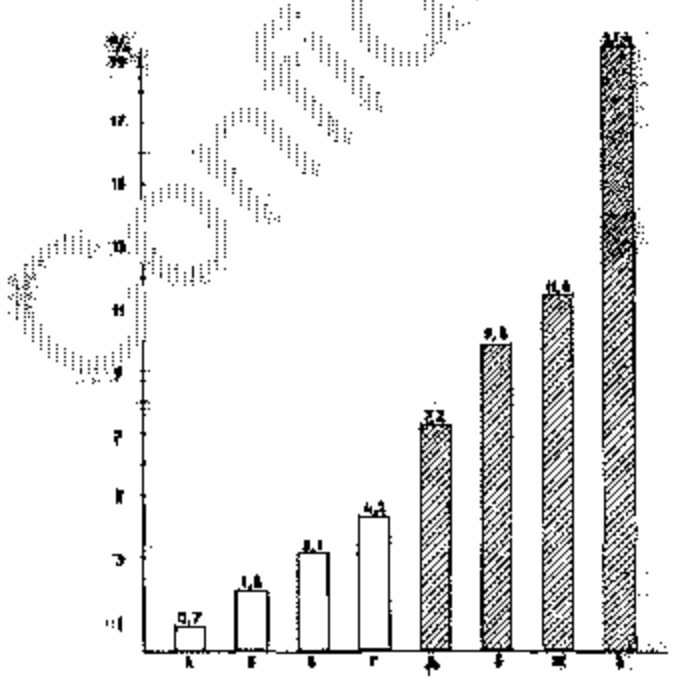


Рис. 3.1-14. Распределение малых аномалий развития (по 3 МАР) у новорожденных в норме и при патологических состояниях

А — здоровые дети
Б — наследственные болезни обмена
В — полигенные болезни
Г — тубулопатии
Д — экзогенные эмбриопатии
Е — болезни обмена соединительной ткани
Ж — генетические синдромы
З — хромосомные болезни

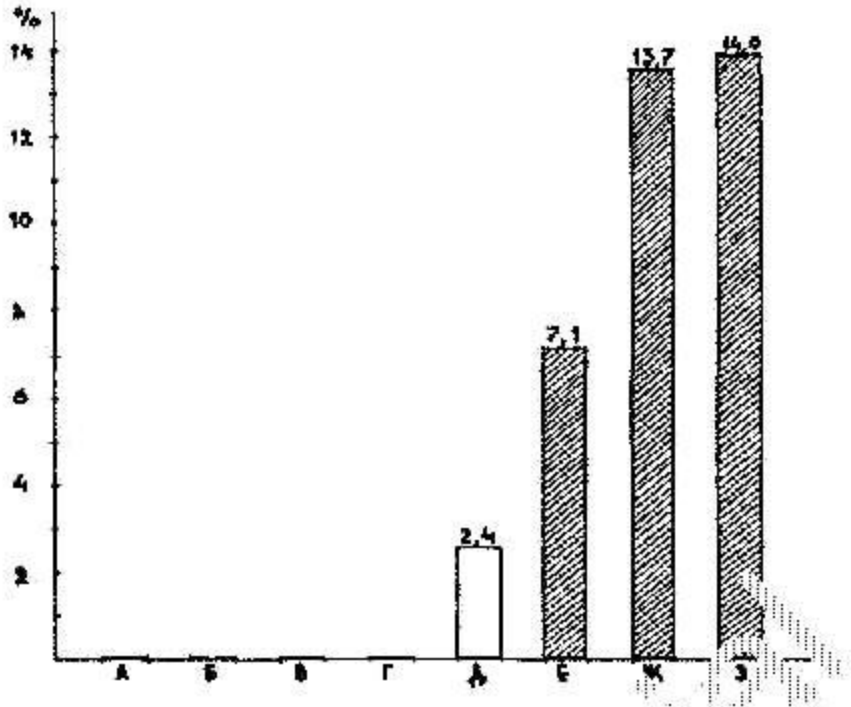


Рис. 3.1-15. Распределение малых аномалий развития (по 4 МАР) у новорожденных в норме и при патологических состояниях.
Условные обозначения те же.

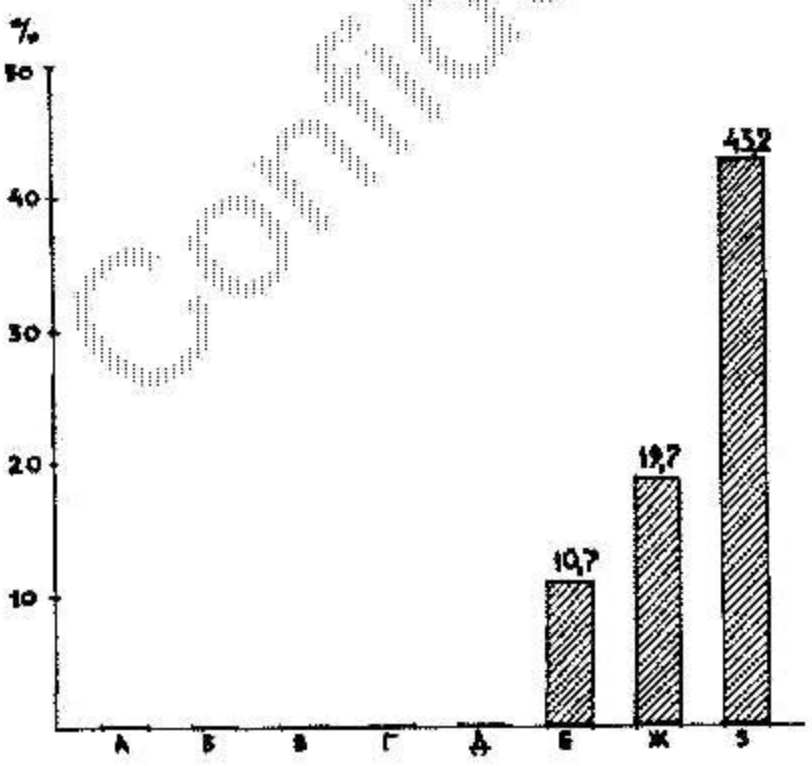


Рис. 3.1-16. Распределение малых аномалий развития (по 5 и более МАР) у новорожденных в норме и при патологических состояниях.
Условные обозначения те же.

Заключение

Врожденные пороки развития относятся к тем патологическим состояниям, с которыми врач постоянно встречается в своей практике. Значительная часть ВПР не представляет больших трудностей в диагностике, т.к. грубые внешние дефекты настолько очевидны, что не вызывают сомнения. Более сложные ситуации возникают при скрытых пороках, для обнаружения которых требуется проведение специальных исследований. По своим исходам ВПР неоднозначны, часть из них несовместима с жизнью и приводит к смерти. Другая часть настолько извращает функцию, что в конечном итоге ведет к инвалидности с детства. В то же время существуют такие формы ВПР, которые совместимы с жизнью и при соответствующей коррекции позволяют ребенку вести обычный образ жизни.

Рождение детей с ВПР всегда создает драматические ситуации для семьи больного. Тяжело переживается ранняя смерть и инвалидность, но более трагедийное положение возникает при наследственных нарушениях обмена веществ (типа болезни Тея-Сакса или Ниманна-Пика), когда ребенок, родившийся внешне здоровым, постепенно в течение 1—2—3-х лет утрачивает ранее приобретенные навыки и погибает. К сожалению, эта группа заболеваний часто остается нераспознанной. Это касается прежде всего выяснения истоков патологии и отсутствия какой-либо патогенетически целесообразной терапии (например, при лейкодистрофиях), когда на глазах врача и родителей патологический процесс, несмотря ни на что, прогрессирует и нет возможности остановить ход событий.

В связи с определенной беспомощностью медицины, огромное значение приобретают своевременно проведенное медико-генетическое консультирование супружеской пары и пренатальная диагностика.

Литература

1. Shepard T.H. – Catalog of Teratogenic Agents – The Johns Hopkins University Press – Baltimore, 1976.
2. Myrianthopoulos N.C. – Epidemiology of central nervous system malformations – in Vinken P.J., Bruyn G.W. (eds), Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam, Elsevier, 1977, 139—17[illegible]
3. Grannum P., Gianluigi P. – In utero neurosonography: neuroembryologic and encephaloclastic lesions – Semin Perinatol., 1987, 11, 2, 98—111.
4. Бочков Н.П., Жученко Н.А., Кириллова Е.А., Волков И.К., Васильева Г.Л., Попова Л.Д. – Мониторинг врожденных пороков развития – Рос.вест.перинат. и пед., 1996, 2, 20—25.
5. Levene M., Tudehope D., Thearle J. – Essentials of neonatal medcine – Blackwell Scientific publ., 1987.
6. Kurczynski T. – Congenital malformations – В кн.: Neonatal-Perinatal Medicine. – The C.V.Mosby Company.St.Louis, 1987, 253—280.
7. Byrne J., Warburton D. – Neural tube defects in spontaneous abortions – Am.J.Med.Genet., 1986, 25, 327—333.
8. Kline J., Stein Z., Susser M. – Conception to Birth – Oxford University Press, 1989.
9. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. – Репродуктивные потери. – М., «Триада-Х», 1997.
10. Кириллова Е.А. – Клинические и генетические аспекты нарушений репродуктивной системы женщин – Автореф. докт. дисс., М., 1989.

11. Барашнев Ю.И. – Беременность высокого риска: факты, гипотезы, домыслы – Акуш.и гинек., 1991, 11, 13—21.
12. Volpe J.J. – Neurology of the Newborn – Philadelphia, 1987.
13. Warkany J., Lemire R.J., Cohen M.M. – Mental Retardation and Congenital Malformations of the Central Nervous System – Chicago, Year Book, 1981.
14. Smith D.W. – Becognizable Putterus of Human Malformation – Philadelphia – W.B.Saunders, 1982.
15. Калмыкова Л.Г. – Наследственная гетерогенность болезней нервной системы – М.,1976.
16. Smith D.W. – Recognizable patterns of human malformation – Genetic, embriologic and clinical aspects – W.B.Saunders Company. Philadelphia, 1976.
17. Heilman K.M., Watson K.I.,Greer M. – Handbook for differential diagnostic of neurologic signs and symptoms – Appleton-Century – Crofts. New York, 1977.
18. Wiedemann H.R., Grosse K.R., Dibbern H. – Characteristic Syndromes. A visual aid to diagnosis – Wolf e medical Publication – Ltd., 1985.
19. Connor J.M., Ferguson Smith M.A. – Essential Medical Genetics, 3rd Ed. Oxford Bleckwell, 1993.
20. Пурин В.Р., Жукова Т.П. – Врожденная гидроцефалия – М., 1970.
21. Тератология человека – под ред. Г.И.Лазюка, М., 1979.
22. Мариничева Г.С., Гаврилов В.И. – Умственная отсталость при наследственных болезнях – Медицина, 1988.
23. Проблема развития мозга и влияния на него вредных факторов – Под ред.Б.Н.Клосовского, М., 1960.
24. Wilson J.G. – Handbook of Teratology (Ed. J.G.Wilson, F.C.Fraser) – New York, 1977, 1, 309—355.
25. Beckman D.A., Brent R.L. – Mechanisms of teratogenesis – Ann.Rev.Phalmacol.Toxicol., 1984, 24:483—496.
26. Kuller J.A., McClean L.K., Dalbur M.S. – Morphogenesis and Teratogenesis – В кн.: Pediatrics and Perinatology. Ed by P.D.Gluckman. M.A.Heymann – Arnold, London, 1996, 194—202.
27. Aranda J.V.,Hales B.F., Gibbs J. – Drugs and the fetus – Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the fetus and infant – Ed. By A.A.Fanaroff, R.J.Martin – The C.V.Mosby Company, St.Louis, 1987, 293—316.
28. Matsui D., Koren G. – Perinatol toxicology – Pediatrics and Perinatology. Ed.by Gluckman P.D., Heymann M.A. – Arnold 1996, 968—970.
29. Moor K.L. – The developing human – 4th edn.Philadelphia: W.B.Saunders, 1988.
30. Fenichel G.M. – Neonatal Neurology – 3rd ed. N.Y., 1990.
31. Tuchmann Duplesis H., David G., Haegel P. – Illustrated Human Embryology – Bd. I Springer, New York, 1972.
32. Барашнев Ю.И., Казанцева Л.З., Семячкина А.Н. – Синдром церебрального гигантизма у детей (синдром Сотоса) – Вопр.охр.мат.дет., 1981, 9, 64—67.
33. Adams R.D., Lyon G. – Neurology of hereditary metabolic diseases of children – McGraw – Hill Book Company, 1982.
34. Hill A., Volpe J.J. – Hereditary degenerative diseases of the newborn – In Roberton N.R.C. (Ed.): Textbook of Neonatology. Cambridge, Churchill Livingstone, 1985.

35. Abu-Dalu K.J., Tamary H., Livni N. GM. – I gangliosidosis presenting as neonatal ascites – Pediatr., 1982, 100:940—944.

36. Alcala H., Kotagal S. – Alper«s disease –a distinct clinical-pathological entity – Ann.Neurolol., 1984, 16:382—387.

37. Спиричев В.Б., Барашнев Ю.И. – Врожденные нарушения обмена витаминов – «Медицина», 1977.

38. Waterlow J.C., Schurch B. – Causes and mechanisms of linear growth retardation. Proceeding of an JDECG workshop – Euro.J.Clin.Nutr., 1994, 48, Suppl.1:S1.

39. Barker D.J.P. – Mothers, babies and diseases in later life – London: BMJ Publishing Group, 1994.

40. Robinson J.S., Owens J.A. – Pathophysiology of intrauterine growth failure –Pediatrics and Perinatology. Ed.by Gluckman P.D., Heymann M.A., Arnold, 1996, 290—297.

41. Milner R.D.,Gluckman P.D. – Regulation of intrauterine growth – Pediatrics and Perinatology. Ed. by Gluckman P.D., Heymann M.A., Arnold, 1996, 284—289.

42. Ward RHT., Smith S.K., Donnal D. – Early fetal growth and development. London:RCOG Press, 1994.

43. Jackson A.A. – Perinatal nutrition:the impact on postnatal growth and development – Pediatrics and Perinatology. Ed. by Gluckman P.D., Heymann M.A. Arnold, 1996, 298—303.

44. Kliegman R.M., Hulman S.E. – Intrauterine growth retardation: determinants of aberrant fetal growth – В кн.: Neonatal-Perinatal Medicine. Ed. By A.A.Fanaroff, R.J.Martin. – The C.V.Mosby Company, 1987.

45. Гофман О.М. – Дифференциально-диагностическое значение малых аномалий развития в оценке состояния здоровья детей. – Автореф. канд.дисс., 1987, 15 с.

3.2. Эхографическая диагностика пороков развития ЦНС у плода и новорожденного

Аномалии развития головного и спинного мозга составляют от 10 до 30 % от всех пороков развития (1,2,3) и занимают одно из первых мест в их структуре. По данным зарубежной литературы частота врожденных поражений ЦНС варирует от 1—2 случаев на 1000 до 1 случая на 100 родов (1,4).

Обнаружение порока развития ЦНС у плода или у новорожденного воспринимается клиницистами как ситуация с однозначно плохим прогнозом для жизни и психомоторного развития будущего ребенка. Диагностические данные даже только о возможном наличии каких-либо признаков поражения ЦНС у плода активно влияет на акушерскую тактику (прерывание беременности, плодоразрушающая операция или отказ от операции кесарева сечения производимого в интересах плода) (5,6). Выявление аномалии развития ЦНС у новорожденного определяет не только характер адекватной терапии, но и прогноз возможной социальной жизни ребенка. Такая ситуация обычно чрезвычайно травматична для матери и для семьи в целом, и чем раньше поставлен диагноз, тем меньше отрицательных психологических и социальных последствий.

Ультразвуковое обследование беременной является одним из ведущих методов выявления пороков развития у плода, в том числе аномалий ЦНС. В связи с этим, эхографическое заключение врача о нормальном или особенно о патологическом характере развития мозга будущего ребенка, влекущее за собой прерывание беременности, особенно ответственно и не дает права исследователю на ошибку. При этом следует учитывать частое отсутствие других антенатальных методов верификации кроме эхографии.

Общепринятая методика эхографического обследования головки плода с использованием только горизонтальных плоскостей сканирования позволяет диагностировать лишь те поражения ЦНС плода, которые сопровождаются грубыми макроскопическими изменениями, и доступными визуализации становятся лишь контуры мозговых структур в дальнем от датчика полушарии. Использование большого родничка в качестве акустического окна при ультразвуковых обследованиях мозга у новорожденных не вызывает никаких трудностей в получении изображений в сагиттальной и фронтальной плоскостях. Аналогичные плоскости и изображения могут быть получены и в акушерских обследованиях при использовании мультиплоскостной методики сканирования.

Основой для выработки ультразвуковых критериев различных пороков ЦНС с использованием мультиплоскостной методики сканирования, представленных в этой главе, явились результаты анализа более 350 верифицированных случаев аномалий мозга у плодов в I-ом, II-ом и III-м триместрах беременности и у 155 новорожденных, диагностированных на базе отделения функциональной диагностики Научного центра акушерства гинекологии и перинатологии РАМН. Во всех этих случаях использовались горизонтальные, сагиттальные и фронтальные плоскости сканирования. В большинстве акушерских наблюдений применялся трансвагинальный датчик.

Следует учитывать, что для разрешения конфликтных ситуаций между пациентом и врачом, наилучшим эхографическим документом УЗИ, является видеозапись обследования. Мы рекомендуем осуществлять видеозапись во всех случаях обнаружения аномалии ЦНС.

Пороки развития головного мозга, обусловленные незакрытием невральной трубки

Анализ эхограмм плодов с пороками мозга, вызванных незакрытием невральной трубки на различных этапах эмбрионального развития, показывает, что такие аномалии, как анэнцефалия, экзэнцефалия и грыжи головного мозга, вследствие грубых морфологических изменений, могут быть установлены во II-м и III-м триместрах беременности, а также в конце I-го триместра (1). Вместе с тем, конкретная диагностика перечисленных пороков и в большинстве наблюдений требует тщательного эхографического обследования с целью выявления специфических макроскопических признаков той, или иной аномалии. Трансабдоминальный доступ в более, чем в половине случаев, по нашему мнению, не обеспечивает необходимой информацией о деталях строения мозгового черепа и мозга плода, особенно в I-м триместре и начале II-го триместра. Использование трансвагинальной эхографии в таких ситуациях оказывается единственно надежным способом выявления достоверных признаков отдельных аномалий. Почти в каждом случае возникает необходимость в проведении дифференциальной диагностики.

Эхографические критерии анэнцефалии, экзэнцефалии и грыж головного мозга, а также их дифференциация с некоторыми другими пороками по результатам наших исследований представлены в таблице 3.2-1.

Таблица 3.2-1

Основные эхографические признаки и дифференциальная диагностика пороков головного мозга у плодов, обусловленные незакрытием невральной трубки во II-ом и III-ем триместрах беременности

Название порока	Эхографические признаки	Дифференциальная диагностика
Анэнцефалия	1. Отсутствие костей мозгового черепа 2.Отсутствие ткани головного мозга	Экзэнцефалия Энцефалоцеле Микроцефалия
Экзэнцефалия	1. Отсутствие мозгового черепа 2. Наличие аномальной ткани головного мозга	Анэнцефалия Микроцефалия Энцефалоцеле Гигрома шеи
Энцефалоцеле	1. Грыжевое выпячивание, исходящее из области мозгового черепа 2.Смещение и деформация внутричерепных структур 3. Наличие костного дефекта	Экзэнцефалия Гигрома шеи
Менингоцеле (головное)	1. Однокамерное жидкостное выпячивание, исходящее из области мозгового черепа 2. Наличие костного дефекта	Гигрома шеи Менингоцеле шейного отдела позвоночника
Менингоцеле (позвоночника)	Однокамерное жидкостное выпячивание	Менингоцеле (затылочное)

При эхографической диагностике анэнцефалии в отдельных случаях наличие костей мозгового черепа имитируется ограниченной мозговой оболочкой, содержащей мелкодисперсную взвесь (Рис. 3.2-1).

Изображение несуществующей мозговой ткани может провоцироваться наличием гомогенного эхопозитивного изображения цереброваскулезы над основанием черепа.

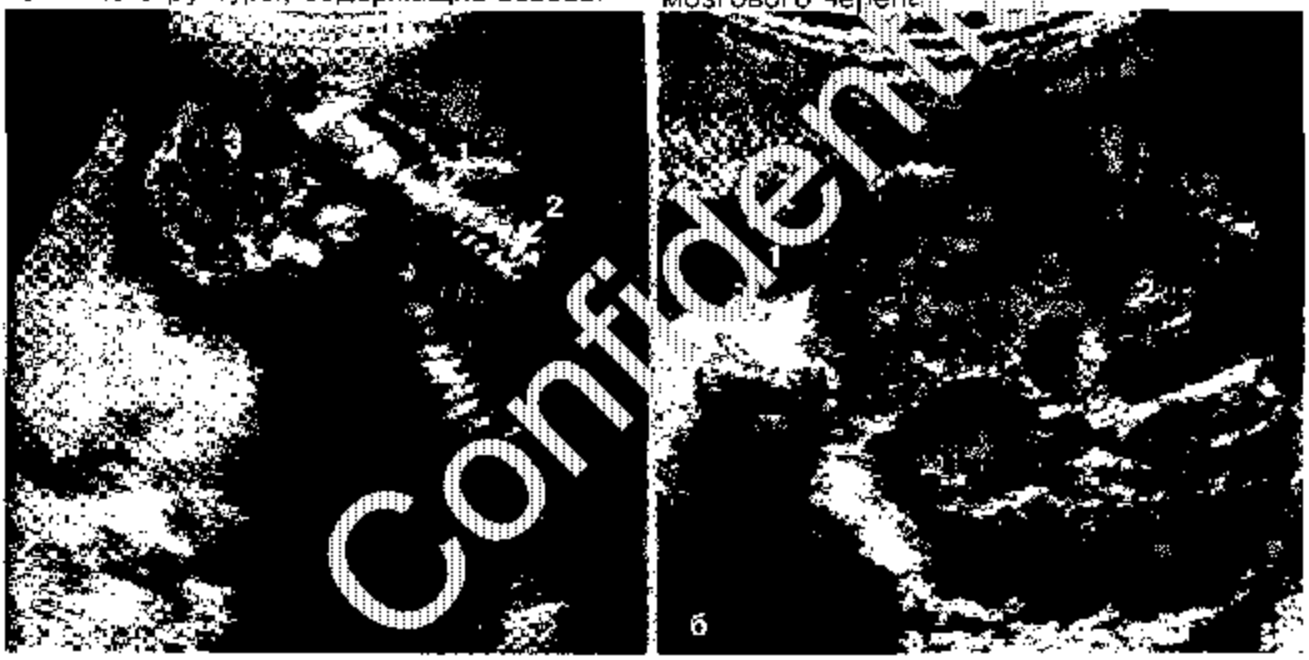
Дифференциальный ультразвуковой диагноз анэнцефалии и экзэнцефалии в большинстве случаев представляет значительные трудности. Только отчетливое выявление фрагмента мозговой ткани позволяет предполагать наличие экзэнцефалии (Рис. 3.2-2). При патологоанатомическом обследовании иногда отмечается несовпадение ультразвукового диагноза экзэнцефалии. В наших наблюдениях у нескольких плодов с эхографическим диагнозом экзэнцефалии при патологоанатомическом исследовании установлена анэнцефалия. Однако, обычная процедура прерывания беременности не исключает потери нежной, непокрытой костями, мозговой ткани. Возможно, этим можно объяснить точку зрения о крайне редкой встречаемости акрании-экзэнцефалии (1).



Рис. 3.2-1. Эхограммы. Анэнцефалия у плода. Сагиттальные сканирования.

а – анэнцефалия в 17 нед. беременности. 1 – лицо плода, 2 – оболочечные эмбриональные структуры, содержащие взвесь.

б – анэнцефалия в 30 нед. беременности. Полное отсутствие костной ткани и мозгового черепа.



Confidential

Рис. 3.2-2. Эхограммы. Экзэнцефалия у плода.

а – экзэнцефалия в 18 нед. беременности. 1 – шейный отдел позвоночника, 2 – грудной отдел позвоночника, 3 – акрания, наличие мозговой ткани.

б – экзэнцефалия в 22 нед. беременности. 1 – глазное яблоко без костей орбиты, 2 – акрания, мозговая ткань.

У одного из плодов с анэнцефалией, выявленной при помощи эхографии, патоморфологически определялась крайняя степень выраженности микроцефалии. При этом, кости свода черепа были развиты и интимно прилежали к основанию черепа. В этом случае ни одна из плоскостей не была информативна для выявления костей свода черепа.

Расхождений в ультразвуковом и патоморфологическом и клиническом диагнозах при определении черепно-мозговых грыж нами не отмечалось. (Рис. 3.2-3, 4, 5). Следует отметить, что по результатам наших исследований частота различных вариантов локализации грыж головного мозга у плода распределилась следующим образом: затылочные — 75%; париетальные — 20%; прочие (включая лобные) — 5%.

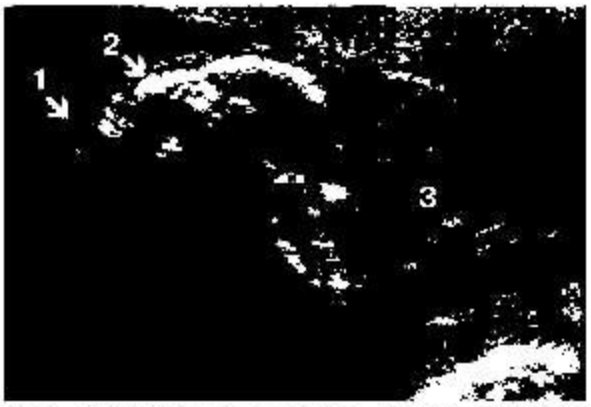


Рис. 3.2-3.Эхограмма. Сагиттальное сканирование.Затылочная черепно-мозговая грыжа (энцефалоцеле) в 23 нед. беременности. 1 - лицо плода, 2 – лобная кость, 3 – грыжа.



Рис. 3.2-4. Эхограмма. Сагиттальное сканирование. Теменная черепно-мозговая грыжа (энцефалоцеле) в 23 нед. беременности. 1 - шейный отдел позвоночника, 2 – затылочная кость, 3 – теменная кость, 4 – грыжа.



Рис. 3.2-5.Эхограмма. Сагиттальное сканирование. Лобная черепно-мозговая грыжа (энцефалоцеле) в 22 нед. беременности. 1 - шейный отдел позвоночника, 2 – затылочная кость, 3 – теменная кость, 4 – грыжа.

Ультразвуковая диагностика грыж спинного мозга (Spina bifida (за исключением менингоцеле) обычно является затруднительной (7). Британские исследователи отметили, что у плодов с менингомиелоцеле может наблюдаться характерная эхографическая картина головного мозга в горизонтальной плоскости — головка «лимон» и мозжечок «банан» (8). Вместе с тем, по данным морфологов (9), известно, что наличие менингомиелоцеле практически всегда сопровождается наличием грубого порока головного мозга — синдрома Арнольда-Киари II. По данным литературы именно ультразвуковые признаки «лимон» и «банан» обычно демонстрируют этот порок у плода (8).

В результате наших обследований при помощи эхографии 55 беременных с наличием у плода грыж спинного мозга и Spina bifida, установлены особенности в ультразвуковом изображении головного мозга не только в горизонтальной, но также во фронтальной и сагиттальной плоскостях (10). У подавляющего большинства плодов с наличием спинномозговых грыж определялись абсолютные морфологические признаки дизонтогенеза структур головного мозга, характерные для порока Арнольда-Киари. Исследование показало, что наиболее информативными в горизонтальной плоскости являются два основных признака: затрудненная визуализация мозжечка (83,0%) и вентрикуломегалия (гидроцефалия) (74,0%) (Рис. 3.2-6, 7, 8). Использование фронтальной плоскости сканирования позволяет выделить ряд высокоинформативных критериев порока Арнольда-Киари: 1) изменение формы боковых желудочков (70,0%), 2) атипичность субарахноидальных пространств лобных долей (63,0%), 3) асимметрия расположения сосудистых сплетений боковых желудочков (71,0%). Наиболее информативной для выявления порока Арнольда-Киари является сагиттальная плоскость сканирования, а также следующие признаки: отсутствие большой цистерны (85,0%), резкое удлинение ножек мозга и моста (92,0%) (Рис.3.2-8).

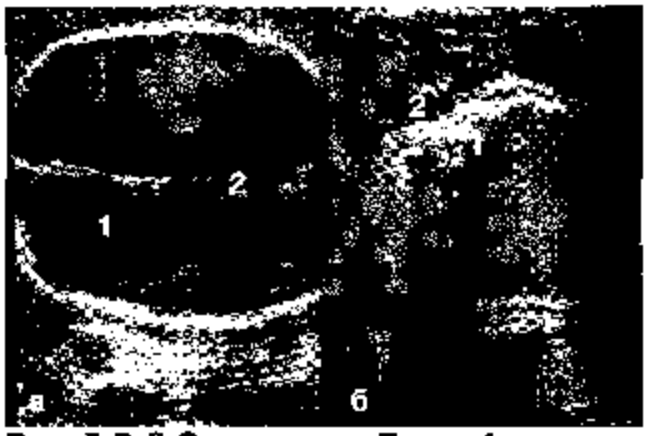


Рис. 3.2-6.Эхограммы. Порок Арнольда-Киари II у плода в 28 нед.беременности. Выраженная внутренняя гидроцефалия. а – горизонтальное сканирование. 1 – расширенный боковой желудочек, 2 – межполушарная щель и серп мозга. б – поперечное сканирование живота плода на уровне поясничного отдела позвоночника. 1 – тело позвонка, 2 – грыжа спинного мозга (менингомиелоцеле).



Рис. 3.2-7.Эхограммы. Порок Арнольда-Киари II у плода в 20 нед. беременности. Горизонтальное сканирование. Затруднительная визуализация мозжечка. 1 – затылочная кость, 2 – гипоплазированный мозжечок.

Указанные выше критерии позволяют во всех случаях правильно установить как порок Арнольда-Киари, так и утвердительно высказаться за наличие спинномозговой грыжи у плода даже в тех случаях, когда исследование позвоночника затруднительно из-за положения плода, или малого гестационного возраста. Следует отметить, что известные эхографические критерии «лимон» и «банан» были отмечены в 28% и 17%, соответственно, лишь в начале II-го триместра беременности. В другие сроки их информативность оказалась еще ниже (10).



Рис. 3.2-8. Эхограмма. Порок Арнольда Киари II у плода в 27 нед. беременности. Сагиттальное сканирование. 1 – червячок мозжечка, 2 – валик мозолистого тела, 3 – колено мозолистого тела, 4 - отсутствие большой цистерны, 5 – резкое удлинение стволовой части головного мозга.

Пороки развития головного мозга, обусловленные неразделением конечного мозга

В эту группу включены различные варианты голопрозэнцефалии, септо-бульбарная дисгенезия, агенезия мозолистого тела.

В результате анализа эхограмм головного мозга, проведенного у 16 плодов с голопрозэнцефалией, установлены выраженные различия в ультразвуковой картине в зависимости от морфологического варианта этой патологии.

Алобарная голопрозэнцефалия может быть установлена трансабдоминально уже в начале II-го триместра беременности. В подавляющем большинстве случаев эхографическая диагностика голопрозэнцефалии затрудняется в связи с получением неинформативных изображений внутричерепных структур. В 2/3 наблюдений отмечаются четкие признаки микроцефалии в сочетании с резким ухудшением звукопроходимости костей свода черепа в горизонтальной

плоскости. Использование швов и родничков для осуществления фронтальных и сагиттальных сканирований значительно расширяет возможности визуализации внутричерепных структур при алобарной голопрозэнцефалии. Во всех случаях при алобарной голопрозэнцефалии нами отмечены следующие эхографические критерии: 1) отсутствие фалькса и межполушарной щели; 2) отсутствие изображения полости прозрачной перегородки и цистерны четверохолмия; 3) отсутствие изображения базальных ганглиев и отражений от поверхности островковых до-

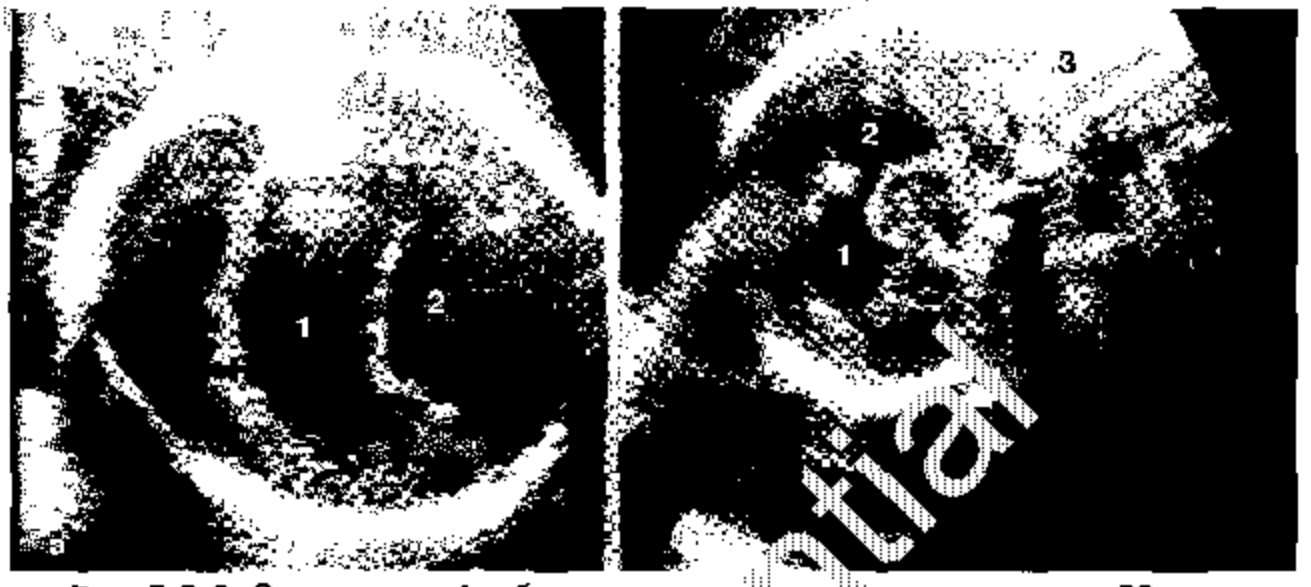


Рис. 3.2-9. Эхограммы. Алобарная голопрозэнцефалия у плода в 26 нед. беременности.

а – горизонтальное сканирование. 1 – общий желудочек, 2 – киста конечного мозга

б – сагиттальное сканирование. 1 – общий желудочек, 2 – киста конечного мозга, 3 – шейный отдел позвоночника.

лей; 4) наличие одной общей желудочковой полости конечного мозга без признаков какой-либо дифференцировки на лобные, затылочные или височные рога; 5) наличие телэнцефалической кисты (Рис. 3.2-9). Отсутствие изображения телэнцефалической кисты, расположенной в средней черепной ямке кзади от общего желудочка, наблюдается, по видимому, не более, чем в 25% случаев.

Полулунная (частичная алобарная) голопрозэнцефалия успешно диагностировалась в трех наблюдениях (Рис. 3.2-10). При наличии полулунной голопрозэнцефалии отмечаются следующие эхографические критерии: 1) отсутствие межполушарной щели и серпа мозга в области лобных долей больших полушарий; 2) отсут-



Рис. 3.2-10. Эхограммы. Полулунная голопрозэнцефалия у плода в 28 нед. гестации. а – фронтальное сканирование на уровне лобных долей. 1 – отсутствие межполушарной щели в области лобных долей больших полушарий, 2 – общий желудочек. б– фронтальное сканирование на уровне тел боковых желудочков. 1 – отсутствие межполушарной щели в области тел боковых желудочков, 2 – таламусы, в – фронтальное сканирование на уровне затылочных долей больших полушарий. 1 – межполушарная щель, 2 – частично дифференцированные задние отделы боковых желудочков.

ствие изображений полости прозрачной перегородки и мозолистого тела; 3) соединение в единую полость лобных рогов и тел боковых желудочков; 4) признаки частичной дифференциации задних отделов тел, затылочных и височных рогов тел боковых желудочков. Следует отметить, что мозолистое тело всегда отсутствует в случаях алобарной и семилобарной (полулунной) голопрозэнцефалии.

Лобарная голопрозэнцефалия эхографически наблюдалась у 4-х плодов. Эхографическая картина характеризовалась отсутствием прозрачных перегородок в области лобных рогов боковых желудочков (во фронтальной плоскости ска-

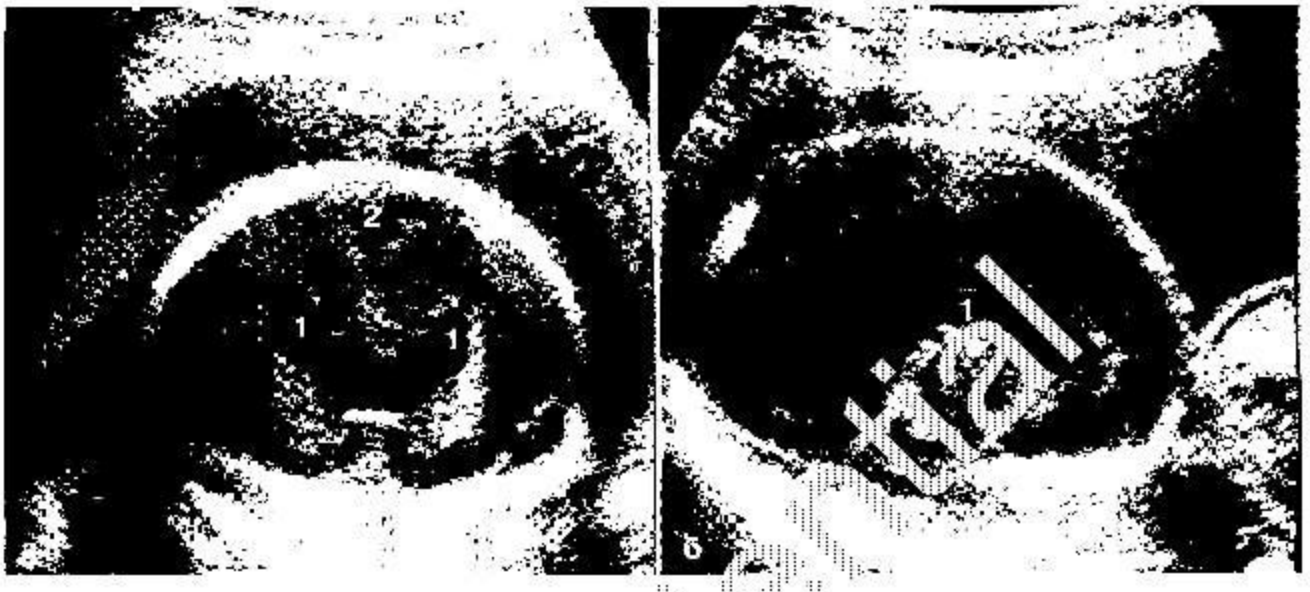


Рис. 3.2-11. Эхограммы. Септобульбарная ли[illegible]ензия у плода в 24 нед. гестации
а – фронтальное сканирование, 1 – лобные рога боковых желудочков без медиальных стенок, 2 – субарахноидальное пространство. б – парасагиттальное сканирование, 1 – области таламокаудальной вырезки, 2 – расширенный височный рог бокового желудочка.

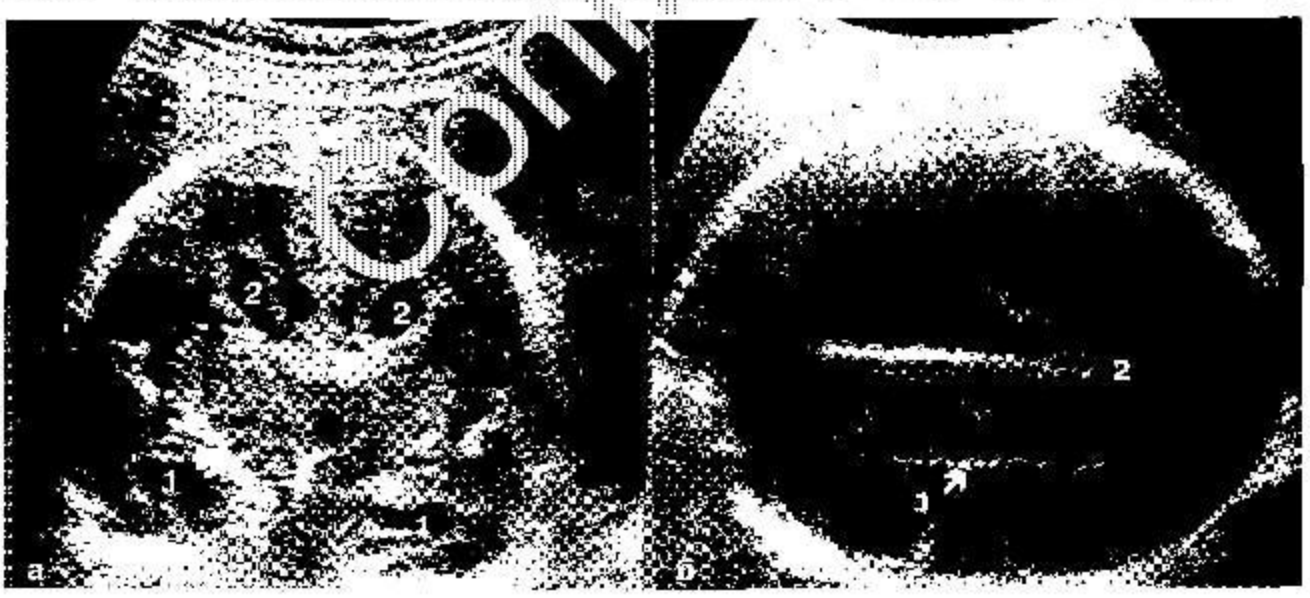


Рис. 3.2-12. Эхограммы. Агенезия мозолистого тела у плода в 28-29 нед. гестации.

а – фронтальное сканирование, 1 – расширенные височные рога боковых желудочков, 2 – нормальные тела боковых желудочков, 3 – межполушарная щель.

б – горизонтальное сканирование, 1 – латеральная стенка бокового желудочка, располагающаяся на середине расстояния между серпом мозга и теменным бугром, 2 – межполушарная щель.



Рис. 3.2-13. Эхограмма. Агенезия мозолистого тела у плода в 30 нед. гестации, Сагиттальное сканирование. 1 – отсутствие мозолистого тела, 2 – червь мозжечка, 3 – III-й желудочек.



Рис. 3.2-14. Эхограммы. Сочетание агенезии мозолистого тела и порока Арнольда-Киари II у плода в 28 нед. гестации.

а – горизонтальное сканирование, 1 – отсутствие нормального изображения полости прозрачной перегородки, 2 – расширенный III-й желудочек, 3 – задние отделы тела желудочка. б – фронтальное сканирование. 1– расширенная межполушарная щель, 2 отсутствие мозолистого тела, 3 – расширенный III-й желудочек.

нирования). В одном случае при наличии эхографических признаков лобарной голопрозэнцефалии патологоанатомически установлена септобульбарная дизгенезия в 24 недели беременности (Рис. 3.2-11). Учитывая сложность визуализации прямых борозд у плода до 25 недель, по-видимому, дифференциация таких пороков, как лобарная голопрозэнцефалия, септобульбарная и септохиазмальная дизгенезия, а также изолированная дисплазия прозрачных перегородок, представляет значительные сложности.

Агенезия мозолистого тела эхографически диагностирована нами у 27 плодов (3.2-12, 13, 14). При этом, в данную группу не включались плоды с наличием голопрозэнцефалии. Эхографическая картина при наличии агенезии мозолистого тела характеризовалась: 1) отсутствием нормального изображения полости прозрачной перегородки и расширением задних отделов тела бокового желудочка более чем до 11 мм (в горизонтальной плоскости); 2) отсутствием изображения волокон мозолистого тела во фронтальной и сагиттальной плоскостях; 3) атипичным расположением борозд (веерообразное) на медиальной поверхности полушарий (сагиттальное сканирование); 4) расположением крайней латеральной части тела бокового желудочка на середине расстояния между срединными структурами и теменным бугром. Эхографический диагноз агенезии мозолистого тела возможен с 16 недель беременности при условии корректности получения сагиттальной плоскости. Следует также помнить о существовании неполной (частичной) агенезии или гипоплазии мозолистого тела. Эхографический диагноз в таких случаях возможен лишь при тщательном анализе изображения в сагиттальной плоскости.

Порок Денди-Уокера

Основным патогенетическим моментом развития порока Денди-Уокера является аномальное формирование мозжечка, а также нарушение циркуляции ликвора в задней черепной ямке (2,4). Порок Денди-Уокера наблюдался нами у 8 плодов. Во всех наблюдениях отмечалось расширение IV-го желудочка в сочетании с наличием кистозной полости в задней черепной ямке. При этом полость имела четкое свободное соединение с IV-ым желудочком за счет дисплазии червя мозжечка. Эхографический диагноз этого порока не является затруднительным для диагностики при использовании фронтальной и сагиттальной плоскостей сканирования. В то же время, необходимо отметить, что часто горизонтальная плоскость не позволяет четко дифференцировать кисту Денди-Уокера от

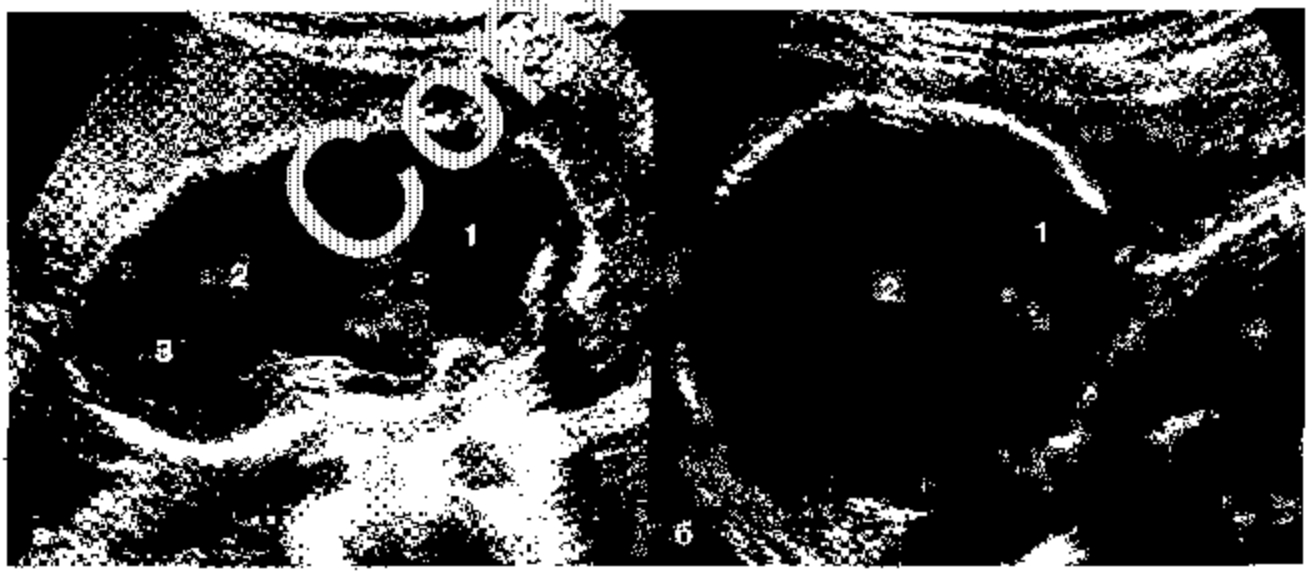


Рис. 3.2-15. Эхограммы. Порок Денди-Уокера у плода с выраженной гидроцефалией на сроке 26 нед.

а – горизонтальное сканирование, 1 – жидкость в задней черепной ямке (киста Денди-Уокера), 2 – атрофия базальных ганглиев, 3 – межполушарная щель.

б – сагиттальное сканирование; 1 – задняя черепная ямка, 2 – средняя черепная ямка.

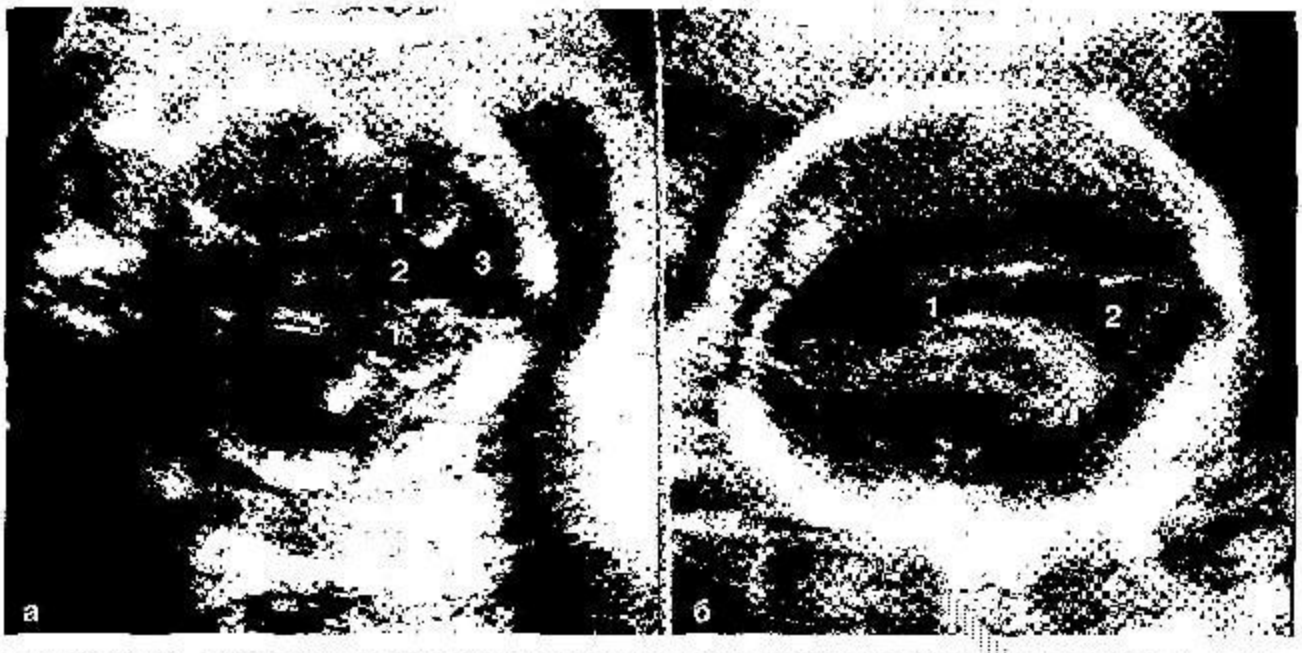


Рис. 3.2-16. Порок Денди-Уокера у плода на сроке 25 нед. б – вентрикуломегалии.
а – горизонтальное сканирование, 1 – полушарие мозжечка, 2 – IV-й желудочек и отсутствующий червячок мозжечка, 3 – киста Денди-Уокера.
б – парасагиттальное сканирование, 1 – лобный рог бокового желудочка, 2 – область треугольника желудочка.

арахноидальной кисты в задней черепной ямке. Степень выраженности внутренней гидроцефалии при этом пороке может быть различной — от выраженной (с признаками атрофии мозгового вещества) до полного отсутствия вентрикуломегалии (Рис. 3.2-15, 16).

Гидроцефалия

Гидроцефалия — это собирательный термин, обозначающий избыточное расширение ликворосодержащих пространств головного мозга по сравнению с нормой (4).

Гидроцефалия у плода относится к группе врожденных гидроцефалий. Врожденные гидроцефалии развиваются под влиянием антенатальных и интранатальных факторов, в то время как гидроцефалия у плода может быть обусловлена только дородовыми причинами. Точные цифры гидроцефалии у плода остаются неизвестными. Частота рождения детей с врожденной гидроцефалией по данным различных авторов колеблется от 1,3 до 2,9 случаев на 1000. Известно также, что у детей с пороками развития ЦНС гидроцефальный синдром наблюдается в 70% случаев. Следует предполагать, что частота гидроцефалии у плода ниже, чем врожденной гидроцефалии, особенно с учетом того фактора, что частота пороков ЦНС при антенатальной гибели плода и самопроизвольном выкидыше достигает 20%.

Для уточнения типа гидроцефалии в настоящее время используется целый ряд дополнительных определений этого синдрома. По топическому признаку различают три основных варианта : 1) внутренняя гидроцефалия — увеличение желудочковой системы плода ; 2) наружная гидроцефалия — увеличение (расширение) субарахноидальных пространств; 3) смешанная гидроцефалия — одновременное расширение желудочков и субарахноидальных (подпаутинных) пространств мозга. При вовлечении в процесс обоих полушарий мозга гидроцефалия определяется как двусторонняя. Односторонняя гидроцефалия характеризуется поражением одного полушария.

При сочетании гидроцефалии с макрокранией (увеличением размеров мозгового черепа) обычно используется термин «явная» гидроцефалия. Отсутствие увеличения черепа при наличии гидроцефалии определяет ее как «скрытую». Кроме того, динамическое нарастание явлений гидроцефалии, которая обычно сопровождается повышением внутричерепного давления, позволяет называть такую форму «активной». Пассивная гидроцефалия чаще не связана с повышением внутричерепного давления, а обусловлена реакцией расширения ликворосодержащих структур на некроз или недоразвитие мозговой ткани.

Если гидроцефалия развивается из-за наличия препятствия на путях ликворотока, она носит название «обтурационной». При отсутствии такого препятствия используется термин «коммуникантная» или «коммуникационная» гидроцефалия.

Обтурационная гидроцефалия образуется при наличии препятствий в трех основных уровнях: 1) на уровне межжелудочкового отверстия (отверстия Монро); 2) на уровне водопровода мозга (Сильвиева водопровода); 3) на уровне центрального и боковых отверстий IV-го желудочка.



Рис. 3.2-17. Эхограммы. Гидроцефалия внутренняя у плода в 16 нед. гестации.

а – горизонтальное сканирование. Отсутствие расширения задних отделов тела бокового желудочка.

б – парасагиттальное сканирование. Выраженное увеличение высоты тела бокового желудочка.

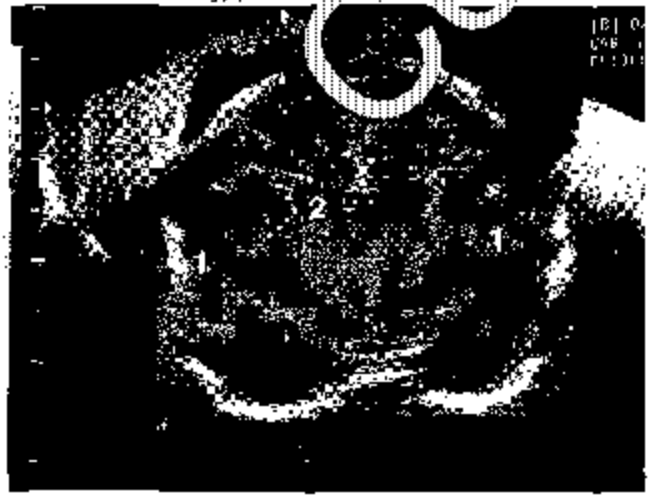


Рис. 3.2-18. Эхограмма. Фронтальное сканирование. Коммуникантная гидроцефалия у плода в 32 нед. гестации. 1 – расширенное субарахноидальное пространство в области Сильвиевой борозды, 2 – желудочки мозга.

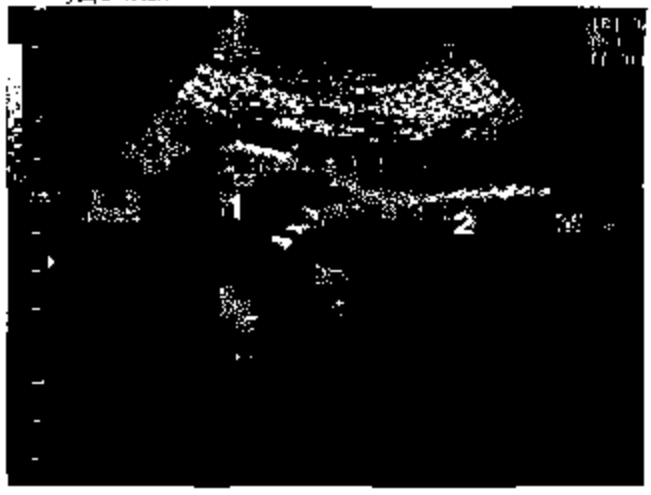


Рис. 3.2-19. Эхограмма. Микроцефалия у плода. Продольное сканирование. 1 – череп, 2 – позвоночник.



Рис. 3.2-20. Эхограммы. Продольное сканирование. Микроцефалия у плода в 29 нед. беременности. а – головка плода, б – живот, в – бедро.

По мнению некоторых авторов гидроцефалия может развиваться из-за повышенной ликворопродукции папилломой сосудистого сплетения, которая локализуется в боковом, III и IV желудочках. Однако такой механизм формирования коммуникантной гидроцефалии поддерживается не всеми исследователями. Основной аргумент противников — отсутствие микроскопических (гистологических) различий между такой папилломой и нормальной тканью сплетения, если только папиллома не имеет признаков злокачественного перерождения.

Нарушение процессов обратного всасывания ликвора (реабсорбция) также может стать причиной развития коммуникантной гидроцефалии. Обычно такой механизм связывается с врожденным недоразвитием арахноидальных грануляций или с их вторичным повреждением.

Эхографический диагноз гидроцефалии нами установлен у 130 плодов. Для постановки диагноза внутренней гидроцефалии у плода использовали предварительно полученные нормативные значения размеров желудочковой системы. Увеличение хотя бы одного из размеров желудочковой системы у плода более чем на 2 мм по сравнению с максимальным значением нормы расценивалось как гидроцефалия (Рис. 3.2-17, 18 и др.). При этом, индексы не измерялись и не учитывались в постановке диагноза. Вариант гидроцефалии устанавливался на основании комплексной оценки состояния различных отделов желудочковой системы, а также субарахноидальных пространств. Основными эхографическими признаками наружной гидроцефалии явились: 1) увеличение большой цистерны более чем до 11 мм, 2) расширение межполушарной щели более 5 мм в области лобных долей в сочетании с резким снижением ее эхогенности (при фронтальном сканировании), 3) наличие субарахноидальных пространств, отсутствующих при нормальном развитии мозга в конкретном сроке гестации.

Обтурационная гидроцефалия диагностировалась на основании изолированного расширения отделов желудочковой системы, расположенных выше обтурации. Обтурационная гидроцефалия, обусловленная стенозом водопровода мозга, характеризовалась расширением III-го желудочка, а также обоих боковых желудочков. При этом, расширение боковых желудочков отличалось равномерным пропорциональным расширением всех его отделов и рогов.

Коммуникантная гидроцефалия обычно характеризуется наличием изолированного непропорционального расширения какого-либо отдела желудочковой системы или субарахноидального пространства.

Компенсированная гидроцефалия определяется на основании отсутствия увеличения расширенных ликворосодержащих пространств при динамическом ультразвуковом исследовании.

Активная гидроцефалия характеризуется увеличением в динамике размеров желудочков или субарахноидальных пространств.

Микроцефалия

Проспективно диагноз микроцефалии был установлен нами в 25 наблюдениях при сроках беременности 17—38 недель. Для постановки проспективного диагноза микроцефалии использовались следующие, предложенные нами кри-

терии: 1) сочетание уменьшения средних размеров головки по отношению к длине бедра или гестационному сроку беременности на 3 и более недель; 2) наличие каких-либо отклонений от нормального развития отдельных структур мозга. Такой подход позволил в подавляющем числе наблюдений верно установить диагноз. В одном случае ультразвуковое заключение о наличии микроцефалии не было подтверждено патологоанатомически у плода с пороком Арнольда-Киари. Протокол вскрытия содержал информацию только о наличии спинномозговой грыжи. Варианты пороков развития ЦНС, сочетавшиеся с микроцефалией (24 наблюдения), выраженность отставания средних размеров головки (СРГ), а также начальные сроки установления данной аномалии представлены в таблице 3.2-2.

Таблица 3.2-2

Результаты эхографических исследований при подтвержденной микроцефалии у плода

Название	Уменьшение СРГ по сравнению с длиной бедреной кости (в нед.гестации)			Минимальный срок аномалии выявления (нед.гестации)
	3	4	5	
	Количество выявленных микроцефалий			
Энцефалоцеле	—	3	4	17
Голопрозэнцефалия алобарная	1	3	4	17
Голопрозэнцефалия семилобарная	—	—	—	25
Голопрозэнцефалия лобарная	1	1	—	26
Синдром Арнольда-Киари	1	—	—	22
Порэнцефалия	1	1	—	20
Агенезия мозолистого тела	1	1	—	28
Гидроцефалия	—	1	—	23
Всего:	24			

Следует отметить, что при наличии микроцефалии постоянно обнаруживалось снижение звукопроводимости костей свода черепа уже во II триместре беременности (в 24 из 25 наблюдений) (Рис. 3.2-19, 20). Во всех этих случаях только использование швов или родничков в качестве акустического «окна» позволяет визуализировать структуры мозга.

Использование мультиплоскостной методики сканирования мозга у плодов в III-м триместре в случаях, когда средние размеры головки меньше нормы позволяет дифференцировать индивидуальные особенности развития черепа от аномалии (11).

Порэнцефалия

Порэнцефалия — грубый порок развития ЦНС, характеризующийся наличием некротических полостей в веществе мозга (1,4). Обычно возникновение таких полостей обусловлено исходом ишемического или геморрагического ин-



Рис. 3.2-21. Эхограмма. Порэнцефалия. Парасагиттальное сканирование. 1 – вещество мозга гемисферы, 2 – порэнцефалические кисты.

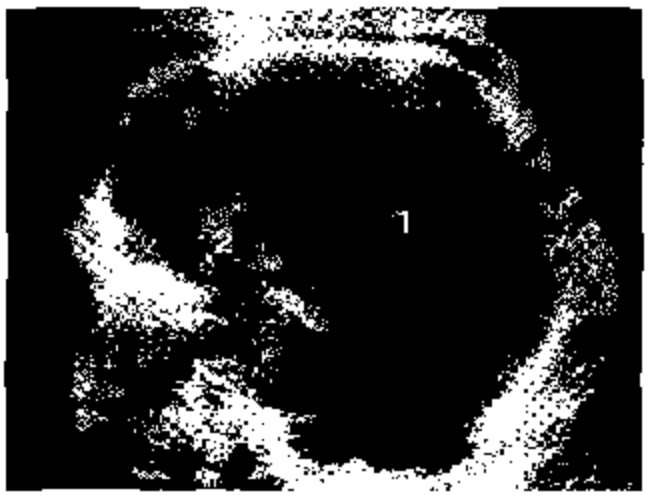


Рис. 3.2-22. Эхограмма. Гидранэнцефалия у плода в 36 нед. беременности. Фронтальное сканирование. 1 – ликвор, 2 – таламус.



Рис. 3.2-23. Эхограмма. Арахноидальная киста у плода в 27 нед. беременности. Горизонтальное сканирование. 1 – киста, 2 – отражение от поверхности островковой доли, 3 – межполушарная щель в области лобных долей.



Рис. 3.2-24.Эхограмма. Краниофарингиома у плода в 26 нед.

а – сагиттальное сканирование, 1 – лицо плода, 2 – опухоль.

б – фронтальное сканирование, 2 – опухоль.

сульта. Известно,что подобные полости могут также образовываться в результате воздействия нейротропной внутриутробной инфекции (2).

Истинная порэнцефалическая киста обычно связана либо с желудочковой системой, либо с субарахноидальным пространством (Рис. 3.2-21). Эхографическое изображение мозга при порэнцефалии характеризуется наличием анэхогенных полостей в веществе мозга, размеры которых значительно варьируют.

К частным случаям порэнцефалии можно отнести гидранэнцефалию. Этот порок макроскопически представлен полным замещением вещества мозга больших полушарий ликвором (Рис. 3.2-22). Общепринятая точка зрения о причине образования гидранэнцефалии — тромбоз внутренних сонных артерий.

Новообразования головного мозга

Среди новообразований головного мозга у плода наиболее часто обнаруживаются кисты паутинной оболочки – арахноидальные кисты. Локализация таких кист достаточно постоянна: 1) задняя черепная ямка; 2) межполушарная щель; 3) Сильвиева борозда. Чаще всего указанные образования сдавливают одно из полушарий большого мозга (Рис. 3.2-23).

Истинные опухоли головного мозга у плода крайне редки. Чаще других выявляются внутричерепные тератомы (1,12). В одном случае нам удалось наблюдать у плода в 26 недель беременности краниофарингиому (опухоль кармана Ратке) (Рис. 3.2-24). В этом наблюдении опухоль была представлена гиперэхогенным образованием. Патологоанатомические данные о состоянии краниофарингиомы свидетельствовали о диффузном выраженном обызвествлении опухоли.

Эхографическое обследование головного мозга у плодов позволило нам в 20 случаях наблюдать кисты сосудистых сплетений боковых желудочков (Рис. 3.2-25). Размеры кист варьировали от 0,3 см до 1,3 см в диаметре. В случаях, когда кисты сосудистых сплетений наблюдались изолированно, без признаков какого-либо дизморфогенеза головного мозга, рождение здоровых детей наблюдалось в 16 из 17 случаев. В одном наблюдении отмечена интрана-

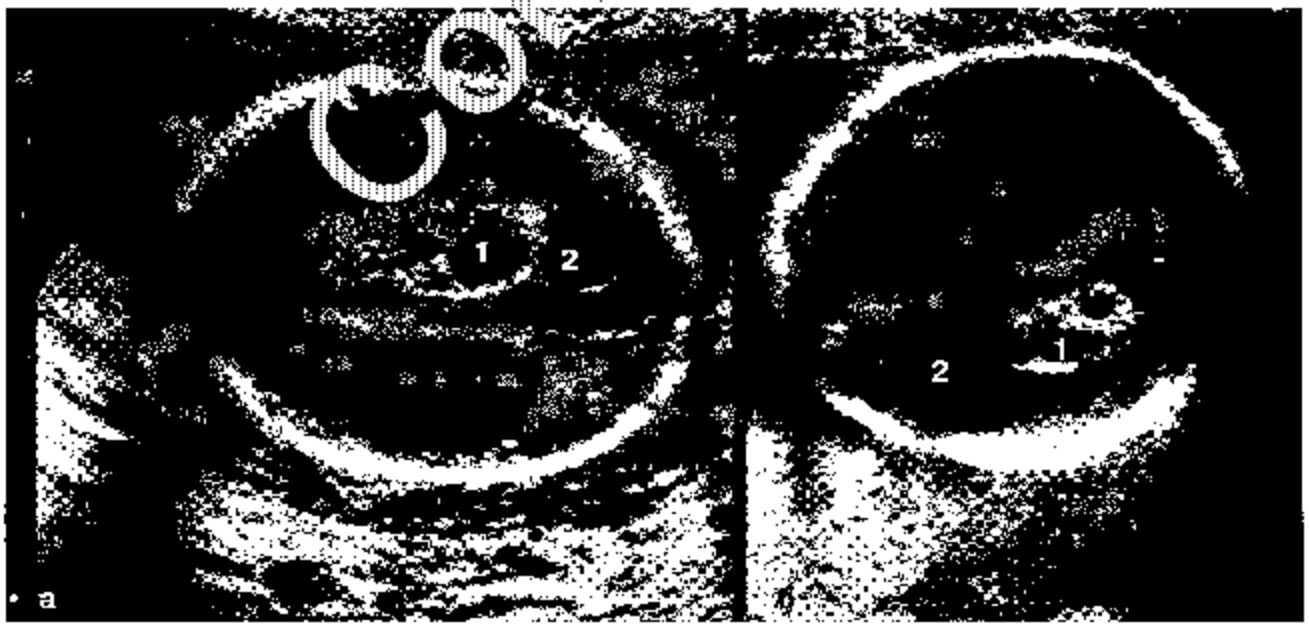


Рис. 3.2-25. Эхограммы. Кисты сосудистых сплетений боковых желудочков.

а. одиночная киста. Бер. 22 нед. 1 – киста, 2 – затылочный рог.

б – множественные кисты сосудистых сплетений у плода в 18 нед. 1 – кисты, 2 – латеральная стенка бокового желудочка.

тальная гибель доношенного плода, одной из возможных причин которой явилось наличие хорионамнионита. В 31-м случае катамнистического наблюдения за детьми, у которых во внутриутробном или неонатальном периодах были обнаружены кисты сосудистых сплетений, никаких признаков задержки в психомоторном развитии или неврологических заболеваний не выявлено.

N.B. Подавляющее число аномалий развития ЦНС могут быть установлены у плода во II-м триместре беременности. Достоверность выявления пороков мозга значительно повышается при использовании мультиплоскостной методики сканирования. Следует осуществлять видеозапись обследования во всех случаях обнаружения аномалий ЦНС.

Литература

1. Chrevenak F.A., Isaacson G., Lorber J. Anomalies of the fetal head, neck, and spine: Ultrasound diagnosis and management / W.B.Sanders Comp., Philadelphia — 1988. — 231 p.
2. Friede R.L. Developmental Neuropathology. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, N.Y. — 1989. — p.247—405.
3. Полачек К. Физиология и патология новорожденных детей. — Авиценум: Прага, 1986. — с. 375—376.
4. Пурин В.Р., Жукова Т.П. Врожденная гидроцефалия. — М. :Медицина, 1976. — 215с.
5. Pilu G., Romero R., Rizzo N., Bovicelli L. Prenatal diagnosis of cerebro-spinal anomalies / The Principles and Practice of Ultrasonography / Ed.Fleischer A.C. — 1991. — p. 211—228.
6. Демидов В.Н., Стыгар А.М., Воеводин С.М. Ультразвуковая диагностика пороков развития в I-ом триместре беременности // Советская медицина. —1991. — № 12. — с. 25—28. (соавт.).
7. Демидов В.Н., Стыгар А.М., Зыкин Б.И., Доронин Г.Л. Ультразвуковая диагностика в акушерстве / Ультразвуковая диагностика. Нормативные материалы и методические рекомендации. — М. 1991. — с. 401 — 418.
8. Campbell J., Gibbert V., Nicolaides R., Campbell S. Ultrasound screening for spina bifida: Cranial and cerebellar signs in a high-risk population // Obstet.Gynecol. — 1987. — v.70. — № 2. — p.242—246.
9. Carmel P.W. The Chiari malformation and syringomyelia / Disorders of the Developing Nervous System : Diagnosis and Treatment. /Ed.Hoffman H.V. — Boston. — 1896. — p.133—135.
10. Воеводин С. М. Эхографическая диагностика порока Арнольда-Киари у плода // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. — 1995. — № 1. — с. 24-32.
11. Воеводин С.М. Эхографическая диагностика микроцефалии у плода // Визуализация в клинике. — 1992. — № 1. — с. 41—45.
12. Козлова С.И., Семанова Е.И., Демикова Н.С., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — М.: Медицина,1987. — 320 с.

ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ.

Поражения нервной системы при асфиксии (асфиксическая энцефалопатия)



4.1. Асфиксия, как фактор перинатальных церебральных расстройств

Среди многих факторов, повреждающих головной мозг новорожденных, особо следует выделять гипоксию, которая может быть отнесена к универсальным повреждающим агентам. Асфиксия, регистрируемая у новорожденных, очень часто является лишь продолжением гипоксии, начавшейся еще во внутриутробном периоде. Статистика репродуктивных потерь весьма убедительно свидетельствует об этом. Беременности, возникающие и протекающие на фоне острых и хронических заболеваний (болезни сердечно-сосудистой и респираторной систем и др.), сопровождаются гестозом и эпизодами внутриутробной гипоксии (1, 2). Внутриматочная гипоксия и гипоксия в родах, обусловленная нарушениями маточно-плацентарного кровообращения, в 38,15% случаев является причиной перинатальной смертности, а в 59,04% — причиной мертворождений. В 72,4% гипоксия и асфиксия становится одной из главных причин гибели плода в родах или в ранний неонатальный период (3).

Хорошо известно, что асфиксия, перенесенная в родах и в периоде новорожденности, не проходит бесследно и оказывает негативное воздействие на развивающийся мозг (4, 5). В работах до 70-х годов XX столетия для оценки состояния головного мозга новорожденного ребенка использовались в основном косвенные методы (анамнез, неврологический статус и др.). Поэтому основные сведения о патогенезе асфиксических повреждений мозга, характере морфологических изменений и др. были получены в результате экспериментальных исследований на животных (Б.Н.Клososовский, Т.П.Жукова, П.К.Анохин, А.П.Дыбан и др.). В 80-е годы в связи с появлением новой технологии по выхаживанию новорожденных и обследованию головного мозга возник «неврологический бум», в результате которого была получена новая информация о структуре и функции мозга новорожденного ребенка (Calver, Armstrong, Finer, Ment, Levene, Roland и др.), особенностях мозгового кровотока (Perlman, Stewart), о реакциях мозга на повреждающие воздействия (Lenn, Perkins),о компенсаторных возможностях мозга и др. (Volpe, Fenichel, Prechtl и др.). Однако от экспериментальных исследований на животных не отказались. Они, как и прежде, были необходимы для изучения патофизиологических нарушений в мозгу при гипоксии (Gunn, Edward, Chol, Williams, Bryan, Richardson и др.).

Клиницистам хорошо известны исходы гипоксических повреждений ЦНС, которые носят весьма разнообразный характер: от минимальных мозговых дисфункций (ММД) до грубых двигательных и интеллектуальных расстройств, объединяемых под общим названием детский церебральный паралич (6, 7, 8, 9, 10). В основе психоневрологических расстройств лежат значительные нейрональные потери, дистрофические изменения нервных клеток в коре головного мозга, в подкорковых структурах, в желудочках мозга и перивентрикулярном пространстве (11).

При селективном нейрональном некрозе в патологический процесс вовлекается кора больших полушарий и мозжечка, таламус, двигательные ядра моз-

гового ствола. В клинической картине преобладают такие грубые симптомы как ступор/кома, судороги, гипотония, отсутствие сосательного рефлекса и др. Исходом селективного нейронального глиоза могут быть спастическая квадриплегия, судороги, атаксия, умственная отсталость и др.

Повреждения головного мозга, расцениваемые как статус марморатус, обусловлены поражением базальных ганглиев и, прежде всего, таламуса. Следствием чего являются такие расстройства как хореоатетоз и спастическая квадриплегия.

При парасагиттальных церебральных повреждениях патологический процесс затрагивает в основном церебральную кору. В клинической картине в первые дни жизни превалируют общие симптомы в виде вялости, снижения церебральной активности. Тем не менее остаточные явления могут также иметь очень тяжелые последствия (спастическая квадриплегия или парез, гемипарез, умственная отсталость).

Ишемическая перивентрикулярная лейкомаляция связана с поражением белого вещества мозга и чаще всего наблюдается у недоношенных детей (грубо выраженный синдром угнетения ЦНС).

При фокальном ишемическом некрозе в патологический процесс вовлекается корковое и подкорковое белое вещество с образованием порэнцефалий. Исходом этих нарушений могут быть спастический гемипарез или квадрипарез, судороги (12, 13, 14, 15, 16).

Принимая во внимание, что основной причиной этих тяжелых неврологических расстройств является асфиксия, эти неврологические заболевания склонны объединять общим термином «асфиксические энцефалопатии». Тем не менее в последние годы исследователи отдают предпочтение другому термину, более полно отражающему суть заболевания — гипоксически-ишемическая энцефалопатия. В основу термина положен ведущий патогенетический признак — ***гипоксия***, основные изменения, происходящие в мозге — ***ишемия*** (вплоть до кровоизлияния), а объект воздействия асфиксии — головной мозг (энцефалон) новорожденного ребенка.

При этом обращается внимание на существующую разницу между доношенными и недоношенными детьми по характеру возникающих нозологических форм неврологических расстройств.

У доношенных детей выделяют три нозологические формы:

- Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ);
- Некроз стволовых ядер;
- Субарахноидальные кровоизлияния.

Для недоношенных детей свойственны:

- Перивентрикулярный геморрагический инфаркт;
- Перивентрикулярно-интравентрикулярные кровоизлияния;
- Перивентрикулярная лейкомаляция.

Однако это деление следует считать весьма условным, т.к. речь может идти лишь о ***преобладании*** тех или иных расстройств у доношенных или недоношенных детей.

Патофизиология гипоксически-ишемической энцефалопатии

Асфиксия и ее воздействие на растущий мозг находится в центре внимания исследователей в течение многих лет. Тем не менее, до сих пор в изучении

ведущих звеньев патогенеза существует много белых пятен. Все же представляется возможным выделить две главные гипотезы:

- В основе ГИЭ лежат метаболические расстройства — «метаболическая катастрофа», пусковым механизмом которой является дефицит O_2, а непосредственно повреждающими мозг факторами — продукты извращенного метаболизма.
- В основе ГИЭ лежат церебро-васкулярные расстройства и нарушения механизма ауторегуляции мозгового кровообращения, наступающие при дефиците O_2.

Не вызывает сомнения, что эти две гипотезы взаимосвязаны и представляют собой фрагменты одного процесса. Действительно, существуют «сцепленность» мозгового кровотока с метаболизмом мозга. Схема нейрональных повреждений при дефиците O_2, связанном с перинатальной гипоксией, такова: повреждение гемато-энцефалического барьера ведет к нарушениям метаболизма глюкозы (гексозомонофосфатный путь), затем к нарушению синтеза липидов и нуклеиновых кислот → снижению pH тканей (в периартериальном пространстве) → накоплению молочной кислоты → повышению PCO_2 → падению артериального давления и снижению скорости мозгового кровотока → нарушению гомеостаза кальция, снижению высокоэнергетических фосфатных соединений, повышению уровня лактата в тканях мозга → накоплению жирных кислот (арахидоновой кислоты) → изменению проницаемости нейронов – и к утрате церебральной ауторегуляции мозгового кровотока (17, 18, 19, 20).

При этом непосредственными факторами повреждения головного мозга при гипоксии считают: ацидоз, накопление аминокислот и свободных кислородных радикалов. Ацидоз, являющийся неизбежным спутником кислородной недостаточности, проявлялся в высоких концентрациях молочной кислоты в тканях. Чем выше ее накопление, тем меньше существует возможность восстановления церебральных функций. Среди аминокислот, оказывающих токсическое воздействие на мозговую ткань, выделяют особо такие как γ-аминобутировую кислоту, глутамат, аспартат, таурин, фосфоэтаноламин и этаноламин, участвующие в передаче возбуждения. Свободные кислородные радикалы оценивают как потенциально деструктивные вещества, повреждающие клеточные мембраны и митохондрии (супероксидный ион, гидроксия и др.).

На основе этих исследований и в последующем была предложена так называемая глутаматная гипотеза повреждения нейронов при ишемии/аноксии мозга и механизмы ее реализации через гиперстимуляцию глутаматных рецепторов и каскад внутриклеточных реакций (21, 22, 23, 24, 25, 26).

Среди аминокислот, накапливающихся в мозгу при гипоксии выделяют особо глутамат. На долю глутаматных рецепторов (NMDA- рецепторов) приходится около 80% синапсов и нейронов в коре и гипокампе. Значимость глутаматных рецепторов очень высока, т.к. они являются основными возбуждающими рецепторами в мозге, участвуют в интегративных процессах ЦНС, в регуляции сенсорной и моторной функций, в дыхании и кардиоваскулярной деятельности.

Считается, что повреждение или гибель нейронов при токсическом воздействии глутамата сопровождается повышением комплекса Ca^{2+} и зависимых от него процессов. Это приводит к чрезмерной активности протеаз, киназ, эндонуклеаз и, как следствие, к изменениям генетического аппарата, фрагментации ДНК, необратимой деструкции внутриклеточных структур мембран. В свою очередь повышенная концентрация внутриклеточного Ca^{2+} способствует усилению

свободнорадикального оксиления. Таким образом, происходит грубое нарушение процессов внутриклеточного взаимодействия. Конечным исходом цепи патологических метаболических реакций является гибель нейронов. При этом нейрональные потери могут быть связаны с некрозом или апоптозом. Разница между ними состоит в том, что при дегенерации нейрона вследствие некроза морфологическая картина представлена явлениями отека и набухания, вакуолизацией, распадом и лизисом внутриклеточных структур нейрона. При гибели нейронов, обусловленной апоптозом, речь идет о ***запрограммированной смерти нейрона*** («apoptosis or programmed cell death»), описанной еще в 1972 г. (Kerr, Wyllie, Currie). Гибель нейрона осуществляется под контролем системы функционально связанных генов. Следует заметить, что помимо генов, провоцирующих процессы апоптоза, в нейронах функционируют и гены, предупреждающие и подавляющие «смертный приговор» нейронам. Программа смерти, запускаемая «суицидными» генами реализуется через внутриклеточные белки p53, p54, получившие название «танатины». Существенным отличием гибели нейронов при некрозе и апоптозе является то, что гибель нейронов путем апоптоза растянута во времени. Если это принять во внимание, то становится очевидным, что гипоксические повреждения мозга носят прогредиентный характер, а обнаружение психоневрологических дефектов на протяжении постнатального развития следует рассматривать как феномен отсроченных страданий.

Эта сложная цепь метаболических превращений сведена в упрощенную схему (26), которая, как утверждают исследователи, является основой патогенеза многих заболеваний ЦНС, в котором принимает участие гипоксия (Рис. 4.1-1).

Для возникновения метаболической катастрофы требуется время. Обычно оно ограничивается минутами или несколькими часами после рождения ребенка.

> ***N.B. Использование этого критического промежутка времени, когда наступающие изменения в мозгу еще носят обратимый характер, является залогом профилактики тяжелых церебральных расстройств.***

При этом первостепенное клиническое значение придается показателям общей и церебральной гемодинамики. Непосредственной реакцией на гипоксию у плода и новорожденного является повышение интенсивности работы сердца, мозгового кровотока и обеспечение O_2 мозговой ткани (Рис. 4.1-2). До тех пор, пока содержание O_2 в артериальной крови успевает восстанавливаться (до 90%) мозговых повреждений не наступает (Рис. 4.1-3). Сниженное восстановление концентрации O_2 (менее 90%) способствует появлению кардиоваскулярных расстройств (до коллапса) и возникновению поражений головного мозга.

> ***N.B. Очень высокая чувствительность кардиоваскулярной системы к гипоксии позволяет использовать показатели деятельности сердца для мониторинга плода. Эти показатели выполняют роль «клинического гида» в оценке ситуации и определении угрозы наступления асфиксической энцефалопатии.***

Действительно, новорожденные с выраженной ГИЭ почти всегда имеют нерегулярную работу сердца и измененное кровяное давление.

Следует иметь в виду, что разные структуры головного мозга обладают разной переносимостью кислородного голодания. Это связано с тем, что темпы созревания различных регионов мозга различны и ***сцепленность*** кровотока с интенсивностью обмена вещества варьирует в зависимости от топографической зоны мозга. Так, известно, что продолговатый мозг обладает высокой чувствительностью к PCO_2 и при гипоксическом воздействии происходит сразу же уве-

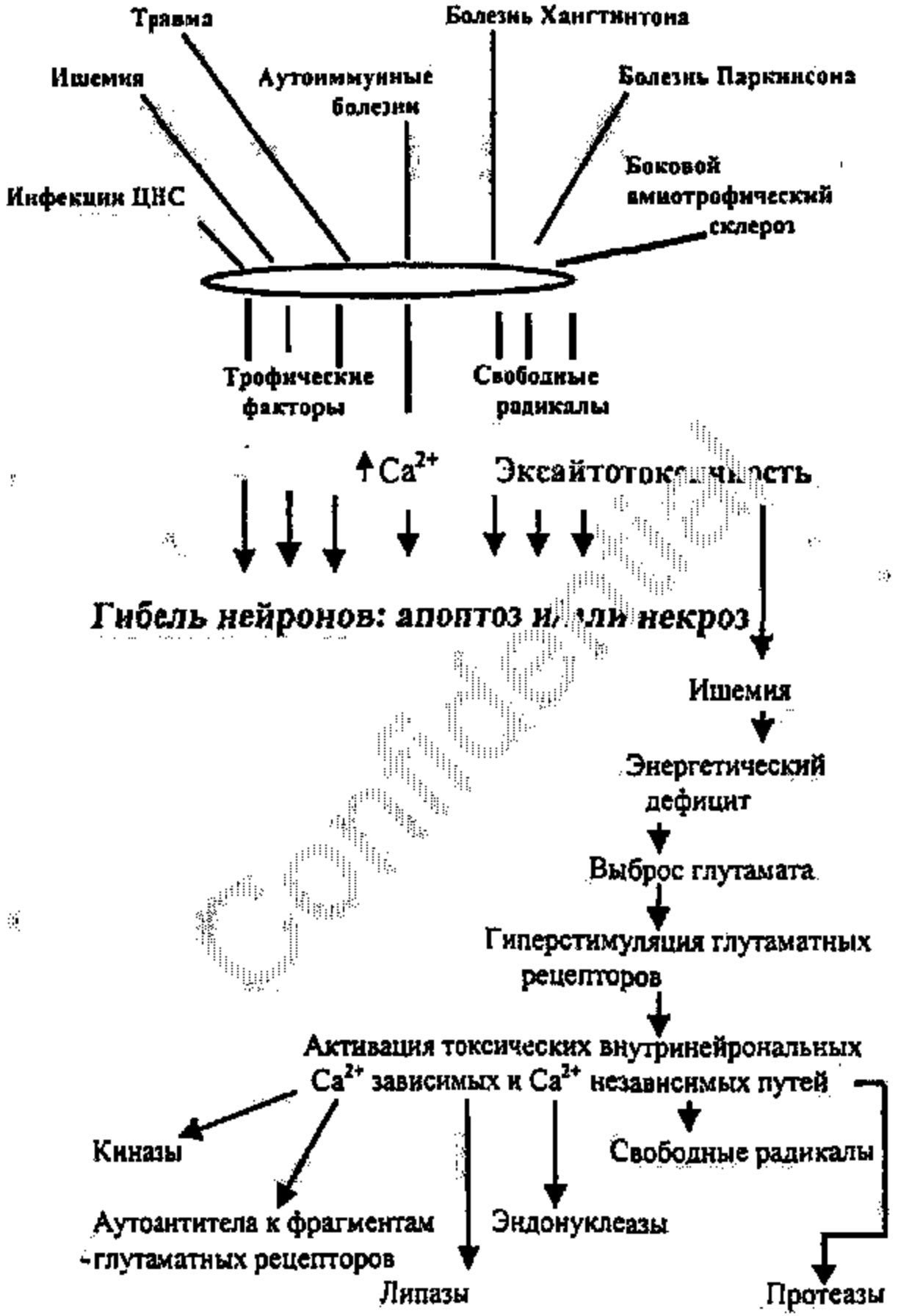


Рис. 4.1-1. Метаболические изменения при гипоксических повреждениях головного мозга (Пинелис В.Г., 1998).

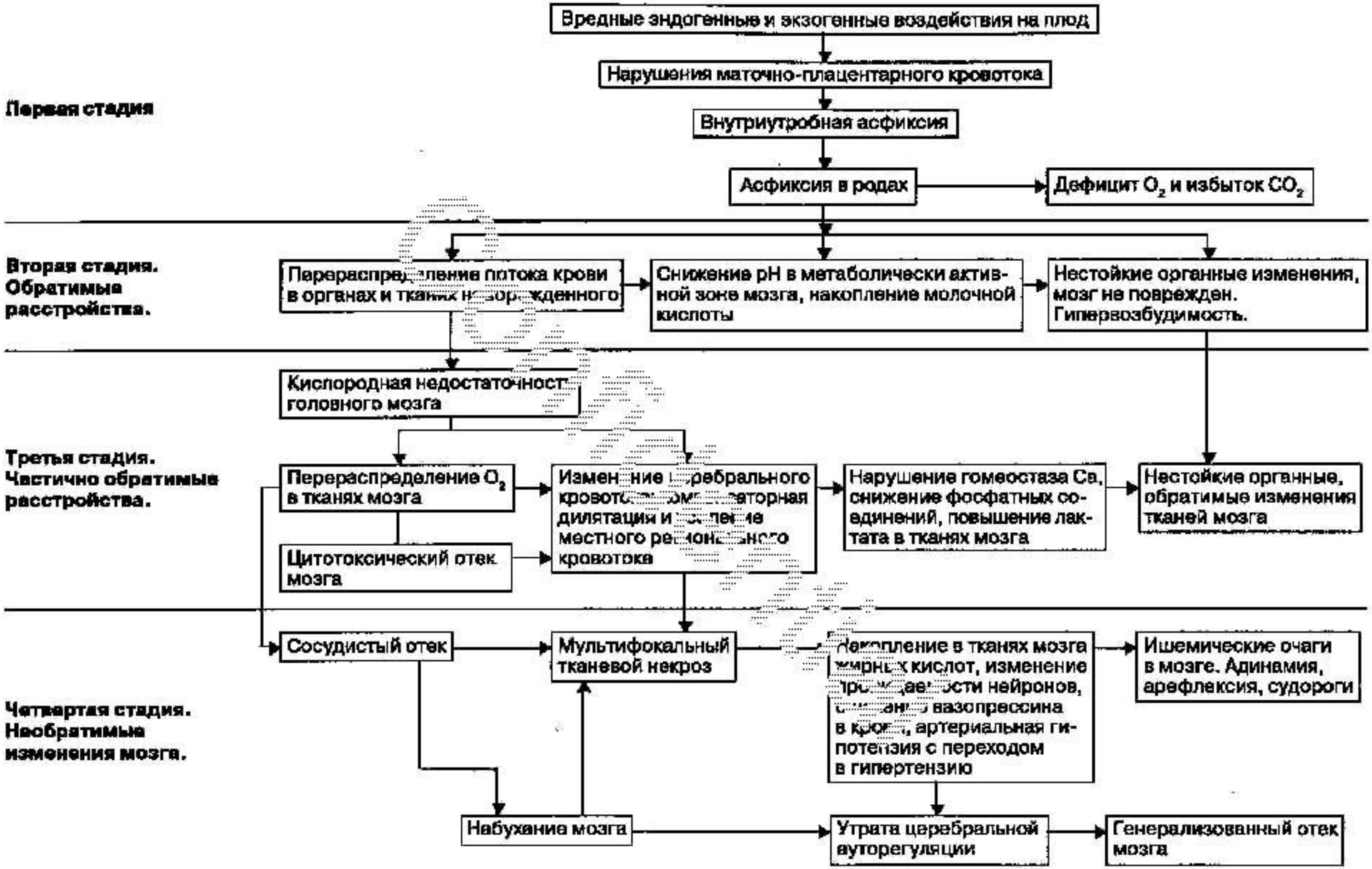


Рис. 4.1-2. Предполагаемый патогенез гипоксически-ишемических повреждений головного мозга
(обобщенный вариант по данным литературы)

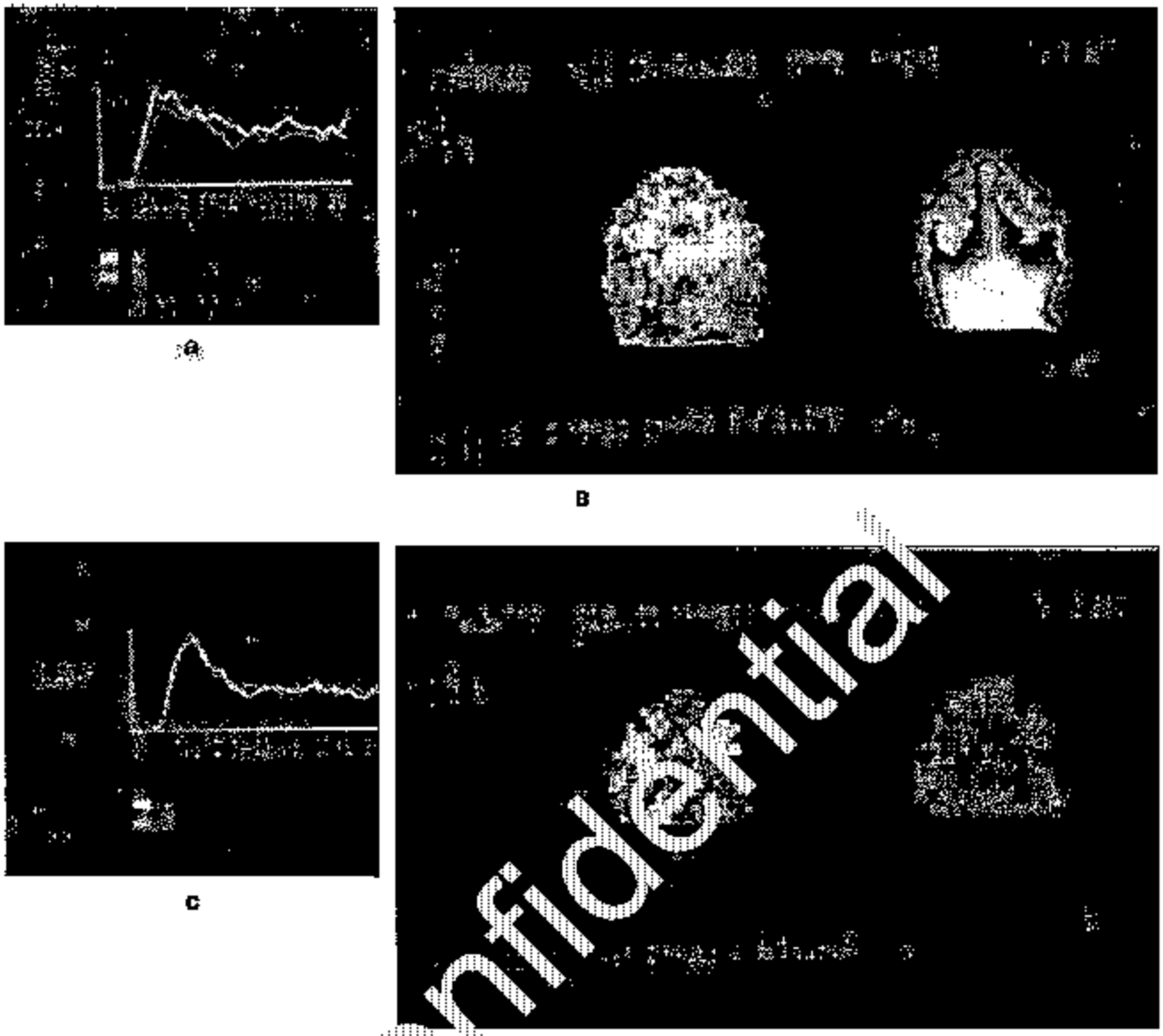


Рис. 4.1-3. Мозговой кровоток и мозговая ткань при гипоксически-ишемической энцефалопатии (по данным церебральной сцинтиграфии).

a. Незначительное снижение скорости прохождения изотока по сосудам мозга.
в. Ткань головного мозга без изменений.
c. Выраженное снижение скорости прохождения изотопа по сосудам мозга.
d. Множественные очаги поражения с отсутствием кровотока в кортико-субкортикальных областях.

личение регионального кровотока и ускоренное потребление глюкозы. В противоположность этому в белом веществе мозговых гемисфер, обладающих в силу своей незрелости низкой чувствительностью сосудов к PCO_2, изменения в региональном кровотоке происходят относительно небольшие.

Этот феномен можно продемонстрировать на рис. 4.1-4 на схеме, предложенной в 1987 г. (22).

Церебральный кровоток у доношенных новорожденных в норме колеблется в границах 50—60 мл/мин/100 г веса мозга. У детей (особенно недоношенных), перенесших асфиксию, может быть нарушена ауторегуляция мозгового кровотока и изменена линейная взаимосвязь между кровяным давлением и церебральным кровотоком. При этом возникают реальные предпосылки (склонность)

к кровоизлиянию и инфаркту. Этот механизм действует при перивентрикулярной лейкомаляции и перивентрикулярно-интравентрикулярных кровоизлияниях. В то же время в ряде случаев снижение церебрального кровотока может не иметь линейной взаимосвязи с уровнем кровяного давления.



Рис. 4.1-4. Предполагаемый механизм распределения мозгового кровотока при гипоксическом воздействии
(Stewart, W. B., 1987)

N.B. Если принять во внимание, что гипоксия, особенно у беременных группы высокого риска, своими истоками уходит во внутриутробный период развития, то главными маркерами неблагополучия мозга и реальной угрозы его повреждения является диссонанс в разнице маточно-плацентарного (МПК), фетоплацентарного (ФПК) и мозгового кровотока (МКП) плода. Это проявляется в виде снижения скорости кровотока в матке, плаценте и пуповине и одновременном усилении кровотока в церебральных сосудах плода.

Используя комплекс современных методов, включающих кардиотокографию, допплерометрию артерий пуповины, дуговых артерий матки, кровотока во внутренней сонной и средней мозговой артериях плода, удается определить степень перинатального риска поражений головного мозга (низкий, средний и высокий риск). При низком риске предпочтение может быть отдано самопроизвольным родам или же плановому кесареву сечению. При среднем риске предпочтительный метод родоразрешения может быть двойным: самопроизвольные роды при мониторном контроле, а при нарастании риска — кесарево сечение. При высоком риске предпочтение чаще всего отдается плановому или экстренному кесареву

сечению. Руководствуясь этими данными, можно аргументировать тактику ведения беременности и родов и тем самым активно предупреждать возникновение церебральных повреждений у новорожденных (27, 28).

Клинические варианты гипоксических поражений головного мозга

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия

Гипоксически-ишемические энцефалопатии представляют собой разнородные по степени тяжести повреждения ЦНС. Разнообразные вредные воздействия, испытываемые плодом, часто приводят к гемодинамическим и метаболическим расстройствам, к внутриутробной и интранатальной гипоксии. Степень гипоксии и толерантность нервной системы к гипоксическому воздействию у каждого новорожденного индивидуальна, в связи с чем и тяжесть церебральных расстройств также различна. Нами выделены условно 4 клинических варианта (29).

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия низкого перинатального риска (ГИЭ-1)

Как следует из табл. 4.1-1 даже у больных женщин с патологически протекающей беременностью при соответствующем контроле и лечебной коррекции развитие плода может протекать относительно благополучно. Об этом свидетельствуют показатели ПСП (показатель состояния плода), ФПК, МПК и МКП. Выявляемые неврологические изменения имеют транзиторный и вполне обратимый характер и не отражаются на последующем постнатальном развитии ребенка. В первые часы после рождения отмечается угнетение, сменяющееся вскоре повышенной возбудимостью, более низким порогом рефлекса Моро. Сухожильные рефлексы вызываются, иногда их рефлексогенная зона оказывается расширенной, возможен клонус стопы. Большой родничок мягкий, краниальные нервы не изменены, хорошо выражен сосательный рефлекс. Судороги не свойственны этому варианту ГИЭ-1. Их появление прежде всего может свидетельствовать о гипогликемии. ЭЭГ оказывается в пределах нормы или ее вариаций. Терапия носит общий характер (табл. 4.1-2).

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия повышенного перинатального риска (ГИЭ-2)

При более выраженных гипоксических воздействиях гемодинамические расстройства отличаются от нормы. Это выражается в виде снижения всех скоростей кровотока (МПК, ФПК) и показателя ПСП. При этом наступает компенсаторно усиление МКП. Это осуществляется за счет механизма ауторегуляции головного мозга в целях поддержания необходимого уровня течения метаболических реакций. Тем не менее даже при этих, казалось бы, негрубых отклонениях (Апгар — 6/7 баллов) возможно наступление цитогипоксического отека и мультифокальной ишемии мозговой ткани, о чем свидетельствуют НСГ и ЦСГ (церебральная сцинтиграфия).

Клинически эти наступившие изменения мозговой ткани все еще носят транзиторный характер, но продолжительность их обнаружения может достигать 1—2—3-х недель. В первые 12 часов после рождения новорожденные бывают

Таблица 4.1-1

ГИЭ-1. Новорожденные низкого перинатального риска

Группа новорожденных	Мать	Гемодинамическая характеристика плода 33–[illegible] недель	Новорожденный ребенок				Ребенок первых 3-х лет жизни
			Оценка по шкале Апгар, баллы	Неврологическая характеристика	Патофизиологическая характеристика	Метаболические нарушения	
ГИЭ-1 низкого перинатального риска	Молодые женщины с соматическими или гинекологическими заболеваниями, но с относительно благоприятно протекавшей беременностью и родами	ПСП – до 1,0 [illegible] С/Д — до 2,7 МПК С/Д — до 2,5 МКП С/Д — 4,0 и>	6—7/8	Транзиторные обратимые неврологические расстройства: мышечная гипотония, синдром гиперевозбудимости или синдром угнетения, [illegible]ипорефлексия (продолжительность не более 7-и дней)	Нестойкие органные изменения в виде перераспределения потока крови в легких, почках, сердце, мозге, надпочечниках, пищеварительном тракте и др. ДГ — повышение скорости мозгового кровотока за счет усиления работы сердца, [illegible]ВГ — без изменений и увеличение амплитуды вызванных потенциалов. НСГ — без изменений, ЦСГ — без изменений.	Дефицит O_2, увеличение PCO_2, снижение pH в метаболически активной зоне мозга, накопление в крови молочной кислоты	Психофизическое развитие в границах возрастных норм

Таблица 4.1-2

ГИЭ-2. Новорожденные повышенного перинатального риска

Группа новорожденных	Мать	Гемодинамическая характеристика плода 33—38 недель	Новорожденный ребенок				Ребенок первых 3-х лет жизни
			Оценка по шкале Апгар, баллы	Неврологическая характеристика	Патофизиологическая характеристика	Метаболические нарушения	
ГИЭ-2 повышенного перинатального риска	Чаще старые первородящие женщины с выраженной соматической и гинекологической патологией, с патологически протекавшей беременностью и родами	ПСП — до 2,5 ФПК С/Д — 2,9—4,0 МК С/Д — 2,9—3,8 МК С/Д — 4	6/7	Транзиторные неврологические расстройства в виде синдрома гипервозбудимости, синдрома угнетения, гипорефлексии, глазных симптомов продолжительностью 7—14—21 день	При продолжающейся кислородной недостаточности изменяется распределение кислорода в тканях мозга, церебральный кровоток ускоряется, наступает цитотипоксический отек и мультифокальная ишемия мозговой ткани. ДГ — увеличение всех скоростей мозгового кровообращения, особенно диастолической. ДЛВП — снижение амплитуды. ЦСГ — ишемические очаги в мозговой ткани, субэпендиальные кровоизлияния. ЦСГ — ишемические изменения мозговой паренхимы.	Нарушение гомеостаза кальция, высокоэнергетических фосфатных соединений, повышение уровня лактата в тканях мозга	Минимальные мозговые дисфункции (гиперактивность, плаксивость, нарушения сна и др.)

Таблица 4.1-3

ГИЭ-3. Новорожденные высокого перинатального риска. Необратимые церебральные нарушения

Группа новорожденных	Мать	Гемодинамическая характеристика плода 33—38 нед	Новорожденный ребенок				Ребенок первых 3-х лет жизни
			Оценка по шкале Апгар, баллы	Неврологическая характеристика	Патофизиологическая характеристика	Метаболические нарушения	
ГИЭ-3 высокого перинатального риска	Патологически протекавшая беременность, неоднократная угроза ее прерывания	ПСП-2,5—4,0 ФПК С/Д- до 0 М… С/Д — 3,0	3/6	Грубая неврологическая симптоматика — синдром гипервозбудимости или синдром угнетения, мышечная гипертония или гипотония, глазные симптомы, судорожная готовность	При продолжающейся кислородной недостаточности нарастает сосудистый отек мозга, появляется мультифокальный тканевой некроз и очаговые повреждения мозга. ДГ — снижение всех скоростей мозгового кровотока (за счет отека), ДЛВП — отсутствие вызванных потенциалов в отдельных отведениях, НСГ — внутричерепные кровоизлияния, ЦСГ — диффузная гипоперфузия мозга в бассейнах церебральных артерий, особенно в средней мозговой артерии.	Метаболические нарушения: накопление в мозговой ткани жирных кислот (арахидоновая), изменение проницаемости нейронов, снижение содержания вазопрессина в крови (артериальная гипотензия сменяется артериальной гипертензией)	Психоневрологические расстройства: задержка физического и психофизического развития, судороги, детский церебральный паралич

сонливы или «загружены». Какие-либо усилия вызывают реакцию раздражения. Мышечная гипотония сочетается со снижением спонтанной двигательной активности. У части этих детей (около 40%) в последующем могут обнаруживаться минимальные мозговые дисфункции (см. Главу 10).

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия высокого перинатального риска (ГИЭ-3)

При более длительном и массивном воздействии гипоксии происходят более глубокие нарушения гемодинамики: падение ФПК, МПК и увеличение ПСП. Мозговой кровоток еще более нарастает. Клиническая симптоматика приобретает все более грубый и стойкий характер. Это может быть связано с худшими условиями кровоснабжения мозга, нарастанием сосудистого отека, появлением мультифокального некроза и очаговых повреждений головного мозга. Особенно важен период между 48 и 72 часами (так называемый критический интервал). В этот отрезок времени может быть два исхода: состояние новорожденного или улучшается, или ухудшается. Тяжесть неврологических расстройств может быть связана с нарастающим отеком мозга и появлением судорожных состояний. Ухудшение общего состояния может наступать из-за присоединения вторичной гипонатриемии (недостаток антидиуретического гормона) и гипераммониемией (гипоксическое поражение печени).

N.B. Появление судорог или длительно существующий ступор прогностически ассоциируется с плохим прогнозом.

На ЭЭГ нередко выявляются аномалии в виде эпилептиформной активности или снижения вольтажа. Вызванные мозговые потенциалы головного мозга лишь дополняют информацию о степени мозговых расстройств. Обнаруживаемые изменения обычно ассоциируются с тяжелыми неврологическими дефектами. В конце третьих суток могут появляться признаки ухудшения или улучшения состояния. Продолжительный ступор или кома (до 2 недель) ассоциируется с плохим прогнозом. Улучшение состояния новорожденного характеризуется появлением сознания, нормализацией цикла сон-бодрствование, повышением возбудимости. Рефлекс Моро стабильно вызывается и по своему характеру приближается к норме, судороги урежаются, исчезают, а ЭЭГ становится нормальным. На основе этих мозговых расстройств в последующем возникают различные по степени тяжести неврологические дефекты.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ-4), связанная с критическими состояниями

При этих тяжелых состояниях, когда сломлены все механизмы самозащиты головного мозга, на первый план в клинической картине выступает кома. Она проявляется в виде нерегулярного или периодического дыхания. Жизнь таких детей может быть сохранена только путем принудительной вентиляции легких. Апноэ и судороги возникают в первые 12 часов после рождения, что фиксируется на ЭЭГ. Новорожденный распластан, лежит без движений, с выпрямленными ногами и руками. Конечности принимают положение, в которое их положили. Не вызываются ни физиологические, ни сухожильные рефлексы. Эта клиническая картина может быть связана с ишемическим некрозом на границе со спинным мозгом. В течение первых суток состояние остается крайне тяжелым, судороги возрастают как по частоте, так и по тяжести, переходя нередко в эпилептичес-

Таблица 4.1-4

Тяжелые деструктивные повреждения мозга с угрозой для жизни

Группа новорожденных	Мать	Гемодинамическая характеристика плода 33—[illegible] недель гестации	Новорожденный ребенок				Ребенок первых 3-х лет жизни
			Оценка по шкале Апгар, баллы	Неврологическая характеристика	Патофизиологическая характеристика	Метаболические нарушения	
ГИЭ-4 с критическими состояниями	Соматические и гинекологические заболевания, патологически протекавшая беременность, неоднократная угроза прерывания, невынашивание	ПСП — 3,1—4,[illegible] ПК С/Д- до 0 МПК С/Д — до 0 МКП С/Д↓	1 / 2—4	Кома, адинамия, атония, арефлексия, судороги	Отек и набухание, генерализованный некроз, ДГ — резкое снижение мозгового кровотока, отсутствие диастолического кровотока по капиллярам, ДЛВП — отсутствие вызванных потенциалов во всех отведениях, НСГ — внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, ЦСГ — диффузная гипоперфузия мозга (гиперемия) с очагами редукции в мозговой ткани. Утрата церебральной ауторегуляции.	Резкое снижение уровня цистатионина в тканях мозга (постсинаптический ингибитор), резкое изменение внеклеточной (снижение) и внутриклеточной (повышение) концентрации свободных ионов кальция	Ранняя неонатальная смертность. Грубая психоневрологическая симптоматика, умственная и физическая отсталость, детский церебральный паралич, инвалидность

Примечание. ПСП — показатель состояния плода; ФПК — фетоплацентарный кровоток, МПК — маточноплацентарный кровоток, МКП — мозговой кровоток плода; С/Д — систолодиастолическое соотношение; ДГ — допплерография; ДЛВП — длиннолатентные вызванные потенциалы головного мозга; НСГ — нейросонография; ЦСГ — церебральная сцинтиграфия, ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния.

кий статус. Это демонстрируется на ЭЭГ. При КТ обнаруживаются очаги просветления, характерные для церебральных инфарктов. Дисфункция ствола мозга, наступающая в промежутке 24—72 часов, приводит к ухудшению состояния (потеря зрачкового рефлекса, остановка дыхания). На нейросонограмме выявляется облитерация желудочков и субарахноидального пространства с увеличением церебральной эхогенности, что связывается с отеком мозга. Большая часть новорожденных погибает в первые сутки жизни. У оставшихся в живых детей весьма часто наблюдается грубая психоневрологическая симптоматика в виде задержки психофизического развития и инвалидности с детства.

В лечении детей с ГИЭ используется комплекс мероприятий, носящих общий и специфический характер (см. Главу 10).

Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)

Под ПВЛ понимают билатеральный ишемический инфаркт белого вещества, прилежащего к боковому желудочку мозга. ПВЛ особенно часто возникает у недоношенных детей с МТР от 900.0 до 2200.0 и сочетается с синдромом дыхательных расстройств. ПВЛ диагностируется приблизительно у 5% новорожденных с МТР менее 1250 г и у 4% с МТР менее 2000 г (30, 31) и значительно реже обнаруживаются у доношенных детей. У недоношенных детей ПВЛ может сочетаться с ВЖК и нейрональным некрозом ствола головного мозга.

Возникновение инфарктов и мозговых кровоизлияний обусловлено дефектами ауторегуляции. В норме ауторегулирующая система направлена на сохранение потребностей мозговых тканей. Это осуществляется путем поддержания стабильного уровня артериального давления крови. Мозг становится ранимым как при экстремальной гипотензии, так и при гипертензии. Системная гипотензия, связанная с асфиксией, приводит к снижению мозгового кровотока и потенциально к возникновению церебрального инфаркта. Локализация и симметричность этих паренхиматозных кровоизлияний являются отличительным признаком геморрагической перивентрикулярной лейкомаляции. Этим она отличается от перивентрикулярной — интравентрикулярной геморрагии (32). Недоношенные дети, имевшие ПВЛ, в последующем демонстрируют на НСГ или КТ желудочковую деформацию или же гидроцефалию ex vacuo. Фокальная лейкомаляция приводит к неровности поверхности желудочка.

Тяжесть клинических проявлений ПВЛ ассоциируется с обширностью повреждения. В клинической картине на первый план выступают общие симптомы угнетения ЦНС. У выживших детей особенно часто обнаруживается диплегия и умственная отсталость.

Перивентрикулярно-интравентрикулярные кровоизлияния (ПИВК)

ПИВК относится к той патологии нервной системы, которая также особенно свойственна для недоношенных детей (90%). Первоначальным местом кровоизлияния является слой субэпендимального герминального матрикса (источник церебральных нейробластов). Первичные кровоизлияния локализуются в теле n.caudatus у недоношенных 28 недель гестации или в головке хвостатого ядра менее 28 недель гестации. Последствия кровоизлияний могут быть различны: на месте кровоизлияния в герминальном матриксе ткань разрушается и образуется киста или же скопившаяся кровь разрывает эпендимальный слой и выходит в боковой желудочек, распространяясь по всей

желудочковой системе. В связи с этим при распространении крови в субарахноидальное пространство может возникать облитерирующий арахноидит с последующей ***вторичной*** гидроцефалией. ПИВК редко бывают изолированными, их часто сопровождают ПВЛ. Приблизительно у 15% новорожденных с ПИВК происходит инфаркт перивентрикулярного белого вещества. Особенно часто инфаркты возникают при тяжелых формах. Венозные кровоизлияния встречаются в зоне инфаркта (перивентрикулярно-геморрагический инфаркт), где в конечном итоге образуется киста.

Кровоизлияния в герминальный матрикс могут наступать сразу же после рождения, но чаще — в первые четыре дня жизни. У недоношенных с МТР менее 700 г ПИВК чаще возникают в первые 18 часов. Постоянным спутником ПИВК является СДР (гипоксия, гиперкапния и ацидоз) и флюктуирующий кровоток в результате нарушения ауторегуляции церебрального кровообращения. Среди факторов, сочетающихся с ПИВК выделяют:

1. **Увеличенный церебральный кровоток:**
- Разрыв альвеол с пневмотораксом,
- Приступы апноэ,
- Снижение гематокрита,
- Гиперкапнию и гипоксемию,
- Гиперосмолярное состояние,
- Пролонгированные роды с черепной травмой,
- Ручные пособия в родах и др.

2. **Увеличенное церебральное венозное давление:**
- Асфиксия,
- Сердечная недостаточность,
- Флюктуирующий церебральный кровоток,
- Пневмоторакс,
- Позитивное вентиляционное давление,
- Пролонгированные роды с ягодичным предлежанием головки.

3. **Изменения свертывающей системы крови:**
- Ненормальная агрегация тромбоцитов,
- Дефицит факторов II, VII и X,
- Увеличение фибринолитической активности и др.

Чрезвычайная ранимость герминального матрикса при асфиксии объясняется тем, что эта зона мозга богато васкуляризирована капиллярами из передней церебральной артерии, а также терминальными ветвями боковой стриатной и передней хороидальной артериями. Венозный дренаж осуществляется терминальной веной, входящей в состав внутренней церебральной вены. В течение периода артериальной гипертензии наступает превышение физиологического лимита ауторегуляции. При этом первичные ишемические повреждения возникают также из-за слабости капиллярной стенки и ее опорных структур. Разрыв капилляров происходит в моменты повышения церебрального кровотока. Эти периоды документируются с помощью ЭЭГ в виде угнетения биоэлектрической активности.

Степень тяжести ПИВК оценивается по данным НСГ и КТ. **Выделяют четыре степени тяжести:**

- Первая степень ассоциируется с субэпендимальными кровоизлияниями,
- Вторая степень — с ВЖК без расширения желудочков мозга,
- Третья степень — с ВЖК с расширением желудочков мозга,
- Четвертая степень — с ВЖК с дилятацией желудочков и кровоизлиянием в паренхиму мозга.

Предлагаемая система градации тяжести коррелирует с прогнозом выживших детей. Первая степень тяжести более благоприятна, четвертая — более драматична.

Клинические признаки ПИВК весьма противоречивы. В одних случаях диагноз становится очевидным только после НСГ и КТ. В других случаях состояние новорожденного оказывается тяжелым с первых минут жизни. Среди симптомов, свидетельствующих об остром неврологическом ухудшении, следует выделить снижение сознания, развитие тяжелой гипотонии и респираторной недостаточности. Внутричерепная гипертензия приводит к выбуханию и напряжению большого родничка, появлению симптомов сдавления ствола мозга (децеребрационная поза, отсутствие зрачкового и окуловестибулярного рефлекса, дыхательные расстройства). Наряду с этим об остром ухудшении состояния могут свидетельствовать гипотермия, брадикардия, гипотензия и падение уровня гематокрита.

При подостром течении ПИВК возможна так называемая «заикающаяся» форма заболевания («stuttering»), протекающая с периодами стабилизации (от нескольких часов до нескольких дней). Обычно первыми, кто это замечают, являются медицинские сестры и матери, принимающие участие в уходе за ребенком. При ухудшении состояния уменьшаются спонтанные движения, изменяется цвет кожи, нарастает мышечный тонус. Это пытаются связать с наступающими эпизодами мозговой ишемии и кровоизлияниями первой степени. Однако спинномозговая жидкость остается прозрачной. Последующие эпизоды ухудшения могут сочетаться с появлением крови в желудочках мозга или в его паренхиме. Это сопровождается апноэ и комой. Судороги для этих состояний не характерны (32). Смертность среди новорожденных с ПИВК колеблется между 25—50%, а у 25% выживших детей в последующем развивается прогрессирующая гидроцефалия. Особенно высока смертность среди недоношенных детей с очень низкой МТР. У новорожденных с МТР от 500 г до 700 г она может достигать 62% и более. О лечении ПИВК в остром периоде (см. Главу 8).

Все новорожденные с ПИВК имеют высокий риск развития постгеморрагической гидроцефалии. Расширение боковых желудочков обнаруживаются у детей спустя несколько дней после кровоизлияния. Также быстро происходит возникновение арахноидита. В то же время следует иметь в виду, что обнаружение при НСГ или КТ дилятированных желудочков не всегда является признаком гидроцефалии. Для такого диагноза необходим и другой кардинальный признак — внутричерепная гипертензия. В тех ситуациях, когда размер желудочков стабилизируется, но внутричерепное давление остается в пределах нормы, последующее развитие детей протекает удовлетворительно и лечения не требует.

Литература

1. Савельева Г.М., Сичинава Л.Г. — Гипоксические перинатальные повреждения центральной нервной системы у плода и новорожденного — Рос.вест. перинат. и педиатр., 1995, 3, 19—23.
2. Барашнев Ю.И. — Беременность высокого риска: факты, гипотезы, домыслы — Акуш. гинек., 1991, 4, 13—21.
3. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. — Репродуктивные потери — М., «Триада-Х», 1997.
4. Александровская М.М. — Сосудистые изменения в мозгу при различных патологических состояниях — «Медгиз», 1995.
5. Клосовский Б.Н. — Проблема развития мозга и влияние на него вредных факторов — М., 1960.

6. Лебедев Б.В., Барашнев Ю.И. — Особенности развития детей, перенесших асфиксию при рождении — Вопр. охр. мат. детства, 1959, 1, с. 29—33.
7. Лебедев Б.В., Барашнев Ю.И. — Влияние асфиксии, перенесенной при рождении, на развитие мозга ребенка — В кн.: Проблема развития мозга и влияние на него вредных факторов, 1960, с. 133—139.
8. Finer N.N., Robertson C.M., Richards R.T., Pinnell L.G., Peters K.L. — Hypoxic-ishemic encephalopathy in term neonates; peripheral factors and outcome — J.Pediatrics, 1981, 98, 112—117.
9. Abel H.T., Kleinhaus F., Lamme W., Korb C., Koditz H. — Intracerebral hemorrhage and its sequelae in high risk newborn infants in relation to oxygen deficiency status — Kinderarztl.Praz., 1992, 60 (2), 40—42.
10. Барашнев Ю.И., Бубнова Н.И., Сорокина З.Х., Рымарева О.Н., Гудимова В.В. — Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз — Рос. вест.перинат. и педиатр., 1998, 4, 6—12.
11. Crome L., Stern J. — Pathology of mental retardation — Churchill Livingstone, Edinburg, 1972.
12. Gandy G.M., Roberton P.S. — Lecture notes on neonatology — Blackwell Scientific. Publications, 1987.
13. Veelken N., Stollhoff K., Claussen M. — Development of very low birth weight infants: a regional study of 371 survivos — Eur.J.Pediatr., 1991, 150, 815—820.
14. Монтгомери Т. — Катамнестическое наблюдение за новорожденными высокого риска с оценкой их неврологического статуса — Педиатрия, 1995, 1, 73—76.
15. Барашнев Ю.И. — Перинатальные повреждения нервной системы у новорожденных — В кн.: «Руководство по безопасному материнству». — М., «Триада-Х», 1998, 373—432.
16. Барашнев Ю.И. — Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях — Акуш. гинек., 2000, 5, 39—42.
17. Stewart W.B. — Blood flow and metabolism in the developing brain — Semin.Perinatol., 1987, 9, 2, 112—116.
18. Hill A. — Current concepts of hypoxic-ischemic cerebral injury in term newborn — Pediatr. Neurol., 1991, 7 (5), 317—325.
19. Roth S.C., Azzopardi D., Edwards A.D. — Relation between cerebral oxidate metabolism following birth asphyxia and neurodevelopmental outcome and brain growthat one year — Dev. Med. Child. Neurol., 1992, 32, 285—293.
20. Williams C.E., Mallard E.C., Fan W.K.M., Gluckman P.D. — Pathophysiology of perinatal asphyxia — Clin. Perinatol., 1993, 20, 305—309.
21. Ellis R.E., Yuan J.Y., Horvitz H.R. — Mechanisms and functions of cell death — Ann. Rev. Cell. Biol., 1991, 7, 663—667.
22. Stewart B.W. — Mechanisms of apoptosis: integration of genetic, biochemical, and cellular indicators — J.Natl.Cancer Inst., 1994, 86, 1286—1289.
23. Stellar H. — Mechanisms and genes of cellular suicide — Science, 1995, 267, 1445—1448.
24. Choi D.W. — Calcium: Still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death — Trends.neurosci., 1995, 18, 58—63.
25. Gunn A., Edwards A.D. — Central nervous system response to injury — В кн.: Pediatrics and perinatology. Ed. by P.D.Gluckman, M.A.Heymann. Arnold, 1996, 443—447.
26. Пинелис В.Г. — Патология нейрона (от гипотезы к диагностике заболеваний центральной нервной системы у детей) — Актовая речь. РАМН, Научный центр здоровья детей, НИИ педиатрии. М., 1998, 39 стр.

27. Барашнев Ю.И., Бессонова Ю.В. — Индикаторы перинатальных повреждений головного мозга плода и новорожденного — Акуш. гинек., 1997, 2, с. 28—33.

28. Барашнев Ю.И., Буркова А.С., Бессонова Ю.В., Сигизбаева И.К. — Роль антенатальной кардиотокографии в прогнозировании церебральных повреждений у новорожденных в раннем неонатальном периоде — Акуш. гинек., 1998, 2, 18—20.

29. Барашнев Ю.И. — Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: вклад перинатальных факторов, патогенетическая характеристика и прогноз — Рос. вест. перинат. и педиатр., 1996, 2, 29—35.

30. Szymonowicz W., Yu Vyh, Bajuk B. — Neurodevelopmental outcome off periventricular haemorrhage and leukomalacia in infants 1250 g or less at birth — Early, Hum.Dev., 1986, 14, 1—7.

31. Guzzetta F., Shackelford G.D., Volpe S. — Periventricular intraparenchymal echodensities in the premature newborn: Critical determinant of neurologic outcome — Pediatrics, 1986, 78, 995—1006.

32. Volpe J.J. — Intraventricular hemorrhage in the premature infant — Current concept. Part 1. — Ann.Neurol., 1989a, 293, 3—11.

4.1.1. Ультразвуковая диагностика гипоксически-ишемических поражений мозга

Гипоксия мозга занимает центральное место в этиологии и патогенезе различных поражений мозгового вещества. У новорожденных гипоксические состояния (пери- и интранатального периодов) приводят не только к геммoрагическим повреждениям, но и к специфическим гипоксическим некрозам. Гестационный возраст ребенка обычно определяет возможный спектр гипоксически-ишемических повреждений, прежде всего по локализации. Особенности кровоснабжения мозга у плода и у недоношенного новорожденного ребенка практически не позволяют развиться диффузному ишемическому поражению, так как на этих этапах развития, по-видимому, структуры серого вещества более толерантны к острому дефициту кислорода. В то же время у доношенного ребенка локализация ишемических поражений чаще сосредоточена в области серого вещества (кора, базальные ганглии), однако гипоксические некрозы в тяжелых случаях могут развиваться и в белом веществе.

Характерным повреждением белого вещества у недоношенных новорожденных (особенно массой менее 1500 г и гестационным сроком менее 33—35 недель) является перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ). Гипоксия, по-видимому, не являясь единственной причиной развития ПВЛ, все же играет ведущую роль в формировании перивентрикулярных некрозов. В эпоху отсутствия эхографии ПВЛ, как правило, являлась патоморфологической находкой, поскольку при развитии ишемического перивентрикулярного некроза специфическая клиническая симптоматика отсутствует, а инструментальные методы не позволяли выявить этот вид поражения. Вместе с тем известно, что исходами ПВЛ являются различные степени моторного и интеллектуального дефицита.

В основе эхографического выявления ишемических поражений мозгового вещества лежит сравнительная оценка эхогенности различных отделов мозга по отношению к нормальной эхогенности этих отделов с учетом гестационного возраста. При этом в отличие от геморрагических повреждений очаги ишемического некроза имеют менее четкие границы. Основной плоскостью выявления ПВЛ является фронтальная плоскость. При сканированиях во фронтальной плоско-

сти через задние отделы тела бокового желудочка одновременно визуализируются сосудистые сплетения боковых желудочков, а также перивентрикулярные области тел боковых желудочков. Независимо от гестационного возраста в норме эхогенность хороидов боковых желудочков всегда выше эхогенности перивентрикулярных областей. Однако следует помнить, что у недоношенных детей в норме, эхогенность перивентрикулярных областей всегда несколько повышена, что создает определенные сложности в оценке эхогенности тех отделов мозга, где сосудистые сплетения отсутствют (лобные рога). Кроме того, ишемический некроз проявляется повышением эхогенности обычно в острой фазе. В подострой и хронической фазах ведущую роль в диагностике играют неоднородность структуры, а также наличие участков с различной эхогенностью, в том числе кист. Следует также учитывать, что перивентрикулярная лейкомаляция в подавляющем числе наблюдений является двусторонним процессом.

Эхографическое выявление острой фазы перивентрикулярной лейкомаляции в первые сутки жизни может быть затруднительным и несмотря на известные признаки в отдельных случаях может быть пропущена из-за мелкоочаговости перивентрикулярных некрозов. Это обстоятельство диктует необходимость динамического эхографического наблюдения за недоношенными детьми независимо от наличия или отсутствия у них морфологической картины поражения ЦНС в первые трое или даже семь суток жизни. С момента начала некротического процесса в веществе мозга до образования кисты обычно проходит 10—14 дней. Во всех случаях перивентрикулярный некроз со временем, даже если не формируется классическая кистозная фаза, приводит к пассивной внутренней гидроцефалии. Подобная разновидность гидроцефалии, обнаруженная у ребенка через 2—3 недели после рождения, может косвенно свидетельствовать о перенесенном мелкоочаговом перивентрикулярном некрозе (Рис.4.1.1-1,2,3).

Гипоксически-ишемические поражения мозга у доношенных детей характеризуются большим топическим разнообразием, и к сожалению, изолированные формы ишемического повреждения коры мало доступны современной эхографии. В исходе подобных состояний обычно наблюдается наружная пассивная гидроцефалия в сочетании с атипичной деформацией борозд и извилин, которые обычно выявляются через месяц и более.

В тяжелых случаях гипоксии у доношенных детей часто развивается эхографическая картина острого отека или набухания мозгового вещества, что обычно приводит к диффузному изменению (повышению) эхогенности отдельных групп ядер базальных ганглиев, визуализируемых участков внутренней капсулы и перивентрикулярных зон. Эти признаки, по-видимому, являются более значимыми по сравнению с известными и общепринятыми (сужение просвета желудочков, снижение пульсации мозговых сосудов, «пестрый мозг»). Следует признать, что понятие «пестрый мозг» безнадежно субъективен.

В отдельных случаях при тяжелой острой гипоксии мозга у доношенного ребенка отек может не развиться в варианте, при котором он определялся бы эхографически. В таких случаях ультразвуковые проявления гипоксически-ишемических некрозов появляются на 4—6 сутки жизни в виде разрозненных мелкоочаговых участков с повышенной эхогенностью, без четких контуров, иногда сливающихся между собой, особенно в тех областях, где обычно в норме эхогенность является средней (медиальные ядра и подушки зрительных бугров, внутренняя капсула, белое вещество извилин). В отдельных случаях деформация борозд и извилин может визуализироваться уже после 10—14 суток жизни. Чаще *всего подобные ультразвуковые изменения у таких детей выявляются на фоне*

улучшения их общего соматического состояния. Обычно гипоксически-ишемические поражения вещества мозга прогностически менее благоприятны чем изолированные геморрагические поражения.

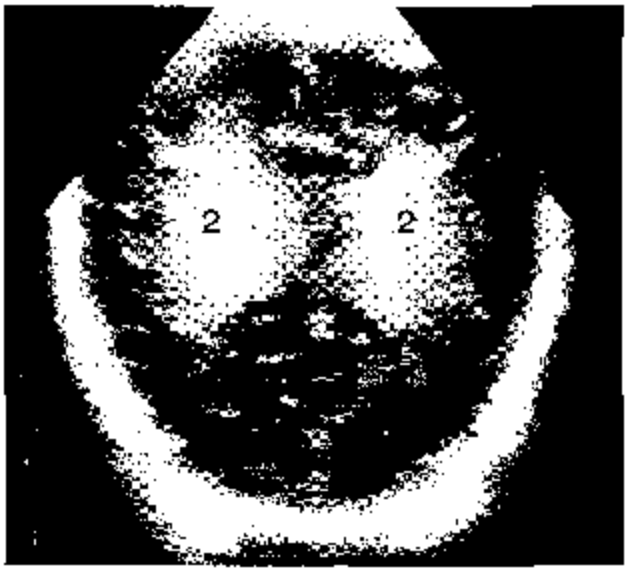


Рис. 4.1.1-1. Эхограмма. Фронтальное сканирование. Острая фаза ПВЛ. Новорожденный 36 нед. гестации. 1 – межполушарная щель, 2 – области перивентрикулярного некроза (острая фаза лейкомаляции).



Рис. 4.1.1-2. Эхограмма. Парасагиттальное сканирование. Кистозная фаза ПВЛ. Новорожденный 36 нед. гестации. 1 – островок, 2 – височная доля, 3 – перивентрикулярная область, 4 – перивентрикулярная киста (кистозная фаза).



Рис. 4.1.1-3. Эхограмма. Фронтальное сканирование. Тотальное ишемическое повреждение головного мозга (острая фаза). Доношенный новорожденный. 1 – смазанность борозд больших полушарий, 2 – боковые желудочки мозга, 3 – нарушение эходифференцировки базальных ганглиев по эхогенности.

N.B. Особое значение для успешной диагностики гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных приобретают знания нормальной эхографической анатомии у детей разного гестационного возраста, особенно эхогенность. Следует также помнить, что при фронтальной плоскости сканирования через задние отделы тел боковых желудочков эхогенность перивентрикулярных областей всегда ниже эхогенности сосудистых сплетений боковых желудочков.

4.2. Интранатальные повреждения нервной системы новорожденных детей

Этот вид патологии нервной системы, обусловленный повреждениями в процессе родов, принято называть родовой травмой (1, 2, 3, 4). Ее обычно связывают с недоброкачественной акушерской практикой. Это порождает жалобы родителей, конфликты, большие огорчения как со стороны врача, так и родственников больного ребенка. Действительно, основная тяжесть обвинений приходится на долю акушеров, а в качестве аргументов приводятся данные акушерского анамнеза, собранного со слов матерей (нередко спустя много лет после рождения ребенка) или на основе скудной информации, почерпнутой из кратких выписок из истории беременностей и родов. Было бы опрометчиво отрицать влияние акушерских ситуаций в процессе беременности и родов на возникновение повреждений ЦНС у новорожденных. Однако, принимая во внимание фенотипическое сходство ДЦП, обусловленных гипоксическими или травматическими воздействиями с другими по этиологии и патогенезу заболеваниями, можно с уверенностью утверждать, что истинный вклад акушерских воздействий в ДЦП остается до сих пор неизвестным. Часто, особенно в перинатальных центрах, где концентрируются беременные женщины высокого риска, речь идет об экстремальном акушерстве, когда для родоразрешения акушер ***вынужден*** прибегать к приемам, обладающим высоким риском травматизации новорожденного. Родовые травмы возникают как следствие аномальных предлежаний плода или трудностей его извлечения, или и того и другого. По-существу, речь идет о механическом повреждении тканей плода в процессе родов в результате действия силы на головку плода, область шеи и другие отделы позвоночника, превосходящие пределы выносливости мозговых структур, сосудов, оболочек, корешков, нервных сплетений. В результате сдавления, размозжения и разрыва тканей возникают внутричерепные кровоизлияния. Истинную частоту родовых травм определить трудно, но по данным статистики в настоящее время она невелика. Как причина гибели плода она не превышает 3,2%, а как причина смерти в ранний неонатальный период — 2,5% (5).

Повреждение костей черепа и скальпа

— ***Кефалогематома*** — скопление крови в субпериостальном пространстве, частота которой колеблется от 0,3 до 2,5% (Рис. 4.2-1).

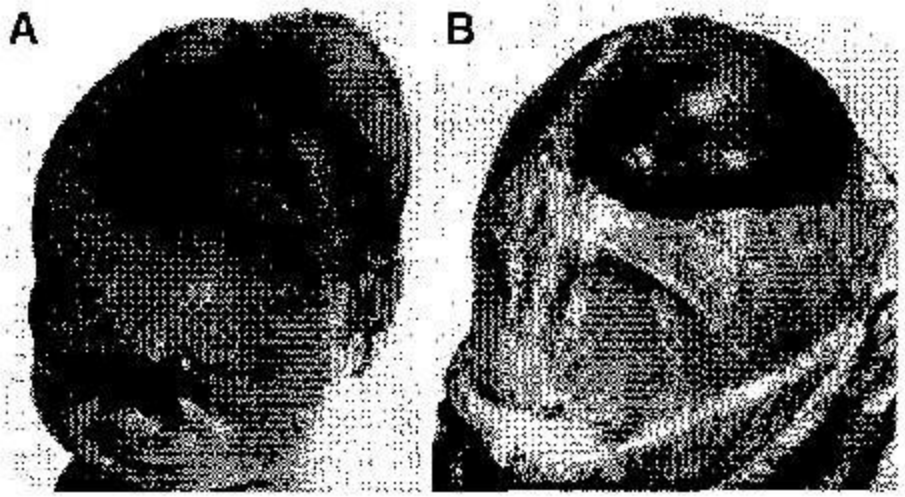


Рис. 4.2-1. Кефалогематома у новорожденного ребенка.

А — внешний вид головы новорожденного с кефалогематомой

В — внешний вид кефалогематомы под скальпом

— ***Подапоневротическое кровоизлияние*** расценивается как изолированное образование, обусловленное скоплением крови под скальпом и внешне похожее на кефалогематому. При размере около 1 см может содержать до 200 и более мл крови, вследствие чего у ребенка появляются признаки анемии, возможен шок и даже смертельный исход. Чаще всего этот вид кровоизлияния возникает в результате наложения щипцов и разрыва подкожных вен. Кровь скапливается в зависимости от положения головы в разных местах. Выбухающее опухолевое образование флюктуирует, но на краниограмме ткань представляется плотной. *Следует опасаться: гиповолемического шока и нарушений свертывания* крови. В связи с этим в лечебные мероприятия входят назначения витамина К и трансфузии свежей крови. Спонтанное рассасывание крови происходит в течение нескольких недель.

— ***Переломы черепа.*** Линейные переломы черепа обычно самостоятельно излечиваются и не оказывают негативного воздействия на последующее развитие ребенка. В тех случаях, когда в патологический процесс вовлекается арахноидальная оболочка, попавшая в место дефекта, могут образовываться лептоменингеальные кисты. Это редкое осложнение выглядит как пульсирующая масса, содержащая спинномозговую жидкость. При трансиллюминации содержимое этой кисты хорошо видно. В ряде случаев возникшая киста может быть причиной образования фокуса судорожной активности из-за давления на прилегающую кору головного мозга. Как и кефалогематома, киста в виде пинг-понгового шарика располагается чаще всего в теменной области.

Внутричерепные кровоизлияния:

- Экстрадуральные
- Супратенториальные субдуральные
- Субдуральные точечные (Рис. 4.2-2)
- Инфратенториальные субдуральные
- Супратенториальные субарахноидальные
- Интрацеребеллярные
- Интравентрикулярные кровоизлияния у доношенных детей

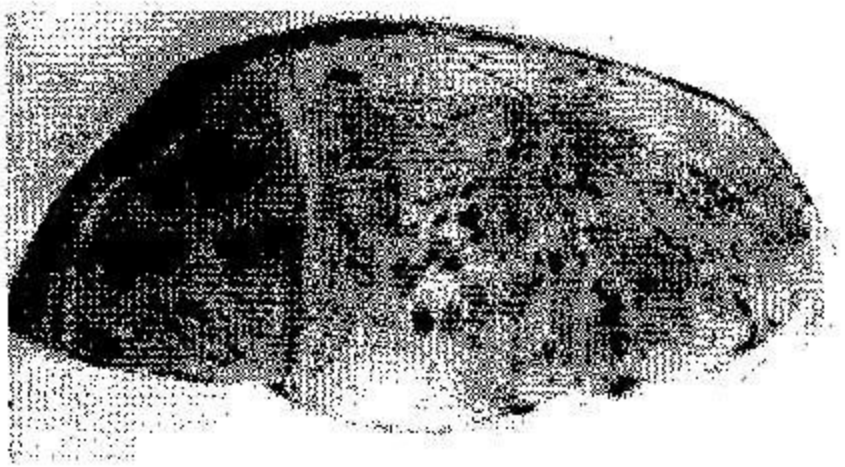


Рис. 4.2-2. Субдуральные кровоизлияния у недоношенного ребенка. Кровоизлияния на внутренней стороне черепной кости.

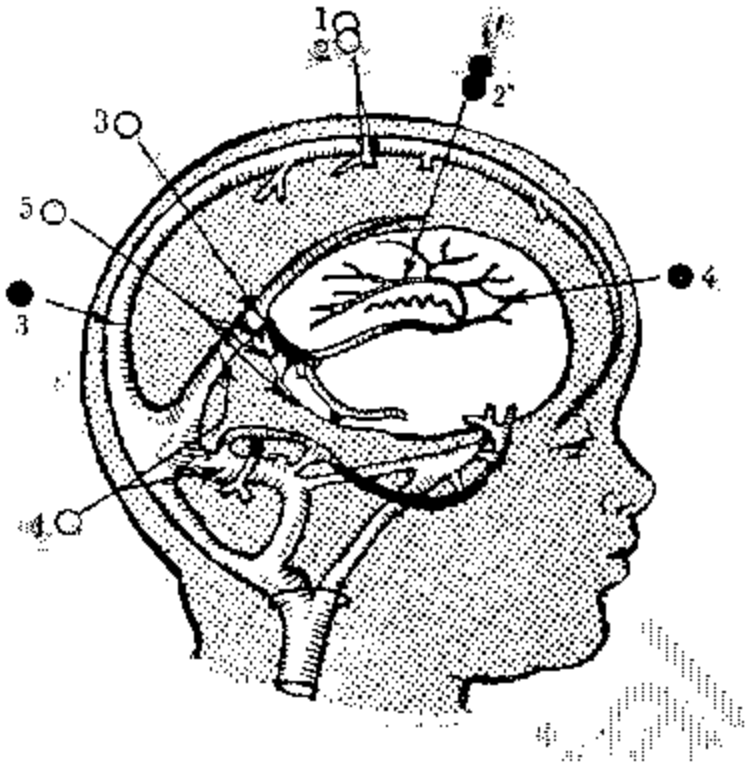


Рис. 4.2-3 — Схема локализации травматических и гипоксических кровоизлияний в мозг у новорожденных

— травма — гипоксия

Локализация травматических кровоизлияний:

1,2 — разрыв v.cerebri superior с субдуральной гематомой конвекситальной поверхности или с обширным субдуральным кровоизлиянием,
3 — разрыв вены Галена с субтенториальным кровоизлиянием на основании мозга,
4 — тенториальный разрыв sinus sagittalis inf. или sinus transversus. Субтенториальные или обширные кровоизлияния,
5 — разрыв Falx cerebri или Tentorium cerebelli.

Локализация гипоксических кровоизлияний:

1,2 — кровотечение из v.terminalis, или plexus chorioideus с расширением желудочков и субарахноидального пространства;
3 — изолированные кровоизлияния pia mater;
4 — субэпендимальные кровоизлияния с последующим кровотечением внутрь боковых желудочков.

Асфиксия, как это следует из предыдущей главы, является основной причиной возникновения внутричерепных кровоизлияний и смерти новорожденных. Травматические кровоизлияния в мозг возникают относительно редко и асфиксия, как компонент травмы, всегда присутствует. Травматические кровоизлияния чаще всего венозные и обусловлены разрывом твердого синуса или поверхностных вен, или того и другого. Излившаяся кровь может скапливаться в субдуральном или субарахноидальном пространстве и локализуется супратенториально или интратенториально. Инфратенториальная субдуральная гематома является следствием разрыва фалькса или тенториума, а также перелома затылочной кости. Такая картина не наблюдается, если основным повреждающим фактором являлась асфиксия (6). Исключение оставляют недоношенные дети и дети с коагулопатиями. Такие кровоизлияния наступают на 2—8 неделях жизни и локализуются субдурально, субарахноидально и интравентрикулярно (Рис. 4.2-3).

Экстрадуральные кровоизлияния

Основной причиной этих кровоизлияний как у новорожденных, так и у взрослых является перелом черепных височных костей с разрывом средней менингеальной артерии. У новорожденных экстрадуральные кровоизлияния возникают редко, лишь при трудностях в процессе щипцовой экстракции плода. Они обнаруживаются не сразу, латентный период после родов может достигать нескольких часов. Основными симптомами следует считать появляющееся выбухание большого родничка и внутричерепную гипертензию. Вслед за этими симптомами нарастают признаки стволовой недостаточности. Линейный или вдавленный перелом обнаруживается при краниографии или же может быть заподозрен при обнаружении крови в спинномозговой жидкости, полученной при пункции родничка. Достоверный прижизненный диагноз возможен при компьютерной томографии. Одностороннее или двустороннее скопление крови обнаруживается в экстрадуральном пространстве выше фронтальной и темпоральной доли. Жизнь ребенка может быть сохранена при своевременном хирургическом вмешательстве и удалении скоплений крови.

Супратенториальные субдуральные кровоизлияния

Этот вид кровоизлияний возникает при сдавлении черепа и его деформациях, когда происходит смещение костей во время затяжных родов с преждевременным отхождением вод. Эти ситуации могут возникать и при стремительных родах, при несоответствии размеров головки плода и таза роженицы, затруднениях при выведении головы, при наложении щипцов, извлечении плода за тазовый конец. В середине 40-х годов субдуральные кровоизлияния составляли приблизительно половину всех внутричерепных кровоизлияний и расценивались как основная причина неонатальной смертности, обусловленной несовершенной акушерской техникой.

Большие скопления крови в субдуральном пространстве возникают при разрыве вен, впадающих в верхний сагиттальный и поперечный синусы, сосуды мозжечкового намета. При повреждении сагиттального синуса, разрыве впадающих в него вен супратенториальное кровоизлияние обычно локализуется в области передних центральных извилин. При этом нередко возникают кровоизлияния и в мягкую мозговую оболочку (Рис. 4.2-4).



Рис. 4.2-4. Венозный застой в сосудах мягкой мозговой оболочки.

В клинической картине на первый план выступает повышенная возбудимость, менингеальные симптомы и судороги. Большие скопления крови в субдуральном пространстве способствуют повышению внутричерепного давления, что выражается в выбухании и напряжении большого родничка. Состояние ребенка прогрессивно ухудшается, возникают фокальные и мультифокальные судороги, появляются стволовые симптомы. Параллельно с этим могут наступать кровоизлияния в сетчатую оболочку глаза, что считается патогномичным симптомом для субдуральной гематомы. При парасагиттальной локализации гематомы возможен нижний парапарез, а нисходящее распространение процесса способствует возникновению гемипареза. Псевдобульбарные нарушения (трудности сосания и глотания, слабый крик, отсутствие ряда физиологических рефлексов и др.) возможны при вовлечении паренхимы мозга.

Субдуральное кровоизлияние легче всего определяется при компьютерной томографии, чем при нейросонографии.

Основной лечебный процедурой является субдуральная пункция, которая проводится в условиях строгой асептики. Цель пункции состоит не в полном освобождении от сколившейся крови, а в снижении внутричерепной гипертензии и в облегчении механизма реабсорбции. Дренаж может промываться ежедневно. Если же спустя 10 дней количество жидкости в гематоме не уменьшается, ставится постоянный дренаж. Следует иметь в виду, что образование гематомы происходит, если кровь долго остается неудаленной в субдуральном пространстве. Гематома способствует повышенной васкуляризации соединительнотканной мембраны и, прежде всего, твердой мозговой, а затем и субарахноидальной оболочек. Мембрана оказывается полупроницаемой, и масса крови может увеличиваться при последующих подтеканиях крови. Спустя несколько месяцев происходит увеличение соединительной ткани, и гематома трансформируется в твердую коллагенозную структуру, неразличимую в твердой мозговой оболочке.

Инфратенториальные субдуральные кровоизлияния

Эти кровоизлияния возникают при затяжных родах с лобным предлежанием, когда тенториум и фалькс испытывают чрезмерные воздействия и происходит разрыв тенториума на границе с фалксом. Разрыв в этом месте (sinus inferior sagittalis соединяется с большой церебральной веной и прямым синусом) приводит к повреждению тенториальной вены и венозного синуса. В результате возникает кровоизлияние в субдуральном пространстве fossa posterior и наступает сдавление мозжечка и продолговатого мозга.

В клинической картине сразу же после рождения обращает на себя внимание чрезвычайная тяжесть состояния новорожденного: резкая вялость, адинамия, перерастающая в сопор и кому, приступы вторичной асфиксии, тонические судороги и бульбарные расстройства. Сдавление ствола мозга приводит также к нарушениям дыхания.

N.B. Следует обращать особое внимание на тех новорожденных, которые родились от затяжных родов и у которых в течение первых 12 часов жизни возникают грубые нарушения дыхания.

Кроме того, для этих детей характерен высокий и хриплый крик, трудности грудного вскармливания, потеря сосательного рефлекса, рвота. При нарастании тяжести состояния обнаруживается расширение зрачков (паралич III нерва), а также косоглазие и нистагм (VI нерв).

При исследовании спинномозговой жидкости обнаруживается ксантохромия с затяжным увеличением концентрации белка.

N.B. Если подозреваются внутричерепные кровоизлияния, люмбальная пункция противопоказана из-за возможного усиления кровотечения.

В диагностике основное значение придается результатам нейросонографии и компьютерной томографии.

Супратенториальные субарахноидальные кровоизлияния

Эти кровоизлияния могут встречаться у новорожденных детей при вагинальных родах, носящих затяжной характер, осложненных преждевременным отхождением вод, длительным стоянием головки плода в родовых путях, с применением родоразрешающих операций. Источником субарахноидальных кровоизлияний является нарушение целостности менингеальных сосудов. По своей локализации они могут быть как в теменно-височных областях больших полушарий головного мозга, так и в области мозжечка (Рис. 4.2-5). Субарахноидальные кровоизлияния могут быть фокальными и диффузными. При субарахноидально-паренхиматозных кровоизлияниях обнаруживают симптомы раздражения и повреждения вещества мозга (Рис. 4.2-6 а, в, с).

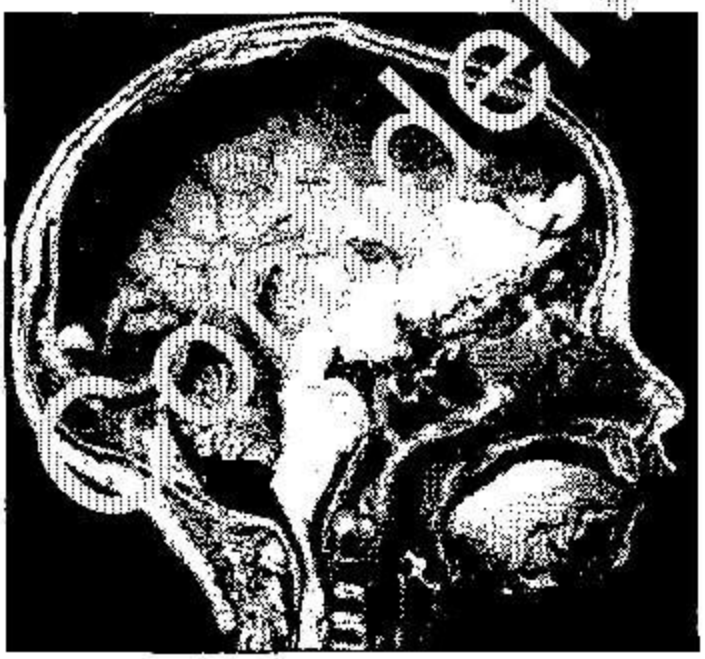
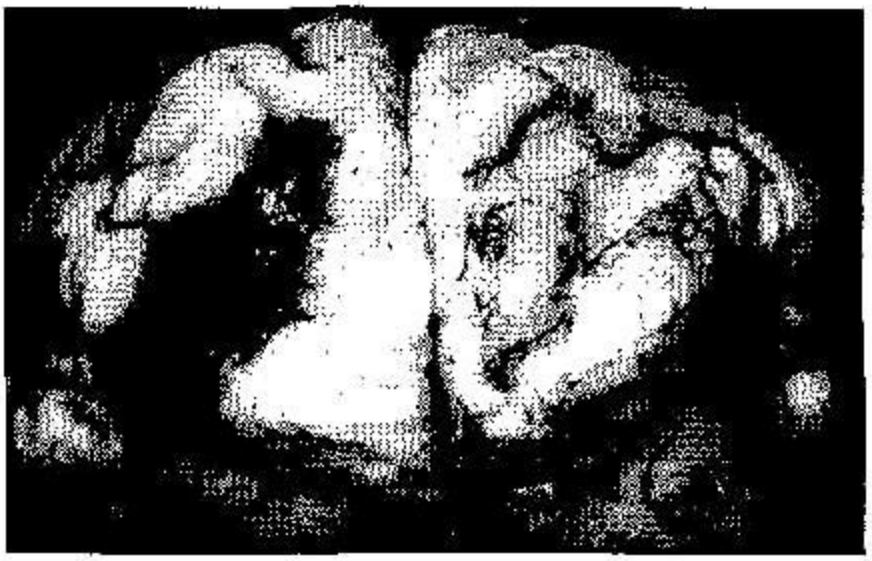


Рис. 4.2-5. Супратенториальное кровоизлияние

Клиническая картина характеризуется преобладанием синдрома гипервозбудимости, гиперрефлексии, частыми срыгиваниями, выбуханием большого родничка, появлением менингеальных симптомов. Наряду с этим отмечается горизонтальный нистагм, симптом Грефе, внутричерепная гипертензия. При кровоизлияниях в заднем отделе верхней лобной извилины наблюдается содружественный поворот глаз, головы, туловища в сторону, противоположную очагу, с переходом в общие клонические судороги. Раздражение рядом расположенной зоны вызывает фокальные судороги, начинающиеся с насильственных ритмических открываний рта, высовывания языка. При раздражении ниже расположенной зоны



а



в



с

Рис. 4.2-6 (а,в,с). Субарахноидальные кровоизлияния у новорожденных детей:

а — крупное субарахноидальное кровоизлияние в лобной области больших полушарий мозга

в — крупное субарахноидальное кровоизлияние в теменной области больших полушарий мозга

с — субарахноидальное кровоизлияние в полушарии мозжечка

мозга, в области задних отделов средней лобной извилины, могут наступать изолированные клонические подергивания глаз в сторону, противоположную очагу.

На компьютерной томографии кровь обнаруживается в субарахноидальном, супратенториальном и инфратенториальном пространствах. При люмбальной пункции в спинномозговой жидкости фиксируют присутствие крови.

Внутримозговые кровоизлияния

Эти кровоизлияния возникают чаще при нарушениях целостности концевых ветвей передних и задних мозговых сосудов, а также ветвей v.cerebri magna. Среди причин (помимо травмы и асфиксии), вызывающих внутримозговые кровоизлияния, возможны нарушения вязкости крови, артерио-венозные пороки развития, опухоли и др. (рис. 4.2-7). В то же время париетальные и фронтопариетальные кровоизлияния часто бывают необъяснимы. У таких детей не удается выявить каких-либо повреждающих факторов. Эти кровоизлияния обнаруживают себя внезапно появляющимися фокальными судорогами в течение первой недели жизни. Внезапное начало, острое течение позволяет в этих случаях предположить возможность геморрагического инфаркта как следствие эмболии.

В обычных ситуациях в клинической картине превалируют такие общие симптомы как отсутствие внешних реакций, угнетение врожденных рефлексов,



Рис. 4.2-7. Множественные мелкие двусторонние внутримозговые кровоизлияния у недоношенного новорожденного ребенка

плавающий нистагм. При этом нарушено сосание и глотание, выражена мышечная гипотония, гипорефлексия. Общее состояние осложняется появлением тонических судорог, приступов вторичной асфиксии, брадикардии и др. Если ребенок выживает, со временем область кровоизлияния превращается в фокальную энцефаломаляцию. Контролатеральная гемиплегия бывает исходом заболевания. В тех ситуациях, когда внутримозговые кровоизлияния возникают в височной области, в их появлении бывают повинны акушерские щипцы. В височной области черепа могут быть вдавления и перелом костей, причем при компьютерной томографии одновременно фиксируются как само кровоизлияние, так и костный перелом. В ряде случаев возникающая гематома нуждается в хирургической эвакуации для снижения внутричерепного давления. В последующем на месте кровоизлияния может образовываться порэнцефалическая киста, а возникший гемипарез сочетается с судорогами (7, 8).

Внутримозжечковые кровоизлияния

Этот вид кровоизлияний в большинстве случаев также связан с трудными, затяжными родами. Первые симптомы обнаруживаются после рождения в виде приступов апноэ и выраженной гипотонии. Большой родничок бывает напряжен, в спинномозговой жидкости присутствует кровь. При компьютерной томографии находят субдуральную гематому в fossa subduralis, которая нуждается в хирургическом удалении для снижения внутричерепного давления. У выживших доношенных детей отмечается умственная отсталость, гипотония, церебеллярная атаксия. У недоношенных детей внутримозжечковые кровоизлияния сочетаются с перивентрикулярно-внутрижелудочковыми геморрагиями.

Внутрижелудочковые кровоизлияния у доношенных новорожденных

Этот вид кровоизлияний чаще всего возникает при разрыве сосудов plexus chorioideus и обычно связан с затрудненным выведением головки плода и других аномалиях родового акта, которые сопровождаются сдавлением и деформацией черепа. Причем травматические воздействия сочетаются с гипоксией.

В клинической картине на первый план выступают общие симптомы: бледность кожных покровов, приступы вторичной асфиксии, крупноразмашистый тремор, нарушения терморегуляции, дыхательные расстройства, сердечно-сосудистые нарушения. В течение 1—2 суток возникают судороги. Большой родничок бывает напряжен, спинномозговая жидкость содержит кровь, свежие и выщелоченные эритроциты, макрофаги, повышенное содержание белка. На глазном дне могут выявляться кровоизлияния, сетчатая оболочка глаз бывает отечна. У детей, оставшихся в живых, могут быть различные неврологические дефекты, постгеморрагическая гидроцефалия.

Травматические повреждения спинного мозга

Плод в процессе рождения испытывает большие перегрузки, особенно его краниоспинальные отделы. Они обусловлены вращательными, сгибательными и разгибательными движениями вокруг продольной и поперечной оси. Голова плода при этом претерпевает изменения своей конфигурации соответственно потребностям прохождения через родовые пути. Время для внутреннего разворота, в особенности при быстрых и стремительных родах, бывает крайне ограниченным, а сам разворот — не всегда удачным. В то же время изгоняющие плод силы неумолимо воздействуют на туловище, позвоночник плода, а его голова встречает сопротивление ригидных мышц родовых путей, тазового дна. Особенно часто возникают повреждения шейного отдела спинного мозга за счет нефизиологического вытяжения головы и шеи плода. Приблизительно 75% таких повреждений сочетаются с вагинальными родами при головном предлежании. Повреждение локализуется чаще в нижнем цервикальном отделе и в верхнем грудном (тракция спинного мозга). Грубая тяга и ротация приводят к повреждению сосудов вертебробазилярной системы, структур каудального отдела ствола, шейных сегментов спинного мозга, корешков. Это, в свою очередь, влечет за собой повреждения синусов и впадающих в них вен, что способствует возникновению внутричерепных кровоизлияний. При несоответствии размеров таза роженицы и окружности головы плода возможно сдавление ствола мозга и возникновение стволового синдрома (острые респираторные расстройства, шок, нарушение дыхания, вторичная асфиксия). Аналогичные ситуации могут возникать при использовании метода Кристеллера. Надавливание приводит к грубым повреждениям мозга с явлениями ишемии, бульбарными и бульбоспинальными нарушениями.

В то же самое время при менее грубых тракциях повреждения могут ограничиваться отеком спинного мозга при сохранении его анатомической целости. Такие расстройства могут носить транзиторный характер и не иметь существенных неврологических последствий.

Посмертные исследования позволяют обнаружить эпидуральные, субдуральные и интрамедуллярные кровоизлияния, особенно в нижних цервикальных и верхних торокальных сегментах. Наряду с этим могут встречаться вторичный остеодизостоз, разрыв тенториума и внедрение ствола мозга в большое затылочное отверстие.

Новорожденные с повреждениями ствола мозга выживают крайне редко.

Клиническая картина спинальной родовой травмы очень полиморфна и зависит от степени и уровня повреждения (9).

При травме легкой степени в основе неврологических расстройств лежат гемо-ликвородинамические нарушения с преобладанием отека. На первый план выступают транзиторные изменения мышечного тонуса, спонтанной двигательной активности и рефлекторной деятельности. Однако эти нарушения в течение

нескольких дней исчезают. При более выраженном отеке мозга наступающая функциональная блокада приводит к нарушениям проводимости, мышечной гипертонии, гиперрефлексии и нарушениям чувствительности ниже уровня поражения. Восстановление функций происходит по мере исчезновения отека.

N.B. Чрезвычайно опасными оказываются те состояния, при которых в патологический процесс вовлечены верхние сегменты шейных отделов спинного мозга. В остром периоде они могут быть причиной тяжелых дыхательных расстройств.

При тяжелых формах спинальной травмы в основе неврологических расстройств лежат кровоизлияния.

Эпидуральные кровоизлияния чаще всего возникают в верхне-шейном и шейно-грудном отделах спинного мозга (40—85%) и способствуют синдрому компрессии, приводящему к грубым дыхательным расстройствам.

Субдуральные кровоизлияния встречаются реже (10—14%). Они представляют опасность для жизни новорожденного, т.к. излившаяся кровь затекает из полости черепа в спинномозговой канал и охватывает спинной мозг в виде муфты на большом протяжении. Эти катастрофические ситуации происходят при разрыве мозжечкового намета, сосудов и оболочек головного мозга. Клинические проявления при субдуральных, интрадуральных и субарахноидальных кровоизлияниях нередко напоминают менингит.

N.B. Общая скованность больного, тяжелые радикулярные явления, нарушения дыхания — основные симптомы, представляющие непосредственную угрозу для жизни.

При верхне-шейной локализации гематомиелии на первый план в остром периоде выступают шок и стволовые симптомы. После минования острой фазы обнаруживаются бульбарные расстройства и явления тетрапареза.

Повреждения на уровне сегментов C_5 — C_6 вызывают парез или паралич Эрба-Дюшенна (мышечная гипотония руки, невозможность отведения плеча, сгибания предплечья и его ротации).

При повреждении на уровне сегментов C_7 — D, возникает паралич Дежерина-Клюмпке (паралич мышц предплечья и кисти, симптом Горнера — сужение зрачка на стороне паралича).

При повреждениях грудного отдела спинного мозга (D_1 — D_2) главным симптомом является нарушение функции мышц грудной клетки, участвующих в акте дыхания. При этом обнаруживается также парез нижних конечностей по спастическому типу.

Повреждение спинного мозга в пояснично-крестцовой области ведет к вялому парезу нижних конечностей, принимающих «позу лягушки». Наряду с этим происходит нарушение функции тазовых органов (недержание мочи и кала).

Самой тяжелой спинальной травмой является частичный или полный разрыв спинного мозга в шейном отделе или же в верхней части грудного отдела. При этом главными симптомами оказываются нарушения проводимости спинного мозга, вялые параличи и спастический синдром ниже уровня повреждения, расстройства функции сфинктеров (2).

Постнатальные повреждения спинного мозга

Первые клинические симптомы поперечной миелопатии могут обнаруживаться у новорожденных 10-дневного возраста спустя 3-е суток после начала

септического процесса, сопровождающегося внутрисосудистой коагуляцией (10). У ребенка обнаруживается снижение спонтанной двигательной активности, отсутствие сухожильных рефлексов, снижение чувствительности ниже шеи, нарушение дыхания и др. При электромиографии и компьютерной томографии выявляется гематома на уровне C_3-T_3. Спинной мозг не бывает сдавлен, и поэтому хирургического вмешательства не требуется. В течение полугода происходит восстановление неврологических функций. Аналогичные ситуации возможны при артериальной катетеризации. Остро возникающая параплегия связана с инфарктом спинного мозга за счет вторичной эмболии артерии Adamkiewicz'a, выходящей из аорты на уровне T_{10}-T_{12} и снабжающей грудной сегмент спинного мозга.

Паралич лицевого нерва

Ассиметрии лица, обнаруживаемые у новорожденных, имеют разное происхождение. В одних случаях речь идет о врожденной аплазии мышц или о синдроме Мёбиуса с фациальной диплегией. Однако слабость лицевого нерва, диагностируемая у 50—60% новорожденных, чаще всего обусловлена травматической природой.

Парез или паралич лицевого нерва обычно наступает при сдавлении его акушерскими щипцами или костями таза матери (узкий таз), при переломе височной кости или костей основания черепа. Чаще паралич возникает у детей, рожденных в лицевом предлежании. Место сдавления обычно локализуется в околоушной области или в зоне выхода нерва в foramen stylomastoideus. Паралич, как правило, бывает односторонним. При переломе височной кости может произойти и внутричерепное повреждение нерва. При этом у ребенка глаз на пораженной стороне бывает открыт или полуприкрыт, носогубная складка сглажена, угол рта опущен. Ассиметрия лица особенно заметна при плаче или крике новорожденного. Общее состояние оказывается ненарушенным, акт сосания и глотания не изменены. В большинстве случаев парезы лицевого нерва не нуждаются в лечении и самостоятельно проходят в течение первого месяца жизни. При выраженном лагофтальме для предохранения глаза от высыхания рекомендуется смазывать веки борным вазелином. При стойких параличах назначаются аппликации нейтральной мази, лечение витамином B_1 и дибазолом.

Врожденная гипоплазия лицевых мышц (синдром Мёбиуса)

Синдром Мёбиуса — хорошо известное, но редко встречающееся врожденное заболевание. Оно сочетается с поражением ядер III, VI и XII пары нервов. Предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования. Истинный генез до сих пор не известен. В качестве предположения речь идет о первичной гипоплазии и аплазии ядер. При двустороннем поражении мимика ребенка не изменяется при плаче, глаза полностью не закрываются, даже во сне. Лицо одутловатое, маскообразное, отсутствуют складки на лице, сходящееся косоглазие. Рот полуоткрыт, глаза опущены. Во время плача не реагирует ни одна из мышц, только жалобный голос свидетельствует о том, что ребенок плачет. При осмотре обнаруживаются и другие врожденные аномалии: эпикант, микрофтальмия, синдактилия, отсутствие пальцев, деформация ушных раковин и др. Однако психофизическое развитие протекает удовлетворительно.

Паралич плечевого сплетения

Повреждения плечевого сплетения у новорожденных, как правило, связано, с травмой во время патологически протекающих родов. В одних случаях это чрезмерная тяга за голову плода, сдавление шеи или неправильное наложение шипцов. В других случаях причиной повреждения могут быть неправильное положение плода в матке и связанные с этим акушерские манипуляции (извлечение плода при узком тазе, при тазовом предлежании и др.). Если насилие было незначительным, то все ограничивается мелкими кровоизлияниями и отеком вокруг нервного ствола и внутри влагалища нерва (11).

При более грубых воздействиях на плод может наступить полный разрыв нервов, надрыв и даже полный отрыв корешков спинного мозга. Чаще всего поражение плечевого сплетения бывает односторонним и реже поражает обе конечности. Клиническая картина заболевания зависит от локализации повреждения. Существуют три вида паралича плечевого сплетения:

1. ***Верхний паралич плечевого сплетения*** (паралич Эрба-Дюшенна) — наиболее распространенный вид паралича. При нем бывают повреждены нервные волокна, идущие от V—VI шейного сегмента. В патологический процесс обычно вовлекаются следующие нервы и мышцы: n.axilaris (m.deltoideus), n.musculocutaneus (m.biceps et brachialis), n.radialis (m.brachioradialis, m.supinator brevis), n.suprascapularis (m.infraspinatus). Это приводит к атрофии мышц плеча и предплечья, к невозможности подъема плеча до горизонтальной линии, сгибания предплечья, супинации предплечья и кисти. Пораженная конечность новорожденного вяло свисает вдоль туловища и ротирована несколько кнутри, плечо опущено книзу. Рефлексы с двуглавой мышцы не вызываются, парализованная конечность не участвует в рефлексе Моро (!), но хватательный рефлекс частично бывает сохранен. Иногда в патологический процесс вовлекаются IV— III шейные корешки, что сопровождается поражением диафрагмального нерва (n.phrenicus). В таких случаях помимо паралича конечности, наблюдаются респираторные расстройства (учащенное дыхание, цианоз, икота, одышка), особенно при беспокойстве и плаче.
2. ***Нижний паралич плечевого сплетения (паралич Дежерина-Клюмпке).*** Этот вид паралича относится к более редким формам периферического паралича и обусловлен вовлечением в патологический процесс VII — VIII шейного и I— II грудного корешков. В результате поражается локтевой нерв, внутренние костные нервы плеча и предплечья, а также срединный нерв. Рука новорожденного свисает, отсутствуют движения в мышцах кисти и предплечья, не вызываются сухожильные рефлексы, хватательный рефлекс, но конечность участвует в рефлексе Моро. У большинства детей обнаруживается синдром Горнера (опущение века, сужение зрачка и западение глазного яблока на пораженной стороне). Это происходит при травме шейного симпатического нерва, берущего начало от боковых рогов спинного мозга на уровне сегментов C_8—D_{12}.
3. ***Общий паралич плечевого сплетения*** наступает в результате сочетанного повреждения всех компонентов плечевого сплетения и относится к редкой патологии. При этом в патологический процесс вовлекается спинной мозг. Наблюдается полная обездвиженность пораженной руки, потеря болевой чувствительности в средней и нижней части. На пара-

лизованной стороне не удается вызвать сухожильные рефлексы, рефлексы Моро и Робинзона.

При травматических повреждениях плечевого сплетения лечение назначается рано. Прежде всего необходима иммобилизация конечности с приданием ей физиологического положения. Длительность иммобилизации достигает 3—6 недель. Спустя 2—3 недели назначается легкий массаж и осторожные пассивные движения. К электрофорезу с йодом, хлористым кальцием прибегают через месяц. В реабилитации используется также витамин B_1, дибазол и др.

Наибольший эффект достигается при комбинированном лечении (медикаментозное, физиотерапевтическое, ортопедическое). К хирургическому лечению прибегают только при тяжелых нарушениях функции конечности. Исход заболевания наиболее благоприятен при верхнем параличе плечевого сплетения. У большинства детей восстановление функции начинается через несколько дней и паралич исчезает быстро. При параличе Дежерина-Клюмпке выздоровление не наступает или же бывает частичным. Мышцы руки подвергаются атрофии, возникают трофические изменения и пр.

Церебральный инфаркт

Церебральный инфаркт наступает из-за окклюзии артерий головного мозга чаще у доношенных, чем у недоношенных детей. Инфаркт обычно ассоциируется с СДР или кардио-хирургическим вмешательством. Изолированные большие инфаркты могут возникать при затруднительных родах, при которых наступает повреждение каротидной и средней церебральной артерий. Большие инфаркты в зоне среднемозговой артерии идентифицируются при УЗИ. Маленькие, односторонние инфаркты обнаруживаются при компьютерной томографии. По своей локализации инфаркты чаще встречаются во фронтальных и париетальных зонах, и больше в левой гемисфере, чем в правой (12, 13).

Родившиеся дети в первые часы жизни ничем не отличаются от здоровых новорожденных. Однако вскоре они становятся вялыми, сонливыми, с выраженной мышечной гипотонией. К этим симптомам присоединяются обычно фокальные судороги. Тем не менее исход бывает благоприятен (8), или же остаются явления гемипареза. В постнатальном периоде развития судороги могут возникнуть вновь.

В первые дни жизни при компьютерной томографии могут быть обнаружены: одностороннее увеличение размеров бокового желудочка, порэнцефалия. Возникающая на основе порэнцефалии гемиплегия может быть выраженной и сочетаться с умственной отсталостью.

Сосудистые аномалии

Для новорожденных детей внутричерепные артерио-венозные уродства и артериальные аневризмы (14) не характерны. Их следует иметь в виду лишь при проведении дифференциального диагноза с внутричерепными кровоизлияниями (15). Не следует забывать также о внутричерепных кровоизлияниях, обусловленных дефектами свертывания крови (тромбоцитопения, осложнения при сепсисе, дефицит витамина К, лечение беременных антикоагулянтами или фенитоином).

Артерио-венозные пороки развития

Артерио-венозные пороки (16) возникают на ранних стадиях развития эмбриона (циркуляция устанавливается на 5 неделе гестации, артерии обособляются на 2 месяце, а вены — на 3 месяце). У новорожденных обнаруживаются только аномалии большой вены Галена. Чаще всего они возникают у мальчиков. При этом в клинической картине доминируют не неврологические расстройства, а симптомы сердечной недостаточности. Обычно это пытаются объяснить наличием цианотического порока сердца. Кроме того, у новорожденных отмечается быстрое увеличение окружности головы и диагностируется гидроцефалия. Это происходит из-за сдавления сильвиева водопровода и расширения желудочков мозга. При детальном обследовании мозга помимо простых форм аномалий, может выявляться и целый комплекс анастомозов, получивший название «сумки с червями» («bag of worms»). Рядом лежащая паренхиматозная ткань может быть в состоянии ишемического некроза и геморрагического инфаркта за счет тромбоза и компрессионной атрофии. Рекомендуется контроль и коррекция сердечно-сосудистой деятельности, а также хирургическая коррекция артерио-венозной аномалии. Однако прогноз остается плохим.

Литература

1. Барашнев Ю.И. — Болезни нервной системы новорожденных детей — Изд. «Медицина», М., 1971.
2. Лебедев Б.В., Барашнев Ю.И., Якунин Ю.А. — Невропатология раннего детского возраста — Ленинград, Изд. «Медицина», 19[illegible].
3. Сотникова К.А., Барашнев Ю.И. — Дифференциальная диагностика заболеваний новорожденных — «Медицина», 19[illegible].
4. Levene M.I., Tudenhope D., Thearle J. — Essentials of neonatal medicine — Blackwell Scientific publications, 1987.
5. Бурдули Г.М., Фролова О.[illegible] — Внутриутробные потери — М., «Триада-Х», 1997.
6. Hayden C.K., Shatturk K.[illegible], Richardson C.J. — Subependymal germinal matrix hemorrhage in full-term neonates — Pediatrics, 1985, 75, 714—715.
7. Bergman I., Bauer R.E., Bermada M.A. — Intracerebral hemorrhage in the fullterm neonatal infant — Pediatrics, 1985, 75:488—496.
8. Fenichel G.M., Webster D.L., Wong W.K.T. — Intracranial hemorrhage in the term newborn — Arch.Neurol., 1984, 41:30—34.
9. Haldeman S., Fowler G.W., Ashwal S. — Acute flaccid neonatal paraplegia: A case report. — Neurology, 1983, 33:93—95.
10. Hershenson M.B., Hageman J.R., Brouillette R.T. — Neonatal spinal-cord dysfunction associated with disseminated intravascular coagulation — Dev. Med. Child. Neurol., 1982, 24:686—691.
11. Dunn D.W., Engle W.A. — Brachial plexus palsy: Intrauterine onset. — Pediatr. Neurol., 1985, 1, 367—369.
12. Amit M., Camfield P.R. — Neonatal polycythemia causing multiple cerebral infarcts — Arch.Neurol., 1980, 37:109—110.
13. Roessman U., Miller R.T. — Thrombosis of the middle cerebral artery associated with birth trauma — Neurology, 1980, 30:889—892.

14. Lee Y.J., Kandall S.R., Ghali V.S. — Intracerebral arterial ancurysm in a newborn — Arch. Neurol., 1978, 35:171—172.

15. Chaou W.T., Chou M.L., Eitzman D.V. — Intracranial hemorrhage and vitamin K deficiency in early infants — J. Pediatr., 1984, 105, 880—884.

16. Park T.S., Cail W.S., Delashaw J.B. — Spinal cord arteriovenous malformation in a neonate Case Report — J. Neurosurg., 1986, 64:322—324.

4.2.1. Эхографическая диагностика внутричерепных кровоизлияний у плода и новорожденного

На современном этапе одной из актуальных проблем современной неонатологии и детской неврологии являются внутричерепные кровоизлияния. Внутричерепные кровоизлияния у новорожденных являются частой причиной летальных исходов, а также широкого спектра психоневрологических расстройств в детском возрасте. Особенно часто встречаются субэпендимальные и внутрижелудочковые кровоизлияния, которые возникают обычно у детей с массой тела до 1 500 г и гестационным возрастом менее 32 недель. Частота встречаемости субэпендимальных (SEH) и внутрижелудочковых (IVH) кровоизлияний у этой группы детей составляет около 50%. В то же время внутричерепные кровоизлияния до рождения встречаются крайне редко, а прогностическое значение подобных кровоизлияний у плода не вполне выяснено. Внутричерепные кровоизлияния другой локализации, а именно — субарахноидальные (субпиальные), субдуральные и эпидуральные встречаются, по-видимому, реже и в клинических условиях достоверно диагностируются крайне редко из-за отсутствия информативных методов их клинического и инструментального выявления.

Современная эхография является основным и рутинным методом визуального исследования перинатальных повреждений ЦНС у плода и новорожденных. Выявление у новорожденных SEH и IVH при помощи ультразвука не представляет затруднений, независимо от размеров и распространенности кровоизлияний. Выявление внутричерепных кровоизлияний у плода значительно более сложная проблема из-за частой невозможности методически корректно провести исследование головного мозга. Различные положения плода, а также отсутствие в практике рутинного ультразвукового обследования в акушерстве мультиплоскостной методики сканирования мозга у неродившегося ребенка, часто не позволяют определять небольшие внутричерепные кровоизлияния.

Основной причиной возникновения спонтанных внутричерепных кровоизлияний у недоношенных новорожденных является морфофункциональная незрелость сосудов герминативного матрикса, которая приводит к деструкции сосудистой стенки под влиянием различных факторов (гемодинамических, гипоксических и др.). При этом такие кровоизлияния имеют четко очерченную топографию, этапы и степени распространения.

Ультразвуковая диагностика выделяет четыре степени пери-интравентрикулярных кровоизлияний. В настоящее время в мире используются классификации L.A.Papile и M.J.Levene. Эти классификации отличаются трактовкой лишь II степени. Первая степень — одно- или двустороннее SEH. Вторая степень — прорыв кровоизлияния в желудочек без вентрикуломегалии (по L.A.Papile) или только SEH более 10 мм без вентрикуломегалии (по M.J.Levene). Третья степень — внутрижелудочковое кровоизлияние с вентрикуломегалией. Четвертая степень характеризуется комбинацией IVH с паренхиматозным кровоизлиянием (Рис.4.2.1-1,2,3,4,5,6).

Эхографически первая степень кровоизлияния характеризуется появлением в области таламокаудальной вырезки или кпереди от нее образования с повышенной эхогенностью, которое либо имеет размеры менее 4 мм, но расположено кпереди от межжелудочкового отверстия, либо расположено в области таламокаудальной вырезки и по высоте вместе с передними отделами сосудистого сплетения бокового желудочка (в сагиттальной плоскости) превышает 5 мм. Это же образование может быть выявлено во фронтальной плоскости, если кровоизлияние распространяется кпереди от отверстия Монро.

Вторая степень кровоизлияния по L.A.Papile эхографически характеризуется наличием сгустков в желудочке, которые отличаются от сосудистого сплетения, имеющего аналогичную высокую эхогенность, нетипичной локализацией (лобный рог, затылочный рог) или неровностью поверхности хороида. Для установки второй степени имеет также значение корректная вентрикулометрия и оценка размеров SEH.

Третья степень кровоизлияния может быть определена при помощи ультразвука благодаря четкой визуализации тромбов в различных отделах желудочковой системы в сочетании с вентрикуломегалией (фактически с постгеморрагической гидроцефалией).

При четвертой степени кровоизлияние IVH сочетается с паренхиматозным кровоизлиянием, которое часто трудно дифференцировать от ишемического перивентрикулярного некроза, имеющего аналогичную эхогенность, если область некроза прилежит к области кровоизлияния.

Классификации, предложенные иностранными авторами, не учитывают обычно наличие или отсутствие сгустков в области большой цистерны, хотя на практике этот морфологический признак часто коррелирует с особенностями дыхательной функции у новорожденного. Как правило, наличие сгустков в задней черепной ямке возникает при третьей степени кровоизлияния и характеризуется на сагиттальных сонограммах наличием гиперэхогенного образования ниже червя мозжечка или зоной повышенной эхогенности кзади от продолговатого мозга при сканированиях с использованием атлантоокципетального доступа.

У доношенных новорожденных наличие SEH и IVH являются редкостью. Однако в отдельных случаях подобная схема развития кровоизлияния может наблюдаться при гестационном возрасте более 37 недель. Если IVH возникает у доношенного новорожденного, то обычно источником такого кровоизлияния являются не сосуды герминативного матрикса, а сосудистые сплетения боковых желудочков. Эхографическая картина в таких случаях представляет собой четкие признаки IVH без каких-либо признаков SEH.

Диагностика изолированных субарахноидальных (субпиальных) кровоизлияний при помощи ультразвука обычно невозможна независимо от гестационного возраста. Не существует достоверных критериев таких кровоизлияний, если они не сопровождаются формированием объемной гематомы, вызывающей смещение мозговых структур и компрессию мозгового вещества, прилежащего к гематоме (полушария большого мозга или мозжечка).

Возникновение спонтанных внутричерепных кровоизлияний у плода является не вполне ясным. Возможные причины чрезвычайно разнообразны. Эхографическое выявление осуществляется при использовании фронтальных и сагиттальных плоскостей сканирования. При этом эхографические признаки кровоизлияний у плода аналогичны таковым у новорожденных.

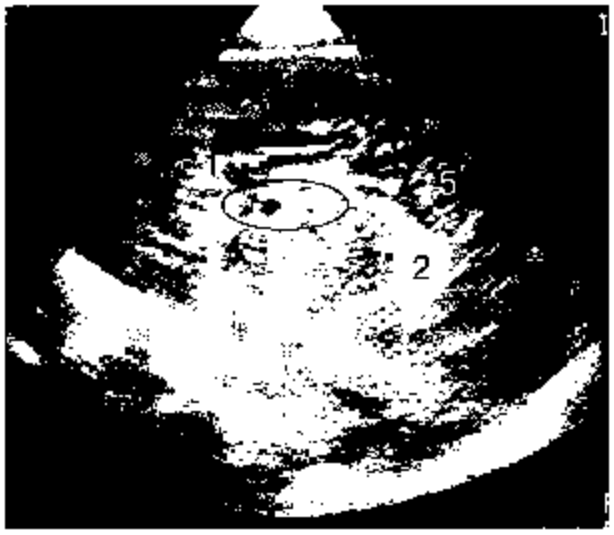


Рис. 4.2.1-1. Эхограмма. Парасагиттальное сканирование. Новорожденный 35 нед. гестации. Субэпендимальное кровоизлияние (SEH) в типичном месте. 1 – область субэпендимального кровоизлияния (гиперэхогенная область), 2 – хороид бокового желудочка, 3 – зрительный бугор, 4 – участок организации субэпендимального кровоизлияния (киста), 5 – незначительное количество ликвора в желудочке.

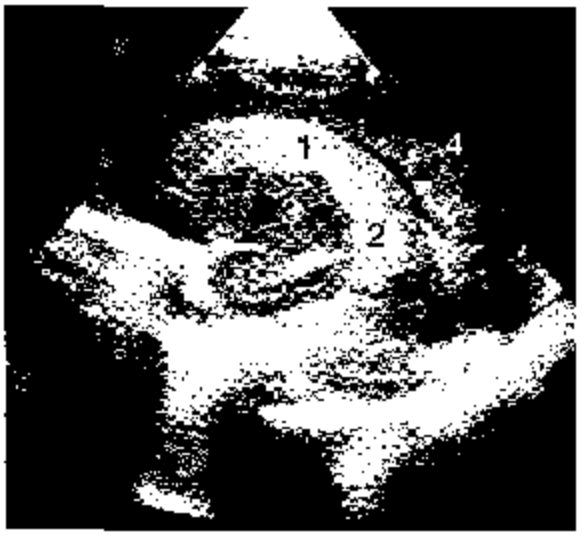


Рис. 4.2.1-2. Эхограмма. Парасагиттальное сканирование. Новорожденный 36 нед. гестации. Внутрижелудочковое кровоизлияние. 1 – сгустки в области внутрижелудочкового и субэпендимального кровоизлияний (SEH и IVH), 2 – хороид бокового желудочка, 3 – зрительный бугор, 4 – незначительное количество ликвора в боковом желудочке.

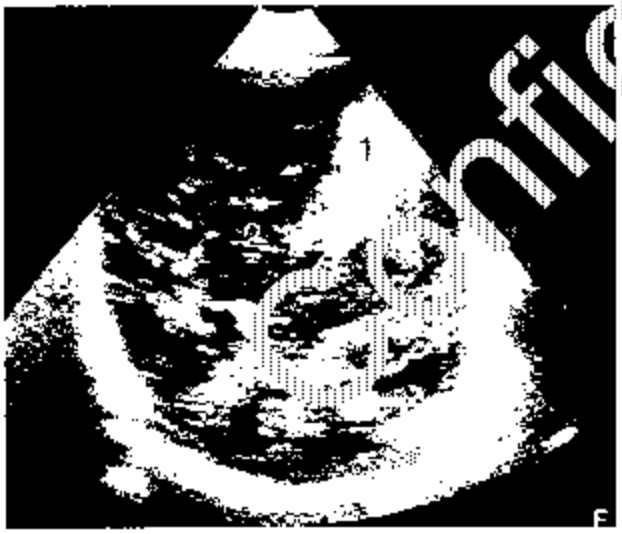


Рис. 4.2.1-3. Эхограмма. Фронтальное сканирование. Новорожденный 34 нед. гестации. Паренхиматозное кровоизлияние. 1 – область паренхиматозного кровоизлияния, 2 –полость прозрачной перегородки, 3 – гиппокамп.



Рис. 4.2.1-4. Эхограмма. Атланто-окципитальный доступ. Сагиттальное сканирование. Новорожденный 35 нед. гестации. Кровь в задней черепной ямке. 1 – червь мозжечка, 2 – мост, 3 – передняя поверхность шейного отдела спинного мозга, 4 – гиперэхогенный сгусток крови в области большой цистерны.

N.B. Для успешной диагностики внутричерепных кровоизлияний при помощи эхографии особенно важным является топографическая оценка состояния сосудистых сплетений боковых желудочков в сочетании с корректной вентрикулометрией. Следует помнить о необходимости дифференциальной диагностики перивентрикулярных кровоизлияний с ишемическими и инфекционными некротическими очагами.

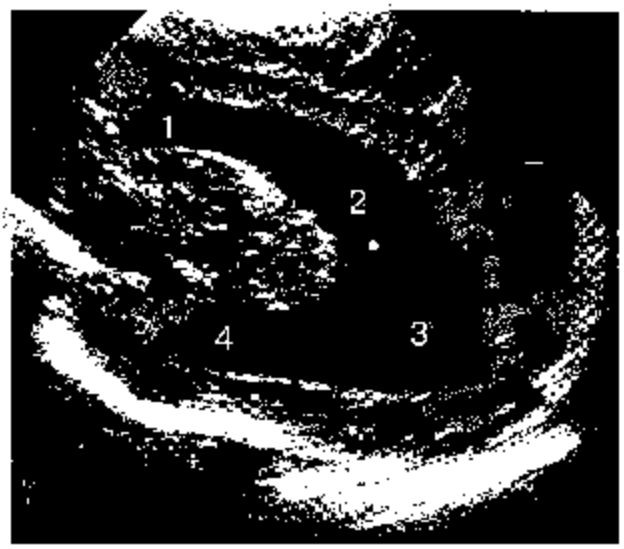


Рис. 4.2.1-5. Эхограмма. Парасагиттальное сканирование. Постгеморрагическая внутренняя гидроцефалия на 38 нед. гестации. Ребенок 3-й недели жизни. 1 – лобный рог, 2 – тело желудочка, 3 – треугольник желудочка, 4 – нижний рог.

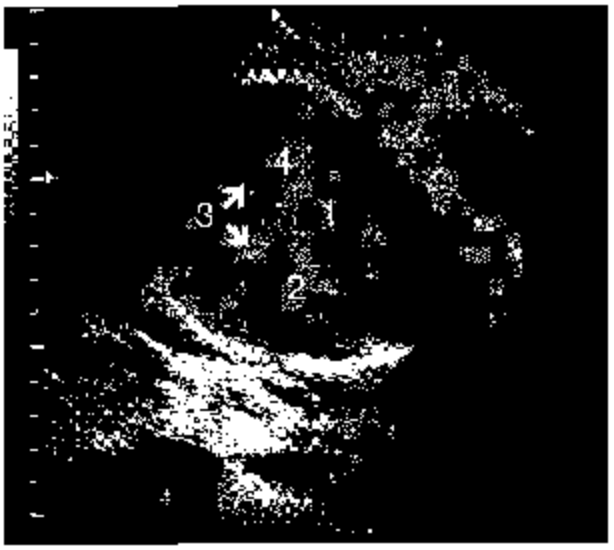


Рис. 4.2.1-6. Эхограмма. Парасагиттальное сканирование. Беременность 34 нед. гестации. Внутрижелудочковое внутрижелудочковое кровоизлияние у плода. 1 – таламус, 2 – лобный рог, 3 – сгустки на стенке и в просвете желудочка, 4 – тело желудочка.

4.3. Принципы интенсивной терапии неврологических нарушений у новорожденных

В последние годы в Российской Федерации в структуре неонатальных потерь церебральные поражения составляют около 20%. Они не только нередко бывают причиной развития критических состояний у новорожденных и определяют их жизненный прогноз, но также, в значительной степени, и дальнейшее состояние здоровья.

Большое значение имеет своевременная и рациональная первичная реанимационная помощь. Сегодня она регламентируется «Протоколом первичной помощи новорожденному в родильном зале», известным как приказ МЗ РФ за № 372.

Этот документ базируется на строгом соблюдении последовательности следующих действий:

- Прогнозирование необходимости реанимационных мероприятий и подготовка к их выполнению,
- Оценка состояния ребенка сразу после рождения,
- Восстановление свободной проходимости дыхательных путей,
- Восстановление дыхания,
- Восстановление адекватной сердечной деятельности,
- Введение медикаментов.

При решении вопроса о начале мероприятий необходимо опираться на выраженность признаков живорожденности, к каковым относятся самостоятельное дыхание, сердцебиение, пульсация пуповины и произвольные движения мышц. При отсутствии всех четырех признаков ребенок считается мертворожденным и реанимации не подлежит.

Если у ребенка отмечается хотя бы один из признаков живорождения, ему необходимо оказать первичную и реанимационную помощь. Объем и последо-

вательность реанимационных мероприятий зависят от выраженности трех основных признаков, характеризующих состояние важных функций новорожденного: самостоятельного дыхания, частоты сердечных сокращений и цвета кожных покровов.

Четкое выполнение алгоритма протокола способствует эффективности реанимационной помощи и одновременно является элементом нейрореанимации.

Суть его заключается в следующем.

После фиксации времени рождения ребенка, помещения его под источник лучистого тепла, обтирания теплой пеленкой новорожденному придают положение со слегка запрокинутой головой на спине с валиком под плечами или на правом боку и проводят отсасывание сначала содержимого ротовой полости, затем носовых ходов. При использовании электроотсоса разрежение не должно превышать 0,1 атм/100 мм рт.ст. Катетером нельзя касаться задней стенки глотки во избежание асфиксии. Если околоплодные воды окрашены меконием, то отсасывание содержимого ротовой полости и носовых ходов нужно произвести уже при рождении головы (до рождения плечиков), а после рождения необходимо провести прямую ларингоскопию и санировать трахею через интубационную трубку. Не ранее, чем через 5 минут после рождения с целью уменьшения вероятности апноэ и брадикардии следует провести отсасывание содержимого из желудка.

Далее производится оценка дыхания. В благоприятном варианте это будет регулярное спонтанное дыхание, что позволяет произвести оценку частоты сердечных сокращений. Если она выше 100 ударов в минуту, оценивается окраска кожных покровов. В случае цианотичности кожи проводится ингаляция кислорода и продолжается наблюдение за пациентом.

Если дыхание отсутствует или нерегулярное, то необходимо провести искусственную вентиляцию легких мешком «Амбу» 100% кислородом в течение 15—30 сек. Такое же мероприятие проводится и при спонтанном дыхании, но выраженной брадикардии (число сердечных сокращений менее 100 в минуту).

В большинстве случаев масочная вентиляция эффективна, но она противопоказана при подозрении на диафрагмальную грыжу.

Маска накладывается на лицо ребенка таким образом, чтобы верхняя часть обтуратора легла на переносицу, а нижняя — на подбородок. После проверки герметичности наложения маски необходимо сжать мешок 2—3 раза всей кистью, наблюдая при этом за экскурсией грудной клетки. Если экскурсия последней удовлетворительная, необходимо приступить к проведению начального этапа вентиляции при частоте дыхания 40 ударов в минуту (10 вдохов за 15 секунд).

В тех случаях, когда масочная искусственная вентиляция легких продолжается более двух минут, следует ввести в желудок через рот стерильный желудочный зонд № 8 (зонд большего диаметра нарушит герметичность дыхательного контура). Глубина введения равна расстоянию от переносицы до мочки уха и далее — до мечевидного отростка.

С помощью шприца емкостью 20 мл через зонд необходимо плавно отсосать содержимое желудка, после чего зонд фиксируется лейкопластырем на щеке ребенка, оставаясь открытым на весь период масочной вентиляции легких. При сохранении вздутия живота после завершения искусственной вентиляции целесообразно оставить зонд в желудке до ликвидации признаков метеоризма.

При двусторонней атрезии хоан, синдрома Пьера-Робина, невозможности обеспечения свободной проходимости верхних дыхательных путей при правильной укладке ребенка в ходе масочной вентиляции следует использовать воздуховод, который должен свободно помещаться над языком и доставать до задней стенки глотки. Манжета при этом остается на губах ребенка.

Если после первичной масочной вентиляции число сердцебиений больше 100 ударов в минуту, то следует дождаться спонтанных дыхательных движений, после чего прекратить искусственную вентиляцию легких.

При брадикардии менее 100, но более 80 ударов в минуту, масочная искусственная вентиляция легких должна проводиться в течение 30 секунд, после чего вновь проводится оценка числа сердечных сокращений.

При брадикардии менее 80 ударов в минуту наряду с масочной искусственной вентиляцией легких необходимо проводить непрямой массаж сердца в течение тех же 30 секунд.

Непрямой массаж сердца может быть проведен одним из двух способов:

1. С помощью двух пальцев (указательного и среднего или среднего и безымянного) одной кисти;
2. С помощью больших пальцев обеих кистей, охватывая ими грудную клетку пациента.

В обоих случаях ребенок должен находиться на твердой поверхности, и надавливания на грудину следует осуществлять на границе средней и нижней трети с амплитудой 1,5—2,0 см и частотой 120 в минуту (два сжатия в секунду).

Искусственная вентиляция легких во время массажа сердца проводится с частотой 40 циклов в минуту. При этом сжатия грудины необходимо осуществлять только в фазу выдоха при соотношении «вдох : сжатия грудины» — 1:3. При проведении непрямого массажа сердца на фоне масочной искусственной вентиляции легких обязательно введение желудочного зонда для декомпрессии.

Если после очередного контроля за частотой сердцебиений сохраняется брадикардия менее 80 ударов в минуту, показана интубация трахеи, продолжение искусственной вентиляции легких, непрямого массажа сердца и эндотрахеальное введение адреналина 1:10000 0,1—0,3 мл/кг.

Если при проведении искусственной вентиляции легких через интубационную трубку имеется возможность контролировать давление в дыхательных путях, то первые 2—3 вдоха следует выполнять с максимальным давлением на вдохе 30—40 см водного столба. В дальнейшем давление на вдохе должно составлять 15—20 см водного столба, а при механической аспирации 20—40 см водного столба, положительное давление в конце выдоха 2 см водного столба.

Через 30 секунд вновь проводится контроль частоты сердечных сокращений. Если пульс чаще 100 ударов, непрямой массаж сердца прекращается, а искусственная вентиляция легких продолжается до появления регулярного дыхания. В том случае, если пульс составляет менее 100 ударов в минуту, то продолжаются искусственная вентиляция легких и непрямой массаж сердца и катетеризируется пупочная вена, в которую вводится адреналин 1:10000 0,1—0,3 мл/кг.

Следующим шагом при сохраняющейся брадикардии при продолжающихся искусственной вентиляции легких и непрямом массаже сердца при признаках гиповолемии будет внутривенная инфузия изотонического раствора натрия хлорида или 5% альбумина в дозе 10 мл/кг, а также 4% раствора гидрокарбоната натрия из расчета 4 мл/кг/мин или 2 мэкв/кг. При этом скорость введения — 1 мэкв/кг/мин (не быстрее, чем за 2 минуты).

Применение гидрокарбоната натрия целесообразно только на фоне адекватной ИВЛ при реанимации детей, пострадавших от длительной гипоксии. При острой интранатальной гипоксии его введение не оправдано.

Реанимационные мероприятия в родильном зале прекращают, если в течение 20 минут после рождения на фоне проведения адекватных реанимационных мероприятий у ребенка не восстанавливается сердечная деятельность.

В хорошо оснащенных учреждениях могут быть использованы следующие параклинические критерии прекращения реанимации:

- При нейросонографии отмечается прекращение пульсации артерий Виллизиева круга;

- При оценке церебрального кровотока методом Допплера отмечается маятникообразный кровоток (отрицательный диастолический ток) или отсутствие регистрации кривой церебрального кровотока;
- Изолиния на ЭЭГ или резкое снижение биоэлектрической активности;
- pH артериализованной капиллярной крови ниже 7,0.

В комплексе эти признаки могут свидетельствовать о смерти мозга пациента.

Положительный эффект от реанимационных мероприятий, когда в течение первых 20 минут жизни восстанавливаются адекватное дыхание, нормальная частота сердечных сокращений и цвет кожных покровов, служит основанием для прекращения реанимации и перевода ребенка в отделение интенсивной терапии и реанимации для последующего лечения. Туда же переводятся и пациенты с неадекватным самостоятельным дыханием, шоком, судорогами и разлитым цианозом. При этом искусственная вентиляция легких, начатая в родильном зале, не прекращается.

В отделении реанимации и интенсивной терапии таким пациентам проводится комплексное лечение по принципам интенсивной постреанимационной терапии.

Основой успешного выхаживания новорожденных с поражениями нервной системы является обеспечение комфортной окружающей среды, которая в определенной степени имитирует внутриматочные условия. Особенно это касается детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Температурный комфорт обеспечивается чаще всего помещением пациента в инкубатор, температурный режим которого в значительной степени регламентируется степенью зрелости ребенка. Оптимальным следует считать тот режим, при котором удается поддерживать ректальную температуру от 36,4°С до 37°С. Выхаживание глубоконедоношенных детей целесообразно проводить в инкубаторах интенсивного ухода. Последние имеют наибольшие возможности в обеспечении теплового комфорта. Как известно, теплопотери у ребенка происходят за счет теплопроводности, конвекции, испарения и в большей степени (до 58%) радиации. Двойная стенка интенсивной модели инкубатора в первую очередь направлена на снижение этого вида теплопотерь.

Чтобы предотвратить пролежни, которые легко возникают у неврологических больных, необходимо не реже одного раза каждые 3—4 часа менять положение тела ребенка. Для недоношенных детей целесообразно использование осциллирующих матрасиков, которые представляют собой многокамерное полиэтиленовое устройство, соединенное с системой насосов. Теплый воздух, проходя через ячейки матрасика, создает осциллирующие движения, напоминающие сокращения матки. В результате этого стимулируются проприоцептивные рефлексы, урежаются приступы апноэ, обеспечиваются комфортные условия для пациента.

Обычные процедуры ухода за неврологически тяжелобольными новорожденными могут существенным образом сказываться на их состоянии.

При отсасывании слизи из интубационной трубки возникает гипоксия, а также ателектазирование легких из-за отсоединения от респиратора. Для сокращения времени, необходимого для отсасывания, целесообразно использовать включенные в дыхательный контур адаптеры для трахеальных катетеров, а также увеличивать концентрацию кислорода в дыхательной смеси не менее чем на 15%.

Частое взвешивание нарушает охранительный режим. Поэтому в каждом конкретном случае следует решить насколько больше вреда или пользы может принести эта процедура. При взвешивании ребенка каждые 24—48 часов для контроля за водным балансом необходимо тщательно измерять диурез.

Обстановка в отделении интенсивной терапии неблагоприятна для новорожденных — яркое освещение в течение 24 часов, шум, частые манипуляции с ребенком. Даже на громкий звук дети отвечают отрицательными физиологическими изменениями (заметным учащением пульса), не говоря уже об их ответе на врачебный осмотр.

Цель хорошего ухода за новорожденными в критическом состоянии — уменьшить количество стрессорных воздействий, сохранив очень тщательный и внимательный контроль за всеми функциями их организма.

Для этого важно организовать мониторинг, который включает:

- частоту сердечных сокращений,
- частоту дыхания,
- артериальное давление,
- температуру тела,
- напряжение кислорода и углекислого газа в крови, насыщение гемоглобина кислородом,
- определение транскутанного билирубинового индекса,
- определение кислотно-основного состояния,
- определение гематокрита,
- биохимические исследования электролитов, билирубина и сахара в крови,
- ультразвуковой скрининг внутренних органов: мозга, сердце, печень, надпочечники, почки, вилочковая железа.

Все исследования, включая ультразвуковое и рентгеновское, в оптимальном варианте должны проводиться на месте у постели больного. Следует заметить, что большинство перечисленных методов контроля могут выполняться в неинвазивном варианте.

Как известно, на сегодняшний день среди церебральных поражений у новорожденных условно можно выделить три основных:

1. гипоксически-ишемическая энцефалопатия,
2. внутричерепные кровоизлияния,
3. токсико-инфекционные поражения.

Конечно, ишемия мозга и внутричерепные кровоизлияния могут сочетаться, что нередко наблюдается в клинике, а инфекционные поражения могут сопровождаться как кровоизлияниями, так и ишемией. Тем не менее, для того, чтобы рационально построить интенсивную терапию, очевидно методологически правильно выделить основные причины этих состояний.

Итак, основные причины неонатальной ишемии мозга:

- внутриутробная гипоксия,
- массивные маточные кровотечения,
- тяжелая асфиксия при рождении,
- травматичные роды,
- задержка внутриутробного роста,
- гипокарбия ($paCO_2$ с 25 мм рт.ст.),
- снижение системного АД (среднее < 30 мм рт.ст.),
- гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП),
- эмболии,
- повышение внутричерепного давления,
- тромбоз (ДВС-синдром, сепсис, полицитемия),

Варианты мозгового кровотока у новорожденных

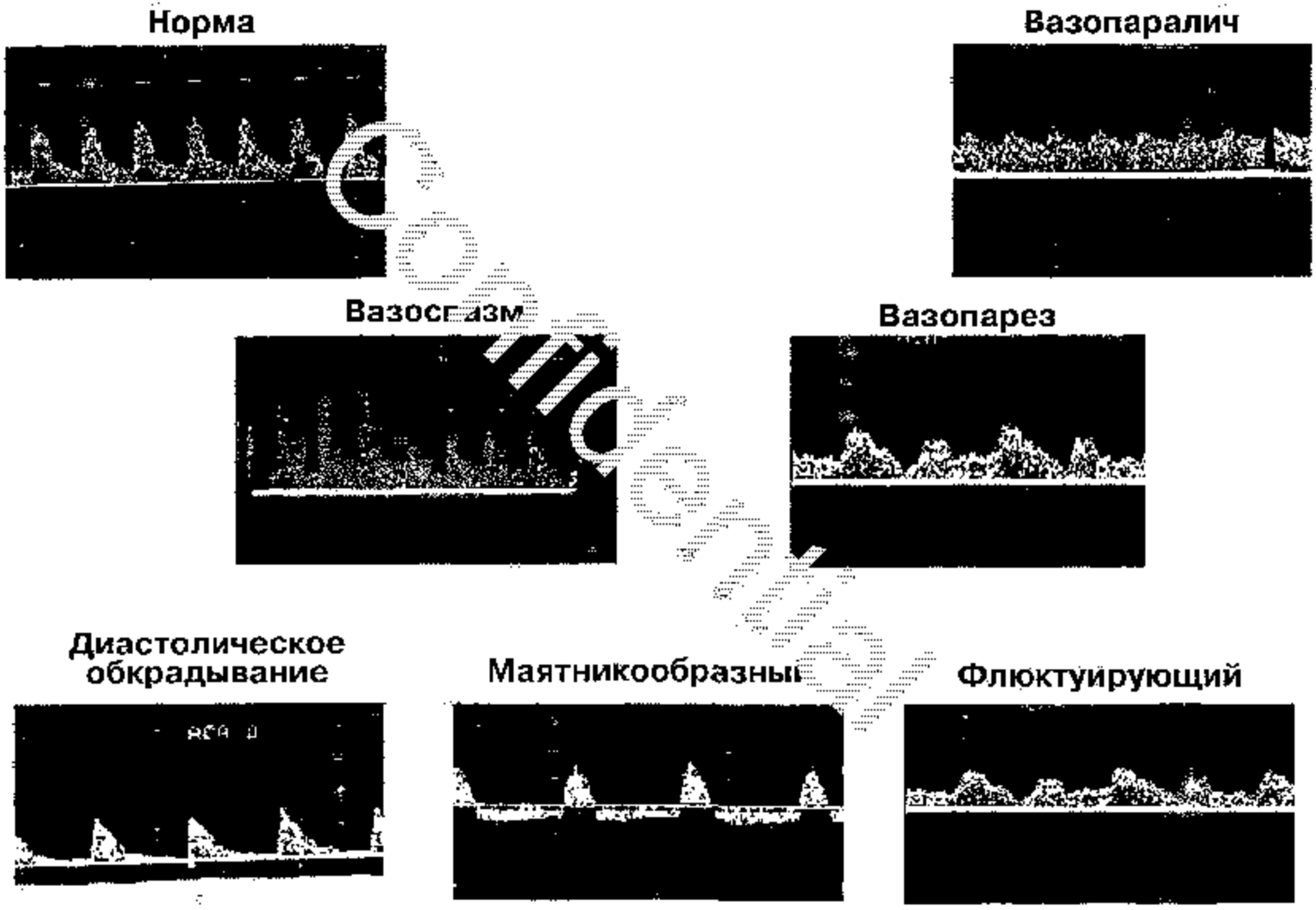


Рис. 4.3-1. Варианты мозгового кровотока у новорожденных детей

- кардио-респираторный криз,
- гипергликемия,
- выраженная гиповолемия.

Имеет значение и гестационный возраст пациента.

Хотя мозг недоношенных новорожденных более устойчив к действию гипоксии, цереброваскулярные повреждения у них встречаются значительно чаще за счет большей уязвимости сосудистой системы, имеющей анатомо-физиологические особенности в разные сроки гестационного периода.

Известно, что кортикальные и субкортикальные отделы мозга с 24 до 36 недели внутриутробного развития хорошо кровоснабжаются лептоменингеальной эмбриональной сосудистой сетью, что и предохраняет эти структуры от повреждений у преждевременно рожденных детей.

Наибольший дефицит кровоснабжения испытывает перивентрикулярная зона — белое вещество мозга, лежащее выше боковых желудочков на 4—5 мм и состоящее из нисходящих кортикальных путей. Глубокие слои перивентрикулярного белого вещества являются зоной смежного кровоснабжения между передней, средней и задней мозговыми артериями. Сосудистые анастомозы в эти сроки гестации слабо развиты, и поэтому нарушение тока крови по глубоким артериям у маловесных новорожденных вызывает снижение перфузии мозговой ткани — перивентрикулярную ишемию и лейкомаляцию.

Таким образом, причины неонатальной ишемии мозга действуют и антенатально, и интранатально, и в раннем неонатальном периоде. В качестве критериев диагностики и адекватности проводимой терапии очень важно оценивать состояние мозгового кровотока.

Допплерографически можно выделить следующие виды нарушений мозгового кровотока (рис. 4.3-1):

1. Вазоспазм — характеризуется высоким индексом сосудистой резистентности (отношение разницы между систолической и диастолической скоростями к систолической скорости), наблюдается при гипоксических поражениях мозга, в частности, при постгипоксическом отеке мозга;
2. Так называемый диастолическое обкрадывание (отсутствие диастолического кровотока) может быть как компенсаторным при гемодинамически значимом артериальном протоке, так и патологическим признаком при гиповолемии и закрытом артериальном протоке;
3. Маятникообразный кровоток, при котором диастолический кровоток определяется ниже изоэлектрической линии. Этот вид нарушения свидетельствует об отсутствии эффективного мозгового кровообращения и может служить одним из критериев смерти мозга;
4. Флюктуирующий кровоток характеризуется неравномерной систолической скоростью и свидетельствует о нарушении ауторегуляции мозгового кровообращения;
5. Вазодилятация характеризуется сниженным индексом сосудистой резистентности (ниже 0,69);
6. Вазопаралич сосудов характеризуется крайне низким индексом сосудистой резистентности.

Особо следует остановиться на ситуациях, сопровождающихся вазопараличом, поскольку последний может стать важным дополнительным крите-

рием для назначения специфической терапии по подозрению на герпетическое поражение мозга.

Вазопаралич фиксируется при следующих ситуациях:

- тяжелая асфиксия, но очень скоро, если больной не погибает, вазопаралич сменяется вазоспазмом,
- пороки сердца, не совместимые с жизнью, сопровождающиеся гипоксемией и гиперкарбией;
- стойкий токсико-инфекционный вазопаралич.

Если в клинике наблюдаются судороги, кома (при этом исключены гипокальциемия и гипогликемия), а в анамнезе у матери наличие герпес-вагинальной инфекции или ее обострение во время беременности, применение иммунодепресантов во время беременности, наличие воспалительных заболеваний неясной этиологии в последние недели беременности, то стойкий вазопаралич в высочайшей степени может служить показанием для назначения специфической терапии ацикловиром по подозрению на герпетическую инфекцию. В этом случае можно говорить об адекватной нейрореанимации.

И практически всегда диагноз подтверждается вирусологическими исследованиями.

Комплекс терапии, направленный на восстановление сниженного мозгового кровотока, должен включать:

- коррекцию нарушений кислотно-основного состояния,
- коррекцию гиповолемии, гипергликемии, артериальной гипотензии, сердечного выброса,
- антиоксиданты (эссенциале, ГОМК),
- ноотропы (пирацетам),
- для лечения гипоксически-ишемического отека мозга — диуретическая терапия (лазикс, маннитол).

Опыт показывает, что осмотические диуретики противопоказаны в стадии вазопаралича в связи с риском развития внутричерепных кровоизлияний.

Что касается лазикса, то наши исследования показали (1), что не при каждой олигурии, даже на фоне отека мозга, показано введение этого препарата. Дело в том, что нередко гипоперфузия мозга связана с гиповолемией и применение лазикса может усугубить ситуацию. Поэтому, для решения вопроса об использовании указанного препарата необходимо выявить характер олигурии, который, как известно, может быть ренального и преренального генеза. По нашим данным, преренальная олигурия наблюдается у 73% пациентов с тяжелыми церебральными поражениями.

Наиболее вероятной причиной преренальной олигурии является гиповолемия и/или наличие гемодинамически значимого функционирующего артериального протока со сбросом направо и, следовательно, гиповолемией малого круга кровообращения и гиповолемией большого круга.

Поэтому прежде чем вводить диуретики необходимо решить указанные проблемы. В частности при лечении гиповолемических состояний у новорожденных высоко эффективно применение коллоидного плазмозамещающего раствора на основе гидроксиэтилкрахмала Инфукола ГЭК 6% в дозе 10—15 мл/кг.

Одним из препаратов, используемых при данной патологии, является единственный на на нашем рынке комбинированный препарат с положительным

нейрометаболическим действием – Инстенон, состоящий из трех компонентов (гексобендин – ноотроп; этамиван – аналептик и этофиллин – сосудистый компонент).

Инстенон вводится парентерально (внутримышечно) в дозе 0,2 мл/кг массы тела ребенка 1 раз в сутки, начиная с 4-го дня жизни.

Курс терапии – от 7 до 30 дней жизни.

Оценка эффективности терапии Инстеноном основывается на результатах клинического наблюдения (неврологический статус) и данных транскраниальной допплерографии в сравнительном аспекте (до лечения, на фоне лечения и после курса терапии Инстеноном). В 73% случаев наблюдался положительный эффект от применяемого препарата. Допплерографически регистрировалось увеличение всех скоростей мозгового кровотока (систолической, диастолической, средней), особенно диастолической, и снижение индекса резистентности во всех магистральных артериях головного мозга. Клинически это выражалось в появлении или улучшении сосательного рефлекса, в увеличении уровня церебральной активности, спонтанной двигательной активности, мышечного тонуса и рефлексов новорожденных.

Наиболее распространенными среди церебральных повреждений у новорожденных являются пери- и интравентрикулярные кровоизлияния (ПИВК). Они представляют серьезную проблему в неонатологии, поскольку являются одной из главных причин летальных исходов и психоневрологических нарушений у недоношенных детей. Так, по данным Д.Н. Дегтярева (27), в 1998 году в Москве внутрижелудочковые кровоизлияния в структуре причин неонатальных потерь составили 34%.

В то же время катамнестические наблюдения показывают, что клинические исходы у пациентов, имевших ПИВК I—II-а степени, мало чем отличаются от исходов у так называемых условно здоровых недоношенных.

Поэтому исключительно важное значение имеет профилактика возникновения и прогрессирования ПИВК.

Для того, чтобы яснее представить подходы к решению этой проблемы необходимо ответить на целый ряд вопросов: у кого, почему и когда возникают ПИВК, какие факторы влияют на развитие этой патологии и как можно их нивелировать.

ПИВК являются своеобразной привилегией недоношенных детей. У пациентов массой тела при рождении более 1500 г ПИВК наблюдаются в 10—20%, а при массе тела менее 1500 г — в 30—65%.

Этому есть свое объяснение.

Высокая повреждаемость мозга у недоношенных новорожденных связана с его незрелостью, особенностями васкуляризации при разных сроках гестации, повышенной проницаемостью капилляров, зависимостью церебрального кровотока от нарушений общей гемодинамики. Последнее особенно важно, т.к. отношение массы мозга к массе тела очень велико, составляя у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела от 16 до 20%. И это требует адекватного сердечного выброса для оптимального кровоснабжения мозга. Поэтому при любом заболевании, ведущем к снижению сердечного выброса (гипоксическая кардиопатия, тяжелая дыхательная недостаточность и др.), будет страдать кровоснабжение мозга, что является одной из основных причин внутричерепных сосудистых повреждений (3).

Основным источником ПИВК является герминативный матрикс, функционирующий в мозге с эмбрионального периода.

Максимально эта структура представлена у плодов в 12—16 недель гестации. Усиленно развиваясь до 6-го месяца внутриутробной жизни она в дальней-

шем претерпевает инволюцию и к 32 неделе гестации практически перестает существовать.

Герминативный матрикс располагается ниже и латеральнее эпендимы, выстилающей дно бокового желудочка, и находится непосредственно над головкой и телом хвостатого ядра.

Герминативный матрикс — важнейшая структура мозга, поставляющая нейрональный и глиальный строительный материал для коры и подкорковых ганглиев в процессе раннего онтогенеза. Эта структура богато кровоснабжается в основном из бассейна передней мозговой артерии, однако сосуды ее с широкими просветами не имеют базальной мембраны и мышечных волокон. В этой зоне мало поддерживающей стромы, повышена фибринолитическая активность. Эти факторы способствуют повышенной ранимости сосудов герминативного матрикса, особенно у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

В основе развития ПИВК лежит срыв ауторегуляторных возможностей мозгового кровотока. А, как известно, ауторегуляция — это способность поддерживать постоянство кровенаполнения мозга независимо от колебаний системного артериального давления.

Какие же факторы могут способствовать нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, прежде всего за счет увеличения мозгового кровотока, у новорожденного и плода?

Это:

— отслойка плаценты,
— асфиксия в родах (оценка по шкале Апгар 4 и менее баллов на первой минуте жизни),
— гиперкарбия (напряжение углекислого газа в крови выше 60 мм рт. столба),
— повышение среднего артериального давления свыше 55 мм рт.ст.
— флюктуация системного артериального давления и церебрального кровотока,
— введение больших объемов жидкости и гиперосмолярных растворов,
— апноэ,
— судороги
— гипогликемия (сахар крови менее 1,7 ммоль/л),
— ацидоз (pH крови менее 7,1)
— высокая, стимулированная осмотром или манипуляциями, двигательная активность,
— искусственная вентиляция легких, особенно в жестких режимах,
— пневмоторакс (за счет повышения венозного церебрального давления),
— гипотермия,
— постишемическое увеличение мозгового кровотока,
— нарушение гемокоагуляции (дефицит факторов свертывания, тромбоцитопения),
— внутриутробная инфекция,
— неадекватная реакция мозговой и внутрисердечной гемодинамики на гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток *(ГЗФАП) и на его закрытие.*

При ГЗФАП (это значит, что шунтируется более 16% сердечного выброса левого желудочка) наблюдается увеличение сердечного выброса левого желудочка, индекса сосудистой резистентности при малоизменяющейся средней скорости мозгового кровотока. Как правило, на 2—3 сутки жизни происходит закрытие ГЗФАП. В этом случае реакция на закрытие со стороны мозговой и внутрисердечной гемодинамики может носить двоякий характер. Адекватная реакция заключается в нормализации индекса сосудистой резистентности, снижения сердечного выброса и увеличения кровенаполнения мозга не более, чем в 1,5 раза. Неадекватная реакция, которая, как правило, наблюдается у недоношенных детей в критическом состоянии заключается в падении индекса сосудистой резистентности, т.е. в дилятации сосудов головного мозга, увеличении средней скорости мозгового кровотока при отсутствии компенсаторного снижения среднего выброса. В этом случае мозговой кровоток теряет свою автономность и пассивно следует за изменениями центральной гемодинамики.

Таким образом, большинство факторов, способствующих возникновению ПИВК, реализуются в постнатальном периоде.

Это согласуется с данными о том, что до 90% всех ПИВК возникают в первые трое суток жизни (табл. 4.3-1).

Таблица 4.3-1

Возраст пациентов в часах	Непосредственно после рождения	24	48	72	108
Процент диагностированных ПИВК	30	65	70	90	100

Цифры свидетельствуют о том, что ПИВК возникают или по крайней мере диагностируются чаще всего от 24 до 72 часов от рождения.

При этом степень их распространенности в момент диагностики и в динамике может быть различной, т.е. возможно прогрессирование ПИВК от I степени (субэпендимальное кровоизлияние), II степени (субэпендимальное кровоизлияние + внутрижелудочковое кровоизлияние) до III степени (субэпендимальное + внутрижелудочковое + паренхиматозное кровоизлияние).

Если кровоизлияние не превышает II степени, то, как показывает клинический опыт, прогноз для жизни и нормального развития ребенка благоприятен.

Информация о том, у кого, когда, почему и благодаря каким факторам развиваются ПИВК и о том, что ПИВК I—II-а степени имеют благоприятный прогноз, позволила разработать в клинике реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных НЦ АГиП РАМН протокол профилактики возникновения и прогрессирования ПИВК.

Всех недоношенных детей мы разделили на 3 группы.

К первой группе относятся недоношенные дети массой тела более 2000 г, родившиеся без асфиксии или в асфиксии легкой степени, не имеющие геморрагического синдрома, СДР, выраженного синдрома угнетения ЦНС или судорожного синдрома, без приступов апноэ, имеющие нормальные цифры АД.

Ко второй группе относятся все недоношенные массой тела менее 2000 г, а также дети с большей массой, но родившиеся в среднетяжелой и тяжелой асфиксии, в тазовом предлежании, при наличии отслойки плаценты, при судорож-

ном, геморрагическом синдромах, СДР, при значительных нарушениях микроциркуляции, артериальной гипо- и гипертонии.

К третьей группе относятся дети с выявленными при УЗИ признаками ВЖК.

Детям первой группы необходимо:

1. Мониторинг АД, температуры тела, ЧСС, ЧД, КОС, гематокрита, глюкозы крови;
2. До УЗИ не назначать гепарин, эуфиллин;
3. Ввести викасол 0,1 мл/кг однократно;

Детям второй группы:

Выполнить пункты 1 — 3.

4. До 5-го дня жизни — дицинон 125 мг в/м 2 раза в день;
5. При использовании спонтанного дыхания с постоянным положительным давлением (СДППД) при СДР не превышать давление на вдохе более 2 мбар;
6. Назначить эссенциале 2 мл/кг в/в 1 раз в день;
7. В первые сутки исследование системы гемостаза и анализ крови с тромбоцитами.

Третья группа детей:

1 — 7 пункты.

8. При наличии СДР проводить СДППД и ИВЛ в режиме CPAP с давлением не более 3 мбар, а отрицательное давление в «Пульмарке» не ниже 3 мбар;
9. Кормить через зонд в течение первой недели жизни;
10. Туалет ребенка, УЗИ и рентгенологическое исследование совершать на месте;
11. Из программы инфузионной терапии исключить введение гиперосмолярных растворов;
12. При неадекватной реакции мозговой и внутрисердечной гемодинамики при закрытии ГЗФАП не рекомендуется введение допамина, поскольку увеличение сердечного выброса левого желудочка при низком индексе резистентности сосудов мозга ведет к увеличению кровенаполнения последнего и возникновению или прогрессированию ПИВК. Пациентам с ПИВК при наличии преренальной олигурии, во избежание активации системы ренин-ангиотензин, следует проводить коррекцию гиповолемии и до ее ликвидации не применять диуретики.

При применении указанной методики за 10 лет летальность от ПИВК в Центре снизилась в 9 раз, а число детей с ПИВК III степени — в 5 раз.

При прогрессировании постгеморрагической вентрикуломегалии и отсутствии блока в желудочковой системе, а также при ПИВК II-б степени, когда занимает 50% и более площади боковых желудочков по данным нейросонографии, показаны люмбальные пункции ежедневно в первые 2—3 дня после установления диагноза, а затем через день до стабилизации процесса с целью сохранения дренажа ликворной системы и профилактики блока желудочков кровяными сгустками. Об их эффективности судят по результатам нейросонографических исследований до и после пункции. Следует предостеречь от забора ликвора при больших, пролабирующих в полость боковых желудочков, субэпендимальных кровоизлияниях, т.к. этим можно спровоцировать прорыв крови в желудочки мозга.

Наряду с люмбальными пункциями используются препараты, снижающие продукцию ликвора и оказывающие дегидратационный эффект. Препаратом выбора является глицерол, который назначается энтерально из расчета 1 г/кг/сутки каждые 6 часов в первые 7 дней, затем дозу увеличивают до 2 г/кг/сутки и при его эффективности используют длительно. В терапию может быть включен и диакарб (20—50—80 мг/кг/сутки) с препаратами калия. Однако следует помнить об осложнениях при его применении: развитии метаболического ацидоза, что диктует необходимость контроля кислотно-основного состояния крови, и токсическом действии больших доз на развивающийся миелин.

Одним из серьезных неврологических синдромов, требующих интенсивной терапии, являются неонатальные судороги. Частота неонатальных судорог по данным М.И. Медведева составляет от 11 до 160‰. Причины весьма многообразны: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, внутричерепные кровоизлияния, нейроинфекция, органические поражения центральной нервной системы, метаболические нарушения.

Как только зарегистрировано наличие судорог, должно быть начато лечение причинного заболевания. Собственно противосудорожное лечение включает:

1. Фенобарбитал — препарат первоочередного выбора при неонатальных судорогах. На дозу насыщения 20 мг/кг не влияет ни гестационный возраст, ни масса тела при рождении. Предпочтителен внутривенный путь введения вследствие быстрого начала действия и более предсказуемого уровня концентрации в крови. Поддерживающая доза — 5 мг/кг/сутки.
2. Фенитоин является вторым средством выбора, которое добавляется к лечению, если эффект фенобарбитала недостаточен. Доза насыщения — 20 мг/кг в/в, поддерживающая доза — 5 мг/кг/сутки.
3. Лоразепам (транквилизатор из группы бензодиазепинов) эффективен у детей с «некупируемыми» судорогами несмотря на лечение фенобарбиталом и фенитоином. Разовая доза — 0,05—0,1 мг/кг. Из-за возможного угнетения дыхания более безопасно применять препарат при искусственной вентиляции легких.

«Некупируемые» неонатальные судороги сами по себе являются одним из показаний к ИВЛ.

Среди метаболических причин неонатальных судорог наиболее часто встречается гипогликемия (глюкоза — менее 2,2 ммоль/л) особенно у недоношенных детей. В этих случаях показано болюсное введение 200 мг глюкозы/кг внутривенно, т.е. 2 мл/кг 10% раствора в течение 1—2 минут (не использовать 25% или 40% раствор). В дальнейшем 10% раствор глюкозы вводится из расчета 6—8 мг/кг/мин при контрольных исследованиях уровня глюкозы в крови каждые 30 минут до стойкой нормогликемии.

Другой метаболической причиной неонатальных судорог является гипокальциемия (концентрация ионизированного Са в плазме менее 0,75 ммоль/л).

Высок риск развития гипокальциемии у недоношенных детей, которым в первые сутки жизни проводилось лечение ацидоза гидрокарбонатом натрия. Коррекцию гипокальциемии проводят 10% раствором глюконата кальция из расчета 1,0 г/кг. Прогноз неосложненных гипокальциемических судорог благоприятен. Учитывая, что гипомагнезиемия обычно сопутствует гипокальциемии, показано при гипокальциемических судорогах вводить 50% раствор сернокислой магнезии из расчета 0,2—0,4 мг/кг для всасывания и усвоения кальция в кишечнике.

При пиридоксинзависимых неонатальных судорогах терапевтический эффект достигается введением больших доз пиридоксина (50—100 мг/кг/сутки) парентерально.

Судороги, связанные с гипербилирубинемией, как правило, свидетельствуют о неэффективной терапии последней, о несвоевременном или несовершённом заменном переливании крови. Поэтому усилия должны быть направлены в первую очередь на недопущение критических концентраций билирубина — мониторинг концентрации билирубина, использование инфузионной терапии, светотерапия, энтеросорбции, терапия фенобарбиталом, плазмаферез или заменное переливание крови.

Литература

1. Байбарина Е.Н. «Нарушения функций почек при критических состояниях у новорожденных детей», Докт. дисс., М., 1999 г.
2. Дегтярев Д.Н. «Ближайшие и отдаленные последствия перинатальной гипоксии у детей различного гестационного возраста», Докт. дисс., М., 1999 г.
3. Акарреги М.Дж., Белл Э.Ф. и др. «Руководство по неонатологии Университета Айовы», Айова, США, 1997 г.

ГЛАВА ПЯТАЯ.

Стандарты диагностики и лечения заболеваний нервной системы у новорожденных детей



Стандарты диагностики и лечения геморрагических и гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы у новорожденных детей

Введение

Перинатальные поражения мозга у новорожденных остаются в центре внимания акушеров, неонатологов и невропатологов в связи с частотой этих поражений, медицинской и социальной их значимостью.

Несмотря на многолетнюю историю изучения, в этой проблеме много неясного и противоречивого. Прежде всего, это касается диагностики церебральных поражений, причем имеется как гипердиагностика легких форм, так и запоздалое распознавание (а отсюда и неадекватное лечение в остром периоде) тяжелых форм поражений мозга, которые обычно протекают на фоне критического состояния больного и выраженной полиорганной недостаточности.

Современной генеральной стратегией улучшения качества медицинской помощи населению является разработка стандартов диагностики, профилактики и лечения заболеваний.

Разработка указанных стандартов чрезвычайно актуальна для гипоксических поражений мозга у новорожденных, поскольку применяющийся в широкой клинической практике при этой патологии арсенал медикаментозных препаратов огромен, причем для подавляющего большинства препаратов их эффективность не подтверждена с позиций доказательной медицины. Актуальность же разработки стандартов профилактики и лечения внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) определяется частотой их развития у недоношенных детей, высокой летальностью и инвалидизацией.

Приведенные стандарты основываются на новой классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных, принятой в 1999 г. Классификация учитывает требования, декларированные в Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра и конкретизирует характер поражения мозга у новорожденного. В соответствии с новой классификацией, к гипоксическим поражениям мозга отнесена церебральная ишемия трех степеней тяжести и внутричерепные кровоизлияния гипоксического генеза, а также сочетанные ишемические и геморрагические поражения ЦНС.

В данном руководстве представлены стандарты ведения больных с церебральной ишемией, риском развития внутрижелудочкового кровоизлияния и развившимся кровоизлиянием. Стандарты состоят из описания модели пациента (диагностических критериев), стандарта обследования и наблюдения, протоколов лечения и формуляров назначения лекарственных средств, а также данных по прогнозу.

1. Церебральная ишемия I степени (легкая)

Рубрикация по МКБ — Р 91

1.1. Модель пациента

Нозологическая модель больного

Раздел	*Наименование*
Нозологическая форма	Церебральная ишемия
Стадия заболевания (степень)	Первая степень
Фаза заболевания	Острый период
Осложнения заболевания	Отсутствуют

Критерии и признаки, определяющие модель пациента:

Клиническая симптоматика:

Возбуждение и/или угнетение ЦНС (не более 7 суток). Характерны широко открытые глаза с редким миганием, нормальная или сниженная двигательная активность, оживленный рефлекс Моро, отсутствие судорог, нормальные функции ствола мозга.

Факторы риска развития:

Отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез матери, патология беременности и родов, не приводящая к тяжелому страданию плода.

При кардиотокографии во время беременности: все показатели в пределах нормы (ПСП — до 1,0, ФПК С/Д — до 2,7, МПК С/Д — до 2,5, МКП С/Д — 4,0 и более) или умеренное ухудшение состояния плода при его нормальном мозговом кровотоке (ПСП — до 2,5, ФПК С/Д — 2,9— 3,8, МКП С/Д — 4).

Возможны умеренные признаки острой гипоксии плода в родах.

Легкая асфиксия новорожденного (оценка по шкале Апгар на первой минуте 6—7 баллов, с быстрой нормализацией к пятой минуте до 8 и более баллов).

Церебральная ишемия I степени более характерна для доношенных детей и недоношенных массой более 2000 г.

Лабораторные показатели:

Умеренный метаболический ацидоз, исчезающий вскоре после рождения.

Нормальные показатели центральной гемодинамики (среднее АД = гестационный возраст в неделях +5), ЧСС 120—140 в 1 мин, гематокрит 45—55%.

Допплерометрия: У доношенных детей — церебральный кровоток в пределах нормы (Vср. в передней и средней мозговых артериях в 1 сутки жизни 500—800 см/мин., далее 1300—1400 см/мин, индекс резистентности (ИР) — 0,65—0,76) или умеренное повышение скорости мозгового кровотока; у недоношенных детей средняя скорость мозгового кровотока (см/мин):

Артерии	ACA (передняя)		MCA (средняя)	
Дни жизни	Без ГЗФАП	ГЗФАП	Без ГЗФАЛ	ГЗФАП
Первые сутки жизни	S (левая) 846±55 D (правая) 875±50	708±57 720±63	940±53 1007±81	718±64 768±66
Вторые сутки жизни	S 1130±67 D 1082±65	1001±53 1000±71	1110±64 1213±98	1188±120 1095±113
Третьи и последующие сутки	S 1269±89 D 1362±103	1164±87 1164±81	1449±129 1485±149	1302±111 1304±117

ИР без ГЗФАП — 0,74—0,72; при ГЗФАП — 0,85—0,9—1,0. Нормализация ИР до 0,74 к концу недели по мере закрытия ФАП.

Длиннолатентные корковые вызванные потенциалы:

Без изменений или увеличение амплитуды вызванных потенциалов.

Нейросонография:

При рождении — без изменений, иногда — киста в сосудистом сплетении, субэпендимальная киста.

В первые три года жизни — без патологии.

Церебральная сцинтиграфия:

Без изменений.

Патофизиологическая характеристика:

Нестойкие органные изменения в виде перераспределения потока крови в легких, почках, сердце, мозге, надпочечниках, пищеварительном тракте и др. При этом в метаболически активной зоне мозга может отмечаться дефицит кислорода, увеличение парциального напряжения углекислоты, снижение pH, а также накопление в крови молочной кислоты.

1.2. Стандарт обследования и наблюдения

Необходимый объем исследований:

Глюкоза крови в течение первых трех суток ежедневно, при наличии гипогликемии — каждые 2—4 часа до стойкой нормализации показателя.

Гематокрит.

Оптимальный объем исследований:

Биохимическое исследование крови: глюкоза, кальций, магний.

Нейросонография.

1.3. Протокол лечения новорожденного с церебральной ишемией первой степени

1. Рекомендации по общему ведению:

   Не противопоказано совместное пребывание с матерью, грудное вскармливание, профилактическая вакцинация.

2. При умеренной выраженности симптомов — лечения не требуется.
3. При выраженной гипервозбудимости — применение фенобарбитала.
4. Профилактика геморрагической болезни новорожденного.
5. Коррекция гипогликемии
6. Коррекция гипокальциемии
7. Коррекция гиомагниемии
8. Коррекция полицитемии
9. Профилактика церебральной ишемии:

   Профилактика асфиксии новорожденного (акушер, анестезиолог), адекватное проведение первичной реанимации (в соответствии с приказом МЗ РФ 372)

10. Наблюдение невропатолога:

    Профилактические осмотры с той же частотой, что и для здоровых детей.

1.4. Формуляры лечения новорожденного с церебральной ишемией первой степени

1. Фенобарбитал применяется **Фенобарбитал** — противосудорожный барбитурат.

   Основное фармакотерапевтическое действие — противосудорожное, в малых дозах — успокаивающее

   Показания — повышение нервно-рефлекторной возбудимости, судорожный синдром.

   Дозы при гипервозбудимости — 5мг/кг, в три приема, внутрь.

   Противопоказания — почечная и печеночная недостаточность.

2. Профилактика геморрагической болезни новорожденного проводится введением викасола

   Викасол (менадиона натрия бисульфит) — синтетический аналог витамина К, применяется как антигеморрагическое средство.

   Форма выпуска — викасол 1% ампулы по 1 мл.

   Показания — профилактика геморрагической болезни новорожденных.

   Противопоказания — повышенная свертываемость крови.

   Дозировка по указанным показаниям — 0,1мл/кг однократно, внутримышечно.

3. При гипогликемии (<2,0 ммоль/л) — внутривенное введение 10% глюкозы 2 мл/кг струйно, затем капельно со скоростью 6—8 мг/кг/мин.
4. При гипокальциемии (<2,2ммоль/л) — внутривенное введение глюконата кальция.

   Кальция глюконат — предназначен для восполнения потребности в кальции.

   Форма выпуска — кальция глюконат 10% в ампулах по 10,0.

   Показания — гипокальциемия, аллергические заболевания, для уменьшения проницаемости сосудов.

Противопоказания — склонность к тромбозам, повышенное содержание кальция в крови.

Дозировка при гипокальциемии у новорожденных — 1—2 мл/кг.

5. При гипомагниемии (<0,74ммоль/л) — внутримышечное введение магния сульфата.

   Магния сульфат — при парентеральном введении оказывает успокаивающее действие на ЦНС.

   Форма выпуска — сульфат магния 25% в ампулах по 10мл.

   Показания — гипомагниемия.

   Дозировка — 0,1—0,2мл/кг внутримышечно

6. При полицитемии (венозный гематокрит 65—70%) и отсутствие клинической симптоматики показано увеличение вводимой жидкости на 20—40 мл/кг в сутки. Центральный гематокрит контролируется через 6 часов. При наличии клинической симптоматики или гематокрите >70% показана частичная обменная трансфузия. Объем замещаемой крови вычисляется по формуле:

$$\text{Объем крови} = \frac{80 \times (\text{масса тела в кг}) \times (Ht_{\text{должно}} - Ht_{\text{больного}})}{Ht_{\text{больного}}}$$

Прогноз:

Раннее постнатальное развитие:

— транзиторные неврологические расстройства не более 4—7 дней.

Отдаленный прогноз (первые три года жизни):

— психомоторное развитие в пределах возрастной нормы.

2. Церебральная ишемия I степени (средней тяжести)

Рубрикация по МКБ — P 91

2.1 Модель пациента

Раздел	*Наименование*
Нозологическая форма	Церебральная ишемия
Стадия заболевания (степень)	Вторая степень
Фаза заболевания	Острый период
Осложнения заболевания	Отсутствуют

Критерии и признаки, определяющие модель пациента:

Клиническая симптоматика:

Угнетение ЦНС и/или возбуждение (более 7 дней); судороги; внутричерепная гипертензия; вегетативно-висцеральные нарушения.

Факторы риска развития:

- Патологическое течение беременности, неоднократная угроза прерывания, осложнения родов, ведущие к острой гипоксии плода.

- При кардиотокографии плода увеличение ПСП до 3,0, ФПК С/Д — снижение до 0, МПК С/Д — снижние до 3,5, МКП С/Д — снижение до 3,0, то есть отмечается значительное страдание плода на фоне выраженного снижения или отсутствия фето-плацентарного кровотока за счет вазопареза сосудов, ухудшения маточно-плацентарного кровотока. При этом компенсаторно увеличивается мозговой кровоток плода.
- Нередка острая гипоксия плода в родах.
- Легкая или среднетяжелая асфиксия новорожденного (оценка по шкале Апгар на первой минуте — 4—7 баллов, на пятой минуте — 6—8 баллов).

Лабораторные показатели:

Метаболический ацидоз (pH<7,2), гипоксия и гиперкарбия с последующей нормализацией и сохранением показателей КОС и газового состава крови в пределах pH —7,35—7,45; $paCO_2$ — 35—45 мм рт.ст; paO_2 — 60—80мм рт.ст.

Нормальные показатели центральной гемодинамики (среднее АД = гестационный возраст в неделях +5), ЧСС — 120—140 уд. в 1 мин, гематокрит — 45—55%. Возможны нарушения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, почек.

Допплерометрия:

У доношенных — увеличение всех скоростей мозгового кровотока, особенно диастолической (в 1,5 раза), снижение индекса резистентности церебральных сосудов (в 1,3 раза), т.е. к вазопарезу: Vcp > 1[illegible]0 см/мин; ИР < 0,65, но > 0,55. Возможны признаки гипоперфузии в средней мозговой артерии у доношенных и передней мозговой артерии у недоношенных.

Длиннолатентные корковые вызванные потенциалы:

Транзиторное снижение амплитуды после перенесенной асфиксии в родах, практически не нарушаются при повышении перивентрикулярной эхогенности и субэпендимальных кровоизлияниях. Депрессия ДЛВП топически совпадает со снижением регионарного кровотока.

Нейросонография:

Повышение эхогенности в перивентрикулярных областях (перивентрикулярная ишемия – ПВИ) — у недоношенных, у доношенных — субкортикальная локализация гиперэхогенности.

Церебральная сцинтиграфия:

У детей с очаговой симптоматикой (моногемипарез, фокальные судороги, синдром внутричерепной гипертензии) — локальные ишемические изменения мозговой паренхимы в бассейнах среднемозговых артерий у детей контрлатерально клиническому очагу. У детей с перенесенной интранатальной асфиксией, в неврологическом статусе которых превалирует синдром угнетения, отмечается постишемическая реактивная гиперемия, более выраженная в течение длительного времени в области подкорковых образований.

Патофизиологическая характеристика:

При продолжающейся кислородной недостаточности изменяется распределение кислорода в тканях мозга, церебральный кровоток ускоряется, наступает гипоксический отек и мультифокальная ишемия мозговой ткани.

При этом происходит нарушение гомеостаза кальция, высокоэнергетических фосфатных соединений, повышение уровня лактата в ткани мозга. Накопление в мозговой ткани жирных кислот (арахидоновой), изменение проницаемости нейронов.

2.2. Стандарт обследования и наблюдения

Необходимый объем исследований:

Мониторный контроль за жизненно важными функциями: числом сердечных сокращений, числом дыханий, артериальным давлением, температурой тела, насыщением гемоглобина кислородом.

Общий анализ крови.

Глюкоза крови в течение первых трех суток ежедневно, при наличии гипогликемии — каждые 2—4 часа до стойкой нормализации показателя.

Гематокрит.

Гемостазиограмма.

Нейросонография.

Биохимическое исследование крови: глюкоза, натрий, калий, кальций, магний, общий белок, креатинин, мочевина, билирубин.

При судорогах — проведение люмбальной пункции.

Оптимальный объем исследований:

То же и допплерографическое исследование центральной и церебральной гемодинамики.

2.3. Протокол лечения новорожденного с церебральной ишемией первой степени

1. В зависимости от наличия конкретной неврологической симптоматики — посиндромная терапия:
   - При гипервозбудимости — седативная терапия
   - При синдроме угнетения — применение пирацетама
   - При судорогах — противосудорожная терапия
2. Коррекция нарушений центральной и церебральной гемодинамики
3. Профилактика геморрагической болезни новорожденного
4. Коррекция гипогликемии
5. Коррекция гипокальциемии
6. Коррекция гипомагниемии
7. Коррекция полицитемии
8. Профилактика церебральной ишемии:

   Профилактика асфиксии новорожденного (акушер, анестезиолог), адекватное проведение первичной реанимации новорожденного (в соответствии с приказом МЗ РФ 372). Своевременная и адекватная коррекция нарушений мозгового кровотока служит и мерой профилактики ишемического поражения мозга.
9. Наблюдение невропатолога:

   В зависимости от имеющейся патологии, но не реже четырех раз в год.

2.4. Формуляры лечения новорожденного с церебральной ишемией второй степени

1. При гипервозбудимости фенобарбитал применяется в дозе 5 мг/кг, разделенной на три приема, внутрь (подробнее — см. раздел «Церебральная ишемия I ст.».
2. При судорожном синдроме препаратом выбора является фенобарбитал.

   Доза насыщения 10—20 мг/кг внутримышечно или внутривенно. При необходимости дополнительно вводят 5—10 мг/кг, не превышая суточную дозу 40 мг/кг. Поддерживающая доза — 5 мг/кг в 2—3 приема, внутривенно. Терапевтический уровень в сыворотке 15—30 мкг/мл, седативный эффект наступает при концентрации > 40 мкг/мл, угнетение дыхания — при концентрации, превышающей 60 мкг/мл.
3. При синдроме угнетения — пирацетам 20% в дозе 100—150 мг/кг.

   Пирацетам — группа ноотропных препаратов

   Основное фармакотерапевтическое действие — положительное действие на обменные процессы и кровообращение мозга. Повышает устойчивость тканей мозга при гипоксии.

   Форма выпуска — Пирацетам 20% в ампулах по 5мл.

   Показания (при рассматриваемом заболевании) — синдром угнетения ЦНС.

   Противопоказания — острая почечная недостаточность

   Побочные явления — диспептические расстройства (при приеме внутрь), явления возбуждения.
4. Профилактика геморрагической болезни новорожденного проводится введением викасола 1% — 0,1 мл/кг однократно, внутримышечно (подробнее — см. раздел «Церебральная ишемия I ст.».
5. При гипогликемии (<2,2 ммоль/л) — внутривенное введение 10% глюкозы 2 мл/кг струйно, затем капельно со скоростью 6—8 мг/кг/мин.
6. При гипокальциемии (<2,2 ммоль/л) — внутривенное введение 10% глюконата кальция 1,0 мл/кг (подробнее — см. раздел «Церебральная ишемия I ст.».
7. При гипомагниемии (<0,74 ммоль/л) — внутримышечное введение 25% сернокислой магнезии 0,2 мл/кг (подробнее — см. раздел «Церебральная ишемия I ст.».
8. При полицитемии (венозный гематокрит 65—70%) и отсутствии клинической симптоматики показано увеличение вводимой жидкости на 20—40 мл/кг в сутки. Центральный гематокрит контролируется через 6 часов. При наличии клинической симптоматики или гематокрите >70% показана частичная обменная трансфузия. Объем замещаемой крови вычисляется по формуле:

$$\text{Объем крови} = \frac{80 \times (\text{масса тела в кг}) \times (Ht_{\text{больного}} - 65)}{Ht_{\text{больного}}}$$

9. Коррекция нарушений центральной и церебральной гемодинамики
   - При артериальной гипотензии вследствие гиповолемии — коррекция объема циркулирующей крови с использованием препарата инфукол 6% или свежезамороженной плазмы.

Инфукол — препарат гидроксиэтилированного крахмала, предназначенный для плазмозамещения.

Показания — гиповолемия

Дозировка — 10—15 мл/кг, вводится внутривенно капельно.

- При артериальной гипотензии вследствие снижения сократительной активности миокарда — внутривенное введение допамина в дозе 2—4—6 мкг/кг/мин.

  Допамин (дофамин) — кардиотонический препарат, биогенный амин, предшественник норадреналина.

  Фармакотерапевтическое действие — повышает сопротивление периферических сосудов, систолическое артериальное давление, сердечный выброс, уменьшает сопротивление почечных сосудов, увеличивает клубочковую фильтрацию.

  Способ применения — введение следует начинать с малых доз (1 мкг/кг/мин) и, под контролем АД и других показателей гемодинамики, подбирать индивидуально. Превышение оптимальных доз допамина может привести к артериальной гипертензии, и, соответственно, к возникновению и прогрессированию внутрижелудочкового кровоизлияния. Особенную осторожность следует проявлять при введении допамина детям с экстремально малой массой тела. Относительные противопоказания — наличие свежего внутрижелудочкового кровоизлияния, повышение мозгового кровотока, нарушения свертывания крови и клинические проявления кровоточивости.

  Показания — нарушения внутрипочечной гемодинамики, снижение сократительной активности миокарда.

  Противопоказания — артериальная гипертензия, повышение мозгового кровотока.

- При гипоперфузии мозга (Vср. менее 500 см/мин длительнее, чем 24 часа) при нормальном сердечном выбросе показано назначение пирацетама 20% в дозе 200—500 мг/кг.
- Вазотропная терапия (трентал, кавинтон, оксибрал) проводится в раннем постгипоксическом периоде.

Прогноз:

Транзиторная ишемия в перивентрикулярных областях возникает при Vср. ниже 500 см/мин, а перивентрикулярная лейкомаляция — при Vср. ниже 400 см/мин, если гипоперфузия сохраняется более 24 часов.

Раннее постнатальное развитие.

Транзиторные неврологические нарушения продолжительностью 7—14—21 день.

Отдаленный прогноз

При транзиторном повышении перивентрикулярной эхогенности прогноз благоприятен.

Возможны минимальные мозговые дисфункции (синдром дефицита внимания с гипо- или гиперактивностью, речевые дисфункции, нарушения сна и др.)

3. Церебральная ишемия III степени (тяжелая)

Рубрикация по МКБ – P 91

3.1. Модель пациента

Раздел	*Наименование*
Нозологическая форма	Церебральная ишемия
Стадия заболевания (степень)	Третья степень
Фаза заболевания	Острый период
Осложнения заболевания	Отсутствуют

Критерии и признаки, определяющие модель пациента:

Клиническая симптоматика:

- Прогрессирующая потеря церебральной активности свыше 10 дней.

  Кома I степени: снижение мышечного тонуса, диффузное угнетение кожных и, в меньшей степени, сухожильных рефлексов, болевая реакция лишь на сильные раздражения.

  Кома II степени: узкие зрачки с вялой реакцией на свет, мышечная гипотония, отсутствие реакции на болевые раздражения, угасание сухожильных рефлексов, угнетение акта глотания и кашлевого рефлекса.

  Кома III степени: зрачки широкие, без реакции на свет, мышечная гипотония, арефлексия, отсутствие реакции на болевые раздражения. Прекращение судорог на фоне нарастающей комы указывает на глубокую функциональную депрессию и прогностически неблагоприятно.
- Судороги (возможен эпистатус)
- Дисфункция стволовых отделов мозга
- Декортикация
- Децеребрация
- Вегетативно-висцеральные нарушения
- Прогрессирующая внутричерепная гипертензия
- Нарушения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, почек.

Факторы риска развития:

- Патологическое течение беременности, неоднократная угроза прерывания, осложнения родов, ведущие к острой гипоксии плода.
- При кардиотокографии плода увеличение ПСП до 4,0, ФПК С/Д — снижение до 0, МПК С/Д — снижние до 0, МКП С/Д — резкое снижение.
- Острая гипоксия плода в родах.
- Тяжелая асфиксия новорожденного (оценка по шкале Апгар на первой минуте 0—3 балла, на пятой минуте — 2—4 балла).

Лабораторные показатели:

Смешанный ацидоз (pH <7,0), гипоксемия (PaO_2<60 мм рт.ст) и гиперкарбия ($PaCO_2$>45 мм рт.ст).

Измененные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы (артериальная гипотония, тахи-брадикардия, аритмия), гематокрит 45—75%. Лабораторные показатели отражают нарушения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, почек, желудочно-кишечного тракта.

Допплерометрия:

Мозаичная картина: возможно как снижение всех скоростей мозгового кровотока в магистральных церебральных сосудах (церебральная гипоперфузия) — Vср. < 500 см/мин, так и их повышение — Vср. > 1700 см/мин., до 2000—2800 см/мин, при ИР < 0,55 (вазопаралич). При отеке мозга — повышение ИР > 0,8 при общем снижении мозгового кровотока или его нормальных значениях. Утрата церебральной ауторегуляции, флюктуирующий кровоток. Возможен маятникообразный кровоток.

Длиннолатентные корковые вызванные потенциалы:

Угнетение или отсутствие вызванных потенциалов во всех отведениях при отеке и набухании головного мозга, массивной ПВЛ.

Нейросонография:

Диффузное повышение эхогенности мозговой паренхимы (доношенные), повышение эхогенности перивентрикулярных структур (недоношенные). Сужение боковых желудочков. В дальнейшем — образование кистозных перивентрикулярных полостей (недоношенные) и признаки атрофии больших полушарий головного мозга с пассивным расширением ликворных пространств.

Церебральная сцинтиграфия:

Диффузная гипоперфузия мозга, либо гиперемия с очагами редукции в мозговой ткани.

Патофизиологическая характеристика:

Отек и набухание головного мозга, генерализованный некроз вещества мозга. Резкое снижение уровня цистатионина в тканях мозга (постсинаптический ингибитор), резкое изменение внеклеточной (снижение) и внутриклеточной (повышение) концентрации свободных ионов кальция.

3.2. Стандарт обследования и наблюдения

Необходимый объем исследований:

Мониторный контроль за жизненно важными функциями: числом сердечных сокращений, числом дыханий, артериальным давлением, температурой тела, насыщением гемоглобина кислородом.

Общий анализ крови.

Глюкоза крови в течение первых трех суток ежедневно, при наличии гипогликемии — каждые 2—4 часа до стойкой нормализации показателя.

Гематокрит.

Гемостазиограмма.

Нейросонография.

Биохимическое исследование крови: глюкоза, натрий, калий, кальций, магний, общий белок, креатинин, мочевина, билирубин.

При судорогах — проведение люмбальной пункции.

Учитывая необходимость проведения дифференциального диагноза с тяжелыми инфекционными заболеваниями показано микробиологическое, вирусологическое и иммунологическое исследование.

Оптимальный объем исследований:

То же и допплерографическое исследование центральной и церебральной гемодинамики.

3.3. Протокол лечения новорожденного с церебральной ишемией третьей степени

1. Поддержание и нормализация функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, мочевыделительной системы, нутритивного статуса организма, системы гемостаза.
2. В зависимости от наличия конкретной неврологической симптоматики — посиндромная терапия
   - При отеке мозга — дегидратационная терапия
   - При коме — применение пирацетама
   - При судорогах — противосудорожная терапия
3. Коррекция нарушений центральной и церебральной гемодинамики
4. Профилактика геморрагической болезни новорожденного
5. Коррекция гипогликемии
6. Коррекция гипокальциемии
7. Коррекция гипомагниемии
8. Коррекция полицитемии
9. Профилактика церебральной ишемии:

   Профилактика асфиксии новорожденного (акушер, анестезиолог), адекватное проведение первичной реанимации новорожденного (в соответствии с приказом МЗ РФ 372).
10. Наблюдение невропатолога:

    Активное и длительное проведение реабилитационной терапии.

3.4. Формуляры лечения новорожденного с церебральной ишемией третьей степени

1. При отеке мозга проводится коррекция циркуляторных, сосудистых и тканевых расстройств.
   - Для устранения гипоксии головного мозга — адекватная вентиляция легких.

- Коррекция гиповолемии начинается с использования коллоидных растворов, предпочтителен препарат инфукол 6% в дозе 10—15 мл/кг (подробнее — см. раздел «Церебральная ишемия II ст.».
- Общий объем жидкости уменьшить на 1/3 от средней суточной потребности.
- При повышенном мозговом кровотоке — кратковременная гипервентиляция (в течение 1—2 часов) с целью снижения мозгового кровотока и уменьшения внутричерепного давления за счет гипокапнии и респираторного алкалоза.
- При повышенном кровотоке с вазопарезом — лазикс.

  Лазикс (фуросемид) — петлевой диуретик.

  Фармакотерапевтическое действие — сильное салуретическое средство, угнетает реабсорбцию ионов натрия и хлора.

  Показания — олигурия, застойная сердечная недостаточность, отек легких и мозга.

  Противопоказания — гипокалиемия, терминальная стадия острой почечной недостаточности, гиповолемия, острая анурия.

  Побочные эффекты — обратимое нарушение слуха, гиповолемия, диспептические расстройства, нефротоксичность.

  Дозировка — 1—2 мг/кг.
- При вазоспазме с гипоперфузией мозга — **маннитол (маннит)** — осмотический диуретик.

  Фармакотерапевтическое действие — сильное диуретическое действие за счет осмотического диуреза, выводит натрий.

  Показания — отек мозга и другие состояния, требующие повышения диуреза.

  Противопоказания — нарушения выделительной функции почек, тяжелая недостаточность кровообращения.

  Форма выпуска — маннитол 15% раствор во флаконах по 200 мл и 400 мл.

  Дозировка — для новорожденных — 0,25—0,5 г/кг в течение 30 минут.
- При коагулопатии — нормализация свертывающей системы крови.
- При судорожном синдроме препаратом выбора является фенобарбитал (подробнее — см. раздел «Церебральная ишемия I ст.»).

Доза насыщения 10—20 мг/кг внутримышечно или внутривенно. При необходимости дополнительно вводят 5—10 мг/кг, не превышая суточную дозу 40 мг/кг. Поддерживающая доза — 5 мг/кг в 2—3 приема, внутривенно. Терапевтический уровень в сыворотке 15—30 мкг/мл, седативный эффект наступает при концентрации > 40 мкг/мл, угнетение дыхания — при концентрации, превышающей 60 мкг/мл. Противопоказан — при почечной и печеночной недостаточности.

Препарат второго ряда (при неэффективности фенобарбитала) — дифенин (фенитоин). Доза насыщения 10—20 мг/кг. Способ введения — внутривенно медленно (не более 50 мг/мин). Поддерживающая доза — 2,5—4 мг/кг. Возможное осложнение — брадикардия.

В отдельных случаях возможно применение оксибутирата натрия, диазепама, гексенала или тиопентала натрия.

При неэффективности антиконвульсантной терапии — миорелаксанты (листенон, тубокурарин, ардуан) с переводом ребенка на ИВЛ.

Схема лечения неонатальных припадков

Очередность применения	Препарат	Дозировка	Путь введения	Скорость введения
1	Глюкоза	10—25% раствор 2—4 мл/кг	в/в	Струйно
2	Пиридоксин	50 мг	в/в	Струйно
3	Глюконат кальция	10% — 1—2 мл/кг (не более 10 мл)	в/в	В течение нескольких минут
4	Сульфат магния	25% — 0,1—0,2 мл/кг	в/в	В течение нескольких минут
5	Фенобарбитал	10—30 мг/кг	в/в	В течение нескольких минут
6	Фенитоин	10—20 мг/кг	в/в	В течение 20 минут
7	Биотин	5—10 мг/кг	Внутрь	

Примечание: перед назначением каждого последующего препарата необходимо оценить действие предыдущего.

2. При потере церебральной активности — пирацетам в дозе 200—500 мг/кг внутривенно в два приема.
3. Профилактика геморрагической болезни новорожденного проводится введением викасола 1% — 0,1мл/кг однократно, внутримышечно (подробнее — см. раздел «Церебральная ишемия II ст.»).
4. При гипогликемии (< 2,2 ммоль/л) — внутривенное введение 10% глюкозы 2 мл/кг струйно, затем капельно со скоростью 6—8 мг/кг/мин.
5. При гипокальциемии (< 2,2 ммоль/л) — внутривенное введение 10% глюконата кальция 1,0— 2,0 мл/кг (подробнее — см. раздел «Церебральная ишемия II ст.»).
6. При гипомагниемии (< 0,74 ммоль/л) — внутримышечное введение 25% сернокислой магнезии 0,2 мл/кг (подробнее — см. раздел «Церебральная ишемия II ст.»).
7. При полицитемии (венозный гематокрит 65—70%) и отсутствии клинической симптоматики показано увеличение вводимой жидкости на 20—40 мл/кг в сутки. Центральный гематокрит контролируется через 6 часов. При наличии клинической симптоматики или гематокрите >70% показана частичная обменная трансфузия. Объем замещаемой крови вычисляется по формуле:

$$\text{Объем крови} = \frac{80 \times (\text{масса тела в кг}) \times (Ht_{\text{больного}} - 65)}{Ht_{\text{больного}}}$$

8. Коррекция нарушений центральной гемодинамики
   - Коррекция гиповолемии (см. раздел «Терапия отека мозга»).
   - При артериальной гипотензии вследствие снижения сократительной активности миокарда — внутривенное введение допамина в дозе 2—4—6 мкг/кг/мин.

     Введение следует начинать с малых доз (1мкг/кг/мин) и, под контролем АД и других показателей гемодинамики, подбирать индивидуально. Превышение оптимальных доз допамина может привести к артериальной гипертензии, и, соответственно, к возникновению и прогрессированию внутрижелудочкового кровоизлияния. Особенную осторожность следует проявлять при введении допамина детям с экстремально малой массой тела. Относительные противопоказания — наличие свежего внутрижелудочкового кровоизлияния, повышение мозгового кровотока, нарушения свертывания крови и клинические проявления кровоточивости (подробнее — см. раздел «Церебральная ишемия II ст.»).

Прогноз:

— летальность в раннем неонатальном периоде и в более позднем возрасте;

— грубая психоневрологическая симптоматика, умственная и физическая отсталость, детский церебральный паралич, инвалидность с детства.

4. Стандарт профилактики и интенсивной терапии внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей

Введение: В последние годы в Российской Федерации в структуре неонатальных потерь церебральные поражения составляют около 20%. Они не только нередко бывают причиной развития критических состояний у новорожденных и определяют их жизненный прогноз, но также в значительной степени дальнейшее состояние здоровья.

Актуальность разработки стандартов профилактики и лечения внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) определяется частотой их развития у недоношенных детей, высокой летальностью и инвалидизацией. Так, у недоношенных детей массой тела более 1500 г внутрижелудочковые кровоизлияния наблюдаются в 10—20%, а при массе тела менее 1500 г — в 30—65%. Высокая частота ВЖК у недоношенных определяется особенностями кровоснабжения незрелого мозга.

Практический опыт показывает, что примерно в 35% случаев критическое состояние развивается уже при рождении, однако в большинстве случаев оно развивается в первые часы и даже дни жизни. С учетом последнего исключительно большое значение приобретает выделение факторов риска развития критического состояния, ранняя диагностика, своевременная коррекция первичных нарушений, профилактическая направленность терапевтических мероприятий.

Особенно важна профилактика развития и прогрессирования ВЖК в свете того факта, что 70% кровоизлияний развивается уже после рождения ребенка, что предопределяет возможность их предотвращения. ВЖК в подавляющем большинстве случаев возникают у детей, находящихся в критическом состоянии, страдающих полиорганной недостаточностью. При отсутствии достаточных знаний о патогенезе развития ВЖК лечебные воздействия, направленные на коррекцию деятельности других органов и систем, могут стать ятрогенной причиной ВЖК.

Современной генеральной стратегией улучшения качества медицинской помощи населению является разработка стандартов диагностики, профилактики и лечения заболеваний.

В свете вышеизложенного и разработаны современные стандарты профилактики развития и прогрессирования внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей с выделением моделей пациента не только страдающего кровоизлияниями различной степени, но и имеющего умеренный и высокий риск их развития.

Умеренный риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния

4.1. Модель клинической ситуации

Раздел	Наименование
01. Клиническая ситуация	Умеренный риск развития ВЖК у недоношенного ребенка
02. Группа заболеваний	Внутрижелудочковые кровоизлияния недоношенных
03. Профильность учреждения	Родовспомогательное учреждение, отделение для недоношенных детей второго этапа выхаживания, отделение патологии новорожденных

Критерии и признаки, определяющие модель пациента:

- Недоношенность
- Масса тела более 2000 г
- Асфиксия легкой степени или отсутствие асфиксии
- Отсутствие геморрагического синдрома, синдрома дыхательных расстройств, выраженного синдрома угнетения ЦНС или судорожного синдрома, без приступов апноэ, нормальные цифры АД
- Нормальный мозговой кровоток
- Возраст до 7 суток жизни

4.2. Стандарт обследования и наблюдения

Необходимый объем исследований:

- Мониторинг АД, температуры тела, ЧСС, ЧД, КОС, pO_2, pCO_2, гематокрита, глюкозы крови
- УЗИ головного мозга на первые и пятые-седьмые сутки жизни, по показаниям — чаще.

Оптимальный объем исследований:

- Вышеперечисленное и допплерографическое исследование центральной и церебральной гемодинамики.

4.3. Протокол лечения новорожденного с умеренным риском развития ВЖК

1. Для профилактики кровоточивости — викасол.
2. До УЗИ не назначать гепарин, эуфиллин.
3. Экстренная коррекция выявленных при мониторинге нарушений. Приводится протокол коррекции тех нарушений, которые являются факторами риска развития и прогрессирования ВЖК.
   - Артериальная гипертензия — вследствие нарушенной ауторегуляции у недоношенных ведет к повышению мозгового кровотока. Лечение: исключить перегрузку жидкостью, при гипервозбудимости — седативные препараты — (фенобарбитал, реланиум). Назначить дибазол, при неэффективности — сернокислую магнезию, при неэффективности предыдущих препаратов и сочетании с тахикардией — обзидан.
   - Гипотермия — вследствие периферического спазма ведет к увеличению мозгового кровотока. Оптимальной считать кожную температуру 36,2—36,5°С. При необходимости согревания ребенка — убедиться, что инкубатор стоит не на сквозняке, белье, на котором лежит ребенок, сухое. Поднять температуру в инкубаторе на 1—2 градуса с последующим контролем за температурой ребенка или перевести инкубатор в режим сервоконтроля.
   - Тахикардия (признак недостаточности кровообращения) — вследствие венозного застоя ведет к повышению давления в венозной системе головного мозга. Лечение — уменьшить дозу жидкости, назначить фуросемид, дигоксин.
   - Гипоксия — способствует развитию кровоизлияний вследствие компенсаторного повышения мозгового кровотока и нарушения проницаемости сосудов. Лечение — адекватная оксигенотерапия (диффузно, кислородная палатка, ИВЛ). При гипоксии на фоне ИВЛ — повысить концентрацию кислорода, увеличить время вдоха, увеличить поток).
   - Гиперкарбия — ведет к расширению мозговых сосудов и повышению мозгового кровотока. Лечение — адекватные режимы ИВЛ (увеличить частоту, давление на вдохе, увеличить время выдоха).
   - Гипогликемия (< 2,2 ммоль/л) — ведет к компенсаторному повышению мозгового кровотока. Лечение — внутривенное введение 10% глюкозы 2 мл/кг струйно, затем капельно со скоростью 6—8 мг/кг/мин.
   - Гипергликемия (> 6,5 ммоль/л натощак и > 8,9 ммоль/л в любое время) — вследствие гиперосмолярности плазмы повышает объем циркулирующей крови и повышает мозговой кровоток. Лечение — уменьшить вдвое скорость введения глюкозы. При сохранении гипергликемии — инсулин 0,1ед/кг с последующим контролем.

4.4. Формуляры назначения препаратов, используемых для лечения новорожденного с умеренным риском развития ВЖК

1. Викасол (менадиона натрия бисульфит) — синтетический аналог витамина К, применяется как антигеморрагическое средство.

Форма выпуска — викасол 1% ампулы по 1 мл.

Показания — профилактика геморрагической болезни новорожденных.

Противопоказания — повышенная свертываемость крови.

Дозировка — по указанным показаниям — 0,1мл/кг однократно, внутримышечно.

2. Фенобарбитал — противосудорожный барбитурат.

Основное фармакотерапевтическое действие — противосудорожное, в малых дозах — успокаивающее.

Показания — повышение нервно-рефлекторной возбудимости, судорожный синдром.

Противопоказания — почечная и печеночная недостаточность.

Доза — при гипервозбудимости — 5мг/кг в три приема, внутрь.

3. Реланиум (сибазон, диазепам, седуксен) —бензодиазепиновый транквилизатор.

Основное фармакотерапевтическое действие — успокаивающий, миорелаксантный и противосудорожный эффект. Период полувыведения около 30 часов.

Форма выпуска — 0,5% раствор в ампулах по 2 мл.

Показания —купирование психомоторного возбуждения.

Противопоказания — острые заболевания печени и почек, миастения.

Доза — 0,2 мг/кг (0,04 мл/кг) при самостоятельном дыхании, до 0,4 мг/кг (0,08 мл/кг) у детей на ИВЛ.

4. Дибазол (бендазол)— 2-бензилбензимидазол.

Основное фармакотерапевтическое действие — сосудорасширяющее, спазмолитическое и гипотензивное действие, умеренная иммуностимулирующая активность, антихолинэстеразная активность.

Форма выпуска — 0,5% или 1% раствор в ампулах по 1,2 и 5 мл.

Показания — умеренно выраженная артериальная гипертензия.

Противопоказания — нет.

Доза — 0,1 мл 1% раствора в сутки внутривенно.

5. Сернокислая магнезия (Магния сульфат)

Основное фармакотерапевтическое действие — при парентеральном введении оказывает успокаивающее действие на ЦНС, снижает артериальное давление.

Форма выпуска — 25% раствор в ампулах по 10 и 20 мл.

Показания — умеренно выраженная артериальная гипертензия.

Противопоказания — нет.

Побочные явления — в связи с угнетающим действием на нервно-мышечную передачу в больших дозах оказывает курареподобное действие. В больших дозах может вызвать угнетение дыхания.

Доза — 0,1—0,2 мл/кг внутримышечно.

6. Обзидан (пропранолол, анаприлин, индерал) — β-адреноблокатор неизбирательного действия.

Фармакотерапевтическое действие — уменьшает силу и частоту сердечных сокращений, блокирует положительный хроно- и инотропный эффект катехоламинов, снижает потребность миокарда в кислороде, понижает артериальное давление.

Форма выпуска — 0,25% раствор в ампулах по 1 мл.

Показания — у новорожденных — артериальная гипертензия (при отсутствии брадикардии).

Противопоказания — синусовая брадикардия, неполная и полная атриовентрикулярная блокада, выраженная сердечная недостаточность, бронхиальная астма и склонность к бронхоспазмам, спастический колит.

Доза — 0,5—5 мг/кг в сутки.

Способ введения — 0,5 мг (0,2 мл) развести в 5,0 мл физиологического раствора, вводить внутривенно медленно до достижения эффекта. Прекратить введение при снижении ЧСС до 130—140 в 1 мин.

7. Фуросемид (лазикс) — петлевой диуретик

Фармакотерапевтическое действие — сильное салуретическое средство, угнетает реабсорбцию ионов натрия и хлора.

Показания — олигурия, застойная сердечная недостаточность, отек легких и мозга.

Противопоказания — гипокалиемия, терминальная стадия острой почечной недостаточности, гиповолемия, постренальная олигурия.

Побочные эффекты — обратимое нарушение слуха, гиповолемия, диспептические расстройства.

Дозировка — 1—2 мг/кг.

8. Дигоксин — гликозид, содержащийся в листьях наперстянки шерстистой.

Фармакотерапевтическое действие — кардиотоническое и отрицательное хронотропное действие, диуретический эффект.

Показания — застойная недостаточность кровообращения I—IIб, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия.

Относительные противопоказания — острая коронарная недостаточность, острый инфаркт миокарда с желудочковой экстрасистолией, активный миокардит и выраженная брадикардия. При почечной недостаточности дозу уменьшают.

Противопоказания — блокада сердца и интоксикация сердечными гликозидами.

Форма выпуска — 0,025% раствор в ампулах по 1 мл.

Доза — доза насыщения 0,03 мг/кг в 6 приемов за 2—3 дня, ежедневная поддерживающая доза — 1/5 дозы насыщения в 2 приема.

9. Инсулин — гормон, вырабатываемый β-клетками поджелудочной железы. Является специфическим сахаропонижающим средством.

Фармакотерапевтическое действие — усиливает усвоение тканями глюкозы и способствует ее превращению в гликоген, способствует проникновению глюкозы в клетки. В острых ситуациях применяются инсулины короткого действия (гипогликемическое действие развивается через 15—30 минут, продолжается 4—6 часов).

Показания — у новорожденных, нуждающихся в проведении инфузионной терапии — гипергликемия, не исчезающая при снижении скорости введения глюкозы.

Противопоказания — гипогликемия.

Форма выпуска (препараты короткого действия) — моноинсулин, актрапид, инсулрап. Ампулы, в 1 мл содержится 40 ед.

Доза — разовая 0,1 ед/кг внутривенно, в дальнейшем — в зависимости от уровня глюкозы крови.

4.5. Возможные исходы для данной модели

Наименование исхода	Частота развития исхода	Критерии и признаки исхода	Ориентировочное время достижения исхода
Отсутствие ВЖК	96%	Отсутствие ВЖК при УЗИ мозга к возрасту 7 суток.	Конец 7 суток жизни
Развитие ВЖК	4%	Наличие ВЖК при УЗИ головного мозга к возрасту 7 суток.	Среди детей с постнатально развившимися ВЖК оно появляется в возрасте 24 часа — у 55%, 48 часов — у 70%, 72 часа — у 90%, 108 часов — у 100%

5. Высокий риск развития ВЖК

5.1. Модель клинической ситуации

Раздел	Наименование
01. Клиническая ситуация	Высокий риск развития ВЖК у недоношенного ребенка
02. Группа заболеваний	Внутрижелудочковые кровоизлияния недоношенных
03. Профильность учреждения	Родовспомогательное учреждение, отделение для недоношенных детей второго этапа выхаживания, отделение патологии новорожденных

Критерии и признаки, определяющие модель пациента:

- Недоношенность
- Масса тела менее 2000 г
- Масса тела более 2000 г при наличии асфиксии средней и тяжелой степени, рождения в тазовом предлежании, при наличии отслойки плаценты, геморрагического синдрома, синдрома дыхательных расстройств, судорожного синдрома, приступов апноэ, артериальной гипо-гипертонии, значительные нарушения микроциркуляции
- Патологические варианты мозгового кровотока: флюктуирующий кровоток, повышенный мозговой кровоток и повышение давления в венозной системе
- Возраст до 7 суток жизни

5.2. Стандарт обследования и наблюдения

Необходимый объем исследований:

- Мониторинг АД, температуры тела, ЧСС, ЧД, КОС, pO_2, pCO_2 гематокрита, глюкозы крови, в первые сутки жизни — исследование системы гемостаза и анализ крови с тромбоцитами.
- УЗИ головного мозга на первые и пятые-седьмые сутки жизни, по показаниям — чаще.

Оптимальный объем исследований:

- Вышеперечисленное и допплерографическое исследование центральной и церебральной гемодинамики.

5.3. Протокол лечения новорожденного с высоким риском развития ВЖК

1. Лечебно-охранительный режим. Не допускать охлаждения и перегревания ребенка, воздействия громких звуков, резкой смены положения тела, вскармливать через зонд не менее, чем до пятых суток жизни, при необходимости — проводить синхронизацию с ИВЛ, санацию верхних дыхательных путей проводить максимально бережно и быстро. При необходимости проведения болезненных процедур использовать обезболивание.
2. Для профилактики кровоточивости — викасол.
3. Экстренная коррекция выявленных при мониторинге нарушений. Приводится протокол коррекции тех нарушений, которые являются факторами риска развития и прогрессирования ВЖК.
   - Артериальная гипертензия — вследствие нарушенной ауторегуляции у недоношенных ведет к повышению мозгового кровотока. Лечение: исключить перегрузку жидкостью, при гипервозбудимости — седативные препараты — (фенобарбитал, реланиум). Назначить дибазол, при неэффективности — сернокислую магнезию, при неэффективности предыдущих препаратов и сочетании с тахикардией — обзидан.

- Гипотермия — вследствие периферического спазма ведет к увеличению мозгового кровотока. Оптимальной считать кожную температуру 36,2—36,5°С. При необходимости согревания ребенка — убедиться, что инкубатор стоит не на сквозняке, белье, на котором лежит ребенок сухое. Поднять температуру в инкубаторе на 1—2 градуса с последующим контролем за температурой ребенка или перевести инкубатор в режим сервоконтроля.
- Тахикардия (признак недостаточности кровообращения) — вследствие венозного застоя ведет к повышению давления в венозной системе головного мозга. Лечение — уменьшить дозу жидкости, назначить фуросемид, дигоксин.
- Гипоксия — способствует развитию кровоизлияний вследствие компенсаторного повышения мозгового кровотока и нарушения проницаемости сосудов. Лечение — адекватная оксигенотерапия (диффузно, кислородная палатка, ИВЛ). При гипоксии на фоне ИВЛ — повысить концентрацию кислорода, увеличить время вдоха, увеличить поток, увеличить давление на вдохе и/или давление на выдохе (не выше 3 мбар).
- Гиперкарбия — ведет к расширению мозговых сосудов и повышению мозгового кровотока. Лечение — адекватные режимы ИВЛ (увеличить частоту, давление на вдохе, увеличить поток). Исключить пневмоторакс, обструкцию эндотрахеальной трубки.
- Гипогликемия (<2,2 ммоль/л) — ведет к компенсаторному повышению мозгового кровотока. Лечение — внутривенное введение 10% глюкозы 2 мл/кг струйно, затем капельно со скоростью 6—8 мг/кг/мин.
- Гипергликемия (>6,5 ммоль/л натощак и >8,9 ммоль/л в любое время) — вследствие гиперосмолярности плазмы повышает объем циркулирующей крови и повышает мозговой кровоток. Лечение — уменьшить вдвое скорость введения глюкозы. При сохранении гипергликемии — инсулин 0,1ед/кг с последующим контролем.

4. До УЗИ не назначать гепарин.
5. При создании положительного давления в дыхательных путях в конце выдоха, оно не должно превышать 2 —3 мбар.
6. До пятого дня жизни назначать дицинон.
7. Противопоказаны: пентоксифиллин (трентал, агапурин), дипиридамол (курантил), реополиглюкин, полиглюкин. При повышенном и флюктуирующем мозговом кровотоке относительно противопоказан допамин. Противопоказано струйное введение коллоидов. До пятых суток жизни противопоказан эуфиллин.

5.4. Формуляры назначения препаратов, используемых для лечения новорожденного с высоким риском развития ВЖК

1. Викасол (менадиона натрия бисульфит) — синтетический аналог витамина К, применяется как антигеморрагическое средство.

Форма выпуска — викасол 1% ампулы по 1 мл.

Показания — профилактика геморрагической болезни новорожденных.

Противопоказания — повышенная свертываемость крови.

Дозировка — по указанным показаниям — 0,1мл/кг однократно, внутримышечно.

2. Дицинон (Этамзилат) — 2,5-Диоксибензолсульфоната диэтил-аммониевая соль. Повышает устойчивость капилляров, нормализует их проницаемость, улучшает микроциркуляцию, оказывает гемостатическое действие

Форма выпуска — 12,5% раствор в ампулах.

Показания — для профилактики и остановки капиллярных кровотечений, при геморрагических диатезах.

Противопоказания — геморрагии, вызванные антикоагулянтами. Относительное противопоказание — тромбозы и эмболии в анамнезе.

Дозировка — 125мг (1мл) внутримышечно 2 раза в сутки.

4. Фенобарбитал — противосудорожный барбитурат

Основное фармакотерапевтическое действие — противосудорожное, в малых дозах — успокаивающее.

Показания — повышение нервно-рефлекторной возбудимости, судорожный синдром.

Противопоказания — почечная и печеночная недостаточность.

Доза — при гипервозбудимости 3-5 мг/кг, в три приема, внутрь.

5. Реланиум (сибазон, диазепам, седуксен) — бензодиазепиновый транквилизатор.

Основное фармакотерапевтическое действие — успокаивающий, миорелаксантный и противосудорожный эффект. Период полувыведения около 30 часов.

Форма выпуска — 0,5% раствор в ампулах по 2 мл.

Показания — купирование психомоторного возбуждения.

Противопоказания — острые заболевания печени и почек, миастения.

Доза – 0,2 мг/кг (0,04 мл/кг) при самостоятельном дыхании, до 0,4 мг/кг (0,08 мл/кг) у детей на ИВЛ

6. Дибазол (бендазол) — 2-бензилбензимидазол.

Основное фармакотерапевтическое действие — сосудорасширяющее, спазмолитическое и гипотензивное действие, умеренная иммуностимулирующая активность, антихолинэстеразная активность.

Форма выпуска — 0,5% или 1% раствор в ампулах по 1,2 и 5 мл.

Показания — умеренно выраженная артериальная гипертензия.

Противопоказания — нет.

Доза — 0,1мл 1% раствора в сутки внутривенно.

7. Сернокислая магнезия (Магния сульфат)

Основное фармакотерапевтическое действие — при парентеральном введении оказывает успокаивающее действие на ЦНС, снижает артериальное давление.

Форма выпуска — 25% раствор в ампулах по 10 и 20 мл.

Показания — умеренно выраженная артериальная гипертензия.

Противопоказания — нет.

Побочные явления — в связи с угнетающим действием на нервно-мышечную передачу в больших дозах оказывает курареподобное действие. В больших дозах может вызвать угнетение дыхания.

Доза — 0,1—0,2 мл/кг внутримышечно.

8. Обзидан (пропранолол, анаприлин, индерал) — β-адреноблокатор неизбирательного действия.

Фармакотерапевтическое действие — уменьшает силу и частоту сердечных сокращений, блокирует положительный хроно- и инотропный эффект катехоламинов, снижает потребность миокарда в кислороде, понижает артериальное давление.

Форма выпуска — 0,25% раствор в ампулах по 1 мл.

Показания — у новорожденных — артериальная гипертензия (при отсутствии брадикардии).

Противопоказания — синусовая брадикардия, неполная и полная атриовентрикулярная блокада, выраженная сердечная недостаточность, бронхиальная астма и склонность к бронхоспазмам, спастический колит.

Доза — 0,5—5 мг/кг в сутки.

Способ введения — 0,5 мг (0,2 мл) развести в 5,0 мл физиологического раствора, вводить внутривенно медленно до достижения эффекта. Прекратить введение при снижении ЧСС до 130—140 в 1 мин.

9. Фуросемид (лазикс) — петлевой диуретик

Фармакотерапевтическое действие — сильное салуретическое средство, угнетает реабсорбцию ионов натрия и хлора.

Показания — олигурия, застойная сердечная недостаточность, отек легких и мозга

Противопоказания — гипокалиемия, терминальная стадия острой почечной недостаточности, гиповолемия, постренальная олигурия.

Побочные эффекты — обратимое нарушение слуха, гиповолемия, диспептические расстройства.

Дозировка — 1—2 мг/кг.

10. Дигоксин — гликозид, содержащийся в листьях наперстянки шерстистой.

Фармакотерапевтическое действие — кардиотоническое и отрицательное хронотропное действие, диуретический эффект.

Показания — застойная недостаточность кровообращения I—IIб, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия.

Относительные противопоказания — острая коронарная недостаточность, острый инфаркт миокарда с желудочковой экстрасистолией, активный миокардит и выраженная брадикардия. При почечной недостаточности дозу уменьшают.

Противопоказания — блокада сердца и интоксикация сердечными гликозидами.

Форма выпуска — 0,025% раствор в ампулах по 1 мл

Доза — доза насыщения 0,03 мг/кг в 6 приемов за 2—3 дня, ежедневная поддерживающая доза — 1/5 дозы насыщения в 2 приема.

11. Инсулин — гормон, вырабатываемый β-клетками поджелудочной железы. Является специфическим сахаропонижающим средством.

Фармакотерапевтическое действие — усиливает усвоение тканями глюкозы и способствует ее превращению в гликоген, способствует проникновению глюкозы в клетки. В острых ситуациях применяются инсулины короткого действия (гипогликемическое действие развивается через 15—390 минут, продолжается 4—6 часов).

Показания — у новорожденных, нуждающихся в проведении инфузионной терапии — гипергликемия, не исчезающая при снижении скорости введения глюкозы.

Противопоказания — гипогликемия.

Форма выпуска (препараты короткого действия) – моноинсулин, актрапид, инсулрап. Ампулы, в 1 мл содержится 40 ед.

Доза — разовая 0,1ед/кг внутривенно, в дальнейшем — в зависимости от уровня глюкозы крови.

5.5. Возможные исходы для данной модели

Наименование исхода	Частота развития исхода	Критерии [illegible] исхода	Ориентировочное время достижения исхода
Отсутствие ВЖК	В зависимости от гестационного возраста 94—80%	Отсутствие ВЖК при УЗИ мозга к возрасту 7 суток.	Конец 7 суток жизни
Развитие ВЖК	В зависимости от гестационного возраста 6—20%	Наличие ВЖК при УЗИ головного мозга к возрасту 7 суток.	Среди детей с постнатально развившимися ВЖК оно появляется в возрасте 24 часа — у 55%, 48 часов — у 70%, 72 часа — у 90%, 108 часов — у 100%

6. Внутрижелудочковое кровоизлияние

Рубрикация по МКБ — Р 52.0—Р 52.2

6.1. Модель пациента

Нозологическая модель больного

Раздел	*Наименование*
Нозологическая форма	Внутрижелудочковое кровоизлияние
Стадия заболевания (степень)	Первая — третья степень
Фаза заболевания	Острый период
Осложнения заболевания	Отсутствуют

Критерии и признаки, определяющие модель пациента:

- Наличие внутрижелудочкового кровоизлияния первой — третьей степени
  ВЖК I степени — субэпендимальное (P52.0)
  ВЖК II степени — субэпендимальное + интравентрикулярное (P52.1)
  ВЖК III степени — субэпендимальное + интравентрикулярное + перивентрикулярное (P52.2)

6.2. Стандарт обследования и наблюдения

Необходимый объем исследований:

- Мониторинг АД, температуры тела, ЧСС, ЧД, КОС, pO_2, pCO_2 гематокрита, глюкозы крови, 1 раз в двое-трое суток — исследование системы гемостаза и анализ крови с тромбоцитами
- УЗИ головного мозга раз в три-пять суток в течение двух недель, затем — по показаниям
- Измерение окружности головы раз в пять-семь суток

Оптимальный объем исследований:

- Вышеперечисленное и допплерографическое исследование центральной и церебральной гемодинамики

6.3. Протокол лечения новорожденного с ВЖК

1. Лечебно-охранительный режим. Не допускать охлаждения и перегревания ребенка, воздействия громких звуков, резкой смены положения тела, вскармливать через зонд не менее, чем до пятых суток жизни, при необходимости — производить синхронизацию с ИВЛ, санацию верхних дыхательных путей проводить максимально бережно и быстро. При необходимости проведения болезненных процедур использовать обезболивание.
2. Для профилактики кровоточивости — викасол.
3. Экстренная коррекция выявленных при мониторинге нарушений. Приводится протокол коррекции тех нарушений, которые являются факторами риска прогрессирования ВЖК.
   - Артериальная гипертензия — вследствие нарушенной ауторегуляции у недоношенных ведет к повышению мозгового кровотока. Лечение: исключить перегрузку жидкостью, при гипервозбудимости — седативные препараты — (фенобарбитал, реланиум). Назначить дибазол, при неэффективности — сернокислую магнезию, при неэффективности предыдущих препаратов и сочетании с тахикардией — обзидан. Возможно использование дроперидола.
   - Гипотермия — вследствие периферического спазма ведет к увеличению мозгового кровотока. Оптимальной считать кожную температуру 36,2—36,5°С. При необходимости согревания ребенка — убе-

диться, что инкубатор стоит не на сквозняке, белье, на котором лежит ребенок сухое. Поднять температуру в инкубаторе на 1—2 градуса с последующим контролем за температурой ребенка или перевести инкубатор в режим сервоконтроля.

- Тахикардия (признак недостаточности кровообращения) — вследствие венозного застоя ведет к повышению давления в венозной системе головного мозга. Лечение — уменьшить дозу жидкости, назначить фуросемид, дигоксин.
- Гипоксия — способствует развитию кровоизлияний вследствие компенсаторного повышения мозгового кровотока и нарушения проницаемости сосудов. Лечение — адекватная оксигенотерапия (диффузно, кислородная палатка, ИВЛ). При гипоксии на фоне ИВЛ — повысить концентрацию кислорода, увеличить время вдоха, увеличить поток, увеличить давление на вдохе и/или давление на выдохе (не выше 3 мбар).
- Гиперкарбия — ведет к расширению мозговых сосудов и повышению мозгового кровотока. Лечение — адекватные режимы ИВЛ (увеличить частоту, давление на вдохе, увеличить поток). Исключить пневмоторакс, обструкцию эндотрахеальной трубки.
- Гипогликемия (<2,2 ммоль/л) — ведет к компенсаторному повышению мозгового кровотока. Лечение — внутривенное введение 10% глюкозы 2 мл/кг струйно, затем капельно со скоростью 6—8 мг/кг/мин.
- Гипергликемия (>6,5 ммоль/л натощак и >8,9 ммоль/л в любое время) — вследствие гиперосмолярности плазмы повышает объем циркулирующей крови и повышает мозговой кровоток. Лечение — уменьшить вдвое скорость введения глюкозы. При сохранении гипергликемии — инсулин 0,1 ед/кг с последующим контролем.
- При возникновении анемии — трансфузия эритроцитной массы.

4. При создании положительного давления в дыхательных путях в конце выдоха, оно не должно превышать 2—3 мбар.
5. До пятого дня жизни назначать дицинон.
6. С целью гемостаза один- два раза через день назначить свежезамороженную плазму 10 мл/кг.
7. С целью нормализации метаболических процессов в ишемизированной зоне вокруг кровоизлияния назначать пирацетам.
8. Противопоказаны: пентоксифиллин (трентал, агапурин), дипиридамол (курантил), реополиглюкин, полиглюкин, эуфиллин. При повышенном и флюктуирующем мозговом кровотоке относительно противопоказан допамин. Противопоказано струйное введение коллоидов. Относительно противопоказан гепарин.
9. При наличии ВЖК II—III степени и дилятации желудочков мозга со второго-третьего дня после кровоизлияния проводить люмбальные пункции ежедневно или через день до санации ликвора.
10. При присоединении постгеморрагической гидроцефалии — дегидратирующая терапия.

6.4. Формуляры назначения препаратов, используемых для лечения новорожденного с ВЖК

1. Викасол (менадиона натрия бисульфит) — синтетический аналог витамина К, применяется как антигеморрагическое средство.

Форма выпуска — викасол 1% ампулы по 1 мл.

Показания — профилактика геморрагической болезни новорожденных.

Противопоказания — повышенная свертываемость крови.

Дозировка — по указанным показаниям — 0,1мл/кг однократно, внутримышечно.

2. Дицинон (Этамзилат) — 2,5-Диоксибензолсульфоната диэтил-аммониевая соль. Повышает устойчивость капилляров, нормализует их проницаемость, улучшает микроциркуляцию, оказывает гемостатическое действие.

Форма выпуска — 12,5% раствор в ампулах

Показания — для профилактики и остановки капиллярных кровотечений, при геморрагических диатезах

Противопоказания — геморрагии вызванные антикоагулянтами. Относительное противопоказание – тромбозы и эмболии в анамнезе.

Дозировка — 125 мг (1 мл) внутримышечно 2 раза в сутки

3. Фенобарбитал — противосудорожный барбитурат

Основное фармакотерапевтическое действие — противосудорожное, в малых дозах — успокаивающее.

Показания — повышение нервно-рефлекторной возбудимости, судорожный синдром.

Противопоказания — почечная и печеночная недостаточность.

Доза — при гипервозбудимости — 5 мг/кг, в три приема, внутрь.

4. Реланиум (сибазон, диазепам, седуксен) — бензодиазепиновый транквилизатор.

Основное фармакотерапевтическое действие — успокаивающий, миорелаксантный и противосудорожный эффект. Период полувыведения около 30 часов.

Форма выпуска — 0,5% раствор в ампулах по 2 мл.

Показания — купирование психомоторного возбуждения.

Противопоказания — острые заболевания печени и почек, миастения.

Доза — 0,2 мг/кг (0,04 мл/кг) при самостоятельном дыхании, до 0,4 мг/кг (0,08 мл/кг) у детей на ИВЛ.

5. Дибазол (бендазол) — 2-бензилбензимидазол

Основное фармакотерапевтическое действие — сосудорасширяющее, спазмолитическое и гипотензивное действие, умеренная иммуностимулирующая активность, антихолинэстеразная активность.

Форма выпуска — 0,5% или 1% раствор в ампулах по 1,2 и 5 мл.

Показания — умеренно выраженная артериальная гипертензия.

Противопоказания — нет.

Доза — 0,1 мл 1% раствора в сутки внутривенно.

6. Сернокислая магнезия (Магния сульфат)

Основное фармакотерапевтическое действие — при парентеральном введении оказывает успокаивающее действие на ЦНС, снижает артериальное давление.

Форма выпуска — 25% раствор в ампулах по 10 и 20 мл.

Показания — умеренно выраженная артериальная гипертензия.

Противопоказания — нет.

Побочные явления — в связи с угнетающим действием на нервно-мышечную передачу в больших дозах оказывает курареподобное действие. В больших дозах может вызвать угнетение дыхания.

Доза — 0,1—0,2 мл/кг внутримышечно.

7. Обзидан (пропранолол, анаприлин, индерал) — β-адреноблокатор неизбирательного действия.

Фармакотерапевтическое действие — уменьшает силу и частоту сердечных сокращений, блокирует положительный хроно- и инотропный эффект катехоламинов, снижает потребность миокарда в кислороде, понижает артериальное давление.

Форма выпуска — 0,25% раствор в ампулах по 1 мл.

Показания — у новорожденных — артериальная гипертензия (при отсутствии брадикардии).

Противопоказания — синусовая брадикардия, неполная и полная атриовентрикулярная блокада, выраженная сердечная недостаточность, бронхиальная астма и склонность к бронхоспазмам, спастический колит.

Доза — 0,5— мг/кг в сутки.

Способ введения — 0,5 мг (0,2 мл) развести в 5,0 мл физиологического раствора, вводить внутривенно медленно до достижения эффекта. Прекратить введение при снижении ЧСС до 130—140 в 1 мин.

8. Фуросемид (лазикс) — петлевой диуретик

Фармакотерапевтическое действие — сильное салуретическое средство, угнетает реабсорбцию ионов натрия и хлора.

Показания — олигурия, застойная сердечная недостаточность, отек легких и мозга.

Противопоказания — гипокалиемия, терминальная стадия острой почечной недостаточности, гиповолемия, постренальная олигурия.

Побочные эффекты — обратимое нарушение слуха, гиповолемия, диспептические расстройства.

Дозировка — 1—2 мг/кг.

9. Дигоксин — гликозид, содержащийся в листьях наперстянки шерстистой.

Фармакотерапевтическое действие — кардиотоническое и отрицательное хронотропное действие, диуретический эффект.

Показания — застойная недостаточность кровообращения I—IIб, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия.

Относительные противопоказания — острая коронарная недостаточность, острый инфаркт миокарда с желудочковой экстрасистолией, активный миокардит и выраженная брадикардия. При почечной недостаточности дозу уменьшают.

Противопоказания — блокада сердца и интоксикация сердечными гликозидами.

Форма выпуска — 0,025% раствор в ампулах по 1 мл

Доза — доза насыщения 0,03 мг/кг в 6 приемов за 2—3 дня, ежедневная поддерживающая доза — 1/5 дозы насыщения в 2 приема.

10. Инсулин — гормон, вырабатываемый β-клетками поджелудочной железы. Является специфическим гипогликемизирующим средством.

Фармакотерапевтическое действие — усиливает усвоение тканями глюкозы и способствует ее превращению в гликоген, способствует проникновению глюкозы в клетки. В острых ситуациях применяются инсулины короткого действия (гипогликемическое действие развивается через 15—390 минут, продолжается 4—6 часов).

Показания — у новорожденных, нуждающихся в проведении инфузионной терапии, — гипергликемия, не исчезающая при снижении скорости введения глюкозы.

Противопоказания — гипогликемия.

Форма выпуска (препараты короткого действия) — моноинсулин, актрапид, инсулрап. Ампулы, в 1 мл содержится 40 ед.

Доза — разовая 0,1 ед/кг внутривенно, в дальнейшем — в зависимости от уровня глюкозы крови.

11. Пирацетам — группа ноотропных препаратов.

Основное фармакотерапевтическое действие — положительное действие на обменные процессы и кровообращение мозга. Повышает устойчивость тканей мозга при гипоксии.

Форма выпуска — пирацетам 20% в ампулах по 5 мл.

Показания (при рассматриваемом заболевании) — ишемия в зоне вокруг кровоизлияния.

Противопоказания — острая почечная недостаточность, судорожный синдром.

Побочные явления — диспептические расстройства (при приеме внутрь), явления возбуждения.

Доза — 100—150 мг/кг в сутки внутривенно.

12. Дроперидол — нейролептическое средство из группы бутирофенонов.

Основное фармакотерапевтическое действие — оказывает α-адреноблокирующее действие, блокирует центральные дофаминовые рецепторы. Понижает АД, оказывает антиаритмический эффект, обладает каталептогенной активностью. Усиливает действие мышечных релаксантов, анальгетиков, наркотиков.

Форма выпуска — 0,25% раствор в ампулах по 5 и 10 мл.

Показания (при описываемом заболевании) — повышение АД, нарушение микроциркуляции у больного, находящегося в критическом состоянии.

Противопоказания — артериальная гипотония. Возможно существенное снижение АД при сочетании с другими гипотензивными препаратами.

Доза — 0,5—1 мг/кг — разовая. Более мягкий и контролируемый эффект у недоношенных отмечается при введении разовой дозы внутривенно капельно за 6 часов.

6.5. Возможные исходы для данной модели

Наименование исхода	Частота развития исхода	Критерии (признаки исхода	Ориентировочное время достижения исхода
Отсутствие прогрессирования ВЖК I степени	В зависимости от гестационного возраста 70—95%	Отсутствие прогрессирования ВЖК I степени по данным УЗИ мозга	5—7 суток после диагностирования ВЖК I
Отсутствие прогрессирования ВЖК II степени (до III степени)	В зависимости от гестационного возраста 95—98%	Отсутствие прогрессирования ВЖК II степени по данным УЗИ мозга	7 суток после диагностирования ВЖК II
Дальнейшее прогрессирование ВЖК от I до II степени	В зависимости от гестационного возраста 5—30%	Развитие ВЖК II после ВЖК I по данным УЗИ мозга.	—
Дальнейшее прогрессирование ВЖК II степени (до III степени)	В зависимости от гестационного возраста 2—5%	Развитие ВЖК III степени после ВЖК II по данным УЗИ мозга	—
Летальный исход от ВЖК I	0	—	—
Летальный исход от ВЖК II-III	7%	—	—

7. Мониторирование приведенных протоколов

Разработанные стандарты применялись и модифицировались в отделении реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН в течение 14 лет. Результатом их внедрения явилось снижения летальности от ВЖК в 10 раз, что дает веские основания для того, чтобы рекомендовать их широкое применение в клинической практике.

ГЛАВА ШЕСТАЯ.

Инфекционные заболевания, сопровождающиеся поражением нервной системы плода и новорожденного ребенка



6.1. Неврологические расстройства при инфекционных заболеваниях

В последние годы знания о внутриутробных инфекциях (ВУИ) значительно расширились за счет новых диагностических технологий. Пополнился перечень нозологических форм, вызываемых хламидиями, микоплазмами и рядом вирусов (герпеса, иммунодефицита человека и др.), парвовирусами, а также бактериями, простейшими и грибами. Стало очевидным, что внутриутробные инфекции вносят в патологию детского возраста значительно более весомый вклад, чем можно было предполагать. Это «незнание» объясняется тем, что для многих практических врачей инфекционные эмбрио- и фетопатии (краснушная, цитомегаловирусная, токсоплазмозная, листериозная и др.) представляются до сих пор какими-то экзотическими нозологическими формами, имеющими больше характер казуистики. Даже в тех редких случаях, когда возникает подозрение в их существовании у больного ребенка, у врача часто не хватает главного аргумента для подтверждения предполагаемого диагноза — лабораторных данных. Перечень возможных возбудителей настолько велик и разнообразен по своей природе, что постановка диагноза в каждом отдельном случае напоминает решение сложной научной задачи. При ее решении врач использует как косвенные признаки, так и объективные лабораторные данные.

Многолетний опыт, обобщенный в статьях и монографиях, позволил клиницистам выделить целый ряд косвенных признаков возможности возникновения ВУИ (1, 2, 3).

1) Угроза инфицирования и факторы защиты новорожденных детей

Среди практикующих врачей существует мнение, что зрелый, доношенный ребенок, рожденный здоровой женщиной с обычно протекавшей беременностью и нормальными родами, редко заболевает тяжелыми инфекциями. В то же время, никто не отрицает того, что защитные возможности родившегося ребенка и его безопасность являются относительными. Это объясняется тем, что окружающая среда, в которой находится плод и новорожденный, за очень короткий промежуток времени претерпевает значительные изменения. Сначала это амниотическая жидкость, свободная от микроорганизмов, затем родовые пути матери, заселенные самыми разнообразными микроорганизмами, и, наконец, родовой зал, отделение для новорожденных со своей флорой и со всеми вытекающими последствиями (Табл. 6.1-1).

Таблица 6.1-1

Источники возможного инфицирования и факторы защиты новорожденного

Источники инфицирования	Угроза инфицирования	Факторы защиты
1. Матка	Диаплацентарная инфекция Восходящая инфекция	Плацентарный барьер, материнские антитела
2. Родовые пути	Заражение плода в процессе родов	Барьер из кожи и слизистых оболочек, материнские антитела
3. Отделение новорожденных	Нормальная флора Госпитальная флора	Материнские антитела («иммунитет напрокат»), молозиво, развивающаяся собственная защита

Таким образом, существует довольно широкий спектр ситуаций, при которых возможно инфицирование плода и новорожденного (4). Среди наиболее информативных выделяют:

Факторы, благоприятствующие инфицированию плода

- Заболевания матери (например, инфекции мочевыводящих путей, бактериальный вагиноз),
- Отсутствие специфических факторов защиты (например, антител к стрептококкам группы В),
- Латентно протекающие инфекции (токсоплазмоз, листериоз, цитомегалия, герпес-вирусная инфекция, вирусный гепатит),
- Массивное обсеменение родовых путей (например, В-стрептококками, E.Coli, хламидиями).

Факторы, подтверждающие подозрения об инфицировании беременной женщины

- Лихорадка во время беременности и в родах,
- Местный инфекционный процесс (гноетечение, зловонные околоплодные воды),
- Плодовая тахикардия.

Факторы, предрасполагающие к инфицированию плода и новорожденного

- Инфицирование околоплодной жидкости при преждевременном разрыве околоплодного пузыря,
- Незрелость плода и новорожденного и несовершенство иммунологических факторов защиты,
- Акушерские диагностические или лечебные вмешательства (амниоскопия и др.).

Факторы, предрасполагающие к инфицированию со стороны плода и новорожденного

- Асфиксия или гипоксия новорожденных и обусловленные этим реанимационные мероприятия (ИВЛ, катетеризация крупных сосудов и пр.),

- Аспирация новорожденным инфицированных околоплодных вод,
- Парентеральное введение жидкости и питательных растворов,
- Отсутствие в питании новорожденного материнского молозива и грудного молока,
- Заболевания обмена веществ (например, галактоземия).

Не вызывает сомнения, что успешное разрешение проблемы внутриутробных инфекций как в их предупреждении, так и в патогенетически оправданном лечении зависит от использования новых диагностических и лечебных технологий. При этом врач вряд ли откажется от использования косвенных диагностических приемов, а будет пользоваться ими для выделения групп беременных женщин и их новорожденных детей, обладающих повышенным риском и нуждающихся в целенаправленном лабораторном обследовании. В настоящее время спектр диагностических возможностей для выявления внутриутробной инфекции значительно расширился. В существующих программах большое значение придается *серологической диагностике*. Прежде всего имеется в виду диагностика таких вирусных инфекций как краснуха, цитомегалия, генитальный герпес. Четырехкратное увеличение титра суммарных антител, присутствие антител класса М, низкоавидных антител класса G расценивается как свидетельство первичной инфекции. Перечень методов серологической диагностики широк и включает: реакцию связывания комплемента, реакцию нейтрализации, реакцию торможения гемагглютинации, иммунофлюоресценцию, радиоиммунологический анализ, иммунный блотинг, радиоиммунопреципитацию, латексагглютинацию и др. Однако предпочтение чаще всего отдается высокочувствительному и специфическому методу иммуноферментного анализа. Используемая серодиагностика, основанная на базе выявления специфических антител классов М и G, позволяет не только выявлять цитомегаловирусную инфекцию на разных сроках беременности, но и различать первичную, реактивированную и латентно протекающую инфекции.

Весьма существенно и то, что разработанные методы серодиагностики открыли широкую перспективу для определения специфических противовирусных антител в сыворотке крови плода (при кордоцентезе) и новорожденного ребенка. В качестве индикаторов иммунной реакции плода или новорожденного на инфекцию выступают *иммуноглобулины класса М*. Определение же IgG расценивается как следствие их пассивного переноса через плаценту из организма матери. Диагностическая значимость определения IgM в сыворотке крови ребенка особенно велика, если это происходит в первые три недели жизни (!). В этих случаях выявление IgM расценивается как убедительный аргумент в пользу врожденной вирусной инфекции (см. Главу 6). В современной акушерской клинике все чаще в диагностике целого ряда инфекционных заболеваний (краснуха, цитомегало-вирусная инфекция, ветряная оспа, простой герпес и др.) прибегают к *пренатальной диагностике* с помощью кордоцентеза. Основной целью этих исследований является обнаружение специфических антител класса М, а также и самого вируса. Достоверным доказательством внутриутробной инфекции считается выделение вируса из крови, слюны, мочи, мазков из зева и лимфоцитов новорожденного ребенка.

Если принять во внимание скорость развития инфекционного процесса у новорожденных, то можно понять насколько значимо использование в неонатальной клинике метода экспресс-диагностики. Иммунологическое обнаружение вирусных белков позволяет ускорить процесс получения информации о присутствии вируса в исследуемом материале. Для определения вирусного антигена в

клетках прибегают к иммуноферментному и радиоиммунологическому анализу, реакции обратной пассивной гемагглютинации, латекс-агглютинации и др. Эти диагностические приемы используются в определении антигенов вируса гепатита В, аденовирусов, вирусов гриппа, парагриппа, простого герпеса. Значительно возросли возможности пренатальной диагностики при определении вирусных антигенов в околоплодных водах, в ворсинках хориона, пуповинной крови, а также в секционных материалах при выкидышах и мертворождениях.

В то же самое время существующие методы не всегда оказываются достаточно чувствительными для выявления вирусных антигенов. В связи с чем в последние годы отдается предпочтение наиболее чувствительным и специфическим методам молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот, выявляющих вирусные геномы. Речь идет о методе полимеразной цепной реакции (ПЦР), относящейся к биологически безопасной, чувствительной и специфичной методике, особенно тогда, когда речь идет о необходимости использовать микроколичество исследуемого материала (новорожденные недоношенные дети). В качестве объекта исследования могут быть околоплодные воды, ворсинки хориона, пуповинная кровь, кожа плода и др. Получаемая при этом информация может быть весьма полезна и свидетельствовать, например, о репродукции вируса гепатита В в организме и возможности инфицирования плода. Метод ПЦР оказался весьма надежным как в определении ДНК-провируса, так и вирусной РНК при активации инфекционного процесса (5).

Таким образом, за последние годы значительно увеличился спектр диагностических средств для выявления или же подтверждения внутриутробной или неонатальной инфекции. Однако между достигнутыми успехами в лабораторной диагностике и реальными возможностями современной клиники постоянно имеется огромный разрыв. Клиницист часто может лишь *подозревать* наличие внутриутробной инфекции и на основании комплекса косвенных признаков назначать «терапию по подозрению». Сложность ситуации усугубляется тем, что ВУИ нередко являются причиной самой разнообразной патологии: мертворождений, недонашивания, задержки внутриутробного развития, врожденных пороков и гипоксически-геморрагических повреждений головного мозга и др. Существующая система диагностики не позволяет определить истинную частоту ВУИ и большая часть из них остается нераспознанной. Патоморфологи утверждают, что она достигает 27,2% (6, 7). Причем имеется определенная зависимость от сроков гестации. Так, 30% из них возникает при воздействии инфекционного агента на 21—24 неделях беременности. На аутопсии у таких умерших новорожденных особенно часто обнаруживают воспалительные процессы в легких в виде распространенных серозно-десквамативных альвеолитов, бронхиолитов и бронхопневмоний. Косвенным признаком длительного инфицирования зародыша считается обнаружение гиперплазии тимуса. Выявляемые эмбриональные пороки обычно носят характер грубых нарушений развития ЦНС (анэнцефалия, спинно-мозговые грыжи), почек, сердца, костной системы и пр.

При прерывании беременности, осложненной инфекцией, на 17—20 неделях гестации, как правило, речь идет о грубых нарушениях ЦНС и других органов. Частота тяжелых пороков нервной системы при вирусных заболеваниях беременных особенно велика: анэнцефалия встречается в 10%, spina bifida — в 8,5%, энцефалоцеле — в 22,2%. Наряду с этим возможны менингоэнцефалиты, гидроцефалия, микроцефалия, агенезия мозолистого тела и др. (8, 9, 10, 11). Данные клиницистов, как правило, не совпадают с результатами исследования патоморфологов. По мнению клиницистов частота вирусных инфекций колеблется от 6—8%,

а бактериальных — 1—2% (4). Особенно высок процент ВУИ у недоношенных детей. Причем также прослеживается зависимость от срока гестации. Чем ниже срок гестации, тем выше процент заболеваемости: до 28 недели гестации — 5,5%, 28—31 недели — 3,6%, 32—36 недели — 0,8%, а у доношенных новорожденных процент инфекционной заболеваемости не превышает 0,7%. Если же к этим данным присоединить число заболевших новорожденных с неподтвержденным лабораторно инфекционным заболеванием, то частота в целом возрастет вдвое. Небезинтересно и то, что частота инфекционных заболеваний, явившихся основным показанием для перевода новорожденных в детские больницы, может достигать 8—19% (12). Эти существенные противоречия в определении частоты инфекционной патологии объясняются рядом причин. Прежде всего это связано с категорией лечебного учреждения. Отдельные перинатальные центры, где сосредотачиваются беременные женщины высокого риска и имеются наиболее благоприятные условия для проведения лабораторных исследований, всегда дают более достоверные цифры для этой популяции. Из опыта зарубежных центров известно, что генерализованная инфекция у новорожденных в среднем составляет 1,1—2,7%, а в группе сопутствующих заболеваний — 7,8%.

Анализируя причины перинатальной смертности в региональном перинатальном центре в США, авторы (12) смогли доказать, что в 21,3% случаев летальность была связана с перенесенными инфекциями. При этом особо выделялась «*достоверная инфекция*», подтвержденная лабораторно, и «*возможная инфекция*», диагноз которой обосновывался клинически и гематологически (зрелые нейтрофилы — более 1300/мм³ и лейкоциты — более 30 000/м³).

Таким образом, инфекция оказалась на первом месте среди причин перинатальной смертности. Особенно часто причиной был внутриутробной инфекции у матерей, не выявленной до родов и явившейся источником инфицирования новорожденных. Оказалось, что в большинстве случаев в диагностике инфекционных заболеваний у новорожденных детей врач вынужден пользоваться, прежде всего, косвенными данными. Обоснованность его действий обычно подтверждается при последующих аутопсиях. Зная методику обоснования клинического диагноза внутриутробной инфекции, нетрудно понять причины расхождений в определении ее частоты в перинатальном периоде. Публикуемые цифры разных клиник не совпадают потому, что существуют не только разные *подходы* к их оценке, но *и разные мотивации* дальнейших врачебных действий. Подозрения о возможности внутриутробной инфекции у новорожденного, основанные на малоспецифичных анамнестических и клинических данных, под воздействием страха ошибиться очень часто подталкивают врача к *перестраховке.* Если ставится диагноз внутриутробной инфекции, то, естественно, назначается терапия антибиотиками. Наиболее ярким примером может служить сепсис новорожденных. По клиническим данным его частота достигает 10 на 1000 новорожденных, а по лабораторным данным — 3—4 на 1000. Следовательно, частота подозреваемого сепсиса не совладает с частотой «*достоверного сепсиса*». При этом становится очевидным: кто чаще думает о возможности сепсиса, тот чаще и диагностирует его (!). Тем не менее, обнаружение возбудителя и достоверность диагноза, а, соответственно, и частота возникающего подозрения не оказывает влияния на образ действия врача.

Принимая во внимание большой спектр ситуаций, при которых резко возрастает угроза инфицирования плода и новорожденного, все же не следует абсолютизировать, *что каждое инфекционное заболевание матери как бы автоматически* ведет к тем или иным повреждениям плода. Более того, наряду с ост-

рым течением внутриутробной инфекции возможна и длительная персистенция возбудителя с формированием латентного или медленно текущего хронического инфекционного процесса. Внутриутробные инфекции могут быть причиной врожденного иммунодефицита и так называемой «клеточной слепоты», проявляющейся в глубокой незрелости рецепторных структур нейтрофилов к хемотаксически активным факторам с расстройством регуляции функций (6).

Относительно механизмов возникновения внутриутробных инфекций известно, что плод может инфицироваться двумя путями: *трансплацентарным* и *вагинальным* восходящим путем. Трансплацентарный путь характерен для вирусных инфекций, возбудителей токсоплазмоза, листериоза, сифилиса, туберкулеза. При этом предполагается возникновение *бактериемии* у матери. Восходящие инфекции могут вызываться большим числом, главным образом, патогенных вагинальных или кишечных возбудителей (13). Например, E.Coli, стрептококками А и В, анаэробами (например, при бактериальном вагинозе).

Бактериальная инфекция обладает индуцированным воздействием на беременность. Среди многих причин (цервикальная недостаточность, гидроамнион, многоводие и др.) инфекции являются главной причиной преждевременного разрыва плодного пузыря. Бактериальная инфекция, как и ничто другое, стимулирует преждевременную подачу сигналов для повышения готовности к сокращению миометрия и возникновения родовых схваток. В непосредственном включении эффективного и необратимого развития схваток для изгнания плода посредством бактериальной инфекции усматривают эволюционно-защитные механизмы, которые на первый план ставят *выживание* матери (а не плода), способной к дальнейшей репродукции. Преждевременный разрыв плодного пузыря в зависимости от срока гестации побуждает акушера к соответствующим действиям. При сроке гестации ниже 35 недель пытаются медикаментозно затормозить наступление родовых схваток, чтобы успеть перевезти беременную в перинатальный центр и повысить шансы выживания, и понизить риск возникновения инфекции у недоношенного ребенка (14,15,16). При этом предполагается, что пролонгирование беременности подразумевает назначение медикаментозной терапии (17,18). При выборе антибиотика предпочтение отдается монотерапии (пенициллины и цефалоспорины считаются медикаментами первого выбора) и пероральному введению, не забывая о том, что *ни один* медикамент не может быть абсолютно безопасным и не внушающим опасений для плода и новорожденного ребенка.

Высокая заболеваемость бактериальными и вирусными инфекциями в перинатальном периоде объясняется тем, что иммунная система новорожденного ребенка оказывается незрелой и для него свойственен «физиологический иммунный дефект». Находящаяся в стадии развития иммунная система, кроме того, чрезвычайно лабильна и чувствительна к различным патогенным агентам. Ситуации, связанные с перинатальным риском и стрессовыми состояниями, углубляют этот естественный иммунодефицит (16, 19). Способность новорожденного образовывать антитела отличается (20, 21, 22) от взрослого организма как качественно, так и количественно (см. Главу 6). На этом основании считается, что новорожденный ребенок (особенно недоношенный) *предрасположен* к инфекции. При этом развитие инфекции сопровождается очень быстрой ее диссеминацией. Септический шок и летальный исход могут последовать уже через 12 часов после возникновения первых признаков заболевания. В связи с этим основанием для принятия самых активных лечебных мероприятий является лишь клинически аргументированное подозрение на инфекционный процесс.

В большинстве случаев ЦНС новорожденных вовлекается в патологический процесс в виде общей *неспецифической* реакции, как проявление инфекционного токсикоза. В более тяжелых ситуациях генерализованная инфекция приводит к вторичным повреждениям головного мозга, воздействуя на церебральные сосуды и нарушая мозговое кровоснабжение. На этой основе нередко возникают гипоксически-ишемические или гипоксически-геморрагические повреждения мозговой ткани с излюбленной локализацией в зоне прохождения определенных сосудов (перивентрикулярная зона). Это объясняется тесной сцепленностью мозгового кровотока и метаболизма в обильно васкулизированной и наиболее ранимой зоне мозга.

Среди внутриутробных инфекций, сопровождающихся поражениями ЦНС, выделяется ряд патологических состояний, при которых обнаруживаемые мозговые расстройства носят *специфический* характер. К ним относятся эмбрио- и фетопатии при краснухе, цитомегалии, токсоплазмозе и др.

Литература

1. Handrick W., Roos R. (Herausg) — Fetale und neonatale Infek-t-one — Hippokrates, Veriag, Stuttgart, 1991.
2. Braun W. — Risikofaktoren seitens Graviditat und Geburt, a-fs-ionswege — В кн.: Fetale und neonatale Infektionen (Herausg. Handrick W., Roos R.) — Hippokrates Veriag, Stuttgart, 1991,15—18.
3. Friese K., Kachel W. — Infektionserkrankung der Schwangeren und des Neugeborenen — Springer-Veriag, 1994.
4. Remington J.S., Klein J.O. (eds) — Infectious Diseases of the Fetus and Newborn infants « Philadelphia, P.A. Saunders, 1990.
5. Чаплыгина Н.М., Кицак В.Я. — Современные методы диагностики врожденной вирусной инфекции Рос.Вест.перинат и педиатр., 1996, 1, 31—34.
6. Цинзерлинг А.В., Шабалов Н.П. — Внутриутробные инфекции (частота и диагностика) — Архив патол., 1992, 1, 24—30.
7. Крылова Т.В., Цибарева З.В. — К вопросу инфекции плода и новорожденного — Педиатрия, 1992, 1, 33—38.
8. Friese K., Beicher M., Hofi., Weikel W., Falke D., Sickinger R., Melchert F. — Untersuchung zur Haufigkeit konn. fetaler Infektionen — Geburtshilfe Frauenheilkd, 1991, 51, 890—897.
9. Duff P. — Marenal and perinatal Infections — in Gabbe S.G., Nie-byl J.R., Simpson J.L. (eds.): Obstetrics: Normal and Problem Pregnacies — New York, NY, Churchild Livingston, 1996, 1193—1246.
10. Grether J.R., Nelson K.B. — Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight — JAMA, 1997, 278:207—211.
11. Цинзерлинг А.В., Глуховец Н.Г. — Проведение расширенных патологоанатомических исследований плодов и последов при поздних самопроизвольных выкидышах — Рос.вест.перинатол.и педиатр., 1994, 39, 2, с.8—10.
12. Rigel K., Roos R. — Epidemiologie — В кн.: Fetale und neonatale Infektionen — Hippokrates, Verlag Stuttgart, 1991, 30—34.
13. Kimberlin D.F., Andrews W.W. — Bacterial vaginosis: association with adverse pregnancy outcome — Semin. in PerinatoL, 1998,22,4,242—250. 14.Seo K., McGregor J.A., French J. — Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection — Obstet.GynecoL, 1992, 79, 75—80.

15. Gibbs R.S., Romero R., Hiller S.L. et al. — A review of premature birth and subclinical infection — Am.J.Obstet.GynecoL, 1992, 166,1515—1528.

16. Zilow E.P., Hanck W., Linderkamp O., Zilow G. — Alternative pathway activation of the complements system in preterm infants with early unset infection — Pediatr. Res., 1997

17. Сидельникова В.М., Бурлев В.А., Бубнова Н.И., Балика Ю.Д., Сухих Г.Т., Демидова Е.М. — Невынашивание беременности — Акуш.гинек., 1994, 4, 14—20.

18. Сидельникова В.М., Дадальян Л.Г., Ванько Л.В., Сухих Г.Т. — Цитомегаловирусная инфекция у пациенток с привычным невынашиванием беременности — Акуш.гинек., 1996, 4, 21—24.

19. Miler J., Traskalova-Hogenova H., Borte M. — Reining des Im-munsystems — В кн.: Fetale und neonatale Infektionen. Heraus-gegeben von W.Handrick, R. Roos, W.Braun — Hippokrates, 1991,8.18—23.

20. Wilson C.B. — Developmental immunology and role of host defenses in neonatal susceptibility — in Remington S., Klein J.O. (eds.): Infections diseases of the fetus and newbom infants. Philadelphia. P.A. Sanders, 1990,17—67.

21. Korones S.B. — High-risk newbom infants — The C.V. Mosby Company St.Louis, Toronto, 1986.

22. Kemp A.S., Campbell D.E. — The neonatal immune system — Semin.NeonatoL, 1996, 1, 67—75.

2) Инфекционно-воспалительные заболевания центральной нервной системы у новорожденных детей

Менингиты у новорожденных детей

Под термином «менингит» подразумевается группа заболеваний, при которых в патологический процесс вовлекаются мозговые оболочки головного и спинного мозга. В зависимости от фактора, вызвавшего менингит, выделяют бактериальные, вирусные, грибковые, токсические и др. виды менингитов. В то же время согласно существующей классификации менингиты *могут быть* первичными и вторичными.

Первичные менингиты могут быть вызваны, например, такими вирусами как Коксаки и ECHO. При вторичных менингитах предполагается наличие в организме первичного (инфекционного или септического) очага, на фоне которого возникает гнойный или серозный менингит (1,2).

Бактериальные менингиты

Менингиты у новорожденных чаще всего являются следствием септицемии. Сепсис и менингит, вызванный стрептококком группы В, встречается с частотой 1—3:1000 живорожденных детей. Особенно уязвимы недоношенные дети. Заражение происходит до или во время родов, а также на первой неделе жизни при реанимационных инструментальных воздействиях. Смертность колеблется от 20 до 50%. Основным аргументом в пользу бактериального менингита является обнаружение в спинномозговой жидкости микроорганизмов, наличие цитоза (до 10 000 мм^3) и повышенного содержания белка.

В качестве возбудителя менингита могут быть стафилококки, энтерококки, грамнегативные энтеробактерии (клебсиелла, Entero-bacter, Serratia Sp, Listeria monocytogenes, а также E.Coli, стрептококк группы В и реже Neisseria meningitides, Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae и др.). За последние 50 лет бактерии, ответственные за неонатальный сепсис и менингит, *стали* иными. Наиболее часто возбудителями менингита у новорожденных оказываются b.E.Coli и стрептококк группы В (около 70%), L- monocytogenes (5%), остальные (25%) составляет различные грамотрицательные организмы. Среди них Citobacter выявляется как частично вирулентный патоген.

Колиформные организмы, как известно, являются нормальной флорой родового канала и в течение последних 50 лет определяются в 24—50% случаев неонатального менингита. Инфицирование новорожденных обычно происходит в течение родов. Для новорожденных выделяют два фактора риска, которые имеют высокую корреляцию с заболеваемостью сепсисом и менингитом. К ним относятся низкая масса тела при рождении и материнская инфекция (3, 4, 5, 6). Повышенная уязвимость недоношенных детей обусловлена респираторными нарушениями, частотой осложнений, возникающих в течение родов, методами родоразрешения и повышенной необходимостью использования инструментов (пупочный катетер, эндотрахеальное интубирование и др.). Опасность, исходящая от матерей, связана с передачей инфекции [гипертермия, преждевременный (> 24 часов) разрыв плодного пузыря и др. (6, 7).

При неонатальном бактериальном менингите патологический процесс вовлекаются не только оболочки мозга, но и сама нервная ткань. На основании мозга и на его конвекситальной поверхности скапливается воспалительный экссудат. В остром периоде мозг оказывается гиперемированным и отечным, желудочки мозга в связи с этим предстают очень узкими. Часто возникают явления гидроцефалии, и тогда желудочки мозга увеличиваются в своих размерах. Вентрикулит особенно часто обнаруживается на аутопсии. В первую неделю болезни полиморфноядерный лейкоцитоз является преобладающим в субарахноидальном пространстве и желудочковой системе. В экссудате в течение 2—3 недель доминируют макрофаги, гистиоциты и лимфоциты. *Васкулит* является *общим признаком* для сосудов головного мозга. Более того, у ряда новорожденных могут быть тромбозы и обширные мозговые инфаркты. Глиальная реакция обычно обнаруживается в зонах, прилегающих к воспалительному экссудату, а диффузная энцефалопатия характеризуется кариорексисом и потерей нейронов. При энтеробактериальном менингите особенно часто встречаются геморрагические церебральные некрозы (8).

В клинической картине обычно обнаруживаются не только общие симптомы в виде гипервозбудимости, гипертермии, сниженного аппетита, рвоты, респираторных расстройств и др., но и такие неврологические нарушения как *судороги,* параличи различных черепных нервов, локальные неврологические знаки, аномальный рефлекс Моро и др. Выбухающий родничок и ригидность шейных мышц появляется несколько позже (1).

Основным аргументом в пользу бактериального менингита является обнаружение в СМЖ микроорганизмов. Количество и тип клеток, а также концентрация белка у больных новорожденных резко отличается от здоровых. Так, у новорожденных из группы высокого риска, но без очевидного менингита бактериальной или вирусной природы количество клеток в СМЖ составляет 8,4 в мм^3 с колебаниями *от 0 до 32 кл/мм^3. В 60% случаев речь идет о полиморфноядерных лейкоцитах.* Концентрация белка у доношенных новорожденных колеблется в пределах

20—170Mg/dl, в среднем 90 Mg/dl. Белок в СМЖ у недоношенных детей колеблется от 65 до 150 Mg/dl в течение первых 2-х недель. В то же время у новорожденных с бактериальным менингитом количество клеток в СМЖ может достигать 10 000 и более кл/мм^3. Однако следует иметь в виду, что в ряде случаев количество клеток может не превышать норму (!). Концентрация белка обычно выше нормы или в пределах возрастной нормы. Весьма демонстративным оказывается то, что концентрация глюкозы в СМЖ бывает в 2 раза меньше, чем в крови (!).

В лечении бактериального неонатального менингита используются такие антибиотики как ампициллин и аминогликозиды. Хлорамфеникол предлочитают назначать потому, что он хорошо проникает в СМЖ. При этом возможна комбинация ампициллина и хлорамфеникола. Тем не менее, удовлетворяющий результат этой терапии может быть не всегда. Это объясняют тем, что аминогликозиды плохо проникают в СМЖ даже при увеличении их концентрации. В настоящее время ситуация несколько улучшилась в связи с появлением цефалоспоринов третьего поколения (цефотаксим, моксалактам, цефтриксон, цефоперазон, цефтазидим и цефзулодин). С их применением становится возможным достичь желаемой концентрации. К тому же их антибактериальное действие в 100 раз выше, чем, например, ампициллина. При достижении высокой концентрации в СМЖ возбудитель элиминируется.

Лечение цефалоспорином при неонатальных менингитах проводится в более высоких дозах, чем при сепсисе. Он рекомендуется в дозе 50 мг/кг/день трижды в течение суток. Цефотаксим оказывается более эффективен при менингитах, вызванных E.Coli, B-стрептококком и клебсиелой. Листериозный менингит лечится ампициллином (300—400 мг/кг/сутки), а также рифамицином. Продолжительность антибактериальной терапии определяется по клиническому эффекту, однако, не менее 3 недель.

Антибиотики, рекомендуемые для лечения менингитов
(по G.M. Fenichel, 1990)

Антибиотики	Возраст новорожденного			
	0—7 дней		8—28 дней	
Ампициллин	100—150 мг/кг	через 12 час.	150—200 мг/кг	через 8 час.
Cefotaxime	100 мг/кг	-»-	150 мг/кг	-»-
Ceftazidime	50 мг/кг	-»-	90 мг/кг	-»-
Chloramphenicol	25 мг/кг	через 24 час.	50 мг/кг	-»-
Gentamycin	5 мг/кг	через 12 час.	7,5 мг/кг	-»-
Kanamycin	15—20 мг/кг	-»-	20—30 мг/кг	-»-
Penicillin G	100—150 000 ед/кг	-»-	150—200 000 ед/кг	-»-
Tobramycin	4 мг/кг	-»-	6 мг/кг	-»-
Vancomycin	20 мг/кг	-»-	30 мг/кг	-»-

В качестве контроля используется люмбальная пункция, первая пункция проводится спустя 24—48 часов после начала антибактериальной терапии.

Летальность при бактериальном неонатальном менингите достигает 30%. На аутопсии обнаруживаемые изменения носят неоднозначный характер и зависят от продолжительности жизни ребенка. У детей, умерших в первые сутки жизни, выявляется лишь гиперемия мозговых оболочек. После 2-го дня и позже

обнаруживают не только менингит, но также плексит и вентрикулит. В патологический процесс включаются сосуды, что проявляется в виде васкулита. Гнойный экссудат окутывает мозговые гемисферы. При менингитах, вызванных грамотрицательными бактериями (особенно Citobacter diversus и Proteus) нередко обнаруживают гемморагические некрозы мозговой ткани с разжижением мозгового вещества. Среди новорожденных с менингитом, вызванным Citobacter, в 77% возникает абсцесс головного мозга во фронтальной области. Эти абсцессы нередко носят множественный характер и могут достигать больших размеров. Они не имеют капсулы и поэтому не подлежат хирургическому лечению. При листериозном менингите множественные узлы находят в варолиевом мосту и в продолговатом мозге. Длительно текущий вентрикулит и плексит ведет обычно к гидроцефалии.

У оставшихся в живых детей часто возникают неврологические осложнения в виде церебральных парезов, умственной отсталости, судорог, нарушений слуха.

Основной профилактикой неонатального менингита является предупреждение возникновения сепсиса.

Менингит, вызываемый стрептококками группы В

Неонатальные инфекции, возникающие в первые 7 дня жизни, в 40% случаев обусловлены стрептококками группы В. Выделяют две формы заболевания с ранней и поздней манифестацией. Для ранней формы свойственны молниеносное течение и высокая летальность. При поздней форме - более медленное и постепенное нарастание симптомов.

Наиболее тяжелое течение свойственно заболеваниям с ранней манифестацией, сразу же после рождения. Инфицированный внутриутробно или во время родов ребенок находится обычно в очень тяжелом и нередко критическом состоянии. В клинической картине преобладают общие симптомы: рвота, диарея, желтуха, апноэ, гипо- или гипертермия, судороги, РДС. При низкой оценке по шкале Апгар возникает предположение о последствии перенесенной тяжелой асфиксии или травмы. Признаки менингита появляются быстро и прогрессируют (малоподвижность, резкая бледность кожных покровов, клонико-тонические судороги). Молниеносный характер течения приводит к летальному исходу в течение 24—48 часов. На секции обнаруживается отек и набухание мозга.

Для поздней формы (10 дней — 8 недель после рождения) основным клиническим признаком является менингит. Первые симптомы неблагополучия носят общий характер и проявляются в кратком повышении температуры, отсутствии аппетита, вялом сосании, беспокойстве и гиперестезии. Полная картина менингита с напряженным родничком, лихорадкой, летаргией вплоть до комы и клонико-тоническими судорогами развивается постепенно, не так молниеносно, как при ранней форме. Летальность также не менее 25% (9).

Первоначальным резервуаром В-стрептококков является нормальная микрофлора кишечника матери. При ранних формах менингита у новорожденных В-стрептококки происходят из ректо-вагинальной флоры женщин, без клинических проявлений болезни. Обнаруживаемые бактерии у матери и ребенка обычно имеют сходный серотип. При частой смене половых партнеров происходит увеличение степени микробной колонизации В-стрептококками. Существует тесная взаимосвязь между уровнем микробной колонизации матери и ее новорожденного ребенка (10). Чем интенсивнее и чем более стабильно заселено В-стрептококками влагалище

матери, тем чаще обнаруживается микробная колонизация ребенка. Частота инфицирования новорожденного при естественном родоразрешении беременной женщины может достигать 50—60%. Однако риск заболевания доношенного и зрелого новорожденного все-таки не превышает 0,5—1%. Для недоношенных (!) степень риска возрастает до 15—20—40%, а при крайней незрелости (<28 недель гестации) — до 100%. Таким образом, высокая микробная колонизация родовых путей матери *весьма редко* вызывает В-стрептококковую инфекцию у новорожденных. Возбудитель должен для этого преодолеть барьеры кожи и слизистой оболочки. Поврежденная при интенсивной терапии (интубация, искусственная вентиляция легких, отсасывание слизи, катетеризация и др.) кожа или слизистые в ряде случаев могут ускорять инвазию возбудителей. В-стрептококки, попадая в кровеносное русло ребенка, способствуют возникновению гранулоцитопении, особенно характерной для молниеносно протекающей формы менингита.

При обнаружении у беременной женщины признаков инфицирования основным аргументом в диагностике инфекции является выявление В-стрептококков в культурах крови, ликворе и в моче, полученной из мочевого пузыря. Обнаружение стрептококков группы В в мазках с кожи и слизистых, с пуповины и др. первично могут свидетельствовать лишь о колонизации. Лечение же назначается при наличии конкретных клинических проявлений (11).

При проведении терапии следует иметь в виду, что стрептококки чувствительны ко всем В-лактамовым антибиотикам и резистентны к аминогликозидам. Новорожденных при В-стрептококковых инфекциях рекомендуется лечить пенициллином (300 000 м.ед./кг/сутки, 4—6 раз в день) или ампициллином (200 мг/сутки 3 раза в день) в комбинации с гентамицином в течение 5 дней. При В-стрептококковом менингите дозы В-лактамовых антибиотиков удваивают. Общая продолжительность антибиотикотерапии подтвержденного сепсиса обычно составляет 10 дней, а менингита — 14 дней (критерием отмены является стерильность ликвора).

Существует мнение, что при адекватном наблюдении за беременными женщинами и новорожденными, а также при ранней терапии В-стрептококковой инфекции (12), летальность новорожденных может быть сведена к нулю. Приводимые нередко в литературе уровни летальности в 10—20% и более могут свидетельствовать о *недостаточном* перинатальном контроле за матерью и ребенком (13). Относительно прогноза менингита при поздней форме заболевания известно, что очень высока смертность, а у оставшихся в живых детей в ходе постнатального развития обнаруживаются выраженные неврологические расстройства в виде ДЦП, гидроцефалии и умственной отсталости.

В качестве профилактики рекомендуется лечение беременных перед наступлением родовой деятельности (14). При этом частота больных детей, инфицированных В-стрептококками, заметно снижается. Уменьшения микробной колонизации влагалища удается добиться при назначении ампициллина в дозе 2 г/сутки, 3 раза в день. Риск заболевания для ребенка увеличивается при преждевременном разрыве плодного пузыря, преждевременных родах и симптомах воспаления у матери (лихорадка в родах, лейкоцитоз и др.).

Менингит, вызываемый Listeria monocytogenes

Наиболее тяжелой, классической формой врожденного листериоза является granulomatosis infantiseptica, для которой характерен: сепсис, менингит, гепатит, пневмония и розеолоподобная сыпь на коже. Смертность достигает 30-50%.

Возбудителем заболевания являются грамположительные палочковидные бактерии Listeria monocytogenes, которые в состоянии преодолевать при беременности плацентарный барьер и вызывать инфекцию, угрожающую плоду.

Листерии могут содержаться во многих продуктах питания, особенно не подвергшихся термической обработке (мясо, мясные продукты, молоко, мягкий сыр, колбасы, овощи и др.). Из желудочно-кишечного тракта они проникают во все органы и ткани. Диссеминирование зависит от дозы и вирулентности бактерий, а также от состояния защитных сил организма человека. Считается, что при беременности снижается клеточный иммунитет и может возникать повышенное инфекционное предрасположение в отношении листерий. Носителями листериоза являются около 30% взрослых.

Клиника листериоза у беременных женщин лишена специфических симптомов. Обычно это расценивается как короткое лихорадочное состояние, не вызывающее большого беспокойства и необходимости лечиться. Заражение сопровождается бактериемией, причем бактерии попадают в плаценту. Инвазия может происходить двояко: либо возбудитель, преодолев клеточный барьер, попадает из материнского в плодовый кровоток, либо в результате возникшего плацентита происходит вторичное заражение спустя несколько дней. Последний вариант, видимо, встречается более часто. Выделяют две формы внутриматочного листериоза. Одна форма связывается с септическим распространением инфекционного процесса. Для нее свойственны лихорадка, озноб, головные боли, боли в спине и в животе, ринит и фарингит (часто расцениваемые как «грипп»), пиелонефрит и др. При другой форме внутриматочного листериоза, обусловленного восходящей инфекцией, основными симптомами являются лихорадка, метроррагии, бели, преждевременные родовые схватки. Исход беременности зависит от срока гестации: выкидыши, мертворождения, преждевременные роды. Естественно, что инфицирование ребенка может происходить и в родах, когда контаминированы родовые пути.

При классической форме листериоза у новорожденных ранняя «атака», возникающая в первые пять дней жизни, часто заканчивается смертельным исходом. На аутопсии обнаруживают гистиоцитарные гранулемы в печени, селезенке, надпочечниках и в слизистой кишечника. При микроскопическом исследовании гранулем определяются листерии. При поздней «атаке» инфекции (в течение первых четырех недель жизни) прогноз более благоприятен. Однако возможны неврологические нарушения, в том числе и гидроцефалия. В целом при врожденном листериозе, который встречается не часто, летальность новорожденных достигает 30-50%.

Листериоз у беременных женщин диагностируется редко из-за отсутствия специфических симптомов. Однако, когда речь идет о внутриматочной инфекции, акушер должен иметь в виду и листериоз. Настораживать могут окрашенные околоплодные воды, макроскопическое обнаружение на плаценте абсцессов и некротических очагов, при микроскопическом исследовании — наличие грамположительных палочковидных бактерий. Прямым доказательством L.monocytogenes является ее выявление в культуре ликвора, крови и мекония новорожденного. Выявление антител в сыворотке крови считается бесполезным и чаще всего вносит только путаницу. Скорее решающую роль имеет клеточная иммунная реакция, реализуемая CD4-позитивными Т-клетками хелперами и еще в большей степени CD8-позитивными цитотоксическими Т-лимфоцитами (8).

Терапия листериоза основана на том, что листерии практически всегда чувствительны к обычным антибиотикам. Наиболее эффективна комбинация

ампициллина (250—400 мг/кг/день) с гентамицином (275 мг/кг/день) в течение 3—4 недель. Однако несмотря на антимикробную терапию летальность новорожденных остается высокой. Профилактика сводится к гигиеническим рекомендациям. Прививки против листериоза не существует.

Мозговой абсцесс

У новорожденных абсцесс мозга встречается редко и является следствием септицемии. В качестве возбудителей могут быть грамотрицательные микробы (Citobacter diversus, Proteus mirabilis) и грамположительные (S.Aureus, стрептококки). На мозговой абсцесс указывают такие фокальные неврологические симптомы как парезы, застойный сосок зрительного нерва, рвота, судороги, гипертермия и лейкоцитоз. Однако неврологические симптомы могут быть незначительными, если абсцесс располагается фронтально. При люмбальной пункции цитоз, а также концентрация белка и глюкозы в СМЖ может быть в пределах нормы. Тем не менее, возможны изменения, свойственные менингиту. Возбудитель может быть выделен при исследовании содержимого абсцесса при его пункции. А также в культуре крови. Убедительным доказательством являются нейросонографические данные, результаты компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Чаще всего основным методом лечения является хирургический. В ряде случаев используется антибактериальная терапия. Подбор антибиотика производится с учетом возбудителя, как и при менингитах. Предпочтение отдается хлорамфениколу (20 мг/кг/день 3 раза в сутки) в комбинации с цефалоспорином третьего поколения (например, цефотаксим по 150—200 мг/кг/день 3 раза в сутки). Прогноз зависит от локализации абсцесса и его доступности для хирургического лечения. Летальность остается высокой, хотя в ряде случаев прогноз может оказаться благоприятным. У выживших детей неврологические расстройства отмечаются часто (6).

Энцефалит у новорожденных

Энцефалит у новорожденных встречается крайне редко, и обычно он бывает спутником вирусной инфекции или врожденного токсоплазмоза. Среди вирусов, вызывающих энцефалит, следующие: вирус Эпштейна-Бара, арбо- и энтеровирусы (Коксаки-, ЭХО-, полиовирусы), краснушный, коревой, гриппа, ветряной оспы, вирус простого герпеса тип 2. В клинической картине на первый план выступают общие симптомы: лихорадка, рвота, кома, судороги, парезы и параличи, внутричерепная гипертензия, гипорефлексия и др. В спинномозговой жидкости общий плеоцитоз (более 1000 кл/мм^3) с преобладанием лимфоцитов, повышение белка, концентрация глюкозы может быть нормальной или сниженной. Высокий титр антител в СМЖ, а также в сыворотке крови позволяет заподозрить вирусный энцефалит. Иногда в СМЖ бывает повышена концентрация IgM. ЭЭГ, КТ и МРТ могут в ряде случаев выявлять очаговые и генерализованные изменения. Основным средством лечения является ацикловир в тех случаях, когда энцефалит вызван герпесвирусами (ВПГ и ветряной оспы). В остальных ситуациях терапия симптоматическая. Иногда интерферон оказывает благоприятное влияние, но эффект его действия остается неясным. К симптоматической терапии относится фенобарбитал, лазикс и др. (8).

Литература

1. Baley J.E. — Viral infections — В кн.: Neonatal-Perinatal med-cine. Eds. A.A. Fanaroff, RJ.Martm. The C.V.Mosby Company StLouis, 1987, 799—817.
2. Feigen R.D., Abramson S.L., Edwards M.S. — Infections in the fetus and neonate — В кн.: Neonatal-Perinatal Medicine. Fourth. Ed.by A.F.Fanaroff, R. J.Martin, 1987, 763—799.
3. Gandy G.M., Roberton N.R.C. — Lecture notes on neonatology — Blackwell Scintific Publications, 1987.
4. Levene m.J., Tudehope D., Thearle J. — Essentials of neonatal medicine — Blackwell Scintific Publications, 1987.
5. Kacica m.A., Horgan M.J., Ochoa L. et al. — Prevention of gram-positive sepsis in neonates weighing less than 1500 grams — J.Pediatr., 1994, 125,253—258.
6. Wolach B. — Neonatal sepsis: pathogenesis and supportive therapy — Seminar.Perinatol., 1997, 21, 1, 28—38.
7. Greenough A. — Bacterial sepsis and meningitis — Semi-nar.Neonatol., 1996, 1, 147—159.
8. Fenichel G.M. — Neonatal neurology — Churchill Livingstone, N.w York, 1990.
9. Edwards M.S. — Long-term sequelae of group B-streptococcal meningitis in infant-J.Pediatr., 1985, 106, 717—721. IO.McKenna D.S., Jam[illegible] I.D. — Group B Streptococcal Infections — Seminar.Perinatol., 1998, 22, 4, 267—276. 11. Katz V.L. — Management of group B Streptococcal disease in pregnancy — Clin.Obstet. GynecoL, 1993, 36, 832—842.
12. Backer C.J. — Group B streptococcal infections — Clin. Perinatol., 1997, 24, 59—70.
13. Anonymous ACOC Committee Opinion: — Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns — in Washington D.C.: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1996.
14. H.Rouse D.J., Goldenberg R.L., Cliv[illegible] et al. — Strategies for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal Sepsis: A decision analysis — Obstet. GynecoL, 1994, 83, 483—494.

3) TORCH-синдром (токсоплазмоз, цитомегалия, краснуха, герпес)

Пренатальный токсоплазмоз

(Чаще наличие общих симптомов: синдром угнетения, внутричерепная гипертензия, мышечная гипотония, энцефалит, судороги. Реже встречается классическая триада: гидроцефалия, хориоретинит, внутримозговые кальцификаты, задержка психомоторного развития).

Пренатальная инфекция плода наступает только при первичном инфицировании беременной женщины. Для иммунокомпетентных женщин, уже имевших ребенка с пренатальным токсоплазмозом, повторной опасности не существует. Заболевание у беременных протекает без каких-либо специфических симптомов и напоминает простудное недомогание. При первичном токсоплазмозе возбудитель (Toxoplasma gondll) проходит через плаценту и попадает в фетальный кровоток. Количество инфицированных плодов нарастает по мере увеличения сроков гестации: в первом триместре не более 25%, во втором — не более 54%, а в третьем — 65%. Поэтому пренатальный токсоплазмоз не вызывает эмбрио-

патий, а только — фетопатии, т.к. массивная паразитемия наступает лишь во II—III триместрах. Риск возникновения инфекции в течение всей беременности для серонегативных женщин составляет около 1%. При инфицировании плода на ранних стадиях развития, что бывает крайне редко (0,3%) и только при генерализованной инфекции, беременность завершается самопроизвольным выкидышем или абортом на 20 неделе гестации. На секции обнаруживаются признаки энцефалита, гидроцефалии, асцита, гепатоза и др.

Врожденный токсоплазмоз у новорожденных

Частота врожденного токсоплазмоза среди новорожденных детей колеблется от 1: 3 000 до 1: 10 000 живорожденных. Это свидетельствует о том, что врожденный токсоплазмоз с явной и характерной клинической симптоматикой встречается в неонатальной клинике не так часто. Однако истинная частота пренатального токсоплазмоза и его последствий может быть определена лишь при проведении массового скрининга с серологическим контролем. При гематогенном заражении токсоплазмозом у плода возникает генерализованная форма, что у новорожденного проявляется интерстициальным гепатитом, миокардитом и пневмонией. Клиническая картина в значительной мере зависит от времени возникновения заболевания. Патологический процесс может завершиться в рамках внутриутробной жизни или переместиться и на постнатальный период. В зависимости от этого врач может встретиться с генерализованной инфекцией и цветущим энцефалитом, с субклинической инфекцией или (что бывает чаще) с постэнцефалическими симптомами повреждения. Клиническая симптоматика у новорожденных резко отличается от хорошо известных проявлений токсоплазмоза у детей более старших возрастных групп (1, 2). Вместо классической триады (гидроцефалия, хориоретинит и внутримозговые кальцификаты) у них на первый план выступают общие симптомы резкого угнетения нервной системы, повышения внутричерепного давления, мышечной гипотонии и судорог. Только немногие дети (5%) бывают с тяжелыми системными заболеваниями, когда низкая масса тела сочетается с гепатоспленомегалией, тромбоцитопенией, пурпурой, пневмонией и желтухой (3). Относительно редко рождаются дети с грубой неврологической симптоматикой: энцефалит, начинающаяся гидроцефалия, микрофтальмия и хориоретинит. Эти симптомы достигают своего апогея в возрасте 4—7 лет и старше. К ним присоединяются умственная отсталость и глухота. Выживаемость новорожденных и их последующее развитие находится в прямой зависимости от выраженности патологических изменений. Особенно часто они касаются васкулярных и периваскулярных нарушений. Патоморфологи утверждают, что у этих детей чаще всего обнаруживается ***периваскулярное воспаление.*** Кровеносные сосуды бывают окружены большим количеством лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов. Периваскулярные нарушения обнаруживаются в менингеальных оболочках, в тканях мозга, в церебральной коре, базальных ганглиях, в перивентрикулярной области и в спинном мозге. Глиальные узлы обычно формируются вокруг кровеносных сосудов мозга. В последующем происходит их некротизация и затем образование кист и очагов кальцификации. В зонах воспаления часто обнаруживаются паразиты. Постоянным спутником токсоплазмоза является эпендимит, который может вести к облитерации сильвиева водопровода и развитию гидроцефалии. Периваскулярное воспаление во внутренних слоях сетчатой оболочки глаза способствует возникновению хориоретинита.

Классическая триада: гидроцефалия, хориоретинит и внутричерепные кальцификаты более характерны для детей и взрослых и необязательны для новорожденных. Клиническая симптоматика врожденного токсоплазмоза имеет сходство с другими внутриутробными инфекциями, т.е. неспецифична. В тех же случаях, когда имеется тяжелое повреждение, в патологический процесс вовлечены многие органы и системы. Неврологические дисфункциональные расстройства ярко выражены и сопровождаются комой, мышечной гипотонией или адинамией, судорогами, внутричерепной гипертензией. В этих ситуациях на нейросонограммах могут выявляться кальцификаты, что всегда (!) свидетельствует о плохом прогнозе. Наряду с этим может наблюдаться гипертермия, макулопапулезная сыпь, гепатоспленомегалия, желтуха и тромбоцитопения. В спинномозговой жидкости отмечается очень высокая концентрация белка, ксантохромия. Мононуклеарный плеоцитоз особенно часто обнаруживается при субклиническом течении инфекции. Клиника врожденного токсоплазмоза становится специфичной в процессе постнатального развития, когда на первый план выступают симптомы поражения нервной системы, зрения и слуха: микрофтальмия, гидроцефалия, кальцификаты в мозговой ткани, хориоретинит, задержка психомоторного развития (IQ — ниже 7 ед), глухота у старших детей.

Диагностика токсоплазмоза

Диагностика токсоплазмоза у беременных

Особые трудности представляют формы с субклиническим течением или же при наличии общих неспецифических симптомов. Предпочтение отдается исключительно серологическим исследованиям. В пренатальной диагностике пытаются использовать кордоцентез с последующей ПЦР-диагностикой. Однако следует иметь в виду, что на ранних сроках беременности серологические данные даже у заболевшей женщины могут быть негативными, т.к. возбудитель еще не достигает плода. Наиболее достоверны сведения, полученные при кордоцентезе на 16 неделе гестации (4, 5, 6).

Диагностика токсоплазмоза у новорожденных

При обследовании новорожденного основным аргументом для диагноза токсоплазмоза также являются лабораторные данные с обнаружением возбудителя в крови, ликворе и тканях (например, в плаценте). Паразиты могут быть определены и в гистологических срезах или в мазках с помощью непрямой флуоресцентной или пероксидазантипероксидазной техники. Возможно также использование внутрикожного теста с токсоплазмином, являющегося экстрактом из токсоплазмы матери. При позитивной реакции при введении 0,1—0,2 мл в разведении 1:2000 возникает покраснение размером не менее 10 мм. В процессе клинического исследования особое значение придается оценке состояния глазного дна, люмбальной пункции, нейросонографии или компьютерной томографии (7, 8, 9). При исследовании спинномозговой жидкости возможно обнаружение 100—300 лейкоцитов в 1 мкл и высокая концентрация белка (1000 — 2000 мг%).

Принципы лечения токсоплазмоза

Лечение токсоплазмоза у беременных

Лечение беременной женщины антибиотиками начинается немедленно как в случаях диагностированного токсоплазмоза, так и при возникновении обосно-

ванного подозрения. Однако отсутствие объективных сведений об инфицированности плода ставят перед врачом довольно сложную задачу в определении интенсивности и продолжительности антибактериальной терапии. В связи с этим существуют рекомендации, согласно которым при подозрении на токсоплазмоз лечение беременных женщин проводится по следующей схеме: до конца 15-й недели беременности назначается спирамицин, с 16-й недели — в течение не менее 4-х недель терапия пириметамином и сульфадиазином под защитой фолиевой кислоты. Назначение спирамицина на ранних сроках беременности связано с тем, что он обладает хорошей переносимостью и отсутствием тератогенного эффекта. Механизм его действия обусловлен накоплением в плаценте и созданием антибактериального барьера, препятствующего переходу возбудителя токсоплазмоза к плоду.

Назначение пириметамина связано с тем, что в сочетании с сульфадиазином он легко проходит плацентарный барьер и обладает высоким антипаразитарным действием. Лечение острого токсоплазмоза проводится в течение 30 дней. Спирамицин назначается по 3 г в день (2 таблетки по 0,5 г 3 раза в день) до конца 15 недели. Сульфадиазин 4 г (1 г 4 раза в день) или по 2 таблетки (500 мг) 4 раза в день с 16 недели беременности. Пириметазин в первый день лечения дается по 50 мг (2 таблетки), затем 25 мг в день (одна таблетка). Курс лечения сульфадиазином и пириметазином составляет не менее 4-х недель.

Следует иметь в виду, что все эти медикаменты на размножающегося паразита действуют только в острой фазе инфекции. Лечение спирамицином беременной женщины не требует специального лабораторного контроля. При лечении пириметазином и сульфадиазином необходим еженедельный контроль за кровью и мочой. При своевременно диагностированном и леченном токсоплазмозе беременных значительно реже наступает инфицирование и поражение плода. Так, у беременных женщин с нелеченым токсоплазмозом количество инфицированных плодов в первом триместре достигает 25%, во втором — 54%, в третьем — 65% (в среднем — 55%). У беременных женщин с леченным токсоплазмозом количество инфицированных плодов значительно меньше: в первом триместре — 3—8%, во втором — 13—19%, в третьем — 33—44% (в среднем 6—19%).

Относительно частоты пострадавших в процессе внутриутробного развития детей статистика такова:

- У беременных женщин с нелеченным токсоплазмозом дети с тяжелыми формами врожденного токсоплазмоза (с умственной отсталостью, хориоретинитом и др.) достигают 5%, со средне-тяжелыми — 9%;
- У леченных во время беременности женщин дети с тяжелыми формами составляют 2%, а со средне-тяжелыми — 3% (5,10,11).

Лечение новорожденных

Для новорожденных с клиникой очевидного токсоплазмоза рекомендуется 21-дневный курс лечения пириметамином из расчета 0,5 мг/кг орально каждые 12 часов после двойной обычной дозы в первый день приема. В связи с тем, что пириметамин является антагонистом фолиевой кислоты, она дополнительно назначается по 0,1 мг/кг/день. Сульфадиазин дается орально каждые 12 часов. Суточная доза составляет 50 мг/кг. Пириметамин и сульфадиазин являются синергически действующими лекарствами, и каждое средство усиливает другое. В том случае, если у новорожденного наблюдается тяжелое генерализованное воспаление (хориоретинит и высокая концентрация белка в

спинномозговой жидкости), то назначается преднизолон из расчета 1—2 мг/кг/день как дополнение к антибактериальной терапии. Каждые 3 или 4 месяца в течение первого года жизни рекомендуется повторять 21-дневный курс пириметамина и сульфадиазина. В интервалах, когда не применяется пириметамин и сульфадиазин, назначается для орального приема спирамицин по 100 мг/кг/день в течение 30—45 дней (8,11, 12, 13, 14, 15).

Исход заболевания у новорожденных

При врожденном токсоплазмозе исход различен. Для тяжелых форм прогноз крайне плох: большая часть (90%) пациентов резко отстают в психомоторном развитии, имеют судорожные состояния (> 80%) и церебральные параличи (>70%). В тех же случаях, когда у новорожденных серологически инфекция доказана, но отсутствуют клинические симптомы, в последующем развитие может протекать более благоприятно: около 80% детей не имеют неврологических расстройств, а у остальных 20% неврологические отклонения наступают в возрасте 3—12 мес. жизни. Однако в последующем у 85% развивается хориоретинит с односторонней или двусторонней слепотой (33%). Тяжелые осложнения токсоплазменной инфекции особенно очевидны у другой категории детей, матери которых во время беременности имели антитела к токсоплазмозу. Среди их потомства особенно часто возникала глухота (до 100%), микроцефалия (до 60%) и умственная недостаточность (до 30%). Более того, выражается сомнение, в какой степени рекомендуемое лечение предупреждает от неврологических расстройств детей более старших возрастных групп.

Профилактика сводится к активному санитарному просвещению. Женщинам рекомендуется использовать в диете хорошо проваренное или прожаренное мясо и колбасные изделия. Тщательно мыть овощи и фрукты, а перед едой — руки. При наличии домашних животных кормить их консервированным или сухим кормом, ящик для кала ежедневно обрабатывать кипятком. При обнаружении припухания лимфатических узлов или появлении гриппозных симптомов обращаться к врачу (серологический контроль I).

Литература

1. Simon C. — Toxoplasmose des Neugeborenen. In.: Shah P.M. Stille W. (eds). — Infektionen durch Toxoplasma gondii S.M.Verlagsges, Grafelfing, 1992, 44—52.
2. Lynfield R., Eaton R.B. — Teratogen update: congenital toxo-plasmosis. — Teratology, 1995, 52, 176—180.
3. Remington J.S., Desmonts G. — Toxoplasmosis in infections diseases of the fetus and newborn Infant — Remington J.S., Klein J.O. (eds). — Saunders, Philadelphia, 1990, 89—195.
4. Sever J.L., Ellenberg J.H., Ley A.C. et al. — Toxoplasmosis`Maternal and pediatrie findings in 23 000 pregnancies — Pediatrics, 1988, 82: 181—192.
5. Daffos F., Forestier F., Capella-Pavlovsky M. — Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis — N.Engl.J.Med., 1998, 318, 271—275.
6. Wong S.Y., Remington J.S. — Toxoplasmosis in pregnancy — Clin.Infact.Dis., 1994, 18, 853—862.
7. *Padelt H. — Erfahrungen mit einem Screening-Program «Konnatale Toxoplasmose» in Ost-*Berlin — Dt.Kongreb fur In-fektions-und Tropenmedizin, Berlin, 21—23.3, 1991.

8. Padelt H. — Therapie der pranatalen Toxoplasmainfektion. I. Jahrestagg der Ges. FJPadiatr.Infektiologic. Erlangen, 19—21.11, 1992.
9. Virkova K.,Lappalainen M., Valanne L. et al. — Radiological sings in newborns exposed to primary Toxoplasma Infection in utero — Pediatr. Radiol., 1997,27, 133—138.
10. Stray-Redersen B. — Treatment of toxoplasmosis in the pregnant mother and newborn child — Scand.J.Infect.Dis. (Suppl.), 1992, 84:23—31.
11. Beazley D.M., Egerman R.S. — Toxoplasmosis — Seminar. In perinatal., 1998, 22, 4, 332—338.
12. McLeod R.,Boyer K. et al. — Treatment of congenital toxoplasmosis — 17th International Congress of Chemotherapy, Berlin, 1991, (Abstract 1993).
13. Gucrina N.G., Hsu H.\V., Meissner C. et al. — Neonatal sero-logic screening and early treatment for congenital Toxoplasma Gondii Infection — N.Engl.J.Med., 1994, 330:1858—1863.
14. Matsui D. — Prevention, diagnosis and treatment of fetal toxoplasmosis — Clin.Perinatol., 1994, 21:675—689.
15. Boyer K.M. — Diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis — Adv. Pediatr, Infect.Dis., 1996, 11,449—457.

Цитомегаловирусная эмбриофетопатия

(пренатальная дистрофия, геморрагический синдром с тромбоцитопенической пурпурой, анемия, желтуха, гепатоспленомегалия, пневмония; позже — задержка психомоторного развития, парезы или параличи, атаксия, атрофия зрительного нерва, снижение слуха, судороги).

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) относится к широко распространенным заболеваниям и при первичном возникновении у беременных женщин может вызывать тяжелые поражения у плода и новорожденного. Риск повреждения особенно велик при заболевании матери в первую половину беременности. От 40 до 50% детей, рожденных от матерей с первичной ЦМВИ, имеют врожденную инфекцию. Однако только у 5—8% родившихся обнаруживается соответствующая клиническая симптоматика. Сродство ЦМВИ к эпителиальным и эпендимальным клеткам мозговых желудочков, кортиева органа и нейронов VIII нерва обуславливает возникновение некротических изменений и последующее обызвествление этих зон мозга. На этой основе впоследствии нередко возникает умственная отсталость, дефицит зрения и слуха.

ЦМВИ с геномом, состоящим из двуниточной ДНК, относится к группе герпесвирусов. Их всех объединяет трехступенчатый репликационный цикл и пожизненная персистенция генома после первичной инфекции с возможностью реактивирования. При ЦМВИ первичные и возвратные инфекции имеют свои различия. Первичная инфекция характеризуется обнаружением сероконверсии IgG и повышенным содержанием IgM-антител, которые обычно длительно персистируют. При возвратной инфекции IgG антитела определяются перед зачатием (1,2).

Таким образом, активация ЦМВИ приводит к регуляторным нарушениям отдельных звеньев иммунной системы, продукции интерферонов и ряду метаболических расстройств, которые не могут не отразиться на развитии плода и исходе беременности (7,8,9).

К счастью, большинство случаев первичной и повторной ЦМВИ у матерей протекает бесследно для плода, новорожденного и детей. Это связано с тем,

что при реактивации ЦМВИ, плод надежно защищают материнские антитела. При первичной инфекции (1—2% беременных женщин) может наступать фетальная и неонатальная смертность, а 0,2—1,5% детей рождаются с симптомами врожденной инфекции.

Патогенез фетальной инфекции изучен недостаточно. Предполагают, что при первичной ЦМВИ у матери внутриматочное инфицирование происходит за счет ***виремии.*** Передача инфекции от матери к плоду возможна на протяжении всей беременности. Чаще всего инфицированные лейкоциты проходят плацентарный барьер и попадают в фетальный кровоток. Другим возможным механизмом является способность вируса инфицировать плацентарную ткань и попадать в клетки амниотической жидкости. Инфицированные амниоциты проникают к плоду. При этом первичным органом, где происходит вирусная репликация, являются почки. Этот факт объясняет, почему инфицируется моча грудных детей и является постоянным резервуаром для передачи другим неинфицированным лицам. Не исключена и прямая инфицированность из эндометрия, труб, малого таза, от инфицированных сперматозоидов, а также путем восходящей инфекции из влагалища, особенно после разрыва плодного пузыря. Хотя вирус действует на протяжении всей беременности, наибольшая угроза для плода возникает в первой половине гестационного периода.

Основными путями заражения ЦМВИ являются трансплацентарный, интранатальный, контактный, воздушно-капельный и трансфузионный. Источником заражения могут быть: грудное молоко, слюна, моча, слезная жидкость, кровь, плазма, цервикальный и вагинальные секреты, сперма и пр. Из-за низкой концентрации вируса в выделениях и лабильности возбудителя для передачи инфекции необходим ***длительный*** и близкий ***бытовой*** контакт.

ЦМВИ бывает первичной и возвратной (реинфекция) даже при наличии материнских антител. Заболевание новорожденного связано с первичной инфекцией.

Цитомегаловирусная инфекция у беременных женщин

Первичная инфекция у женщин активного репродуктивного возраста составляет от 2,4 до 6%. В общей популяции беременных она колеблется от 0,7 до 4,1% (3, 4). Большая часть симптоматики носит сугубо индивидуальный характер. В течение нескольких дней отмечается повышение температуры, быстрая утомляемость, миалгии, фарингит, кашель, насморк, диарея и головная боль, мононуклеозоподобная реакция. Возможна цервикальная или генерализованная лимфоаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия. Во время беременности возможен подъем уровня печеночной трансаминазы, лимфопения с большим количеством атипичных лимфоцитов в периферическом мазке крови и тромбоцитопения.

Первичная инфекция у беременных возникает значительно реже, чем обострение хронической. Известно, что беременность ***способствует*** реактивации ЦМВИ, несмотря на материнский иммунитет. Считается, что реактивация ЦМВИ происходит, как правило, во 2-ом—3-ем триместрах.

При активации ЦМВИ у беременных женщин наступают самые разнообразные метаболические расстройства. Они касаются достоверного снижения активности трипсиноподобных протеиназ и усиления свободно-радикального окисления в сыворотке крови, изменения активности клеточных ферментов (ЛДГ, альфа-ГБДГ, ЩФ) и явлений гипероксии (повышение PO_2. и SaO_2 в капиллярной крови).

Перинатальное инфицирование новорожденных происходит прежде всего благодаря контактам ребенка с инфицированными гениталиями матери и че-

рез материнское молоко. Инкубационный период при пери- и ранней постнатальной инфекции до выделения вируса из зева и мочи составляет приблизительно 4—12 недель.

Большое значение придается пери- и постнатальному инфицированию при гемотрансфузиях с использованием крови доноров, сероположительных к ЦМВИ.

В послеродовом периоде эпидемиологическая опасность со стороны матери для новорожденного сохраняется. Особенно при санитарно-гигиенических нарушениях женщинами, экскретирующими вирус с мочой и слюной. Следует иметь в виду, что у 40% сероположительных матерей молоко может быть инфицировано. При этом угроза заболевания новорожденных оказывается значительно выше (до 75%) при вскармливании таким молоком, чем при контаминации инфицированным цервикальным секретом (до 40%). Источником инфицирования новорожденного помимо матери могут быть и другие родственники (братья и сестры, отец, бабушка и др.), являющиеся носителями вируса. Новорожденные, инфицированные пренатально ЦМВИ, при рождении выделяют вирус с мочой и из слизистой зева. Выделение вируса с мочой может происходить много лет. IgM, антитела продолжают определяться в течение 1—3 месяцев после рождения. IgG-антитела после снижения уровня материнских антител поднимаются на более высокий уровень и сохраняются на протяжении всей жизни (10, 11).

Клиническая симптоматика цитомегаловирусной инфекции у новорожденных

Среди новорожденных, инфицированных пренатально, только у 10% выявляются те или иные симптомы. Классический симптомокомплекс диагностируется у 5% родившихся. Он включает церебральную дистрофию, геморрагический синдром с тромбоцитопенической пурпурой, анемию, гепатоспленомегалию, желтуху и интерстициальную пневмонию. На фоне генерализованной инфекции, обычно сопровождающейся летаргией, нередко (3%) развивается ЦМВ-энцефалит. При использовании метода МРТ могут быть выявлены значительные нарушения головного мозга: расширение боковых желудочков и субарахноидальных пространств, олиго- и лиссэнцефалия, замедленная и патологическая миелинизация, паравентрикулярные кисты, примыкающие к затылочным рогам, кальцификация вещества мозга. При нейросонографии обнаруживают перивентрикулярные ишемические очаги и кисты. Наряду с этим у 10% новорожденных с врожденной инфекцией возможно наличие микроцефалии, хориоретинита, микрофтальмии и др. Смертность тяжело больных детей достигает 30% и более. Среди выживших детей диагностируется задержка психомоторного развития, парезы и параличи, атаксия, атрофия зрительного нерва, снижение слуха, судороги и др.

Диагностика

Среди существующих методов диагностики особое значение придается: серологическим, иммунологическим, вирусологическим и цитологическим исследованиям. До сих пор первичная ЦМВИ может четко диагностироваться только при определении достоверного подъема IgG и IgM-антител. Определение вируса проводится в моче, слюне, секрете из зева, шейки матки, фетальной крови, в биоптате ткани и материнском молоке.

В последние годы большое значение придается пренатальной диагностике на 11—19 и 22—23 неделях беременности. Исследуются ворсины хориона, амниотическая жидкость, фетальная кровь для определения IgM-антител и вируса.

Решающим аргументом для продолжения или прерывания беременности являются данные ультразвукового исследования (11).

Диагностика ЦМВИ основывается на определении специфических антител и вируса в биологических жидкостях. При биопсии ткани и гистологическом посмертном изучении тканевого материала обычно обнаруживаются так называемые «гигантские клетки». Дифференциальный диагноз сводится к исключению ряда других врожденных инфекций: иктерус гравис, герпес-вирусной инфекции, неонатального сепсиса и др.

Терапия

Эффективных методов лечения не существует. В лечении ЦМВИ используются такие препараты как ганцикловир, фоскорнет или ацикловир (12, 5, 6). Ганцикловир в сочетании с препаратом иммуноглобулина, обогащенного антителами к ЦМВИ, обладает хорошим лечебным эффектом у новорожденных и детей грудного возраста с острой и тяжелопротекающей формой заболевания. Достоинство ганцикловира состоит в том, что он проникает в ликвор через гематоэнцефалический барьер (8).

Однако следует иметь в виду, что ганцикловир при длительном применении может способствовать развитию лейкопении, тромбоцитопении, анемии, почечной недостаточности, гиперкальциемии и поражению ЦНС. Высказывается предположение, что наиболее перспективным может быть применение комбинаций нескольких препаратов для лечения ЦМВИ: противовирусный препарат, специфический антицито-мегаловирусный препарат, специфический антицитомегаловирусный иммуноглобулин или специфическая гипериммунная плазма и иммуномодуляторы. Считается, что применение данной комбинации обладает большей эффективностью. Из иммуномодуляторов назначают такие препараты как декарис, Т-активин, тимоптин и др. Положительный эффект отмечен и от аутотрансфузий УФ-облученной крови. Исследователи отмечают, что при использовании этих препаратов снижается экскреция вируса, нормализуются иммунологические показатели.

Профилактика

Попытки профилактики генерализованной ЦМВИ сводятся к соблюдению элементарных санитарно-гигиенических норм и к охране организма от наступления иммуноделрессии. Серонегативные женщины должны быть информированы о главных источниках инфекции (половые сношения, поцелуи, уход за детьми, выделяющими вирус). Особо обращается внимание на контакты с маленькими детьми (смена пеленок, испачканные слюной игрушки и др.). Это обусловлено тем, что у многих детей ЦМВИ может протекать бессимптомно, хотя вирус у них находят в моче, в слюне, в урогенитальном секрете. Такая опасность заражения особенно высока у беременных медицинских сестер и врачей, оказывающих помощь детям с врожденной ЦМВИ. Эта категория женщин должна быть изолирована от контакта с больными детьми (отправлена в отпуск или переведена на другую работу). В течение беременности рекомендуется осуществлять регулярный контроль за сероконверсией. Для лечения новорожденных используется интерферон, гипериммунный гаммаглобулин с высоким титром антицитомегаловирусных глобулинов (например, препарат «Цитотек»), внутривенное введение эндобулина, ксантобулин. Гипериммунный гаммаглобулин назначается из расчета 2 мг/кг с последующим повторением через 4 недели.

Литература

1. Griffiths P.D., Stagno S., Pass R.F. — Infection with cytomegalovirus during pregnancy: Specific IgM antibodies as a marker of recent primary infection — J.Infection.Dis., 1982, 145:647—653.
2. Adler S.P. — Cytomegalovirus and pregnancy — Curr. Opin. Obstet. gynecol., 1992, 4,67—675.
3. Alford C.A., Stagno S., Pass R.F. et al. — Congenital and perinatal cytomegalovirus infections — Rev. Infect. Dis., 1990, 12:745—753.
4. Stagno S. — Cytomegalovirus: in Remington J.S., Klein J.O. (eds.): Infections diseases of the fetus and newborn infant — Philadelphia, PA, WB Saunders, 1990, 241—281.
5. Nelson C.T., Demmler G.J. — Cytomegalovirus infection in the pregnant mother, fetus and newborn infant — Infect. Perinatol., 1997, 24, 151—160.
6. Brown H.L., Abernathy M.P. — Cytomegalovirus infection — Semin. In Perinatol., 1998, 22, 4, 260—266.
7. Скурник А.Р. — Цитомегаловирусная инфекция у женщин с привычным невынашиванием беременности — Автореф.канд.дисс., М, 1993, стр. 24.
8. Таболин В.А., Володин Н.Н., Гераськин В.П., Ильина И.Д., Тихонов В.В. — Диагностика, клиника и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей — Рос.вестн.перинатол.и педиатр., 1994, т.39, № 3, 16—18.
9. Hogge W.A., Buffone G.J., Hogge J.S. — Prenatal Diagnosis of cytomegalovirus infection: preliminary report — Prenat.Diagn., 1993, 13, 131—136.
10. Fowler K.B., Stagno S., Pass R.F. — Maternal age and congenital cytomegalovirus infection: screening of two deverse newborn populations, 1980—1990 — J.InfectDis., 1993, 168, 552—556.
11. Lynch L., Daffos F., Emmanuel D. et al. — Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection — Am.J.Obstet.Gynecol., 1991, 165, 714—718.
12. Collier A.C., Corey L. — Therapy of cytomegalovirus infections with ganciclovir: a critical appraisal — Curr.Clin.Top.Infect.Dis., 1992, 12, 309—328.

Краснушная эмбриопатия

(пороки развития сердца, глаз, уха, менингоэнцефалит; позже — гипервозбудимость, ригидность или опистотонус, судороги, задержка развития)

Краснуха, перенесенная матерью во время беременности, часто приводит к повреждению эмбриона или плода. Симптомокомплекс, наблюдаемый у новорожденных, объединяется термином «краснушная эмбриопатия» и включает в себя аномалии развития головного мозга, врожденные пороки сердца, дефекты зрения и слуха. Обнаруживаемые изменения бывают настолько тяжелы, что они приводят к инвалидности с детства (1).

Беременность и краснуха

Краснушный вирус относится к семейству Тога-вирус. Инфекция переносится капельным путем. Краснуха менее контагиозна, чем корь или ветряная оспа и, следовательно, циркуляция вируса более ограничена. В связи с тем, что во многих странах широко проводится вакцинация против кори, эпидемического паратита и краснухи, заболеваемость краснухой резко снизилась (2).

Своевременно не вакцинированные дети в большинстве своем обычно переболевают в раннем возрасте и, таким образом, к 14 годам жизни 60—80% населения имеют антитела к краснухе. Тем не менее частота серонегативных молодых женщин составляет приблизительно от 9 до 20—40%. Кроме того, существует проблема субклинически протекающих реинфекций во время беременности у ранее привитых женщин. Следовательно, эта ситуация является показателем ***потенциальной опасности*** рождения детей с множественными пороками развития. Частота эмбриопатий даже при обязательной вакцинации может составлять 1:16 000 новорожденных (3).

Заражение происходит капельным путем, инкубационный период до появления клинических симптомов 2—3 недели. На 7—9 день происходит выраженная виремия и распространение вируса, который проникает в лимфоидную ткань, кожу, слизистые оболочки, в головной мозг, а у беременных женщин — в плаценту и, минуя плацентарный барьер — к плоду. Своего пика виремия достигает к 10—12 дням после заражения и кончается 5—7 дней спустя в связи с появлением локальных антител IgA, запуску различных клеточных иммунных защитных реакций, появлению гуморальных антител в сыворотке. Контагиозность больных сохраняется приблизительно в течение 7 дней и примерно 4-х дней после появления сыпи. В сыворотке крови спустя 2—4 дня от начала появления симптомов определяются IgM- и IgA, а затем и IgG-антитела. Очень долго персистируют IgA, а IgG-антитела остаются в течение всей жизни. Инфекция, возникающая во время беременности, в большинстве случаев протекает легко, с появлением неярко выраженной розовой сыпи на коже и с увеличением подчелюстных и шейных лимфоузлов. Реинфекции, как правило, асимптоматичны, и могут привести к инфицированию плода, но только в редких случаях дело доходит до эмбриопатий. Инфицирование плода происходит диаплацентарно благодаря виремии при первичном инфицировании беременной. Вирус может инфицировать эпителий хориона, капиллярный эндотелий кровеносных сосудов плаценты, эндокард плода и через кровоток распространяется во многие органы. Иммунная защита со стороны В-клеток с продукцией вирусспецифических IgM-антител наступает на 10—13 неделях гестации, IgG — с 16 недели, а IgA-антител — с 30-й недели гестации. К моменту рождения у 98% новорожденных с эмбриопатией могут определяться самостоятельно выработанные IgM-антитела и IgG-антитела, происходящие главным образом от матери. Продукция IgM-антител сохраняется после рождения 6—8 месяцев.

Время наступления инфекции определяет исход беременности и характер повреждений у плода и новорожденных. В ряде случаев беременность прерывается спонтанным абортом или мертворождениями. При краснухе перед зачатием до 10-го дня после последней менструации не возникает детских инфекций и повреждений. Если инфицирование происходит в первые недели беременности (до 8 недель) в 40% случаев наступает спонтанный аборт, а в остальных 60% случаев — пороки развития плода. При инфицировании на 2—3 месяце беременности риск для плода достигает 30—35%. Возникновение инфекции на 4 месяце создает угрозу для плода в 8—10% случаев (4).

Инфекции, возникающие на поздних стадиях беременности, как правило, не нарушают процессы эмбриогенеза и приводят к фетопатиям в виде увеличения печени и селезенки. В случаях поздней манифестации наиболее частой патологией оказываются: нарушения слуха, сахарный диабет, судороги и прогрессирующий панэнцефалит. Следует, однако, иметь в виду, что большая часть этих симптомов появляется у детей, матери которых заболели острой краснухой до 12 недель беременности, в то время как изолированные нарушения слуха связаны с краснухой на 13—17 неделях беременности (5).

Клиника краснушной эмбриопатии

При инфицировании беременной в ранние сроки в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы. Множественные пороки развития достигают 88%. В классическую триаду входят пороки развития сердца (52—80%), глаз (50—55%) и уха (60%). Наряду с этим у новорожденных детей часто обнаруживаются и другие патологические признаки, свидетельствующие о вовлечении в процесс и других органов и систем:

- задержка внутриутробного развития (50—85%),
- пороки развития ЦНС (32—50%),
- патология глаз (катаракта, ретинопатии, гипоплазия радужки, микрофтальмия, глаукома — 85%),
- острый и хронический менингоэнцефалит, судороги, мышечная гипотония,
- гепатит,
- гепатоспленомегалия,
- тромбоцитопеническая пурпура, анемия,
- желтуха,
- дефекты развития опорно-двигательного аппарата,
- пороки пищеварительной и мочеполовой систем.

Таким образом, симптомокомплекс, свойственный для краснушной эмбриопатии, оказывается настолько тяжелым, что состояние новорожденных с первых минут жизни может оказаться критическим. При этом доминирующими симптомами являются изменения со стороны ЦНС: на фоне аномалий развития мозга явления перинатальной энцефалопатии (мозговые кровоизлияния) или менингоэнцефалита. Летаргия сочетается с выраженной мышечной гипотонией, стойко держатся в течение первого месяца жизни. Затем состояние угнетенности сменяется гипервозбудимостью в виде яростного крика, повышенной двигательной активности, ригидности затылочных мышц и опистотонуса (6).

Патоморфология

Краснушная эмбриопатия расценивается как ***врожденный васкулит,*** так как в большинстве органов и систем (сердце, сосуды, легкие, печень, головной мозг, внутреннее ухо, глаза и др.) обнаруживаются выраженные явления васкулита (хронического воспаления). В уменьшенном по своему весу головном мозге помимо васкулита находят явления фокального некроза и кальцификаты. Множественные субэпендимальные кисты и деструкции белого вещества нередко сочетаются с облитерацией сильвиева водопровода и гидроанэнцефалией, полимикрогирией и микроцефалией. Компьютерная томография часто демонстрирует низкую плотность и кальцификацию белого вещества головного мозга. Таким образом, грубые изменения неврологического статуса у новорожденных обусловлены тяжелыми структурными дефектами мозговой ткани.

Прогноз

Для выживших новорожденных характерна в процессе постнатального развития трансформация неврологических симптомов. Психомоторное развитие протекает с явной задержкой и нередко (20%) с судорогами. В период с 6 до 12 месяцев у половины детей наступает некоторое улучшение неврологического статуса, а у 1/4 детей к 2—3 годам.

Изменения со стороны нервной системы могут оказаться не столь грубыми, как ожидалось. В тех ситуациях, когда судороги, начавшиеся в первые сутки и продолжавшиеся в последующем, прогноз оказывается неблагоприятным. Очень важным диагностическим и прогностическим признаком являются данные о цитологическом и биохимическом составе спинномозговой жидкости (высокое содержание белка и стойко повышенный плеоцитоз).

Для детей с краснушной эмбриопатией рекомендуется общеукрепляющая и симптоматическая терапия.

Диагностика краснухи

Краснушная инфекция часто протекает атипично и по своей клинической картине нередко похожа на другие вирусные болезни, поэтому диагноз ставится только на основе вирусологических и иммунологических исследований. Тем не менее, при осмотре беременных женщин подозрение может возникать при обнаружении целого ряда клинических симптомов: припухания лимфатических узлов (чаще в затылочной области), появления кожной сыпи, обнаруживаемой за ушами, пятен на коже лица, спине и разгибательных поверхностях конечностей. При анализе крови выявляются лейкопения, лимфоцитоз и атипичные лимфоциты. Женщины могут жаловаться на боли в мелких суставах стоп и кистей. Дифференциальный диагноз проводится с заболеваниями, вызываемыми парвовирусом В-19, энтеровирусами, вирусом Эпштейна-Барра, аденовирусами, при которых также наблюдаются кожные высыпания. Согласно существующей схеме обследование рекомендуется начинать в первом триместре беременности с определения краснушных антител. При этом к категории лиц повышенного риска относятся женщины репродуктивного возраста, чаще других контактирующие с больными краснухой: учителя общеобразовательных школ, персонал детских дошкольных учреждений, медицинские работники детских больниц и поликлиник. При контакте с краснухой или серологическом подозрении на краснуху во время беременности необходимо опросить женщину, не было ли у нее симптомов, свойственных этому заболеванию, а также о серологических результатах и прививках перед наступившей беременностью. Обнаружение в крови антител к вирусу краснухи, относящихся к классу IgM, свидетельствует о краснушной инфекции. В тех случаях, когда в крови беременной определяются краснушные антитела, принадлежащие к IgG, подтвердить краснушную инфекцию возможно постановкой реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на антигены вируса. За беременными женщинами, в сыворотке крови которых не выявлены краснушные антитела, рекомендуется вести диспансерное наблюдение и ежемесячно определять присутствие антител к вирусу краснухи. Следует иметь в виду, что краснушная инфекция беременной может представлять угрозу и для последующей беременности, если интервал между перенесенной краснухой и новым зачатием не превышает 1 года. Наиболее сложные проблемы возникают при получении положительных IgM-антител у беременных женщин без клинических проявлений. Это возможно в ряде случаев: при острой недавно перенесенной краснухе, при недавно проведенной вакцинации, при реинфекции, при длительно персистирующем IgM после бывшей инфекции или прививки, при перекрестно реагирующих IgM-антител при других острых и хронически протекающих инфекциях.

В последние годы используются и современные методы пренатальной диагностики. Так, кордоцентез с забором фетальной крови позволяет определить наличие специфических IgM-антител на 20—22 неделях беременности. Аналогичные исследования могут быть проведены при определении вируса в ворси-

нах хориона, в околоплодных водах. Однако следует иметь в виду, что более надежные результаты могут быть получены при кордоцентезе не ранее 22 недель гестации, т.к. продукция IgM-антител до 21 недели может оказаться слишком низкой. При позитивных результатах пренатальной диагностики решение о продолжении или прерывании беременности принимается с учетом сроков гестации и величины риска для плода и новорожденного (7).

Диагностика краснухи у новорожденных

У новорожденных детей вирус краснухи обнаруживается в стуле и моче в течение месяца, в связи с чем они являются высоко-контагиозными и их следует изолировать. Таким образом, наличие специфических IgM-антител служит основой диагноза. Обнаружение их до 2-х лет является аргументом в пользу перенесенного заболевания. У неинфицированных новорожденных в это время краснушные антитела не обнаруживаются, т.к. прекращается пассивный перенос материнских антител. В процессе дифференциального диагноза проводится исключение других вирусных инфекций, для чего используются соответствующие вирусологические и серологические диагностические тесты для оценки гуморального и клеточного иммунного ответа на антигены вируса краснухи (8,7,6).

Профилактика

Важнейшим средством предупреждения возникновения краснушной эмбриопатии являются прививки, которые создают у большинства прививаемых детей устойчивый иммунитет. Тем не менее, с течением времени у привитых снижается титр специфических антител и возрастает угроза инфицирования женщин репродуктивного возраста. Поэтому вторым обязательным условием профилактики является введение в существующую схему обследования беременных женщин лабораторной диагностики на краснуху. Существующая практика прерывания беременности при контакте беременной женщины с краснухой не может быть правильной, т.к. не учитывает уровень у нее противокраснушного иммунитета. Согласно современным представлениям в этих ситуациях должна быть определена направленность гуморального иммунного ответа к антигенам вируса краснухи. При этом возможно использование реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ). Для повышения значимости этого исследования в бластные культуры клеток добавляется рекомбинантный интерлейкин-2. Обнаружение в крови антител к вирусу краснухи, относящихся к классу IgM, свидетельствует о краснушной инфекции.

Таким образом, появление клинически выраженной краснухи и IgM-антител свидетельствует о свежеперенесенной краснухе и служит веским доводом в пользу прерывания беременности (I—II триместр).

За беременными женщинами, имевшими контакт с краснухой, но без клинических симптомов заболевания и отсутствием противокраснушных антител, рекомендуется вести диспансерное наблюдение. В программу обследования включается иммунологическое и ультразвуковое исследование. При отсутствии IgM-антител делается вывод о возможности сохранения беременности. Ультразвуковой контроль за состоянием плода проводится на 16—22 неделях гестации, а повторно — на 25—28 неделях (4,7,9). Серонегативные или беременные с неизвестным иммунологическим статусом после контакта с краснухой в первые 16 недель беременности **тотчас** должны получить краснушный иммуноглобулин (0,3 мл/кг, т.е. в среднем 15 мл). Если спустя 4—6 недель титр IgM-антител повышается, рекомендуется прервать беременность из-за высокого риска краснушной эмбриопатии. Если серологическая картина не претерпевает изменений и нет прямых

указаний на краснушную эмбриопатию, рекомендуется в течение первых 4-х месяцев беременности не только осуществлять серологический контроль, но и вести активную профилактику путем дачи краснушного иммуноглобулина (4).

Литература

1. Нисевич Л.Л., Бахмут Е.В., Миракилова А.М., Умарова А.А. — Роль вируса краснухи в развитии внутриутробной патологии — Вопр.охр. мат.и дет., 1991, 9, 25—28.
2. Centers for disease control: Rubella prevention; recomenda-tions of the Immunization practices. Advisory Committee, Morb.Mort.Week.Rep., 1984, 33, 301.
3. Семенов В.М., Азаренок К.С., Дмитраченко Т.Н., Жаворонок С.В. — Диагностика краснушной инфекции у беременных — Здравоохр. Белорус., 1989, 10, 69—72.
4. Peller P. — Rotelnvirus — В кн.: Fetal und neonatale Infek-tionen/ Handrick W., Roos R., Braun W (Heraugegeben) — Hippok-rates Verlag Stuttgart, 1991, 182—184.
5. Burgess M.A. — Rubella reinfection — what risk to the fetus? — Med.J.Aust, 1992, 156, 824—825.
6. Marcy S.M., Jordan M.C. — Rubella — in Hoeprich P.D., Jordan M. C., Ronald A.R. (eds.): *Infections Diseases (eds.)* — Philadelphia, P.A. Lippincott, 1994, 10, 907—911.
7. Cesar R. — Rubella and rubeola — Semin. in perinatol., 1996, 22, 1, 318—322.
8. Семенов В.М., Азаренок К.С., Дмитраченко Т.И., Житкевич В.И. — Некоторые вопросы эпидемиологии краснухи — Лаборат.дело, 1990, 6, 57—60.
9. Кожар Е.Д. — Клинико-иммунологическое обоснование показаний к прерыванию беременности у женщин, контактных с больными краснухой. — Автореф.канд.дисс., Минск, 1993.
10. Hinman A.R. — Prevention of congenital rubella infection: simposium summary — Pediatrics, 1985, 75, 1162—1164.

Неврологические расстройства при герпес-вирусной инфекции

(Общие симптомы: сонливость, мышечная гипотония, слабое сосание. При классической форме: герпетические высыпания на коже, гидроцефалия или микроцефалия, гидроанэнцефалия, хориоретинит, энцефалит, гиперестезия, кома. У выживших детей: отставание в психомоторном развитии, парезы или параличи, слепота, судороги).

Герпес-вирусная инфекция (ГВИ) вызывается вирусом простого герпеса и имеет широкое распространение в мире. Выделяют два типа ГВИ (ГВИ-1 и ГВИ-2), различающиеся серологически. ГВИ-1 известен как Herpes labialis и в клинике имеет симптомы афтозного стоматита и кератита. ГВИ-2 обычно передается половым путем и локализуется на наружных гениталиях (герпетический вульвовагинит проявляется в виде болезненных везикул). Вирус простого герпеса (ВПГ) длительно существует в организме, преимущественно в латентной форме, устойчив к действию низких температур, хорошо переносит лиофилизацию и в высушенном виде сохраняется более 10 лет. Длительно находясь в организме, ВПГ тесно взаимодействует с инфицированной клеткой.

Герпес-вирусная инфекция и беременность

Приблизительно 2% беременных больны ГВИ-2. Угрозу для плода представляет ***первичная*** *инфекция (!). При этом беременность может завершаться* спонтанным абортом на ранних сроках или же преждевременными родами. По-

вторная ГВИ не ассоциируется с абортами и эмбриопатиями. У беременных женщин ГВИ чаще всего протекает бессимптомно или малосимптомно, значительно реже обнаруживаются типичные герпетические высыпания на гениталиях. Считается, что не менее 70% детей с неонатальным герпесом рождается у матерей, не имевших выраженных клинических симптомов заболевания (характерных герпетических высыпаний на вульве или промежности). Тем не менее, ретроспективно выявляется целый ряд косвенных, неспецифичных признаков. Среди них: отягощенный акушерский анамнез, угроза прерывания беременности, частые респираторные заболевания. Во время беременности у части женщин может возникать кратковременная субфебрильная температура, дискомфорт в области наружных гениталий. В связи с этим, как бы подробно ни собирался анамнез, подозрение, подтверждаемое в последующем, оправдывается лишь в 10—40% случаев (1). На плод (и соответственно новорожденного) вирус может действовать пренатально, во время родов или же после родов. Частота инфицирования увеличивается в 3-ем триместре беременности. В связи с тем, что ВПГ-2 первично локализуется в генитальной области, передача его осуществляется половым путем и затем от матери передается плоду (контактным путем, через кожные везикулы, содержащие вирус). При этом более частая причина неонатальной инфекции — это контакт новорожденного с генитальным герпесом в течение второго периода родов. Вирус существует в родовом канале и может попадать в околоплодную жидкость, если вскрытие плодного пузыря произошло более, чем за 4 часа до родов. Однако не исключен также и прямой контакт плода с матерью в процессе родоразрешения через влагалище. Риск фетальной контаминации в родах достигает 40%. В связи с этим отдается предпочтение оперативному родоразрешению. Внутриутробное инфицирование (трансплацентарное) наступает редко — не более 5% (2,3,4,5,6). Существует две формы ГВИ: первичная и рецидивирующая. Первичная ГВИ-2 может приводить к внутриутробной инфекции плода, к спонтанному аборту или преждевременным родам. Неонатальная инфекция особенно высока (50%) при первичной инфекции. Риск достигает 33% при родах после 32 недели гестации. У матерей с рецидивирующей ГВИ риск инфицирования новорожденного значительно меньше — не более 8%. При этом риск инфицирования находится в определенной зависимости от локализации инфекционного процесса у беременной женщины. Особенно он высок при поражении шейки матки и влагалища, при высокой вирусной концентрации в вагинальном секрете (Табл. 6.1-2).

Таблица 6.1-2

Относительный риск для новорожденного заболеть герпес-вирусной инфекцией

Степень риска		
Высокий риск	**Средний риск**	**Без риска**
Первичный генитальный герпес матери после 32 недели беременности	Рецидивирующий генитальный герпес матери	Материнские антитела против ВПГ
Вагинальное обсеменение матери ВПГ во время родов или «цветущий рецидив»	Обсеменение влагалища и промежности	
Обсеменение шейки матки Недонашивание	Короткая экспозиция (разрыв плодного пузыря менее 4—6 часов)	

Продолжение табл. 6.1-2

Степень риска		
Высокий риск	**Средний риск**	**Без риска**
Длительная экспозиция благодаря инфицированию вагинального секрета (преждевременный разрыв плодного пузыря более 4—6 часов)		

Клиника ГВИ у новорожденного

Частота неонатальной ГВИ колеблется от 1:3000 до 1:7000 живорожденных. Первые признаки заболевания обычно носят общеинфекционный характер, неспецифичны (вялость, гипотония, слабое сосание и др.) и не позволяющие предположить, а тем более, выявить с уверенностью ГВИ. При классическом варианте заболевания вскоре после рождения на коже новорожденного высыпают герпетические везикулы или скарификации. Возможна гидроцефалия или микроцефалия, хориоретинит, гидроанэнцефалия. При компьютерно-томографическом обследовании нередко обнаруживаются различные аномалии мозга. Перинатальная ГВИ редко носит субклинический характер, чаще она диссеминирует. На первой неделе жизни обнаруживается анорексия, рвота, срыгивания, нарушения сна, гипертермия, ацидоз. В патологический процесс вовлекается печень (желтуха за счет прямого билирубина, повышение уровень трансаминаз), селезенка, желудочно-кишечный тракт, почки, поджелудочная железа и сердце. Особенно грозные симптомы обнаруживаются со стороны нервной системы. У 20% заболевших детей обнаруживаются явления энцефалита (выбухание родничка, генерализованные судороги, гипертермия, мышечная гипо- или гипертония, кома). Все это укладывается в симптоматику сепсиса. При таком течении патологического процесса смерть наступает от шока, комы и нарушения свертывания крови. Тем не менее, энцефалит может протекать и в менее тяжелой форме: локальный или изолированный. Обычно первые признаки энцефалита появляются на 2-ой неделе жизни (сонливость или повышенная возбудимость, судороги). ЭЭГ характеризуется наличием периодически возникающих медленных волн или типовых разрядов. При ГВИ мозга выявляется отек и «набухание мозга», инфильтраты, омертвение участков мозга и кисты. Особенно часто эти изменения обнаруживаются в перивентрикулярных пространствах лобных и теменных долей. Исследование спинномозговой жидкости часто выявляет плеоцитоз (преимущественно лимфоцитарный), они составляют от 50 до 300 и более клеток в мм^3. Концентрация белка в ликворе может достигать 1000 mg/dl. Если же в ликворе обнаруживаются лимфоциты, то есть основания предположить наличие геморрагического некроза в мозговой ткани. Тяжесть состояния новорожденного усугубляется присоединяющейся герпетической пневмонией, сопровождающейся токсикозом, образованием легочных кист и спонтанного пневмоторакса. Наличие в клинической картине общих симптомов вызывает большие дифференциально-диагностические трудности. Возникает необходимость разграничения с другими бактериально-вирусными инфекциями, с врожденной краснухой, ветряной оспой и гипоксически-ишемическими повреждениями головного мозга.

В пораженных органах (мозг, печень, надпочечники, легкие) наступает некротическое воспаление с эозинофилией, внутриядерными включениями мно-

гоядерных гигантских клеток. ВПГ обладает выраженными ***нейротропными*** свойствами, что проявляется в виде различных поражений нервной системы: энцефалита, менингоэнцефалита, судорог и др. (7,8,9,10,11,12,13).

Прогноз ГВИ

Чрезвычайно вариабилен и неоднозначен, он зависит от формы заболевания и сроков проведения терапии. Известно, что, несмотря на лечение противовирусными препаратами, заболеваемость и смертность при диссеминированном неонатальном герпесе очень велика.

Процент смертельных исходов при заболеваниях ЦНС достигает 15%, а для детей с диссеминированной формой — 57%. Другие причины смерти включают: недоношенность, пневмонию, ДВС-синдром и кому. У выживших детей на более поздних стадиях заболевания обнаруживают отставание в психомоторном развитии, парезы и параличи, слепоту, судороги. При компьютерной томографии находят вентрикуломегалию, атрофические процессы, рубцовые изменения и кальцификаты. В случаях изолированного высыпания на коже или слизистых оболочках герпетических везикул 90% детей развиваются нормально.

Диагностика ГВИ

Представляет определенные трудности. Заподозрить наличие ГВИ возможно в тех случаях, когда известно о заболевании матери или тогда, когда в клинической картине у новорожденного обнаруживаются локальные изменения кожи, слизистой рта, глаз с вовлечением в процесс ЦНС. Появление характерных изменений на коже и слизистых возможно и на первый день жизни (25—30%), но нередко эти симптомы обнаруживаются в среднем 1—4 недели. ЦНС вовлекается в патологический процесс в 60—70% на 1—7 дни постнатальной жизни.

Самым убедительным доказательством ГВИ служит обнаружение ВПГ в клиническом или аутопсическом материале. Для выделения вируса может быть использовано содержимое пузырьков, мазки из горла и глаз, препарация лейкоцитов, ликвор, ткани (напр., биопсия мозга). Однако сложность определения вируса объясняется не самой технологией, но и характером сбора и хранения исследуемого материала. Успех достигается при очень быстрой заморозке содержимого пузырьков. К прямым доказательствам также относится микроскопия материала, полученного из герпетических пузырьков у новорожденных с конъюнктивы или слизистых оболочек. Реже для этой цели используются клетки из мочи. Обнаружение клеток с внутриядерными включениями или многоядерных гигантских клеток позволяет заподозрить возможность герпес-вирусной инфекции. Однако не следует упускать из вида, что очень сходная цитологическая картина может наблюдаться при цитомегаловирусной инфекции и Varicella-Zoster инфекции (см.Главу 6). Считают, что цитопатологические изменения, типичные для ГВИ могут быть отмечены довольно быстро в течение 48 часов после посева. При этом вирус ГВИ-1 или ГВИ-2 идентифицируется с использованием иммунофлюоресцентной техники, с демонстрацией специфических антигенов.

Серодиагностика включает в себя реакцию образования комплемента, энзим-связанную иммуносорбцию или радиоиммунное определение. Относительно диагностического значения подъема титра антител высказывается определенный пессимизм, т.к. обнаружение антител против ГВИ в диагнозе неонатальной инфекции мало помогает. Это объясняется тем, что сами IgM-антитела чаще всего появляются лишь 1—2 недели спустя после начала инфекции у новорожденного. При этом очень трудно различить перенесенные от матери IgG-ан-

титела и детские антитела. Таким образом, из-за пассивного переноса антител нет оснований для подтверждения диагноза неонатального герпеса без определения специфического IgM ГВИ-антител в сыворотке новорожденных.

При постановке диагноза следует располагать следующим комплексом сведений:

1. Особенностями эпидемиологического и акушерско-гинекологического анамнеза матери, использования ею иммуносупрессивных препаратов в лечении.
2. Данные нейросонографии и УЗИ внутренних органов у новорожденного ребенка (наличие кист в перивентрикулярной зоне, состояние мозгового вещества в лобных долях головного мозга).
3. Результаты иммунологических (иммунофлюоресцентный анализ) и биотехнологических (ДНК-гибридизация и др.) исследований.
4. Результаты экспресс-метода иммунофлюоресценции.
5. Результаты биологических методов.

Метод флюоресцирующих антител (МФА) имеет большое значение для выявления вирус-специфических антигенов. Надежность и специфичность (а следовательно) и практическая значимость существенно возрастают при одновременном выявлении специфических антител у ребенка даже в невысоком титре. Определение же в иммуноферментной тест-системе специфических противовирусных иммуноглобулинов IgG (особенно в динамике) в крови матери и ребенка и одновременно в крови и ликворе новорожденного расценивается как ценный метод диагностики герпетической инфекции. Выявление же специфических иммуноглобулинов IgM при этой инфекции практического значения не имеет, т.к. период их полураспада недели.

Одновременно иммунологическое обследование матери (определение противовирусных специфических Ig и антигена) является ценнейшим дополнительным диагностическим тестом, позволяющим не только уточнить этиологию инфекции, но и установить ее патогенетический механизм.

Профилактика и лечение

Большая роль принадлежит своевременной даче информации будущим родителям как о характере заболевания ГВИ, так и о возможном риске для плода и новорожденного при первичном и рецидивирующем генитальном герпесе. При первичной ГВИ, когда риск для плода особенно велик, необходимо лечение ацикловиром и последующее родоразрешение путем кесарева сечения за 4—6 недель перед предполагаемым сроком родов. У женщин с рецидивирущей ГВИ кесарево сечение проводится в промежутке от 4 до 6 часов после разрыва плодного пузыря. Это является обязательным в случае обнаружения герпетических изменений в шейке матки и во влагалище к моменту родовой деятельности. Лечение ацикловиром рекомендуется во 2-ом и 3-ем триместре, т.к. при этом удается добиться более высокой степени безопасности для плода.

Существует предположение, что супрессивная терапия ацикловиром с 36 недели беременности уменьшает симптоматику и частоту случаев рецидивирующего генитального герпеса у беременных и ведет к снижению числа кесаревых сечений.

Лечение новорожденных с ГВИ также проводится ацикловиром по 10 мг/кг, через каждые 8 часов, в течение 10 дней (12,13).

Литература

1. Roos R. — Herpes-simplex-Virus — В кн.: Fetale und neonatale Infektionen — Handrick W., Roos R., Braun W. (Herausgegeben) Hippokrates Verlag Stuttgart, 1991, 191—194.
2. Whitley R.J., Gnann J.W. — The epidemiology and clinical manifestation of herpes simplex virus infections, in Roizman B., Whitley R.J., Lopez C. (eds) — The human Herpesviruses — New York, N.Y.Raven, 1993, 69—105.
3. Forsgren M., Malm G. — Herpes simplex virus and pregnancy — Scand.J.Infect.Dis.Suppl., 1996, 100, 14—19.
4. Марченко Л.А. — Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение) — Автореф.докт.дисс., М., 1997, 41 стр.
5. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. — Иммунитет и генитальный герпес — Изд.НГМА, 1997.
6. Riley L.E. — Herpes simplex virus — Semin. Perinatol., 1998, 22, 4, 284—292.
7. Whitley R.J., Hutto C. — Neonatal herpes simplex virus infections — Pediatr.Rev., 1985, 7, 119—126.
8. Feder H.M. — Disseminated herpes simplex infection in a neonate during prophylaxis with vidarabine — JAMA, 1988, 259:1054—1055.
9. Baldwin S., Whitley R.J. — Teratogen update: Intrauterine herpes simplex virus infection — Teratology, 1989, 39, 1—10.
10. Whitley R.J., Arvin A., Prober C. Et al. — Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections — N.Engl.J.Med., 1991, 324, 450—454.
11. Н.Хамаганова И.В. — Герпетическая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, у детей — Педиатрия, 1993, 2, 93—97.
12. Кудашов Н.И., Помелова В.Г., Губанов В.В. — Клинико-иммунологические критерии диагностики герпесвирусной инфекции новорожденных — Рос.вест.перинатол. и педиатр., 1998,43,5, 12—18.
13. Kobe S. — Neonatal herpes virus infection — Clin.Perinatol., 1997,24:129—150.

4) Редкие формы заболеваний нервной системы вирусно-бактериальной природы

Изменения нервной системы при ветряной оспе

(Только кожные высыпания или же сочетание пневмонии, гепатита и энцефалита. Тератогенный эффект возможен: сочетание кожных высыпаний с гипоплазией конечностей, аномалией пальцев, микроцефалией, микрофтальмией, катарактой, хориоретинитом. В последующем: кортикальная атрофия, задержка психомоторного развития).

Заболевание, вызываемое вирусом Varicella-zoster, относящегося к группе герпес-вирусов. Входит в группу высоко контагиозных инфекций и чаще всего переносится в детском возрасте. После первичного заражения вирус находится в скрытой фазе и локализуется в нервных ганглиях, где может в последующем реплицироваться. Проходя через нервные стволы, он может быть причиной двигательных и сенсорных симптомов. Клиника ветряной оспы характеризуется вовлечением в патологический процесс многих органов и систем. Спустя несколько дней после появления кожной сыпи возможно развитие пневмонии, кашля,

тахипноэ, диспноэ. Рентгенологически обнаруживается диффузные, нодулярные перибронхиальные инфильтраты. Среди беременных женщин заболевание ветряной оспой встречается с частотой 7 на 1000 беременных.

Ветряная оспа у новорожденных детей возможна в тех случаях, когда беременная женщина была инфицирована за 3 недели до родов. Клинические проявления весьма вариабильны. Типичная картина может наблюдаться на 5—10 дни после рождения. В одних случаях заболевание проявляется лишь кожными высыпаниями, в других происходит вовлечение в патологический процесс висцеральных органов с развитием пневмонии, гепатита или энцефалита. При этом смертность может достигать 20—30% (1). Более тяжелые последствия перенесенной ветряной оспы при беременности известны как варицелла-синдром, симптоматика которого складывается из кожных высыпаний, гипоплазии конечностей, уродств пальцев, микроцефалии, микрофтальмии, катаракты, хориоретинита, кортикальной атрофии и последующей задержки психомоторного развития. Возникновение этого синдрома связывают с нарушением эмбрионального развития, если заболевание беременной ветряной оспой пришлось на I триместр беременности. Вовлечение нервной системы плода в патологический процесс объясняют повышенной тропностью вируса к нервной ткани. Диагноз варицелла-синдрома возможен при использовании УЗИ, кордоцентеза, амниоцентеза и биопсии хориона (2). Вирусо-специфические IgG-антитела и IgM-антитела могут быть определены в пуповинной крови на 18—22 неделе гестации. При острой вирусной инфекции может быть повышена концентрация общего IgM. Дополнительно вирус может быть культивирован из амниотической жидкости, а в плацентарной ткани индентифицирована ДНК вируса (3,4).

В лечении используется ацикловир [30 мг/кг в течение 10 дней] (5). Аутопсические находки при этом синдроме могут включать: признаки задержки внутриутробного роста, торакальную дисплазию, декстракардию, атрофию конечностей, церебральную дисплазию, дефекты глаз.

Литература

1. Varicella in infections disease in pregnancy and the newborn infant — Chur.Switzerland, Harwood Acad.Publisher, 1991, 339—347.
2. Chapman S.J. — Varicella in pregnancy — Semin. Perinatol., 1998, 22, 4, 339—346.
3. Scharf A., Schenk O., Enders G. et al. — Virus detection in the fetal tissue of a premature delivery with congenital varicella syndrome — J.Perinatol.Med., 1990, 18, 317.
4. Isada N.B., Paar D.P.,Johnson M.P. et al. — In utero diagnosis of congenital zoster virus infection by chorionic villus sampling and poly-merase chain reaction — Am.J.Obstet.Gynecol., 1991, 165, 1727—1730.
5. Centers for disease control and prevention: Prevention of varicella: Recommendations of the advisory committee on immunization practices — MMWR, 1996, 45, 1—36.

Неврологические расстройства при энтеровирусной инфекции

(гепатит, пневмония, полиморфная кожная сыпь, кишечные расстройства. Реже: сепсис с желтухой, мозговые кровоизлияния, серозный менингит или менингоэнцефалит. В последующем возможны психоневрологические расстройства).

Эхо-вирусная инфекция, при которой вирус поступает исключительно оральным путем и первично поселяется в кишечнике. Заражение происходит при нарушениях санитарно-гигиенических условий. Заболевание протекает остро. Если оно

возникает за 2 недели перед родами, то риск заражения новорожденного очень высок. Первые клинические симптомы наступают обычно на 7 день жизни. В патологический процесс вовлекаются многие органы и системы, что проявляется тяжелым поражением печени и пневмонией. Нередко обнаруживается полиморфная кожная сыпь и кишечные расстройства. В особо тяжелых случаях клиническая картина болезни проявляется в виде сепсиса с желтухой, кровоизлияниями и серозным менингитом. Тяжесть течения зависит от многих факторов: вирулентности вирусного штамма, состояния материнских антител, степени зрелости новорожденного. При вовлечении в патологический процесс ЦНС последующее развитие ребенка протекает с психоневрологическими расстройствами.

Коксаки-вирусная инфекция

Протекает у новорожденных тяжело. На первый план в клинической картине выступают: гипотермия, кожная сыпь и серозный менингит. При особо тяжелых случаях наступает миокардит и менинго-энцефалит («синдром энцефаломиокардита»), состояние летаргии, расстройства дыхания, кардиомегалия, тахикардия, нарушения сердечного ритма и рефлекса глотания. Обычно обнаруживается гепатоспленомегалия. Вирус (Коксаки-В-вирус) обнаруживается в СМЖ, в крови, кале и в мазке слизи из глотки.

Литература

I. Fenichel G.M. — Neonatal Neurology — Churchill Livingstone, New York, 1990.

Лимфоцитарный хориоменингит (менингит или менингоэнцефалит)

Заболевание относится к зооантропонозам и на ранних стадиях беременности может приводить к аборту. При возникновении инфекции на поздних стадиях беременности возможна генерализованная инфекция плода с преимущественным поражением головного мозга и глаз. При выживании этих новорожденных в последующем наступает хориоретинит и гидроцефалия.

Естественной резервуарией вируса являются домашние мыши, имеющие длительный период вирусовыделения. Пути переноса вируса с мышей на человека неизвестны. При инфицировании беременной женщины вирус к плоду доставляется трансплацентарным путем. Излюбленная локализация вируса — лимфоретикулярная ткань. При этом наступает состояние иммуносупрессии. Инкубационный период у человека составляет от 6 до 13 дней, но может быть и короче. Клиническая картина вариабильна: от очень легких нетяжелых проявлений до тяжелых форм, сопровождающихся менингитом или менингоэнцефалитом.

При неясности возникшего менингита или энцефалита, но возможном контакте с грызунами (мыши) необходимо иммунологическое обследование с определением специфических антител. При повышении антител возможно использование флюоресцентного теста (но не ранее 4—8 недель от начала заболевания). Возбудитель может быть обнаружен в крови, в слизистом отделяемом глотки или в ликворе. Лечение, как и любой формы абактериального менингита, симптоматическое. Беременные женщины должны избегать контакта с грызунами (сельскохозяйственные и лабораторные работники).

Литература

I. Fenichel G.M. — Neonatal Neurology — Churchill Livingstone, New York, 1990.

Неврологические расстройства при синдроме врожденного иммунодефицита, обусловленного ВИЧ

(Чаще: функциональные расстройства ЦНС, реже: врожденный дисморфический синдром с микроцефалией, парезами или параличами, стигмами дисэмбриогенеза).

С момента выявления эпидемии ВИЧ-инфекции в США в 1978 г. считалось, что она особенно опасна для детей матерей, заболевших во время беременности. Клинических наблюдений, аргументированных убедительными фактами, не много. В связи с этим существующие данные носят часто предположительный характер. Прежде всего, известно, что инфицирование ребенка возможно как в пренатальном, так и в перинатальном периодах жизни (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Однако остается дискуссионным вопрос о путях передачи инфекции от матери к плоду. Одни исследователи склоняются в пользу трансплацентарного переноса. В качестве доказательства они ссылаются на вирусологические исследования, при которых вирусный материал удается получить из плодовых тканей. Другие исследователи не исключают возможность инфицирования во время родов и предполагают снижать риск за счет оперативного родоразрешения. Не исключается, что инфицирование новорожденного может происходить и через материнское молоко. Оценивая состояние здоровья детей, следует иметь в виду, что в силу иммунодефицита у них очень легко возникают инфекционные заболевания. В качестве возбудителей выступают пневмококки, сальмонеллы, стафилококки, E.Coli, энтерококки, энтеробактер и др. В результате чаще всего возникают легочные заболевания. Патология ЦНС у большинства детей расценивается как функциональная. Хотя известны и более тяжелые формы: микроцефалия, пара- и тетраплегия, реже экстрапирамидные и мозжечковые расстройства. Обычно речь идет о ***прогредиентном*** течении с атрофией мозга, образованием кальцификатов в базальных ганглиях. Клиническая картина в последующем может усугубляться гематологическими, желудочно-кишечными, дерматологическими, почечными и кардиологическими осложнениями (9). Описан также ВИЧ-ассоциированный врожденный дисморфический синдром, основными симптомами которого являются дефицит внутриутробного развития, микроцефалия, стигмы дисэмбриогенеза. Лечение проводится путем назначения азидотимидина и симптоматической терапии (8).

Литература

1. Minkoff H.L., Henderson C., Mendez H. et al. — Pregnancy outcomes among mothers infected with human Immunodeficiency virus and uninfected control subjects — Am.J.Obstet.Gynecol., 1990, 163, 1598—1604.
2. Braddick M.R., Kreiss J.K., Embree J.E. et al. — Impact of maternal HIV infection on obstetrical and early neonatal outcome — AIDS, 1990,4:1001—1005.
3. HIV screening of pregnant women and newborns — in Hardy L.M. (ed.): Institute of Medicine Report. Washington, DC., National AcadPress, 1991.
4. Shaffer N., on C.-Y., Abrams E. et al. — PCR and HIV-IgA for early infant diagnosis of perinatal HIV infection — Proceeding of the Eighth InternatConfer. on AIDS; 1992, July 19—20; Amsterdam, the Netherlands (Abstr.Thc 1580).
5. Burgard M., Mayaux M.J., Blanche S. et al. — The use of viral culture and p24 antigen to diagnose human immunodeficiency virus infection in neonates — N.Engl.J.Med., 1992, 327, 1192—1197.

6. Minkoff H., Mofenson M. — The role of obstetrical interventions in the prevention of pediatric human immunodeficiency virus infection — AmJ.ObstetGynecol., 1994, 171:1167—1175.
7. Landesman S., Kalish L., Burns D. et al. — The relationship of obstetrical factors to the mother-to-child transmission of HIV — N.Engl.J.Med., 1996, 334:1617—1623.
8. Minkoff H.L. — Human immunodeficiency virus infection — Semin. Perinatol., 1998, 22, 4, 293—308.
9. Davis S.L., Halsted C.C., Levy N., Ellis W. — Acquired immune deficiency syndrome presenting as progressive infantile encephalopathy — J.Pediatr., 1987, 110, 6, 884—887.

Неврологические расстройства при респираторно-вирусной инфекции

(Сочетание респираторных, кардиологических и церебральных расстройств).

Острая респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ), обусловленная вирусами гриппа А и Б, аденовирусом, вирусно-бактериальной инфекцией нередко возникает во время беременности и оказывает негативное воздействие на мать, плод и новорожденного (аборт, мертворождения, преждевременные роды и инфицирование плода). Основным путем доставки вируса плоду считается трансплацентарный. Основные нарушения обнаруживаются в ворсинчатой части в виде изменений стромы и сосудов ворсин. Воспалительные изменения сопровождаются лимфоидной инфильтрацией ткани.

Особенно тяжелые последствия материнской инфекции свойственны для недоношенных новорожденных (28—34 нед. гестации), 70% которых погибают в первые сутки жизни. В клинической картине на первый план выступают респираторные и кардиологические расстройства. Грубые изменения нервной системы выявляются у большинства детей (87%). Причем различные типы респираторных вирусов вызывают ***однотипные*** изменения, которые различаются по интенсивности и распространенности. Наиболее грубые поражения ЦНС обнаруживаются в перивентрикулярных зонах передних рогов боковых желудочков головного мозга (54,1% из 87%). Считается, что токсическое действие вируса направлено на рецепторы сосудов головного мозга. В связи с чем повреждения мозговой ткани наступают вследствии дисциркуляторных расстройств и токсикоза и расцениваются как «энцефалопатия токсического генеза». У выживших детей часто отмечаются задержка психомоторного развития, парезы и параличи, судороги и др. Лечение носит симптоматический характер, используется также стимулирующая и противосудорожная терапия (1).

Литература

1. Ерман Б.А., Шабунина Н.Р., Тулакина Л.Г., Полуяхтова М.В., Головко В.Д. — Поражения центральной нервной системы плодов и новорожденных при внутриутробной инфекции, вызванной респираторными вирусами — Архив патол., 1998, 60, 2, 27—31.

Неврологические расстройства при врожденном сифилисе

(Острый лептоменингит, гидроцефалия, церебральные инфаркты, параличи черепномозговых нервов, судороги).

Большинство женщин, у которых сифилис диагностируется во время беременности, имеют латентную форму: 30% — раннюю латентную и 40% — по-

зднюю латентную. В дополнение к этому 22% страдают вторичным сифилисом, и оставшиеся 8% — первичным сифилисом (1). Сифилис оказывает вредное воздействие на беременность, приводя к спонтанным абортам, мертворождениям, водянке плода, к преждевременным родам и перинатальной смертности (2). Инфекция от матери к плоду передается горизонтальным путем при сексуальном контакте и вертикально, как следствие гематогенной диссеминации, трансплацентарно (3). Приблизительно 50% новорожденных от женщин с нелеченным первичным и вторичным сифилисом имеют клинические симптомы врожденного сифилиса, клиника которого чрезвычайно вариабильна. В тех случаях, когда у новорожденных при рождении отсутствуют симптомы, не следует забывать о возможности более поздней манифестации — на 3—8 неделях постнатальной жизни. О вовлечении в патологический процесс ЦНС свидетельствуют острый лептоменингит, хронический менинговаскулит, гидроцефалия, церебральные инфаркты, гипопитуаризм, параличи черепно-мозговых нервов, судороги и др. Наряду с неврологическими расстройствами при врожденном сифилисе возможна задержка внутриутробного развития, ретикулоэндотелиальные изменения (желтуха, гепатит, гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения, аденопатия), нарушения слизистых оболочек (ринит, кожная сыпь, мукозные пятна, кондиломы), костные аномалии (периостоз, остеохондриты), глазные аномалии (хориоретинит, катаракты, глаукома, увеиты).

Врожденный сифилис может быть диагностирован пренатально с помощью УЗИ (водянка плода, гепатоспленомегалия, плацентомегалия). При амниоцентезе возможно проведение бактериологического исследования околоплодной жидкости, а при кордоцентезе — определение спирохет в крови. Лечение неонатального сифилиса при бессимптомной форме проводится пенициллином G.

Литература

1. Hollier L.M., Cox S.M. — Syphilis
2. Wendel G., Sandier P., Farris M. al. — Treatment of syphilis in pregnancy — in Proceeding for Soc.Gyn.Investig. San Antonio, TX, SGI, 1991.
3. Sanchez P.J., Wendel G.D. — Syphilis in pregnancy — Clin.perinatol., 1997, 24:71—90.

Неврологические расстройства при инфицировании парвовирусом B-19

(Врожденные дефекты: краниоцефальные аномалии, гидроцефалия, пороки развития глаз, перинатальная энцефалопатия).

Парвовирус B-19 переносится капельным путем или при трансфузии крови. В возрастной группе от 20 до 30 лет приблизительно 50% людей имеют антитела к этому вирусу. Инкубационный период составляет 6—8 дней, он протекает бессимптомно или же имеет незначительные общие симптомы. Манифестация заболевания происходит на 2-й неделе в виде появления инфекционной эритемы с зудом. Тяжесть состояния в последующем нарастает за счет гриппозных симптомов, артралгии (особенно мелких суставов), миалгии и лимфаденопатий. Наряду с этим отмечается типичная ретикулоцитопения, лимфоцитопения, нейтропения и тромбоцитопения. Затем наступает драматическое падение гемоглобина с явлениями гемолитической анемии и апластическими кризами. Острая инфекция может развиваться у серонегативных беременных женщин. На нее реагирует фетальный костный мозг. У плода происходит гемолиз, отложение желе-

за в печени и селезенке, анемия и водянка. В результате наступает аборт или смерть плода. Известно, что острая инфекция, возникающая до 20 недели гестации, в 10% случаев приводит к потере плода. При сроке беременности более 20 недель чаще всего наступает водянка плода или его гибель. Парвовирус В-19 может выступать в роли тератогена (1) и приводить к возникновению врожденных дефектов у новорожденных: краниофациальные аномалии, гидроцефалия, пороки развития глаз, перинатальная энцефалопатия и др. (2, 3). Высказывается предположение, что парвовирус В-19 обладает избирательным влиянием на быстро растущие эмбриональные ткани (4) и сосуды. В частности именно этим объясняют появление васкулитов церебральных сосудов у плода и поражение ЦНС. Диагноз парвовируса В-19 базируется на серологических исследованиях (определение IgM и IgG-антител). Специфической терапии не существует. С помощью кордоцентеза рекомендуется фетальная терапия в виде трансфузий крови.

Литература

1. Torok T. — Human parvovirus B-19 — in Remington J., Klein J. (eds.): Infections diseases of the fetus and newborn infant — Philadelphia, P.A., Saunders 1995, p. 686—702.
2. Katz V.L., Mc Coy C., Kuller J.A. et al. — An association between fetal parvovirus B-19 infection and fetal anomalies: A report of two cases. — Am. J. Perinatol., 1996, 13:43—45.
3. Tissen R.G., Van Elsacker-Niele A.M.W., Vermeij-Keers C. et al. — A fetus with a parvovirus B-19 Infection and congenital anomalies — Prenat. Diagn., 1994, 14:173—176.
4. Hatwing N.G., Vermeij-Keers C., Van Elsacker-Niele A.M.W. — Embryonic malformations in a case of intrauterine parvovirus B-19 infection — Teratol., 1989, 39, 295—302.

Заключение

Заболевания центральной нервной системы, обусловленные внутриутробной инфекцией, у новорожденных детей, видимо, встречаются чаще, чем предполагается. Центральным объектом в этой проблеме является беременная женщина, страдающая явной или скрытой инфекционной патологией, и ее ребенок, чаще всего недоношенный. Сложность проблемы определяется тем, что большая часть инфекционных заболеваний как у беременных, так и у их новорожденных детей не имеет ***специфических*** симптомов или же бессимптомны. Появление же классических симптомо-комплексов нередко происходит значительно позже, когда утрачено время как для диагностики, так и принятия наиболее рационального решения (прерывание беременности, лечение во время беременности и родов, выбор метода родоразрешения и пр.). В результате большое практическое значение приобретают критерии выделения групп повышенного риска как среди беременных женщин, так и их новорожденных детей. Многолетний клинический опыт привел к необходимости широко использовать сугубо ***косвенные*** данные, свидетельствующие об ***угрозе инфицирования*** и факторах защиты новорожденных, обратив особое внимание на такие источники инфекции как матка, родовые пути, санитарно-гигиенические условия стационарного пребывания. Среди факторов, благоприятствующих инфицированию плода и новорожденного выделяют инфекционные заболевания матери, латентно протекающие инфекции, преждевременный разрыв плодного пузыря и инфицирование амниотической жидкости, акушерские диагностические и лечебные вмешательства. Совершенно очевидно, что высокая заболеваемость новорожден-

ных бактериальными и вирусными инфекциями обусловлена их ***незрелой*** иммунной системой и такими феноменами как «физиологический иммунный дефект» и иммунитет «напрокат». С момента рождения кончается привелигированное положение плода, и степень защищенности от инфекционных возбудителей у новорожденных падает. Причем отчетливый дефицит антител тем больше, чем ниже степень его функциональной зрелости. В связи с этим угроза возникновения инфекционного заболевания особенно высока для недоношенных детей.

6.2. Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний у новорожденных детей

Инфекционный процесс представляет собой комплекс взаимных приспособительных реакций в ответ на внедрение и размножение патогенного микроорганизма в макроорганизме, направленный на восстановление нарушенного гомеостаза и биологического равновесия с окружающей средой, результатом которого может явиться **инфекционная болезнь** (1).

Развитие инфекционного заболевания в ответ на [illegible]ение микроорганизма, его форма, степень тяжести зависят от свойств инфекционного агента и от состояния иммунной системы хозяина.

Существует два уровня защиты организма, которые действуют не изолированно, а на определенных этапах кооперативно: **естественная резистентность,** предсуществующая до встречи с данным возбудителем, (врожденный иммунитет) и **специфический противоинфекционный иммунитет,** развивающийся после узнавания антигенных структур микроорганизма (приобретенный иммунитет).

Основными компонентами естественной резистентности являются защитные факторы кожи и слизистой, макрофагальный барьер, воспалительная лейкоцитарная реакция, система комплемента, естественные цитотоксические клетки, система интерферона. Специфический приобретенный противоинфекционный иммунитет осуществляется с помощью клеточного и гуморального компонентов при взаимодействии с макрофагами и факторами естественной резистентности.

Высокая чувствительность новорожденных к инфекции обусловлена главным образом дефектами различных компонентов иммунной системы. У новорожденных существует биологический парадокс: дефицит защитных механизмов ассоциируется с увеличенным риском тканевых повреждений, обусловленных активацией воспалительного процесса. Может иметь место функциональная гиперактивность и истощение различных метаболических ответов.

1) Особенности иммунных реакций у новорожденного

После рождения ребенок попадает в новое, необычное окружение, его организм подвергается антигенной стимуляции, в частности, в процессе заселения микрофлорой кожи, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта. Происходит стремительное развитие лимфоидной системы, формирование и функциональное становление системы иммунитета, в том числе противоинфекционного, и расширение адаптационных возможностей организма.

Иммунокомпетентные клетки пуповинной крови отличаются от клеток в периферической крови взрослых признаками фенотипической незрелости: снижен-

ное количество $CD3^+$Т- и увеличенное $CD19^+$В-лимфоцитов (2). Процент Т-лимфоцитов у новорожденных ниже, чем у взрослых, но абсолютное содержание значительно выше, что обусловлено более высоким абсолютным количеством лимфоцитов в крови. Однако уже к 5—7 дню жизни процент Т-клеток в венозной крови новорожденных увеличивается (3).

Процессы развития Т-клеток в основном завершаются задолго до рождения. Т-клеточное клональное разнообразие к моменту рождения уже сформировано, но взрослый репертуар клеток памяти устанавливается только в результате антигенной стимуляции, то есть после встречи с возбудителями заболеваний.

В пуповинной крови здоровых доношенных новорожденных детей преобладают зрелые Т-лимфоциты, экспрессирующие маркер CD3, включающий Т-клеточный рецептор для антигена и являющийся рецептором для активационных сигналов. Показатели содержания этих клеток у новорожденных варьируются от 46% до 88%. Соотношение регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов ($CD4^+$ и $CD8^+$) близко к 2. У недоношенных детей в пуповинной крови отмечаются количественно более выраженные признаки незрелости иммунокомпетентной системы в виде снижения числа зрелых Т-лимфоцитов, при сохранении соотношения субпопуляций клеток $CD4^+/CD8^+$ равным 2, более высокого процента нулевых клеток (до 40%) и до 20% ранних тимусных предшественников (4).

В пуповинной крови новорожденных в большем количестве, чем в периферической крови взрослых, обнаруживаются менее зрелые клетки, с такими маркерами как CD38, что связано, возможно, с интенсивным притоком на периферию посттимических предшественников, которые завершают созревание на периферии в отсутствие тимусного микроокружения (5).

При острой и хронической гипоксии у новорожденных детей в пуповинной крови увеличивается количество лимфоцитов с маркерами тимусных клеток, что свидетельствует о нарушении дифференцировки Т-клеток. Положительная динамика состава Т-лимфоцитов периферической крови детей на 2—4 день жизни свидетельствует о сохранении компенсаторных способностей Т-лимфоцитарной системы.

Процент Т-клеток, экспрессирующих активационные маркеры CD25 (рецептор для интерлейкина-2, ИЛ-2) и HLA-DR-антигены (молекулы 2-го класса главного комплекса гистосовместимости) при рождении относительно небольшой (2 и 8% соответственно) и прогрессивно увеличивается с возрастом (6).

Частота у новорожденных Т-клеток, отвечающих на микробные антигены, ниже, чем у взрослых, < $1:10^3$ клеток для ВПГ и столбнячного токсина (7), тогда как у неиммунных взрослых таких Т-лимфоцитов бывает около $1:10^5$ клеток.

Растворимая форма рецептора для ИЛ-2 в сыворотке крови служит чувствительным маркером иммунной активации. Уровни ИЛ-2 и растворимых рецепторов для ИЛ-2 в сыворотках пуповинной крови и крови взрослых людей сравнимы, что свидетельствует о зрелости неонатальных клеток в отношении продукции ИЛ-2 и экспрессии рецептора для этого лимфокина.

Т-клетки пуповинной крови в избытке продуцируют ИЛ-2 после стимуляции митогенами и анти-CD3-антителами, но не синтезируют γ-ИФН. Однако они способны продуцировать γ-ИФН при стимуляции микробными продуктами, такими как энтеротоксин А золотистого стафилококка или ОК-432 (8). Дефицит продукции γ-ИФН может серьезно влиять на противоинфекционную резистентность. Этот дефект вносит вклад в высокую чувствительность новорожденных к инфекции, так как помимо антивирусного действия и иммунорегуляторного влияния γ-ИФН оказывает активирующее воздействие на макрофаги, увеличивая их цитотоксичность,

внутриклеточное убивание микроорганизмов и окислительный метаболизм, а также экспрессию антигенов 2-го класса ГКГС в моноцитах человека.

Содержание В-клеток ($CD19^+$, $CD20^+$) у новорожденного выше, чем у взрослого, особенно абсолютное ($0{,}8 \times 10^9$/л против $0{,}25 \times 10^9$/л). Процент В-клеток, экспрессирующих CD5-антиген (маркер незрелых В-лимфоцитов), в пуповинной крови выше (72% $CD20^+$ клеток), а В-клеток, связывающих Leu-8 (L-селектин+), ниже чем у взрослого (57% $CD20^+$ клеток), что свидетельствует о большей доле «девственных» нестимулированных клеток в крови новорожденных. С возрастом наблюдается уменьшение экспрессии CD5 и увеличение экспрессии L-селектина на В-клетках. Эти маркеры являются важными для характеристики созревания циркулирующих В-лимфоцитов человека.

В-клеточная функция новорожденных заключается в продукции IgM в течение неонатального периода. Сывороточные уровни IgG у доношенных детей приближаются к уровням у взрослых. Это в основном материнские IgG, хорошо защищающие новорожденных от многих инфекций.

Для В-клеток новорожденных детей характерна замедленная способность к переключению с синтеза IgM на продукцию IgG. Новорожденные не производят нормальных количеств иммуноглобулинов против определенных антигенов, главным образом, полисахаридной группы, дифтерийного токсина, полимиелитной вакцины и коклюша. Ответ на белковые антигены ограничен изотипом IgM, имеет место относительно медленная прогрессия продукции от IgM к IgG, незрелость IgA-ответов. Слабый ответ новорожденных на полисахаридные антигены может быть связан с замедленным приобретением способности продуцировать IgG_2, который предобладает в продукции антител в ответ на эти антигены. *Отставание в антителообразовании* не обусловлено отсутствием В-клеточных предшественников, так как у новорожденных имеются нормальные количества циркулирующих В-клеток, несущих поверхностные IgM, IgG и IgA.

У новорожденных малочисленна популяция клеток памяти, которые характеризуются длительной жизнью и высоким антительным ответом на вторичную экспозицию с данным антигеном, так как при нормальной беременности не происходит контакта с большим числом антигенов.

Тем не менее иммунная система плода перед рождением является достаточно зрелой. На иммунную зрелость плода указывает способность отвечать на внутриутробную инфекцию. Инфицированный плод продуцирует специфические антитела против инвазивных микроорганизмов преимущественно изотипа IgM. В течение иммунного ответа происходит медленное переключение на продукцию IgG-антител при воздействии антигенов в постнатальном периоде. Внутриутробная инфекция может также индуцировать увеличение продукции специфических IgA.

IgE в пуповинной крови отсутствуют или обнаруживаются на низком уровне. *При определении в крови новорожденного концентрации* IgE выше 0,5 м.ед./мл следует ожидать раннего начала атопической болезни. Семейный анамнез и базальный уровень IgE в сыворотке являются показателями для отнесения ребенка в группу риска в отношении раннего начала атопической аллергической болезни, так как развитие IgE находится под генетическим контролем (84% случаев атопических болезней являются семейными заболеваниями).

Кроме Т- и В-клеток, обеспечивающих специфическую иммунную защиту от чужеродных антигенов, благодаря их способности распознавать эти антигены и реагировать на них, в защите организма от вредного окружения принимают участие клетки естественной резистентности, к которым относят фагоциты (мо-

ноцито-макрофагального и гранулоцитарного рядов) и эффекторы естественной цитотоксической активности (NK-клетки). Осуществление противоинфекционной защиты происходит при кооперации различных клеток в виде синергизма при развитии эффекторных функций, взаимной мобилизации и регуляции.

NK-клетки играют существенную роль в противовирусной и противоопухолевой защите. Важной характерной особенностью их является способность немедленно без предварительной сенсибилизации антигеном лизировать трансформированные клетки. Реализация цитотоксического действия NK-клеток против зараженных вирусом клеток возможна значительно раньше, чем успевают сформироваться специфические иммунологические клеточные и гуморальные звенья иммунитета.

В основе сниженной резистентности новорожденных детей к инфекционным агентам может лежать дефект цитотоксической функции иммунной системы, представляющей часть ее эффекторного звена.

У новорожденных определяется низкий процент клеток, реагирующих с моноклональными антителами, распознающими наиболее зрелые NK-клетки (Leu-7). Статистических различий при сравнении со взрослыми не было обнаружено в проценте NK-клеток, реагирующих с другими мембранными маркерами (CD16), в частности с антителами, распознающими Fc-рецептор на NK-клетках. Меньшая функциональная активность NK-клеток у новорожденных, по сравнению со взрослыми, может быть отражением их незрелости или отсутствия условий для развития в другом клеточном окружении, которое менее способно генерировать цитокины, необходимые для активации NK-клеток. $CD57^+$фракция лимфоцитов, включающая $CD3^+$ (не ограниченные по ГКГС цитотоксические лимфоциты, ЦТЛ) и $CD3^-$ (истинные NK-клетки) отсутствует при рождении, но увеличиваются до 29% у взрослых (6). Механизмом увеличения со временем процента $CD57^+$-клеток может быть хроническая вирусная стимуляция. Так, экспрессия CD57-молекул на поверхностной мембране лимфоцитов увеличивается после инфицирования вирусом цитомегалии.

Субпопуляция NK-клеток, которые реагируют на клетки, инфицированные ВПГ, имеет, главным образом, $CD16^+CD57^-$фенотип. Детерминанты, которые они распознают, являются, по-видимому, гликопротеинами, кодированными вирусом. У новорожденных $CD16^+$-клетки, составляют в среднем 5% мононуклеарных клеток (у взрослых 12%). NK-клетки новорожденных менее эффективны при убивании классических мишеней для NK, чем NK-клетки взрослых. Предактивация их ИЛ-2 или α-ИФН может иногда увеличивать активность этих клеток до уровня взрослых в тесте угнетения вирусных плаков. Мононуклеарные клетки новорожденных могут продуцировать γ-ИФН в ответ на ВПГ и в меньшем количестве ИЛ-2. Процент $CD16^+$-клеток у больных с кожными проявлениями герпеса был нормальным (6—12%), но способность угнетать плаки ВПГ была снижена и увеличивалась при выздоровлении. Дети с врожденной ЦМВ-инфекцией имеют увеличенную активность NK-клеток. Для ограничения репликации и элиминации вируса важны клеточные реакции, так как находящийся внутри клеток вирус не чувствителен к специфическим антителам. В течение вирусной инфекции NK-клетки активируются и пролиферируют. Таким образом, к факторам, увеличивающим чувствительность новорожденных к некоторым инфекциям, относятся: дефицит функции NK-клеток, снижение связывания NK-клеток с клетками-мишенями, меньшая продукция α- и γ-ИФН.

В онтогенезе функционирующие макрофаги выявляются раньше функционально полноценных Т, В и NK-клеток.

В пуповинной крови новорожденных большая доля моноцитов (предшественников макрофагов) является зрелыми клетками, хотя в этой популяции снижено количество способных представлять антиген клеток, экспрессирующих антигены 2-го класса и α-цепь LFA-антигена, обеспечивающую иммунную адгезию. Эти особенности моноцитов могут лежать в основе некоторого снижения их функциональной активности.

Моноциты взрослых и новорожденных продуцируют сходные количества и со сходной кинетикой провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли (ФНО) и ИЛ-1. В сыворотке пуповинной крови некоторых новорожденных с подозрением на внутриутробное инфицирование в биологическом тесте выявлялась активность ФНО, тогда как у подавляющего большинства практически здоровых доношенных новорожденных активность этого фактора не была обнаружена. Около 40% недоношенных новорожденных, по нашим данным, имели ФНО активность в сыворотке пуповинной крови (9). Моноциты пуповинной крови хорошо продуцируют ИЛ-1- фактор, активирующий лимфоциты, имеющий важное значение для запуска специфического иммунного ответа. Дегтярева М.В. (10) при комплексном исследовании провоспалительных иммуноцитокинов у новорожденных детей установила, что увеличенная спонтанная продукция ИЛ-1 моноцитами пуповинной крови может служить ранним диагностическим признаком гипоксических изменений и осложненного раннего периода адаптации.

Система макрофагов принимает активное участие в реализации иммунного ответа у новорожденных. Поглощение микроорганизмов повышается в присутствии специфических антител, поскольку опсонизированные антителами и комплементом они активно присоединяются к Fc-рецепторам фагоцитов. Последующее микробоцидное действие обусловливается гидролитическими ферментами и выделением бактерицидного аниона кислорода. У недоношенных новорожденных моноциты могут не завершать фагоцитоз в связи со сниженным внутриклеточным убиванием поглощенных бактерий, по-видимому, обусловленным недостатком гуморальных факторов, необходимых для опсонизации частиц.

Активированные цитотоксические макрофаги играют важную роль в защите организма от вирусной инфекции. Наиболее эффективный путь для запуска макрофагальной цитотоксичности — активация лимфокинами в комбинации с малыми количествами ЛПС. Прямой контакт с клетками-мишенями или растворимым ФНО также активирует макрофаги. Дефицит продукции Т-клетками новорожденных γ-ИФН, который активирует макрофаги, увеличивая их цитотоксичность, внутриклеточное убивание и окислительный метаболизм, а также экспрессию антигенов 2-го класса ГКГС, может обусловливать снижение иммунной защиты новорожденных против инфекции.

Большую роль в защите от инфекции выполняют полиморфноядерные фагоциты, используя сходные механизмы бактерицидного действия. Также как и макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ) увеличивают связывание и поглощение микроорганизмов в присутствии опсонизирующих факторов (антител и комплемента). Конечная фаза убивания и деградации микроорганизмов фагоцитами сопровождается серией сложных метаболических событий, включающих активацию гликолитических путей, генерацию активных форм кислорода, увеличенное потребление кислорода (дыхательный взрыв).

При индукции воспалительной реакции патогенами ПЯЛ аккумулируются in situ в ответ на хемотаксические стимулы. ПЯЛ — окончательно дифференцированные клетки, не способные к пролиферации, с коротким сроком жизни, по сравнению с лимфоцитами и моноцитами. Некоторые функциональные ак-

тивности ПЯЛ могут быть стимулированы цитокинами. γ-ИФН индуцирует на ПЯЛ Fc-рецептор, напоминающий высокоафинный Fc-рецептор для мономерного IgG на моноцитах. Другие цитокины (колониестимулирующие факторы, ФНО) не индуцируют экспрессии такого рецептора. γ-ИФН увеличивает фагоцитарную активность ПЯЛ.

Неонатальное инфицирование может модулировать защитные ответы, снижая функции и метаболические процессы циркулирующих нейтрофилов из-за их истощения или нарушения рекрутирования. При локализованных инфекциях может иметь место преходящее увеличение индекса хемотаксиса, а при сепсисе — полное его угнетение. После выздоровления эти показатели возвращаются к нормальному уровню. Взаимодействие нейтрофилов с эндотоксином вызывает гиперадгезию, освобождение ферментов и окислительный взрыв в нейтрофилах с последующей дезактивацией. Несколько пикограмм ЛПС дает тот же эффект.

Важные биологические функции защиты организма хозяина от инфекции выполняют высокополимерные белки сыворотки крови с энзиматической активностью, составляющие **систему комплемента.** При активации комплементного каскада регулируется воспалительный ответ, лизис бактерий, растворение иммунных комплексов и опсонизация микроорганизмов. Активация **С3 компонента** комплемента антителозависимым классическим путем **(С1, С2 и С4)** или антителонезависимым альтернативным путем (факторы В и D) вызывает последовательную активацию терминальных компонентов **(С5 — С9)** и отложение С3 на клеточной поверхности. Происходит сборка макромолекулярного мембранного канала. В результате нарушается мембранная интеграция клетки или микроорганизма. Отложение С3b на клеточной поверхности обеспечивает опсонины для ПЯЛ и макрофагов. Активация комплемента вызывает освобождение малых пептидов С3а, С4а и С5а с важным воспалительным и иммунорегуляторным действием (8—10 Кд). Эти анафилотоксины увеличивают сосудистую проницаемость, тонус гладких мышц и обеспечивают стимулы для направленной миграции ПЯЛ.

В условиях, когда содержание трансплацентарно приобретенных IgG и белков классического пути ограничено, новорожденный зависит от белков альтернативного пути как эффекторов защиты от инфекции. В пуповинной крови детей различного возраста гестации обнаруживаются белки комплемента в более низких концентрациях, чем в соответствующей сыворотке матери или объединенной сыворотке взрослых.

Исследование динамики активности системы комплемента у ребенка в течение первого года жизни (11) показало низкую (28±8 уд./мл) среднюю величину общей гемолитической активности комплемента при классическом пути его активации (CH_{50}) в сыворотке крови новорожденных, которая у детей 2—3 месяцев возрастала почти в 2 раза (49±8 ед./мл). На таком уровне она сохранялась до одного года жизни ребенка и составляла 83% от уровня у здоровых доноров. Активность комплемента при альтернативном пути его активации (AP_{50}) также возрастала в течение первого года жизни ребенка и при определении в возрасте одного года составляла 66% от уровня у взрослых.

Более низкие концентрации фактора В у новорожденных могут ограничивать опсонизирующую активность и таким образом увеличивать чувствительность новорожденных к системной инфекции. Значительно снижена активность комплемента по альтернативному пути у недоношенных новорожденных. У доношенных новорожденных нарушена опсонизация в основном грамотрицательных бактерий, тогда как у недоношенных в связи с выраженной недостаточностью компонентов комплемента нарушена опсонизация и грамположительных микроорганизмов.

Первичным источником белков комплемента является печень. Клетки моноцитарно-макрофагального ряда представляют экстрагепатический источник продукции комплемента. Скорости конститутивного синтеза С3 и фактора В, С2, лизоцима и тотального белка клетками пуповинной крови и моноцитами взрослых сравнимы, но моноциты новорожденных не отвечали на ЛПС увеличением синтеза С3 и фактора В (у взрослых продукция их увеличивалась в 15 и 3 раза, соответственно). Если ЛПС был соединен с белком (эндотоксином), ответ имел место.

Высокая чувствительность новорожденных к инфекции обусловлена, главным образом, дефектами защиты антиген-специфического и неспецифического компонентов иммунной системы. Наиболее важным из них является антительный дефицит. Уровни IgG антител, приобретенные от матери переходом через плаценту, низки. Дефицитный антительный ответ на ЛПС и стрептококки группы В, замедленное переключение синтеза с IgM на продукцию других изотипов иммуноглобулинов, отсутствие IgA и IgM, которые не проходят через плаценту, дефицит опсонизации для эффективного фагоцитоза и убивания микроорганизмов — все это обусловливает низкую защиту новорожденных от инфекций.

2) Иммунологические методы в диагностике инфекционных заболеваний

Иммунологические методы используются в диагностических исследованиях, проводящихся в двух направлениях:

- иммунодиагностика инфекционных заболеваний;
- характеристика функционального состояния иммунной системы.

Для инфекционных заболеваний характерно наряду с неспецифическими проявлениями патологии появление во внутренней среде организма также специфических для данного возбудителя (антигены, токсины и т.п.) и иммунного ответа.

Иммунодиагностика инфекционных заболеваний включает в себя: 1) специфическое распознавание маркеров возбудителя и реагирующих с микробными продуктами комплементарных структур (антител, рецепторов клеточной поверхности, участков молекул нуклеиновых кислот); 2) определение изменения функциональной активности различных компонентов иммунной системы (количества и функциональной активности лимфоцитов, соотношения их субпопуляций, активности клеток фагоцитарной системы, концентрации иммуноглобулинов и т.п.).

В основе наиболее часто используемого для выявления антител или антигенов иммунохимического анализа лежит формирование иммунного комплекса антиген-антитело в результате взаимодействия антигенной детерминанты с комплементарной областью иммуноглобулина (активный центр). В процессе реакции антиген-антитело происходит возникновение мультимолекулярных комплексов при участии огромного числа молекул антигена и антител и формирование воспринимаемого визуально преципитата. Преципитационные методы проводятся в растворе (нефелометрия и турбодиметрия, основанные на рассеивании света частицами преципитата) или в геле (иммунодиффузия и иммуноэлектрофорез). В настоящее время наиболее распространена одиночная радиальная иммунодиффузия по G.Mancini для количественного анализа (антиген радиально диффундирует из лунки в гель, содержащий антитела, причем образуется область преципитации, площадь которой прямо пропорциональная количеству антигена в лунке) и двойная радиальная иммунодиффузия для качественной ха-

рактеристики (антиген из центральной лунки и антитела из радиально расположенных вокруг лунок диффундируют навстречу друг другу, образуя или нет полосы преципитации, что позволяет делать вывод об антигенных свойствах данного антигена). К иммуноэлектрофоретическим методам относятся методики, основанные на явлении миграции компонентов иммунных комплексов в электрическом поле. Электрофоретическое разделение смеси антигенов в геле сочетается с преципитационным выявлением их с помощью двойной иммунодиффузии.

Для диагностики инфекций параллельно с методами преципитации, начиная с конца 19 века, широко использовались методы, в основе которых лежит взаимодействие корпускулярных антигенов (эритроциты, бактериальные клетки) с антителами (прямая агглютинация). Методы пассивной агглютинации используют частицы, сенсибилизированные антигенами или антителами, для выявления бактериальных и вирусных антигенов или антител к ним.

В настоящее время наиболее широко распространены индикаторные методы, использующие для выявления реакции антиген-антитело различного рода метки (радиоактивные, флюоресцентные, ферментные).

Методики, при выполнении которых наличие иммунного комплекса выявляется с помощью радиоактивной метки, введенной предварительно в состав одного из компонентов (антитела или антигена), называются радиоиммунологическим анализом (РИА). Наиболее известны 2 разновидности РИА: радиоиммунопреципитация (РИП) и твердофазный радиоиммунологический анализ (ТФРИА). Количественный анализ преципитата, образовавшегося в процессе РИП, проводится с помощью счетчиков радиоактивности либо с помощью ауторадиографии. Использование ТФРИА, в котором антиген или антитело изначально иммобилизуется на больших по размерам частицах или пластике, а при проведении реакции на иммобилизованный компонент сорбируются остальные, дает возможность удалять из реакционной смеси не вошедшие в иммунный комплекс макромолекулы с помощью простой отмывки.

В клинической практике нашли широкое применение иммунофлюоресцентные методы, использующие антигены или антитела с введенными в их состав флюоресцентными метками. О наличии или отсутствии иммунного комплекса, сформированного в результате реакции антиген-антитело, судят по интенсивности флюоресценции. Наиболее распространенными являются два варианта (прямой и «сэндвич» методы) иммунофлюоресцентной микроскопии (ИФМ). ИФМ позволяет не только удостовериться в наличии антигена вирусов или бактерий в клиническом образце, но и установить локализацию его в определенных клеточных или субклеточных структурах.

В настоящее время интенсивно развиваются более чувствительные методики с использованием для метки антигенов или антител положительно заряженных ионов редкоземельных элементов — лантанидный иммунофлюоресцентный анализ (ЛИФА).

Особенно широко в последние годы в медицине используется твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА или ELISA). В качестве индикаторной молекулы в ИФА используется молекула фермента. Чувствительность ИФА может быть очень высокой, так как одна молекула фермента может модифицировать большое число молекул субстрата. Один из участников реакции антиген-антитело иммобилизуется на твердом носителе. Для обнаружения в клинических образцах бактериальных или вирусных антигенов на твердую подложку (полистерол) последовательно сорбируются первичные антитела, выявляемый антиген и вторичные антитела с введенной в них ферментной меткой. Для обнаружения

антител в биологических жидкостях антиген иммобилизуется на твердом носителе, затем исследуемая сыворотка контактирует с иммуносорбентом. Адсорбция специфических к данному антигену антител выявляется с помощью меченых антивидовых антител.

Благодаря развитию молекулярной биологии и генетических исследований, разрабатывается направление в диагностике, использующее методы генного зондирования, в основе которых лежит способность нуклеиновых кислот к гибридизации (образованию двухцепочечных структур за счет взаимодействия комплементарных нуклеотидов: А-Т, Г-Ц). Основной принцип генного зондирования (взаимодействие комплементарных структур) методически реализуется способами индикаторных методов иммунодиагностики, при использовании тех же индикаторов (радиоактивные изотопы, флюоресцеины, биотин). На присутствие инфекционного агента проводится анализ образцов сыворотки крови, мочи, уретральных соскобов, цельной крови и т.п. Осуществляется лизис клеток, денатурация ДНК (переход в одноцепочечную форму), затем фиксация на носителе (нитроцеллюлозной или нейлоновой мембране), инкубация в вакууме при 80°С, гибридизация с зондом (участки ДНК или РНК, выделенные из возбудителя или синтезированные химически олигонуклеотиды), детекция образовавшегося комплекса. Использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет увеличить концентрацию определенной последовательности ДНК в пробе за счет синтеза многочисленных копий in vitro. Для этого к исследуемому образцу ДНК добавляют препарат ДНК-полимеразы, избыток олигонуклеотидов и 2 праймера, соответствующие концевым участкам интересующей последовательности ДНК. Затем производится плавление (денатурация ДНК). ПЦР позволяет существенно повысить чувствительность анализа, что важно при низком содержании возбудителя или при исследовании субмикроскопического количества патологического материала.

Вторым важным направлением использования иммунологических методов является характеристика функционального состояния отдельных звеньев иммунной системы и факторов неспецифической защиты, взаимодействующих с ними. Выявление дефицита какого-либо из них позволяет своевременно начать соответствующую иммунокорригирующую терапию.

Среди большого набора тестов, существующих в настоящее время для оценки любого компонента иммунной системы, выделяют тесты, с помощью которых можно диагностировать наиболее частые нарушения или получить наиболее важную информацию о состоянии иммунной системы, так называемые тесты 1-го уровня. Они дают возможность выявить грубые поломки в иммунной системе. Тесты 2-го уровня позволяют установить их механизмы.

Для оценки активности системы фагоцитов используют тесты 1-го уровня: абсолютное число нейтрофилов и моноцитов, интенсивность поглощения микробов фагоцитами, способность фагоцитов убивать микробы.

Нейтрофилы, являясь одним из активных факторов в системе клеточно-гуморальной кооперации, принимают непосредственное участие не только в противомикробной, но и в противовирусной защите через феномен антителозависимой клеточной цитотоксичности либо путем прямой адсорбции вирусов на поверхности клетки с последующим фагоцитозом и дезинтеграцией их в фаголизосомах.

Оценка фагоцитарной активности нейтрофилов проводится с использованием методов, основанных на способности этих клеток к поглощению корпускулярных агентов, находящихся в среде. Фагоцитарное число (среднее число час-

тиц, поглощенных одной клеткой) и фагоцитарный индекс (число активно фагоцитирующих клеток) определяются после инкубирования клеток частицами латекса или эритроцитами. Широко используемым чувствительным и информативным способом оценки функционального состояния нейтрофилов является тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ). Восстановление НСТ в фагоците прямо зависит от эффективности метаболических путей в клетке, в которой вырабатываются активные формы кислорода с выраженными антимикробными свойствами. Усиленная активация кислородного метаболизма у фагоцитов является одним из самых чувствительных индикаторов возбуждения поли- и мононуклеарных фагоцитов, хотя и косвенным критерием фагоцитарной активности. Она может регистрироваться также с помощью хемилюминесценции. Важным принципом исследования фагоцитов в клинике является выяснение способности клеток реагировать на стандартный стимул, что может служить показателем их функционального резерва.

Применяемые для оценки интенсивности хемотаксиса фагоцитов и экспрессии молекул адгезии (CD11a, CD11b, CD11c и др.) на поверхностной мембране нейтрофилов методы относятся к тестам 2-го уровня.

Оценка В-системы иммунитета проводится с использованием следующих методов: 1) определение иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови; 2) определение иммуноглобулинов E в сыворотке крови; 3) определение количества В-лимфоцитов.

Важным параметром служит концентрация иммуноглобулинов, которая определяется в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии или методом нефелометрии. Отклонения в уровнях иммуноглобулинов могут быть связаны с инфекцией, поликлональной активацией, аутоиммунным процессом. Иммунодефициты, связанные с биосинтезом антител, проявляются прежде всего в виде длительно протекающих рецидивирующих инфекций респираторного тракта, хронических синуситов, отитов и др. Дефицит IgA ассоциируется с аутоиммунными и аллергическими заболеваниями, при которых часто повышен уровень IgE.

Наиболее важными тестами 2-го уровня являются: определение субклассов иммуноглобулинов, особенно IgG, секреторного IgA, специфических антител к белковым и полисахаридным антигенам, способности лимфоцитов отвечать пролиферацией на В- (липополисахарид, стафилококк) и Т-В-митогены (митоген лаконоса). Определение дефицита по субклассам IgG может иметь определенную диагностическую значимость. Например, дефицит IgG2, содержащих преимущественно антитела против полисахаридов инкапсулированных бактерий, ведет к повышенной заболеваемости респираторными инфекциями.

С разработкой гибридомной техники появились уникальные возможности использовать моноклональные антитела как инструмент изучения и идентификации различных популяций и субпопуляций лимфоцитов по наличию на поверхности клеток структур с определенными свойствами и тканевой специфичностью (12). Все основные антигенные маркеры лимфоцитов и других клеток иммунной системы в соответствии с международной классификацией получили название кластеров дифференцировки (CD). Используя меченные флюорохромами моноклональные антитела, с помощью флюоресцентной микроскопии или проточной цитофлюорометрии можно определить процент и абсолютное количество В-лимфоцитов (CD19, CD20) в периферической крови.

Оценку Т-системы иммунитета проводят с применением тестов 1-го уровня: общего числа лимфоцитов, процента и абсолютного числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3) и двух основных их субпопуляций (CD4 и CD8), пролиферативного

ответа на Т-митогены (ФГА и Кон А). Выявление нарушений в Т-клеточном звене иммунитета имеет диагностическую ценность, так как для них характерны пневмонии, вызванные Pneumacystic carinii, хронический кандидоз, хроническая диарея, токсоплазмоз, атипические микобактериальные инфекции, цитомегаловирусная инфекция и т.д., — заболевания, где этиологическим фактором являются факультативно- и облигатно-внутриклеточные паразиты.

Оценка функциональной активности Т-системы иммунитета исключительно важна, так как она может быть существенно изменена при нормальном количестве Т-клеток и их субпопуляций. Наиболее простым методом оценки функциональной активности лимфоцитов является реакция бласттрансформации, которую оценивают по способности клеток отвечать пролиферацией на митогены (фитогемагглютинин, конканавалин А, митоген лаконоса). О пролиферативной активности судят по включению радиоактивной метки в ДНК лимфоцитов, которую определяют по числу сцинтилляций с помощью β-счетчика радиоактивности. Пролиферативный ответ на митогены понижен практически при всех хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, при иммунодепрессивной терапии, при СПИДе, первичных Т-клеточных иммунодефицитах.

Определение продукции цитокинов, пролиферативного ответа на специфические антигены, кожные тесты с микробными антигенами относят к тестам 2-го уровня. Выявление нарушения синтеза ИЛ-2 сочетается с повышением чувствительности организма к внутриклеточным микроорганизмам. Велика роль провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1, γ-ИФН) в патогенезе различных острых и хронических воспалительных процессов инфекционной и аутоиммунной природы. Провоспалительные иммуноцитокины, секретируемые моноцитами и лежащие в основе запуска каскада иммунологических и острофазовых воспалительных реакций, связаны с развитием инфекционного заболевания. Повышенное образование этих цитокинов определяется в случаях бактериальных инфекций. На фоне антибактериальной терапии концентрация их снижается. Сохранение гиперпродукции провоспалительных цитокинов и выявление высоких их уровней в сыворотке крови и/или ликворе расценивается как неблагоприятный прогностический признак, так как часто сопровождается развитием септического шока и летальным исходом (13).

Наиболее часто исследуемыми в клинике цитокинами являются интерфероны, обладающие антивирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью. В ответ на стимуляцию вирусами или клеточными активаторами лейкоциты и макрофаги продуцируют ИФН-α (лейкоцитарный), фибробласты и эпителиальные клетки ИФН-β (фибробластный), Т-лимфоциты ИФН-γ (иммунный). Определение интерферонового статуса у больных проводят путем количественного измерения титра сывороточного ИФН, уровня спонтанной продукции ИФН лейкоцитами, интерфероновой реакции лейкоцитов в ответ на индукторы ИФН: ИФН-α — вирус болезни Ньюкастла (ВБН), — ИФН-α,β — ридостин, ИФН-γ — фитогемагглютинин. За единицу активности ИФН принимают величину, обратную его разведению, ингибирующую на 50% цитопатическое действие вируса энцефаломиокардита мышей (ЕМС) на монослой клеток-фибробластов М-19. Для больных с инфекционными заболеваниями характерно повышение уровня сывороточного и спонтанно продуцируемого in vitro ИФН при сниженной способности к индуцированному синтезу ИФН.

Одной из причин инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных является интраамниотическая инфекция (ИАИ). Ранний диагноз ИАИ труден в связи с поздним появлением клинических симптомов. При лабораторном исследовании амниотической жидкости также не существует золотого стандарта.

В последнее время к таким методам как подсчет лейкоцитов, окраска мазков по Граму, культуральные тесты, определение активности лейкоцитарной эстеразы и концентрации глюкозы, присоединяется идентификация интерлейкинов. Высоко предсказательным в отношении микробной инвазии амниотической жидкости и неонатальной заболеваемости недоношенных новорожденных является определение одного из главных провоспалительных цитокинов, которые опосредуют ответ хозяина на инфекцию, — ИЛ-6 (14). Определение воспалительных медиаторов ассоциируется с гистологически диагностируемой предродовой инфекцией и церебральными параличами. Найдена высокая связь повреждения белого вещества головного мозга у новорожденных, отнесенных в группу риска по выявлению присутствия гистологических хориоамнионитов и повышенных концентраций ИЛ-6 и ИЛ-1 (15,16).

Даже краткое описание арсенала методов, существующих в настоящее время, позволяет представить себе методические возможности для оценки состояния защитных средств организма.

3) Иммунитет и инфекционные заболевания новорожденных, в том числе с вовлечением центральной нервной системы

Инфекция стрептококками группы В

Стрептококки группы В (СГВ) являются довольно частой причиной неонатальных инфекций (до 40% случаев), проявляющихся в форме сепсиса или менингита. Особое внимание привлекает СГВ-инфекция в связи с тем, что 25% тяжелых заболеваний, вызванных этими микробами, развиваются неожиданно у доношенных новорожденных от матерей без каких-либо факторов риска (17).

СГВ — факультативные грам-положительные диплококки, инкапсулированные одним из 9 антигенноотличающихся полисахаридов, которые важны для вирулентности организма и являются потенциальными мишенями для иммунотерапии. Полисахаридные серотипы, выделенные у колонизированных новорожденных, находят в материале от их бессимптомных матерей.

Вертикально передаются в основном серотипы I,II,III штаммов. Тип III штаммов имеет тропизм к ЦНС и был выделен у 80% новорожденных с ранним проявлением менингита. Тяжелая колонизация СГВ материнского генитального тракта является фактором риска. Другими факторами риска считаются СГВ бактериурия, длительный разрыв мембран, рождение двойни, материнский диабет и др.

У колонизированных женщин продуцируются IgG антитела к капсулярным антигенам СГВ, которые переходят через плаценту и могут снабжать пассивным иммунитетом новорожденных. Недоношенные новорожденные имеют пропорционально более низкие уровни материнских IgG, что может быть механизмом более тяжелого проявления СГВ инфекции у детей, родившихся до 36 недель гестации. Материнские антитела к СГВ не снабжают полной защитой от неонатального заболевания, но у лишенных материнских антител новорожденных чувствительность к заболеванию увеличена.

В настоящее время в комплекс мероприятий при лечении новорожденных с манифестацией СГВ инфекции рекомендуется включение пассивной иммунизации путем внутривенного введения IgG. Для профилактики неонатального сепсиса предлагается поднимать материнский антительный ответ к серотипам I,II,III,V СГВ иммунизацией матери полисахаридами СГВ, возможно, в будущем это станет способом предотвращения неонатального сепсиса, вызываемого СГВ.

Токсоплазмоз

Острый токсоплазмоз у взрослых часто протекает бессимптомно. T. gondii — облигатный внутриклеточный паразит со сложным жизненнным циклом. Токсоплазменная инфекция ведет к пожизненному иммунитету с присутствием IgG-антител против T. gondii.

У иммунокомпетентных взрослых постоянный клеточный и гуморальный иммунитет развивается в течение 7—10 дней после инфицирования. При иммунитете медленно растущие, дремлющие формы T. gondii образуют кисты в любом органе, персистируя в течение жизни хозяина, особенно в мозге, сердце и скелетных мышцах. Хронической инфекции T. gondii присуща резистентность к реинфекции или суперинфекции. При случайном разрушении кист большинство паразитов убивается воспалительной реакцией хозяина, хотя некоторые могут образовывать новые кисты. У иммунокомпрометированных больных большое количество паразитов может освобождаться из тканевых кист и вызывать экстенсивную патологию.

Иммунокомпетентные женщины, предварительно инфицированные T. gondii, иммунны и не передают T. gondii своим детям (28).

Инфицирование плода обычно является результатом первичной инфекции у матери (19). Инфицированность наиболее высока на последних стадиях беременности, однако, чем раньше в гестации произошло заражение плода, тем более тяжелые постнатальные последствия наблюдаются. Реактивация T. gondii у иммунокомпрометированной беременной также может явиться причиной чувствительности плода к инфекции (20).

Наиболее распространенным методом диагностики T. gondii является серологическое тестирование. Однако существуют проблемы при диагностике T. gondii, так как многие серологические тесты, проведенные в начальной фазе инфицирования, дают ложно-положительные или ложно-отрицательные результаты. Женщины с иммунодефицитом могут не развивать соответствующий иммунный ответ, так что определенный диагноз можно поставить при выявлении антигена или при гистологическом анализе инфицированной ткани.

Иммунный ответ на T. gondii включает гуморальный и клеточный механизмы. Через 1—2 недели после инфицирования продуцируется IgM. Определенный уровень его может быть обнаружен в течение нескольких лет после острой инфекции. Пик IgG наблюдается через 2 месяца после первичной инфекции и остается положительным пожизненно. Диагноз токсоплазменной инфекции часто ставится ретроспективно, когда серологическое скринирование показывает возможную недавнюю инфекцию.

Золотым стандартом для обнаружения IgG является красочный тест Сабина-Фельдмана, измеряющий антитела к референс-сыворотке. Этот тест чувствителен и специфичен, но требует живых микроорганизмов для нейтрализации и пригоден только для референс-лабораторий. Непрямой тест иммунофлюоресценции (ИФ) используется значительно шире из-за более легкой постановки и отсутствия необходимости использования живых T. gondii. Ложно-негативные результаты могут быть получены в сыворотках с низкими титрами, а в сыворотках, которые содержат антинуклеарные антитела, могут быть получены ложно-позитивные результаты. Широко используется также твердофазный ИФА, однако он имеет плохо стандартизируемые чувствительность и специфичность. Для определения времени инфицирования часто ис-

пользуется такой прием как сохранение сывороточных образцов и постановка их параллельно с недавно полученными. Четырехкратное увеличение в титрах IgG в интервале времени свыше 3-х недель позволяет предположить, что имела место острая инфекция.

Для обнаружения IgM кроме ИФ и ИФА применяется также иммуносорбентный тест агглютинации (ИСА), использующий фиксированные формалином микроорганизмы или покрытые антигеном латексные частицы.

При интерпретации результатов теста часто возникает замешательство из-за вариабельности ответа хозяина и вариабельности в лабораторном анализе, в связи с использованием нестандартизированных наборов. Положительные результаты следует подтверждать в референс-лаборатории.

IgA и IgE антитела обнаруживаются с помощью ИФА и ИСА. У большинства взрослых продукция их идет параллельно IgM с пиком через 2 месяца, затем быстро снижается. Если IgA не обнаруживаются, значит инфекция имела место более, чем 3 месяца назад. Для диагноза врожденного T. gondii тест на IgA более чувствителен, чем на IgM. IgE появляются рано после острой инфекции и обычно присутствуют в сыворотке в течение 4—8 месяцев.

Обследование плода рекомендуется в случае острой материнской инфекции, которая произошла в течение или непосредственно перед беременностью. Проводится ультразвуковое исследование плода и оценка специфического иммунного ответа тестированием образцов пуповинной крови или идентификацией T. gondii в крови плода или амниотической жидкости (21).

Острая инфекция у плода лучше диагностируется путем кордоцентеза или амниоцентеза. Образцы ворсинок хориона бесполезны, так как показывают инфицирование плаценты, а не плода. В крови плода определяют IgM, IgA и выделяют T. gondii после 22 недель гестации, так как эти классы антител до этого срока у плода не определяются, кроме того трудно произвести кордоцентез. В связи с тем, что в пуповинной крови плода часто получают ложно-отрицательные результаты, для быстрого определения T. gondii используют ПЦР, которая явилась революционным методом для диагностики острой инфекции T. gondii. В настоящее время исследование амниотической жидкости с помощью ПЦР является методом выбора, в связи с высокой чувствительностью, быстротой и минимальной опасностью потери беременности.

Сифилис

Врожденный сифилис обычно бывает результатом трансплацентарного инфицирования развивающегося плода. Заражение возможно также в течение родов при контакте новорожденного с генитальными сифилитическими поражениями. Беременная женщина может передать Treponema pallidum плоду при любой клинической стадии сифилиса, но наибольшая вероятность инфицирования плода у нелеченой беременной с первичным сифилисом.

При инфицировании T.pallidum в организме образуются «трепонемные» (связывающиеся с липопротеинами спирохеты) и «нетрепонемные» (связывающиеся и с компонентами клеточных мембран хозяина, такими как кардиолипин, лецитин, холестерол и др.) антитела. Образуются специфические антитела IgG и IgM классов, которые обычно присутствуют в момент появления первичных тканевых поражений. При отсутствии лечения оба класса антител персистируют. После лечения IgM исчезают, тогда как IgG могут персистировать пожизненно.

Диагноз сифилиса ставится с помощью исследования материала из генитальных повреждений или региональных лимфатических узлов матери (микроскопия в темном поле, серологические нетрепонемные тесты, специфические тесты на антитрепонемные антитела). У беременных при наличии сифилиса проводится пренатальная диагностика с помощью ультразвукового исследования и тестирования амниотической жидкости на присутствие спирохет. Амниотическая жидкость может быть тестирована заражением кроликов и полимеразной цепной реакцией (22).

Эти же методы используются для подтверждения диагноза врожденного сифилиса. Микроскопическая оценка плаценты с пуповиной часто обнаруживает триаду: увеличенные ворсины, пролиферативные изменения фетальных сосудов и острый или хронический виллит (23).

Наиболее часто используются серологические тесты, причем рекомендуется выполнять одни и те же тесты для матери и ребенка с целью облегчения возможности сравнения результатов. Предварительный диагноз можно поставить, если титр IgG антител ребенка в 4 раза превышает материнский, а также при обнаружении в сыворотке новорожденного специфических IgM антител. Результаты тестов на обнаружение спирохет служат для подтверждения диагноза.

Количественное серологическое тестирование должно проводиться в 1, 2, 4, 6 и 12 месяцев до получения негативных результатов. Дети матерей, получивших адекватное лечение во время беременности, могут в 6-месячном возрасте иметь отрицательные серологические тесты. У детей, подвергнутых терапии в неонатальном возрасте, сероконверсия к отрицательным результатам происходит позже (в крови к 9 месяцам, в спинномозговой жидкости — к 6 месяцам). В 6 месяцев люмбальную пункцию повторяют. В случае наличия антител назначают повторный курс лечения.

Герпесвирусные инфекции

Вирусы простого герпеса (ВПГ) и цитомегалии (ЦМВ) относятся к одной группе (ДНК-содержащие вирусы, группа герпеса), способны пожизненно персистировать в организме человека, активироваться при иммунодефицитных состояниях, вызывать тяжелые заболевания у иммунокомпрометированных больных (иммунная супрессия при трансплантации органов, СПИД и т. д.). Инфицирование ЦМВ и ВПГ может вызвать тяжелые и смертельные поражения у плода и новорожденного. Они чрезвычайно опасны при первичном инфицировании во время беременности. Вероятность инфицирования плода по мере развития беременности увеличивается, хотя риск его поражения тем выше, чем раньше заразилась беременная. Вертикальная передача персистирующего вируса от инфицированной матери плоду и активная репродукция вируса в его тканях особенно опасны в первые месяцы беременности, так как приводят к аномалиям развития плода или его гибели. Заражение в более поздние сроки гестации или интранатально также опасно, так как может приводить к тяжелым поражениям отдельных органов (ЦНС, печень и др.) или к генерализованной инфекции. К счастью, первичная инфекция ВПГ у беременных бывает достаточно редко. Такой диагноз может быть поставлен только при обнаружении вируса в материале из полового тракта при отсутствии противогерпетических антител или регистрации сероконверсии во время беременности (появление и увеличение титра противогерпетических антител после отсутствия их при предварительном

тестировании). Конечно, желательно было бы при первом появлении беременной у акушера-гинеколога брать на учет серонегативных женщин для последующего тестирования перед родами, как это делается в некоторых зарубежных странах.

Возможность инфицирования плода во время прохождения через родовые пути одинакова и при первичной, и при рецидивах хронической формы инфекции, однако развитие заболевания чаще происходит при первичной инфекции, на фоне отсутствия или недостаточного поступления в организм ребенка специфических противогерпетических антител.

Для вирусов простого герпеса и цитомегалии характерна не только способность развиваться в условиях иммунодефицита, но и в свою очередь оказывать угнетающее влияние на иммунную систему хозяина.

Исследование с помощью флюоресцентно меченных моноклональных антител и проточной цитометрии субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови показало, что у беременных женщин с генитальным герпесом выявлена тенденция к уменьшению процента Т-лимфоцитов ($CD3^+$), увеличению субпопуляции Т-супрессоров ($CD8^+$) и В-клеток ($CD19^+$), и особенно выраженное снижение процента Т-хелперных лимфоцитов ($CD4^+$). Изменения в средних показателях содержания субпопуляций у беременных с реактивацией ЦМВ-инфекции были аналогичны, но несколько менее выражены (24).

Значительное изменение иммунного статуса служит одним из показателей в ряду с клиническими для проведения беременной иммуноцитотерапии лимфоцитами мужа (50—100 млн клеток в/к) в сроки 5—12 недель беременности. Иммуноцитотерапия улучшала развитие трофобласта и его защитную функцию и служила мерой профилактики угрозы прерывания (25).

При реактивации цитомегаловирусной или герпетической инфекции и в другие сроки гестации с учетом результатов оценки состояния матки, плода, плаценты и иммунного статуса проводят лечение внутривенным капельным введением иммуноглобулина женщинам, имевшим в анамнезе гибель детей от генерализованной герпес-вирусной инфекции, частые спонтанные аборты, замершие беременности или угрозу прерывания данной беременности (по 1 г через день 3 раза). После такой терапии у большинства больных отмечается улучшение общего состояния, исчезает угроза прерывания беременности, наблюдается тенденция к нормализации иммунологических показателей (26).

Наличие рецидивирующей хронической вирусной инфекции снижает резистентность организма в связи с изменениями в иммунной системе, а это в свою очередь способствует развитию вялотекущих воспалительных процессов в репродуктивном тракте. Следствием этих процессов и вирусного поражения плаценты может быть прерывание беременности или внутриутробное инфицирование плода, несмотря на наличие специфических противовирусных антител у матери. Иммуноцитотерапия и иммуноглобулинотерапия в значительной степени способствуют нормализации беременности.

Новорожденные с герпес-вирусной инфекцией, особенно тяжелыми ее формами, в подавляющем большинстве случаев рождаются у матерей с первичной или бессимптомной герпетической инфекцией. Чаще всего в анамнезе матерей этих детей не отмечается герпес-вирусных инфекций. Однако в ряде случаев имелись сведения об инфекционном заболевании в прошлом, при этом выявляется наличие факторов, которые могут оказать угнетающее воздействие на иммунную систему, например, такие как гормональная терапия. У матерей, получавших гормональную терапию, и у их новорожденных уровень

противогерпетических IgG-антител был достоверно ниже, по сравнению с матерями, у которых не проводилось гормональное лечение, и их детьми (27).

Тяжесть течения заболевания при герпетической инфекции у новорожденного ребенка определяется уровнем противогерпетических антител. У больных с тяжелой формой инфекции с поражением головного мозга или генерализованной инфекцией преобладали низкие уровни антител в сыворотке крови. У новорожденных IgG антитела в основном получены от матери. Недостаточная трансплацентарная передача материнских антител отмечается в случае преждевременных родов, а также при нарушении проницаемости плаценты, которая может изменяться вследствие различных воспалительных заболеваний генитального тракта.

Известно, что инфекционные заболевания у детей раннего возраста часто протекают с генерализацией процесса. Это может быть связано с наличием ряда установленных дефектов в иммунной системе новорожденного, а также особенностями вирусного возбудителя. Так, например, ДНК-вирусы являются более слабыми индукторами интерферона, чем РНК-вирусы. Однако случаи генерализованных форм герпетической или цитомегаловирусной инфекций у новорожденных наблюдаются относительно редко, при значительных иммуносупрессивных воздействиях на беременную с хроническим заболеванием или, что гораздо чаще, при первичной инфекции во время беременности.

У новорожденных детей с генерализованной герпетической инфекцией имеют место существенные изменения показателей иммунитета (28,29). Содержание Т- и В-лимфоцитов было достоверно ниже у больных детей при сравнении с контролем, которое в процессе лечения постепенно увеличивалось. Наиболее выраженное снижение количества клеток наблюдалось в субпопуляции Т-хелперов ($CD4^+$).

Значительные изменения в гуморальном звене иммунитета выявлены у новорожденных, которые впоследствии погибли. Гибели больных детей могло способствовать отсутствие адекватного трансплацентарного перехода IgG от матери, в том числе и специфических к ВПГ антител. В связи с низким уровнем IgG эти дети более чувствительны к инфицированию различными агентами, ведущими к тяжелым повреждениям и летальному исходу. Поэтому новорожденным с генерализованной герпетической инфекцией показано введение иммуноглобулина с терапевтической целью.

Снижение количества материнских антител и содержания иммунокомпетентных клеток у новорожденных способствует развитию генерализованной герпес-вирусной инфекции. Установлено, что у взрослых ВПГ оказывает генерализованный угнетающий эффект на клеточный иммунитет в течение активной фазы инфекции. По-видимому, ВПГ имеет сходный супрессивный эффект на иммунную систему новорожденного, что особенно проявляется при отсутствии специфической терапии, в частности, в форме уменьшения содержания Т-лимфоцитов и особенно Т-хелперов.

Вирусные инфекции могут не только быть следствием, но и служить причинными факторами при развитии вторичных иммунодефицитов. Механизмы развития приобретенных иммунодефицитов до сих пор мало изучены. Вирусы могут непосредственно повреждать иммунокомпетентные клетки или нарушать их функции при персистенции или размножении внутри клеток, за счет действия их компонентов и продуктов, а также факторов, выделяемых пораженными клетками, что может включать в иммунной системе процесс,

который приводит к длительной вирусной иммунодепрессии. Возникает частичная анергия Т-лимфоцитов (невозможность отвечать на обычные активирующие стимулы). Один из них — поликлональная активация Т-лимфоцитов в ходе инфекции без последующего размножения.

Иммуносупрессирующие эффекты инфекционных агентов могут быть обусловлены циркулирующими в крови антигенами, специфическими антителами, иммунными комплексами, продуктами активированных Т-лимфоцитов — лимфокинами. Под действием этих факторов может модифицироваться рецепторный аппарат клеточных мембран иммунокомпетентных клеток, что также проявляется дефектностью их функций.

Воздействия, угнетающие иммунную систему инфицированной женщины во время беременности, способствующие развитию дефектов в иммунной системе у матери и плода, могут приводить к более тяжелым генерализованным формам инфекции, которые обычно имеют место при первичном инфицировании беременных. В связи с этим включение в схему лечебных мероприятий препаратов, способствующих увеличению иммунорезистентности больного, представляется вполне обоснованным.

4) Иммунотерапия в комплексе лечебных воздействий при инфекционных заболеваниях

Ведущими возбудителями инфекционной патологии в настоящее время являются условно-патогенные микроорганизмы. Снижение иммунологической реактивности способствует развитию инфекционных процессов, вызванных неконтагиозными оппортунистическими микробами.

Тяжелые поражения отдельных органов, такие как энцефалит, или генерализованные формы инфекции развиваются у лиц с существенными нарушениями иммунитета: при врожденных иммунодефицитах, при вторичных иммунодефицитах, вызванных приемом цитостатиков или заболеваниями иммунной системы, такими как СПИД, а также у новорожденных детей, в связи с недостаточной зрелостью некоторых компонентов их иммунной системы.

Инфекционные заболевания часто развиваются у лиц с существенными нарушениями иммунитета или сопровождаются изменениями в иммунном статусе. В этих ситуациях желательно назначение иммунокорригирующих средств, которые способствуют стимуляции иммунологических реакций, восстановлению баланса разных звеньев иммунитета или компенсации возникших нарушений. Комплекс терапевтических воздействий, который реализуется через иммунную систему, называется **иммунотерапией.**

Иммунотерапия и иммунопрофилактика нарушений иммунитета осуществляется с помощью иммунотропных лекарственных средств. По эффекту действия на иммунитет они подразделяются на иммуностимуляторы, иммуносупрессоры и иммуномодуляторы. Иммуномодуляторы оказывают разнонаправленный эффект на иммунную систему, что зависит от ее исходного состояния, повышая пониженные и понижая повышенные параметры иммунного статуса.

Основанием для применения иммунотерапии являются результаты изучения клинического и иммунного статуса больного (30). Выделяют три группы больных: 1) имеющие клинические признаки нарушения иммунитета и изменения иммунологических показателей; 2) имеющие клинические признаки нарушений

иммунной системы при отсутствии изменений иммунологических показателей, выявляемых обычными лабораторными тестами; 3) имеющие изменения только иммунологических показателей без клинических признаков недостаточности иммунной системы.

Не возникает сомнений в том, что больные 1-й группы должны получать иммунотропные лекарственные средства. В отношении больных 2-й группы вопрос кажется сложнее, так как основанием для иммунотерапии может служить только клиническая картина. Наибольшая эффективность от назначения иммуностимуляторов ожидается при вторичных иммунодефицитах, в 80—90% случаев проявляющихся в виде инфекционного синдрома. Вопрос о лечебной тактике в отношении лиц 3-ей группы является наиболее сложным, так как неясно, приведут ли выявленные изменения в иммунитете к развитию патологического процесса.

Введение иммунотерапевтических средств часто начинают с целью иммунопрофилактики или сразу при наличии ранних проявлений инфекции детям с врожденными иммунодефицитами, при тяжелых травмах, обширных оперативных вмешательствах, так как в этих случаях высока вероятность развития инфекционных процессов. Иммунотерапия проводится при развитии системных поражений аутоиммунной природы, индуцированных инфекционным агентом, таких как хронический активный гепатит, ревматизм, а также при выявлении нарушений иммунитета при хронических инфекциях.

Для иммунокоррекции и иммунотерапии применяются средства, которые можно прежде всего отнести к следующим основным типам: 1) направленные на улучшение общего состояния организма и повышение его неспецифической резистентности (витамины, микроэлементы, адъюванты, интерфероногены, продигиозан, пирогенал, полиэлектролиты, интерлейкины, гормоны тимуса, лейкоцитарная взвесь, иммуноглобулины, интерфероны и т.п.); 2) используемые для специфической терапии (вакцины, антигены патогенных микроорганизмов, иммунные сыворотки, моноклональные антитела, блокирующие антитела); 3) направленные на устранение причины иммунодефицита и преимущественно влияющие на иммунную систему.

В зависимости от состояния иммунитета подбираются препараты и способы терапии, имеющие стимулирующий, подавляющий или заместительный механизм действия.

При аутоиммунных заболеваниях возникает необходимость подавления аутоиммунного ответа. С этой целью используют такие иммунодепрессанты как циклофосфан, циклоспорин А, глюкокортикоиды. Поскольку эти препараты могут оказывать побочное действие, подавляя иммунную систему, применяют иммуномодуляторы, которые нормализуют иммунные реакции, не вызывая резкого воздействия на иммунную систему, например, ликопид, подавляющий синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО), вызывая усиление образования их антагонистов.

В качестве иммуномодуляторов используются обладающие стимулирующим эффектом многие витамины и микроэлементы (цинк, медь, селен), которые особенно эффективны при включении в комплексную терапию инфекционных заболеваний у лиц с недостаточным питанием. Препараты микробного происхождения усиливают функциональную активность моноцито-макрофагальной системы, стимулируя фагоцитоз и микробоцидность (усиление процесса элиминации микробов), синтез и секрецию цитокинов, следствием чего является активация гуморального и клеточного иммунитета. В комплексном лечении хро-

нических и рецидивирующих инфекций применяют «Биостим» и «Бронхо-Вакс-ом», а также синтетический аналог компонента клеточной стенки всех бактерий «Ликопид». С воздействием на клетки моноцито-макрофагального ряда в значительной степени связан иммуностимулирующий эффект интерферона.

Многие годы при лечении таких инфекционных заболеваний, как ботулизм, дифтерия, столбняк, клещевой энцефалит, стрепто- и стафилококковые инфекции, довольно успешно применяется серотерапия.

Иммуноглобулины используются для профилактики и терапии инфекционных осложнений у детей с врожденными и приобретенными иммунодефицитами, при применении иммунодепрессантов, при тяжелых травмах и обширных оперативных вмешательствах.

Уже многолетний опыт клинических наблюдений показал, что у детей раннего возраста наиболее приемлемой является пассивная, заместительная иммунотерапия путем введения общего или специфически направленного иммуноглобулина (противостафилококкового, противоцитомегаловирусного, противогерпетического и т.д.), в случае установления этиологического фактора.

Особенно широко в настоящее время в клинической практике применяются препараты иммуноглобулинов с лечебной и профилактической целью у недоношенных новорожденных, в связи с выраженной у них гипоглобулинемией и недостаточностью системы комплемента. Введение донорского иммуноглобулина, содержащего антитела к широкому спектру возбудителей и обладающего хорошей опсонизирующей активностью, возмещает дефицит антител, активирует комплемент и фагоцитоз. Появление в литературе неоднозначных данных об эффективности применения иммуноглобулинов при лечении сепсиса у новорожденных (33, 34) может быть связано с использованием разных доз препаратов, при разных этиопатогенетических формах заболевания (33).

Медиаторы иммунитета (гормоны тимуса, цитокины) находят все более широкое применение. Гормоны тимуса применяются при лечении хронических инфекций (туберкулез), при рецидивирующих инфекциях, которые развиваются на фоне иммунодефицита (герпетическая, цитомегаловирусная и др.). Препараты тимического происхождения и их синтетические аналоги (Т-активин, тимопоэтин, тимостимулин, тимомодулин, левамизол, диуцифон и др.) усиливают пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, индуцируют синтез ими цитокинов, препараты костномозгового происхождения (миелопид и др.) усиливают пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию антител.

Подобная активная фармакотерапия с использованием иммуномодуляторов может также реализоваться и в педиатрической практике (34). Однако следует опасаться подавления функции иммунной системы при длительном применении иммуномодуляторов.

Наиболее широко среди цитокинов применяются интерфероны, которые оказывают положительный эффект как при вирусных, так и при бактериальных инфекциях, поскольку помимо противовирусного действия они способны усиливать активность макрофагов и синтез антител, стимулировать активность естественных киллеров. Лейкоцитарный интерферон человека эффективен при гнойно-септических заболеваниях.

Иммунокорригирующие препараты, являясь дополнительным средством лечения инфекционных заболеваний, применяются в сочетании с препаратами,

направленными против возбудителя. Так как применяемые в качестве иммунокорректоров препараты оказывают влияние на разные звенья иммунной системы, их применению должен предшествовать отбор на основании данных о характере нарушений в иммунитете и желательно о чувствительности к ним иммунокомпетентных клеток. Оценка эффективности применения иммунокорригирующих средств проводится с использованием тех же методов, что и оценка иммунного статуса.

В заключение следует отметить, что иммунотерапия не является воздействием, безразличным для организма. Вопрос о применении ее необходимо решать, исходя из степени ее целесообразности, основанием должны быть тяжесть патологического процесса и угрожаемые состояния.

Литература

1. Покровский В.И., Рубцов И.В. Инфекционный процесс.Иммунология инфекционного процесса. Ред. Покровский В.И., Гордиенко С.П., Литвинов В.И. — М., 1994. — 5—28.
2. Чернышов И.П., Слукин И.И. Анализ субпопуляций Т-лимфоцитов и естественных киллеров методом проточной цитофлуорометрии у новорожденных детей. Педиатрия. — 1993. — № 5. — С. 15—17.
3. Матвеева Н.К., Разумовская И.Н., Михалкевич Я. и др. Фенотипическая характеристика лимфоцитов новорожденных детей. Акуш. и гинекол. —1990. — № 1. — С. 43—44.
4. Самохвалова А.В. Становление Т-лимфоцитарной системы у новорожденных детей в ранний неонатальный период.: Автореф. дис. ... канд.наук. —М. — 1987.
5. Торубарова Н.А., Кошель И.В., Яцык Л.В. Кровотворение плода и новорожденного. М., Медицина. — 1993. 208 с.
6. Hulstaert F, Hannet I, Deneys V, Munhyeshuli V, Reichert T, De Bruyere M, Strauss K. Age-related changes in human blood lymphocyte subpopulations. II. Varying kinetics of percentage and absolute count measurements. Clin. Immunol. Immunopathol. —1994. — V. 70. — P. 152—158.
7. Chilmonczyk B., Lemun M., Mc. Guffi R., Hayward A.// Characterization of the human newborn response to herpes virus antigen. J. Immunol. 1985. — V. 134. — P. 4184.
8. Hayward A., Collins M. Proliferative and cytokine responses by human newborn T-cells stimulated with staphylococcal enterotoxin B. Pediatr.Res. — 1994. — V. 35. — P. 293—298.
1. Ванько Л.В., Сулейманова н.С., Разумовская И.н., Сухих Г.Т. Спонтанная и индуцированная продукция опухоленекротизирующего фактора клетками крови новорожденных. Бюлл. Эксп. Биол. и Мед. — 1989. — № 2. — С.222—224.
2. Дегтярева М.В. Комплексное исследование провоспалительных иммуноцитокинов и функционального состояния лимфоцитов у новорожденных детей в норме и при патологии. Дисс. ...канд.мед.наук., М. — 1995.
3. Григорек Х., Имельска Д., Мадалиньски К. и др. Определение активности комплемента в сыворотке крови у детей первого года жизни. — Акуш. и гинекол. — 1990. — № 1. С. 38—40.
4. Чередеев А.Н. Моноклональные антитела как диагностические реагенты нового типа// Лаб.дело. —1984. — N 6. — с.323—327.
5. *Ichiyama T., Hayashi T., Furukawa S. Cerebrospinal fluid concentrations of soluble TNF* receptor in bacterial and aseptic meningitis/ Neurology. 1996. — V. 46. — P. 837—838;

6. Greig P.C., Ernest J.M., Teot L. et al. Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histologic chorioamnionitis and amnionitic fluid cultures in patients in premature labor with intact membraines. Am. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — V. 169. — P. 1035—1044
7. Yoon B.H., Romero R., Kim C.J. et al. High expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. Am. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — V. 177. — P. 406—411;
8. Yoon B.H., Jun J.K., Romero R. et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. Am. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — V. 177. — P. 19—26
9. D.S.McKenna, J.D.Iams. Group B streptococcal Infections. Seminars in perinatology. — 1998. — V. 22., P. 267—276.
10. D.M.Beazley, R.S. Egerman. Toxoplasmosis. Seminars in Perinatology. — 1998. — V. 22. — P. 332—338.
11. Ghidini A., Lynch L. Management strategies for congenital infections. Mount Sinai J. of Med. —1994. — V. 61. — P. 376—388.
12. D'Ercole C., Boubli L., Franck J. et al. Recurrent congenital toxoplasmosis in a woman with lupus erythematosus. Prenat. Diag. — 1995. — V. 15. — P. 1171—1175.
13. Lynfield R., Eaton R.B. Teratogen update: congenital toxoplasmosis. Teratology. — 1995. — V. 52. — P. 176—180.
14. Grimprel E.,Sanchez P.J., Wendel G.D. et al. Use of polymerase chain reaction and rabbit infectivity testing to detect Trepanema pallidum in amniotic fluid, fetal and neonatal sera, and cerebrospinal fluid. J. Clin. Microbiol. — 1991. — V. 29. — P. 1711—1718.
15. Genest D.R., Choi-Hong S.R.,Tate J.E. et al. Diagnosis of congenital syphilis from placental examenation: Comparison of histopathology, Steiner stain, and polymerase chain reaction for Trepanema pallidum DNA. Hum. Pathol. — 1996. — V. 27. P. 366—372.
16. Кулаков В.И., Ванько Л.В.,Гуртовой Б.П. и др.// В сб.: «Иммунологические аспекты репродуктивного здоровья». — Москва, 1995. — 238.
17. Дадальян Л.Г. Акушерская тактика ведения женщин с привычным невынашиванием беременности и цитомегаловирусной инфекцией. Авт.дисс. ...канд. наук. М, 1994.
18. Атаева Г.Б. Особенности течения беременности и родов у женщин с генитальным герпесом. Авт.дисс. ...канд. наук. М, 1992.
19. Александровский А.В. Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных с герпес-вирусной инфекцией. Авт.дисс. ...канд. наук. М, 1996.
20. Шейкар Ч. Вудайгири. Клинико-иммунологическая характеристика генерализованных (диссеминированных) форм герпетической инфекции у новорожденных. Дисс. канд. мед. наук. — М. — 1994.
21. Ванько Л.В. Ч.Шейкар, Кудашов Н.И., Иммунный статус новорожденных детей с генерализованной формой герпетической инфекции. Иммунология, 1996, № 2, 50—52.
22. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. и соавт. Оценка иммунной системы при массовых обследованиях (Методические рекомендации). Иммунология. — 1992. — № 6. — С. 51—62.
23. Hill H.R. Intravenous immunoglobulin use in the neonate: role in prophylaxis and therapy of infection. Pediatr. Infect. Dis. J. — 1993. — V. 12. — P. 549—559.;
24. Haque K.N., Remo C., Bahakin Comparison of two types of intravenous immunoglobulins in treatment of neonatal sepsis. Clin. Exp. Immunol. — 1995. — V. 101. — P. 328—333.

25. Евтеева Н.В. Иммунопрофилактика гнойно-воспалительных осложнений у недоношенных детей с синдромом дыхательных расстройств. Дисс. ...канд.мед.наук., М. —1997.
26. Д.В.Стефани, Ю.Е.Вельтищев. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М., «Медицина». — 1996. 383 с.

6.3. Ультразвуковая диагностика нейроинфекции у новорожденных и плодов

В последние годы все больший интерес приобретает выяснение значения врожденной нейроинфекции в структуре перинатальных повреждений ЦНС. Все более ясным представляется факт значительной роли инфекции как причины детской неврологической инвалидизации. Среди методов обнаружения нейроинфекции у плода и новорожденных детей эхографии принадлежит особое место. Наиболее часто встречающиеся врожденные инфекции (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, герпес) проникают к плоду через плаценту от инфицированной матери. Большое значение имеет также заражение новорожденного ребенка вирусом простого герпеса 2-го типа во время родов из-за генитального герпеса у матери.

Нейроинфекция может быть представлена энцефалитами, воспалением оболочек (менингитами), вентрикулитами, а также их комбинациями.

Внутриутробное поражение инфекцией структур ЦНС у плода может сопровождаться различными тяжелыми структурными нарушениями в формировании мозга (гидроцефалия, субэпендимальные кисты, кистозная дегенерация вещества мозга или порэнцефалические кисты, аномалии развития структур). Однако особая роль принадлежит возможности эхографического выявления кальцификатов в субэпиндемальной области, базальных ганглиях или других отделах большого мозга. Пренатальное выявление нейроинфекции возможно только при использовании мультиплоскостной методики сканирования, которая по своим информативным возможностям не уступает постнатальному ультразвуковому обследованию мозга. Обычно принятые горизонтальные плоскости сканирования головки у плода не позволяют оценить или провести сравнение эхогенности различных отделов мозговых структур.

Возможно также выявление проявлений вентрикулита (деформация сосудистого сплетения, неоднородность или удвоение отражения от эпендимы желудочков). Повышение эхогенности, особенно локальное, в отдельных отделах больших полушарий, в том числе перивентрикулярных у плода, как правило, обусловлено энцефалитом, а не гипоксически-ишемическими повреждениями.

Воспаление оболочек (менингиты) не имеет четких эхографических признаков и, по-видимому, диагностика данного типа нейроинфекции при помощи ультразвука малодоступна.

В последние годы появились также сообщения о связи нейроинфекции и так называемой минерализационной лентикулостриатной васкулопатии. Эхографически васкулопатия характеризуется наличием линейных гиперэхогенных структур в области чечевицеобразного ядра, которые представляют собой скопление солей вдоль сосудистой стенки артерий, кровоснабжающих базальные ганглии.

Наличие в области таламокаудальной вырезки конгломерата мелких кист также рассматривается отдельными исследователями как результат нейроинфекции.

Возможна также ультразвуковая диагностика бактериальных нейроинфекций, однако эти виды инфекций имеют приобретенное происхождение и чаще встречаются у детей грудного возраста. Основными эхографическими признаками подобных вариантов нейроинфекции являются: выраженная гидроцефалия в сочетании с выраженными изменениями в строении сосудистого сплетения и повышением эхогенности отражения от эпендимы. Наряду с этим могут наблюдаться очаги высокой эхогенности в веществе больший полушарий любой локализации (как проявление энцефалита)(Рис. 6.3-1,2,3,4).



Рис. 6.3-1. Эхограмма. Фронтальное сканирование. Нейроинфекция у новорожденного 39 нед. гестации. 1 – межполушарная щель, 2 – неповрежденное полушарие, 3 – область инфекционного некроза.



Рис. 6.3-2. Эхограмма. Парасагиттальное сканирование. Беременность 26 нед. Нейроинфекция у плода (цитомегаловирус). 1– гиперэхогенный кальцификат в области головки хвостатого ядра, 2 – хороид бокового желудочка, 3 – лобный рог.

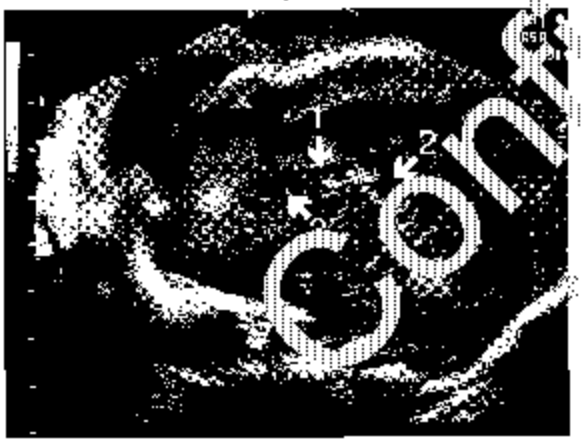


Рис. 6.3-3. Эхограмма. Парасагиттальное сканирование. Беременность 28 нед. гестации. Минимальные признаки нейроинфекции у плода. 1– просвет ликвора в области лобного рога, 2 – ликвор в области тела желудочка, 3 – субэпендимальная киста.



Рис. 6.3-4. Эхограмма. Парасагиттальное сканирование. Минерализационная васкулопатия у новорожденного 41 нед. гестации. 1– височная доля, 2 – перивентрикулярная область, 3 – очаги минерализационной васкулопатии.

N.B. Наиболее достоверным эхографическим признаком нейроинфекции у плода и новорожденного является выявление кальцификатов в различных отделах больших полушарий. При отсутствии кальцификатов успешная диагностика возможна при сочетании различных эхографических признаков нейроинфекции.

ГЛАВА СЕДЬМАЯ.

Неврологические расстройства при наследственных болезнях обмена веществ



Наследственные болезни обмена веществ

В основе этих заболеваний лежат генные мутации и, как следствие, недостаточность или же полное отсутствие того или иного фермента. В результате наступают выраженные метаболические расстройства, приводящие, как правило, к задержке психомоторного развития, а в последующем к тяжелой инвалидности. Эти заболевания являются моногенными и наследуются по аутосомно-рецессивному типу. У новорожденных детей они встречаются в среднем с частотой 1:5000.

Принципиально важным является то, что новорожденные с наследственными болезнями обмена веществ обычно не отличаются от здоровых детей, а обнаруживаемые у них первые признаки заболевания чаще всего имеют общий характер. Это и вызывает трудности раннего выявления болезни. В патологический процесс обычно вовлекаются многие органы и системы, что объясняет наличие в последующем довольно пестрой клинической картины: психоневрологические расстройства, патология зрения, слуха, скелета и др. (1, 2, 3).

К настоящему времени описано около 200 нозологических форм наследственных заболеваний обмена веществ, но только 50 из них могут быть практически выявлены у новорожденных.

При осмотре новорожденных и оценке их состояния неонатолог должен принимать во внимание: особенности генеалогических данных, результаты осмотра новорожденного. При этом особое внимание обращается на тех детей, у которых в первые дни жизни наблюдаются: измененный цвет кожи, волос и глаз; измененные цвет и запах мочи; непереносимость материнского молока; увеличенная печень и селезенка; тяжелые состояния, сопровождающиеся симптомами интоксикации (рвота, понос, потеря массы тела, судороги и пр.); измененное поведение (сонливость или же повышенная возбудимость).

Скринирующие программы. Для выявления наследственных заболеваний у новорожденных широко используются микробиологические и биохимические тесты. Все существующие диагностирующие программы подразделяются на две принципиально разные группы: массовый и селективный скрининг. При этом предполагается двухэтапное обследование.

Впервые массовый скрининг на фенилкетонурию (ФКУ) был осуществлен в Польше в 1964 г. При этом использовался Гатри-тест. С помощью других тестов проводились исследования на гомоцистинурию, тирозинемию, гистидинемию и лейциноз (болезнь кленового сиропа мочи). Тест Beutler и Babuda был предложен для выявления галактоземии (4, 5).

В середине 70-х годов был предложен массовый скрининг на муковисцидоз, врожденный гипотиреоидизм. Тем не менее, стало очевидным, что массовый скрининг целесообразен для обнаружения ФКУ и гипотиреоидоза. Это становится понятным, если проанализировать частоту наследственных нарушений обмена веществ у новорожденных (6, 7, 8, 9, 10).

Таблица 7.1-1

Частота наследственных нарушений обмена веществ у новорожденных

Болезни	Частота в популяции
— Неонатальная гипогликемия (симптоматическая)	1:500
— Врожденный гипотиреоидизм	1:4 000, 1:3 300
— Гиперфенилаланинемия	1:9 400
— Фенилкетонурия	1:16 000, 1:14 000
— Наследственная непереносимость фруктозы	1:30 000
— Аргининсукциназная ацидурия	1:70 000
— Тетрагидробиоптериновая недостаточность	1:80 000
— Галактоземия	1:100 000, 1:59 000
— Наследственный тирозиноз	1:100 000
— Неонатальный гипертиреоидизм	1:150 000
— Глициновая энцефалопатия	1:170 000
— Болезнь кленового сиропа мочи (неонатальная форма)	1:[illegible] 000
— Болезнь Гирка	1:[illegible]00 000
— Пропионикова[illegible] ацидемия	1:300 000
— Метилмалоновая ацидемия	1:300 000

Наследственные нарушения обмена веществ, частота которых в популяции неизвестна

— Недостаточность мальтазной кислоты
— Дефицит карбамил-фосфатсинтетазы
— Карнозинемия
— Цитруллинемия
— Фруктозо-1,6-дифосфатазная недостаточность
— $G_{M}NA_{2}$ трансферазный дефицит (Gm_{2}-гаглиозидоз)
— Болезнь Гоше, тип II
— Гликоген-синтетазная недостаточность
— Гипер-β-аланинемия
— Инфантильный ганглиозидоз Gm, тип I
— Изовалериановая ацидемия
— Орнитин-транскарбамилазная недостаточность
— Синдром Пендреда
— Транзиторная гипераммониемия у недоношенных

Болезни щитовидной железы

Врожденный гипотиреоз (ВГ) является одним из наиболее распространенных *заболеваний в педиатрической эндокринологии (13), а также одним из наи*более распространенных случаев ***обратимого*** поражения головного мозга и

задержки умственного развития. Задержка интеллектуального развития обусловлена дефицитом тиреоидных гормонов, принимающих активное участие в формировании головного мозга плода и его функционировании в неонатальном и раннем постнатальном периодах (14).

Задержку умственного развития удается профилактировать лишь при раннем выявлении ВГ. Разработанная и действующая в течение многих лет скринирующая программа достаточно проста, не требует больших материальных затрат и высокоэффективна.

Начиная с 70-х годов, когда были разработаны чувствительные методы определения уровня гормонов, проводится анализ тироксина (Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ) из пятен цельной крови, взятой у новорожденных вскоре после рождения. Вплоть до 1992 г. в мире обследовано приблизительно 50 млн новорожденных и установлена частота ВГ:1 из 3000 — 1 из 4000 новорожденных (15, 16). Неонатальный скрининг позволил не только рано диагностировать ВГ, но и выявлять целый ряд транзиторных дисфункций щитовидной железы (17, 18). Аномалии развития, функционирования и регуляции щитовидной железы у новорожденных отражены на схеме 7.1-1.

Схема 7.1-1

Этиология неонатального гипотиреоза. Постоянный ВГ.

1. Связанный с тиреоидной патологией (первичный гипотиреоз) — дефекты развития (тиреоидный дисгенез) — тиреоидный агенез (атиреоз) — гипоплазия щитовидной железы — эктопия щитовидной железы
2. Врожденные нарушения биосинтеза тиреоидных гормонов, связанные с экстратиреоидными аномалиями
3. Гипоталамо-гипофизарные нарушения (третичный — вторичный гипотиреоз) — нарушение тиреоидной чувствительности к ТТГ
4. Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам — генерализованная тиреоидная резистентность — экстрагипофизарная резистентность — изолированная гипофизарная резистентность
5. Транзиторные неонатальные нарушения тиреоидной функции и ее регуляции: — транзиторный первичный гипотиреоз — транзиторная гипертироксинемия — транзиторная гипотироксинемия — синдром низкого Т3.

Этиология тиреоидного дисгенеза до сих пор остается неизвестной. Преобладание женского пола над мужским среди детей с ВГ, наличие других тиреоидных нарушений в семье больного ВГ, частая встречаемость ВГ среди близнецов и близких родственников, связь ВГ с наличием повышенной частоты встречаемости HLA типов Aw24 и Bw44 и низкая встречаемость ВГ среди новорожденных черной расы позволяет предположить наличие предшествовавшего генетического дефекта (19). К сожалению, его не удалось идентифицировать. Исключение составляют случаи врожденных дефектов биосинтеза тиреоидных гормо-

нов, которые являются аутосомно-рецессивными нарушениями, и случаев мутаций на уровне рецептора или связанных с тиреоидной пероксидазой (20).

Наряду с этим аутоиммунные факторы, действуя однонаправленно или в сочетании с факторами внешней среды, могут оказывать влияние на функцию и, возможно, онтогенез щитовидной железы.

При ВГ в первые дни жизни часто отсутствуют какие-либо специфические симптомы. В то же время заслуживают внимания те новорожденные, у которых обнаруживается пупочная грыжа, большой язык и широко расставленные глаза. Наряду с этим возможны желтуха, нарушение терморегуляции, сонливость, слабое сосание, снижение сухожильных рефлексов, мышечная гипотония. В недиагностированных случаях быстро прогрессирует задержка психофизического развития и наступает умственная отсталость. Главная цель неонатального скрининга выявить в первые дни жизни ребенка с ВГ и тотчас начать лечение тироксином (таблица 7.1-2).

Таблица 7.1-2

Рекомендуемые дозы L—тироксина (21, 13).

Возраст	Суточная доза L—T4	
	мкг	мкг/кг
0 — 6 мес.	25 — 50	8 — 10
6 — 12 мес.	50 — 75	6 — 8
1 — 5 лет	75 — 100	5 — 6
6 — 12 лет	100 — 150	4 — 5
> 12 лет	100 — 200	2 — 3

Врожденный гипертиреоидизм (болезнь Граве)

Симптоматический транзиторный гипертиреоидит встречается у 1% детей, рожденных от матерей, имевших врожденный гипертиреоидизм или болезнь Граве. При врожденном гипертиреоидизме первые симптомы заболевания у новорожденных детей появляются не раньше 3—12 недель после рождения. В клинической картине на первый план выступают повышенная возбудимость, суправентрикулярная тахикардия, экзофтальм, увеличение щитовидной железы, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения. Сочетание симптомов задержки внутриутробного развития (несоответствие сниженной массы тела гестационному возрасту), увеличение паренхиматозных органов и тромбоцитопении нередко позволяют подозревать наличие внутриутробной инфекции. Определение уровня гормонов щитовидной железы позволяет диагностировать врожденный гипертиреоз. При недиагностированной и нелеченной форме смертность может достигать 25%. При лечении симптомы начинают снижаться спустя 24—48 часов. Терапия включает седативные средства, дигиталис, препараты, угнетающие секрецию тиреоидного гормона. С этой целью назначают раствор Люголя (по 1 капле 3 раза в день) или пропилтиоурацил от 5 до 10 мг/кг/день на 3 дозы. В качестве дополнения может быть использован пропранолол 2 мг/кг. При позднем лечении развивается краниостеноз и умственная отсталость.

Наследственные болезни обмена аминокислот

1. Фенилкетонурия (ФКУ) — наследственное нарушение обмена фенилаланина (ФА), чаще всего обусловленное врожденным отсутствием или же дефи-

цитом фенилаланин-4-гидроксилазы и реже — фенилаланинаминотрансферазы, дигидроптеридинредуктазы и дигидрофолатредуктазы (22). В крови обнаруживается повышение концентрации ФА (гиперфенилаланинемия) до 1, 21 ммоль/л и более. Увеличение содержания ФА происходит и в спинномозговой жидкости. С мочой вскоре начинают выделяться такие промежуточные продукты метаболизма, как фенилпировиноградная, фенилуксусная, фенилмолочная кислоты и фенилглутамин. Вторично происходят нарушения в обмене тирозина, триптофана, глутаминовой кислоты и других аминокислот. Частота ФКУ в популяции составляет 1:10 000—16 000, а среди гетерозиготных носителей — 1:50.

Новорожденные дети с ФКУ внешне не отличаются от здоровых. Начальные признаки болезни начинают обнаруживаться в конце 1-го месяца жизни. К ранним клиническим симптомам относят частую рвоту, возникающую без видимых причин, потерю массы и специфический запах мочи (плесени). В последующем клиническая картина заболевания включает: нарушение пигментного обмена, экзематозные изменения кожи, диарею, рвоту, судороги, задержку психомоторного развития. Фенотипически дети с ФКУ имеют светло-русые волосы, светлую слабопигментированную кожу и голубые глаза. (3).

Кардинальным симптомом ФКУ являются судороги, возникающие обычно во второй половине первого года жизни в виде пароксизмов (вздрагивания, кивки), малых припадков и атипичных пароксизмальных расстройств (психомоторные и глотательные пароксизмы, судороги глаз, тоническое напряжение рук и др.). При ЭЭГрафическом исследовании регистрируется низковольтная дизритмия, недостаточная дифференциация зон мозга, низкая реактивность на афферентные раздражители или же, наоборот, очень высокая степень усвоения частот ритмической фотостимуляции (рис. 7.1-2).

В клинической картине на первый план выступают изменения нервной системы, что связано с вторичным повреждением мозга. К повреждающим мозг факторам относят: токсическое действие ФА и его метаболитов (фенилпировиноградная, фенилмолочная и фенилуксусная кислоты), нарушения обмена тирозина, триптофана и 5-гидрокситриптофана. Наряду с этим в генезе церебральных расстройств велика также роль печени и дисбаланс липидного обмена. Тяжесть церебральных расстройств находится в прямой зависимости от степени недостаточности фенилаланин-4-гидроксилазы в печени (23, 24, 25) (рис. 7.1-3, 4).

Умственная отсталость обнаруживается к концу первого года жизни. По степени тяжести она неоднородна — от тяжелых форм идиотии (DQ — 18 ед.) до дебильности (DQ>60 ед.). Психологические расстройства при ФКУ носят разнообразный характер и выявляются в трех вариантах: шизофреноподобный, «простое слабоумие» с преобладанием признаков общего психического недоразвития и неврозоподобный вариант с явлениями повышенной заторможенности или же раздражительности. (рис. 7.1-1).

Неврологическая картина заболевания обусловлена изменениями головного мозга, обнаруживаемыми на секции умерших детей. Прежде всего уменьшена масса мозга, микроцефалия сочетается с расширением боковых желудочков и субарахноидального пространства. Изменения миелина в виде излишков цереброзидов и холестерина в сером и белом веществе обнаруживаются при гистохимических исследованиях. Нередко находят явления фиброзного глиоза, спонгиоформную дегенерацию, снижение числа кортикальных нейронов.

Диагноз ФКУ должен быть установлен в периоде новорожденности, так как ранний диагноз и назначение патогенетически оправданного лечения — залог благоприятного последующего развития. Наиболее эффективным явля-



Рис. 7.1-1. Ребенок 2-х лет, поздно диагностированная ФКУ. Грубая психомоторная отсталость (DQ – 25 ед).

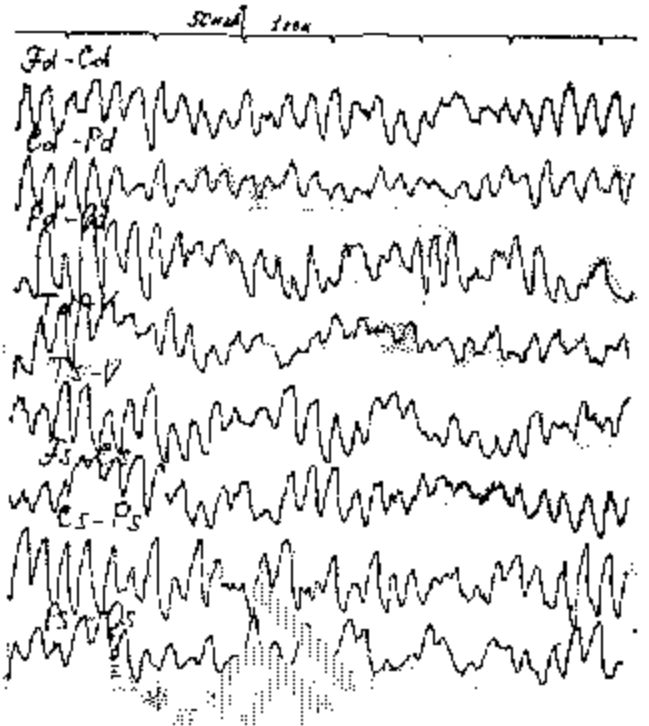


Рис. 7.1-2. Электроэнцефалограмма ребенка с поздно диагностированной ФКУ. Общемозговые нарушения биоэлектрической активности головного мозга, свойственные для умственной отсталости.

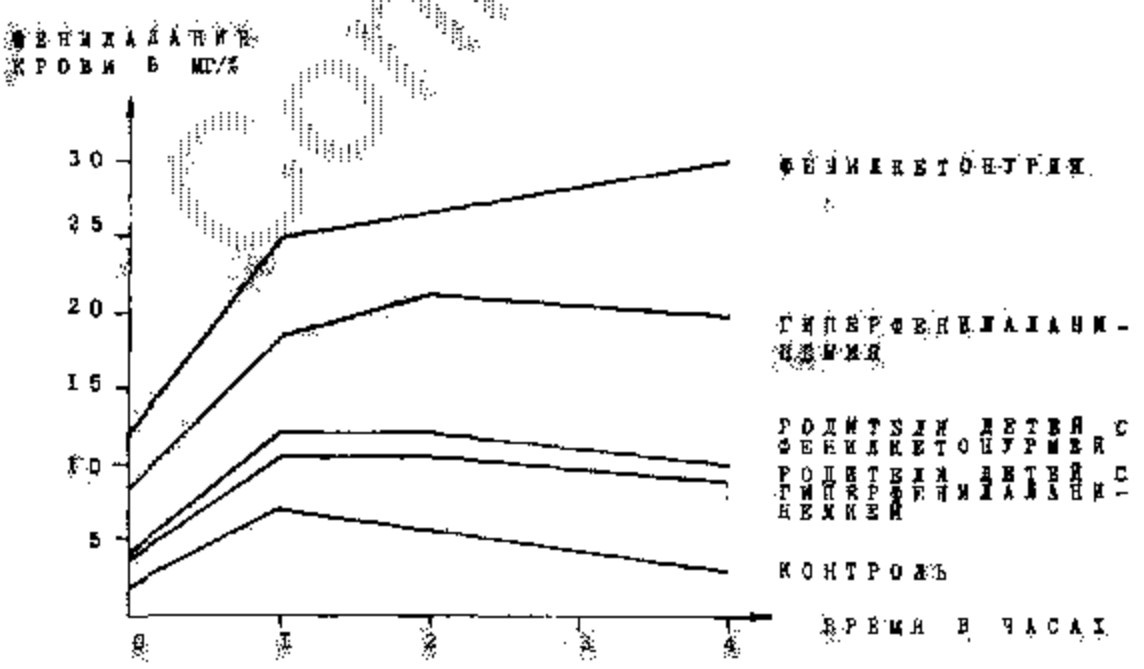


Рис. 7.1-3. Определение уровня фенилаланина в крови при нагрузочном тесте L-фенилаланином у больного ребенка и его родителей.

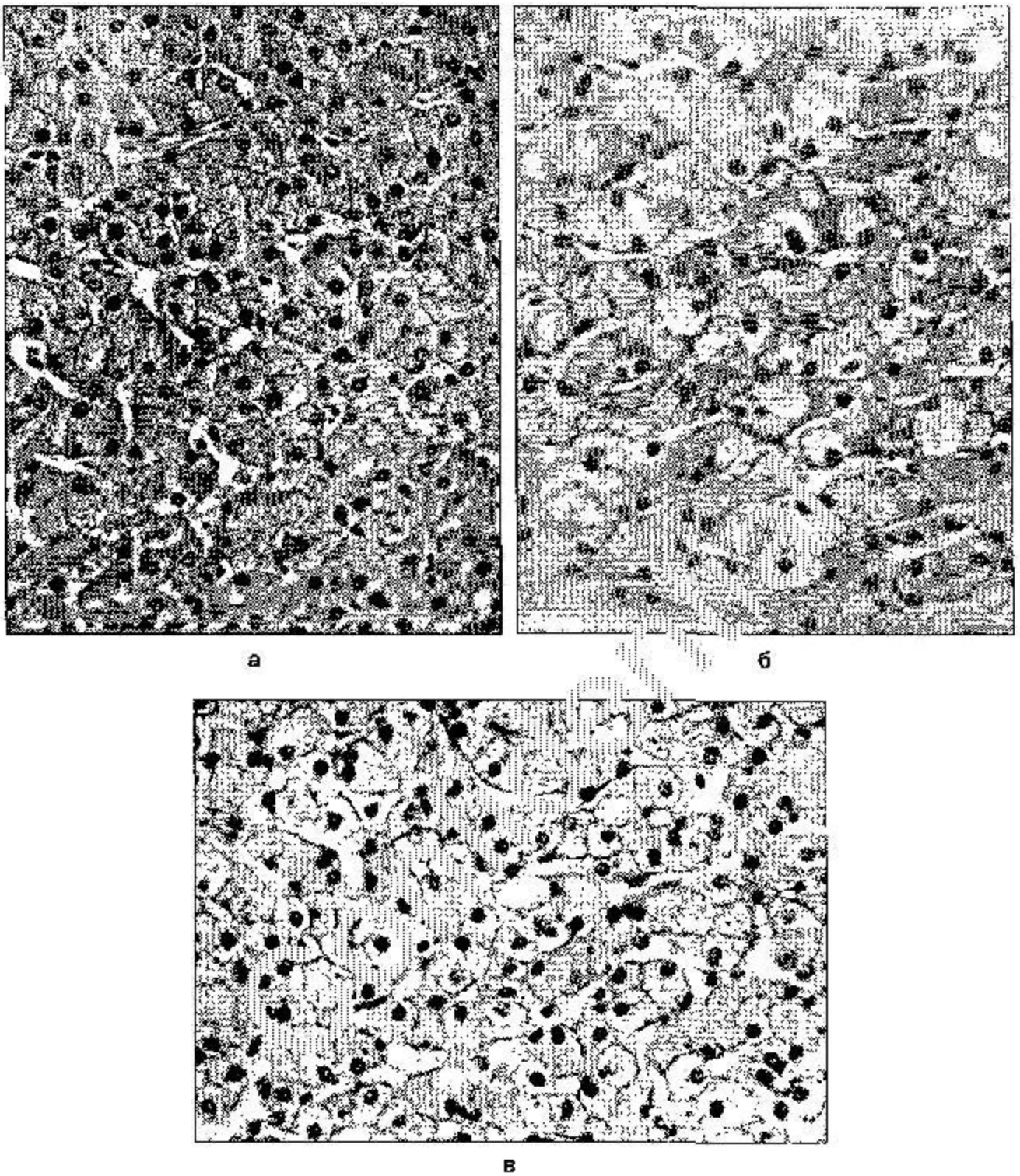


Рис. 7.1-4. Дистрофические изменения в печени у детей с позднодиагностированной и нелеченной фенилкетонурией.

а) Умеренно выраженная белковая зернистая дистрофия гепатоцитов. Дискомплексация пластин печеночных клеток ребенка Сережи В. Окраска гематоксилин-эозином х 400.

б) Очаг гидропических изменений гепатоцитов у ребенка Иры Е. Окраска гематоксилин-эозином х 400.

в) Значительно выраженная белковая дистрофия с развитием диффузных гидропических изменений гепатоцитов у ребенка Олега Б. Окраска гематоксилин-эозином х 400.

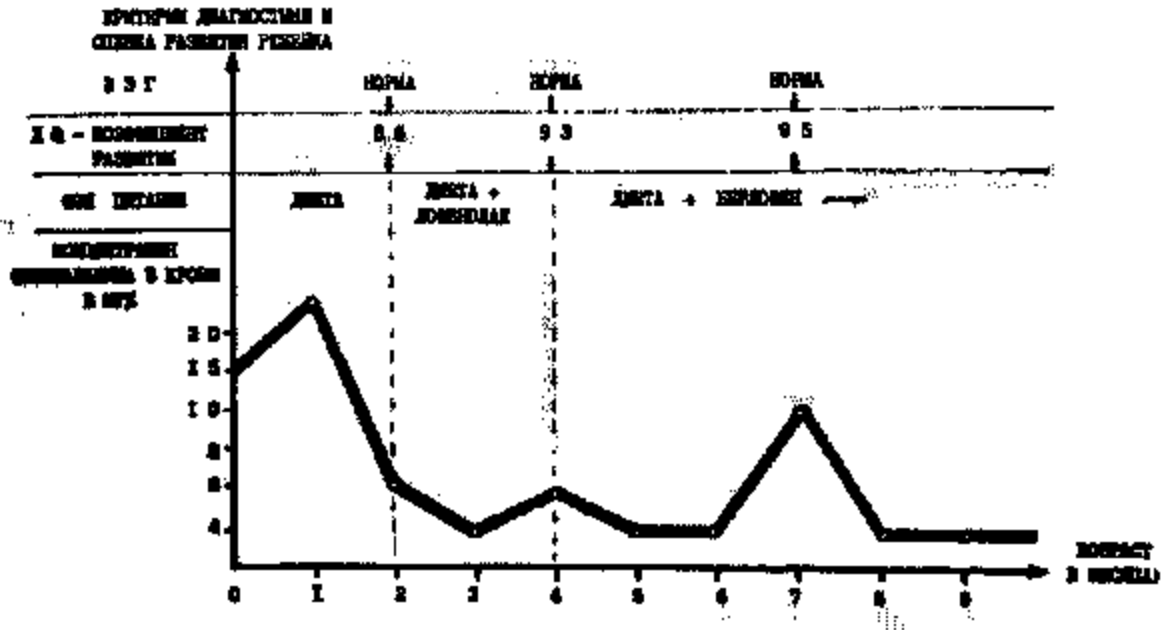


Рис.7.1-5. Зависимость психического развития ребенка с ФКУ от уровня фенилаланина крови при правильно организованном питании.

ется проведение массового скрининга новорожденных с использованием микробиологического метода. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с гистидинемией (имеются фенотипическое сходство и положительный тест с 10% раствором $FeCl_3$).

Основным принципом лечения детей с ФКУ является исключение из пищи продуктов, содержащих фенилаланин. Для новорожденных и детей 1-го года жизни используют белковые гидролизаты (лофенолак, кетонил, цимогран, минафен).

При такой диете ребенок должен получать в сутки в среднем 25—40 мг/кг фенилаланина. Для детей первого года это количество может быть увеличено до 70—100 мг/кг. Основным критерием эффективности диеты является нормализация обмена фенилаланина (0,02—0,08 г/л (Рис. 7.1-5).

Массовый скрининг на ФКУ проводится уже более 25 лет. В связи с этим многие вылеченные дети достигают репродуктивного возраста. Известен синдром материнской ФКУ, при котором дети от больных матерей могут иметь специфичный симптомокомплекс: врожденные пороки сердца, микроцефалию и умственную отсталость (26).

Гипераммониемия и болезни синтеза мочевины

Неонатальная гипераммониемия обусловлена болезнью печени, а также нарушениями синтеза мочевины и других врожденных дефектов обмена аминокислот (схема 7.1-2).

При всех перечисленных аномалиях первичное нарушение локализуется в печени и сопровождается стойким увеличением содержания аммиака в крови. В большинстве случаев эта группа заболеваний возникает спорадически, но не исключен аутосомно-рецессивный тип передачи. Заболевание может манифестироваться в периоде новрожденности или позже. В клинической картине у новорожденных детей наблюдается снижение церебральной активности, прогрессирующая сонливость, гипотония и рвоты.

Схема 7.1-2

Неонатальная гипераммониемия

- Печеночная недостаточность
- Тяжелая перинатальная асфиксия
- Парентеральное питание
- Первичный энзимный дефект синтеза мочевины:
  - недостаточность карбомил-фосфатсинтетазы,
  - аргининянтарная ацидемия
  - недостаточность орнитинтранскарбамилазы
- Другие болезни обмена аминокислот:
  - глициновая энцефалопатия
  - изовалериановая ацидемия
  - карбоксилазная недостаточность
  - пропионовая ацидемия
- Транзиторная гипераммониемия у недоношенных детей

Карбамилфосфат-синтетазная недостаточность (КФС)

Этот фермент катализирует первую ступень в цикле мочевины, его недостаточность ведет к нарушениям синтеза мочевины. В большинстве случаев этот врожденный дефект возникает спорадически, но не исключается аутосомно-рецессивный тип передачи.

Клинические проявления варьируют в зависимости от тяжести энзимной недостаточности. При полном отсутствии фермента заболевание быстро прогрессирует и проявляется летаргией, гипотониями и рвотами буквально в первый день после рождения. При вскармливании грудным молоком поступающий белок усугубляет тяжесть состояния. На 2—3 день жизни появляются генерализованные судороги и быстро наступает смерть. Рвота и летаргическое состояние наступают при концентрации аммиака в плазме крови 200 mg/dl (118 mmol/l), кома — при 300 mg/dl (175 mmol/l), а судороги — при 500 mg/dl (290 mmol/l) и смерть — при 800 mg/dl (465 mmol/l). У новорожденных с неполным энзиматическим блоком течение болезни менее тяжелое. Тяжесть неврологических расстройств объясняется не только интоксикацией, но и поражениями коры больших полушарий и мозжечка, повреждением нейронов, пролиферацией фибриллярных астроцитов и склеротическими изменениями.

Диагноз КФС ставится на основании обнаружения гипераммониемии, отсутствия органической ацидемии и аминоацидурии. Концентрация глутамина в плазме крови бывает увеличенной, но оротиковая кислота оказывается в пределах нормы. Определение энзима, его активности проводится в печеночной ткани или же в лейкоцитах.

В лечении используются диета с низким содержанием белка (0,6 г/кг/день в натуральном продукте и 0,6 г/кг/день в виде эссенциальных аминокислот). У выживших детей возможна задержка развития (27).

Орнитин-транскарбамилазная недостаточность (ОТК)

ОТК-энзим, катализирующий продукцию цитруллина. Этот энзимный дефект наследуется по Х-связанному доминантному варианту. Он отсутствует у гомозиготных мальчиков и частично снижен у гетерозиготных девочек. У го-

мозиготных мальчиков в первые часы после рождения наступает летаргия, трудности вскармливания. Гипераммониемия ассоциируется с нарушениями дыхания, гипотонией, гипотермией и судорогами. Тяжесть клинических проявлений у гетерозиготных девочек зависит от уровня энзиматической активности. У девочек с низким уровнем активности ОТК возможны эпизоды гипераммониемии, рвоты и задержка умственного развития, если не назначается малобелковая диета.

Изменения нервной системы при ОТК обусловлены дегенеративными процессами в сером и белом веществе больших полушарий головного мозга (Альцгеймер II тип). Обнаруживается много аномальных астроцитов, бледность ядер, изменения в цитоплазме нейронов.

Диагноз основывается на определении активности ОТК. В плазме крови повышен уровень глутамина и оротиковой кислоты. У гетерозиготных девочек после белковой нагрузки может определяться в плазме крови аммиак и орнитин и выделение оротиковой кислоты с мочой.

Лечение новорожденных при недостаточности энзима ОТК менее 2% от нормы происходит в течение первой недели, при активности ниже 14% и своевременной диете развитие может протекать удовлетворительно.

Цитруллинемия

В основе заболевания лежит недостаточность аргининсукцинатсинтетазы. В результате происходит резкое повышение цитруллина в плазме и усиленное выведение этой аминокислоты с мочой. При приеме белковой пищи происходит резкое увеличение аммиака. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Утверждают, что существуют генетически гетерогенные формы.

У большинства детей, обычно мальчиков, возможно полное отсутствие энзиматической активности. В этих случаях в первый день жизни после кормления грудным молоком наступает заторможенность, гипотония, судороги и кома. Смерть происходит в первые сутки жизни. Гипераммониемия обнаруживается не всегда при цитруллинемии у новорожденных, и обнаруживаемые симптомы не коррелируют с концентрацией аммиака в плазме крови.

При посмертных исследованиях большой мозг оказывается нормальным, но при микроскопическом изучении выявляется нейрональная дегенерация и изменения в образовании миелина. Глиальные клетки иногда увеличены и содержат значительные липидные включения.

Диагноз основывается на увеличении в плазме концентрации цитруллина. Энзиматическая активность определяется в лейкоцитах, фибробластах и клетках печени.

Лечение направлено на снижение уровня гипераммониемии с помощью малобелковых диет (от 1,2 до 1,5 г/кг/день с добавлением аргинина (0,4—0,7 г/кг/день).

Аргинин-янтарная ацидемия (АЯА)

Заболевание обусловлено недостаточностью энзима аргининосукциназы, расщепляющегося аргининосукцинат на аргинин и фумарат. Аргининосукцинат является промежуточным продуктом цикла мочевины и в норме присутствует в виде следов. При энзимопатии он проявляется в значительных ко-

личествах в крови и выделяется с мочой. Частота этой энзимопатии в популяции составляет 1:70 000. Выделяют два синдрома АЯА: неонатальная и инфантильная формы. Неонатальная форма имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Заболевание начинается в неонатальном периоде в виде затруднений вскармливания, вялости, гипотонии и судорог. Смерть обычно наступает на 3-ей неделе жизни. При инфантильной форме дети живут дольше, у них наблюдают эпизоды рвоты, комы и судорог и выраженная умственная отсталость. Посмертно находят изменения в печени и сердце и очень незначительные нарушения в головном мозге. При более продолжительной жизни изменения мозга характеризуются появлением клеток Альцгеймера II типа и демиелинизации.

Диагноз основывается на обнаружении аргинин-янтарной кислоты в моче и снижении активности энзима в печени, эритроцитах и фибробластах. Концентрация аргининосукцината, цитруллина и глутамина в плазме крови бывает повышенной. Пренатальный диагноз предусматривает определение энзима в амниотической жидкости. В лечении используется белковая диета с ограничением аргинина.

При проведении дифференциального диагноза следует иметь в виду существование транзиторной гипераммониемии (28), которая может встречаться у новорожденных детей 34—36 недель гестации. При этом на 4-ый день после рождения у детей наступают респираторные расстройства, прогрессирует летаргия вплоть до комы, возможны клонотонические судороги. На ЭЭГ регистрируются мультифокальные корковые изменения. Концентрация аммиака в плазме достигает 800 – 2400 mg/dl (465 — 1640 mmol/l), пиковое значение может быть 7 600 mg/dl (4 400 mmol/l). Дефицит активности энзима АЯА не обнаруживается. В этих состояниях возможна смерть, однако в большей части развитие детей протекает нормально, без эпизодов гипераммониемии.

Симптоматическая гипераммониемия может быть преувеличением физиологов, несимптоматическая гипераммониемия определяется более чем у 50% недоношенных и не требует лечения (29). Причина гипераммониемии остается неизвестной.

Гиперглицинемия

Большинство врожденных нарушений аминокислотного обмена сопровождается увеличением концентрации глицина в плазме. Выделяют две группы гиперглицинемий, с наличием и отсутствием кетоацидоза. Некетотическая гиперглицинемия (глициновая энцефалопатия) рассматривается как вторичный дефект в обмене глицина. Кетотическая гиперглицинемия включает несколько врожденных нарушений метаболизма аминокислот с разветвленной цепью и их метаболитов.

Глициновая энцефалопатия

Глицин является аминокислотой, которая вовлекается в большинство метаболических реакций и участвует в синтезе других молекул. При этом метаболическом дефекте глицин повышается в крови, в моче, в спинномозговой жидкости и в мозгу. Наследование этой патологии обмена веществ происходит по аутосомно-рецессивному типу.

У детей, рожденных внешне здоровыми, спустя 24— 48 часов наступают изменения в виде летаргического состояния, гипотонии и респираторных расстройств (апноэ, нерегулярный ритм дыхания). Развиваются выраженные миоклонические судороги. На ЭЭГ демонстрируется заинтересованность ствола мозга. У выживших детей возникает тяжелая умственная недостаточность, эпилепсия и спастика. При транзиторной гиперглицинемии также возможно возникновение судорожных состояний. Мультифокальные судороги возникают в течение первой недели. Они хорошо купируются стандартными антиконвульсантами и спонтанно исчезают, последующее развитие детей может протекать нормально.

Среди умерших детей с глициновой энцефалопатией характерно наличие status spongiosis, нарушение синтеза миелина из-за изменений в обмене аминокислот.

Диагноз основывается на увеличении концентрации глицина в плазме крови и отсутствии гипераммониемии, органических кислот и кетонов. Пренатальный диагноз возможен путем определения аминокислот в амниотической жидкости (30).

Лечение предусматривает заменное переливание крови в остром периоде и назначение диеты, направленной на снижение глицина.

Болезни обмена аминокислот с разветвленной цепью

К этой группе аминокислот относятся лейцин, изолейцин и валин. Пропионил-КоА и метилмалонил-КоА образуются в процессе их метаболизма. Известно несколько врожденных нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью, они способствуют возникновению болезней у новорожденных детей.

Болезнь кленового сиропа мочи (лейциноз)

Заболевание связано с нарушением окислительного декарбоксилирования α-кетопроизводных перечисленных аминокислот: лейцина, изолейцина и валина. В результате этого происходят накопление в крови, появление в моче и спинномозговой жидкости этих аминокислот, α-кетокислот и их оксипроизводных.

Существуют несколько генетически гетерогенных форм лейциноза, с разными сроками манифестации, течения и исхода. Классическая форма болезни проявляется обычно в периоде новорожденности. В конце 1-й недели жизни у внешне здорового ребенка нарушается аппетит, он отказывается от материнской груди, появляются повышенная возбудимость, судороги, мышечная гипотония сменяется гипертонией, периодически наступает цианоз, ощущается запах кленового сиропа у мочи. Клиническая картина напоминает гипоксически-ишемическую энцефалопатию. Летальный исход может наступить на 1—2-й неделе жизни. На секции нередко обнаруживают кровоизлияния в мозг не травматического, а метаболического происхождения. Наряду с этим находят признаки дисмиелинизации, дегенерацию белого вещества, глиальный фиброз, повышенную концентрацию в ткани мозга лейцина, изолейцина и валина, глутаминовой и γ-аминомасляной кислот. Уровень общих липидов, липопротеинов и цереброзидов в мозге снижен (31).

Диагноз основывается на результатах лабораторного обследования: положительной пробе с 10% $FeCl_3$ (темно-синее окрашивание мочи), повышенной концентрации в крови и моче лейцина, изолейцина и валина, снижении или полном отсутствии ферментативной активности окислительного декарбоксилирования трех аминокислот в лейкоцитах или же фибробластах. Для лейциноза раз-

работана также пренатальная диагностика путем определения свободных аминокислот в амниотической жидкости. В лечении используются диеты с низким содержанием белка (лейцина, пролейцина и валина). В критических состояниях необходимо заменное переливание крови или перитонеальный диализ.

Изовалериановая ацидемия

Изовалериановая кислота является производимой лейцина. В ее превращениях принимают участие пропионил-КоА карбоксилаза и изовалерил-КоА дегидрогеназа. Дефицит дегидрогеназы наследуется по аутосомно-рецессивному типу, гетерозиготный статус определяется в культуре фибробластов. Известны две клинические формы заболевания: острая и хроническая. При острой форме болезнь начинается в периоде новорожденности. У внешне здорового ребенка на 5-й день жизни наступает летаргическое состояние, отказ от груди, рвоты. По своей клинической картине синдром чрезвычайно похож на болезнь кленового сиропа мочи. Разница состоит лишь в оценке запаха, при изовалериановой ацидемии он больше напоминает запах пота. Большая часть детей умирает на 3-й неделе от кетоацидоза, геморрагического диатеза в сочетании с панцитопенией или интеркуррентных инфекций. Геморрагический диатез может способствовать возникновению внутричерепных кровоизлияний.

Диагноз основывается на определении повышенной концентрации изовалериановой кислоты как в сыворотке крови, так и в моче. Энзиматическая недостаточность уточняется по культуре кожных фибробластов.

Лечение сводится, как и при болезнях кленового сиропа мочи, к использованию специальной диеты с низким содержанием белка. В остром периоде болезни уровень глицина в плазме крови имеет тенденцию к снижению, в связи с чем рекомендуется назначение per os глицина (800 мг/день). В качестве добавки может быть рекомендован оральный L-карнитин в дозе 200 мг/день (32).

Пропионовая ацидемия

В основе заболевания — врожденный дефект пропионил-КоА-карбоксилазы, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Впервые оно было описано как гиперглицинемия с кетозом. Теперь известно, что гиперглицинемия при пропионовой ацидемии и метилмалоновой ацидемии расценивают как вторичное состояние, связанное с торможением в системе обмена глицина. Другим вторичным метаболическим нарушением является гипераммониемия. Концентрация аммиака в плазме крови бывает обычно менее, или 300 mg/dl (175 mmol/l), но может достигать уровней, при которых наступает аммиачная интоксикация. Гипераммониемия является следствием торможения n-ацетилглутоматсинтетазы и увеличения уровня пропионила-КоА.

Большинство детей с пропионовой ацидемией при рождении оказываются нормальными. Первые симптомы могут появиться спустя день после рождения или же в течение последующих месяцев. Обнаруживаемые у новорожденного симптомы не носят специфического характера: трудности вскармливания, летаргия, гипотония и явления дегидратации. Повторные приступы метаболического ацидоза часто сочетаются с гипераммониемией. У нелеченных детей наступает дегидратация, генерализованные и миоклонические судороги, возможно коматозное состояние. Гепатомегалия встречается у 1/3 пациентов и обусловлена жировой инфильтрацией печени. Наряду с этим обнаруживается нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения. Геморрагический диатез может служить причиной возникновения внутричерепных кровоизлияний (33).

В головном мозге отмечается вакуолизация в белом веществе ствола мозга и мозжечка, а также в больших полушариях. У выживших детей диагностируется статус спонгиозус. Наряду с этим обнаруживаются аноксические изменения в корковых нейронах и в нейронах мозжечка, редукция клеток Пуркинье.

Диагноз у новорожденных ставится на основе обнаружения гипераммониемии и отсутствия кетоацидоза или определения активности карбомил-фосфатсинтетазы, увеличения пропионовой кислоты и глицина в плазме крови и увеличении концентрации глицина, метилцитрата и β-гидроксипропионата в моче. Энзиматический дефицит может быть выявлен при исследовании энзима в лейкоцитах периферической крови или в кожных фибробластах. Пренатальный диагноз базируется на определении метилцитрата, пропионовой кислоты и ее метаболитов в амниотической жидкости.

В лечении новорожденных с метаболическим кризом используется перитонеальный или гемодиализ с удалением токсических метаболитов. В диете снижается уровень белков (протеин от 1 до 1,2 г/кг/день). Орально назначается L-карнитин.

Метилмалоновая ацидемия

Заболевание обусловлено врожденным ферментным дефицитом. Существуют несколько генетически гетерогенных форм. Одна из них связана с нарушением образования дезоксиаденозилкобаламина (ферментдефицитная метилмалонатацидемия). Другая форма имеет в основе дефект апофермента метилмалонил-КоА-мутазы (апоферментдефицитная метилмалонатацидемия). При этом происходит нарушение утилизации витамина B_{12}. В результате в крови обнаруживается метилмалоновая кислота, глицин и другие аминокислоты, в спинномозговой жидкости — метилмалоновая кислота.

При рождении дети обычно не отличаются от здоровых новорожденных. Однако в течение первой недели после рождения (при мутазной недостаточности) или же спустя месяц (при нарушениях синтеза аденозилкобаламина) развивается летаргия, повторные рвоты, дегидратация, респираторные расстройства и гипотония. Наряду с этим выявляются лейкопения, тромбоцитопения и анемия. Внутричерепные кровоизлияния могут встречаться при наличии геморрагического диатеза (30). В сыворотке крови и в моче концентрация метилмалоновой кислоты увеличена. У части новорожденных отмечается метаболический ацидоз, сочетающийся кетозом, гипераммониемией и гиперглицинемией. Разработана пренатальная диагностика.

В лечении используется диета с ограничением белка (1,5 г/кг/день) и большие дозы витамина B_{12}. В качестве дополнения рекомендуется орально прием L-карнитина (34). Если диагноз не поставлен в течение 2-х месяцев, у выживших детей наступают повторные приступы ацидоза, задержка физического и умственного развития.

Другие наследственные нарушения обмена аминокислот

Помимо перечисленных врожденных аминоацидопатий существуют и другие менее изученные нозологические формы. Большая часть из них манифестируется в периоде новорожденности такими общими симптомами как летаргия, анорексия, рвота, судороги и пр. У оставшихся в живых детей обычно наступает в последующем задержка психомоторного развития.

Гиперметионинемия — наследственное нарушение обмена метионина. Манифестация заболевания возможна в периоде новорожденности: анорексия, рвота, измененный запах мочи (отварной капусты или же прогорклого масла). В последующем возможны задержка психомоторного развития, гепатомегалия и цирроз печени. В крови повышен уровень метионина, кето-гамма-метилмасляной кислоты. В связи с тем, что гиперметионинемия возможна при ряде других заболеваний, необходим дифференциальный диагноз с гомоцистинурией, тирозинозом, фруктоземией, синдромом «сушеного хмеля», врожденным гепатитом.

Гипервалинемия. В основе заболевания врожденный дефицит валин-аминотрансферазы, в результате чего резко увеличивается концентрация валина в крови. Первые симптомы обнаруживаются вскоре после рождения: снижение спонтанной двигательной активности, сонливость, рвоты. В последующем отмечаются задержка психомоторного развития, гепатомегалия.

Гиперлизинемия. В основе заболевания — врожденный дефицит α-лизин-оксиредуктазы. В результате в крови повышается концентрация лизина, гомоцитруллина, гомоаргинина, орнитина, пипеколовой и аминоадипиновой кислот. У новорожденных заболевание может проявиться повышенной сонливостью, упорной рвотой и судорогами. В последующем наблюдается задержка психомоторного развития, дефицит роста.

Гипер-β-аланинемия — наследственное заболевание обмена веществ, предположительно обусловленное врожденным дефицитом β-аланин-α-кетоглутараттрансаминазы, в результате чего с мочой выделяются в повышенной концентрации β-аминокислоты: β-аланин, β-аминоизомасляная кислота и таурин. Первые симптомы — повышенная сонливость, нарушения дыхания; судороги — обнаруживаются в периоде новорожденности.

Малабсорбция метионина — наследственное заболевание, обусловленное нарушением всасывания метионина в кишечнике. Первые признаки могут обнаруживаться в периоде новорожденности в виде изменения мышечного тонуса (гипотония или гипертония) и судорог. Кроме того, у детей моча обладает специфическим запахом (сухого солода или имбирного пива). При пробе с раствором 10% $FeCl_3$ получается изменение цвета мочи — лиловое окрашивание (за счет α-гидромасляной кислоты).

Тирозинемия (тирозиноз) — наследственное нарушение обмена тирозина и метионина, обусловленное дефицитом оксидазы — р-оксифенилпировиноградной кислоты. В результате с мочой выделяются в больших концентрациях р-оксифенилмолочная, р-оксифенилпировиноградная, р-оксифенилуксусная кислоты и тирозин.

Болезнь проявляется в периоде новорожденности анорексией, диареей, рвотой. В последующем развиваются гепатоспленомегалия, цирроз печени, асцит, желтуха, отеки, геморрагический диатез; ребенок отстает в психомоторном развитии.

Гиперсаркозинемия — наследственное заболевание обмена веществ, обусловленное дефицитом саркозиноксидазы. Манифестация начинается в периоде новорожденности и проявляется рвотой, изменениями мышечного тонуса (гипо- или гипертония), гепатомегалией. Отмечена склонность к заболеваниям верхних дыхательных путей и легких. На секции головной мозг уменьшен. Диагностика основана на обнаружении высоких концентраций саркозина в моче.

Пироглутаминовая ацидемия — редкое наследственное заболевание обмена. У новорожденных детей проявляется общими симптомами: сонливостью, малоподвижностью, рвотой и изменениями мышечного тонуса. В последующем

наступает задержка психомоторного развития. Диагноз основан на обнаружении повышенной концентрации в сыворотке крови пироглутаминовой кислоты.

β-метилкротоновая ацидурия — редкое наследственное заболевание обмена веществ, обусловленное дефицитом β-метилкротонил-КоА-карбоксилазы. В периоде новорожденности могут наблюдаться такие изменения, как повышение или понижение мышечного тонуса и измененный запах мочи (запах кошачьей мочи) и ее ненормальный цвет. В моче обнаруживается β-метилкротонилглицин и β-гидроксивалериановая кислоты. Смертельный исход возможен на 2—3-й неделе жизни при явлениях общей вялости и быстро прогрессирующей мышечной атрофии. Необходим дифференциальный диагноз с болезнью Вернике-Гоффманна.

Наследственные болезни обмена липидов

Нарушения в обмене липидов в большинстве случаев служат причиной прогрессирующих неврологических расстройств. Клиническая манифестация возможна и в периоде новорожденности, но чаще на 3—4 месяцах. Однако ряд заболеваний обмена липидов могут проявляться и диагностироваться сразу же после рождения или на 1-м месяце жизни. К ним относятся нарушения в обмене ганглиозидов и нейронопатическая форма болезни Гоше.

Болезни обмена ганглиозидов

В первые недели жизни ребенок ничем не отличается от здоровых детей, но с 3—4 месяцев становится вялым, теряет приобретенные навыки и утрачивает интерес к окружающим. На 6—10 месяцах жизни на глазном дне обнаруживается характерный симптом «вишневая косточка», в последующем наступает атрофия зрительного нерва, слепота, глубокая степень идиотии, судороги, псевдобульбарный паралич и смерть на 2—3 году жизни.

На аутопсии головной мозг увеличенных размеров, дегенеративные изменения в сером и белом веществе, распад ганглиозных клеток, глиоз. Содержание Gm_2-ганглиозидов увеличено в сером и белом веществе мозга. Наряду с этим повышено содержание фосфолипидов, цереброзидов и свободного холестерина.

Диагноз ставится на основании клинических симптомов и отсутствия активности гексозаминидазы А.

Дефицит $GalNa_c$-трансферазы

В основе заболевания лежит врожденный дефицит $GalNa_c$-трансферазы, получившей название Gm_3-ганлиозидоза. Gm_3 накапливается в мозгу, т.к. не синтезируется Gm_2. У новорожденного наступают респираторные расстройства, имеются признаки кретинизма (большой язык, пупочная грыжа), желтуха. Генерализованные судороги начинаются на первой неделе жизни и полностью не контролируются антиконвульсивной терапией. Смерть наступает на 1-м году жизни. На аутопсии в мозге и в печени обнаруживается высокое содержание Gm_3.

Наследственные болезни обмена углеводов

К этой группе относится ряд редко встречающихся заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования. В основе лежат генетически детерминиро-

ванные дефекты, связанные с врожденным дефицитом или же полным отсутствием тех или иных энзимов. Церебральные расстройства у них наступают вторично.

Фруктоземия

В основе заболевания дефицит фруктозо-1,6-дифосфатальдолазы, в моче обнаруживается фруктозурия, аминоацидурия и протеинурия, в крови — фруктоземия и часто гипогликемия. Первые признаки обнаруживаются в неонатальном периоде: желтуха, рвота, гепатоспленомегалия, диспептические расстройства, судороги (гипогликемические). У оставшихся в живых детей в последующем наблюдается задержка психомоторного развития. Лечение: используются диеты, лишенные фруктозы.

Галактоземия

В основе заболевания лежит врожденный дефицит галактозо-1-фосфатуридил-трансферазы, галактокиназы и уридин-дифосфат-галактозо-4-эпимеразы. Все три врожденных дефекта наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Трансферазная недостаточность, наиболее частый вариант нарушений метаболизма галактозы, способствует возникновению неврологических нарушений у новорожденных. Дефицит киназы манифестируется только в раннем детстве и способствует образованию катаракты. Эпимеразный дефицит протекает бессимптомно.

Недостаточность трансферазы (галактоземия)

В результате врожденного дефицита галактозо-1-фосфат-уридил-трансферазы в крови и тканях происходит накопление галактозы и галактозо-1-фосфата. При этом происходит нарушение преобразований галактозы в глюкозу. Галактоза, поступающая в организм новорожденного ребенка с молоком матери в норме претерпевает ряд превращений. На первом этапе в печени, а также в мозге и эритроцитах происходит фосфорилирование галактозы при участии галактокиназы и образуется галактозо-1-фосфат. Дальнейший путь преобразования галактозо-1-фосфата обеспечивается энзимом галактозо-1-фосфат-уридил-трансферазой при обязательном присутствии нуклеотида-уредил-дифосфат-глюкозы. Образующаяся при этом уридил-дифосфат-лактоза под воздействием эпимеризации превращается в уридил-дифосфат-глюкозу. Заключительным этапом галактозы является высвобождение глюкозо-1-фосфата, который после превращения в глюкозо-6-фосфат включается в метаболические пути обмена глюкозы.

Частота галактоземии в популяции колеблется в больших пределах, но в среднем составляет 1:100 000 новорожденных. Частота гетерозиготного носительства составляет 1:268. При полном отсутствии энзима симптомы заболевания появляются в первые дни жизни: диспепсия (непереносимость материнского молока), плохое сосание, рвота, потеря массы тела. Желтуха появляется за счет увеличения концентрации прямого билирубина. При отсутствии лечения (отказ от грудного молока) происходит гепатоспленомегалия, нарастают симптомы интоксикации, появляются геморрагические расстройства в виде кожных кровоизлияний и признаки задержки психомоторного развития. Параллельно с этим происходит формирование катаракт. В неврологическом статусе: мышечная гипотония, ригидность мышц затылка, спонтанный нистагм, часто возникающие клонотонические судороги. DQ-40—65 ед. Биоэлектрическая активность

мозга изменена (дизритмия, судорожные компоненты и пр.). На аутопсии обнаруживается жировая дистрофия печени и значительные изменения головного мозга. В сером и белом веществе выраженная астроцитарная пролиферация, отложения липофусцинового пигмента в нейронах и клетках церебральной коры. У детей более старшего возраста определяется микроцефалия, кортикальная дегенерация, атрофия белого вещества и склероз, мозжечковая дегенерация.

Диагноз. При наличии специфических симптомов (непереносимость материнского молока) проводится селективный скрининг с помощью теста Гатри, тестом Бенедикта и специфических мочевых тестов (Testape, Clinistix). Увеличение концентрации галактозы в крови может быть определено бактериальным методом (Paiden) или автоматической спектрофотометрией.

Лечение сводится к использованию диет, из которых устранена лактоза. Безлактозная диета способствует предупреждению тяжелых осложнений. Ранний диагноз и своевременно назначенная диетотерапия позволяет ребенку нормально развиваться. Поздний диагноз способствует возникновению глубокой умственной отсталости.

Наследственные болезни синтеза гликогена

Болезнь Гирке. В основе заболевания лежит дефицит глюкозо-6-фосфатазы. Блокирование основного пути обмена гликогена приводит к его накоплению в печени, почках и слизистой оболочке тонкой кишки. Нарушается функция печени в поддержании гомеостаза глюкозы в крови. У новорожденных детей возникают гипогликемические судороги, гепатоспленомегалия, нарушается время свертывания крови, задерживается психомоторное развитие. Диагноз основывается на клинико-лабораторных данных: гипогликемия, кетоз, лактатный ацидоз, гиперлипидемия, повышение уровня неэстерифицированных жирных кислот. В печеночном биоптате отсутствует глюкозо-6-фосфатаза.

Дефицит кислой мальтазы или болезнь Помпе. В основе заболевания врожденный дефицит лизосомального энзима α-1,5-глюкозидазы, в результате чего происходит накопление гликогена в печени, почках, селезенке, мышцах, лейкоцитах и нервной ткани.

Первые симптомы заболевания могут появляться у детей в периоде новорожденности и прогрессируют к 1—2 мес. жизни. Это выражается в снижении спонтанной двигательной активности, появлении одышки и цианоза при кормлении, расширении границ сердца, повышенной возбудимости. В последующем усиливается мышечная гипотония, наступает арефлексия, затрудняется акт глотания и развивается аспирационная пневмония.

Заболевание может быть диагностировано в пренатальном периоде путем определения активности фермента в клетках амниотической жидкости. В лечении используются диеты с высоким содержанием белка.

Гликогеновая болезнь, тип III (болезнь Форбса, болезнь Кори), обусловлена недостаточностью амило-1,6-глюкозидазы, в результате чего происходит генерализованное накопление лимит-декстрина. Клиническая картина напоминает гликогеноз I типа. У новорожденных обнаруживаются увеличенная печень, мышечная гипотония. Диагноз становится достоверным при определении дефицита амило-1,6-глюкозидазы.

Гликогеновая болезнь, тип IV (болезнь Андерсена). В основе заболевания недостаточность амило-1,4—1,6-трансглюкозидазы, в результате чего в печени, мышцах и лейкоцитах накапливается гликоген измененной структуры.

Первые признаки заболевания могут появиться уже в периоде новорожденности в виде увеличения печени и селезенки. Ранняя смерть (в возрасте до 5 лет) наступает от прогрессирующего цирроза или в результате присоединения интеркуррентных заболеваний.

Смешанная группа наследственных заболеваний обмена веществ

Эта группа заболеваний заслуживает внимания потому, что возникающие в неонатальном периоде метаболические нарушения часто сопровождаются судорожными состояниями и представляют значительные трудности в дифференциальной диагностике.

Адреногенитальный синдром (АГС) — наследственное заболевание, обусловленное нарушением биосинтеза кортикостероидов в коре надпочечников. У новорожденных частота его составляет 1:5 000 — 1:10 000. Известно несколько биохимических вариантов болезни, в основе которых лежат нарушения преобразования холестерола, недостаточность 3-бетаол-стероид-дегидрогеназы и изомеразы, недостаточность 21-гидроксилаз или 11-бета-гидроксилаз; нарушение биосинтеза альдостерона на уровне 18-оксидаз. Усиленное выделение андрогенных гормонов начинается еще во внутриутробном периоде и способствует вирилизации плода. В периоде новорожденности особого внимания заслуживает адреногенитальный синдром с потерей солей, при котором имеется большое сходство клинической картины с пилоростенозом: рвота фонтаном, отказ от груди, дегидратация, диарея, потеря массы, судороги, сердечно-сосудистая недостаточность, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, значительные потери натрия с мочой.

Нередко присоединяется сепсис и наступает летальный исход. Своевременный диагноз основывается на результатах исследования полового хроматина и кариотипа у девочек, определении в моче 17-кетостероидов, андростерона, этиохоланола, дегидроэпиандростерона, прегнантриола и др., а также показателей водно-солевого обмена (особенно при сольтеряющей форме). Дифференциальный диагноз проводится с пилоростенозом, при котором наблюдается гипокалиемия на фоне гипохлоремического алкалоза, а при АГС — метаболический алкалоз, повышенная секреция альдостерона и кортизола, 17-оксикетостероидов.

Недостаточность лизосомальной кислой фосфатазы — наследственное заболевание обмена веществ, обусловленное дефицитом лизосомальной кислой фосфатазы. Первые признаки обнаруживаются у детей в период новорожденности: сонливость, мышечная гипотония, частые рвоты, опистотонус, судороги. Летальный исход наступает в первые недели или месяцы жизни.

Ренальный тубулярный ацидоз или почечный ацидоз новорожденных чаще всего имеет транзиторный характер и обусловлен незрелостью ферментативных систем, обеспечивающих активную секрецию водородных ионов. Наряду с этим имеют значение задержка развития ацидогенетической функции почек и повышенная чувствительность к витамину D. У новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании, обнаруживаются: частая рвота, полиурия и обевоживание, запоры, гипертермия, судороги. У детей отмечается гипокалиемия. Тип наследования рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой, большая часть больных — мальчики.

Нефрогенный диабет обусловлен неспособностью почек образовывать мочу с более высокой осмолярностью, чем ультрафильтрат плазмы, так как почечные канальцы не реагируют на антидиуретический гормон нейрогипофиза. У

новорожденных и грудных детей отмечаются рвота, полиурия, обезвоживание, гипотрофия, гипотермия и судороги. Необходим дифференциальный диагноз с почечным канальцевым ацидозом, нефронофтизом Фанкони и пилоростенозом.

Синдром курчавых волос, или болезнь Менкеса, — сцепленное с Х-хромосомой рецессивное заболевание. В периоде новорожденности обнаруживается: общая вялость, сонливость, нарушение терморегуляции, отказ от материнской груди, рвота, плохая прибавка массы тела, транзиторная желтуха, судороги. Волосы у новорожденных обычно мягкие и только позже становятся депигментированными, ломкими и курчавыми. При исследовании костной ткани обнаруживают нарушения процессов минерализации, при артериографии — аномалии строения сосудов. На аутопсии в головном мозге находят глиоз и кистозную дегенерацию белого вещества.

В основе заболевания — дефект всасывания и транспорта меди из кишечника. В сыворотке крови снижены уровни церулоплазмина и токоферола. Дифференцируют с заболеваниями, сопровождающимися нарушениями остеогенеза.

Врожденный молочный ацидоз — заболевание обусловлено нарушением обмена пировиноградной и молочной кислот из-за дефицита пируваткарбоксилазы. У новорожденных обнаруживаются: общая вялость, диарея, мышечная гипотония, судороги, дыхательные нарушения, тяжелый метаболический ацидоз; имеется повышенная склонность к бронхопневмониям. Возможно увеличение печени и селезенки; pH крови может достигать критических границ — 6,78 (при норме 7,35—7,45), в крови резко повышается уровень молочной и пировиноградной кислот. По мере роста ребенка возможны ослабление тяжести ацидоза и улучшение состояния. При тяжелых метаболических расстройствах возможен летальный исход.

Гипофосфатазия — врожденное нарушение обмена минеральных веществ, обусловлено дефицитом щелочной фосфатазы. Нарушается процесс отщепления неорганического фосфата от фосфорорганических соединений, и, как следствие, расстраивается процесс минерализации костной матрицы. Заболевание может проявляться уже в периоде новорожденности. Обращают на себя внимание множественные деформации скелета, общее беспокойство, анорексия, рвота, обезвоживание, гипертермия, иногда судороги. Кости черепа мягкие, швы и большой родничок широко открыты. Прогноз неблагоприятный, большинство детей погибают в первые месяцы жизни.

Синдром Криглера-Найяра — наследственное заболевание, обусловленное генетически детерминированным недостатком или отсутствием глюкуронилтрансферазы в печеночных клетках. В результате нарушается процесс перевода непрямого (свободного) билирубина в диглюкуронид-билирубин (прямой билирубин). Заболевание встречается редко. Кардинальным симптомом является желтуха, обнаруживаемая у новорожденных с первых дней жизни. Билирубин крови достигает 342,08 мкмоль/л. Желтуха держится стойко на протяжении всей жизни ребенка. Вскоре появляются симптомы поражения нервной системы (судороги, симптом «заходящего солнца», мышечная гипертония, гиперрефлексия, анорексия). Кал желтого цвета. Необходим дифференциальный диагноз с гемолитической болезнью новорожденных. При этом следует иметь в виду, что при синдроме Криглера-Найяра анемии не бывает, количество молодых форм эритроцитов (эритробластов, нормобластов и ретикулоцитов) не изменено. Концентрация уробилина в моче нормальная, но экскреция уробилиногена с калом резко снижена. В желчи отсутствует прямой конъюгированный билирубин. Дети нередко погибают в первые дни и недели жизни, у выживших детей в последующем могут обнаруживаться неврологические расстройства.

Синдром Леш-Нихана — наследственное заболевание обмена, обусловленное дефицитом гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы, катализирующей превращение гипоксантина и гуанина в соответствующие нуклеотиды. Накопление гипоксантина и гуанина ведет к повышению концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче. Первые симптомы заболевания (рвота и мышечная гипотония) могут обнаруживаться уже в периоде новорожденности. Однако основные симптомы появляются позже, к концу 1-го года жизни (белесоватые песчинки на белье — выделение уратных камней) и к 2—3 годам жизни (уратный нефролитиаз, задержка психомоторного развития, экстрапирамидные расстройства в сочетании с мышечной гипотонией). Поведение детей отличается повышенной раздражительностью и самоистязанием. Наряду с этим характерна прогрессирующая анемия, устойчивая к витамину B_{12} и препаратам железа. В эритроцитах повышено содержание фосфорибозилпирофосфата, в крови и моче повышен уровень мочевой кислоты. Тип наследования — рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой.

Заключение

Неврологические расстройства, возникающие при наследственных нарушениях обмена веществ, как правило, обнаруживаются в неонатальном периоде и являются вторичными (35, 36, 37). Вся сложность состоит в том, что большая часть заболеваний обмена веществ встречается в популяции новорожденных редко, и они бывают малоизвестны врачам. Трудность диагностики обусловлена также и тем, что в клинической картине на первый план выступают общие симптомы; свойственные для многих заболеваний:

- Общая слабость и нарушение питания
- Сонливость
- Беспокойство
- Макроглоссия
- Гепатомегалия
- Желтуха
- Рвота
- Понос
- Обезвоживание
- Анорексия
- Мекониальная непроходимость
- Мышечная гипотония
- Судороги
- Изменения черепной иннервации
- Дыхательные расстройства
- Измененный цвет мочи
- Измененный запах мочи
- Измененные волосы

В таких ситуациях врачу следует иметь в виду эту группу болезней и обратить внимание на цвет и запах мочи (табл. 7.1-3) и воспользоваться очень простыми биохимическими тестами.

Таблица 7.1-3

Наследственные нарушения обмена веществ, сопровождающиеся у новорожденных изменениями мочи

Наследственные болезни	Изменения мочи
Фенилкетонурия	Затхлый запах
Тирозинемия	То же
Болезнь кленового сиропа	Запах кленового сиропа или жженого сахара
Малабсорбция метионина	Запах сухого солода или имбирного пива
Гиперметионинемия	Запах отварной капусты или прогорклого масла
Изовалериановая ацидемия	Запах сыра или потных ног
Бета-метилкротонил-КоА-карбоксилазная недостаточность	Запах кошачьей мочи

Таблица 7.1-4

Болезни новорожденных, сочетающиеся с позитивной [illegible] реакцией с мочой

Наследственные болезни	Деривaты метаболизма в моче	Цвет мочи
Фенилкетонурия	Фенилпировиноградная кислота	Зеленый
Тирозинемия	Р-гидроксифенилпировиноградная кислота	Зеленый, быстро отцветающий
Болезнь кленового сиропа	Кетокислоты с разветвленной цепью	Серо-зеленый
Мальабсорбция метионина	α-гидроксимасляная кислота	Лиловый
Гистидинемия	Имидазолпировиноградная кислота	Голубой, зеленый
Алкаптонурия	Гомогентизиновая кислота	Темно-коричневый
Диабетический кетоацидоз	Ацетоацетиловая кислота	Вишнево-красный
Меланома	Меланин	Черный
Феохромоцитома	Катехоламины	Голубой, зеленый
Формиминотрансферазная недостаточность	Имидазолкарбоксиамид	Лиловый
Лекарственные интоксикации	Салицилаты	-»-
	Фенотиазин	-»-
	Р-аминосалициловая кислота	Красно-коричневый
	Лизол	Зеленый
Конъюгированная гипербилирубинемия	Билирубин	-»-

Сбор и анализ родословных может помочь выявить такие особенности как наличие в семье аналогичных больных, родственного брака или национальных особенностей. Так, например, болезнь Тея-Сакса и Пика-Ниманна чаще встречается у евреев и т.п. При непереносимости материнского молока следует обязательно иметь в виду галактоземию и лактазную недостаточность. Тем не менее главным аргументом в пользу наследственного заболевания обмена веществ

является проведение целенаправленных биохимических исследований. Добиться успеха в этой области можно только при раннем диагнозе и патогенетически целесообразной терапии. Убедительным примером могут служить такие заболевания как гипотиреоз, фенилкетонурия, галактоземия и др.

Литература

1. Барашнев Ю.И., Вельтищев Ю.Е. — Наследственные болезни обмена веществ у детей — Л., «Медицина», 1978.
2. Спиричев В.Б., Барашнев Ю.И. — Врожденные нарушения обмена витаминов — М., «Медицина», 1977.
3. Барашнев Ю.И., Руссу Г.С., Казанцева Л.З. — Дифференциальный диагноз врожденных и наследственных заболеваний у детей — Кишинев, «Штиинца», 1984.
4. Bozkowa K., Cabalska B., Radomyska B., Oltarzewski M., Lenartowska J. — Evaluation of the usefulness for neonatal mass screening in light of 35 years personal experience — Med.Wieku. Rozwoj, 1999, 3 (4):529—59.
5. Dhondt J.L., Farriaux J.P. — The wonderful hystory of neonatal screening — Ann.Biol. Clin. (Paris), 2000, 58 (3):267—76.
6. Fenichel G.M. — Neonatal Neurology — Churchill Livingstone, New York, 1990.
7. Kwon C., Farrell P.M. — The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results — Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 2000, 154 (7), 714—8.
8. Wiley V., Carpenter K., Wilcken B. — Newborn screening with tandem mass spectrometry: 12 months experience in NSW Australia — Acta Paediatr., Suppl., 1999, 88 (432):48—51.
9. Berenbaum S.A. — Neuropsychological follow-up in neonatal screening: issues, methods and findings — Acta Paediatr., Suppl., 1999, 88 (432):83—7.
10. Evaluating newborn screening program data systems — Georgia, 1998. — MMWR — Morb Mortal Wkly Rep, 1999, 10, 48 (40), 1101—04.
11. Hanley W.B., Lee A.W., Hanley D.J., Lahotay D.C. — «Hypotyrosinemia» in phenylketonuria — Mol.Genet.Metab., 2000, 69 (4):286—94.
12. Ciske J.B., Hoffman W.G., Hanson K. — Newborn screening in Wisconsin: program overview and test additions — WMJ, 2000, 99 (2):38—42.
13. Деланж Ф. — Неонатальный скрининг врожденного гипотериоза: результаты и перспективы — Пробл. эндокрин., 2000, 1, 37—46.
14. Hunter I., Greene S.A., MacDonald T.M., Morris A.D. — Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young — Arch. Dis. Child., 2000, 83 (3):207—10.
15. Кравец Е.Б., Олейник О.А., Луканчина О.Б., Кириенко Ж.В., Диденко Л.В. — Оценка результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз — Рос. педиатр. журнал, 1999, 3, 18—20.
16. Tylek-Lemanska D., Ratajczak R., Szezepaniak B., Dziatkowiak H., Rybakowa M. — Mass screening program for congenital hypothyroidism in South-Eastern Poland — J.Pediatr. Endocrinol.Metab., 1999, 12 (5 Suppl.2):653—7.
17. Waller D.K., Anderson J.L., Lorcy F., Cunningham G. C. — Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infants birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990 — 1998 — Teratology, 2000, 62 (1):36—41.
18. Liebl B., Fingerhut R., Roschinger W., Muntau A., Knerr I., Olgemoller B., Zapf A., Roscher A.A. — Model project for updating neonatal screening in Bavaria: concept and initial results — Gesundheitswesen, 2000, 62 (4): 189—95.

19. Badawi N., Kurinczuk J.J., Mackenzie C.L., Keogh J.M., Burton P.R., Pemberton P.J., Stanley F.J. — Maternal thyroid disease: a risk factor for newborn encephalopathy in term infants — BJOG, 2000, 107 (6): 768—801.
20. Castanet M., Lyonnet S., Bonaiti-Pellic C., Polak M., Czernichow P., Leger J. — Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyrodism — N.Engl. J. Med., 2000, 10, 343 (6): 441—2.
21. Foley T.P. — Congenital Hypothyroidism — Eds. J.H.Dussault, P.Walker — New York, 1983, 231—259.
22. Шапошников А.М., Барашнев Ю.И., Хальчицкий С.Е., Корнейчук В.В., Окатьев В.С. — Активность фенилаланингидроксилазы в печени у детей с классической формой фенилкетонурии — Вопр. охр. мат. и дет., 1978, 6, 42—47.
23. Барашнев Ю.И., Клембовский А.И., Клюшина Л.А., Николаева Е.А., Окатьев В.С., Корнейчук В.В. — Изменения печени у детей с фенилкетонурией — Педиатрия, 1971, 11, 41—43.
24. Barashnev J.I., Korneichuk V.V., Klembovsky A.I., Klyushina L.A. — Role of the liver in the pathogenesis of cerebral disorders in phenylketonuria — J. Inher. Metab. Dis., 1982, 5, 204—210.
25. Dhondt J.L., Farriaux J.P. — The wonderful history of neonatal screening — Ann. Biol. Clin. (Paris), 2000, 58 (3): 267—76.
26. Rouse B., Matalon R., Koch R., Azen C., Levy H., Hanley W., Trefz F., de la Cruz F. — Maternal phenylketonuria syndrome: congenital heart defects, microcephaly, and developmental outcomes — J.Pediatr., 2000, 136 (1): 57—61.
27. Msall M., Batshaw M.L., Suss R. — Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies — N.Engl. J. Med., 1984, 310: 1500—1505.
28. Ellison P.H., Cowger M.L. — Transient hyperammonemia in the preterm infant: Neurologic aspects — Neurology, 1981, 31: 767—770.
29. Batshaw M.L., Wachtel R.C., Coleman L. — Neurologic outcome in premature infants with transient asymptomatic hyperammonemia — J. Pediatr., 1986, 108: 271—275.
30. Garcia-Castra J.M., Isaacs-Rivers the C.M., Levy H.L. — Prenatal diagnosis of nonketotic hyperglycinemia — N.Engl. J. Med., 1982, 290: 430—433.
31. Snyderman L., Sansaricq C. — Newborn screening for maple syrup urine disease — J.Pediatr., 1985, 107: 259—261.
32. De Sousa C., Chalmers R.A., Stacey T.E. — The response to l-carnitine and glycine therapy in isovaleric acidemia — Eur. J. Pediatr., 1986, 144: 451—456.
33. Dave P., Curless R.G., Steinman L. — Cerebellar hemorrhage complicating methylmalonic and propionic acidemia — Arch. Neurol., 1984, 41: 1293—1296.
34. Wolff J.A., Carroll J.E., Thuy L.P. — Carnitin reduces fasting ketogenesis in patients with disorders of prupionate metabolisme — Lancet, 1986, 1, 289—92.
35. Барашнев Ю.И., Ветров В.П., Барышникова С.С., Гусева Н.К. — Изменение нервной системы при наследственных нарушениях аминокислотного обмена — Педиатрия, 1973, 11, 61—67.
36. Вельтищев Ю.Е., Барашнев Ю.И. — К проблеме раннего выявления наследственных аномалий обмена веществ у детей (скринирующие программы) — Вопр. охр. мат. дет., 1975, 8, 52—57.
37. Вельтищев Ю.Е., Кнапп А., Махилл Г., Барашнев Ю.И. — Скрининг-программы: опыт и перспективы — Вопр. охр. мат. дет., 1982, 10, 3—8.

ГЛАВА ВОСЬМАЯ.

Патологические состояния, благоприятствующие заболеваниям нервной системы у новорожденных детей



В этой главе представлены сведения о тех патологических состояниях, при которых особенно часто можно ожидать возникновение тех или иных поражений ЦНС у новорожденных детей. При этом имеются в виду не только хорошо известные вредные факторы (родственные браки, недоношенность, тератогены), но и те ***небезопасные*** для новорожденного и его нервной системы ситуации, которые связаны с использованием новых технологий при искусственном оплодотворении, при интенсивной терапии и реанимации новорожденных.

8.1. Родственные браки

О вредном влиянии родственных браков на состояние здоровья потомства известно давно и это нашло свое отражение даже в библии – коране. Многочисленные исследователи, проводя популяционный анализ в разных уголках мира, сообщают, что для родственных браков характерны высокие показатели перинатальной и неонатальной смертности, рождение ослабленных и нежизнеспособных детей. Для потомства этих супружеских пар свойственны врожденные пороки развития и наследственные заболевания. Особенно часто это касается нервной системы: задержка умственного развития, эпилепсия, наследственная атаксия, боковой амиотрофический склероз, микроцефалия, болезнь Тея-Сакса, болезнь Ниманна-Пика и др. причем болезни нервной системы нередко сочетаются со слепотой и глухотой, болезнями обмена веществ, крови и скелета.

Ярким историческим примером вредного влияния кровного родства могут служить королевские династии и их династические браки, заключавшиеся из-за желания расширения или приобретения собственности, укрепления власти, предупреждения «засорения» царской крови и пр. В результате наступало вырождение этих династий. Так угасла птоломеевская династия египетских фараонов, испанского королевского дома Габсбургов и др., где члены семьи не раз сочетались между собой родственными браками, а их потомки страдали различными заболеваниями нервной системы. Наиболее полную картину вырождения королевских семей представил еще в 1906 г. американский исследователь Адам Вудс (1), опубликовавший солидную монографию о наследовании умственных способностей и моральных качеств у королей («Mental and Moral Heredity In Royalty»). В этой книге он весьма убедительно дал анализ генеалогических древ королевского дома Ганноверов, Гогенцоллернов, Конде, Бурбонов, Габсбургов, Ольденбургов и др.

Обычаи и законы многих стран мира косвенно или прямо препятствуют заключению браков между родственниками. Инцестные браки (союзы между родственниками первой степени) запрещены законодательством в большинстве стран мира. Тем не менее, до сих пор, особенно в развивающихся странах, родственные браки распространены довольно широко. К этим странам относятся Турция, Индия, Арабские Эмираты, Пакистан и др. (2, 3, 4, 5, 6). При этом, как правило, речь идет о сельском населении с низким уровнем образования, у которых частота родственных браков может достигать > 50%.

Родственные браки особенно характерны для территориальных или религиозных изолятов, в которых ограничен брачный выбор или существуют запреты на браки с иноверцами. Даже в цивилизованных странах могут возникать своеобразные изоляты среди мигрантов, живущих обособленно: в Италии, Франции, Америке, Англии, Испании и др. (7, 8, 9). Классическим примером влияния родственных браков на состояние здоровья потомства является сообщества евреев-мигрантов, в популяции которых значительно выше частота таких наследственных болезней, как болезнь Тея-Сакса или Ниманна-Пика. Территориальные изоляты, к которым относятся отдельные сельские районы, малые города, острова и горные селения с очень небольшим количеством жителей и нередко расположенные в труднодоступной местности, создают благоприятные условия для возникновения родственных браков.

Под родственным браком подразумевают наличие у супругов одного или более ***общих предков***. Опасность близкородственных браков состоит в резком увеличении вероятности встречи с партнером — носителем идентичных генов. При ***инбридинге*** повышается локальное проявление рецессивных мутаций в гомозиготном состоянии, что служит причиной увеличения частоты различных форм наследственных аномалий у потомства. Общий предок оказывается основным источником многочисленных гетерозиготных носителей мутаций (10, 11, 12, 13, 14, 15). Каковы бы ни были причины образования изолированных общин, популяции, подвергшиеся постоянному инбридингу, постепенно распадаются на субпопуляции, в которых увеличивается состояние гомозиготности. Это сопровождается изменением частоты генов и тенденцией к закреплению в каждом локусе какого-либо одного аллеля, т.е. происходит формирование различно дивергировавших генных систем, имеющих общее происхождение. В результате «эффекта родоначальника» различные сообщества, возникающие от нескольких основателей, отличаются по своему ***генофонду***. Различия в исходных генетических ресурсах основателей обуславливают дальнейшие пути эволюции этих популяций. Спонтанно возникший «эксперимент» демонстрирует как схоластически случайный процесс произвольного распределения гамет может изменить ***генетический набор*** у целой группы населения и привести к отрицательным последствиям. Длительный инбридинг сопровождается увеличением числа закрепленных аллелей и сведением к минимуму изменчивости, что приводит к депрессии, к тупиковым эволюции и вырождению.

Возникновение факторов, дробящих человечество на мелкие, эндогамно размножающиеся группы резко повышает частоту перехода рецессивных генов в гомозиготное состояние, что влечет за собой ***повышение частоты*** наследственных аномалий у потомства.

Почти половина детей от инцестных связей оказывается тяжело пораженной в силу высокой вероятности перехода рецессивных дефектов в гомозиготное состояние. Гораздо благополучнее потомство браков двоюродных сибсов, тем более потомство браков с более отдаленным родством.

Дрейф генов и колебания в частоте браков между родственниками могут сильно изменить частоту появления больных с различными наследственными дефектами (16).

Частота родственных браков не одинакова в различных районах мира и, как правило, имеет отчетливую тенденцию к падению. Распад изолятов, наблюдающийся повсеместно в результате бурного развития транспортных связей, ломки расовых, религиозных и социальных предрассудков, являются предпосылкой для снижения удельного веса инбридинга в популяции. И тем не менее в разных странах, в том числе и в нашей стране (17, 18, 19) существуют такие регионы (20, 21, 22, 23, 24). Собственные исследования, проведенные в ряде труднодоступных северных

сел, представляют собой в течение более 200-х лет географические или религиозные изоляты одновременно. Одни из них возникли во время покорения Великого Новгорода царем Иваном III, и позднее при Иване IV сюда бежали многие из опальных бояр со своими холопами. Об этом свидетельствовали многие фамилии сельчан с именами бояр, выселенных из Новгорода. Другие села возникли в середине XVII века и были связаны с расколом русской церкви. Церковные реформы патриарха Никона, неприятие новшеств, стремление сохранить в чистоте «старую веру» послужили поводом бегства «закоренелых раскольников» в эти необжитые места и

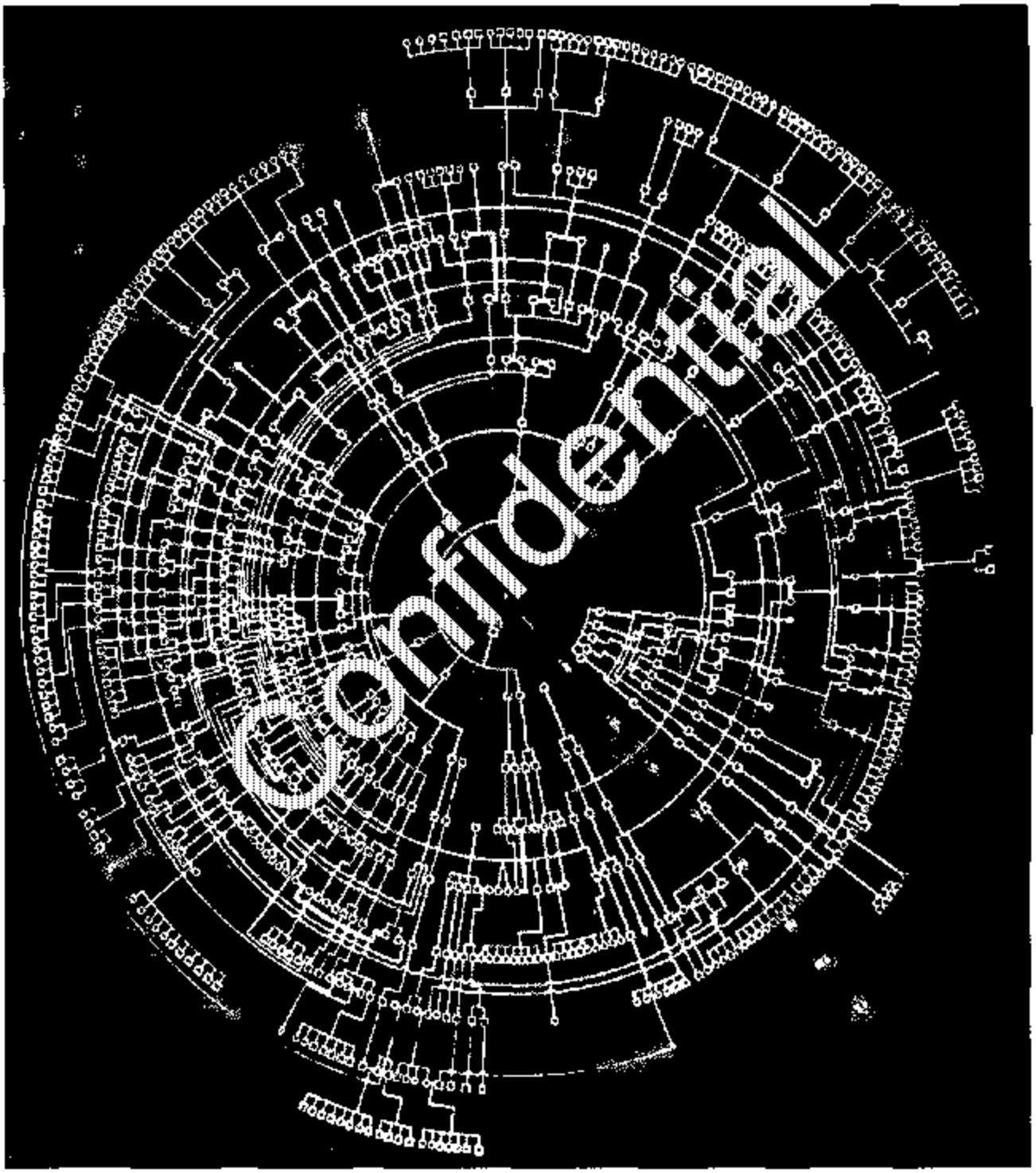


Рис. 8.1-1. Упрощенный вариант родословной 9—10 поколений жителей одного северного села.

организации новых поселений. Жители этих сел из-за слабого развития средств коммуникации, географических и религиозных условий (староверческие скиты и маленькие села) оказывались разобщенными или же изолированными. Для них были характерны: стабильность населения, отсутствие или недостаток брачного выбора, высокий уровень эндогамных браков и инбридинга. Воссозданная при этом родословная (Рис. 8.1-1) представляла собой замкнутый круг с большим количеством лиц (4000 и >) 9—10 поколений села. Был установлен и родоначальник этого поселения 1735 года рождения. Для воссоздания этой уникальной родословной были использованы свидетельства о бракосочетаниях, рождениях и смерти за прошедшие 250 лет (Рис. 8.1-2, 3). Тщательное изучение родственных связей выявило родственные браки по поколениям и популяции в целом. Процент родственных браков мог достигать 30,5%, а коэффициент инбридинга резко превышал уровень, характерный для европейской панмиксной популяции.

В процессе изучения состояния здоровья сельских детей было установлено широкое распространение отдельных конституциональных особенностей — малых

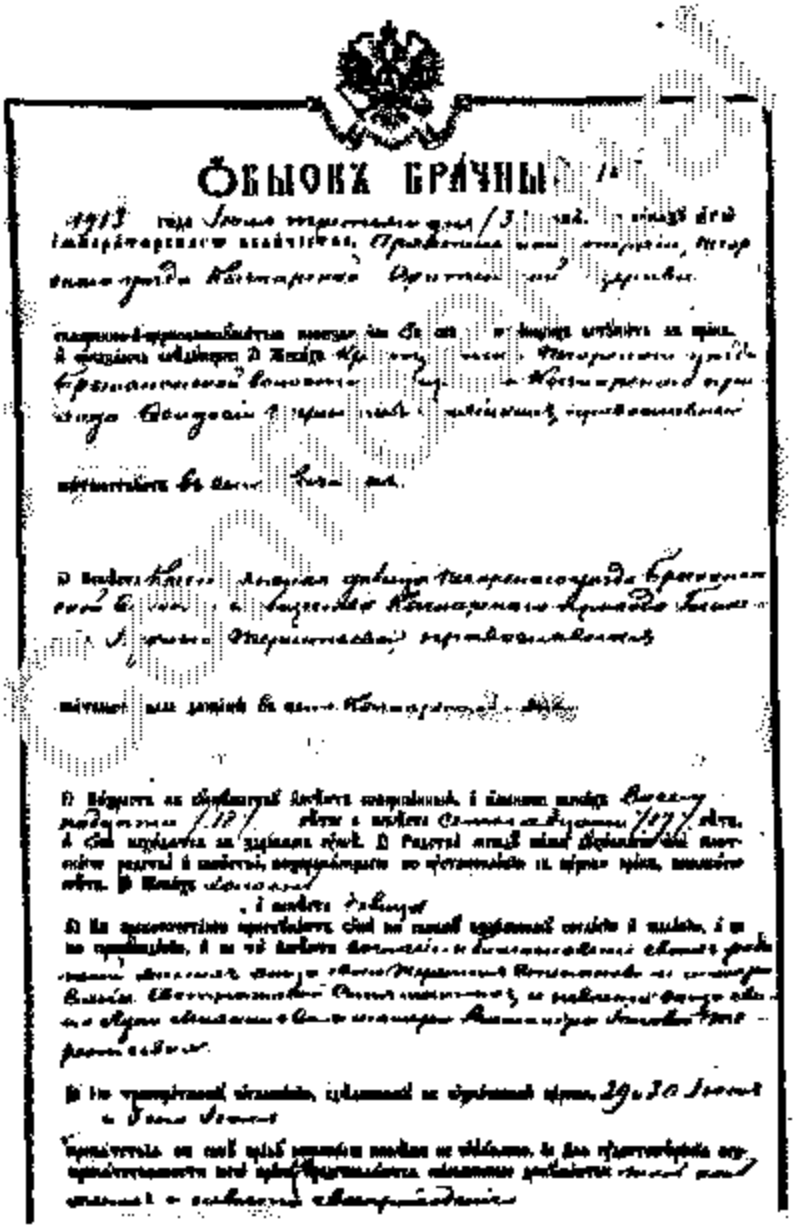


Рис. 8.1-2. Свидетельство о бракосочетании (госуд. архив г. Архангельска).

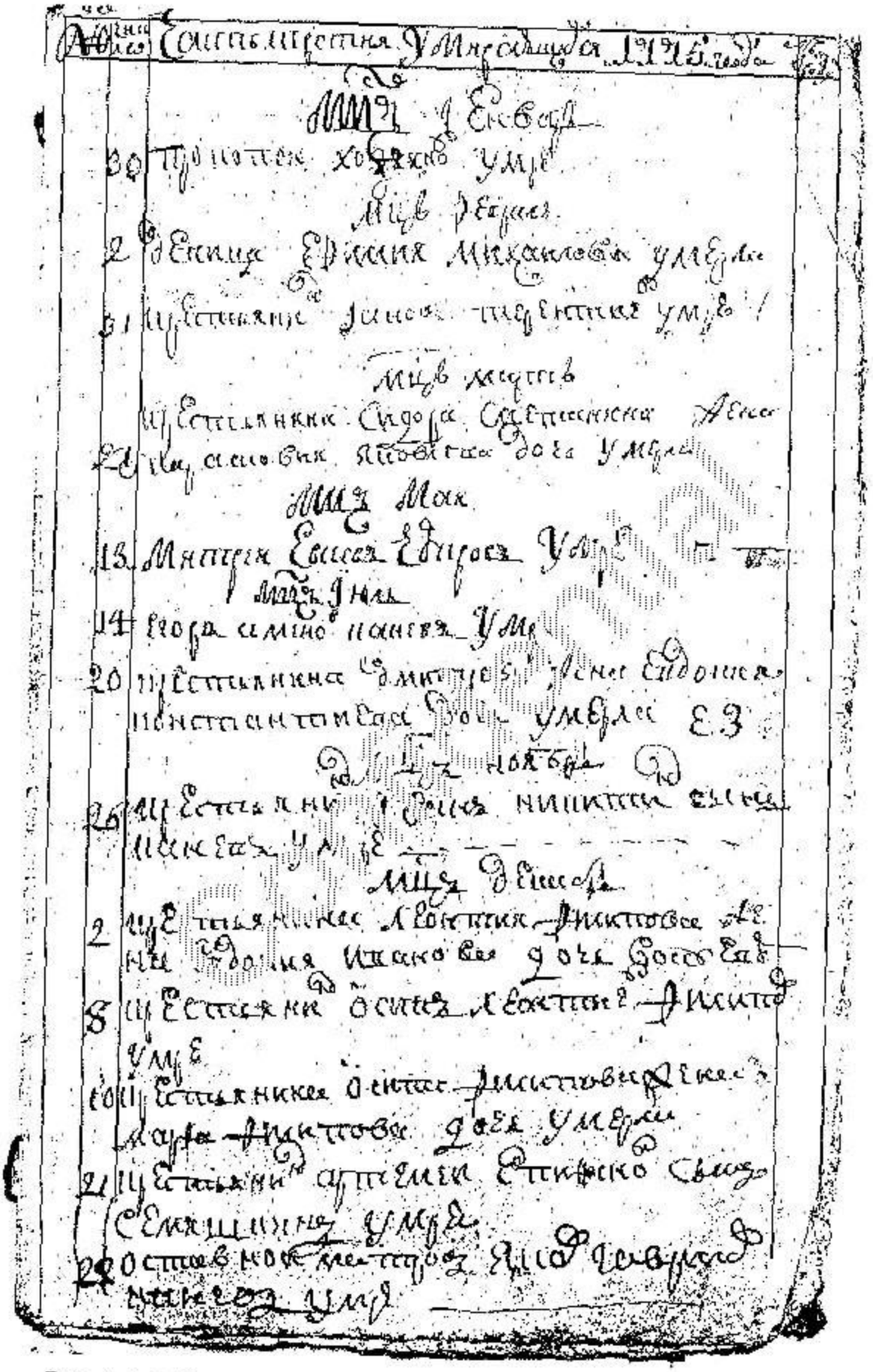


Рис. 8.1-3. Выписка из церковной метрической книги за 1775 г.

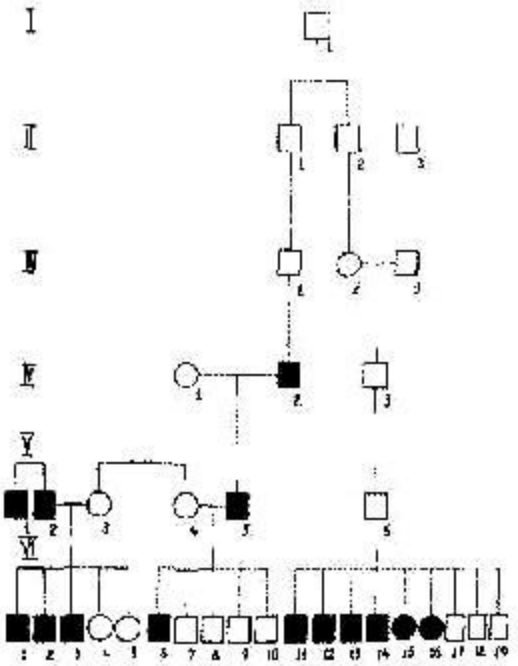


Рис. 8.1-4. Фрагмент родословной (Рис.8.1-1) одной семьи

— здоровые лица

— умственно отсталые лица

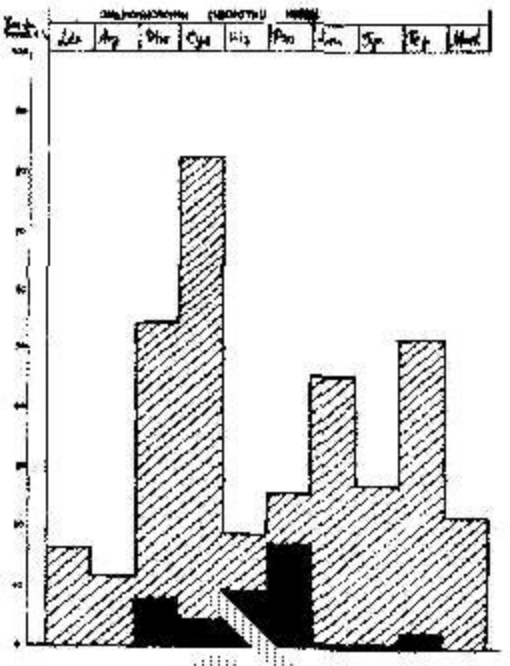


Рис.8.1-6. [illegible] превышения содержания аминокислот в сыворотке [illegible] у детей села

— концентрация аминокислот от 6 до 8 мг%

— концентрация аминокислот от 9 до 20 мг%

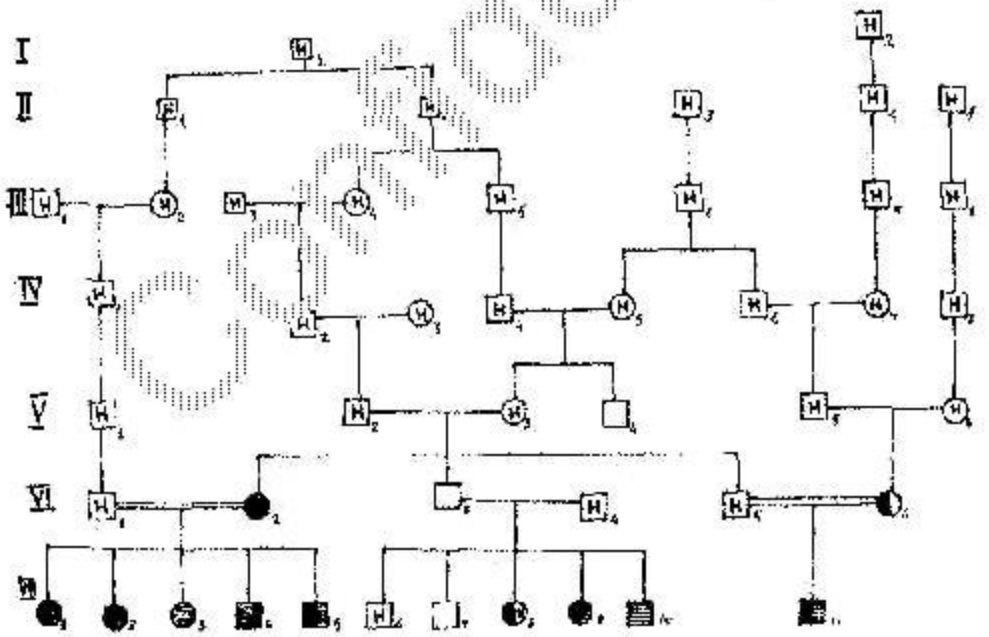


Рис. 8.1-5. Фрагмент родословной (Рис. 8.1-1). Родственные браки, умственная отсталость и метаболические расстройства.

— родственный брак

— умственно отсталые лица

— умственно отсталые лица с нарушениями в обмене триптофана

— умственно отсталые лица без нарушений в обмене триптофана

— лица с нормальным интеллектом, но с нарушениями в обмене триптофана

аномалий развития. И, самое главное, среди детей школьного возраста было обнаружено значительное число детей, страдающих олигофренией в стадии дебильности. У подавляющего большинства детей интеллектуальная недостаточность выявлялась при первом соприкосновении с общеобразовательной программой средней школы. Случаи умственной отсталости носили семейный характер (Рис. 8.1-4). В одной и той же семье имелись дети, отстающие в развитии, и те, чье умственное развитие протекало удовлетворительно. При оценке типа наследования заболевания методом семейств Вайнберга был установлен аутосомно-рецессивный тип передачи патологического признака при полной пенетрантности. Подобный характер родословных с аутосомно-рецессивным признаком характерен для популяций, где нередки ситуации, когда в брак вступают больные (гомозиготные) лица и гетерозиготные носители соответствующего рецессивного гена, что может приводить к псевдодоминантному характеру родословных с аутосомно-рецессивным признаком (25, 26). При более детальном исследовании обмена аминокислот у детей-олигофренов и у их ближайших и отдаленных родственников удавалось устанавливать однотипные изменения обмена триптофана (Рис. 8.1-5, 6). Превышение отдельных аминокислот чаще всего отмечалось у инбредного потомства (27, 28, 29, 30).

Таким образом, на этом конкретном примере видно, что чем более изолирована популяция, тем больше состав ее генофонда зависит от дрейфовых процессов. В условиях изоляции высокий инбридинг обнаруживает рецессивный генетический груз, способствует выщеплению гомозиготных индивидуумов. В результате дрейфа генов и «эффекта родоначальника» наследственные аномалии метаболизма могут иметь мономутантное происхождение и встречаться с необычайно высокой частотой (31, 32).

N.B. При оценке характера заболеваний нервной системы у детей и, особенно в случаях обнаружения врожденных дефектов развития или же патологии неясного генеза, рекомендуется провести сбор и анализ родословной пробанда, выяснить степень родства супругов, их национальность, место рождения, вероисповедание и др. При сборе акушерского анамнеза обратить внимание на «необъяснимые» репродуктивные потери, гибель новорожденных детей и пр.

Литература

1. Woods T.A. — Mental and normal heredity in Royalty. — N.Y., 1906.
2. Al-Gazali L.J., Bener A., Abdulrazzag Y.M., Micallef R., al-Khayat A.J., Gaber T. — Consanguineous marriages in the United Arab Emirates — J. Biosoc.Sci., 1997, 29, (u): 491—497.
3. Hussain R., Bittles A.H. — The prevalence and demographic characteristics of consanguineous marriages in Pakistan — J.Biosoc.Sei., 1998, 30 (2), 261—75.
4. Badaruddoza, Afzal M., Ali M. — Inbreeding effects on incidence of congenital disorders and fetal growth and development at birth in north India — Indian Pediatr., 1998, 35 (11): 1110—1113.
5. Al-Gazali L.J., Sztriha L., Dawodu A. — Pattern of central nervous system anomalies in a population with a high rate of consanguineus marriage — Clin.Genet., 1999, 55 (2), 95—102.
6. Simsek S., Ture M., Tugrul B., Mercan N. — Consanguneus marriages in Denizli Turkey — Am. Hum. Biol., 1999, 26 (5): 489—491.
7. Danubio M.E., Pettener D. — Marital structure of the Italian community of Boston, Massachusets 1880—1920 — J.Biosoc.Scl., 1997, 29 (3): 257—69.
8. Vienna A., De Stefano G.F., Bastianini A., Biondi G. — Biodemography in Siena, Italy — J. Biosoc. Sci., 1998, 30 (4), 521—8.

9. Calderon R., Pena J.A.,Delgado J., Morales B. — Multiple kinship in two Spanish regions; new model relating multiple and simple consanquinity — Hum. Biol., 1998, 70 (3): 535—61.
10. Danubio M.E., Piro A., Tagarelli A. — Endogamy and inbreeding since the 17-th century in past malarial communities in the Province of Cosenza (Calabria) — Ann. Hum. Biol., 1999, 26 (5): 473—88.
11. Stoll C., Alembik V., Roth M.P., Dott B. — Parental consanquinity as a cause for increased incidence of births defects in a study of 236.942 consecutive births — Ann.Genet., 1999, 42 (3):133—9.
12. Kucher A.N., Puzyrev V.P., Sanchat N.O., Erdynieva L.S. — Genetic demographic characteristics of the rural population of the Tuva Republic: marriage structure and Inbriding — Genetika, 1999, 35 (7):976—81.
13. Robertson A., Charlesworth D., Ober C. — Effect of inbreeding avoidance on Hardy-Weinberg expectations: examples of neutral and selected loci — Genet.Epidemiol., 1999, 17 (3):165—173.
14. Jmaizumi Y., Kanekoe R. — Surname and consonguineous marriages in Japan — J. Biosoc. Sci., 1997, 29 (4):401—13.
15. Scheidel W. — Brother-sister marriage in Roman Egypt — J. Biosoc.Scl., 1997, 29 (3):361—71.
16. Эффроимсон В.П. — Основы популяционной генетики человека — В кн.: Лекции по медицинской генетике. — М., 1974, 89—104.
17. Сукерник Р.И., Карафет Т.М., Абанина Т.А. — Генетическая структура двух обособленных популяций коренных жителей Сибири (северных алтайцев) по результатам изучения групп крови и изоферментов — Генетика, 1977, 5, 38—41.
18. Таусик Н.Е., Таусик Т.Н., Жукова О.В. — Родовая структура и инбридинг в популяции эвенков бассейнов рек Нижней и Подкаменной Тунгусок — IV конф.мол.уч. МГУ — М., 1976, 73—74.
19. Рычков Ю.Г., Шереметьева В.А. — Популяционная генетика алеутов Командорских островов — Вопр.антропологии, 1972, 10, 45—70.
20. Барашнев Ю.И., Казанцева Л.З. — Влияние инбридинга на состояние здоровья детей — Матер.X съезда детских хирургов. — М., 1974.
21. Барашнев Ю.И., Кунькина Л.З., Святкина О.Б., Абросимова Н.А. — Медико-генетическое обследование детей в изоляте — Вопр.охр.мат.и детства, 1974, 6, 46—51.
22. Барашнев Ю.И., Казанцев Л.З. — Пути применения генеалогического метода в педиатрии — Дефектология, 1975, 1, 21—24.
23. Барашнев Ю.И., Казанцева Л.З. — Влияние инбридинга на состояние здоровья детей — Педиатрия, 1975, 12, 54—59.
24. Барашнев Ю.И., Казанцева Л.З. — К истории возникновения изолятов в бассейне Печоры и Мезени — Сб. науч. тр. МНИИ педиатр. и детск. хирургии. «Теоретическая медицина и педиатрическая практика», Клиническая генетика, 1975, 257—267.
25. Казанцева Л.З. — Состояние здоровья детей северных сел и влияние на него наследственных факторов — Автореф. докт. дисс., М., 1978.
26. Барашнев Ю.И., Кунькина Л.З., Рочев В.М., Барышникова С.С., Святкина О.Б., Чичерин Л.П. — Результаты клинико-генетического изучения больных олигофренией в условиях изолята — Невропат. и психиатр., 1976, 3, 416—419.
27. Кнапп А., Вельтищев Ю.Е., Барашнев Ю.И., Гримм У., Казанцева Л.З., Равинская И.Н. — Роль нарушений обмена триптофана в генезе умственной отсталости — Вопр. охр. мат. дет., 1978, 10, 51—56.
28. Харрис Г. — Основы биохимической генетики человека — Изд. «Мир», 1973.
29. Спиричев В.Б., Барашнев Ю.И. — Врожденные нарушения обмена витаминов — М., «Медицина», 1977.

30. Барашнев Ю.И., Вальтищев Ю.Е. — Наследственные болезни обмена веществ у детей — Ленинград, «Медицина», 1978.
31. Бочков Н.П. — Генетика человека. Наследственность и патология — М., «Медицина», 1978.
32. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. — Медицинская генетика — М., «Медицина», 1984.

8.2. Недоношенность

Недоношенные дети являются главным объектом перинатальной неврологии, т.к. в значительной мере определяют перинатальную и раннюю неонатальную смертность, перинатальные заболевания и церебральную патологию у новорожденных. Недоношенность часто сочетается с врожденными заболеваниями и нередко является основой для инвалидности с детства. Однако недоношенные дети, объединяемые по принципу преждевременного рождения, представляют собой чрезвычайно ***неоднородную*** группу, а существующая угроза для их жизни и здоровья весьма неоднозначна. В тех ситуациях, когда преждевременные роды обусловлены такой причиной как психическая или физическая травма, а внутриутробное развитие плода протекало без существенных отклонений от нормы, преждевременно родившийся ребенок может не иметь отклонений в состоянии здоровья. Его гестационный возраст соответствует календарному. Главные проблемы при этом могут быть связаны с выхаживанием маловесного ребенка (температурный режим, вскармливание и пр.). Последующее развитие таких детей может протекать вполне удовлетворительно (1). При патологически протекающих беременностях, связанных с теми или иными болезненными состояниями матери, на плод в процессе внутриутробного развития действует целый комплекс вредных факторов. Таким образом, в этих ситуациях преждевременное рождение может свидетельствовать о ***неблагополучии***, об определенной ***несовместимости*** организма матери и плода. Если эти вредные воздействия падали на ранние стадии эмбриогенеза, то у плода могли произойти грубые структурные изменения органов и систем, и прежде всего ЦНС. Если же вредные факторы действовали на стадии фетогенеза, когда уже оформилась структура органов и систем плода, то отклонения в развитии могут быть менее значительными (2). Эти состояния обычно расцениваются как явления дисморфизма, и с ними связывают функциональные расстройства (3).

Одним из главных критериев жизнеспособности и качества здоровья остается масса тела при рождении. Чем меньше МТР, тем выше перинатальная смертность и уровень церебральной, врожденной и наследственной патологии.

Перинатальная смертность и заболеваемость ЦНС

Эти два показателя тесно связаны между собой, т.к. снижение смертности может сопровождаться увеличением инвалидности с детства (4).

Так, при снижении летальности новорожденных с МТР 1500 г и менее до 49—57%, число выживших детей достигает 43—51%. Однако из 100% выживших детей здоровыми оказываются не более 10—25%. Причем количество детей с тяжелыми психоневрологическими расстройствами может достигать 12—19% (5, 6, 7).

Для новорожденных с МТР 1000 г и менее (501—750 г) перинатальная смертность может достигать 64—85%, а число выживших детей — не более 15—36%.

Среди выживших детей тяжелые инвалидизирующие расстройства могут превышать 28%, а менее грубые психоневрологические нарушения — 44%. Причем, из 100% выживших детей здоровые составляют не более 8—15% (8, 9, 10, 11).

N.B. Риск развития психоневрологических расстройств разной степени тяжести у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТР) в 3 раза превышает таковой у детей с нормальной МТР.

Среди основных факторов, приводящих к последующей инвалидности детей, рожденных с НМТР, прежде всего выделяют поражения головного и спинного мозга той или иной степени тяжести. При этом (что заслуживает особого внимания) при стабильном снижении смертности недоношенных детей с НМТР и критическими состояниями под влиянием совершенствования перинатальной помощи частота грубых неврологических расстройств и нарушений общего развития в этой популяции за многие годы существенно не изменилась (12, 13). Частота церебральных повреждений среди недоношенных детей колеблется в довольно широких пределах, но всегда остается высокой. Для новорожденных с ОНМТР кровоизлияния в желудочки мозга и герминативный матрикс возникают в 42—90% случаев. Эти виды кровоизлияний чаще всего (до 50%) происходят в первые сутки жизни. У очень маловесных детей частота этих видов кровоизлияний уже в первые часы жизни достигает 61%, а к 30-му часу — 74%. Обращает на себя внимание тот факт, что даже при массивных поражениях головного мозга неврологические симптомы могут отсутствовать и на первый план в клинической картине выступают общие симптомы (адинамия, арефлексия, кома и др.). Очень важной является и другая особенность: патологический процесс очень часто распространяется на паренхиму головного мозга с преимущественной локализацией в лобной области (!). При относительно малом интрапаренхиматозном поражении в первые дни умирают около 29% детей, а 14% новорожденных имеют значительные неврологические расстройства. При обширном вовлечении паренхимы летальные исходы могут достигать 76%, а у всех выживших детей остаются инвалидизирующие неврологические заболевания (14, 15). Более того, по отношению к новорожденным детям с ОНМТР нередко используется такой термин как «отсроченная смерть», т.е. смерть, наступающая за пределами неонатального периода на первом году жизни. Совершенствование акушерской и неонатальной помощи, действительно, способствует повышению выживаемости маловесных детей, однако среди них выделяются те, которые оказываются нежизнеспособными и умирают в последующем от различных осложнений. На аутопсии у них находят такие грубые патологические изменения, как бронхолегочная дисплазия, почечный холестаз и фиброз, нарушения оссификации, диффузный глиоз и инфаркты головного мозга, т.е. состояния, несовместимые с дальнейшей жизнью и развитием. Непосредственной причиной смерти чаще всего оказывается инфекция.

N.B. Риск смерти детей с ОНМТР на первом году жизни повышен в 5 раз, а удельный вес смертей этих детей в общей структуре постнатальной смертности составляет 20% (16, 17, 18, 19, 20).

Такой ход событий объясняется неспособностью этих новорожденных детей к самостоятельному дыханию и питанию. Длительно проводимая искусственная вентиляция легких (ИВЛ) связана с риском (!) токсического воздействия кислорода и развития бронхолегочных дисплазий. Продолжительное использование парентерального питания нередко приводит к нарушениям пищеварения, функции печени и почек, что в свою очередь вследствие метаболических расстройств усугубляет функционирование ЦНС. Таким образом, у новорожденных детей с НМТР на первый план выступают признаки хронического повреждения головного мозга: диффузный церебральный глиоз, особенно выраженный в зонах миелинизации, инфаркты мозга, порэнцефалические кисты и некротические изменения в перивентрикулярно-интравентрикулярной области (21). Однако эти постнаталь-

ные потери, истоки которых относятся к перинатальному периоду жизни, выпадают из поля зрения статистики — создается видимость благополучия (22).

Н.В. Таким образом, большинство проблем в перинатальной неврологии создают глубоко недоношенные дети. При этом, чем ниже МТР, тем больше опасность нежелательного исхода. Вероятность летального исхода у детей с МТР менее 2500 г в 40 раз превышает таковую у детей с нормальной массой тела. Риск же летального исхода у детей с массой тела менее 1500 г в 200 раз выше (16).

Особенности ЦНС у недоношенных детей и основные причины церебральных расстройств

Новая технология, используемая в последнее десятилетие в неонатологии, позволила получить весьма ценную информацию о макроструктуре мозга, об особенностях мозгового кровотока, осуществить картирование электрической активности, составить метаболические карты и др. При этом ранее известные данные пополнились новой информацией, убедившие в том, что в развивающемся мозге одновременно происходит множество процессов. Даже очень простые изменения всегда являются следствием взаимодействия целого ряда механизмов на клеточном и молекулярном уровнях (22, 23, 24, 25, 26, 27).

Основная особенность недоношенного ребенка — это ***незрелость*** органов и систем и, прежде всего, ЦНС. Зная сроки гестации можно ориентировочно предположить стадию и уровень развития головного мозга (см. Главу 1), а также его функциональные возможности.

При обследовании преждевременно рожденного ребенка следует иметь в виду, что его поведение во многом определяется срывом адаптации, обусловленным резкой сменой условий существования. При этом огромная «нагрузка» падает на ЦНС. В частности, ряд отделов головного мозга «атакуется» необычными раздражителями, не свойственными для внутриутробной жизни. Мощному стимулирующему воздействию подвергается система нервных клеток и волокон зрительного, слухового, обонятельного и вкусового анализаторов. Необычные сигналы поступают на температурные и тактильные рецепторы, на рецепторы внутренних органов, начинающие функционировать при дыхании, кормлении и др.

Таким образом, после преждевременного рождения общее количество раздражений, поступающих в головной мозг, резко возрастает. При этом преобладают раздражения тех отделов мозга, которые во время нормального внутриутробного развития не получали импульсов из внешнего мира или же раздражались слабо.

Н.В. У недоношенного ребенка не только нарушается характерное для нормальной внутриутробной жизни соотношение мозга с внешней средой. Переход на легочное дыхание в корне меняет снабжение мозга кислородом.

Источником кислорода для плода является кровь, циркулирующая в сосудах ворсинчатого пространства плаценты. При этом все органы (кроме печени) снабжаются кровью с низким содержанием кислорода. Парциальное напряжение кислорода в крови межворсинчатого пространства падает в течение всего внутриутробного периода развития. В сонной артерии, доставляющей кровь к голове и мозгу, насыщение крови кислородом в последней трети внутриутробной жизни уменьшается до 30—35 мл рт.ст. Особенности церебрального энергетического метаболизма в развивающемся мозге, измеренные методом позитронно-эмиссионной томографии, свидетельствуют о том, что энергетические

потребности головного мозга плода и новорожденного минимальны и могут быть удовлетворены посредством неоксидативного метаболизма (28).

Характерной особенностью гемоглобина плода является чрезвычайно высокое сродство его к кислороду. Вследствие этого при насыщении кислородом крови плода и матери при одном и том же давлении кровь плода насыщается на 15% больше крови матери. В ходе внутриутробного существования количество гемоглобина в крови плода возрастает. Одновременно с этим уменьшается его сродство к кислороду. К моменту рождения кислородосвязующие свойства крови плода все больше приближаются к таковым взрослого человека.

Помимо уменьшения сродства гемоглобина к кислороду, в организме доношенного ребенка после рождения имеются еще приспособления, ограждающие мозг от поступления избытка кислорода. Одним из них является сравнительно малое количество фермента карбангидразы, которая способствует освобождению углекислоты в тканях и легких, а также наряду с другими факторами определяет насыщение крови кислородом. Вследствие этого кровь новорожденного ребенка насыщена углекислотой значительно больше, чем кровь взрослого организма.

Не менее важным приспособлением следует считать строение венозной системы на поверхности мозга доношенного новорожденного ребенка. Венозная сеть на поверхности полушарий головного мозга в этом возрасте еще мало дифференцирована. Наличие недифференцированной венозной сети говорит о том, что процессы обмена мозгового вещества протекают в условиях значительно меньшего насыщения крови кислородом, чем у взрослого человека. Совершенно иные соотношения происходят после преждевременного рождения ребенка.

Недоношенный ребенок начинает свою жизнь со значительно большим объемом крови, чем доношенный. При этом снижение объема крови до величин, наблюдающихся у взрослого, происходит только к 1,5 месяцам внеутробной жизни. Наряду с этим для крови недоношенного ребенка характерно большое количество эритроцитов и гемоглобина. Так, у плода 6—6,5 месяцев — 4 450 000—6 205 000 эритроцитов, у плода 7—7,5 месяцев — 5 245 000—7 225 000. Соответственно указанному возрасту гемоглобин колебался от 93 до 130 единиц по Сали. Высокий уровень гемоглобина и большое количество эритроцитов удерживаются у недоношенного ребенка примерно в течение месяца после преждевременного рождения. Наряду с этим в крови недоношенных детей преобладает эмбриональная форма гемоглобина, жадно поглощающая кислород.

N.B. Следовательно, к головному мозгу, а также к другим органам и тканям кровь недоношенного ребенка транспортирует избыточное количество кислорода. В результате чего условия развития мозга у преждевременно рожденного ребенка коренным образом отличаются от условий последних недель нормальной внутриутробной жизни, для которых свойственна все нарастающая аноксемия (29).

В создавшихся новых условиях внеутробной жизни происходит более быстрое созревание венозной системы на поверхности полушарий головного мозга, в результате чего строение венозной сети в значительной мере приближается к таковой у взрослых. На всей поверхности полушарий наступает формирование прямых путей оттока, даже в зонах коллатерального оттока. Не менее важной морфологической особенностью мозга новорожденных детей является также большее количество анастамозов сосудов, расположенных на поверхности мозга и в мягкой мозговой оболочке.

N.B. Эти особенности, в отличие от взрослых, частично могут объяснить отсутствие у недоношенных детей четко очерченных симптомов или синдромов при поражении определенных мозговых артерий.

Таким образом, у недоношенных детей создаются условия для более быстрой циркуляции крови, насыщенной кислородом, т.е. возникают реальные предпосылки для перехода мозгового вещества на новый, более высокий уровень аэробного обмена (29).

Очень важной особенностью мозгового кровоснабжения, объясняющей наличие мест наименьшего сопротивления и возникновение мозговых инфарктов, является существование у новорожденных дифференцированного принципа распределения крови. В белом веществе мозга кровоток оказывается менее выражен, чем в областях ствола мозга. Для наиболее плотных нейропилей свойственно более высокое потребление глюкозы по сравнению с областями мозга, содержащими преимущественно клеточные тела или белое вещество. Окончания аксонов и пресинаптические дендриты характеризуются высокой концентрацией митохондрий. Состояние церебрального кровотока в большей мере определяется местным метаболическим запросом («физиологическая сцепленность»). В незрелом мозге метаболирование глюкозы частично осуществляется по гексозомонофосфатному пути. Этот путь играет важную роль в процессах синтеза липидов и нуклеиновых кислот. Однако разные отделы мозга характеризуются различными темпами созревания, поэтому сцепленность кровотока и обмена варьирует в зависимости от топографической зоны мозга. При вредных воздействиях (гипоксия, гиперкарбия и др.) происходит компенсаторное усиление кровотока в спинном мозге и стволе. В то время как структуры переднего мозга и особенно белое вещество характеризуются сниженным кровотоком.

N.B. Поэтому у недоношенных детей особенно часто возникают инсульты в белом веществе в мозговых полушариях (30).

Таким образом, ускоренное созревание венозной сети на поверхности мозга, большое количество анастомозов и в связи с этим большие возможности коллатерального кровообращения, способствуют в раннем постнатальном периоде установлению большей скорости циркуляции крови, большей насыщенности ее кислородом. Все это создает благоприятные условия для ***наиболее полного восстановления*** поврежденных участков мозга.

Ликворная система мозга у новорожденных, в том числе и недоношенных детей, также имеет свои особенности. Известно, что у новорожденных в желудочках мозга содержится около 15—20 мл ликвора, а в субарахноидальном пространстве — около 40 мл, т.е. количество спинномозговой жидкости в мозге в среднем составляет 60 мл. Установлено также, что обновление состава спинномозговой жидкости происходит 4—5 раз в течение суток. На ранних стадиях развития эмбриона в ликворе обнаруживается чрезвычайно высокая концентрация белковых веществ. В этот период развития ликвор выполняет роль питательной жидкости, способствующей интенсивному развитию мозга. Однако с 7-го месяца внутриутробной жизни в связи с возрастающей ролью кровеносной системы мозга происходит значительное снижение концентрации белка в спинномозговой жидкости. Спустя несколько дней после преждевременного рождения ребенка на VI—VIII месяце беременности начинается быстрое преобразование эпителия сосудистых сплетений боковых желудочков головного мозга. Эпителиальные клетки утрачивают все особенности «пузырчатой» стадии, столь характерные только для периода внутриутробного развития. Протоплазма клеток стано-

вится плотной и мелкозернистой, исчезает клеточная оболочка и жгутиковый аппарат. Эпителиальный покров сосудистых сплетений боковых желудочков мозга спустя 0,5—1 месяц после преждевременного рождения ребенка уже не отличается от такового у взрослого человека (31).

N.B. Преждевременное преобразование «пузырчатого» эпителия в форму, характерную для взрослых, означает утрату способности вырабатывать белковые вещества, необходимые для роста и развития мозга. Изменение качественного состава ликвора одновременно с поступлением в мозг крови, насыщенной кислородом, и мощного потока внешних раздражителей ведет к изменению обмена нервных клеток (34).

Наряду с этим развивающаяся нервная система обладает свойством ***нейротрофического*** действия. Двигательные, чувствительные и вегетативные отделы ЦНС выделяют определенные нейротрофические вещества, представляющие собой белки или пептиды с разной молекулярной массой. Они регулируют синтез ДНК, РНК, белка, митотическое деление клеток различных тканей, процессы роста, дифференцировки и жизнедеятельности.

N.B. Эта особенность развивающейся нервной системы выделять нейротрофические факторы при ее повреждениях имеет огромное значение в стимуляции репарационных процессов (2, 32, 33).

Гистологическое исследование тканей головного мозга недоношенных детей убеждает, что в новых условиях постнатальной жизни происходит ***преждевременное созревание*** нервных клеток. Это находит свое отражение в увеличении размеров клеточного тела, в изменении его формы, приближающейся к тому, что имеет место у зрелых нервных клеток, в более правильной ориентации верхушечных отростков и в преобладании протоплазмы над ядром. Для нервных клеток недоношенных детей характерно преждевременное преобразование ядра, в результате чего значительно раньше оформляется дефинитивная структура ядрышка. Резкое увеличение базофилии протоплазмы и раннее появление в ней глыбок хроматинового вещества указывают на ***преждевременное функционирование*** ядра и ядрышка по типу, характерному для взрослого человека.

Переход недоношенного ребенка на легочное дыхание, изменение состава ликвора и избыточное количество внешних раздражителей сопровождаются не только ранним созреванием клеточных ядер и переходом их на ***новый уровень*** функциональной деятельности, но и ***прекращением*** кариокинетического деления ядер в мозжечке (!). Нарушение этого процесса ведет к быстрому рассасыванию наружного зародышевого слоя в коре полушарий и червя мозжечка, который у нормально развивающихся детей исчезает только к концу первого года жизни. В связи с этим можно предположить, что ***кора мозжечка*** недоношенных детей имеет ***меньшее количество*** клеток, чем у детей с нормальной продолжительностью внутриутробного развития. В коре полушарий головного мозга недоношенных детей переход в новые условия существования сказывается в ***замедлении роста*** парапластического вещества. Поэтому по меньшей мере в течение 2 месяцев внеутробной жизни величина поперечника коры 17-го поля у недоношенных детей соответствует размерам коры того же поля у плодов, возраст которых на 1—2 месяца меньше.

Таким образом, мозг недоношенных детей обладает рядом особенностей. Эти особенности могут быть выражены по разному, в зависимости от того, на какой стадии развития мозга плода прерывается беременность. Скорость

процессов преждевременной дифференцировки мозга в значительной мере определяется условиями, в которые недоношенный ребенок попадает после рождения (34, 35).

Известно, что нервная система начинает функционировать очень рано, уже у зародыша 9—12 недель утробной жизни. Это проявляется в виде возникновения ряда рефлекторных актов (движений головой, сосания, хватания, глотания и пр.). К 5—6 месяцам плод превращается в достаточно развитый организм, обладающий двигательными рефлексами, которые во многом свойственны и новорожденному ребенку. У недоношенных детей, вне зависимости от срока недоношенности, обычно вызывается целый комплекс рефлексов, получивших в литературе название примитивных, физиологических или рефлексов врожденного автоматизма. Эти рефлексы являются временными и обусловлены только незрелостью мозга. Высшие отделы мозга, видимо, мало принимают участия в рефлекторной деятельности. Последняя осуществляется с помощью рефлекторной дуги, включающей ствол мозга и спинальные сегменты, т.е. те структуры, которые к этому времени имеют миелиновый футляр.

У недоношенных детей могут вызываться многие рефлексы врожденного автоматизма (сосательный, глотательный, поисковый, корнеопальпебральный, супраорбитальный, назопальпебральный, хоботковый, фурикулоцефальный, хватательный, ладонно-рото-головной или рефлекс Бабкина, рефлекс Моро, рефлекс ответа пальцев, рефлексы Галанта, Переса, опоры, выпрямления и ходьбы, нижний хватательный, рефлексы плавания и ползанья — рефлекс Бауэра и др.).

Незрелость нервной системы у недоношенных детей проявляется не только наличием физиологических рефлексов. Она характеризуется другими клиническими формами, которые часто затрудняют оценку состояния нервной системы у недоношенных детей в периоде новорожденности. Эти клинические проявления незрелости обычно трактуются как следствие подкорковой деятельности мозга, неподавляемой более высшими отделами — корой головного мозга. Среди этих симптомов незрелости следует назвать: снижение спонтанной двигательной активности, мышечную гипотонию и гипорефлексию, мелкий и непостоянный тремор конечностей и подбородка, легкий атетоз, легкое и непостоянное косоглазие, мелкий непостоянный горизонтальный нистагм и др. Эти неврологические изменения являются обычно кратковременными и не превышают 2—3 недель. Длительность их обнаружения в значительной мере зависит от степени недоношенности — чем меньше степень незрелости, тем быстрее происходит исчезновение этих симптомов.

Вторым, не менее существенным фактом, является чрезвычайно высокая ***ранимость*** нервной системы у преждевременно рожденных детей, которая обусловлена незавершенностью строений ее отдельных компонентов и, в частности, ее сосудов: их ломкость и повышенная проницаемость. Большое значение имеет также несовершенство гуморальных факторов: недостаточность кроветворения в печени, нарушения свертываемости крови, повышенная склонность к кровотечениям (недостаток проконвертина, протромбина, фактора X и др.).

Электроэнцефалография у недоношенных детей отражает существующую у них незрелость мозга в целом и отдельных его анатомических структур. В процессе созревания различных отделов мозга происходят и значительные изменения его биоэлектрической активности. Впервые электрическая активность мозга регистрируется уже у эмбриона 3 месяцев внутриутробной жизни. При этом определяются нерегулярные медленные волны низкой амплитуды. К 5-му месяцу внутриутробной жизни еще отсутствует регулярный ритм, преобладают диф-

фузные высокоамплитудные медленные волны в виде вспышки активности продолжительностью от 3 до 20 сек., перемежающихся с группами ритмических колебаний с частотой 4—5 и 9—12 в сек. Нередко регистрируется асинхронность ЭЭГ по полушариям мозга. Только к 6-му месяцу жизни (это совпадает с анатомическим оформлением мозга) электрическая активность приобретает более регулярный характер — 5 колебаний в сек. Регистрируется в виде вспышек, продолжительностью до 2 сек., сочетающихся с медленными волнами (1—3 в сек.). Причем, в различный точках одного и того же полушария мозга электрическая активность имеет однотипный характер. На 7-ом месяце внутриутробной жизни проявляются первые признаки дифференцировки различных областей мозга. Регистрируется затылочно-височная организация электрической активности, но на ЭЭГ все еще сохраняется прерывистый пароксизмальный характер. Восьмой месяц внутриутробной жизни является как бы переломным моментом в формировании биоэлектрической активности мозга, и по своему характеру она уже начинает напоминать ЭЭГ доношенных новорожденных. Итак, у недоношенных детей, как правило, регистрируются низкоамплитудные, медленные, нерегулярные волны, сопровождающиеся краткими вспышками регулярных волн частотой 5—13 Гц, а также присутствием частых нерегулярных низкоамплитудных волн (до 50 Гц). Часто значительные участки кривой бывают близки к изоэлектрической линии. Только к 1—3 месяцам постнатальной жизни ЭЭГ по своему типу начинает приближаться к ЭЭГ, свойственным для доношенных новорожденных. Большая изменчивость биоэлектрической активности мозга у новорожденных, низкий вольтаж и другие особенности ЭЭГ обусловлены морфологической и функциональной незрелостью мозга, и это в значительной мере затрудняет трактовку полученных данных и использование этого метода в целях ранней диагностики мозговых повреждений (36, 37).

N.B. Таким образом, ранний постнатальный период развития детей, родившихся преждевременно, характеризуется морфологической и функциональной незрелостью центральной нервной системы и, прежде всего, коры больших полушарий мозга.

Именно этим объясняются особенности поведения недоношенных в этот период жизни и те срывы адаптации, которые так часто наблюдаются у этих детей, и которые связаны с отсутствием необходимой, координирующей работы всех органов и систем организма, функции коры мозга, и, наконец, особенностями самих корковых процессов.

На ранних стадиях развития недоношенного ребенка, когда морфологическое развитие коры головного мозга еще далеко не достигло своей зрелости, имеют место несовершенные, генерализованные реакции, регуляция которых осуществляется, вероятнее всего, на уровне подкорковых структур. Последующее морфологическое созревание и совершенствование функций обеспечивает дальнейшее развитие высшей нервной деятельности ребенка.

В первые месяцы жизни у недоношенных детей появляется способность осуществлять приспособительные функции: угасание ориентировочного рефлекса, выработку условных рефлексов с различных анализаторов; устанавливается периодичность в смене сна и бодрствования, тесно связанная со временем приема пищи, и т.д.

Особенности формирования высшей нервной деятельности недоношенного ребенка, формирование условных рефлексов и степень их интеграции в значительной мере определяются особенностями развития структурных элементов корковых и подкорковых отделов систем анализаторов.

Образование условных рефлексов у недоношенных детей возможно еще в период, отделяющий дату рождения от срока нормального окончания беременности. Этот факт свидетельствует об огромном стимулирующем влиянии окружающей среды как на развитие структурных элементов центральной нервной системы, так и на развитие высшей нервной деятельности ребенка.

Появление уже в процессе развития первых условно-рефлекторных связей быстро усложняет и принципиально меняет все поведение недоношенного ребенка.

Литература

1. Modi N. — Adaptation to extrauterine life — Br.J.Obstet.Gynecol., 1994, 101, 369—370.
2. Lenn N. — Plasticity and responses of the immature nervous system to injury — Semin.Perinatol., 1987, XI, 2, 117—132.
3. Scott D.T. — Premature infants in later childhood. Some recent follow-up results — Semin. Perinatol., 1987, 11, 2, 191—199.
4. Ohlsson A., Shennam A.T., Rose T.H. — Review of causes of perinatal mortality in a regional perinatal center, 1980 to 1984 — Am.J.Obstet.Gynecol., 1987, 157, 2, 443—445.
5. Lloyd B.W. — Outcome of very low-birthweight babies from Northampton — Lancet, 1984, 2, 739—744.
6. Michelsson K., Lindahl E., Parre M. — Nine-year follow-up of infants weighing 1500 g or less at birth — Acta Paediatr. Scan., 1984, 73, 837—85[illegible]
7. Vohr B.R., Coll CTC. — Neurodevelopment and school performance of ve low birth-weight infants: A seven-year longitudinal study — Pediatr., 1985, 76, 345—349.
8. Hirata T., Epcar J.R., Walsh A. — Survival and outcome of Infante 501 to 750 gm. A six-year experience — J. Pediatr., 1983, 102, 741—745.
9. Neonatal intensive care for low birthweight infants: costs and effectiveness — Washington, 1987.
10. Fleischman A.R. — The immediate impact of the birth of a low birth weight infant on the family — Zero Three, 1986, 6, 1—15.
11. Mattern D., Straub B., Hagen H. — Der Einfluss des Entbindungsmodus auf Fruhmorbiditat und mortalitat von Fruhgeborenen (<OR = 34. SSW) — Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologic, 1998, 202 (1), 19—24.
12. Hack M., Fanaroff A.A., Merkatz J.R. — The lowbirthweight infant-evolution of a changing outlook — New Engl. J. Med., 1979, 3J1 1162—1165.
13. McCormic M.C. — The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood mortality — New Engl. J. Med., 1985, 312, 82—90.
14. Ment L., Duncan C.C., Ehrenkrank R.A. — Perinatal cerebral infarction — Semin. Perinatol., 1987, XI, 2, 142—155.
15. Fedrizzi E., Invarno M., Botteon G. — The cognitive development of children born preterm and affected by spastic diplegia — Brain Develop., 1993, 15, 6, 428—432.
16. Сорокина З.Х. — Роль поражений головного мозга в генезе смерти новорожденных детей (клинико-анатомический анализ) — Автореф. канд. дисс., М., 1999 г.
17. Барашнев Ю.И., Бубнова Н.И., Сорокина З.Х., Рымарева О.Н., Гудимова В.В. — Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз — Рос. вестн. перинатол. педиатр., 1998, 4, 6—12.

18. Marlow N., Roberts L., Cooke R. — Outcome at 8 years for children with birth weights of 1250 g or less — Arch. Dis. Child., 1993, 68, 3, 286—290.

19. Veelken N., Stollhoff, Claussen M. — Development of very low birth weight infants: a regional study of 371 survivors — Eur. J. Pediatr., 1991, 150, 815—820.

20. Turkel S.B., Sims M.E., Guttenberg M.E. — Postponed neonatal death in the premature infants — Amer. J. Diss. Child., 1986, 140, 4, 576—579.

21. Барашнев Ю.И. — Перинатальная медицина и инвалидность с детства — Акуш. и гинек., 1991, 1, 12—16.

22. Noordam M.J., Heydanus R., Hop W.C. — Doppler colour flow imaging of fetal intracerebral arteries and umbilical artery in the small for gestational age fetus — Br.J.Obstet.Gynaecol., 1994, 101, 504—508.

23. Peden C.J., Rutherford M.A., Sargentoni J. — Proton spectroscopy of the neonatal brain following hypoxie-ischaemic injury — Med. Child.Neurol., 1993, 35, 6, 502—510.

24. Chugani H.T. — Position-emission tomography scanning applications in newborns — Clin.Pirinatol., 1993, 20, 2, 395—409.

25. Sonigo P.C., Rypens F.F.,Carteret M., Delezoide A.L., Brunelle F.O. — MR imaging of fetal cerebral anomalies — Pediatric Radiology, 1998, 28 (4), 21[illegible]-21[illegible].

26. Барашнев Ю.И., Казьмин А.М., Буркова А.С., Куд[illegible]ова Н.[illegible], Озерова О.Е. — Метод зрительных вызванных потенциалов в оценке состояния центральной нервной системы новорожденных — Невр. псих., 1989, 8, 5[illegible]-9.

27. Барашнев Ю.И., Буркова А.С., Озерова О.Е., Каз[illegible]мин А.М., Дмитриенкова Н.Н. — Клинико-лабораторные критерии цереброва[illegible]кулярных поражений у новорожденных — Акуш. и гинек., 1990, 1, 29—31.

28. Altman D.J., Perlman J.M., Volpe J.J., Po[illegible]ers W.L. — Cerebral oxygen metabolism in newborns — Pediatrics, 1993, 9[illegible], V, 99[illegible]-10[illegible].

29. Космарская Е.Н. — Влияние ус[illegible]ий внутриутробной жизни на развитие коры зрительного анализатора (поля 17) у недоношенных детей — Педиатрия, 1957, 11, 27—33.

30. Stewart W.B. — Blood flow and metabolism in the developing brain — Semin.Perinatol., 1987, XI, 2, 11[illegible]-116.

31. Пурин В.Р. — Значени[illegible] ликворной системы для развивающегося мозга — В кн.: Проблема развити[illegible] мозга и влияние на него вредных факторов — «Медгиз», 1960, 66—73.

32. Moor J.C. — Recovery potentials following CNS lesions: A brief historical perspective in relation to modern research data on neuroplasticity — Amer. J. Occupat. Ther., 1986, 40, 7, 459—463.

33. Prechtl H.F.R. — Minimal brain dysfunction syndrome and the plasticity of the nervous system — Adv. Biol. Psychiatr., 1978, 1, 96—105.

34. Космарская Е.Н. — Особенности строения мозга недоношенных детей — В кн.: проблема развития мозга и влияние на него вредных факторов/Под ред. Б.Н.Клосовского — М., «Медгиз», 1960, 177—182.

35. Космарская Е.Н. — Влияние внеутробной жизни на оформление структуры коры мозжечка недоношенного ребенка — Педиатрия, 1955, 4, 28—35.

36. Fenichel G.M. — Electroencephalography and evoked response — В кн.: Fenichel G.M. — Neonatal Neurology. Third Ed. Churchill Livingstone. New York, 1990, 225—252.

37. Фарбер Д.А. — Функциональное созревание мозга в раннем онтогенезе — М., 1969.

8.3. Неврологическое здоровье детей, рожденных и оставшихся в живых в результате использования новых репродуктивных и неонатальных технологий

Дети, рожденные от ранее бесплодного брака

Научно-технический прогресс, затронувший все стороны жизни общества, оказал свое воздействие и на репродуктивную медицину. Под контролем медицины оказались процессы репродукции, внутриутробного развития эмбриона и плода. Появилась реальная возможность вести активную борьбу с женским и мужским бесплодием (гормональная терапия, экстракорпоральное оплодотворение, инсеминация спермой донора и перенос эмбриона, интрацитоплазматическое введение сперматозоида в ооцит и др.), планировать беременность, диагностировать врожденные пороки развития, возвращать к жизни ранее обреченных на смерть недоношенных детей. Достижения в репродуктивной медицине позволили преодолеть существующие барьеры, и многие женщины, ранее обреченные на бесплодный брак, стали не только беременеть, но и рожать детей. Техническая сторона этой проблемы потребовала очень больших усилий, и, казалось, что, преодолев эти препятствия, проблема может считаться решенной. Однако остается неясным, в какой степени целесообразно в каждом отдельном случае стимулировать овуляцию и наступление беременности у женщин, страдающих бесплодием, и удастся ли ***всегда*** добиваться рождения здорового потомства. При этом особое значение приобретают факторы, играющие чрезвычайно важную патогенетическую роль в возникновении бесплодия: генетические, метаболические, иммунологические и др., а также применяющиеся при этом методы лечения (физиотерапевтические, хирургические, фармакологические и др.). Не менее важно и то, что к моменту возникновения беременности у ранее бесплодных женщин, перинатальный риск мог усиливаться за счет соматических и гинекологических заболеваний, сопутствовавших бесплодию (1, 2).

Таким образом, коррекция репродуктивного здоровья у бесплодных супружеских пар включает в себя не только обеспечение условий для возникновения желанной беременности (3, 4, 5), но и рождения здорового потомства.

При обсуждении целесообразности и безопасности этих технологий в центре внимания всегда находится проблема, связанная с качеством здоровья детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ). Существуют опасения, что на эмбрион и плод в процессе внутриутробного развития может действовать целый комплекс факторов, небезопасных для нормального развития. В качестве аргументов приводится также и то, что бесплодные женщины очень поздно вступают в процесс репродукции (в возрасте старше 34 и более лет), в связи с чем резко возрастает риск рождения аномальных детей. Более того, в течение продолжительного периода бесплодия происходит «накопление» других патологических состояний и, в частности, генитальных инфекций, требующих применения медикаментозной терапии. Использование гормональной терапии в целях суперовуляции также вызывают естественные опасения о возможных нарушениях эмбрионального и фетального развития. При разработке этой проблемы поначалу основными критериями успеха считались снижение репродуктивных потерь, перинатальной смертности и пороков развития. Оценивая исходы таких индуцированных беременностей по программе ЭКО и ПЭ, исследователи обращали внимание на высокий процент

многоплодных беременностей, преждевременных родов, новорожденных с малой массой тела при рождении, с низкой оценкой по шкале Апгар. Низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте встречается тем чаще, чем более многоплодной была беременность (12,1% — 16,1% — 92,5%). Частота и тяжесть патологических состояний у новорожденных бывает особенно велика у детей из тройни. Это касается таких патологических состояний как синдром дыхательных расстройств (до 44,4% по сравнению с 5,2% и 19,3% для одноплодной и двуплодной беременностей), сепсис (25,9%), анемия (22,2%), мозговая атрофия и кровоизлияния в мозг (3,7%), ретинопатия (29,6%) и др. Неонатальная смертность может возрастать до 11,1%, а необходимость последующего перевода тяжело больных детей в специализированные стационары при беременностях тройней достигает 77,7% (6, 7, 8, 9).

Таким образом, у потомства ранее бесплодных матерей возникают реальные предпосылки для патологии нервной системы (ГИЭ, врожденные пороки развития и пр.) и, как следствие, инвалидность с детства. Однако, как утверждает большинство исследователей, при соблюдении всех необходимых условий перинатальный риск бесплодных супружеских пар может быть не выше популяционного. Придается большое значение генетическим исследованиям (цитогенетическая доимплантационная диагностика, кариотипирование будущих родителей, пренатальная диагностика с использованием УЗИ, амниоцентеза, кордоцентеза, биопсии хориона, КТ и МРТ плода).

а) Эндокринное бесплодие особенно часто обусловлено гиперандрогенией, гиперпролактинемией и гипогонадотропной аменореей (10). Общим для этой категории женщин является то, что им неоднократно до и во время беременности проводится массивная гормональная терапия такими препаратами как клостильбегит, кломифенцитрат, пергонал, хумигон, люлиберин, человеческий менопаузальный гонадотропин, а также кортикостероидами, дексаметазоном, преднизолоном и др. Положение осложняется также и тем, что возраст большинства женщин к моменту предполагаемой беременности превышает обычно 30 и более лет. Кроме того, с возрастом происходит «накопление» самых разнообразных хронических соматических и гинекологических заболеваний (11, 12).

Таблица 8.3-1

Частота вредных факторов, действующих на беременность и плод (в %)

Эндокринное бесплодие	Число одновременно действующих факторов				
	10	8—9	6—7	4—5	4
— гиперандрогения	11,9	31,4	30,5	19,8	1,1
— гиперпролактинемия	0,86	8,6	19,8	23,3	47,4
— гипогонадотропная аменорея	11,1	11,1	22,2	50,0	3,9

Из таблицы становится очевидным, что особенно неблагоприятные условия для развивающегося эмбриона и плода создаются при гиперандрогении — от 6 до 10 одновременно действующих вредных факторов (табл. 8.3-1). При этом (табл. 8.3-2) в 87,3% возникает угроза выкидыша в I— II триместрах, угроза преждевременных родов — в 80,5%, хроническая гипоксия плода — в 32,9%, наступление преждевременных родов — в 19,3%.

Таблица 8.3-2

Особенности течения беременности и родов при эндокринном бесплодии (частота в %)

Эндокринное бесплодие	Особенности течения беременности и родов				
	Угроза выкидыша в I—II триместрах	Угроза преждевременных родов	Хроническая гипоксия плода	Преждевременные роды	Оперативное родоразрешение
— гиперандрогения	97,3	80,5	32,9	19,3	37,1
— гиперпролактинемия	18,4	6,8	—	—	37,9
— гипогонадотропная аменорея	30,9	30,9	—	—	27,0

Таблица 8.3-3

Общая характеристика новорожденных детей, родившихся у женщин с эндокринным бесплодием

Эндокринное бесплодие	Общее количество новорожденных	Количество детей (в %)							Уровень гормонов ТТГ, T_3, T_4, кортизол, АКТГ в плазме крови
		Недоношенных	с врожденными аномалиями развития		с асфиксией при рождении			с транзиторными неврологическими расстройствами	
			БАР	МАР	0—3 балла по Апгар	4—5 баллов по Апгар	6—7 баллов по Апгар		
— гиперандрогения	255	19,3	8,3	55,7	27,6	3,9	7,5	45,4	В пределах нормы
— гиперпролактинемия	117	9,4	1,7	23,0	—	1,7	16,2	19,6	-»-
— гипогонадотропная аменорея	26	7,8	19,1	53,8	—	—	23,0	53,8	-»-

Вредные факторы, действующие во внутриутробном периоде, оказывают влияние и на состояние выживших новорожденных детей (табл. 8.3-3). Из таблицы следует насколько велика доля недоношенности, больших и малых аномалий развития. Высокий процент новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар свидетельствует о реальном риске возникновения ГИЭ.

Данные, представленные в таблице 8.3-4 и на рис. 8.3-1, позволяют утверждать, что риск репродуктивных потерь при эндокринном бесплодии очень высок и может достигать 75,6%. Однако для каждой женщины остается определенный шанс родить живого и здорового ребенка, он составляет 24,4—59,7—73,0% соответственно. Это позволяет сделать вывод о целесообразности неоднократных попыток забеременеть и родить живого и здорового ребенка.

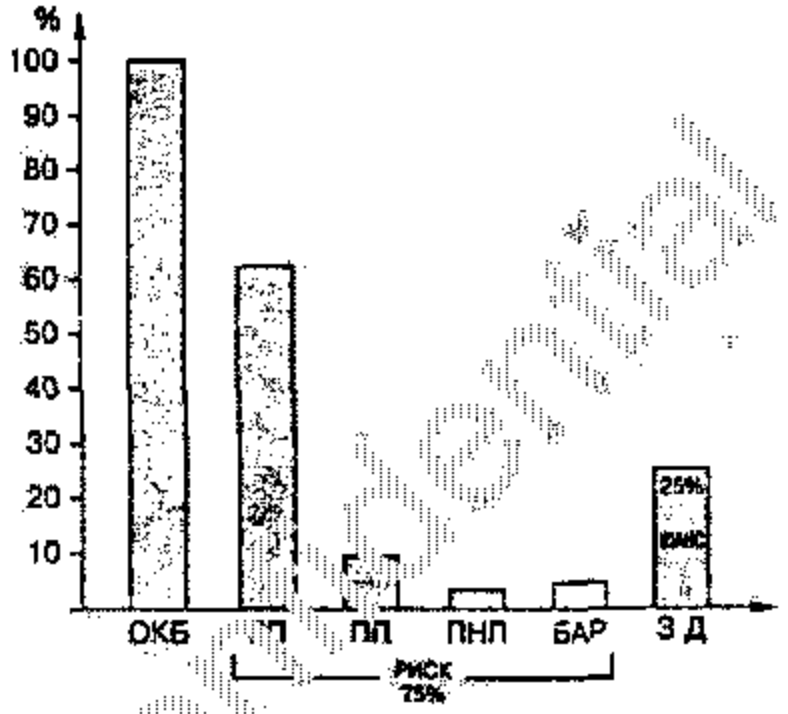


Рис. 8.3-1. Возможный риск и реальный шанс рождения ребенка при гиперандрогении

ОКБ — общее количество беременностей у 253 женщин,
РП — репродуктивные потери,
ПП — перинатальные потери,
ПНП — постнатальные потери,
БАР — большие аномалии развития,
ЗД — здоровые дети.

б) Трубное бесплодие чаще всего является результатом инфекционно-воспалительных заболеваний, когда в патологический процесс вовлекаются маточные трубы и в последующем из-за фиброза происходит сужение просвета труб или же их полная непроходимость. Наступающие изменения препятствуют транспорту половых гамет. Одним из методов коррекции трубного бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбрионов (ПЭ) в полость матки (3, 13, 14). Для женщин, страдающих трубным бесплодием, характерен длительный период времени, в течение которого предпринимаются неоднократные попытки забеременеть и обрести столь долгожданное материнство. Этот бесплодный период может дости-

Таблица 8.3-4

Оценка степени риска репродуктивных потерь и возможного шанса рождения здорового ребенка у женщин с эндокринным бесплодием

Эндокринное бесплодие	Число женщин	Число беременностей	Общие потери, %				Постнатальное развитие детей удовлетворительное, %	Исход беременности	
			Репродуктивные потери	Перинатальные потери	Большие аномалии развития	Постнатальные потери (1—3 год жизни)		Риск	Шанс
— гиперандрогения	253	903	62,0	9,0	4,0	0,3	93,7	75,6	24,4
— гиперпролактинемия	116	155	24,0	14,8	1,2	0	99,0	27	73,0
— гипогонадотропная аменорея	26	33	21,3	19,2	19,2	0	99,0	40,3	59,7

гать 1—10 и более лет. В связи с чем ко времени возникновения беременности большая часть женщин (92,7%) оказываются старыми первородящими, возраст которых превышает 34 и более лет. Кроме того, за это время происходит «накопление» различных соматических и гинекологических заболеваний (32,9% и 97,1% соответственно). Таким образом, желанная беременность возникает у старых и больных первородящих женщин. Более того, для стимуляции овуляции, а в последующем и для сохранения беременности, им назначается широкий спектр гормональных препаратов (см. эндокринное бесплодие). Естественно, беременности, протекающие на таком фоне, сопровождаются в 70% случаев целым рядом серьезных осложнений (токсикоз первой и второй половины, угроза прерывания и пр.). В целях предупреждения возможных осложнений и нанесения ущерба столь долгожданным детям у 85% женщин используется оперативный метод родоразрешения (15). Недоношенные дети составляют около 19,5%, асфиксия при рождении отмечается у 52,4% (у 88,4% из них оценка по шкале Апгар не более 6—7 баллов), аномалии развития — у 1,4% (врожденные синдромы, аномалии развития сердца, мозга и почек). Среди малых аномалий развития обнаруживаются: эпикант, гипертелоризм, микрогнатия, синдактилия и пр.

Церебральные нарушения в неонатальном периоде диагностируются часто (до 53,7%), но большая часть из них носит транзиторный характер и наблюдается в течение первой недели жизни (синдром гипервозбудимости или же синдром угнетения, мышечная гипертония или гипотония и др.). Структурная патология мозга, выявленная по данным нейросонографии, может достигать 31,8% и обусловлена либо врожденными синдромами, либо гипоксически-ишемическими повреждениями головного мозга (прогрессирующая гидроцефалия, перивентрикулярные кисты и кисты сосудистых сплетений, перивентрикулярные кровоизлияния или же лейкомаляции). Тем не менее для большинства новорожденных исход этих расстройств бывает вполне благоприятным, и под влиянием общепринятой терапии происходит нормализация неврологического статуса. Исключение составляет приблизительно 7% детей, у которых впоследствии формируется детский церебральный паралич разной степени тяжести. Таким образом, за исключением 8,4% (большие аномалии развития и гипоксически-ишемические энцефалопатии) основная часть детей, рожденных женщинами с трубным бесплодием развивается вполне удовлетворительно (Рис. 8.3- 2, 3). Это касается не только психомоторного развития, но и иммунологического и гормонального статуса. Несмотря на это, следует иметь в виду, что для потомства этих матерей существует достаточно высокий риск поражения ЦНС. Только наличие высококвалифицированной медицинской помощи, своевременной коррекции возникающих в процессе беременности осложнений, а также выбор наиболее щадящих методов родоразрешения, позволяет снизить этот риск и повысить шанс рождения здорового ребенка (16, 17, 18).

в) Мужское бесплодие встречается не реже женского и служит причиной бесплодных браков. Чаще всего оно обусловлено инфекционными и травматическими причинами, иммунологическими нарушениями, варикоцеле и реже хромосомными заболеваниями. Нарушения сперматогенеза нередко приводят к неполноценности спермы, олиго- или азоспермии. В лечении мужского бесплодия используются разные методы: антибактериальная терапия при орхитах, эпидидимитах, везикулитах и простатитах, хирургическое лечение при эписпадии, гипоспадии и крипторхизме, гормонотерапия при синдроме Клайнефельтера и др.



а



б



в

Рис. 8.3-2. Дети, рожденные у ранее бесплодных женщин (метод ИОСД)

а) — Таня П., 7 мес.
б) — Коля С., 1 год
в) — Илья И., 2 года 4 мес.



а



б



в

Рис. 8.3-3. Дети, рожденные у ранее бесплодных женщин (метод ЭКО и ПЭ)

а) — Эльдар З., 8 мес.
б) — Дима С., 1 год
в) — Марина Н., 1 год 1 мес.

При отсутствии лечебного эффекта применяется метод искусственного осеменения спермой донора (ИОСД), а также метод интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ICSI). Основными показаниями к искусственной инсеминации являются азоспермия, аспермия, высокая стелень олигоспермии, астеноспермия, импотенция различной этиологии, преждевременная эякуляция, ретроградная эякуляция и др.

При мужском бесплодии риск рождения аномального потомства не уменьшается, т.к. к моменту беременности большинство женщин также оказываются старыми первородящими (92,7%), страдающими самыми разнообразными соматическими и гинекологическими заболеваниями (74,5%). Использование спермы донора (ИОСД) вносит определенный процент риска, т.к. генетическая характеристика донора остается весьма условной. Возможно этим объясняется более высокий процент пороков развития у потомства этих супружеских пар (схема 8.3-1).

Схема 8.3-1

Врожденные аномалии развития при ИОСД и ПЭ.

1. Большие аномалии развития — 3,3 %
— Синдром Вольфа-Хиршхорна
— Синдром Дауна
2. Аномалии развития без нарушения функций — 5 %
— Агенезия мозолистого тела
— Гидронефроз почки
3. Аномалии развития с возможной последующей хирургической коррекцией — 1,6 %
— Врожденные пороки сердца

У детей (9,5%), перенесших тяжелую асфиксию (оценка по шкале Апгар 0—3—5 баллов), может обнаруживаться стойкая неврологическая симптоматика, обусловленная гипоксически-ишемическими геморрагиями. Постнатальное развитие большей части детей может протекать вполне удовлетворительно (14, 15, 19, 20).

Согласно мнению большинства исследователей существующие методы искусственного оплодотворения, в том числе ICSI, использование свежей и замороженной спермы не увеличивают (по сравнению с популяционным) риска рождения детей с дефектами ЦНС (21, 22, 23, 24, 25, 9, 4, 5, 13).

N.B. Новые репродуктивные технологии позволяют преодолеть бесплодие и обрести столь долгожданное материнство. Однако риск репродуктивных и перинатальных потерь может быть высоким. И тем не менее для каждой женщины при неоднократных попытках забеременеть существует определенный шанс родить живого и здорового ребенка.

Литература

1. Кулаков В.И., Пшеничникова Т.Я., Вихляева Е.М. — Проблемы и перспективы исследований по проблеме «Бесплодный брак» — Акуш. и гинек., 1989, 7, 3—7.
2. Пшеничникова Т.Я., Сухих Г.Т. — Клинико-иммунологические параллели у женщин с эндокринным бесплодием — Акуш. и гинек., 1994, 12, 21—23.
3. Лукин В.А., Леонов Б.В., Черняева М.И. — Искусственное осеменение спермой донора при бесплодном браке — Акуш. и гинек., 1985, 9, 44—47.

4. Wennerholm U.B. — Obstetric and perinatal outcome of children conceived from cryopreserved embryos — Hum.Reproduc., 1997, 12, 8, 1819—1825.
5. Wada J., Macnamee M.C., Wick K., Bradfield J.M., Brinsden P.R. — Birth characteristics and perinatal outcome of babies conceived from cryopreserved embryos — Hum. Reproduc., 1994, 9, 543—546.
6. Sutchiffe A.G., D«Souza S.W., Cadman J., Richards B., McKinlay J.A., Lieberman B. — Outcome in children from cryopreserved embryos — Arch. of Disease in Childhood, 1995, 72 (4), 290—293.
7. D«Souza S.W., Rivlin E., Cadman J., Richards B., Buck P., Lieberman B.A. — Children conceived by in vitro fertilization after fresh embryo transfer — Arch. Disease in Childhood Fetal. Neonatal Edition, 1997, 76 (2), f—70—4.
8. Bernasko J., Lynch L., Lapinski R., Berkowitz R.J. — Twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques maternal and neonatal outcomes — Obstet. Gynecol., 1997, 89 (3), 368—372.
9. Makrseed M., Al-Sharhan M., Egbase P., Al-Essa M., Grudzinskas J.G. — Maternal and perinatal outcomes of multiple pregnancy following IVF-ET- Intern.J. Gynecology, Obstetrics, 1998, 61, 155—163.
10. Кулаков В.И., Сидельникова В.М. — Невынашивание беременности — фактор высокого риска перинатальной патологии — Вестн. АМН СССР, 1990, 7, 15—18.
11. Петрова Л.А. — Состояние здоровья детей, родившихся у матерей с эндокринным бесплодием — Автореф. канд. дисс., М., 1995, 15
12. Барашнев Ю.И. — Риск репродуктивных потерь и шансы рождения здорового ребенка при желанной и нежеланной беременности — Рос. вестн. перинатол. и педиатр., 1996, 6, 23—29.
13. Ollvennes F. — Perinatal outcome and follow up of 82 children aged 1—9 years old conceived from cryopreserved embryos — Human Reproduc., 1996, 11, 7, 1565—68.
14. Mardesic T., Muller P., Voboril J., Zetova L., Huttelova R., Mikova M., Hulvert J. — Pregnancy outcome and perinatal results in group of women treated with fertilization in vitro and embryo transfer — Ceska Gynekol., 1998, 63 (1), 39—41.
15. Бахтиарова В.О. — Состояние здоровья детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения и искусственной инсеминации — Автореф. дисс. канд. мед.наук, 1993, 22 с.
16. Кулаков В.И., Бахтиарова В.О., Барашнев Ю.И., Леонов Б.В. — Оценка состояния здоровья детей, рожденных в результате экстракорпорального оплодотворения и искусственной инсеминации — Акуш. и гинек., 1995, 3, 35—38.
17. Ollvennes F., Kerbrat V., Rufat P., Blanchet V., Fanchin R., Frydman R. — Follow-up of a cohort of 422 children aged 6 to 13 years conceived by in vitro fertilization — Fertility Sterility, 1997, 67 (2), 284—289.
18. Saunders K., Spensley J., Munro J., Halasz G. — Growth and physical outcome of children conceived by in vitro fertilization — Pediatrics, 1996, 97 (5), 688—692.
19. Cederblad M., Friberg B., Ploman F., Sjoberg N.O., Stjernqvist K., Zackrisson E. — Intelligence and behaviour in children born after in-vitro fertilization treatment — Hum. Reproduc., 1996, 11 (9), 2052—2057.
20. Cohen J., Scott R., Schimmel T., Levron J., Willadsen S. — Birth of infant after transfer of anucleate donor oocyte into recipient eggs — Lancet, 1997, 350 (9072):186—7.
21. *Bonduelle M., Desmyttere S., Bugsse A., VanAssche E., Schietecatte J., Devrocy A.,* VanSteirteghem A.C., Liebaers J. — Prospective follow-up study of 55 children born

after subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection — Human Reproduction, 1994, 9 (9), 1765—9.

22. Bonduelle M., Legein J., Derde M.P., Buysse A., Schietecatte J., Wisanto A., Devrocy P., Van Steirteghem A., Liebaers J. — Comparative follow-up study of 130 children born after intracytoplasmic sperm injection and 130 children born after in-vitro fertilization — Human Reproduction, 1995, 10 (12), 3327—31.
23. Bonduelle M., Wilikens A., Buysse A., Van Assche E., Devrocy P., Van Steirteghem Liebaers A.C. — A follow-up study of children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI — Hum. Reprod., 1998, 13, 1, 196—207.
24. Kurinczuk I.I., Bower C. — Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: an alternative interpretation — BMJ, 1997, 315, (7118):1260—5.
25. Wisanto A., Bonduelle M., Camus M., Tournaye H., Magnus M. — Obstetric outcome of 904 pregnancies after intracytoplasmic sperm injection — Human Reproduction, 1996, 11, 4, 121—9.

8.4. Новые неонатальные реанимационные технологии и их роль в сохранении жизни и здоровья новорожденных детей

При беременностях высокого риска весь период внутриутробного развития плода протекает на фоне мультифакториальных воздействий, поэтому акушерский анамнез женщин отягощен потерями, самопроизвольными выкидышами, мертворождениями, привычным невынашиванием и др. Неоднократные попытки забеременеть, сохранить беременность и неудачи, постигшие женщин, приводят обычно к тому, что главным становится материнство становится основной доминантой их жизни.

Стремление снизить перинатальную и раннюю неонатальную смертность привело к разработке новых реанимационных технологий, сохраняющих жизнь тем новорожденным детям, которые ранее были обречены на смерть. Опыт большинства стран убедил в том, что решение этой сложной задачи наиболее целесообразно осуществлять в региональных перинатальных центрах, где концентрируются беременные женщины и новорожденные дети высокого риска, и где можно оказать высококвалифицированную помощь матери и ребенку (1, 2). При этом возникающие проблемы настолько сложны, а используемые методы настолько опасны, что, по-существу, речь идет об экстремальном акушерстве и экстремальной педиатрии. Врач вынужден (!) для спасения жизни матери и ребенка прибегать к весьма агрессивной технологии. Особенно это относится к недоношенным детям, летальность которых бывает обусловлена не только незрелостью, но и такой сочетанной патологией как гипоксически-ишемические энцефалопатии и внутриутробные инфекции. Для сохранения жизни этим детям нередко проводится длительная искусственная вентиляция легких, применяются высокие токсические концентрации кислорода, назначается широкий спектр сильнодействующих фармакологических средств и др. (2, 3, 4).

1. Модернизация службы родовспоможения, создание региональных перинатальных центров, широкое использование неонатальной технологии позволило резко снизить перинатальную и раннюю неонатальную смертность (5, 6). Однако последующий анализ показал, что у этих детей в процессе

постнатального развития часто обнаруживаются соматические и, прежде всего, психоневрологические расстройства (7, 8).

Наблюдаемый у оставшихся в живых комплекс соматических и неврологических расстройств получил название феномена «отсроченных заболеваний». Оказалось, что риск различных нарушений со стороны нервной системы у них по сравнению с детьми, имевшими нормальную массу тела при рождении, приблизительно в 3 раза выше, а риск смерти на первом году жизни выше в 5 раз (9, 10). В связи с этим в литературе все чаще высказываются сомнения в целесообразности проведения реанимационных мероприятий детям, заведомо (в силу произошедших повреждений ЦНС) обреченных на инвалидность с детства. Совершенно очевидно, что возникающие в процессе оказания медицинской помощи проблемы неординарны, а используемые методы всегда (!) несут элемент риска, т.к. организм плода и, в частности, его мозг имеют определенные пределы безопасности. Превышение предела физиологической переносимости приводит часто к необратимым повреждениям ЦНС (11, 12, 6, 13, 14).

Ратуя за создание перинатальных центров и отдавая дань их несомненному преимуществу в решении, казалось бы, иногда неразрешимых проблем (наступление беременности, обретение долгожданного материнства), не следует забывать о том, что в деятельности такого рода учреждений существуют действительно неразрешимые проблемы. При таком тяжелом контингенте беременных неизбежны репродуктивные потери, рождение нежизнеспособных детей с тяжелыми ГИЭ, инфекционными поражениями нервной системы и т.д. Это в свою очередь заставляет искать новые решения возникающих проблем, не только медицинских, но и юридических. В частности, необходимо обоснование целесообразности реанимационных мероприятий у новорожденных с грубыми необратимыми структурными нарушениями тканей головного мозга. Причем речь идет не о разработке объективных критериев смерти мозга, которые необходимы в трансплантологии, когда нужно удостовериться в смерти пациента. Речь идет о создании объективных критериев целесообразности борьбы за жизнь новорожденного, обреченного на тяжелую инвалидность с детства, когда страдают сам ребенок, его родители и близкие родственники из-за невозможности облегчить судьбу ребенка.

Отсутствие достоверных критериев для оценки степени возможного риска последующих инвалидизирующих расстройств, не позволяет отказаться от использования «технологии жизни». Более того, практический опыт многих стран свидетельствует также о том, что по мере совершенствования перинатального сервиса происходит не только снижение перинатальной смертности, психоневрологических осложнений, но и увеличение числа здоровых детей или детей с корригируемыми расстройствами (15, 16, 17).

N.B. Новые технологии, позволяющие сохранить жизнь тяжело пострадавшим детям, следует рассматривать не только как благо, но и как источник отсроченных заболеваний и инвалидности с детства.

Литература

1. Барашнев Ю.И., Бубнова Н.И., Сорокина З.Х., Рымарева О.Н., Гудимова В.В. — Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз — Рос. вестник перинатол. и педиатрии, 1998, 4, 6—12.
2. Барашнев Ю.И., Антонов А.Г., Кудашов Н.И. — Перинатальная патология у новорожденных — Акуш. и гинек., 1994, 4, 26—31.
3. Руководство по неонатологии Университета Айовы — Изд. университета Айовы, 1995, 1997.

4. Антонов А.Г. — Диагностика и терапия критических состояний у новорожденных — В кн.: Руководство по безопасному материнству — «Триада-Х», М., 1998, 344—372.
5. Сорокина З.Х. — Роль поражений головного мозга в генезе смерти новорожденных детей (клинико-анатомический анализ) — Автореф. дисс. канд. наук, М., 1999.
6. Барашнев Ю.И. — Перинатальная медицина и инвалидность с детства — Акуш. и гинек., 1991, 1, 12—16.
7. Behrman R.E. — The field of neonatal medicine and neonatal risk. — В кн.: Neonatal-perinatal Medicine. Ed. By Fanaroff A.A., Martin R.J. — The C.V.Mosby Company 1987, 1—8.
8. Баранов А.А., Барашнев Ю.И. — Перинатальный региональный центр: структура и функция — Акуш. и гинек., 1990, 5, 3—8.
9. Veelken N., Stollhoff K., Claussen M. — Development of very low birth weight infants: a regional study of 371 survivors — Eur. J. Pediatr., 1991: 150: 815—820.
10. Turkel S.B., Sims M.E., Guttenberg M.E. — Postroned neonatal death in the premature infants — Amer.J.Diss.Child., 1986, 140, 4, 576—579.
11. Саркисов Д.С. — Структурные основы надежности биологических структур — Арх. патол., 1994, 5, 4—7.
12. Барашнев Ю.И. — Дискуссионные проблемы перинатальной медицины — Акуш. и гинек., 1989, 9, 3—7.
13. Барашнев Ю.И. — Достижения и проблемы перинатальной медицины: перинатальные потери и смерть мозга новорожденных — Рос. вест. перинатол. и педиатр., 1997, 3, 14—19.
14. Барашнев Ю.И. — Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз — Рос. вест. перинатол. и педиатр., 1998, 4, 6—12.
15. Stewart W.B. — Blood flow and metabolism in the developing brain — Semin. Perinatol., 1987, XI, 2, 112—116.
16. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. — Морально-этические проблемы перинатальной медицины: маловесные дети — Акуш. и гинек., 1995, 1, 3—7.
17. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. — Перинатальная патология: истоки и пути снижения — Акуш. и гинек., 1994, 6, 3—6.

8. Желанные и нежеланные дети

Среди женщин репродуктивного возраста условно можно выделить три группы:

- Женщины, наступление беременности у которых не входит в их жизненные планы, а возможный ребенок является нежеланным;
- Женщины, для которых наступление беременности естественно, а ожидаемый ребенок желанен;
- Женщины, имеющие нарушения репродукции, наступление беременности у которых является ведущей жизненной доминантой, а возможный ребенок не просто желанный, а чрезвычайно желанный.

При этом женщины часто руководствуются своими собственными мотивами, а не медицинскими рекомендациями и ставят врача перед свершившимся фактом. Вряд ли стоит доказывать, что мотивация, определяющая поведение и поступки женщин и принятое ими решение, небезразлична для судьбы самой женщины и зарождающейся жизни. Для перинатальной неврологии особый интерес представляют те ситуации, когда наступление беременности и

рождение ребенка не входят в жизненные планы, а возможный ребенок является ***нежеланным.***

Хорошо известно, что человек всегда пытался вмешаться в основной биологический закон сохранения вида — в рождение потомства — и, прежде всего, для того, чтобы его ***ограничить.*** Желание освободиться от потомства было столь же велико, как и инстинкт размножения. Причин для объяснения нежеланной беременности существует множество и среди них главными являются внебрачные половые связи. Искусственные аборты (несмотря на существующие средства контрацепции) до сих пор являются частым и наиболее доступным методом регуляции рождаемости (1). При этом из всех возникающих беременностей родами завершается только 1/3, а 2/3 — абортами.

В тех случаях, когда нежеланная беременность в силу тех или иных обстоятельств все же сохраняется (даже при неоднократных попытках ее прерывания), родятся нежеланные дети.

Под влиянием римского и канонического права эти нежеланные дети, рожденные вне брака, получили множество оскорбительных прозвищ. В медицинской литературе их часто называют: «воскресные дети», «карнавальные дети» и др. Тем самым подчеркивается ***случайность*** возникновения беременности. Более того, существуют реальные основания ***предполагать*** воздействие на ранние периоды эмбриогенеза комплекса вредных факторов в целях прерывания нежеланной беременности. Поэтому термин «нежеланный ребенок» подразумевает возможность у него различных аномалий развития тех или иных органов и систем. Однако степень риска остается непредсказуема, т.к. необходимая для врача информация недоступна из-за понятной скрытности женщин. Известно лишь то, что в настоящее время в результате так называемой «сексуальной революции» актуальность этой проблемы увеличилась за счет наступления нежеланных беременностей, в том числе и у подростков. Так, еще в РСФСР абсолютное число детей, родившихся вне брака, возросло в 2 раза, т.е. каждый 8—9-й ребенок рождался у матери-одиночки (приблизительно 500 000 детей в год). Эта ситуация осложнилась тем, что 89,7% женщин обычно не знают о состоянии здоровья отца своего будущего ребенка. Причем возраст женщин к моменту наступления нежеланной беременности в 90% случаев оказывается старше 30—40 лет, а в 10% — моложе 16—20 лет (2).

Известно, что здоровье будущего ребенка зависит от многих причин: наследственность, состояние здоровья родителей, факторы окружающей среды, особенности течения беременности и родов у матери и др. (3, 4, 5, 6). При отсутствии каких-либо явных заболеваний у супругов и их ближайших родственников риск рождения аномального ребенка все-таки существует, но он не превышает обычно 5% и расценивается как низкий. При плохом знании собственной родословной, когда в семье существуют носители наследственных заболеваний (гетерозиготы) или больные с наследственными или мультифакториальными заболеваниями, генетический риск возрастает до 10—20—25% и даже 50%. С увеличением генетического риска снижается шанс рождения здорового ребенка. Так, при хромосомных болезнях, связанных с числом хромосом (напр., синдром Дауна), популяционный риск в значительной степени зависит от возраста матери (7, 8).

Патология, обнаруживаемая у чрезвычайно желанных детей, в определенной мере является платой за безответственное предыдущее репродуктивное поведение их матерей. В связи с этим огромное значение в настоящее время придается планированию семьи. ВОЗ рассматривает планирование семьи как «обеспечение контроля репродуктивной функции» для рождения только желан-

ных детей с учетом интервалов между родами, возраста и здоровья матери. Оптимальным для рождения ребенка является возраст женщины от 20 до 30 лет. Ранние и поздние (до 19 и после 35 лет) беременности неблагоприятны для здоровья женщины и ее ребенка. Предполагается, что система планирования семьи позволит снизить число абортов на 25—30% и, таким образом, ***обеспечить*** рождение здоровых желанных детей.

Не вызывает сомнения, что основная концепция в проблеме планирования семьи должна быть ориентирована не на контрацепцию для всех (подростков, молодых и пожилых, больных и здоровых женщин), а на поощрение наступления беременностей у молодых и здоровых женщин и рекомендацию использования средств контрацепции для женщин, относящихся к категории высокого риска (хронические соматические и наследственные заболевания) или же имеющих детей. При этом огромная роль принадлежит доступности для населения таких достижений медицины как своевременное медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика. Создание этих условий сделает невозможным рождение в этих семьях детей с врожденной и наследственной патологией.

С позиций детской психоневрологии женщины, страдающие бесплодием и в течение многих лет пытавшиеся обрести материнство, очень часто к моменту родов оказываются старыми первородящими, и их чрезвычайно желанные дети относятся к категории поздних детей. В связи с чем все ранее нереализованные материнские чувства и забо[illegible] «обрушиваются» на чрезвычайно желанного и долгожданного ребенка, что создает особые условия для его последующего постнатального развития. Чрезвычайная любовь матерей к таким долгожданным детям — это попытка компенсации за предшествовавшее равнодушие к судьбе будущего потомства. Именно в этой среде повышенного внимания и любви создаются предпосылки для формирования у ребенка таких черт характера, как собственная исключительность, эгоцентризм и др., порождающие трудности адаптации к обществу сверстников.

Литература

1. Попов А.А., Лукина А.В. — Планирование семьи и искусственные аборты в России — Здравоохр. Рос. Федерации, 1995, 1, 25—30.
2. Перминова С.Г., Сотников Е.И. — Некоторые аспекты сексуального и репродуктивного поведения по результатам выборного исследования — Акуш. и гинек., 1994, 3, 23—26.
3. Кириллова Е.А. — Клинические и генетические аспекты нарушений репродуктивной системы женщины — Автореф. дисс. докт. мед.наук, М., 1989.
4. Савельева Г.М., Сичинава Л.Г., Блошанский Ю.М., Шраер О.Т. — Перинатальная заболеваемость и смертность. Пути снижения — Вопр. охр. мат.и детства, 1989, 1, 3—8.
5. Барашнев Ю.И. — Беременность высокого риска: факты, гипотезы, домыслы — Акуш. и гинек., 1991, 1, 13—21.
6. Барашнев Ю.И. — Риск репродуктивных потерь и шанс рождения здорового ребенка при желанной и нежеланной беременности — Рос. вестн. перинатол. и педиатр., 1996, 6, 23—30.
7. Бахарев В.А., Каретникова Н.А. — Медико-генетическое консультирование в акушерской практике — Вестн. акуш.-гинек., 1992, 2, 28—37.
8. Bridge P.J. — The calculation of genetic risk — The Johns Hopkins university Press Baltimore. London, 1991.

ГЛАВА ДЕВЯТАЯ.

Общие симптомы в дифференциальной диагностике болезней нервной системы у новорожденных детей



Неврологические симптомы и синдромы

Каждый врач в своей практической деятельности постоянно встречается с такими состояниями у новорожденных детей, которые не носят специфических черт и могут наблюдаться при самых разнообразных заболеваниях. Они обычно характеризуются как ***общие симптомы*** (напр., повышенная возбудимость или же, наоборот, вялость). Многие из них носят транзиторный характер и исчезают, не оставляя последствий. И, тем не менее, недооценка значимости общих симптомов чревата ошибками и значительным ущербом для здоровья пациентов. Классическим примером служит недооценка появившейся желтухи и возникновение так называемой ядерной желтухи. Нередко при осмотре новорожденного у него обнаруживаются такие признаки, которые обращают на себя внимание, но не укладываются в клиническую картину уже хорошо известных и часто встречающихся нозологических форм. Может отмечаться какое-то нестандартное поведение ребенка, необычная поза, крик, своеобразное строение головы, лица, генерализованная гипотония и др. Попытка «уложить» наблюдаемую клиническую картину в хорошо известное заболевание нередко носит «насильственный» характер, а назначенное лечение не оказывает ожидаемого эффекта.

N.B. В недооценке общих симптомов всегда кроются диагностические ошибки, которых можно было бы избежать, если принять во внимание существование значительного числа редких и потому малоизвестных заболеваний.

Новорожденный ребенок оказывается очень трудным пациентом, и в процессе его обследования врач испытывает большие сложности в оценке наблюдаемых у него симптомов и синдромов. В силу незрелости многих органов и систем, и в особенности ЦНС, в клинической картине вне зависимости от природы действовавших агентов на первый план выступают общие симптомы (1, 2, 3, 4, 5).

- Синдром гипервозбудимости
- Синдром угнетения
- Нарушения дыхания
- Измененный цвет кожных покровов
- Затрудненное сосание и глотание
- Измененная форма черепа
- Глазные симптомы
- Нарушения черепно-мозговой иннервации
- Мышечная гипотония
- Судороги

В ряде случаев их появление обусловлено самим фактом незрелости, и это чаще всего касается недоношенных детей. В других случаях они оказыва-

ются проявлением самой разнообразной патологии и входят в симптомокомплекс заболеваний разного генеза.

Таким образом, большая часть наблюдаемых в неонатальном периоде симптомов носит ***неспецифический*** характер. В связи с этим разграничение физиологических состояний от патологических нередко требует использования современных диагностических технологий. В то же время полезную информацию для предварительной оценки состояния нервной системы новорожденного ребенка можно получить очень простым способом — путем наблюдения.

9.1. Поведение и поза новорожденного

В фазе активного состояния руки и ноги здорового ребенка находятся в постоянном движении, и, по мнению физиологов, новорожденный — «жертва» своей генерализованной мышечной активности. Усиление спонтанных движений можно наблюдать в тех случаях, когда ребенок голоден, испытывает боль или состояние дискомфорта (например, мокрые пеленки). При этом общее беспокойство может сопровождаться более выраженным рефлексом Моро, тремором рук и подбородка, и даже клонусом стоп. Когда устранены эти причины и новорожденный накормлен, он успокаивается, снижается двигательная активность и мышечное напряжение, и наступает сон (6, 7).

Отсутствие спонтанной двигательной активности чаще всего расценивается как патологический признак и может быть обусловлен инфекцией, интоксикацией, гипоксическими повреждениями мозга, травмой спинного мозга и др. (Рис. 9.1-1).

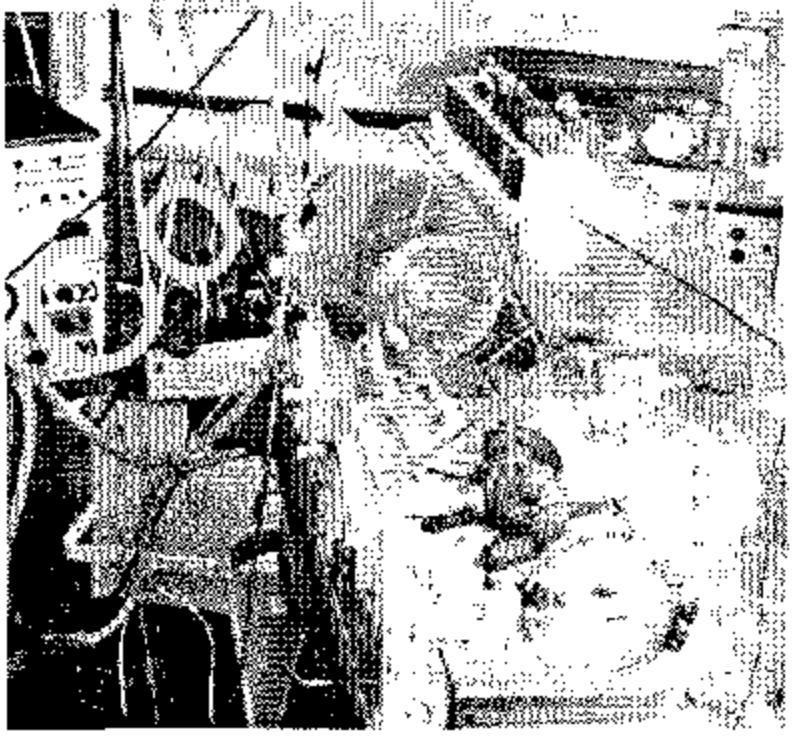


Рис. 9.1-1. Отсутствие спонтанной двигательной активности, атония, арефлексия у глубоко недоношенного ребенка с перивентрикулярной лейкомаляцией.

Спонтанная двигательная активность свойственна не только для доношенных, но и для недоношенных детей. Иногда она может быть снижена за счет плотного пеленания или укутывания. В инкубаторах эти движения совершаются беспрепятственно. У недоношенных детей они имеют несколько иной характер, чем у доношенных новорожденных. Во сне у них нередко возникает двигательное беспокойство в виде судорожного гримасничанья (закатывание глаз вверх, внутрь, вращение их, молниеносная судорога век, искривление углов рта). Недоношенным детям и в меньшей степени зрелым новорожденным свойственны, кроме того, атетоидные движения и тремор рук, подбородка, что следует считать ***физиологичным***. Все эти особенности обусловлены анатомической незрелостью мозга. Двигательные корковые центры и пирамидные пути у них еще не функционируют (см. Главу 1). Спонтанные движения осуществляются за счет паллидума. Позже, когда созревает полосатое тело, оно начинает оказывать тормозящее влияние на паллидум, и спонтанные движения заменяются произвольными. Наличие же атетоидных движений у детей более старшего возраста уже относят к симптомам поражения стриопаллидарной системы.

У здорового новорожденного в состоянии сна конечности находятся в согнутом положении, преобладает группа мышц сгибателей. При пассивном сгибании и разгибании конечностей врач ощущает сопротивление мышц и так называемый феномен отдачи.

Вся сложность оценки общего состояния новорожденного состоит в том, чтобы разграничить между собой физиологические проявления, состояние незрелости и признаки повреждения ЦНС. Среди патологических проявлений, обусловленных вовлечением в болезненный процесс ЦНС, выделяют два принципиально разных синдрома: синдром гипервозбудимости и синдром угнетения ЦНС (8, 9, 10).

- **Синдром гипервозбудимости** нередко имеет разные определения, используется термин «нервный ребенок», «церебральный ребенок» и др. Он относится к детям, которые бывают беспокойны даже без видимых причин. Это проявляется в виде двигательного беспокойства, нередко сочетающегося с непродолжительными миоклоническими подергиваниями, резким «яростным» криком. Эти мышечные подергивания возникают спонтанно или же при звуковых раздражителях. Особенно часто и легко вызывается рефлекс Мороо, клонические подергивания глазных яблок. Изменение положения головы новорожденного в пространстве (вращение, подъем или опускание) приводят к появлению грубого нистагма. Миоклонические движения конечностей повторяются с частотой 6—10 секунд и нередко сочетаются с клонусом стоп или коленной чашечки. Обращает на себя внимание повышенный мышечный тонус конечностей (Рис. 9.1-2, 3, 4), что отражается на позе ребенка. Она свидетельствует об общей скованности. Голова несколько запрокинута назад, глаза открыты, взгляд напряженный, взор фиксирован, наморщен лоб. Мышечная гипертония формирует позу ребенка. Лежа на спине, он держит руки согнутыми в локтях, кисти рук сжаты в кулаки, ноги разогнуты и перекрещены. Феномен отдачи с нижних конечностей бывает очень сильным, разведение ног в тазобедренных суставах затруднено, угол разведения не превышает 45°. При попытке поднять новорожденного за руки, он не меняет позы и руки остаются согнутыми в локтях. Сухожильные рефлексы оказываются повышенными, а при резко выраженной гипертонии не вызываются.



Рис. 9.1-2. Синдром гипервозбудимости у новорожденного ребенка с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

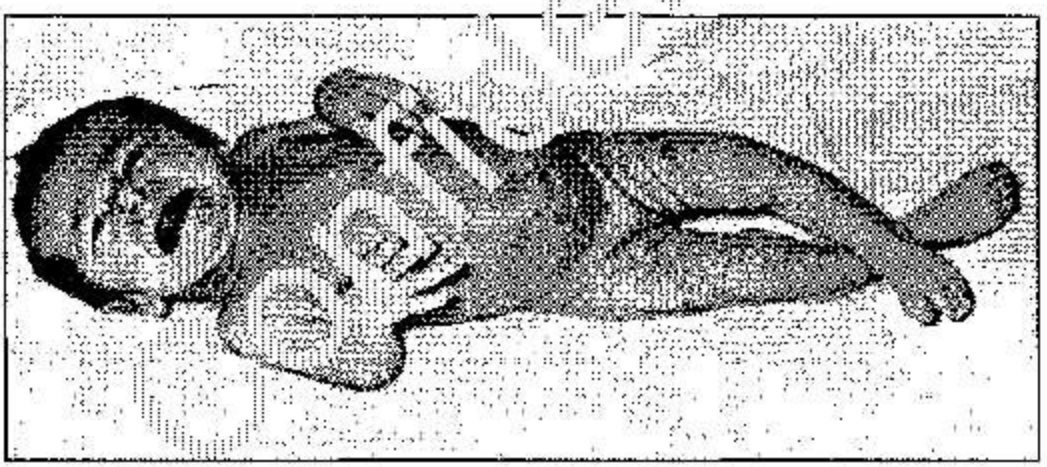


Рис. 9.1-3. Характерная поза новорожденного с синдромом гипервозбудимости.

Помимо гиперкинеза, проявляющегося тремором, атетозом и клонусом, при синдроме гипервозбудимости возможно возникновение судорожных состояний.

Особого внимания заслуживает обнаружение ***гемисиндрома,*** при котором характер двигательной активности конечностей с 2-х сторон неодинаков. При этом довольно трудно бывает установить сторону поражения. Только в процессе более длительного наблюдения за объемом и качеством движений удается определить разницу сторон и пострадавшую сторону. Выявленная асимметрия поначалу расценивается как гемисиндром, возможно транзиторный, но при стойком обнаружении речь может идти о ***гемипарезе.***

- ***Синдром угнетения или апатии*** характеризуется резким снижением спонтанной двигательной активности. Движения редкие, вялые. Физиологичес-



Рис. 9.1-4. Характерное лицо новорожденного с синдромом гипервозбудимости.

кие рефлексы снижены. Рефлекс Моро удается вызвать лишь при повторной стимуляции, но он может быть неполным и быстро истощаемым. Миоклонии наблюдаются редко. Новорожденный лежит с плотно закрытыми глазами и не открывает их даже при резких звуковых раздражителях. Ребенок молчалив, крик редко, крик слабый. Сосательные движения возникают медленно, поисковый рефлекс ослаблен или же отсутствует. Выражена мышечная гипотония, в связи с чем часто застывает в приданных позах. При попытке поднять ребенка за руки не сопротивляется, руки вытягиваются и бессильно обвисают. Феномен отдачи с рук и особенно с ног отсутствует. Разведение ног в тазобедренных суставах происходит без применения силы, причем угол разведения может достигать 160—170°. Сухожильные рефлексы ослаблены или не вызываются. Особенно часто синдром апатии наблюдается при тяжелых аноксических и гипоксически-ишемических поражениях мозга, а также при тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваниях (сепсис, пневмония и др.). При этом его длительность может превышать 1—2 месяца. Угнетение нервной деятельности характерно также при повреждениях спинного мозга, при наследственных заболеваниях, метаболических расстройствах и миопатиях (рис. 9.1-5). Выраженная мышечная гипотония свойственна для таких патологических состояний как синдром Дауна, синдром Прадера-Вилли и др.

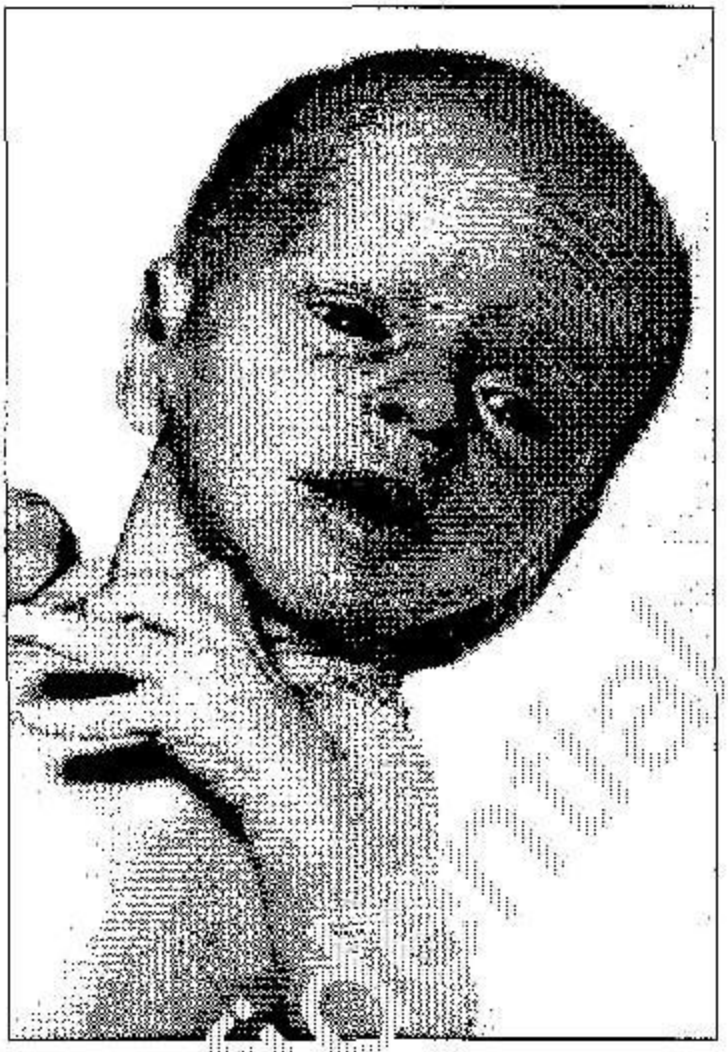


Рис. 9.1-5. Синдром угнетения у новорожденного ребенка с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

Очень важно при наблюдениях за такими новорожденными попытаться выделить непаралитическую и паралитическую мышечную гипотонию, т.к. это в значительной мере определяет диагностическую программу и характер лечебных мероприятий. В паралитической форме всегда присутствует патоневрологический компонент (локальная неврологическая симптоматика, судорожная готовность и пр.). При оценке степени тяжести синдрома угнетения ЦНС нередко используется такая терминология, как летаргия, ступор и кома.

Под термином летаргия подразумевается повышенная сонливость и вялость, когда состояние бодрствования поддерживается с определенными трудностями, но реакция на дискомфорт и болезненные воздействия сохранена. В этих ситуациях, однако, следует иметь в виду, что похожие состояния возможны и у так называемых «ленивых новорожденных» («Floppy baby»). Чаще всего это наблюдается у недоношенных детей и связано с незрелостью их мозга. Имеется определенная зависимость его длительности от массы тела при рождении: чем меньше масса тела, тем значительнее и продолжительнее угнетение нервной деятельности. При отсутствии церебральных повреждений синдром апатии сохраняется не более 2—3 недель (2, 3).

Под ступором подразумевается большая «загруженность» новорожденного, когда его активность проявляется лишь при болевом воздействии в виде гримас и генерализованных движений конечностей.

Под состоянием комы подразумевается полная неподвижность даже при болевой стимуляции.

Другим не менее важным симптомом, который может быть выявлен только при наблюдении, является крик новорожденного.

— ***Крик*** новорожденного имеет разные оттенки (громкий, афоничный, блеющий, яростный и др.) и причины его возникновения различны (Рис.9.1-6):



Рис. 9.1-6. Синдром гипервозбудимости у ребенка с окклюзионной гидроцефалией.

Крик, связанный с дискомфортом	Крик, связанный с болезненным состоянием
— Голодный крик — Крик болевой — Крик при охлаждении, перегреве, при мокрых пеленках, внешнем шуме, ярком свете и др. — Крик при пеленании — Крик одиночества	— Церебральный яростный крик (при повреждениях ЦНС) — Афоничный крик при мышечных дистрофиях — Крик при манипуляциях — Крик при грыже — Крик при кишечной непроходимости — Крик при заболеваниях ушей — Крик при опрелостях и раздражениях кожи — Крик при метеоризме

— ***Цвет кожных покровов.*** У детей первых дней жизни, а иногда и позже, розовый цвет кожи сменяется на пепельно-серый или явно цианотичный. Выделяют два вида цианоза:

— ***Локальный цианоз*** может наблюдаться на лице или ягодицах новорожденного, что может быть связано с типом предлежания (ягодичное, лицевое). В то же время ***акроцианоз*** чаще бывает следствием охлаждения и реже сердечно-сосудистой недостаточности. Причины возникновения перорального цианоза нередко являются следствием поражения ЦНС, пневмонии, пороков сердца и сосудов. Цианоз нижней половины тела характерен при инфантильном типе коарктации аорты.

— ***Генерализованный цианоз*** отмечается при целом ряде патологических состояний: врожденных пороках сердца, гипоксических повреждениях миокарда, респираторных расстройствах, гематологических нарушениях.

Следует при этом иметь в виду, что локализованный цианоз чаще носит доброкачественный характер, а генерализованный, стойкий или приступообразный цианоз чаще всего свидетельствует о патологии и должен вызывать настороженность и выяснение его происхождения.

Таким образом, приступы цианоза обусловлены тремя главными причинами: ***угнетением*** дыхательного центра (незрелость ЦНС, отек мозга и кровоизлияния, дефекты развития, менингит, РДС), ***обструкцией*** дыхательных путей (закупорка рвотными массами, попаданием молока в трахею, вязкой слизью при муковисцидозе, закупорка носовых ходов) и ***сердечными*** состояниями.

— **Желтуха** у новорожденных относится к очень частым аномалиям неонатального периода. В большинстве случаев она является доброкачественной и носит транзиторный характер. В тех ситуациях, где желтуха оказывается ярко выраженной и склонна к прогрессированию, требуется ***срочное*** (!) определение уровня общего и прямого билирубина. Следует выделять из общей массы новорожденных тех детей, у которых имеется ***раннее*** появление желтухи и ***затяжное*** ее течение, высокий уровень билирубина и значительное количество ***конъюгированного билирубина.*** Особое внимание обращается на желтухи, возникающие в первые сутки жизни, т.к. это свидетельствует об ускоренном распаде красных кровяных телец. Усиленный гемолиз вызывает быстрый подъем неконъюгированного билирубина до высоких концентраций и служит главной причиной для ядерной желтухи.

— **Апноэ.** Под этим широко распространенным термином понимается прекращение дыхания на срок не менее 15—30 сек., сопровождающегося уменьшением частоты сердечных сокращений, цианозом и мышечной гипотонией. Так называемое симптоматическое апноэ более всего характерно для детей с очень низкой массой тела. Приступы апноэ у них («apnotic attacks»), возникающие через каждые 20 секунд, наблюдаются при следующих патологических состояниях: при патологии бронхо-легочной системы, закупорке носовых ходов, сердечной недостаточности, сепсисе, метаболических расстройствах (гипогликемия, гипокальциемия, гипонатриемия и др.), а также при гипоксически-ишемических и гипоксически-геморрагических повреждениях головного мозга (и особенно перивентрикулярной лейкомаляции) и судорогах.

— **Затрудненное сосание и глотание** обнаруживается у новорожденных вскоре после рождения. Оно может быть обусловлено тремя главными причинами:

— Наличием больших ***врожденных анатомических аномалий*** (расщеплением мягкого и твердого неба, макроглоссией, микрогнатией, стенозом или атрезией пищевода);

— Наличием ***нейромышечных дефектов*** (недоношенность, церебральные повреждения, бульбарные и супрабульбарные параличи, синдром Мёбиуса, врожденный стридор, мышечная дистрофия, синдром Корнелия де Ланге, синдром Прадера-Вилли и др.);

— Наличием ***острых инфекций*** (стоматит и др.).

— **Рвота** у новорожденных детей может отмечаться при многих патологических состояниях и чаще всего свидетельствует об остроте болезни. Среди наиболее частых и более простых причин рвоты следует назвать раздражение желудка при заглатывании мекония и околоплодных вод. Несколько реже речь идет о мекониальном илиусе (муковисцидоз!), еще реже о болезни Гиршспрунга. Рвота может быть признаком инфекционного заболевания (особенно при менингите), ядерной желтухе, многих метаболических расстройствах (фенилкетонурия, галактоземия, непереносимость лактозы, адреногенитальный синдром), мочеполовых расстройствах и др.

Для нормального новорожденного ребенка после первых 2—5 суток характерно активное сосание, стабилизация массы тела и непродолжительные срыгивания после кормления. В тех же случаях, когда наблюдаются обильные срыгивания, рвота, потеря в массе тела и пр., речь может идти о болезненных состояниях.

Рвота при ядерной желтухе может наступать на 5—9-й дни жизни и сочетаться с такими симптомами, как отказ от груди, явления мышечной спастики, экзофтальм, симптом «заходящего солнца» и судороги.

Рвота при метаболических нарушениях у новорожденных возникает редко, чаще в последующие недели жизни. Основное значение в своевременной диагностике приобретают биохимические исследования крови и мочи (определение ферментов, аминокислот, углеводов и пр.).

Диагноз адреногенитального синдрома у девочек ставится на основании обнаружения вирилизма, увеличения клитора, а также изменения электролитов сыворотки крови, определения прегнантриола и 17-кетостероидов в моче. У новорожденных мальчиков диагноз бывает особенно труден, т.к. увеличение полового члена наблюдается позже. Основное значение приобретают определение электролитов в сыворотке крови и кетостероидов в моче.

9.2. Врожденные особенности строения черепа

Необычная форма черепа у новорожденного ребенка сразу же бросается в глаза при его первичном осмотре и, казалось бы, не представляет особых трудностей в определении возможных причин. Однако существует много вариаций, связанных с разными видами врожденной патологии. Увеличенный размер черепа может отмечаться часто, и в его трактовке нередко приходиться прибегать к дополнительным методам обследования новорожденного.

1. **Макроцефалия** подразумевается в тех случаях, когда окружность головки превышает 90 центилей (36,5 см и более). Выделяют две формы макроцефалии: физиологическую и патологическую.

   - ***Физиологическая макроцефалия*** признается тогда, когда лицевой и мозговой череп находятся в соответствующей физиологической про-

порции и сама форма черепа не изменена, а лишь увеличен его размер. У недоношенных детей макроцефалия объясняется относительной незрелостью и нарушением пропорции между головой и туловищем. Пропорциональность приходит к принятой норме к 12—15 мес жизни, и при этом не выявляется ни неврологических, ни рентгенологических нарушений. Наряду с этим макроцефалия может быть как вариация нормального развития (крупный ребенок) и семейная особенность.

- ***Патологическая макроцефалия*** является признаком таких заболеваний ЦНС, как:

  — ***гидроанэнцефалия***

  — ***гидроцефалия***. При этом следует иметь в виду так называемую пассивную гидроцефалию (Hydrozephalus ex vacuo), которая принципиально отличается от активной формы гидроцефалии. Пассивная гидроцефалия наступает благодаря атрофии тканей головного мозга. При этом уменьшается масса мозга и пространство черепной коробки замещается ликвором. Это отчетливо видно при МРТ, а также при использовании трансиллюминации. Пассивная гидроцефалия не сопровождается резким увеличением черепа и нередко сочетается с микроцефалией.

  — ***Активная гидроцефалия*** возникает в результате повышения внутричерепного давления и сопровождается увеличением черепа и изменением его формы. У таких новорожденных «балконный» (высокий, нависающий) лоб, деформированные глазные орбиты, зияющие черепные швы, выбухающий большой родничок, усиленный венозный рисунок на коже в области висков и переносицы, симптом «заходящего солнца». Увеличение мозговых желудочков определяется даже при использовании такого простого и доступного метода как трансиллюминация. При этом выделяют два варианта активной гидроцефалии: сообщающаяся и окклюзионная гидроцефалия (Рис. 9.2-1a, в, с). При сообщающейся гидроцефалии нет препятствий току ликвора из системы желудочков мозга в субарахноидальные пространства. Накопление жидкости и повышение внутричерепного давления связано с гиперсекрецией или же с нарушением резорбции. Окклюзионная гидроцефалия обусловлена закупоркой путей оттока ликвора. (11). Окклюзия может возникнуть на пути тока ликвора в различных частях: в одном из отверстий Монро, в полости III желудочка, в сильвиевом водопроводе, в отверстиях Люшка и Мажанди, в базальных цистернах, в субарахноидальных пространствах.

К числу наиболее распространенных врожденных пороков развития мозга, сопровождающихся гидроцефалией, относят синдром Арнольда-Киари, стеноз и полное заращение сильвиева водопровода, синдром Денди-Уокера, гидроцефалия при миелоцеле, менинго-миелоцеле, энцефалоцеле и др.

2. **Микроцефалия** диагностируется тогда, когда окружность черепа находится в границах до 10 центилей (33,2 см). Выделяются две формы: физиологическая и патологическая микроцефалия. Так называемая физиологическая микроцефалия или семейная микрокрания (характерная и для других членов семьи) не сопровождается неврологическими расстройствами, индекс психофизического развития не изменен.



Рис. 9.2-1. Различные варианты гидроцефалии *(по M. Harti, 1986).*

а — сообщающаяся гидроцефалия,
в — окклюзионная гидроцефалия,
с — гидроцефалия ex vacuo в сочетании с микроцефалией.

Патологическая микроцефалия является спутником многих врожденных синдромов и сопровождается уменьшением массы головного мозга и нередко рядом пороков его развития (макро- и микрогирия, лисэнцефалия, агенезия мозолистого тела, гетеротопии и пр.) Особенно страдают лобные и височные доли. Базальные ганглии по сравнению с корой мозга представляются более развитыми. Уменьшенными нередко оказываются зрительный бугор, ствол мозга, мозжечок и пирамиды. Внешний вид ребенка характерен: преобладает лицевая часть черепа, голова сужается кверху, лоб низкий, выступают надбровные дуги, уши большие и оттопыренные, нёбо высокое и узкое. Особенно часто микроцефалия наблюдается при врожденных синдромах, например, при синдроме Секкеля и др.

3. **Краниостенозы** или краниосиностозы относятся к большой группе врожденных пороков, обусловленных преждевременным окостенением одного или нескольких швов черепа, нередко сочетающиеся с другими костными, соматическими и неврологическими дефектами. Частота рождения детей с краниостенозом составляет 1:2000—4000 новорожденных. В большинстве случаев краниостенозы входят в симптомокомплекс каких-либо врожденных синдромов. В 1/3 случаев они наблюдаются в сочетанных формах эмбриопатий. Преждевременное окостенение швов черепа приводят к задержке развития головного мозга, что проявляется умственной и физической недостаточностью. При электроэнцефалографическом исследовании отмечаются нарушения биоэлектрической активности корковых структур головного мозга (отсутствие альфа-ритма, очаги эпиактивности).

Как известно, при рождении кости черепа еще разделены, хотя и могут плотно прилегать друг к другу в некоторых местах. Передний и задний роднички хорошо выражены. К 5—6 месяцам жизни границы между костями приобретают зубчатый рисунок, но срастания между костями нет, так что их рост продолжается. Полное срастание швов происходит только у взрослых. Передний родничок закрывается у ребенка между 1 и 2 годами, а задний — к 2—3 месяцам жизни (11).

При краниостенозе швы между костями закрываются еще до рождения или же в первые месяцы жизни, и на рентгенограммах их обнаружить не удается. Преждевременное сращение костей приводит к искаженной форме головы и часто к ***внутричерепной гипертензии***. Рост черепа останавливается в направлении, перпендикулярном к закрывающемуся шву. Поэтому, если, например, закрывается коронарный шов, череп не растет в передне-заднем направлении; если происходит преждевременное срастание сагиттального шва, останавливается рост черепа во фронтальной плоскости, так что создается впечатление сдавления его с боков.

В связи с этим при краниостенозе выделяют несколько вариантов изменения формы головы (Рис. 9.2-2):

- **Скафоцефалия** (Skaphozephalus) или ладьеобразная голова обусловлена преждевременным сращением в области сагиттального шва. Передне-задний размер черепа увеличен, голова сплющена с боков.
- **Брахицефалия** (Brachyzephalus) или короткая голова, при которой синостоз затрагивает коронарный и ламбдовидный швы. Увеличение размеров черепа происходит в поперечном диаметре (например, при синдроме Аперта и синдроме Крузона).
- **Оксицефалия** (Oxyzephalus) или острая голова, при которой сращение наступает в сагиттальном и коронарном швах, иногда и в ламбдовид-

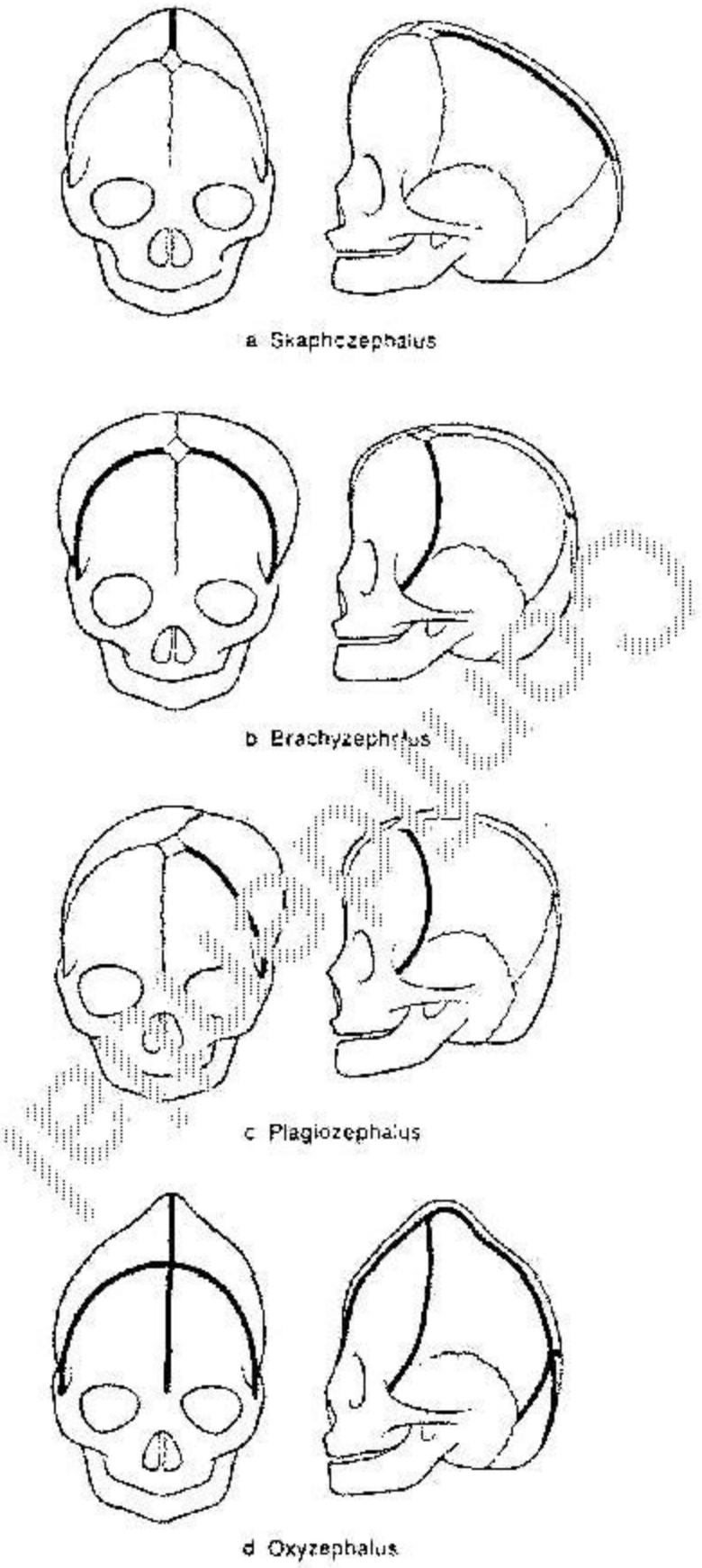


Рис. 9.2-2. Различные формы краниостеноза (по M.Hartl, 1986)

a — скафоцефалия
b — брахицефалия
c — плагиоцефалия
d — оксицефалия

ном. В связи с чем череп не может увеличиваться как в передне-заднем, так и в поперечном направлениях. Он растет вверх и вперед — в области переднего родничка. При этой форме всегда наступает задержка развития.

- **Плагиоцефалия** (Plagiozephalus) или косая голова, является результатом несимметричного сращения, например, одной стороны коронарного шва. Кроме того, следует иметь в виду, что такая форма черепа может образовываться при преимущественном лежании на одной стороне. Особенно часто такая деформация наступает при витамин Д-дефицитном рахите.
- **Тригоноцефалия** (Trigonozephalie) или треугольная голова может быть обусловлена первичным синостозом между частями лобной кости. В результате этого в области лба образуется треугольное выпячивание.
- **Туррицефалия** (Turrizephalus) или башенный череп, который особенно часто наблюдается при тяжелой гемолитической анемии.

Причины преждевременного сращения костей черепа до сих пор остаются неясными. В качестве гипотезы высказывается предположение о нарушениях гормонального и минерального обменов.

Диагноз краниостеноза ставится при рождении. В зависимости от того, возникает или нет застой в полости черепа, различают компенсированные и декомпенсированные формы заболевания. При компенсированных формах, несмотря на деформированный череп, самочувствие ребенка не страдает и локальная неврологическая симптоматика отсутствует. В стадии декомпенсации внутричерепная гипертензия обуславливает тяжесть неврологических расстройств (задержка развития, застойные соски на глазном дне, судорожные состояния).

Единственным методом лечения является хирургический. Оптимальный возраст для хирургической коррекции — 5—18 месяцы жизни. Лечение направлено на создание нормальных анатомических соотношений свода черепа и верхней зоны лица, а также на увеличение объема черепной коробки. Для пластики черепа с успехом используется эмбриональная костная ткань. Косметический эффект при этом может быть достигнут в 80% случаев. Наибольшей проблемой остаются рецидивы краниостеноза. Одним из маркеров риска рецидива является повышенный уровень остеокальцина.

Среди группы краниостенозов особо выделяют три врожденных синдрома — синдром Крузона, синдром Карпентера и синдром Апера. Фенотип этих больных настолько своеобразен, что предположительный диагноз может быть поставлен лишь по их внешнему виду.

- **Синдром Крузона** характеризуется своеобразной формой черепа и лица. В результате преждевременного сращения коронарного шва, а также шва между os maxillae и os zygomaticum, на лицевом черепе возникает широкое лицо, далеко расположенные друг от друга глазные яблоки и экзофтальм.
- **Синдром Апера** также имеет своеобразную форму черепа, который оказывается плоским сзади и выступающим вперед, удлинен в вертикальном, укорочен в передне-заднем направлении и расширен. Нёбо узкое и высокое, аномалии конечностей.
- **Синдром Карпентера** характерен наличием акроцефалии, при которой череп оказывается несимметрично вытянутым вверх. Эта форма че-



Рис. 9.2-3. Кефалгематома у ребенка с родовой травмой.

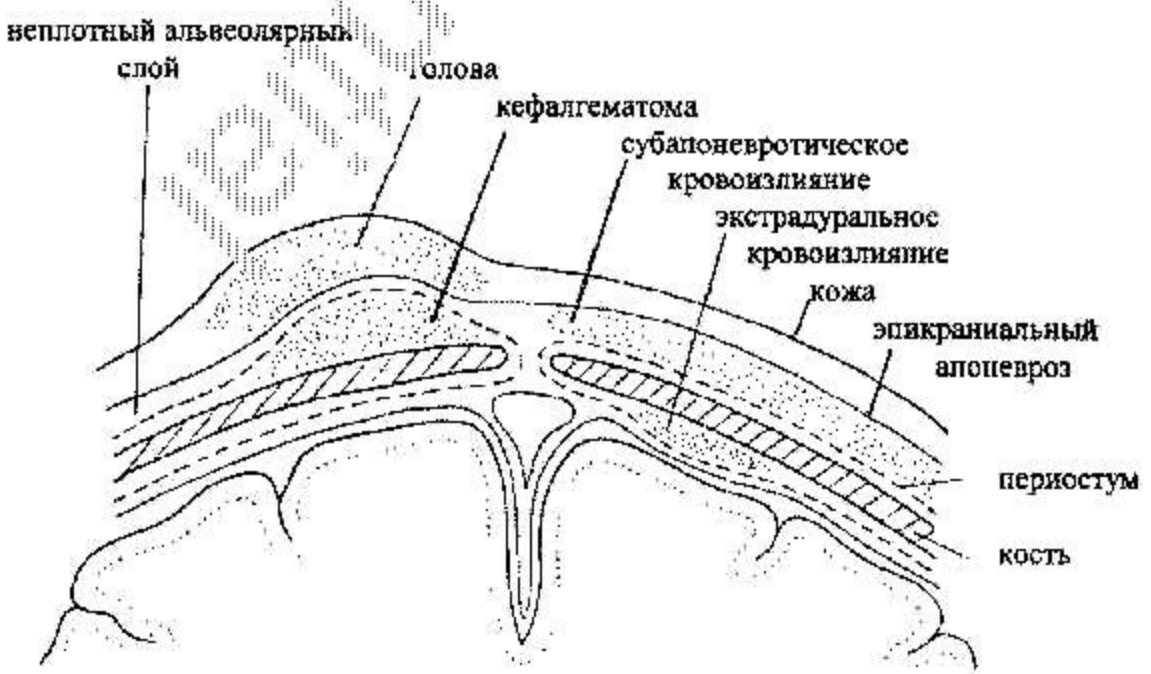


Рис. 9.2-4. Различные типы повреждений скальпа и черепа ***(по Wigglesworth, 1979).***

репа сочетается с плоским переносьем, гипертелоризмом, эпикантом, гипоплазией нижней челюсти, синдактилией пальцев рук и ног.

4. **Кефалогематома** относится к родовым повреждениям костей черепа. Чаще всего это происходит при его сдавлениях. Обычно негрубые повреждения черепных костей, не сопровождающиеся травмой мозговой ткани, не приводят к неврологическим расстройствам. В тех же случаях, когда при переломе сдавливается мозг новорожденного, могут возникать разнообразные неврологические расстройства. Кефалогематома, представляющая собой гематому (Рис. 9.2-3), располагается под надкостницей одной или обеих теменных костей, реже в области (12) затылочной кости. Чаще всего она наступает при тазовом предлежании плода. Кефалогематома имеет вид опухоли с хорошо выраженной флюктуацией, никогда не переходящей границ пораженной кости и отграниченной костным валиком. Диагноз кефалогематомы бывает не труден, однако мелкие кефалгематомы распознаются только на аутопсиях. Течение кефалогематомы обычно доброкачественное, она не требует специального лечения и подвергается обратному развитию в течение 3—8 недель. Однако при повторных кровотечениях и увеличении ее размеров (Рис. 9.2-4) рекомендуется наложение давящей повязки и назначение или продление лечения препаратами, повышающими свертывающие свойства крови. В случаях опасности инфицирования кефалогематомы (при повреждении кожных покровов и пр. или появлении местных изменений) необходимо назначение антибиотиков. Хирургическое вмешательство происходит лишь при нагноении кровяной опухоли. Пункция производится в условиях строгой асептики.

Следует иметь в виду, что при затруднительных родах, связанных с необходимостью ротации, кефалогематома может сочетаться с субапоневротическими кровоизлияниями и линейным переломом черепной кости (экстрадуральная геморрагия, чаще в теменной области).

9.3. Нарушения черепно-мозговой иннервации

При осмотре новорожденного ребенка врач, не прибегая к специальным методам исследования, может обнаружить целый ряд отклонений, выявление которых позволяет предположить возможный характер заболевания.

О врожденной или наследственной патологии свидетельствуют следующие аномалии:

- ***Анофтальмия*** — врожденный порок развития, обычно сочетающийся с аплазией переднего мозга и микрофтальмией другого глаза.
- ***Микрофтальмия*** нередко сочетается со слепотой, колобомой сосудистой оболочки глазного яблока, с катарактой и косоглазием. Обнаруживается при синдроме трисомии 13, синдроме Съёргена, синдроме Лоу и при целом ряде вирусных эмбриопатий (токсоплазмоз).
- ***Макрофтальмия*** (или буфтальмоз) относится к врожденной патологии, обусловленной неполной дифференциацией угла камеры глаза и недостаточностью слезного канала, в результате чего резко возрастает внутриглазное давление (глаукома).
- ***Экзофтальм у недоношенных детей может расцениваться как норма. Особенно*** часто встречается при врожденной патологии: болезнь Крузона, син-

дром Аперта, акроцефалосиндактилия. Экзофтальм обнаруживается при гидроцефалии и сочетается с симптомом «заходящего солнца». Возможен и при тромбозе кавернозного синуса (менингит, мозговой абсцесс), опухолях головного мозга и краниостенозе.

- ***Нистагм.*** Под нистагмом подразумеваются спонтанные движения глазных яблок, имеющие медленный и быстрый компоненты. Выделяют два типа нистагма: маятникообразный и толчкообразный, а также горизонтальный, вертикальный и рототорный. Маятникообразный нистагм обнаруживается при альбинизме, слепоте и ретролентальной фиброплазии. Толчкообразный нистагм (медленная горизонтальная фаза и быстрый возврат) может быть как физиологический (установочный и оптокинетический), так и патологический (при токсическом воздействии барбитуратов, воспалениях лабиринта, травме, кровоизлияниях в область лабиринта, опухолях и базальном менингите).
- ***Косоглазие*** возникает при поражениях n.oculomotorius, n.trochlearis и n.abducens. При поражениях III пары черепно-мозговых нервов наблюдается расходящееся косоглазие, а также птоз, мидриаз, экзофтальм, анизокория и нистагм. Чаще всего это обусловлено гипоксически-геморрагическими повреждениями головного мозга с вовлечением ствола мозга и отдельных ядер. При повреждениях IV пары (изолированное поражение бывает редко) отмечается нерезкое сходящееся косоглазие при взгляде вниз. При вовлечении в патологический процесс VI пары черепно-мозговых нервов может возникать расходящееся косоглазие.

При повреждениях черепно-мозговой иннервации у новорожденных помимо глазных симптомов могут обнаруживаться и другие нарушения:

- ***Парез лицевого нерва*** (VII пара, n.facialis), который особенно заметен при плаче ребенка. Парез может быть следствием внутриматочного сдавления области лицевого нерва, повреждения веточки нерва (например, при щипцовых родах), ядерной дегенерации и наследственном недоразвитии (синдром Мёбиуса). При травматическом воздействии в патологический процесс вовлекается нижняя и верхняя ветви лицевого нерва, нередко сочетание с переломом височной кости.
- ***Птоз*** относительно редкая патология, чаще всего обнаруживается при врожденных и наследственных заболеваниях: синдром Мёбиуса, паралич глазодвигательного нерва, миастения гравис, синдром Горнера, дистрофическая офтальмоплегия и др.
- ***Нарушения слуха*** (VIII пара, n.vestibulocochlearis) нередко связаны с нарушениями внутриутробного развития плода и обусловлены действием различных вредных факторов в период формирования органа слуха. Первые впечатления о снижении или отсутствии слуха у новорожденных могут стать очевидными на основе косвенных признаков, получивших название психоакустических. Наблюдение за характером безусловных ориентировочных реакций позволяет обнаружить такие реакции на звуковой раздражитель, как сужение зрачка, изменения ритма и частоты дыхания, ритма и частоты сердечных сокращений, глазо-двигательных реакций, сосательного рефлекса, спонтанного рефлекса Моро, поворота головы в сторону звука, пробуждения от сна или замирания в период бодрствования, гримасничанья, появления двигательной активности и др. Возникновение тугоухости может быть связано с гипербилирубинемией, метаболическими расстрой-

ствами, нарушениями мозгового кровообращенияи и кровоизлияниями в мозг, с воздействием лекарственных препаратов, с внутриутробными инфекциями и пр.

N.B. Таким образом, в процессе наблюдения за новорожденным ребенком врачом без использования каких-либо специальных средств может быть получена весьма полезная информация. Она позволяет не только выявить у ребенка те или иные отклонения, но и по характеру обнаруженных симптомов определить перечень возможных патологических состояний и наметить программу диагностических и лечебных мероприятий.

Особого внимания заслуживают дети, рожденные больными матерями, у которых беременность и роды протекали с осложнениями, а акушерский анамнез отягощен. Следует иметь в виду, что сама недоношенность свидетельствует о неблагополучии внутриутробного развития, а чрезвычайно низкая масса тела при рождении нередко сочетается с врожденной и наследственной патологией, церебральными расстройствами и внутриутробной инфекцией. При этом патогенетические механизмы, приводящие к перинатальным заболеваниям нервной системы сводятся к метаболическим (гипоксия, ацидоз, гипогликемия и др.), циркуляторным (стаз, ишемия и др.), механическим (травма) и инфекционным воздействиям. В клинической практике чаще всего имеется комбинация этих повреждающих влияний.

9.4. Мышечная гипотония

При определении мышечного тонуса у доношенного новорожденного за норму принимают преобладание в конечностях тонуса сгибателей, а в шее — тонуса разгибателей. Верхние конечности обычно бывают согнуты и приведены к груди, нижние согнуты и подтянуты. При перекрещивании верхних конечностей вокруг шеи локти не соприкасаются, а пассивную экстензию в локтевых и коленных суставах нельзя довести до прямого угла. Стопу можно согнуть тыльной частью до голени. В положении ребенка на животе повышенный тонус экстензоров туловища проявляется в том, что ягодицы новорожденного находятся выше, чем голова, и позвоночник изгибается дугой. При горизонтальном положении (на руке исследователя) тонус экстензоров проявляется лишь попыткой ребенка поднять голову или разогнуть шею.

У недоношенных детей тонус сгибателей несколько ниже, чем у доношенных. О мышечной гипотонии речь может идти в тех случаях, когда тонус одинаково снижен как в нижних, так и в верхних конечностях, что расценивается как ***гипотонический тетрапарез***. Кроме того, существуют такие состояния, при которых гипотония обнаруживается лишь в некоторых мышечных группах. При этом сниженный тонус преобладает в проксимальных или дистальных отделах, в конечностях или в туловище, только в верхних или нижних конечностях, только в одной или обеих гомолатеральных конечностях — ***«тонический гемисиндром»***.

Давая оценку общего состояния такого новорожденного, предпочитают термин «вялый» ребенок. В это понятие входит характерная ***«лягушачья»*** поза — в положении лежа на спине конечности разогнуты и отведены, а голова ротирована. В отличии от нормы при перекресте рук вокруг шеи локти соприкасаются. Ноги, согнутые в коленных суставах, можно довести до ушей или же голову при наклоне туловища вперед можно положить между колен (феномен ***«складного***

ножа»). При этом важно выяснить, является ли мышечная гипотония ***генерализованной*** или же она носит ***локальный*** характер (13).

Дифференциальный диагноз предусматривает разграничение между собой нескольких групп заболеваний, в симптомокомплекс которых входит мышечная гипотония. Особо выделяют следующие группы:

- Церебральная гипотония;
- Гипотония при повреждениях спинного мозга;
- Гипотония при болезнях двигательного нейрона;
- Гипотония при болезнях нейро-мышечной трансмиссии;
- Гипотония при миопатиях;
- Гипотония при мышечной дистрофии;
- Гипотония при метаболических миопатиях.

1. Церебральная гипотония

Из всех известных форм гипотонии церебральная гипотония в большинстве случаев (> 90%) наблюдается у новорожденных. При этом не возникает каких-либо сложных проблем в ее диагностике и интерпретации, т.к. весьма информативны истории болезни с описанием беременности и родов у матерей, данные о состоянии новорожденных и результаты лабораторных исследований (нейросонография, допплерометрия, компьютерная томография и пр.). Однако по степени трудности интерпретации следует выделить две принципиально разные группы церебральной гипотонии: церебральную гипотонию с острой и хронической энцефалопатией.

Церебральная гипотония с острой энцефалопатией

Мышечная гипотония является постоянным спутником острой энцефалопатии как у детей, так и у взрослых. В основе нарушений, возникающих при острой энцефалопатии, лежат генерализованные церебральные дисфункции в виде отека и набухания мозга, явлений воспаления и/или кровоизлияния. При этом помимо гипотонии могут возникать и судорожные состояния. В острой фазе у новорожденных сухожильные рефлексы и рефлекс Моро оказываются угнетенными и вызываются с трудом. Однако, как только несколько улучшается состояние новорожденного, постепенно восстанавливается мышечный тонус, начинают вызываться сухожильные рефлексы и рефлекс Моро. Исход церебральной гипотонии, возникшей в острой фазе энцефалопатии, может быть различен. У ряда детей происходит стойкая нормализация мышечного тонуса и в последующем не наблюдается каких-либо его изменений. В связи с этим в оценке этих состояний используется термин доброкачественная врожденная гипотония («benign congenital hypotonica»). В то же время для другой части детей существует повышенный риск возникновения целого ряда психоневрологических расстройств (умственная отсталость, тугоухость и др.), хотя мышечный тонус восстанавливается в полном объеме.

Церебральная гипотония при хронической энцефалопатии

В отличие от острой энцефалопатии, когда отсутствуют такие грозные симптомы как отек и набухание мозга, воспаление или кровоизлияния, при хро-

нической энцефалопатии, по-существу, речь идет о ***церебральном дисгенезе.*** При этом основные трудности, возникающие перед врачом, состоят не в обнаружении мышечной гипотонии, а в диагностике тех патологических состояний, при которых гипотония входит в симптомокомплекс. Сложность ситуации состоит также и в том, что многие заболевания этой группы встречаются крайне редко в популяции новорожденных и потому оказываются незнакомыми для исследователя. Более того, для достоверной диагностики нередко требуется использование специальных и не всегда доступных методов. В основе этих заболеваний могут лежать как известные, так и неизвестные вредные факторы окружающей среды, хромосомные, генные дефекты и связанные с ними метаболические расстройства. К этой группе заболеваний могут быть отнесены: ***хромосомные болезни***, сопровождающиеся различными пороками развития и чаще всего ЦНС, при которых, как правило, обнаруживается триада симптомов: задержка внутриутробного развития, мышечная гипотония, аномалии лица, черепа, конечностей и др. Мышечная гипотония выявляется сразу же после рождения и объясняется церебральным дисгенезом, что подтверждается при КТ головного мозга (14).

Синдром Прадера-Гил[illegible]

(Малая масса тела, слабый крик, выр[illegible]ен[illegible] мышечная гипотония, отсутствие сухожильных рефлексов, тру[illegible]ности вскармливания, гипоплазия полового члена).

Врожденное заболевание (15) наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Довольно часто обнаруживаются хромосомные аномалии в виде делеции и транслокации 15 хромосомы или аномалии У-хромосомы. Основные признаки заболевания выявляются сразу после рождения в виде сниженной массы тела, слабого крика, грубой мышечной гипотонии, отсутствия или резкого понижения сухожильных рефлексов, трудностей вскармливания из-за плохого сосания, гипоплазии полового члена и мошонки, крипторхизма. Нередко у новорожденных определяются такие малые аномалии развития как клинодактилия, синдактилия, высокое небо, недоразвитие ушных раковин и др. В процессе дифференциальной диагностики следует принимать во внимание весьма характерные сведения из акушерского анамнеза. У 75% беременных женщин отмечается сниженная двигательная активность плода и в 40% случаев возникновение тазового предлежания. Это связывается с выраженной мышечной гипотонией плода и трудностями вращательных движений, а также с врожденным вывихом бедра (10%) и косолапостью (6%). В случае выживания эти дети в последующем страдают глубокой умственной отсталостью, ожирением, сахарным диабетом и недоразвитием вторичных половых признаков.

Синдром Целльвегера или цереброгепаторенальный синдром

(Множественные пороки развития головного мозга, печени, почек, артрогрипоз, мышечная гипотония).

Врожденное заболевание, молекулярный дефект которого до сих пор неизвестен. Клиническая картина болезни свидетельствует о заинтересованности многих органов и систем. У новорожденного обнаруживаются множественные аномалии развития. Тяжелая мышечная гипотония сочетается с явлениями арт-

рогрипоза (ограниченное разгибание пальцев и сгибание в коленном и голеностопном суставах). Голова имеет грушевидную форму, большой родничок, черепные швы широко открыты, микрогнатия, высокое небо и уплощенная переносица (16). При КТ выявляются множественные церебральные уродства (гипоплазия обонятельных зон мозга, полимикрогирия, пахигирия, дилатация желудочков мозга). Наряду с этим тяжело повреждается печень и почки. Диагностируется вторичный билиарный цирроз с накоплением железа и поликистоз почек. Дети умирают в раннем возрасте. На секции множественные субкапсулярные кисты почек, отложение гемосидерина в печени. Поражения мозга главным образом локализуются в височных долях, уменьшается количество белого вещества и образуется множество кист. Для синдрома характерны биохимические нарушения, которые проявляются неспецифической аминоацидурией, увеличением сывороточного железа и меди, изменением синтеза желчных кислот, пипеколиковой ацидурией и накоплением в тканях глаза жирных кислот с очень длинной цепью. Дифференциальный диагноз проводится с адренолейкодистрофией. Смерть наступает от аспирации, желудочно-кишечных нарушений или недостаточности печени.

Неонатальная адренолейкодистрофия

(Аномалии лица, гепатомегалия, пигментный ретинит, мышечная гипотония).

Врожденное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, фенотипически сходное с синдромом Цельвегера. Сразу же после рождения у ребенка обнаруживается выраженная мышечная гипотония, однако сухожильные рефлексы вызываются. Возможны лицевые аномалии, гепатомегалия и пигментный ретинит. Для заболевания характерно быстро прогрессирующая неврологическая патология (судороги, слепота, задержка психомоторного развития, спастика). Диагноз основывается на определении сниженной адреналовой функции и увеличении в плазме концентрации жирных кислот с очень длинной цепью, повышенного уровня фитановой кислоты и тригидроксикопростаниковой кислоты. Эффективного лечения не существует (17).

Среди генетических дефектов, входящих в группу церебральной гипотонии с хронической энцефалопатией, входят две особо выделяемые нозологические формы:

Семейная дисавтономия или синдром Райли-Дея

(Аспирация мекония, затрудненное глотание, перинатальная асфиксия, гипотония, отсутствие сухожильных рефлексов, снижение болевой чувствительности, судороги).

Заболевание связывают с генетическим дефектом, имеющим аутосомно-рецессивный тип наследования и обнаруживают у детей евреев Ашкенази. Клиническая картина болезни формируется в детстве. Для новорожденных с этим синдромом свойственны аспирация мекония, затрудненное глотание, низкая оценка по шкале Апгар, перинатальная асфиксия. Одним из неврологических симптомов является мышечная ***гипотония***, сочетающаяся со слабыми или полностью отсутствующими сухожильными рефлексами. Наряду с этим возможно снижение болевой чувствительности, пароксизмальные подъемы температуры,

судороги, отсутствие грибовидных сосков на языке. В плазме крови повышена концентрация эпинефрина и норэпинефрина, увеличена экскреция с мочой гомованилиновой кислоты. При патологоанатомическом исследовании обнаруживаются очаги фокальной демиелинизации задних корешков и задних столбов спинного мозга, дегенеративные изменения в гипоталамической области и ретикулярной формации ствола, симпатических ганглиях (18). Высказывается предположение, что в основе синдрома — дезинтеграция функций вегетативной нервной системы. В диагностике используется пилокарпиновая или гистаминовая проба. Нанесение 1 капли 0,0625% раствора пилокарпина в конъюнктивальный мешок глаза в норме не влияет на зрачок. В то же время такая же доза пилокарпина у больного с синдромом Райли-Дея вызывает сокращение зрачка.

Окулоцеброренальный синдром (синдром Лоу)

(Глазные аномалии, приступы дегидратации, патология почек, мышечная гипотония, гипо- или арефлексия).

Врожденное заболевание с рецессивным типом наследования, сцепленного с Х-хромосомой. Заболевание проявляется с рождения выраженной мышечной ***гипотонией***, гипо- или арефлексией, приступами дегидратации, катарактой, врожденной глаукомой, микрофакией, вторичным помутнением роговицы, крипторхизмом. Наряду с этим в патологический процесс вовлечены почки. В результате нарушения функции почечных канальцев постоянно обнаруживается метаболический ацидоз, в моче — аминоацидурия, глюкозурия, протеинурия, высокое содержание пировиноградной кислоты. Часть детей умирает в раннем детстве, у оставшихся в живых наблюдается умственная отсталость и слепота.

При аутопсии в тканях мозга обнаруживается пролиферация сосудистого эндотелия, вакуолизация клеток лежащих под мягкой мозговой оболочкой, и аномалии слоистости коры. В почках находят деструкцию тубулярного эпителия, интерстициальный фиброз и гиалиновые клубочков (19).

2. Гипотония при повреждениях спинного мозга

3. Гипотония при болезнях двигательного нейрона

Болезни двигательного нейрона представляют собой гетерогенную группу заболеваний, обычно генетической природы и обусловлены дегенерацией клеток переднего рога в спинном мозгу и двигательных ядер в стволе мозга. Некоторые из них бывают крайне локализованы по своему поражению (напр., болезнь Мёбиуса и врожденная цервикальная спинальная атрофия), другие носят генерализованный характер. Наиболее известным заболеванием в этой группе является инфантильная спинальная мышечная дистрофия (болезнь Верднига-Гоффмана).

Инфантильная спинальная и мышечная атрофия или болезнь Верднига-Гоффмана

(Слабое шевеление плода, мышечная гипотония, отсутствие сухожильных рефлексов, малоподвижность, слабый крик, бульбарные расстройства, респираторная недостаточность).

Частота заболевания составляет 7 на 100 000 новорожденных. Обычно принято выделять два клинических синдрома. Один из них (острая форма) манифе-

стируется сразу же после рождения или в течение первых 6 месяцев, приводя к смерти в пределах 1 года. Другой обнаруживается у ребенка в возрасте 3-х месяцев (хроническая форма), прогрессирует более медленно. Таким образом, подтверждается общее правило: чем раньше начинается наследственное заболевание, тем тяжелее оно протекает (20).

При острой инфантильной спинальной мышечной атрофии (ОИСМА) заболевание формируется уже в антенатальном периоде. Об этом свидетельствует то, что матери обычно отмечают слабое шевеление плода и то, что дети рождаются с вялыми парезами. Уже при первом купании новорожденного родители отмечают его необычную позу. Вместо преобладания мышц-сгибателей и согнутого положения конечностей, а также активных движений, новорожденный как бы обвисает на руке матери и остается малоподвижным. При обследовании на первый план выступает резко выраженная гипотония и отсутствие сухожильных рефлексов. Лежа на спине, ребенок остается неподвижным, ноги вытянуты, стопы отвисают. Вторым характерным признаком является очень слабый крик. Это объясняется слабым вдохом и выдохом, а также бульбарными расстройствами. Очень рано формируются контрактуры и деформации скелета. На 2—3 месяце жизни наступает западение или выбухание грудины («куриная» или воронкообразная грудь). Дети не держат голову, не сидят, не опираются на ноги. Помимо бульбарных расстройств присоединяются и дыхательные нарушения. Они связаны со слабостью дыхательных мышц и кашлевого толчка, которые создают условия для возникновения пневмонии и бронхолегочного процесса. У никогда не ходивших детей выявляется характерная форма стопы.

При хронической инфантильной спинальной мышечной атрофии, наступающей в более поздние сроки (1,5—2 лет), когда дети уже ходят и бегают, течение заболевания носит вялый характер. Движения замедленны, неуверенны, походка «заводной куклы». Обнаруживаются фасцикулярные подергивания, фибрилляции и гнездная атрофия мышц языка, мелкий тремор рук. Постепенно дети к 7—11 годам жизни превращаются в тяжелых инвалидов.

В основе заболевания лежит гибель двигательных клеток в передних рогах спинного мозга. Количество их оказывается резко уменьшенным, вплоть до полного исчезновения и замещения глией. Такие изменения обнаруживают по всей длине спинного мозга, но отчетливая грубая картина атрофии выявляется в шейном и поясничном утолщении.

Аналогичные изменения находят в двигательных ядрах продолговатого мозга и варолиева моста. При этом чаще всего поражаются моторные порции ядер черепно-мозговых нервов (V, VI, VII, IX, X, XI, XII). В передних корешках и двигательных нервах обнаруживают демиелинизацию и распад аксона. В мионевральных синапсах отсутствуют нормальные моторные бляшки и ветвления терминального волокна. Изменения со стороны мышц, выявляемые клинически и с помощью ЭМГ (снижение частоты разрядов при произвольных сокращениях, «ритм частокола», увеличение длительности и амплитуды моторных разрядов), на секции подтверждаются грубой неврогенной и «пучковой» атрофией. Пучки атрофированных мышечных волокон чередуются с участками сохранных волокон.

При постановке диагноза принимается во внимание аутосомно-рецессивный тип наследования, раннее начало, прогредиентное течение, наличие вялых распространенных параличей и парезов при сохранной функции тазовых органов.

Дифференциальный диагноз проводится с полиомиелитом и с родовой травмой спинного мозга. Однако при полиомиелите парезы не симметричны и менее распространены. При родовой травме с повреждением спинного мозга нет строгой системности и симметричности, свойственной болезни Верднига-Гоффмана.

Инфантильная нейрональная дегенерация

(Мышечная гипотония, арефлексия, диспноэ, слабый крик, бульбарные расстройства).

Это заболевание принято описывать как инфантильную спинальную мышечную атрофию, сочетающуюся с дегенеративными изменениями в мозжечке и таламусе (21). Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, в наблюдавшихся семьях выявлялись два и более пораженных братьев и сестер. В клинической картине на первый план выступает гипотония и арефлексия, диспноэ, слабый крик, затрудненное сосание и глотание. Если симптомы болезни обнаруживаются с рождения, смерть наступает в пределах 5 мес. На секции обнаруживаются такие же изменения как и при болезни Верднига-Гоффмана с дегенерацией столбов Кларка, кортикоспинального тракта и спиноталамического тракта спинного мозга, клеток Пуркинье и зубчатого ядра мозжечка, вентрально-латеральных ядер таламуса.

Нейрогенный артрогрипоз

(Бульбарные расстройства, мышечная гипотония, гипо- или арефлексия, артрогрипоз).

Термин нейрогенный артрогрипоз подразумевает сочетание артрогрипоза с инфантильной спинальной мышечной атрофией, обусловленной первичной дегенерацией клеток передних рогов спинного мозга, передних корешков и/или периферических нервов. Большинство описанных случаев спорадически возникшие. Тем не менее считается, что в этом редком заболевании участвует и генетический компонент. Высказывается предположение о возможности аутосомно-рецессивного или аутосомно-доминантного типа наследования, а также связанных с Х-хромосомой (22, 23, 24). В клинической картине у новорожденных респираторные расстройства, трудности сосания и глотания (аспирация). Возможна общая слабость и деформация суставов рук и ног, ограничивающая движения.

Сухожильные рефлексы снижены или отсутствуют. На ЭМГ выявляются изменения, связанные с денервацией. Мышечная гистология демонстрирует сохранение фасцикулярной архитектуры волокон с увеличением соединительной и жировой ткани. В лечении используется симптоматическая терапия и хирургическая коррекция.

Синдром Мёбиуса

(Маскообразное лицо, афония, мышечная гипотония, малые аномалии развития).

Заболевание связано с недоразвитием ядер VI—VII пары черепных нервов (агенезия или атрофия). Высказывается предположение об аутосомно-рецессивном типе наследования, хотя нельзя исключить аутосомно-доминантный тип. Манифестация заболевания происходит уже в периоде новорожденности. Ребенок имеет маскообразное лицо, без каких-либо кожных складок. Резко выражено сходящееся косоглазие, рот полуоткрыт, углы рта опущены. Во время плача мимика не меняется, лишь слабый жалобный голос свидетельствует о том, что ребенок плачет. Довольно постоянно обнаруживаются такие малые аномалии развития как эпикант, микрофтальмия, синдактилия, деформация уш-

ных раковин и др. Позже, когда ребенок начинает фиксировать взгляд, слежение за предметом осуществляется только с помощью поворота головы (25). Мышечная ***гипотония*** носит всегда ***генерализованный*** характер. Патоморфологические сведения представлены крайне скупо и свидетельствуют о полном отсутствии клеток в ядрах отводящего нерва и уменьшении числа клеток в ядрах VII и XII пар черепных нервов. Дифференциальный диагноз следует проводить с миотонической дистрофией, врожденной миастенией и травматическим повреждением лицевого нерва.

Врожденная цервикальная спинальная атрофия

(Мышечная атрофия конечностей, ограничение двигательной активности, арефлексия, мышечная гипотония).

Редкая форма врожденной патологии впервые описана в 1981 г. (26). Заболевание обнаруживается сразу же после рождения и проявляется в виде атрофии мышц рук, мышечной гипотонии, ограничения их двигательной активности и отсутствия сухожильных рефлексов. ЭМГ свидетельствует о денервации мышц рук. Мышцы нижних конечностей не изменены. Механизм возникновения этого заболевания дискутируется. Высказываются предположения о возможности сосудистого инсульта в шейном отделе спинного мозга, происходящем во время беременности. Другой причиной может быть врожденная внутримозговая телеангиэктазия. При всех возможных вариантах речь идет о врожденной цервикальной спинальной атрофии. Это совпадает с той патологией, которая наблюдается у взрослых людей, истоки которой уходят в раннее детство.

Врожденная атлантоаксиальная дислокация

(Укорочение шеи, ограничение движений головы, мышечная гипотония, арефлексия).

Заболевание встречается крайне редко, но бывает спутником ряда наследственных патологий, таких как синдром Моркио и другие типы мукополисахаридов, синдром Клиппеля-Фейля, хондродисплазия и ряд хромосомных заболеваний (27). В основе заболевания лежит врожденная дислокация I шейного позвонка вследствие гипоплазии или аплазии зубовидного отростка второго шейного позвонка. Существует два варианта дислокации. При первом варианте первый позвонок слит с остальной массой шейных позвонков. При втором варианте деформации позвонок синостозирован с затылочной костью, а оставшиеся шейные позвонки образуют одну общую массу, причем высота позвонков оказывается сниженной. В связи с этим важными диагностическими признаками, позволяющими врачу ориентироваться в проведении дифференциального диагноза, являются укорочение шеи и ограничение движений головы. Подбородок может упираться в грудину, а мочки ушей касаться плеч. Другими не менее важными симптомами является ***генерализованная гипотония*** и отсутствие сухожильных рефлексов, клонус стоп. Неврологические нарушения, постепенно нарастающие от периода новорожденности до подросткового возраста, обусловлены недоразвитием шейного отдела спинного мозга и проявляются парезами, параличами, изменением чувствительности верхних конечностей. *Степень тяжести этого заболевания зависит* от характера повреждений спинного мозга.

Врожденная гипомиелинизированная нейропатия

(Прогрессирующая слабость, атрофия мышц, мышечная гипотония, арефлексия, бульбарный паралич).

Известно, что симптоматические полинейропатии у новорожденных возникают чрезвычайно редко (28). При некоторых лейкодистрофиях (метахроматической и глобоидноклеточной) только электрофизиологически (но не клинически) может быть выявлена нейропатия в раннем детском возрасте. Исключение составляет врожденная гипомиелинизированная нейропатия, которая может манифестироваться в неонатальном периоде. В большинстве случаев речь идет о спорадически возникшей патологии с аутосомно-рецессивным типом наследования. При этом первые симптомы и знаки бывают чрезвычайно трудно отделить от острой инфантильной мышечной атрофии. Главными признаками являются прогрессирующая слабость, атрофия скелетной мускулатуры, мышечная ***гипотония***, бульбарный паралич и арефлексия. Затрудненное сосание и глотание — одни из ранних симптомов бульбарного паралича. Смерть наступает обычно из-за аспирации. Ни ЭМГ, ни комплекс биохимических исследований не позволяют выявить каких-либо специфических признаков. ЭМГ свидетельствует о денервации и снижении проводимости в двигательных нервах. При мышечной биопсии обнаруживается атрофия мышечных волокон, без явлений гипертрофии. В лечении используются кортикостероиды.

4. Гипотония при болезнях нейромышечной трансмиссии

Эта группа заболеваний, сопровождающихся неонатальной мышечной гипотонией, представлена инфантильным ботулизмом, миастенией гравис и тремя ее разновидностями: транзиторной неонатальной миастенией, врожденной миастенией и семейной инфантильной миастенией.

Инфантильный ботулизм

(Лихорадка, желудочно-кишечные расстройства, астения, адинамия, мышечная гипотония, арефлексия, бульбарный паралич).

Инфантильный ботулизм относится к довольно редким инфекционным заболеваниям, вызываемым токсином, выделяемым организмом Clostridium botulinum. При этом возникает холинергический блок в скелетной мускулатуре и в автономной нервной системе, что препятствует выделению ацетилхолина. У новорожденных заражение осуществляется при вскармливании инфицированным молоком, колонизация происходит в желудочно-кишечном тракте, где и образуется токсин in situ. Особенно часто эти ситуации возникают у детей, находящихся в детских яслях. Клинический спектр инфантильного ботулизма включает: 1) бессимптомное носительство возбудителя, 2) наличие выраженной мышечной гипотонии и болезненного состояния ребенка, 3) тяжелое и быстро прогрессирующее течение болезни с развитием паралича и 4) внезапную смерть (29). Имеется определенная связь с сезоном года (чаще март и октябрь). Заболевание начинается по типу ОРЗ, с лихорадочным состоянием, желудочно-кишечными расстройствами (рвота, понос или же запор), астения, адинамия. На 4—5 день болезни состояние резко ухудшается и развивается бульбарный паралич и арефлексия, обнаруживается парез лицевого нерва, птоз, косоглазие, расширение

зрачков, нарушается акт сосания и глотания. Клиническая картина чрезвычайно напоминает синдром Guillain-Barre (острый энцефало-миелорадикулит). Диагноз инфантильного ботулизма становится доказательным при обнаружении токсина или возбудителя ботулизма в стуле новорожденного. Смерть наступает при апноэ.

Транзиторная неонатальная миастения

(Слабое шевеление плода, маскообразное лицо, птоз, мышечная гипотония, арефлексия, общая слабость).

Заболевание обнаруживается у новорожденных детей от матерей, страдающих миастенией. Причиной заболевания является перенос антител больной матери к плоду. При этом происходит связывание ацетилхолинового белкового рецептора. Однако не существует прямой корреляции между тяжестью симптомов у матери и тяжестью состояния новорожденного (30). Первые симптомы заболевания плода могут проявляться снижением его двигательной активности. У новорожденных манифестация происходит чаще всего через 1 час после рождения. Отмечается маскообразное лицо (паралич лицевого нерва), опущение век (птоз), слабое сосание и глотание. Мышечная гипотония, арефлексия и общая слабость выступают на первый план в клинической картине. Постепенно развиваются явления бульбарного паралича. В связи с этим новорожденным детям проводится интенсивная терапия, а при необходимости искусственная вентиляция легких, питание через зонд. При хорошо организованном уходе жизнь ребенка может быть сохранена. Диагноз транзиторной неонатальной миастении подтверждается проведением пробы с антихолинэстеразой или тензилоном (подкожно 0,15 мг/кг антихолинэстеразы), после которой наступает улучшение общего состояния, уменьшаются дыхательные расстройства, появляется крик, повышается мышечный тонус и восстанавливается рефлекс Моро. Однако электрофизиологические исследования убеждают в том, что транзиторная форма неонатальной миастении может продолжаться в течение 6—12 недель.

Генетические миастении

У новорожденных существуют в 2-х формах: врожденная миастения и семейно-инфантильная миастения. В основе этих заболеваний лежат пресинаптические и постсинаптические дефекты (31):

I. ***Пресинаптические дефекты*:**
   1. Аномальный ресинтез или мобилизация ацетилхолина
   2. Аномальная секреция ацетилхолина

II. ***Постсинаптические дефекты:***
   1. Дефицит ацетилхолинэстеразы
   2. Сниженное число рецепторов ацетилхолина
   3. Сниженная функция рецепторов ацетилхолина
   4. Синдром медленного канала

Обе генетически детерминированные формы характеризуются аутосомно-рецессивным типом наследования. Используемый термин врожденная миастения обоснован тем, что к моменту рождения дети уже имеют такие симптомы

как птоз, офтальмопарез, но без вовлечения мышц конечностей. Семейно-инфантильная миастения проявляется респираторными расстройствами и трудностями вскармливания с рождения. При этом в клинической картине доминируют такие симптомы как цианоз и ***гипотония.*** Птоз возникает позже, на ранних этапах постнатальной жизни. В отличие от врожденной миастении офтальмопарез не встречается. Все 6 генетических вариантов нейромышечных дефектов представлены на стр. 489, два из них обусловлены пресинаптическими и четыре — постсинаптическими дефектами.

5. Гипотония при миопатиях

В эту группу входят несколько форм врожденной миопатии, первые симптомы которой наблюдаются уже в неонатальном периоде. В основе этих заболеваний лежит нейродистрофический процесс. Причем существует определенная непропорциональность изменений в нервной системе и в мышцах. В одних случаях преобладают нарушения в нервной системе, в других — в мышцах, а нервные структуры остаются интактными. Изменения в нервной системе (особенно по мере роста ребенка) могут обнаруживаться в подкорковых узлах, в межуточном мозге, в клетках передних и боковых рогов спинного мозга, в пограничном симпатическом стволе и др. (32).

Миотубулярная миопатия

(Генерализованная мышечная гипотония, гипорефлексия, двусторонний паралич лицевого нерва, респираторные расстройства, слабый крик, вялое сосание).

Это заболевание существует в 2-х формах: острой и хронической. Острая форма наследуется по аутосомно-рецессивному типу или же сцепленному с Х-хромосомой. Беременные женщины часто обращают внимание на слабое шевеление плода и многоводие. Заболевание проявляется с рождения в виде генерализованной мышечной ***гипотонии***, отсутствия или резкого ослабления сухожильных рефлексов, двустороннего паралича лицевого нерва и респираторных расстройств. Крик слабый, вялое сосание. Обычно дети погибают на первом месяце жизни от тяжелой пневмонии, непосредственной причиной смерти является апноэ или асфиксия. ЭМГ оказывается неизмененной. На секции могут обнаруживаться некоторые аномалии ЦНС или периферических нервов. У детей, умерших позже 9 месяцев, находят дегенеративные и регенеративные изменения аксонов в седалищном нерве и в мышцах — «миотубулярное» состояние.

Хроническая форма миотубулярной миопатии характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, однако возможно наследование, сцепленное с Х-хромосомой. При аутосомно-доминантной форме в клинической картине помимо мышечной гипотонии, отмечаются также судороги и задержка психомоторного развития. На ЭМГ и ЭЭГ обнаруживаются изменения, что позволяет утверждать о вторичности мышечных расстройств. Первичными считаются врожденные дефекты в ЦНС. По мере роста клиническая картина дополняется птозом, а позже общей слабостью, потерей сухожильных рефлексов и офтальмоплегией.

Немалиновая (стержневая) миопатия

(Отсутствует шевеление плода, мышечная гипотония, респираторные расстройства).

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Заболевание существует в двух формах. Средне-тяжелая форма характеризуется мышечной ***гипотонией*** без значительных респираторных расстройств и нарушений акта сосания. Общая слабость и контрактуры медленно прогрессируют. Тяжелая форма имеет явные признаки формирования во внутриутробном периоде (33). Об этом свидетельствует отсутствие шевелений плода на протяжении беременности, тяжелая мышечная гипотония сочетается с выраженными респираторными нарушениями. Смерть наступает на 1-ом месяце жизни в результате дыхательной недостаточности. При гистологическом исследовании в мышцах обнаруживается скопление нитевидных телец под сарколеммой вне миофибрилл. Эти образования окрашиваются фосфовольфрамовокислым гематоксилином, кислым реактивом Шиффа и модифицированным трихромовым реактивом Гомори. Электронномикроскопически эти образования состоят из фибриллярных элементов с продольной исчерченностью. Эти нитевидные стержни могут создавать картину воспалительной миопатии.

Врожденная миопатия или болезнь центрального стержня

(Мышечная гипотония, отсутствие сухожильных рефлексов, вывих тазобедренных суставов).

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрацией (34). При рождении у ребенка обнаруживается мышечная гипотония, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, врожденный вывих тазобедренных суставов. Течение болезни подострое, с медленным прогрессированием. Дети поздно начинают ходить, наблюдаются скелетные деформации. Заболевание связывают с врожденным отсутствием волокон II типа (быстрых волокон) и вторичным перераспределением активности ферментов в мышцах. При ЭМГ находят увеличение числа полифазных потенциалов при сохранении общего интерференционного типа кривой. Гистологически в мышцах, в волокнах I типа, обнаруживаются мышечные волокна, имеющие фибриллярную структуру. В местах дезинтеграции находят также нитевидные структуры, подобные тем, которые наблюдаются при немалиновой миопатии.

6. Гипотония при мышечной дистрофии

Выделяется несколько типов мышечной дистрофии:

Врожденная мышечная дистрофия без вовлечения головного и спинного мозга

(Малоподвижность, мышечная гипотония, арефлексия, афония, общая слабость, птоз, бульбарные расстройства).

Заболевание обнаруживается сразу же после рождения. Новорожденный распластан на поверхности, активные движения отсутствуют, резко выраженная мышечная ***гипотония***, безусловные рефлексы не вызываются, кри-

чать не может. Постепенно в течение первой недели состояние несколько улучшается, несколько усиливается мышечный тонус, появляются движения и слабый крик. Затем вновь нарастает слабость, появляется птоз, исчезает глоточный рефлекс, лицо становится маскообразное. К 3—4 месяцам жизни появляются сгибательные контрактуры. Дети погибают на 1-ом году жизни от вторичных инфекций.

При ЭМГ обнаруживается первичное поражение поперечно-полосатых мышц. При аутопсии обнаруживается выраженная атрофия мышечных волокон конечностей и туловища. В спинном и головном мозге изменений не обнаруживается.

Врожденная мышечная дистрофия с контрактурами

С рождения проявляется гипотрофией мышц шеи, плечевого пояса, рук, туловища и ног. В связи с этим возникают контрактуры в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника, сгибательные контрактуры в локтевых суставах. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Врожденная мышечная дистрофия с вовлечением головного мозга

В этой группе заболеваний существует несколько комбинаций (35):

— ненормальная клеточная миграция в кору мозжечок,
— гипомиелинизация белого вещества мозга,
— цереброокулярные аномалии.

Врожденная мышечная дистрофия типа Фукуяма (36)

(Слабое шевеление плода, мышечная гипотония, маскообразное лицо, слабый крик и сосание, судороги).

Заболевание сочетается с церебральной дисплазией. Этиология неизвестна. Существует два предположения. Одно из них отдает предпочтение наследственной патологии с аутосомно-рецессивным типом передачи, другое — отдает предпочтение внутриутробной инфекции.

Нейропатологическая картина включает микрогирию больших полушарий и мозжечка головного мозга, билатеральную темпоральную агирию и ненормальное сращение серого вещества в базальной части обеих гемисфер. Пониженная плотность белого вещества обнаруживается на КТ в 50% случаев. Считают, что это более похоже на замедленную миелинизацию, чем демиелинизацию.

Приблизительно 25% матерей детей с этой формой ВМД типа Фукуяма в анамнезе имели спонтанные аборты. Шевеление плода во время беременности бывает ослабленным. Первыми симптомами болезни к моменту рождения является генерализованная мышечная гипотония, маскообразное лицо, слабый крик и сосание. Проксимальные мышечные группы слабее, чем дистальные. Контрактуры могут быть к моменту рождения, а также возникать на протяжении первого года жизни. Псевдогипертрофия m.gastrocnemius развивается в половине случаев.

Судороги часто могут быть первым указанием на вовлечение в патологический процесс головного мозга. Они носят генерализованный тонико-клоничес-

кий характер. Слабость и атрофия прогрессируют, и к 10 годам в состоянии кахексии наступает смерть.

Врожденная мышечная дистрофия с гипомиелинизацией

Клиническая картина с момента рождения включает: мышечную гипотонию, артрогрипоз в сочетании с демиелинизацией церебральных гемисфер. В последующем развивается грубая умственная недостаточность (37).

Врожденная мышечная дистрофия с цереброокулярными аномалиями или «мышечно-глазной-мозговой синдром»

С рождения определяется мышечная гипотония и артрогрипоз. Кроме того, отмечается микроцефалия или макроцефалия, микрофтальмия и малые аномалии лица и рук. В последующем наступает грубая задержка развития и судороги (38).

7. Гипотония при метаболических нарушениях

Цитохром-с-оксидазная недостаточность

обычно гибельна для новорожденных (39). Клинический симптомокомплекс включает: тяжелую генерализованную вялость, трудности вскармливания и респираторную недостаточность, ацидоз и быстро наступающую смерть. Биопсия выявляет значительные изменения мышц (вакуолизация, волокна I типа, ненормальное накопление гликогена и липидов). Мышечная цитохромоксидаза снижена (10% от нормы).

Карнитиновая недостаточность

Карнитин является естественным кофактором в транспорте жирных кислот с длинной цепью через внутреннюю митохондриальную мембрану. Дефицит карнитина может быть следствием первичного генетического дефекта или же вторичных нарушений при патологических состояниях. Обычно карнитиновая недостаточность выявляется у старших детей и проявляется в виде прогрессирующей проксимальной слабости (40). Тип наследования аутосомно-доминантный с различной пенетрантностью. У матерей этих детей во время беременности фиксируется слабое шевеление плода.

У новорожденных в клинической картине на первый план выступает общая слабость, генерализованная ***гипотония.*** Сухожильные рефлексы оказываются неизмененными. В последующие месяцы прогрессирует мышечная слабость, исчезают сухожильные рефлексы и наступает смерть вследствие сердечной недостаточности.

Фосфофруктокиназная недостаточность

чаще встречается у детей старшего возраста и взрослых. Неонатальная форма характеризуется мышечной ***гипотонией,*** слабостью, респираторными расстройствами и деформациями суставов. Сухожильные рефлексы или снижены, или отсутствуют. Помутнение роговицы может обнаруживаться при рожде-

нии или же на первом году жизни. Как правило, происходит задержка психомоторного развития. Смерть наступает на первом году жизни или позже. При мышечной биопсии обнаруживаются признаки неспецифической миопатии, при электронной микроскопии в мышцах находят ненормальное накопление гликогена. Ферментативная активность в эритроцитах и фибробластах оказывается нормальной, но сниженной в скелетных мышцах (41).

Фосфорилазная недостаточность

При возникновении в периоде новорожденности сопровождается прогрессирующей вялостью и респираторными расстройствами, что приводит к смерти в возрасте 13—14 месяцев.

Миотоническая дистрофия

Миотоническая дистрофия является мультисистемным заболеванием и наследуется по аутосомно-доминантному типу. Симптомы обычно начинают появляться поздно, у детей старшего возраста и взрослых и включают слабость мышц, катаракту, эндокринопатию, алопецию и миотонию (42).

Матери, страдающие миотонической дистрофией, ощущают нарастающую слабость и миотонию во время беременности, которая усиливается к 24—28 неделям гестации. Чаще всего беременность завершается потерей плода из-за спонтанного аборта или неонатальной гибели ребенка. Роды бывают затяжными и сочетаются с многоводием.

Состояние выживших новорожденных оказывается крайне тяжелым из-за респираторных расстройств и перинатальной асфиксии. Дети, оставшиеся в живых, обычно отстают в умственном и физическом развитии. Для них характерны: двусторонний паралич лицевого нерва, деформация суставов, генерализованный артрогрипоз, трудности глотания и срыгивания.

Инфантильный миозит

встречается редко, сопровождается мышечной ***гипотонией*** и респираторными расстройствами, которые связывают с воспалительной миопатией как реакцией на преднизолон (преднизолон-реактивная миопатия). Пораженные дети нуждаются в реанимации и интубации в течение 12 дней. Основными симптомами являются выраженная генерализованная слабость, иногда с вовлечением лицевых мышц, отсутствие или резкое снижение сухожильных рефлексов. ЭМГ демонстрирует явления миопатии, а мышечная биопсия — воспалительную реакцию (43).

Таким образом, помимо хорошо известных нозологических форм, сопровождающихся мышечной гипотонией, существует целая группа малоизвестных заболеваний и потому редко диагностируемых. Они могут проходить под другими диагнозами и, как правило, драматичны по своему исходу.

N.B. Для выявления редких форм патологии особое внимание следует обращать на те клинические ситуации, при которых имеется сочетание таких признаков как слабое шевеление плода, выраженная мышечная гипотония, отсутствие сухожильных рефлексов и бульбарные расстройства.

9.5. Судороги

Судороги, возникающие у новорожденных детей, всегда свидетельствуют о существовании патологических состояний, вызывающих нарушение функций головного мозга. Сведения о частоте неонатальных судорожных состояний весьма приблизительны, что связано с трудностями их распознавания. Тем не менее, считается, что они встречаются с частотой 5:1000 новорожденных. Особенно часто (20—25%) судороги возникают у новорожденных, госпитализированных в отделения интенсивной терапии и реанимации. В отделениях физиологии новорожденных они не превышают 0,8%. Риск возникновения судорог в 4 раза выше у тех новорожденных, масса тела которых менее 2500 г, и в 10 раз выше у новорожденных с массой тела менее 1500 г по сравнению с доношенными детьми (44, 45, 46, 47, 48, 49, 50).

Этиология судорожных состояний у новорожденных детей весьма разнообразна. В 60% случаев судороги ассоциируются с перинатальной гипоксией и возникающими при этом повреждениями головного мозга: ГИЭ, внутричерепные кровоизлияния (субарахноидальные, субдуральные, внутрижелудочковые), метаболические (гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия и др.), врожденные нарушения обмена веществ, внутричерепные инфекции и др. В таблице 9.5-1 представлены сведения об этиологии, времени возникновения и прогнозе неонатальных судорог (49). Из таблицы следует, что 80—90% судорог у новорожденных обусловлены асфиксией, инфарктом мозга, внутричерепными кровоизлияниями и метаболическими расстройствами.

Таблица 9.5-1

Этиология, время возникновения и прогноз неонатальных судорог

Этиология	Время возникновения		Прогноз (% нормальных исходов развития)
	От 3 суток жизни	После 3-х суток жизни	
— Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	+		40 — 50
— Внутричерепное кровоизлияние:			
— субарахноидальное	+		90
— субдуральное	+	+	
— внутрижелудочковое	+		10
— инфаркт мозга	+	+	50
— Метаболические нарушения:			
— гипогликемия	+		50
— гипокальциемия			
— с ранним началом	+		50
— с поздним началом		+	90—100
— гипомагниемия		+	60
— гипонатриемия	+	+	60
— гипернатриемия	+	+	60

Продолжение табл. 9.5-1

Этиология	Время возникновения		Прогноз (% нормальных исходов развития)
	0—3 сутки жизни	После 3-х суток жизни	
— врожденные нарушения обмена веществ		+	20
— пиридоксинзависимые состояния	+	+	10—20
— внутричерепные инфекции:			10
— внутриутробные		+	30—50
— постнатальные		+	0
— дисгенезия мозга	+		
— Лекарственного генеза:			80 — 100
— лекарственные, связанные с отменой	+	+	100
— ятрогенные	+		100
— семейные			60
— неизвестной этиологии			60

Клиника судорожных состояний у новорожденных детей

Клинические проявления судорожной активности у новорожденных детей менее очевидны, чем у детей более старших возрастных групп. Прежде всего это относится к недоношенным детям, судороги у которых манифестируются фрагментарно и носят малозаметный характер. Выделяют 5 типов судорожной активности: субтильные, тонические, клонические, миоклонические судороги и дрожь. Тонико-клонические судороги у новорожденных не встречаются.

1. Субтильные судороги («subtle seizure») как у доношенных, так и у недоношенных детей особенно часто встречаются. Трудность их распознавания состоит в том, что они напоминают определенную физиологическую реакцию новорожденных. Отличание же таких судорог с апноэ у недоношенных детей еще более осложняют их интерпретацию, ведь у недоношенных детей апноэ довольно часто имеет неконвульсивный генез, а является следствием незрелости нейронов, патологии легких, сепсиса, нарушений обмена (гипогликемии), пороков развития ЦНС и др. Апноэ редко бывает единственной манифестацией судорог. Судорожное апноэ не сопровождается брадикардией (!), тогда как апноэ неконвульсивного генеза длительностью более 20 сек сочетается с явлениями брадикардии (47, 51). При явлениях пароксизмальной активности ЭЭГ приступ апноэ следует считать конвульсивным. При субтильной форме судороги могут проявляться в виде транзиторных, стереотипных, периодически наступающих явлений типа мигания, тонического отклонения взора, зевоты, сосательных и жевательных движений, гримасничанья, движения ног по типу велосипедной езды, нистагма, вазомоторных изменений, гребущих движений руками, тонических положений конечностей (одна конечность, вытяжение рук и ног по типу децеребрации, вытяжение ног и флексия рук) и др. Высказывается предположение, что

большинство таких неонатальных судорог берут начало из мозгового ствола и связаны с отсутствием миелинизированных путей к коре (52).

2. Тонические судороги чаще всего обнаруживаются у недоношенных детей. Среди них выделяют два типа судорог: фокальные и генерализованные. Генерализованные судороги напоминают позу децеребрации и нередко сочетается с нарушениями ритма дыхания, клонической активностью, глазными движениями и с эпилептиформной активностью ЭЭГ. Чаще всего это связано с транзиторным растормаживанием нормального тонуса мозгового ствола и дисфункцией переднего мозга (53).

3. Клонические судороги подразделяются на фокальные и мультифокальные. Фокальные судороги проявляются клоническими движениями одной, реже двух конечностей на одной стороне тела. Фокально-клонические судороги чаще обнаруживаются у доношенных детей. Во время этих судорожных состояний уровень бодрствования обычно не меняется. В тех случаях, когда клоническая активность распространяется на другую половину тела с вовлечением в судорожный процесс и других конечностей речь идет о мультифокальных или мигрирующих судорогах. Быстрая смена локализации имитирует генерализованную дрожательную судорогу. Считается, что 75% таких детей имеют массу тела более 2500 г. Хотя такой же характер судорожной активности наблюдается и для недоношенных детей (54, 46). Фокальные клонические судороги чаще бывают причиной таких структурных нарушений мозга как инфаркты или внутримозговые кровоизлияния (55). При мультифокальных или мигрирующих судорогах на ЭЭГ обнаруживается эпилептиформная активность, часто связанная с генерализованными церебральными нарушениями, возникающими при ГИЭ (рис. 9.5-1).



Рис. 9.5-1. Судороги у новорожденного ребенка с внутричерепным кровоизлиянием.

4. Миоклонические судороги довольно редко обнаруживаются в неонатальном периоде. Они характеризуются быстрыми единичными или множественными подергиваниями со сгибанием конечностей. Их расценивают как предвестник ми-

оклонии, сочетающейся со спазмами инфантильного типа. Дифференциальный диагноз проводится с доброкачественной миоклонией во время сна, дрожи, тремора и усиленного рефлекса Моро. Доброкачественная спонтанная миоклония не сопровождается изменениями ЭЭГ и исчезает без противосудорожного лечения.

5. Дрожь — двигательное расстройство, наблюдаемое у новорожденных детей и проявляющаяся ритмичными движениями по типу тремора. Нередко возникает при болезненных манипуляциях и прекращается при фиксации рукой или сгибании конечности ребенка. В противосудорожном лечении не нуждается.

Временной пик клинической манифестации судорог у новорожденных детей

Судорожные состояния у новорожденных могут возникать на разных временных этапах неонатального периода: 1—2 сутки, первая неделя жизни. По времени их возникновения предполагают различные причины и на этой основе определяют первоочередной перечень исследований (схема 9.5-1).

Схема 9.5-1

Предполагаемые причины неонатальных судорог по временны[illegible]их возникновения.

Первые сутки жизни. Появление судорожных состояний у новорожденных может быть связано:

— ***с инфекцией*** (сепсис, бактериальный менингит, TORCH-инфекция);

— ***с перенесенной гипоксией*** (субарахноидальные кровоизлияния, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, внутрижелудочковые кровоизлияния, разрыв мозжечкового намета);

— ***с метаболическими нарушениями*** (пиридоксин-зависимые и гипогликемические состояния);

— ***с приемом лекарственных препаратов*** (чаще в первые 12 часов).

Вторые — третьи сутки жизни.

— ***с инфекцией*** (сепсис, бактериальный менингит);

— ***с мозговыми кровоизлияниями*** (сотрясение мозга, субдуральные и субарахноидальные кровоизлияния, церебральные инфаркты, внутримозговые кровоизлияния, перивентрикулярные-внутрижелудочковые кровоизлияния);

— ***с наследственными болезнями обмена веществ*** (глициновая энцефалопатия, недостаточность гликоген-синтетазы, гипопаратиреоидизм, утеря пигмента, церебральный дисгенез, нарушения мочевого цикла);

— ***с синдромом отмены лекарств.***

Третьи сутки — первая неделя жизни.

— ***с метаболическими нарушениями*** (гипопаратиреоидизм, пищевая гипокальциемия, нарушения мочевого цикла);

— ***с мозговыми кровоизлияниями*** (внутримозговые кровоизлияния, церебральные инфаркты),

— ***с наследственной патологией*** (церебральный дисгенез, семейная склонность к неонатальным судорогам);

— ***с билирубиновой энцефалопатией.***

Первая неделя жизни.

— ***с метаболическими нарушениями*** (гипопаратиреоидизм, дисметаболические нарушения фруктозы, кетотическая гиперглицинемия, болезнь «кленового сиропа» мочи, нарушения мочевого цикла);

— ***с герпетическим энцефалитом;***

— ***с церебральным дисгенезом.***

Из схемы 9.5-1 следует, что в первые и вторые сутки жизни возникновение судорожных состояний у детей преимущественно связано с перенесенной инфекцией и метаболическими расстройствами. В последующие дни все большее значение приобретают метаболические расстройства и наследственная патология.

N.B. Сбор и последующий анализ анамнестических данных может способствовать выявлению этиологической основы судорог (внутриутробная или послеродовая инфекция, нарушения обмена веществ и др.).

Нейрофизиологические основы судорожной активности у новорожденных детей

Клинические проявления судорожных состояний у новорожденных детей в значительной степени отражают степень организации и зрелости центральной нервной системы. Известно, что разные отделы имеют разные темпы созревания. К моменту рождения более зрелыми оказываются стволовые структуры, менее зрелыми — кора. Многие структуры, получившие стимул к своему развитию еще во внутриутробном периоде, продолжают развиваться и совершенствоваться в постнатальном периоде. Идет дифференциация тел клеток, аксонов и дендритов, формируются синапсы, продолжается миелинизация и др. Созревание мозга сопровождается и нейрохимическими изменениями. Возрастает количество РНК, ДНК, липидов, общего белка, нейротрансмиттеров. По мере изменения синаптических и нейрохимических изменений меняются и физиологические свойства головного мозга. В связи с его незрелости темп спонтанного возбуждения и прохождения разряда ниже, чем на более поздних фазах развития (50). У новорожденных преобладают ингибирующие постсинаптические потенциалы, а в постнатальном периоде формируются возбуждающие постсинаптические потенциалы. Возникновение судорожного биоэлектрического разряда связано с нарушениями синхронизации активности и деполяризации нейронов. Распространение фокальной электрической активности в незрелом мозге ограничивается такими факторами как преобладание тормозных характеристик синапсов, отсутствие хорошо дифференцированной дендритной системы и слабой миелинизации аксонов. Нейрофизиологические и нейроанатомические предпосылки, необходимые для передачи синхронного генерализованного разряда, слабо выражены у новорожденного, а синхронный генерализованный разряд возникает редко.

N.B. Судороги у новорожденных детей характеризуются меньшей степенью организованности, чем у детей других возрастных групп. Субтильные судорожные состояния, особенно часто наблюдаемые у новорожденных, связывают с ранним созреванием гиппокампа и связанных с ним структур, обладающих высоким эпилептогенным потенциалом.

Возникновение судорожной активности головного мозга ведет к определенным биохимическим изменениям. В тканях мозга происходит повышенная утилизация глюкозы и O_2 и, как следствие, снижается концентрация аденозинтрифосфата (АТФ) и нарастает уровень лактата. Этот феномен особенно четко прослеживается у экспериментальных животных, у которых судорожная активность дли-

тельностью 5 минут сопровождается снижением уровня глюкозы в мозге на 50%, а при длительности в 15 минут — до 70%. Весьма важно, что премедикация животных глюкозой снижает их смертность на 90% и ***предотвращает*** вредное действие судорожной активности на синтез ДНК и развитие мозга крысят. Для понимания значимости судорожных состояний для последующего постнатального развития ребенка следует иметь в виду, что при эпилептическом статусе экспериментальных животных продолжительностью в 2 часа происходит резкое угнетение синтеза ДНК, уменьшение массы мозга, задержка становления и развития поведенческих реакций, хотя длительность эпилептического состояния оказывалась недостаточной для возникновения нейронального некроза (57). Судороги сопровождаются и целым рядом других изменений: угнетением синтеза белка, холестерина, снижением уровня фосфокреатина и внутриклеточного pH, реже — нарушениями вентиляции легких и ишемическими повреждениями мозга.

Для новорожденных с судорожными состояниями свойственно повышение кровяного давления, усиление мозгового кровотока, особенно в зоне возникновения фокальной судороги. Усиление церебрального кровотока является адаптивным механизмом, направленным на обеспечение резко возросших метаболических потребностей мозговой ткани. В то же время повышение кровяного давления и усиление мозгового кровотока у незрелых новорожденных, перенесших асфиксию, ***предрасполагают*** к кровоизлиянию в мозг (58).

Диагностика судорог у новорожденных

Вся сложность проблемы заключается в том, что речь идет не о диагностике судорог как таковых, а о выявлении причин их появления. В связи с этим перед неонатологом стоит сложная задача проведения дифференциальной диагностики между заболеваниями различной природы, при которых судороги чаще всего вторичны, но по степени их значимости для жизни ребенка на данный момент играют первостепенную роль. Недооценка неонатальных судорог, отсутствие соответствующей терапии и продолжительность судорожных состояний представляют реальную угрозу для жизни новорожденного и благополучию его последующего развития. Дифференциальный диагноз предполагает необходимость проведения довольно широкого и нередко весьма трудоемкого комплекса лабораторных исследований. В схеме 9.5-2 приведены основные причины судорожных состояний и тех нозологических форм, которые следует иметь в виду при проведении дифференциального диагноза.

Схема 9.5-2

Дифференциальный диагноз неонатальных судорог

1. **Судороги, обусловленные внутриутробной и перинатальной инфекцией:**
   - TORCH-инфекции;
   - Сепсис, бактериальный менингит;
   - Простой герпес.
2. **Гипоксически-ишемические церебральные расстройства:**
   - Родотравматические повреждения;
   - Гипоксически-ишемическая энцефалопатия;
   - Внутрижелудочковые кровоизлияния.
3. **Метаболические расстройства:**
   - Врожденные болезни обмена веществ:

— фруктозный дизметаболизм;
— нарушения ганглиозидов;
— глициновая энцефалопатия;
— дефицит гликоген-синтетазы;
— болезнь «кленового сиропа» мочи;
— кетотическая гиперглицинемия;
— нарушения мочевого цикла.

- Неонатальная гипогликемия;
- Неонатальная гипокальциемия.

4. **Генетические дефекты**:
   - Пиридоксин-зависимые состояния;
   - Потеря пигмента.

В процессе дифференциальной диагностики особенно большие трудности возникают при определении врожденных болезней обмена веществ и связанных с ними метаболических расстройств. В систему неонатального скрининга должны быть введены такие показатели сыворотки крови, как глюкоза, кальций, аммиак, лактат, метаболический ацидоз, трехлористое железо или динитрофенилгидразин и др. Это связано с тем, что эти изменения являются причиной неонатальных судорог:

— ***Низкий уровень глюкозы крови*** при дефиците фруктозо-1,6-дифосфатазы, гликогеновой болезни (тип I), болезни «кленового сиропа» мочи;
— ***Низкая концентрация кальция*** в крови при гипопаратиреоидизме, материнском гипопаратиреоидизме;
— ***Высокий уровень аммиака*** крови при таких редких заболеваниях, как аргинин-янтарная ацидемия, карбамилфосфат-синтетазной недостаточности, цитруллинемии, метилмалоновой ацидемии, карбоксилазной недостаточности, орнитин-транскарбамилазной недостаточности, пропионовой ацидемии;
— ***Высокая концентрация лактата крови*** при дефиците фруктозо-1,6-дифосфатазы, гликогеновой болезни (тип I), карбоксилазной недостаточности, пируваткарбоксилазном дефиците,
— ***Метаболический ацидоз*** при дефиците фруктозо-1,6-дифосфатазы, гликогеновой болезни (тип I), болезни «кленового сиропа» мочи, метилмалоновой ацидемии, карбоксилазной недостаточности, пропионовой ацидемии, пируваткарбоксилазной недостаточности.
— ***Определение хлорного железа или динитрофенилгидразина в моче*** при болезни «кленового сиропа» мочи.

В этом разделе следует особо остановиться на метаболических расстройствах, приводящих к неонатальным судорогам. Сведения о судорогах, обусловленных внутриутробной и перинатальной инфекцией и гипоксией, представлены в соответствующих главах.

N.B. Первичное обследование новорожденных с судорожными состояниями предусматривает быстрое (!) выявление возможных причин и их коррекцию. Не терпит отлагательств диагностика обменных нарушений и инфекции ЦНС.

Неонатальные судороги при метаболических нарушениях

К наиболее распространенным нарушениям обмена веществ, на фоне которых могут возникать судороги у новорожденных, относятся: гипогликемия, гипокальциемия, гипомагнезиемия.

Гипогликемические судороги

К гипогликемии относят такие состояния, когда концентрация глюкозы крови оказывается ниже 30 мг% у доношенных и 20 мг% у недоношенных детей в первые 72 часа и менее 40 мг% у новорожденных после 72 часов жизни (59).

— **Первичная транзиторная гипогликемия** обнаруживается у 11% новорожденных в течение первых 6 часов жизни и до первого кормления. Она может диагностироваться у новорожденных как следствие осложненных родов, нарушений внутриутробного питания плода, материнского диабета и недоношенности. Гипогликемия этого вида не сопровождается неврологическими расстройствами.

— **Вторичная транзиторная гипогликемия** может быть обусловлена специфическим стрессом или патологическими состояниями (асфиксия, повреждения ЦНС, холодовые воздействия, сепсис).

— **Персистирующая (стойкая) гипогликемия** сопровождает многие врожденные нарушения метаболизма: аминоацидопатии (болезнь «кленового сиропа» мочи, метилмалоновую ацидемию, пропионовую ацидемию, тирозиноз), врожденный гипопитуитаризм, дефекты углеводного метаболизма (дефицит фруктозо-1,6-дифофатазы, непереносимость фруктозы, галактоземии, гликогеновую болезнь (тип 0), дефицит гликоген-синтетазы), гиперинсулинизм, пиридоксинзависимые состояния.

Легкие формы гипогликемии проявляются дрожью, мышечным гипертонусом, гиперрефлексией. Гипогликемические судороги обычно носят фокально-клонический характер и чаще возникают на вторые сутки жизни.

Клиническая манифестация церебральных дисфункций в течении гипогликемии представляет реальную угрозу для стойких поражений головного мозга. Следует иметь в виду, что по своему началу и прогрессированию симптомов клинические проявления гипогликемии варьируют. Однако чаще всего манифестация наступает в первые 72 часа. При этом обнаруживается комбинация симптомов: апноэ, цианоз, тахипноэ, желтушность, резкий крик, трудности вскармливания, рвота, апатия, гипотония, судороги и кома. Прогноз у новорожденных с гипогликемией и судорогами зависит от многих причин. Продолжительные и тяжелые эпизоды гипогликемии могут иметь пагубный эффект на нервную систему и поэтому должны обязательно незамедлительно купироваться. В ургентных ситуациях, сопровождающихся судорогами, апноэ и гипотензией, назначают для внутривенного введения 0,5—1,0 г/кг глюкозы из расчета от 2 до 4 мл/кг 25% раствора (со скоростью 8 мг/кг/мин).

При персистирующей гипогликемии с поздней манифестацией речь может идти о наследственных нарушениях углеводного обмена.

Гипокальциемические судороги

Гипокальциемия диагностируется при уровне кальция в сыворотке крови ниже 8 мг% у доношенных и ниже 7,5мг% у недоношенных детей. Выделяют два типа гипокальциемических синдрома:

— ***Первый тип*** — гипокальциемия с ранним началом (1—3 сутки жизни) чаще всего ассоциируется с низкой массой тела, асфиксией, материнским диабетом или гиперпаратиреоидизмом, синдромом Диджорджа. Как и гипогликемия, гипокальциемия не имеет иных этиологических основ и расценивается как сопутствующее расстройство. Судороги протекают по мультифокальному клоническому, стертому, тоническому или миоклоническому типу. Гипокальциемия в сочетании с судорогами обнаруживается приблизительно у 10% новорожденных, испытавших стрессовые состояния и травматические воздействия. В 50% случаев гипокальциемия сочетается с гипомагнезиемией. При этом уровень магния в сыворотке крови ниже 1,4 мг%. Причина транзиторного врожденного гипопаратиреоидизма неизвестна. Матери этих детей не имеют гипопаратиреоидизма. Их дети представляются нормальными до начала фокальных и мультифокальных судорог. Концентрация паратиреоидного гормона в сыворотке крови бывает низкой, что является причиной гипокальциемии и гиперфосфатемии. Для лечения используются большие дозы витамина Д и глюконата кальция (60).

Синдром DiGeorge является врожденной гипоплазией таких органов как тимус, паращитовидная железа и большие сосуды. Причина заболевания неизвестна. Болезнь сочетается с множественными малыми или большими аномалиями. На первый план выступает врожденный порок сердца и гипокальциемия. Судороги обычно обнаруживаются в первые 48 часов жизни, но могут появиться и позже — в течение 2-х недель. Гипокальциемия обычно корригируется при лечении паратиреоидным гормоном или оральным приемом кальция и витамина Д.

N.B. Прекращение судорожной готовности после инфузии кальция является основанием для постановки диагноза гипокальциемии первого типа.

— ***Второй тип*** гипокальциемии характеризуется поздним началом (5—7 сутки жизни) и свойственен для доношенных новорожденных, вскармливаемых молочными смесями с высоким содержанием фосфора по отношению к кальцию, и не имеющим других патологических состояний. Судороги являются результатом гипокальциемии, гипомагнезиемии и гипофосфатемии. При изолированной гипокальциемии судороги возникают в 19%, а при изолированной гипомагнезиемии — лишь в 3%. На ранних фазах у детей с гипокальциемией не выявляется каких-либо расстройств, за исключением мышечного гипертонуса, гиперрефлексии и иногда дрожи. Судороги носят фокальный и мультифокальный характер. В межприступном периоде 74% новорожденных бывают нормальны и остается лишь повышенная судорожная готовность без явлений депрессии. Назначение орального кальция в сочетании с внутримышечными инъекциями сернокислой магнезии предупреждает возникновение судорог. Прогноз для новорожденных, судороги у которых связаны с искусственным вскармливанием, хороший: 85% остаются нормальными детьми, и 11% имеют лишь минимальные расстройства (61, 62).

Судороги при других нарушениях обмена веществ

Судороги у новорожденных могут возникать не только при гипогликемии, гипокальциемии, гипомагнезиемии, но и при других нарушениях обмена. В частности, это возможно и при патологических изменениях содержания ***натрия, бикарбоната, азота мочевины, креатинина, аммония.***

— ***Гипонатриемия,*** обусловленная потерями натрия с мочой, может возникать при гиперплазии надпочечников с неадекватной секрецией антидиуретического гормона. Эти состояния могут наступать под влиянием асфиксии, внутричерепного кровоизлияния, менингита. Клинически гипонатриемия проявляется мышечной гипертонией, приступами дрожи.

— ***Гипернатриемия*** может быть связана с дегидратацией, с назначением бикарбоната в избыточных дозах и при несахарном диабете.

— ***Гипераммониемия*** нередко наступает в результате гепатита или же нарушений цикла мочевины — дефицита карбамилфосфатсинтетазы, орнитинтранскарбамилазы, цитруллинемии, аргинин-янтарной ацидемии. Клинически это проявляется в виде летаргии, мышечной гипертонии, рвоты и судорог. Транзиторная гипераммониемия особенно часто может возникать у недоношенных детей.

— ***При нарушениях обмена органических кислот и аминокислот*** у детей наблюдается повышенная возбудимость, снижение мышечного тонуса, рвота, алкалоз и ацидоз. При болезни «кленового сиропа» мочи и изолированной ацидемии возникающие судороги являются рефрактерными к антиконвульсивной терапии.

— ***При пиридоксинзависимых*** состояниях судороги могут возникать как в периоде новорожденности, так и спустя несколько месяцев. Они обусловлены снижением уровня γ-аминомасляной кислоты в тканях мозга. Судороги носят генерализованный или клонический характер и весьма схожи с судорогами при гипоксически-ишемической энцефалопатии. Диагноз подтверждается при положительном эффекте после внутривенного введения пиридоксина в дозе 50—100 мг. ЭЭГ контроль после инфузии пиридоксина свидетельствует о прекращении судорог через несколько минут.

N.B. При возникновении судорог у новорожденных следует осуществлять контроль не только за содержанием в крови глюкозы, кальция и магния, но и натрия, бикарбоната, азота мочевины, креатинина и аммиака.

Судороги при инфекциях

Инфекции ЦНС внутриутробного и постнатального генеза способны вызывать судорожные состояния у новорожденных. Прежде всего это относится к таким инфекциям как краснуха, цитомегалия, вирус Коксаки В, протозойная и токсоплазменная инфекция. Судороги могут быть проявлением и герпетического энцефалита новорожденных.

N.B. О связи неонатальных судорог с внутриутробной инфекцией следует иметь в виду при обнаружении у новорожденных кожных сыпей, желтухи, гепатомегалии, хореоретинита.

При этом в диагностическую программу должны быть включены: определение уровня IgM в сыворотке крови, титр антител, посев крови и ликвора для выявления вируса. Возникновение судорог возможно и при постнатальной бактериальной инфекции с развитием септицемии и менингита, самым частым возбудителем которых является кишечная и гемофильная палочка.

Судороги при гипоксически-ишемической энцефалопатии

встречаются особенно часто (60% доношенных и недоношенных) у новорожденных детей, перенесших асфиксию и имевших низкую оценку по шкале Апгар. У половины таких детей судороги возникают в первые 6—12 часов жизни с последующим нарастанием их частоты и тяжести. Противосудорожная терапия оказывается неэффективной, но, к счастью, спустя 72 часа они могут спонтанно прекратиться.

N.B. Судороги чаще возникают у новорожденных с ГИЭ, у которых самостоятельное дыхание началось позже 5 минут после рождения.

Возникновению судорожных состояний способствуют такие интеркуррентные расстройства как гипогликемия и гипокальциемия, а также неадекватная секреция антидиуретического гормона с гипонатриемией. Для доношенных детей с ГИЭ характерны стертые формы судорог, для недоношенных — генерализованные тонические и мультифокальные клонические судороги. В ряде случаев (приблизительно 15%) судорожная активность может быть единственной манифестацией внутричерепного кровоизлияния (62). Характер судорог и их частота находятся в определенной зависимости от локализации внутричерепных кровоизлияний:

— ***При субарахноидальных кровоизлияниях***, которые особенно часто возникают у доношенных детей, судороги манифестируются на 1—3 сутки после рождения и носят фокальный или мультифокальный тип. Несмотря на частые судороги, новорожденные не имеют других угрожающих симптомов и внутричерепной гипертензии. Диагноз субарахноидального кровоизлияния ставится на основании люмбальной пункции и обнаружения в ликворе ксантохромии, эритроцитов и повышения белка до 200 мг% и более.

— ***При внутрижелудочковых кровоизлияниях***, которые чаще всего встречаются у недоношенных детей и локализуются преимущественно в субэпендимальном герминативном матриксе, судороги также наступают в первые 3 дня жизни. При этом речь идет о судорогах смешанного типа. У недоношенных детей отмечена склонность к генерализованным тоническим судорогам, в то время как у доношенных новорожденных отмечаются миоклонические и стертые судорожные состояния. При этой форме кровоизлияний частота судорог высока и колеблется в широком диапазоне (от 15 до 50%). Диагноз становится очевиден при проведении НСГ, КТ и МРТ и по реакции на использование противосудорожных средств.

— ***При субдуральных кровоизлияниях***, возникающих при травме черепа в процессе родов и, как следствие, контузии мозга, судороги появляются в первые 48 часов жизни. Они носят фокально-клонический характер.

N.B. О возможности субдурального кровоизлияния могут свидетельствовать такие косвенные признаки как неправильное положение плода, тазовое предлежание, переношенная беременность и наличие ряда признаков у новорожденного (большая окружность головы, выбухание родничка, кровоизлияния в сетчатую оболочку глаза).

Диагноз становится очевидным после КТ, МРТ и субдуральной пункции.

— ***При очаговом инфаркте мозга*** судороги у доношенных детей возникают на 1—4 сутки после рождения. Они носят генерализованный или фокально-клонический характер и легко купируются противосудорожными средствами. При КТ и МРТ очаги инфаркта обычно обнаруживаются в бассейне средней мозговой артерии (63, 64, 65).

В клинической практике нередко возникают такие ситуации, при которых связать появление судорог с гипоксическими повреждениями головного мозга не представляется возможным. Отсутствуют как прямые, так и косвенные признаки, и судороги вроде бы появляются среди полного здоровья. Только использование МРТ оказывается способным (по сравнению с УЗИ) определить все ишемические повреждения мозга, являющиеся основной причиной изолированных судорог (66).

Таким образом, исследователи утверждают, что МРТ обладает большими диагностическими возможностями. Так, изменения при МРТ находили в 68%, в то время как при обследовании этих же детей с помощью нейросонографии — только у 10%. Причем обнаруженные диффузные поражения мозга сочетались с высокой смертностью (58%) и неврологической заболеваемостью (42%). В противоположность благоприятному прогнозу после УЗИ у значительной части детей в последующем выявляются задержка психомоторного развития (67).

Судороги у новорожденных, обусловленные токсическим действием местных анестетиков и других медикаментозных средств

Медикаменты, используемые у рожениц при проведении парацервикальной блокады, блокады срамного нерва или местно при эпизиотомии, могут проходить через плацентарный барьер и поступать непосредственно в организм ребенка. При этом клинические проявления напоминают состояния, связанные с перенесенной асфиксией: брадикардия, гипотония, апноэ, вялость реакций и развитие судорог в первые 6 часов жизни. Судороги обычно протекают в форме тонического генерализованного приступа, нередко сочетаясь с апноэ и гиповентиляцией легких (51). Для этих новорожденных характерны нарушения на уровне ствола мозга, что проявляется отсутствием окулоцефального рефлекса, быстрой реакции зрачков на световые раздражители. В отличие от детей с ГИЭ, у этих новорожденных состояние спонтанно улучшается спустя 24—48 часов. Терапия направлена на элиминацию препарата из организма путем стимуляции диуреза и назначения средств, подкисляющих мочу. Состояние гипервозбудимости, переходящее в судороги, может наблюдаться и при так называемом синдроме отмены. Чаще всего это фиксируется у новорожденных, матери у которых страдали наркоманией и во время беременности принимали наркотики. Судорожные состояния, сопровождающиеся приступами цианоза, арефлексией, рвотой и поносом могут затягиваться до 3—7 дней. Лечебный эффект достигается при назначении фенобарбитала.

Судороги при врожденных пороках развития

Ранняя судорожная активность наиболее часто отмечается при тех пороках развития, которые обусловлены нарушениями миграции и кортикальной организации нейронов. Кроме того, судороги могут возникать и при таких дисгенезиях нервной системы как лиссанэнцефалия, пахигирия, полимикрогирия, голопрозэнцефалия и гидранэнцефалия. В неонатальном периоде судороги могут обнаруживаться и у детей с такими нейрокутанными синдромами как туберозный склероз, нейрофиброматоз и др.

При проведении дифференциальной диагностики особое внимание уделяется тем новорожденным, у которых судороги сочетаются с гемолитической желтухой (гемолитическая болезнь новорожденных).

Билирубиновая энцефалопатия

В настоящее время билирубиновая энцефалопатия встречается значительно реже, чем раньше, что обусловлено знанием истинного генеза этой патоло-

гии и своевременным использованием заменного переливания крови (68, 69, 70). При гемолитической болезни новорожденных, связанной с Rh- или АВО-несовместимостью крови матери и плода, резкое повышение в сыворотке крови неконъюгированного билирубина (более 340 мкмоль/л или 20 мг/100мл) создает реальную угрозу для ЦНС плода и новорожденного. При нарастающей желтухе билирубин преодолевает гематоэнцефалический барьер и вызывает билирубиновую интоксикацию (71, 72, 73, 74, 75). Патологическое воздействие билирубина приводит к желтушному окрашиванию головного мозга и к гибели его нейронов. 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 или более стойкого гипербилирубинового цитотоксикоза. Это касается функционирования и других органов: почек (некроз ренальных тубулярных клеток), желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и др.

Клиника билирубиновой энцефалопатии складывается из классического симптомокомплекса: летаргия, ригидность, опистотонус, высокий тон крика, температура и судороги. Предлагается в клиническом течении выделять три фазы:

— первая фаза заключается в появлении мышечной гипотонии, летаргии и плохого сосания в первые 24 часа после рождения,

— вторая фаза (2—3-й дни жизни) характеризуется появлением повышенной температуры тела, мышечного тонуса вплоть до опистотонуса,

— третья фаза (конец 1—2 месяца) характеризуется нормализацией мышечного тонуса и появлением неврологических расстройств.

Выжившие дети обнаруживают хорео-атетоидный церебральный паралич, высокочастотную глухоту, парезы взора и умственную недостаточность разной степени тяжести.

Патогенез церебральных нарушений при билирубиновой энцефалопатии до сих пор во многом остается неясным, исключение составляет лишь происхождение хорео-атетоза. Предполагают, что помимо билирубиновой интоксикации значительная роль принадлежит гипоксии, ацидозу, гипогликемии, бактериальной инфекции (сепсису и менингиту), гемолизу, приему лекарственных средств (сульфонамиды), гипоальбуминемии. Однако эти предположения носят явно спекулятивный характер. Вовлечение в патологический процесс органов слуха может свидетельствовать об их повышенной чувствительности к билирубиновой интоксикации. Следует иметь в виду, что у недоношенных детей ядерная желтуха может возникать и при более низких концентрациях билирубина. И, наоборот, при относительно высоких концентрациях проявления билирубиновой энцефалопатии могут оказаться незначительными и расцениваться как минимальные мозговые дисфункции. Основной профилактикой билирубиновой энцефалопатии является заменное переливание крови.

N.B. Выяснение истинного генеза судорожных состояний у новорожденных требует проведения сложного дифференциального диагноза в кратчайшее время (табл. 9.5-2).

Следует, однако, заметить, что даже при полном использовании всего современного «арсенала» диагностических средств, причины 10% судорог остаются неизвестными.

Дифференциальный диагноз неонатальных судорог (8)

Причина	Гестацион. возраст	Возраст в днях	Тип судорог	Другие признаки
Родовая асфиксия (гипоксия, ишемия, травма)	все возрасты	0—3	любой	Антенатальная и интранат. история, фетальный дистресс
Постнатальная гипоксия	все возрасты	любой	любой	Больные дети, вследствие гипоксического эпизода
ВЧК: — субдуральное	доношен.	0—3	любой	Травматичные роды, теперь редко
— субарахноид. кровоизлияние	доношен.	0—3	любой	Кровь в ликворе
— ПВЛ	< 30 нед.	0—5	обычно тоническ.	История родов или постнат. асфиксия, измен. УЗИ
Метаболические нарушения: — гипогликемия	все возрасты	0—2	клонич. апноэ	Недоношенность, материнский диабет
— ранняя гипокальциемия	недонош.	0—2	клонич./тонич.	Обычно больные дети
— поздняя гипокальциемия	доношен.	> 5	мультифокал.	Обычно хороший ребенок, с высоким фосфатом
— гипомагнезиемия	доношен.	> 5	мультифокал.	Обычно с гипокальциемией
— гипернатриемия	недонош.	любой	клонич.	Дегидратация, избыток натрия

Продолжение табл. 9.5-2

— гипонатриемия	недонош.	любой	клонич.	Отек, нагрузка жид-
— гипербилирубинемия	недонош.	0—5	любой	Тяжелая желтуха, ацидемия
— врожден. метабол. болезни (очень редко)	донош.	0—3	любой	Перинатальные осложнения
Инфекции: — менингит	все возрасты	любой	любой	Другие признаки сепсиса
— врожден. инфекции	все возрасты	любой	любой	Мультисистемные заболевания
Лекарственные средства	все возрасты	0—5	клонич.	Материн. история
Идиопатич.	все возрасты	любой	любой	Исключая другие

Лечение неонатальных судорог

При возникновении судорожных состояний у новорожденных наступает реальная угроза повреждений головного мозга (субэпендимальные и внутрижелудочковые кровоизлияния). Это связано с тем, что во время судорог заметно нарастает мозговой кровоток (76), происходит увеличение объема и давления внутри сосудов. Следовательно, основная задача врача должна быть направлена на устранение судорог. Выбор лечения должен соответствовать причинам их возникновения. Поэтому большое значение придается тщательно собранному анамнезу, обследованию с помощью НСГ, МРТ и ЭЭГ. При назначении антиконвульсантов следует иметь в виду, что как судороги, так и антиконвульсанты могут оказывать вредное влияние на незрелый мозг (церебральная атрофия), и недостаточно обоснованное назначение лекарственной терапии небезопасно для новорожденного (77). Используя токсические дозы разнообразных антиконвульсантов, можно причинить больше вреда, чем случайно возникшие судороги. В тех же случаях, когда назначение антиконвульсантов неизбежно для новорожденных детей предпочтение отдается следующим противосудорожным препаратам: фенобарбиталу, фенитоину (дилантину) и лоразепаму (транквилизатор из группы бензодиазепинов).

Фенобарбитал относится к препаратам первого выбора для лечения судорог у новорожденных. Он хорошо изучен, достаточно эффективен. Доза насыщения фенобарбиталом (20 мг/кг) обеспечивает терапевтическую концентрацию около 20 мкг/мл. Предпочтение отдается внутривенному введению из-за достижения быстрого эффекта и предсказуемого уровня концентрации в крови (78). Поддерживающая доза фенобарбитала ниже на первой неделе жизни (3,5 мг/кг/сутки), увеличивается до 5 мг/кг/сутки в последующие дни. Доказано, что при концентрации фенобарбитала в сыворотке крови в 16,9 мг/л (79) часто удается добиться прекращения судорог. В тех случаях, когда противосудорожный эффект не достигается при уровне фенобарбитала в крови 40—45 мг/л, рекомендуется назначение второго антиконвульсанта. Если фенобарбитал не купирует судороги, введение препарата в поддерживающей дозе не должно начинаться раньше, чем через 12 часов после введения исходной дозе. Поддерживающая доза (3—4 мг/кг/сутки) делится на два приема в сутки и вводится парентеральным или же пероральным путем. Это связано с тем, что биологический период полураспада фенобарбитала у новорожденных детей превышает по длительности таковой у детей других возрастных групп (от 50 до 200 часов). Таким образом, использование фенобарбитала в поддерживающей дозе 5 мг/кг/сутки ведет к явлениям накопления и токсичности (80).

Фенитоин — препарат второго выбора, который добавляется к лечению, если эффект фенобарбитала оказался недостаточным. Доза насыщения 20 мг/кг при внутривенном введении обеспечивает терапевтическую концентрацию в крови (приблизительно 15 мкг/мл). При медленном введении исходной дозы скорость должна составлять 20—50 мг/мин. Во время инфузии контролируется сердечный ритм. Поддерживающая доза составляет 3—4 мг/кг (81). Токсическое накопление наступает при использовании дозы выше 5 мг/кг/сут. За лечением требуется строгий контроль, т.к. у новорожденных детей (по сравнению со взрослыми) трудно оценить явление токсичности. Следует иметь в виду, что как фенобарбитал, так и фенитоин нельзя (!) применять в дозах, создающих уровень этих препаратов в крови, превышающих

норму. При отсутствии желанного противосудорожного эффекта при комбинированном лечении фенобарбиталом и фенотоином решается вопрос о назначении других антиконвульсантов.

Лоразепам бывает достаточно эффективен у тех новорожденных, у которых судороги не купируются при лечении фенобарбиталом и фенитоином (82). Препарат вводится внутривенно в течение 2—5 мин. в дозе 0,05 мг/кг. После однократного введенения лоразепама детям дается фенобарбитал и фенитоин в поддерживающей дозе. Из-за возможного угнетения дыхания (особенно, если уже введен фенобарбитал), более безопасно применение этих лекарств при проведении ИВЛ. При таком варианте лечения удается добиться быстрого прекращения судорог на срок более 24 часов.

Длительность лечения антиконвульсантами определяется по произвольным критериям. В одних случаях при выписке новорожденного из отделения рекомендуются поддерживающие дозы фенобарбитала или же постепенное снижение дозы. При этом руководствуются нормализацией неврологического статуса, отсутствием пароксизмальных явлений на ЭЭГ, отсутствием судорог в течение 2-х недельного периода. Не следует забывать, что длительная терапия фенобарбиталом у новорожденного небезопасна, может происходить замедление темпа его роста и последующего функционирования.

Прогноз судорожных состояний у новорожденных

Прогнозировать последующий ход психофизического развития новорожденных чрезвычайно трудно. Это объясняется тем, что он зависит от многих факторов: этиологии судорог, особенностей ЭЭГ, сроков возникновения судорог, их продолжительности, типа судорожной активности и др. Судороги, перенесенные в неонатальном периоде, у 30% детей откладывают тяжелый отпечаток на все последующее развитие детей, у 15—20% детей судорожные состояния сохраняются. Особенно часто и грубо нарушается психофизическое развитие 50—60% детей, перенесших асфиксию и гипоксически-ишемическую энцефалопатию (33, 44, 46). Если же в основе возникновения судорог лежали внутриутробная или постнатальная инфекция, то тяжесть последствий может достигать 80—90 %.

Частота благоприятного исхода неонатальных судорог разного происхождения оказывается различной: от 10 до 100% (схема 9.5-3).

Схема 9.5-3

Частота благоприятного прогноза неонатальных судорог разной этиологии (49)

Прогноз благоприятен для 80—90—100% новорожденных при:

- субарахноидальных кровоизлияниях
- гипокальциемии с поздним началом
- лекарственных воздействиях
- семейных доброкачественных судорогах

Прогноз благоприятен для 50—60% новорожденных при:

- гипоксически-ишемической энцефалопатии
- инфаркте мозга
- гипогликемии

— гипокальциемии с ранним началом
— гипомагнезиемии
— гипонатриемии
— гипернатриемии

Прогноз благоприятен для 10—20% детей при:

— врожденных нарушениях обмена
— внутричерепных инфекциях

Наиболее достоверными критериями неблагоприятного прогноза могут служить: низкая оценка по шкале Апгар, состояния, требующие реанимации после 5 минут жизни, низкая масса тела при рождении, пролонгированные судороги с ранним началом (83, 84). Большинство исследователей при определении прогноза отдают предпочтение ЭЭГ, т.к. характер электроэнцефалографических находок явно коррелирует с исходом неврологического развития ребенка. Если на ЭЭГ отмечается нормальная фоновая активность, большая часть детей развивается согласно возрастным стандартам. Если обнаруживаются на ЭЭГ уплощения, пароксизмальные и мультифокальные волны, вероятность нормального развития не превышает 7%. Явления изоэлектрической и низкоамплитудной фоновой активности, всплеска-угнетения на ЭЭГ в межприступном периоде часто сочетаются с тяжелыми психоневрологическими расстройствами. К среднетяжелым и тяжелым осложнениям развития относится низкочастотная островолновая активность, моноритмическая активность, мультифокальные потенциалы с патологической фоновой активностью. Явления эпилептиформной активности в межприступном и приступном периоде сопряжены обычно с неблагоприятным исходом заболевания.

В определении прогноза может быть использован сугубо клинический признак — тип судорожной активности.

При судорогах стертого, миоклонического и тонического типа исход развития детей менее благоприятный, чем при фокальных и мультифокальных клонических судорогах (46, 83). Предполагают, что подобные различия обусловлены тем, что стертые судорожные состояния и кратковременные миоклонические судороги чаще возникают у новорожденных, у которых нарушения функции мозга предшествуют возникновению судорог.

Приблизительно у 20% детей с неонатальными судорогами в дальнейшем отмечается афебрильной судорожный приступ, у 2/3 этих детей — его повторное возникновение в первом полугодии жизни.

Литература

1. Illingworth R.S. — Common Symptoms of Disease in Children — Blackwell Scientific Publications. Oxford, Edinburg, 1971.
2. Барашнев Ю.И. — Болезни нервной системы новорожденных детей — Москва, 1971.
3. Сотникова К.А., Барашнев Ю.И. — Дифференциальная диагностика заболеваний новорожденных — М., «Медицина», 1982.
4. Illingworth R.S. — The development of the infant and young child. Normal and abnormal — Churchill Livingstone, Edinburg, 1983.
5. Illingworth R.S. — The normal child. Some problems of the early years and their treatment — Churchill Livingstone, Edinburg, 1983.

6. Caesar P., Eggermont E. — Neonatal clinical neurological assessment. In Harels, Anastasion N.J. (Eds): The At-Risk Infant: Psycho/Social/Medical Aspects. Paul H. Brookes, Baltimore, 1985, 197—220.
7. Полачек Карел — Физиология и патология новорожденных детей — «Авиценум», Прага, 1986.
8. Gandy G.M., Roberton N.R.C. — Lecture Notes on Neonatology — Blackwell Scientific Publications — Oxford, 1987.
9. Доскин В.А., Келлер Х., Мураенко Н.М., Тонкова-Ямпольская Р.В. — Морфофункциональные константы детского организма — «Медицина», 1997.
10. Руководство по неонатологии — под ред. Г.В.Яцык — «Мед.информ.агенство», М., 1998.
11. Hartl M. — Padiatrische Differential-diagnosse — Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1986.
12. Wigglesworth, 1979 в кн.: Gandy G.M., Roberton N.R.C. — Lecture Notes on Neonatology — Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1987.
13. Volpe J.J. — Brain injury in the premature infant. Neuropathology clinical aspects, pathogenesis, and prevention — Clinics in Perinatology, 1997, 24 (3) 567—87.
14. Reed S.D., Hall J.G., Riccardi V.M. — Chromosomal abnormalities associated with congenital contractures (arthorogryposis) — Clin.Genet., 1985, 27, 353—372.
15. Butler M.G., Palmer C.G. — Parental origin of chromosome 15 deletion in Prader — Willi Syndrome — Lancet, 1983, 1, 1285—1286.
16. Zellweger H. — The cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome and other peroxisomal disorders — Dev.Med.Child.Neurol., 1987, 29, 821—829.
17. Aubourg P., Scyanotto, Rocchiccioli F. — Neonatal adrenoleukodystrophy — J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1986, 49, 7[illegible]-86.
18. Axelrod F.B., Porges R.F., Scin[illegible] — Neonatal recognition of familial dysautonomia — J. Pediatr., 1987, 110, 946—948.
19. Gobernado J.M., Lousa M., Gir[illegible]nu A. — Mitochondrial defects in lowe's oculocerebrorenal syndrome — Arch. Neurol., 198[illegible], 41, 208—209.
20. McWilliam R.C., Harder-Medwin D., Doyle D. — Diaphragmatic paralysis due to spinal muscular atrophy. An unrecognized cause of respiratore failure in infancy? — Arch. Dis. Child., 1985, 60, 145—149.
21. Steiman G.S., Rorke L.B., Brown M.J. — Infantile neuronal degeneration masquerading as Werdnig-Hoffman disease — Ann.Neurol., 1980, 8, 317—324.
22. Sul Y.C., Mrak R.E., Evans O.B. et al. — Neurogenic arthrogryposis in one idential twin — Arch. Neurol., 1982, 39, 717—718.
23. Greenberg F., Fenolo K.R., Hejtmancik F. et al. — X-linked infantile spinal muscular atrophy — Am.J.Dis.Child., 1988, 142, 217—219.
24. Fleury P., Hageman G. — A dominantly inherited lower motor neuron disorder presenting at birth with associated arthrogryposis — J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry, 1985, 48, 1037—1048.
25. Ziter F.A., Wiser W.C., Robinson A. — Three-generation pedigree of a Moblus syndrome variant with chromosomal translocation — Arch. Neurol., 1977, 34, 437—442.
26. Darwish H., Samat H., Archer C. — Congenital cervical spinal atrophy — Muscle Nerve, 1981, 4, 106—110.

27. Skeletal Displasia Group: Instability of the upper cervical spine — Arch. Dis. Child., 1989, 64:283.

28. Ulrich J., Hirt H.R., Kleihues P. — Connatal polyneuropathy: A case with proliferated microfilaments in Schwann cells — Acta Neuropathol. (Berl), 1981, 55:39—46.

29. Thompson J.A., Glasgow L.A., Warpinski J.R. — Infant botulism: Clinical spectrum and epidemiology — Pediatrics, 1980, 66, 936—942.

30. Morel E., Eymard B., Garabedian B.V. — Neonatal myasthenia gravis: A new clinical and immunologic appraisal on 30 cases — Neurology, 1988, 38:138—142.

31. Misulis K.E., Fenichel G.M. — Genetic forms of myasthenia gravis — Pediatr. Neurol., 1989, 5 (4), 205—210.

32. Sarnat H.B., Roth S.I., Jimenez J.E. — Neonatal myotubular myopathy: Neuropathy and failure of postnatal maturation of muscle — Can. J. Neurol., 1981, 8:313—320.

33. Martinez B.B., Lake B.D. — Childhood nemaline myopathy: A review of clinical presentation in relation to prognosis — Dev. Med. Child.Neurol., 1987, 29, 815—820.

34. Armstrong R.M., Koenigsberger, Mellinger R. — Central core disease with congenital hip dislocation: study of two families — Neurology, 1971, 21:369—376.

35. Echenne B., Arthuis M., Billard C. — Congenital muscular dystrophy and cerebral CT scan anomalies — Results of a collaborative study of the Société de Neurologie Infantile — J. Neurolog. Sci., 1986, 75:7—22.

36. Fukuyama U., Osawa M., Suzuki H. — Congenital non-progressive muscular dystrophy of the fukuyama type — Clinical, genetic and pathological considerations. Brain Dev., 1981, 3:1—29.

37. Egger J., Rendall B.E., Endohazi M. — Involvement of the central nervous system in congenital muscular dystrophy — Dev.Med.Child.Neurol., 1983, 25:32—42.

38. Heggie P., Grossniklaus H.E., Roessmann U. — Celebro-ocular-dysplasia-muscular dystrophy syndrome — Arch. Ophthalmol., 1987, 105:520—524.

39. Zeviani M., Peterson P., Servidei S. — Benign reversible muscle cytochrome c oxidase deficiency: A second case. — Neurology, 1987, 37, 64—67.

40. Hart Z.H., Chang C.H., DiMauro S. — Muscle carmitine deficiency and fatal cardiomyopathy — Neurology, 1978, 28, 147—151.

41. Servidei S., Bonilla E., Lledrich M.D. — Fatal infantile from of muscle phosphofructokinase deficiency — Neurology, 1986, 36, 1465—1470.

42. Farkas-Bargeton E., Barbet J.P., Dancea S. — Immaturity of muscle fibers in the congenital form of myotonic dystrophy: Its consequence and its origin — J. Neurol.Sci., 1988, 83, 145—159.

43. Roddy S.M., Ashwal S., Peckman N. — Infantile myositis: A case diagnosed in the neonatal period — Pediatr.Neurol., 1986, 2, 241—244.

44. Bergman J. Painter M.J., Hirsch R.P. et al. — Outcome in neonates with convulsions treated in an intensive care unit — Ann.Neurol., 1983, 14, 642—647.

45. Holden K.R., Mellits E.D., Freeman J.M. — Neonatal seizures. 1. Correlation of prenatal and perinatal events with outcome — Pediatrics, 1982, 70, 165—176.

46. Lombroso C.T. — Neonatal seizures, in Brown T., Feldman R. (eds): Epilepsy:Diagnosis and Management — Boston. Little Brown, 1983, 297—313.

47. Seay A.R., Bray P.F. — Significance of seizures in infants weighing less than 2500 grams — Arch.Neurol., 1977, 34, 381—382.

48. Brann A.W., Schwarz J.F. — Seizures — In: Neonatal-Perinatal Medicine. Ed. by A.A. Fanaroff, R.J.Martin — The C.V. Mosby Company, 1987, 529—534.

49. Levy S.R. — Neonatal seizures — Semin.Perinatol., 1987, XI, 2, 155—171.
50. Volpe J.J. — Neonatal seizures — Clin.Perinatol., 1977, 4, 43—45.
51. Fenichel G.M., Olson B.J., Fitzpatrick J.E. — Heart rate changes in convulsive and nonconvulsive neonatal apnea — Ann.Neurol., 1980, 7, 577—582.
52. Henderson-Smart D.J., Pettigrew A.G., Campbell D.J. — Clinical apnea and brainstem neural function in preterm infants — N.Engl.J.Med., 1983, 308, 353—357.
53. Kellaway P., Hrachovy R.A. — Status epilepticus in newborns: A perspective on neonatal seizures. In Delgado-Escueta A.V., Wasterlain C., Tremain D. (eds): Advances in Neurology, Vol.34: Status Epilepticus, Raven Press. New York, 1983, 93—99.
54. Marshall R., Shechan M., Escobedo M. et al. — Seizures in a neonatal intensive care unit: A prospective study — Pediatr. Res., 1976, 10, 450—453.
55. Fenichel G.M., Webster D.L., Wong WKT — Intracranial hemorrhage in the term newborn — Arch.Neurol., 1984, 41:30—34.
56. Holmes G.L. — Morphological and physiological maturation of the brain in the neonate and young child — J. Clin. Neurophysiol., 1986, 3, 209—238.
57. Wasterlain C.G. — Effects of neonatal status epilepticus on rat brain development — Neurol., 1976, 26:975—986.
58. Perlman J.M., Volpe J.J. — Seizures in the preterm infant: Effects on cerebral blood flow, intracranial pressure and arterial blood pressure — J.Pediatr., 1983, 102:288—293.
59. Fenichel G.M. — Neonatal Neurology — Churchill Livingstone, 1990.
60. Bainbridge R., Mughal Z., Mimouni F. et al. — Transient congenital hypoparathyroidism: How transient is it? — J. Pediatr., 1987, 111, 8[illegible]6—868.
61. Brown J.K. — Convulsions in the newborn period — Dev. Med. Child. Neurol., 1973, 15, 823—846.
62. Volpe J.J. — Neonatal seizures, [illegible] Volpe J.J. (ed). — Neurology of the Newborn — Philadelphia, Saunders, 1987, 129—[illegible]5.
63. Hill A., Martin D.J., Daneman [illegible] et al. — Focal ischemic cerebral injury in the newborn: Diagnosis by ultrasound and correlation with computed tomographic scan — Pediatrics, 1983, 71, 790—793.
64. Mannino F.L., Treuner D.A. — Stroke in neonates — J.Pediatr., 1983, 102, 605—610.
65. Levy S.R., Abroms J.F., Marshall P.C. et al. — Seizures and cerebral infaretion in the full-term newborn — Arch. Neurol., 1985, 17:366—370.
66. Mercuri E., Cowan F., Rutherford M., Acolet D., Pennock J., Dubowitz L. — Ischaemic and haemorragic brain lesions in newborns with seizures and normal Apgar scores — Arch. of Dis. in Child.Fetal.Neonatal Edition, 1995, 73 (2), 67—74.
67. Leth H., Toft P.B., Herning M., Peitersen B., Lou H.C. — Neonatal seizures associated with cerebral lesions shown by magnetic resonance imaging — Arch.of Discase in Childhood Fetal, Neonatal Edition, 1997, 77 (2), 105—110.
68. Van Praagh R. — Diagnosis of Kernicterus in the neonatal period — Pediatrics, 1961, 28:870—876.
69. Nakamura H., Takada S., Shimabuku R. — Auditory nerve and brainstem responses in newborn infants with hyperbilirubinemia — Pediatrics, 1985, 75:703—708.
70. Hansen TWR., Bratlid D. — Bilirubin and brain toxicity — Acta Pediatr. Scand., 1986, 75:513—522.
71. *Diamond I. — Bilirubin binding and kernicterus — In Schulman, I. editor: Advances in pediatrics — Vol.16, Chicago, 1969, Year Book Medical Publ., Inc.*

72. Gartner L.M., and all — Kernicterus: high incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations — Pediatrics, 1970, 45, 906—912.

73. Walker W. — Hemolytic Disease of the Newborn — In: Gairner-Hull Recent Advances in Paediatrics. Churchill. London, 1971.

74. Cowger M.L. — Bilirubin encephalopathy — In Gaull, editor: Biology of brain dysfunction, Plenum Publishing Corp, 1973, V.2. New York.

75. Gartner L.M., Kwang-Sun-Lee — Inconjugated hyperbilirubinemia — In: Neonatal-Perinatal Medicine. Ed. A.A. Fanaroff, R.J.Martin, The C.V. Mosby Company, 1987, 946—966.

76. Perlman J.M., Volpe J.J. — Seizures in the preterm infant: Effects on cerebral blood flow velocity, intracranial pressure, and arterial blood pressure — J.Pediatr., 1983, 102, 288—293.

77. Ahdab-Barmada M., Painter M.J., Moosey J. — Infantile cerebellar atrophy: The role of neonatal seizures — Neorology, 1983, 33 (suppl.2):216, 1983.

78. Gilman J.T., Gal P., Duchowney M.S. — Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures — Pediatrics, 1989, 83, 674—678.

79. Lockman L.A., Kriel R., Zaske D. et al. — Phenobarbital dosage for control of neonatal seizures — Neurology, 1979, 29, 1445—1449.

80. Donn S.M., Graesela T.H., Goldstein G.W. — Safety of a high loading dose of phenobarbital in the term newborn — Pediatrics, 1985, 75, 1061—1064.

81. Painter M.J., Bergman L., Crumrine P. — Neonatal seizures — Pediatr. Clin.North. Am., 1986, 33:91—109.

82. Deshmukh A., Witter W., Sehnitzler E. et al. — Lorazepam in the treatment of refractory neonatal seizures — Am.J.Dis.Child., 1984, 138:1042—1044.

83. Holden K.R., Mellitus E.D., Freeman J. M. — Neonatal seizures. I. Correlation of prenatal and perinatal events with outcome — Pediatrics, 1982, 70:165—176.

84. Ellenberg J.H., Hirtz D.G., Nelson K.B. — Age at onset of seizures in young children — Ann.Neurol., 1984, 15:127—134.

85. Goldberg R.N., Goldman S.L., Ramsay R.E. — Detection of seizures activity in the paralyzed neonate using continuous monitoring — Pediatrics, 1982, 69:583—589.

ГЛАВА ДЕСЯТАЯ.

Исходы перинатальных церебральных расстройств у детей

10.1. Компенсаторные возможности головного мозга новорожденных детей

Проблема регенерации органов у человека многие годы привлекает внимание исследователей. Широко распространено мнение о том, что ЦНС у человека после повреждения не способна к регенерации. Однако опыт практической работы убеждает, что у детей с церебральными повреждениями происходит частичное или полное восстановление неврологических функций. Это объясняется тем, что в нервной системе в ответ на воздействие повреждающего агента возникают компенсаторно-приспособительные процессы, обеспечивающие восстановление утраченных нервных связей и сохранение функционального единства нервной системы.

Особенно высоки потенциальные возможности компенсации у незрелого мозга, находящегося в стадии бурного развития. Главным повреждающим фактором у этой категории детей является гипоксия (1, 2, 3).

Реакция незрелого мозга на гипоксию

Основным объектом перинатальной неврологии является новорожденный ребенок и чаще всего недоношенный. Его головной мозг, подвергшийся гипоксическому воздействию, обладает целым рядом особенностей, оцениваемых как феномены самозащиты (4).

Повышенная толерантность развивающегося мозга к гипоксии

Этот феномен объясняется незрелостью мозга, пониженной потребностью в кислороде, особенно у недоношенных детей. Меньшее количество нейронов и отростков, меньшее число синапсов и, в конечном итоге, ***меньшая зависимость*** от потребляющего энергию ионного насоса. Причем гликолитическая способность незрелого мозга позволяет восстановить АТФ примерно до половины ее нормального уровня, в то время как у взрослых — только до 25%. Новорожденные дети, оживленные после тяжелой перинатальной асфиксии и длительного периода недостатка кислорода, в 50—75% случаев могут ***сохранять*** свои церебральные функции.

Генетически детерминированный феномен самозащиты мозга плода и новорожденного состоит также и в том, что в ответ на гипоксию поддержание границ кислородной безопасности происходит путем снижения своих потребностей (глюкозы, лактата, аминокислот и др.) и, как следствие — замедление процессов роста. В то же время повышенная секреция катехоламинов снижает степень ишемического повреждения нервных клеток. И, наоборот, угнетение секреции катехоламинов способствует усилению ишемического повреждения нейронов.

N.B. Нервные клетки, подвергшиеся гипоксическому воздействию, не утрачивают способности к дальнейшему функционированию и развитию. Просто они функционируют на более низком уровне, и их «работоспособность» может быть повышена при создании более благоприятных условий (улучшены параметры мозгового кровотока, обеспеченность питательными веществами, ускорение выведения продуктов распада и др.).

Эту особенность следует иметь в виду, при поиске наиболее эффективных методов восстановительной терапии.

Нейропластичность развивающегося мозга

В развивающемся мозге одновременно происходит множество процессов и даже, казалось бы, простые изменения всегда являются результатом ***взаимодействия*** многих механизмов на клеточном и молекулярном уровнях. Внутриутробный период развития находится под строгим генетическим контролем и для ранних стадий формирования мозга характерны ***стереотипность*** и ***стабильность*** происходящих процессов. Миграция клеток из вентрикулярной зоны происходит в определенные отделы нервной системы, нейробласты созревают до образования нейронов, нейроны образуют дендритные отростки. Возникает взаимодействие с эфферентными аксонами, аксоны находят пути к надлежащим зонам и, таким образом, формируются зоны мозга. Современные исследователи утверждают, что мозг в ответ на повреждение может образовывать новые нейроны и осуществлять трансплантацию незрелых нейронов в определенные отделы, способствуя тем самым образованию ***устойчивых*** нервных связей. Кроме того, денервированные нейроны способны к ***реиннервации*** структуры.

N.B. Чем раньше начинается процесс реиннервации, тем больше шансов для сохранения дендритного дерева, повышения его метаболической активности, синтеза белка и пр., т.е. тех основных факторов, которые определяют сам процесс реиннервации (5).

При повреждении мозга происходит усиление процессов пластичности. Однако степень компенсации нервной ткани в значительной мере определяется стадией развития, на которую приходится действие повреждающего агента. Таким образом, ЦНС новорожденных обладает огромными возможностями восстановления за счет использования миллионов синапсов с формированием последних в тысячи функциональных комплексов или «голограмм», с их организацией в новые функциональные единицы, отвечающие требованиям внешней среды. Кроме того, возможна утилизация альтернативных нервных путей или же функциональное «пробуждение» ранее угнетенных синапсов после их повреждения (гипоксия). При этом возможна их активация и, как следствие, частичное или полное восстановление функции. Не исключено, что многие из этих путей задействованы в многочисленных билатеральных трактах, существующих в ЦНС и имеющих начало не только на уровне ствола мозга и мозжечка, но и на неокортикальных уровнях. Существование этих билатеральных систем обнаружено при позитронной эмиссионной томографии (6, 7).

N.B. Усиление нервного сигнала может способствовать сохранению жизни и восстановлению функции нервных клеток.

Согласно современным гипотезам, после повреждения ЦНС возникает необходимость восстановления количественного баланса нейротрансмиттеров,

перераспределяющихся на оставшихся нетронутыми полисенсорных нейронах. Лишь после этого начинается процесс восстановления.

Минимизация очага повреждения за счет нейротрофических факторов

В основе лежат механизмы самозащиты мозга, которые способствуют не только сохранению церебральных функций, но и активному восстановлению ткани мозга за счет нейротрофических факторов, изливающихся во внеклеточное пространство после повреждения нейронов (8).

Ауторегуляция мозгового кровотока и перераспределение крови в головном мозге

При гипоксии происходит перераспределение кровотока в головном мозге. При этом кровоток возрастает в стволе и в спинном мозге и ослабевает в белом веществе и в коре головного мозга (9).

N.B. Генетически детерминированный механизм ауторегуляции способствует сохранению кровотока в жизненно важных областях и определяет способность новорожденных к выживанию даже после длительных периодов асфиксии. Этим можно также объяснить локализацию мозговых кровоизлияний у новорожденных детей (в зонах сниженного кровотока).

Взаимосвязанность процессов дистрофии и регенерации в головном мозге в постгипоксическом периоде

Патологический процесс не ограничивается первичным очагом поражения. Существует определенная динамика возникновения вторичных изменений с вовлечением ранее неповрежденных нейронов за счет апоптоза (10, 11, 12). При этом в постгипоксический период происходит значительное увеличение объема первичного очага за счет вовлечения других отделов мозга. Таким образом, растянутая во времени дистрофия ранее измененных нейронов приводит к их потере в различных частях мозга и разрыву синаптических связей между взаимодействующими структурами. Наряду с этим в процесс вовлекаются нейроглия и сосудистая сеть мозга (запустевание и атрофия сосудов).

N.B. Минимизация очага гипоксического повреждения возможна лишь при ранней диагностике ГИЭ и рано начатом лечении.

- Основные фазы процесса реабилитации мозговых расстройств

В течение первого года жизни можно выделить четыре фазы развития патологического процесса (13, 2, 14).

Первая фаза — острый период болезни, продолжительностью до 1 мес. жизни, непосредственно связанный с гипоксически-ишемическим инфарктом, клинически может проявляться в виде синдрома угнетения или синдрома гипер-

возбудимости. Патоморфология головного мозга в первые часы жизни характеризуется набуханием тел и ядер нервных клеток, выраженным кариоцитолизом (бледность цитоплазмы и ядра), потерей их контуров, лизисом клеток и их превращением в клетки-тени. Это касается всех областей коры, гиппокампа, клеток Пуркинье, зубчатого ядра мозжечка. Однако к этому моменту в подкорковых отделах и стволе мозга не существует явных признаков поражения.

Динамика патологического процесса спустя 11—19 ч такова, что в патологический процесс вовлекается все большее число нейронов и областей мозга. В коре начинают доминировать измененные нервные клетки, а в подкорковых ядрах они обнаруживаются впервые. Диффузный кариоцитолиз в коре больших полушарий сочетается с дистрофическими изменениями нейроглии. Клиническое состояние больного утяжеляется. Процесс на этом не останавливается, и на 2-е сутки жизни выявленная ранее патология еще более усугубляется. Большинство ишемически измененных нейронов подвергается лизису, также превращаясь в клетки-тени. Во всех отделах мозга нейроны находятся в стадии первичного кариоцитолиза, а в мозжечке практически все клетки Пуркинье и клетки зубчатого ядра — на разных стадиях деструкции и лизиса. Это приводит к состоянию опустошения коры, слоя Пуркинье, подкорковых и стволовых отделов, ранее сохраненных. На этом временном этапе более сохранными остаются нервные клетки ретикулярной формации, ядер черепно-мозговых нервов, вентральных ядер таламуса, черной субстанции. Однако процесс деструкции не заканчивается и на 2-е сутки жизни. Для клиницистов очень важно иметь в виду, что морфологическая картина ишемических изменений нейронов приобретает в это время уже хронический характер. Причем наряду с клетками, имеющими необратимые изменения, существуют сохранившиеся, с разной степенью повреждения нейроны (15, 16, 17, 18).

Эти клинические и патоморфологические данные в последние годы были дополнены весьма ценными результатами экспериментальных исследований, что позволило расширить существующие представления об интимных процессах, протекающих в мозге (19, 20, 21, 22, 8). В эксперименте на животных удалось показать, насколько важен временной фактор, так как за очень короткое время происходит цепь очень серьезных событий, имеющих отношение как к прогнозу заболевания, так и к стратегии терапии. Известно, что у незрелых крыс и морских свинок спустя 5 ч после перенесенной гипоксии ДНК остается интактной, а первые признаки дегрдации отмечаются в corpus striatum только к концу 1-х суток, а в коре и гиппокампе — к 3-му дню. Таким образом, высший критический порог для церебральных повреждений наблюдается спустя 10 ч после инфаркта. При этом отмечается большое количество выживших клеток. Глобальные кортикальные инфаркты, видимо, наступают на 3-й день жизни. Эти нейрональные потери пытаются объяснить феноменом «committing suicide», когда гибель нейронов происходит быстрее, чем при прямом их «убийстве» при инфаркте. Это наступает за счет комплекса патологических сигналов («SOS»), идущих от погибающих клеток. ЭЭГ фиксирует эти драматические моменты в виде изоэлектрической линии, которая соответствует отеку нервных клеток и их деполяризации. В последующие часы происходит увеличение интенсивности ЭЭГ, гиперактивность нередко соответствует высокому — спайк-вольтажу, что клинически проявляется судорогами. Затем снова наступает угнетение биоэлектрической активности. Следовательно, ***в течение первых 72 ч жизни к первичным присоединяются вторичные повреждения.*** Эти данные полностью совпадают с клиническими наблюдениями (23, 24).

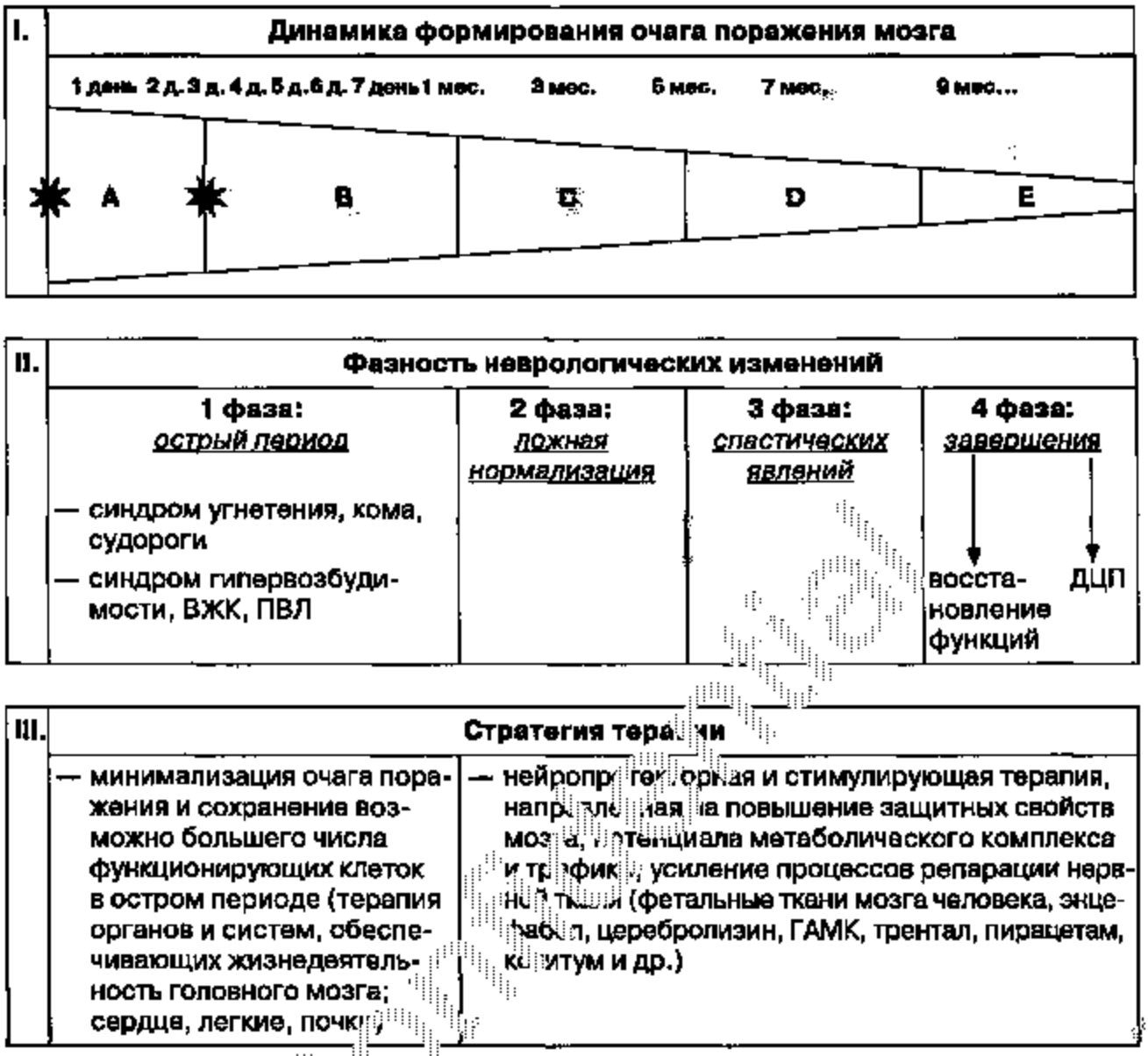


Рис. 10.1-1. Перинатальные повреждения головного мозга и принципы их реабилитации.

Вторая фаза патологического процесса распространяется на 2—3-й месяц жизни. Для нее характерно снижение нейрональных потерь и уменьшение выраженности неврологических расстройств. Улучшается общее состояние, повышается двигательная активность, происходит нормализация мышечного тонуса, сухожильных и физиологических рефлексов. Улучшается характер ЭЭГ. Этот феномен объясняется тем, что пострадавший мозг ***не утрачивает способности к восстановлению.*** Однако продолжительность второй фазы невелика и вскоре (к 3-ему месяцу жизни) наступает нарастание спастических явлений. ***Фаза неоправданных надежд*** на полное выздоровление завершается. С полным основанием она может быть названа фазой ложной нормализации.

Третья фаза — фаза спастических явлений (3—6-й месяц жизни) характеризуется преобладанием мышечной гипертонии. Ребенок запрокидывает голову, руки сгибает в локтях и приводит их к груди, ноги перекрещивает и при опоре ставит на носки. Сухожильные рефлексы обычно вызываются с трудом, часто отмечается клонус стоп, спонтанный рефлекс Бабинского. Выражен тремор, атетоз, нередки судорожные состояния и вертикальный нистагм. Создается четкая

клиническая картина спастического тетрапареза. Смена клинических проявлений болезни может быть обусловлена постгипоксическими изменениями метаболизма в головном мозге. Патоморфологи утверждают, что в этом периоде увеличивается число дистрофически измененных нейронов, идет процесс ***прогрессирующей дегенерации***. Он является следствием произошедшего разрыва синаптических связей, нарушения взаимодействия различных областей мозга. В то же время у ряда детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией наметившийся прогресс во второй фазе болезни закрепляется, что обнаруживается в виде снижения неврологических расстройств.

Многолетний опыт работы по проблемам перинатальной неврологии позволяет предложить схему (рис. 10.1-1), которая обобщает существующие представления о специфике возникновения, течения и лечения ГИЭ у новорожденных и детей 1-го года жизни (14). Она состоит из 3-х блоков, каждый из которых отражает динамику патоморфологических изменений в головном мозгу, фазность клинических неврологических расстройств и стратегию лечения на каждом этапе. Схема призвана показать, что к первоначальному очагу (А) в постгипоксическом периоде присоединяются вторично наступающие морфологические дистрофические изменения и в конечном итоге очаг поражения резко увеличивается (A+B+C+D+E) за счет апоптоза и прогредиентности патологического процесса. Особо выделены первые часы и дни жизни, когда изменения нейронов могут носить обратимый характер и врач не должен упускать существующее «терапевтическое окно», своевременное использование которого может принести клиническую пользу.

- Принципы проведения восстановительной терапии

При проведении восстановительной терапии принимается во внимание специфика фаз патологического процесса. Ранняя (буквально с первых минут жизни) и объективная диагностика церебральных расстройств позволяет тотчас приступить к патогенетически обоснованной терапии, промедление представляет реальную угрозу как для жизни, так и для ЦНС новорожденного. При этом терапевтические мероприятия должны быть нацелены не на сам пострадавший мозг, а на восстановление наиболее уязвимых систем, обеспечивающих его функционирование (легкие, сердце, почки и др.) и создающих оптимальные условия для нервной системы новорожденного. Очень важным критерием эффективности этих лечебных мероприятий служат данные о газовом составе крови (pO_2, pCO_2) и pH, уровне глюкозы, электролитов (кальций, натрий), гемоглобина, сатурации кислорода (обмен кислорода и его доставка) и др. О патогенетической целесообразности такой стратегии свидетельствуют данные о снижении частоты внутрижелудочковых кровоизлияний и других мозговых повреждений как у умерших, так и выживших новорожденных детей. В связи с этим с первых дней жизни (после минования острой фазы) стратегия терапии носит нейропротекторный и стимулирующий характер. Она направлена на коррекцию метаболических процессов в головном мозге: усиление местного захвата кислорода и глюкозы, оптимальное использование жирных кислот и аминокислот, увеличение внутриклеточного синтеза белка, обмена нуклеиновых кислот, удаление токсичных продуктов обмена веществ и др. (25, 26, 27, 28, 29). Таким образом, на этой основе предпринимается попытка активизировать репаративные процессы в ЦНС, воспользоваться феноменом самореабилитации и поддерживать высоту нейропластичности мозга новорожденного и ребенка на первом году

жизни. Пассивное ожидание выздоровления («с возрастом все пройдет») чревато для ребенка неблагоприятными последствиями.

Основной задачей лечебных мероприятий является стремление нормализовать или улучшить метаболизм пострадавшего мозга, активизировать сохранившиеся структуры и тем самым предупредить или ограничить наступление необратимых церебральных расстройств. С этой целью предпринимались попытки использовать в лечении так называемую тканевую терапию (биогенные стимуляторы), медикаментозные средства (ноотропные препараты и др.), нейротрофины, пептидные биорегуляторы и др.

Тканевая терапия и роль биогенных стимуляторов в процессах компенсации мозга

Тканевая терапия, широко использованная в начале XX века, была основана на применении препаратов, приготовленных из тканей животного и растительного происхождения (экстракт алоэ, пелоидин, пелоидодистиллят, экстракт плаценты или стекловидного тела и др.). Биологическая активность этих препаратов объяснялась действием дикарбоновых кислот и азотсодержащих веществ. Причем предполагалось не целенаправленное воздействие, например, на ЦНС, а общая стимуляция метаболизма организма больного в целом. Однако из всех ранее применявшихся препаратов в настоящий момент в практике используется только один — экстракт алоэ. Его стимулирующий эффект подтвержден не только при лечении детей с детским церебральным параличом, но и в эксперименте на животных (схема 10.1-1), перенесших в периоде новорожденности тяжелую гипоксию.

Схема 10.1-1

Тканевая терапия

Биогенные стимуляторы

(алоэ, пелоидин, пелоидодистиллят, экстракт плаценты, стекловидное тело и др.)

1. Действующее начало

Дикарбоновые кислоты (яблочная, лимонная, янтарная и винная) и азотсодержащие вещества (аргинин и аммиак).

↓

2. Механизм действия

Изменение активности ряда ферментов, усиливающих оксидативное или аноксидативное звено цепи клеточного дыхания.

↓

3. Стимулирующий эффект

Эндокринная перестройка (повышается образование тропных гормонов гипофиза, усиление инкреторной функции надпочечников, семенников, щитовидной и поджелудочной желез); увеличение процессов интенсивности включения аминокислот, фосфора и железа в эритроциты и в ткани; ускорение процессов метаболизма.

Медикаментозные церебральные стимуляторы в лечении заболеваний ЦНС

В современной неврологической практике для лечения детей с разнообразными психоневрологическими расстройствами широко используются так назы-

ваемые церебральные стимуляторы: церебролизин, пирацетам, ГАМК, пантогам, энцефабол, когитум, трентал и др. Эти препараты в отличие от биогенных стимуляторов нацелены на процессы метаболизма в головном мозге (схема 10.1-2). Прежде всего они улучшают местный захват кислорода и глюкозы, использование жирных кислот и аминокислот, стимулируют внутриклеточный синтез белка и обмен нуклеиновых кислот. Наряду с этим происходит активация холинергических процессов и ускорение удаления токсичных продуктов обмена веществ.

Схема 10.1-2

Медикаментозные церебральные стимуляторы

(церебролизин, пирацетам, ГАМК, пантогам, энцефабол, когитум, трентал)

1. *Воздействие на метаболизм головного мозга*
   Улучшают:
   - Местный захват кислорода и глюкозы
   - Использование жирных кислот и аминокислот
   - Внутриклеточный синтез белка
   - Обмен нуклеиновых кислот

   Активируют:
   - Холинергические процессы

   Способствуют удалению токсичных продуктов обмена веществ

↓

2. *Улучшают микроциркуляцию в мозге*

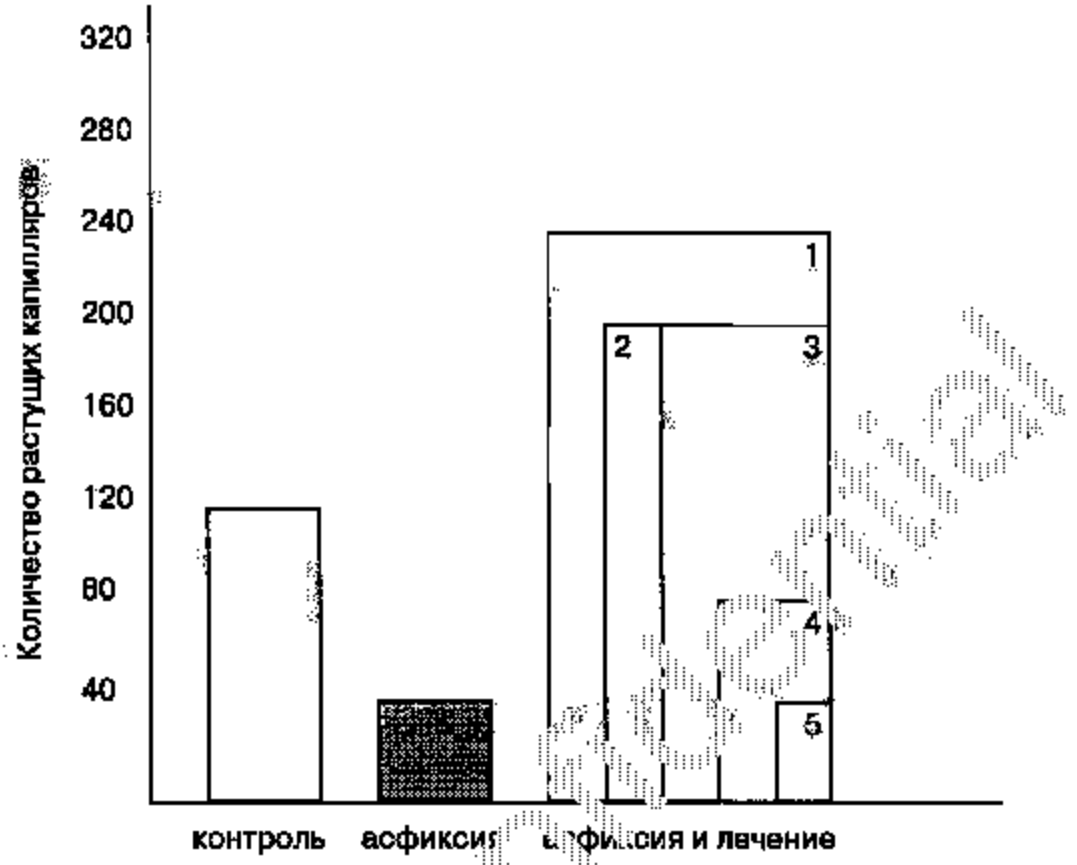
↓

3. *Улучшают репаративные процессы в мозге*
   - Активируют медиаторные системы
   - Увеличивают энергетический потенциал клеток
   - Нормализуют динамику нервных процессов и деятельность мозга

Эти метаболические сдвиги способствуют улучшению микроциркуляции в мозге и активации репаративных процессов за счет увеличения энергетического потенциала клеток, усиления медиаторных систем и нормализации динамики нервных процессов и деятельности мозга в целом.

Среди мозговых стимуляторов особо выделяют церебролизин, представляющий собой белковый гидролизат мозга, содержащий низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, преодолевающие гематоэнцефалический барьер. Его считают чрезвычайно эффективным препаратом за счет уникального органоспецифического мультимодального воздействия на головной мозг. Среди многих ценных качеств особо следует выделить повышение аэробного энергетического метаболизма мозга и внутриклеточного синтеза белка в развивающемся мозге. Не менее важно и то, что препарат обладает способностью к нейропротекции. Это выражается в защите нейронов от повреждающего действия лактат-ацидоза, свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов, в повышении переживаемости и предотвращении (!) гибели нейронов, подвергшихся гипоксическому или ишемическому воздействию и др. Очень важной особенностью церебролизина (и это следует подчеркнуть), явля-

ется то, что это единственный ноотропный пептидергический препарат с доказанной нейтрофической активностью, сопоставимый с действием естественных факторов нейронального роста. Его преимущество перед другими препаратами состоит также в том, что он проявляет свои свойства в условиях периферического введения. Стимулируя в процессе постнатального развития дифференцировку нейронов, он в то же время поддерживает жизнедеятельность поврежденных нервных клеток, замедляет и приостанавливает процесс нейродегенерации.



1 — церебролизин, 2 — витамин B_{12}, 3 — экстракт алоэ, 4 — витамин B_6, 5 — префизон.

Рис. 10.1-2. Влияние лекарственных средств на рост мозговых капилляров у новорожденных животных, испытавших асфиксию.

Проведенные нами исследования на экспериментальной модели гипоксического повреждения мозга новорожденных позволили оценить стимулирующий эффект ряда лекарственных препаратов, используемых в лечении гипоксически-ишемической энцефалопатии. Установлено, что перенесенная новорожденными тяжелая асфиксия оказывает тормозящее влияние на рост мозговых капилляров (рис. 10.1-2). Использование в лечении церебролизина, витаминов B_{12}, B_6 и экстракта алоэ оказывает стимулирующее воздействие на мозг. Среди ряда испытанных препаратов особенно эффективным был церебролизин: число растущих капилляров мозга возрастает более чем в 5 раз. При этом увеличивается плотность сосудистой сети в коре полушарий головного мозга. Таким образом, речь может идти о суммарном полифункциональном действии церебролизина.

Нейротрансплантация в лечении заболеваний нервной системы у новорожденных детей

К достижениям в области медицины и биологии относят разработку методов трансплантации органов. При этом имеется в виду замена таких больных органов

как сердце, почки и др. В последние годы предпринимаются попытки использования методов нейротрансплантации. Однако речь идет не о пересадке целого мозга, а только нервной ткани от фетального донора с надеждой на коррекцию нарушений центральных и периферических регулирующих систем организма.

Известно, что на травму организм реципиента отвечает регенерацией поврежденных тканей. В очаге воспаления аккумулируются вещества (ростовые факторы), которые приводят ткани не только реципиента, но и донора, в пролиферативное состояние и обуславливают их регенерацию (30). По мере разрешения воспаления трансплантированные ткани проходят все стадии репарационной регенерации. При этом ткани донора в области трансплантата входят в органическое единство с новым хозяином — организмом реципиента и полностью подчиняются его регуляции. Наибольшую ростовую активность вводимые экстракты проявляют на 2—3 сутки своего развития. Спустя 6 месяцев после операции у экспериментальных животных трансплантат характеризуется дифференцированными нервными, глиальными, эндотелиальными клетками и перицитами. Происходит интенсивный рост отростков как нервных, так и глиальных клеток, образуется нормальный нейропиль, выявляются все виды синаптических контактов. На этом основании становится очевидным, что клетки эмбрионального мозга человека 8—10 недельного срока развития обладают значительными потенциями к росту и дифференцировке (31).

В экспериментах на животных была показана возможность создания новых и реконструкции поврежденных внутримозговых систем, что приводит к возмещению функционального дефицита. Возможность создания путем трансплантации новых нервных центров, которые встраиваются в существующие функциональные цепи, показана при паркинсонизме (32). Наиболее устойчивый лечебный эффект удается достигнуть при трансплантации в вентрально-латеральное ядро таламуса смеси фетальных человеческих тканей мозга и нейтральных закладок Notch Drosophila melanogaster (33).

Исследования выявили целый ряд особенностей, при которых нейротрансплантация оказывается наиболее эффективной:

- При использовании неиральных стволовых (недифференцированных) клеток, которые под влиянием ростовых факторов способны трансформироваться в разные специализированные клоны нейронов и нейроглии. Причем, донорские линии нейробластов устойчиво формируют «химерные» нейронные сети из донорских и реципиентных клеток в месте повреждения и регенерации;
- Эффект нейротрансплантации зависит от возраста донора и реципиента, чем он моложе, тем выше эффект (!);
- Самым удачным экспериментальным объектом по эффективности нейротрансплантации являются животные с ***гипоксическими*** повреждениями нервной системы (!). Гипоксия быстро, в течение нескольких минут, приводит к глубоким патологическим изменениям нервной ткани головного мозга. Они выражаются в виде диффузной обратимой (вакуолизация цитоплазмы, гипо- и гиперхромность нейронов) и необратимой (сморщивание, лизис нейронов) дистрофии и гибели нервных клеток. При этом интенсивность синтеза белка в нейронах снижается. Однако при повреждениях нервной ткани из погибших клеток выделяются нейротрофические факторы (НТФ), обладающие способностью регулировать метаболизм, клеточное деление, дифференцировку развивающихся тканей, регулировать жизнедеятельность и процессы регенерации. Трансплантат, введенный в поврежденную нервную ткань, стимулирует регенерацию (6). Ней-

ротрансплантация оказывается наиболее эффективной при ее использовании ***вскоре*** после гипоксического повреждения головного мозга (1). Она приводит к общему улучшению состояния нейронов, снижает процент их гибели, способствует нормализации пострадавших, но непогибших нейронов, и это приводит к снижению числа необратимых нейрональных потерь. Нейротрофические факторы, выделившиеся из распавшихся клеток и содержащие фактор роста нервов, мозговой нейротрофин и др. стимулируют компенсаторно-восстановительные процессы (34). К биологическим регуляторам, выполняющим функции координации процессов биосинтеза, метаболизма и воспроизведения генетической информации, также относятся гормоны, цитокины, цитомедины, кейлоны и эмбриональные индикаторы. В связи с этим пептидные биорегуляторы могут быть достаточно эффективны и при экзогенных использованиях (35).

Сведения, полученные в результате многочисленных экспериментальных исследований, могут найти применения и в перинатальной неврологии. Особого внимания заслуживают недоношенные новорожденные дети с ГИЭ, лечебный эффект у которых может быть значительно выше за счет высокой нейропластичности незрелой ЦНС.

Новая биотехнология в лечении постгипоксических поражений головного мозга

Степень компенсации церебральных расстройств у новорожденных в значительной мере определяется не только тяжестью морфологических изменений, но и сущностью терапевтических воздействий. Абсолютно новым в терапии остаточных явлений гипоксически-ишемической энцефалопатии является использование фетальных тканей мозга человека. Применяемый в лечении субстрат содержит широкий спектр биологически активных веществ (нейротрофины, гормон роста, ферменты, нейрогуморальные факторы, медиаторы и др.), оказывающих мощное влияние на процессы регенерации аксонов проводящих путей, метаболизм головного мозга, синаптические и пресинаптические рецепторы мембран и др.

Схема 10.1-3

Влияние нейротрофических факторов ФТМЧ на ЦНС

Нейротрофические факторы: ФРН, МНФ, НТ-3, НТ-4/5, ЦНТФ

↓

1. ***Воздействие на метаболизм головного мозга***
   - На холинергические процессы
   - На адренергические процессы
   - Энергетический обмен
2. ***Улучшают микроциркуляцию в мозге***

↓

3. ***Улучшают процессы репарации в мозге***
   - созревания и дифференцировки нервных клеток
   - жизнедеятельность холинергических нейронов базальных ядер переднего мозга
   - ГАМК-ергические нейроны переднего и промежуточного мозга, дофамин-ергические нейроны черной субстанции, ретинального ганглия, гиппокампа и мотонейроны
   - способствуют восстановлению двигательных расстройств и биоэлектрической активности мозга
   - способствуют прекращению или снижению судорожной активности

Высокий терапевтический потенциал нейтрофинов, например, in vivo и in vitro, а также в клинической практике при нейрональной дисфункции и болезнях двигательного нейрона подтвержден неоднократно (36, 37, 38, 39). Согласно собственным исследованиям (40, 41, 42, 43, 3), терапия фетальными тканями мозга человека оказывается незаменимой при грубых перинатальных повреждениях мозга (рис. 10.1-3), в то время как традиционная терапия с использованием медикаментозных церебральных стимуляторов (церебролизин, когитум, пирацетам, ГАМК, трентал, энцефабол и др.) оказывается менее ***эффективной***. Лечебный эффект тем выше (наивысшая оценка 10 баллов), чем раньше начата фетальная терапия — первые дни жизни. Первый положительный эффект от применения неинвазивной фетальной терапии, наблюдаемый врачом и родителями ребенка, обнаруживается спустя 1—3 дня после имплантации 3—5 мл суспензии в подкожный жировой слой брюшной стенки новорожденного. Клинически это проявляется повышением двигательной активности, мышечного тонуса и рефлекторной деятельности, появляется или усиливается сосательный рефлекс. Наиболее убедительным аргументом позитивного влияния фетальной терапии является улучшение функциональной активности высших отделов ЦНС, что отражается на ЭЭГ. На 5—10-й день после имплантации резкое угнетение биоэлектрической активности головного мозга, межполушарная асимметрия, пароксизмальные гиперсинхронные разряды эпилептоидного характера и др. изменяются в сторону улучшения биоэлектрической активности (рис.10.1-4,5,6), и даже при тяжелых повреждениях продолжительное лечение фетальными тканями мозга человека (до 12 имплантаций в течение 2 лет) приводит к нормализации ЭЭГ. В интервале между имплантациями фетальной ткани, которые достигают 2—3 месяцев, назначаются медикаментозные церебральные стимуляторы.

Таким образом, в течение 1—2 лет проводится интенсивная терапия, позволяющая добиться восстановления двигательной сферы, прогресса в умственном развитии, снижении вплоть до полного исчезновения судорог и др.

При ГИЭ, протекающих без повреждения мозговых структур, достаточно эффективными оказываются медикаментозные церебральные стимуляторы (церебролизин, пантогам, когитум, энцефабол и др.). Присоединение терапии ФТМЧ в этих случаях лишь ускоряет процесс восстановления деятельности ЦНС.

При оценке лечебного эффекта комплексной терапии, включая ФТМЧ, следует руководствоваться следующими критериями: сроками становления статики и моторики, динамикой двигательных расстройств, снижением или отсутствием судорожных состояний, характером биоэлектрической активности головного мозга, результатами психометрического обследования (тест Бейли).

> ***N.B. Цель ранней и интенсивной терапии состоит в том, чтобы процессы репарации доминировали и помогали сохранить то, что оказалось поражено, но не утрачено вовсе. Резерв компенсации не только в поиске новых средств лекарственной терапии, но и в выборе момента ее применения. Нейрональные потери мозга могут быть сведены к минимуму с помощью комплекса уже существующих средств в стадии обратимых расстройств. Фетальные ткани, используемые в лечении, имеют уникальную и натуральную композицию веществ, нормализующих и стимулирующих репаративные процессы, в связи с чем их целесообразно включать в комплекс традиционной терапии.***

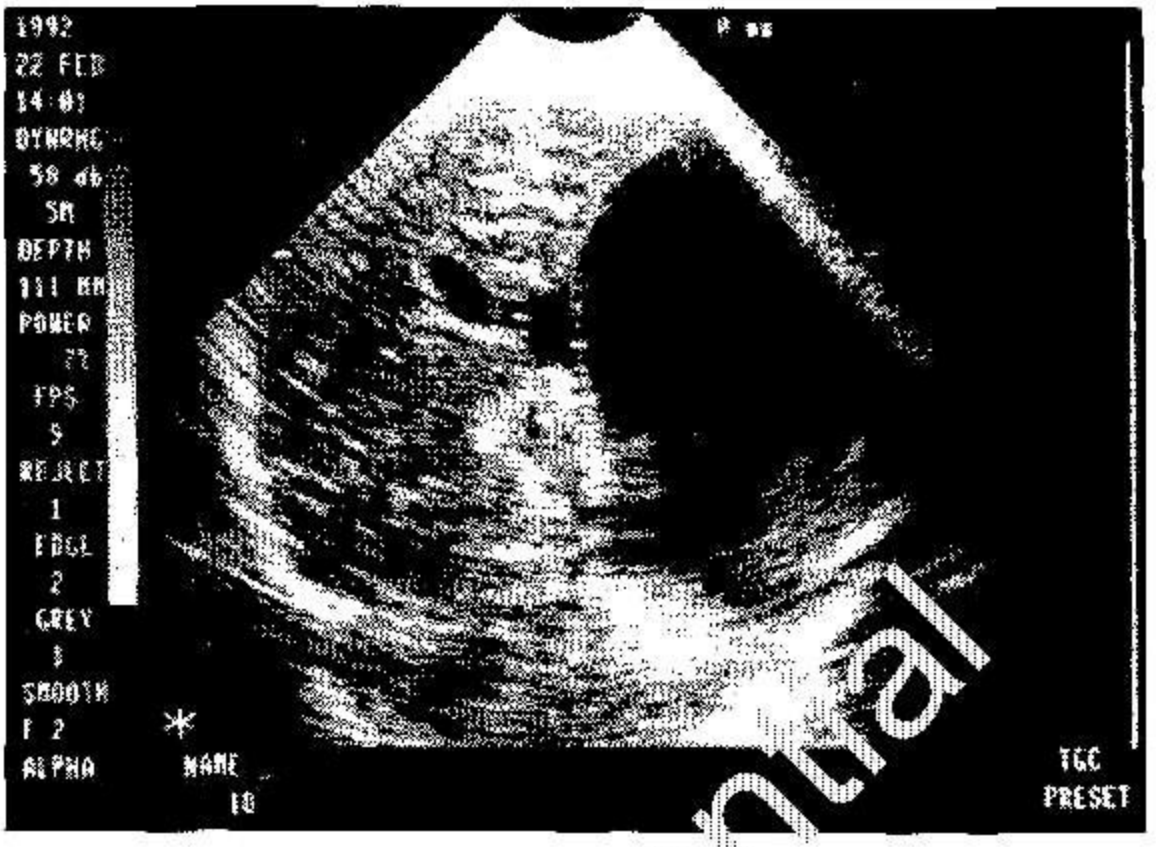


Рис. 10.1-3. Нейросонограммы новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией и внутренней гидроцефалией.

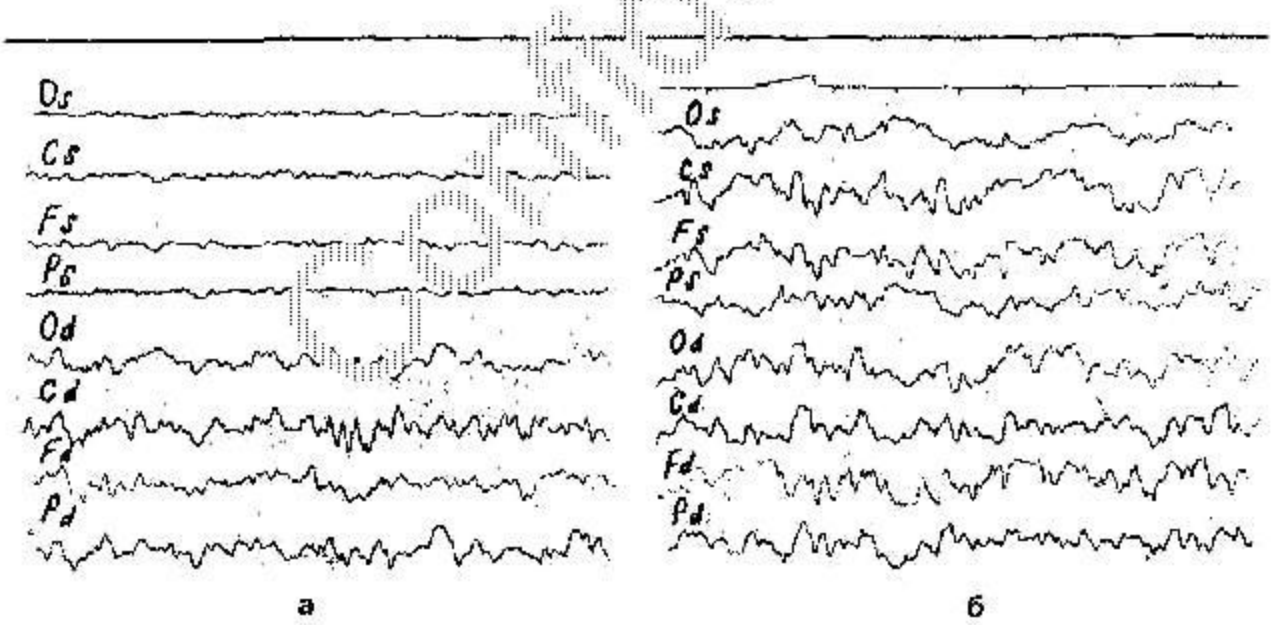
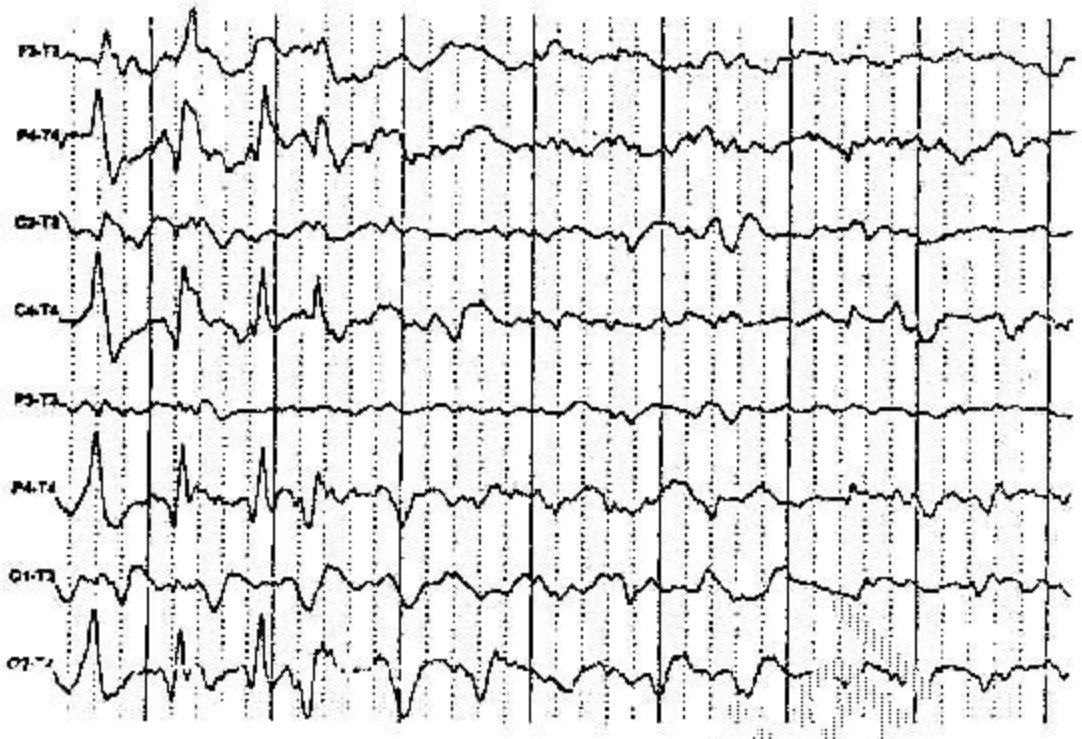
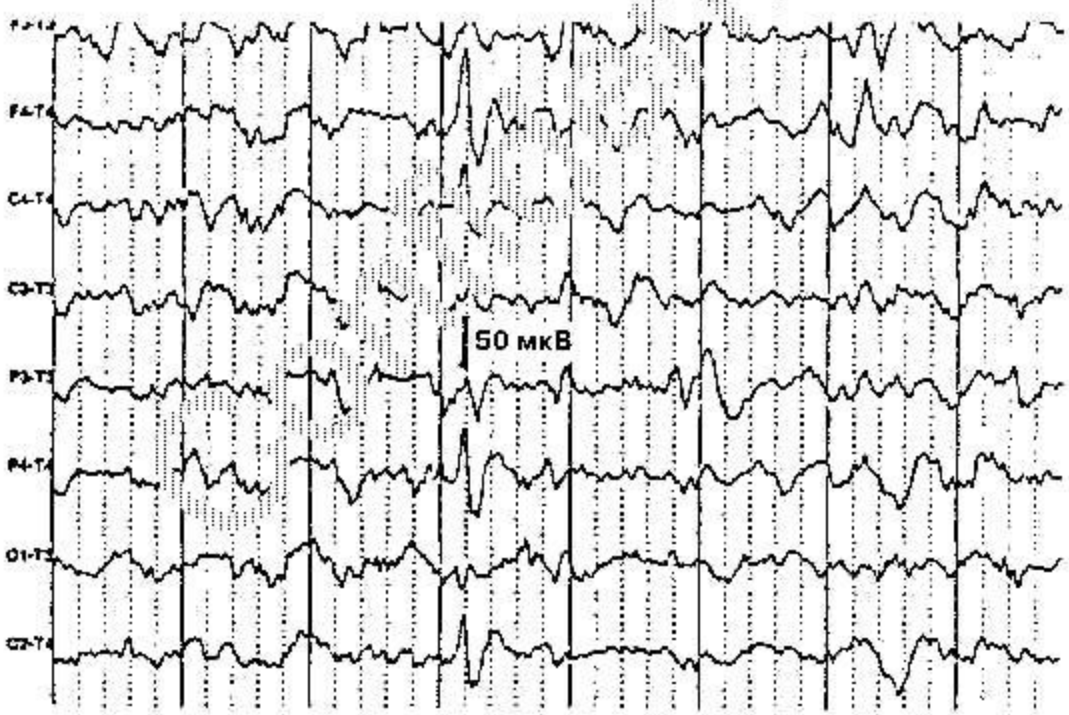


Рис. 10.1-4. ЭЭГ новорожденного ребенка с гипоксически- ишемической энцефалопатией до лечения фетальными тканями мозга человека (а) и спустя 2 недели после введения фетальных тканей (б).

а — межполушарная асимметрия биоэлектрической активности головного мозга;
б — нормальная биоэлектрическая активность головного мозга.



а



б

Рис. 10.1-5. ЭЭГ ребенка с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

а — ЭЭГ ребенка 25 дней жизни до фетальной терапии. Общее угнетение биоэлектрической активности: снижение амплитуды, обеднение частотных параметров, в правом полушарии пароксизмальные разряды эпилептической активности.

б — ЭЭГ ребенка 27 дней жизни (спустя 2 суток после фетальной терапии). Увеличение частотно-амплитудных параметров биоэлектрической активности, снижение выраженности пароксизмальной активности при неизменной ее локализации.

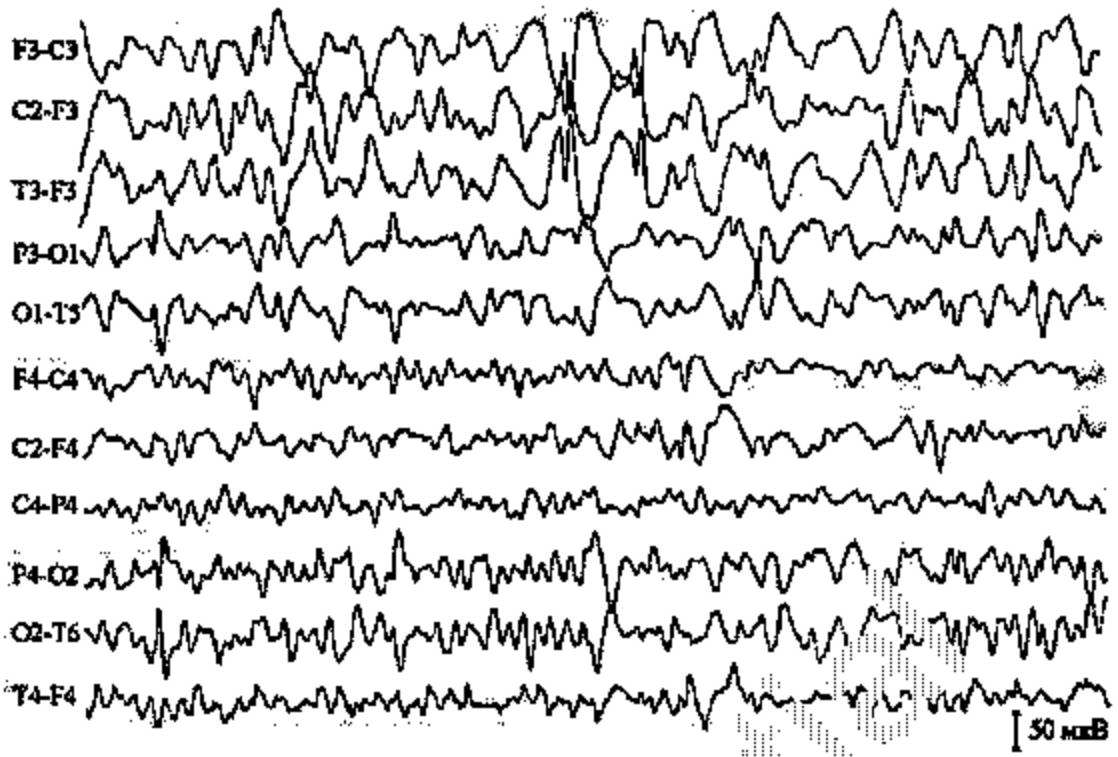


Рис. 10.1-6. Изменение биоэлектрической активности головного мозга ребенка после 10 имплантаций фетальных тканей мозга человека.

ЭЭГ зарегистрирована в возрасте 2 лет в состоянии спокойного бодрствования. Отмечается четкая межполушарная асимметрия. В левом полушарии доминирует высоковольтная медленная патологическая активность. В правом полушарии частотно-амплитудные параметры биоэлектрической активности приближаются к возрастным нормативам. Во всех областях коры регистрируется ритм с частотой 7—10 Гц, межзональные различия соответствуют возрастным показателям.

Заключение

Незрелый мозг, находящийся в стадии бурного развития, одновременно оказывается чрезвычайно ранимым и в то же время обладающим высоким потенциалом компенсации. Это обусловлено феноменом нейропластичности, который особенно высок в первые дни и недели жизни. Таким образом, своевременная диагностика мозговых расстройств, нормализация функционирования органов и систем, обеспечивающих жизнедеятельность ЦНС, позволяют не только минимизировать первичный очаг повреждения (29, 44, 45, 46), но и профилактировать вторичные мозговые расстройства. Время, отведенное на активную профилактику обширных поражений головного мозга ограничено. Хотя у новорожденных детей существует определенная (генетически детерминированная) ***надежность*** биологической системы и исключительная выносливость (47), она все же не беспредельна (42). Последним актом самозащиты мозга, когда пройден рубеж выносливости, является излитие в окружающую среду гибнущей нервной клеткой биологически активных веществ. Нейротрофины и др. не менее активные вещества, излившиеся из цитоплазмы, пытаются локализовать и уменьшить очаг поражения, создав наиболее благоприятные условия для выживания пострадавших от гипоксии, но еще не погибших нейронов (8). Это в свою очередь подтверждает, насколько ***перспективным*** и патогенетически оправданным

оказывается использование в лечении тех лекарственных средств, которые мобилизуют ту мощную и исключительно разнообразную в своих возможностях «службу безопасности». Помимо существующих традиционных средств (медикаментозные церебральные стимуляторы) весьма эффективным и перспективным может быть терапия фетальными тканями мозга человека. В перспективе в лечении новорожденных детей с грубыми повреждениями головного мозга гипоксической природы может оказаться полезной нейротрансплантация. Стволовые клетки могут быть доставлены через пункцию большого родничка непосредственно в очаг повреждения мозговой ткани.

Литература

1. Барашнев Ю.И. — Влияние медикаментозной терапии на процессы компенсации в мозге (экспериментальное исследование) — Невропат. и психиат., 1970, 12, 1815—1819.
2. Барашнев Ю.И., Озерова О.Е., Въяскова М.Г., Сорокина З.Х. — Компенсаторные возможности центральной нервной системы у недоношенных детей — Акуш. и гинек., 1990, 11, 49—53.
3. Барашнев Ю.И. — Компенсация нарушенных функций центральной нервной системы и значение стимулирующей терапии при перинатальных повреждениях головного мозга новорожденных — Рос.вест. перинатол. и педиатр., 1997, 6, 7—13.
4. Richardson B.S. — Fetal adaptive responses to hypoxemia. In: Pediatrics and Perinatology. Ed. by P.D. Gluckman M.A., Heyman Arnold VS, 6, 228—233.
5. Moor J.C. — Recovery potentials following CNS insults. A brief historical perspective in relation to modern research data on neuroplasticity — Amer. J.Occupat.Ther., 1986, 40, 7, 459—463.
6. Полежаев Л.В., Александрова М.А. — Трансплантация ткани мозга в норме и патологии — М., «Наука», 1986.
7. Lenn N. — Plasticity and responsions of the immatura nervous system to injury — Semin. Perinatol., 1987, V.XI, 2, 117—132.
8. Gunn A., Edwards A.D. — Central nervous system response to injury — In: Pediatrics and Perinatology. Ed. by P.D. Gluckman, Heyman M.A., Arnold, 1996, 443—447.
9. Stewart B.W. — Mechanisms of apoptosis: integration of genetic, biochemical, and cellular indicators — J. Natl Cancer Inst., 1994, 86, 1286—1289.
10. Ellis R.E., Yuan J.Y., Horvitz H.R. — Mechanisms and functions of cell death — Ann. Rev.Cell.Biol., 1991, 7, 663—667.
11. Stellar H. — Mechanism and genes of cellular suicide — Science, 1995, 267, 1445—1448.
12. Thompson C.B. — Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease — Science, 1995, 267:1456—1460.
13. Барашнев Ю.И. — Болезни нервной системы новорожденных детей — М., «Медицина», 1971.
14. Барашнев Ю.И. — Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений нервной системы у новорожденных и детей первого года жизни — Рос. вест.перинатол. и педиатр., 1999, 1:7—13.
15. Александровская М.М. — Сосудистые изменения в мозге при различных патологических состояниях — М., «Медгиз», 1953.

16. Проблема развития мозга и влияние на него вредных факторов — Под ред. Б.Н.Клосовского. — М., «Медгиз», 1960.

17. Crome L., Stern J. — Pathology of mental retardation — Churchill Livingstone, 1972.

18. Казакова П.Б., Хохрина Н.Г. — Морфологические изменения в головном мозге после перенесенной при рождении асфиксии (к патогенезу умственной отсталости) — Невропатол. и психиатр., 1979, 7, 857—863.

19. Roth S.C., Azzopardi, Edwards A.D. — Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia and neurodevelopment outcome and brain growthat one year — Dev. Med. Child. Neurol., 1992, 34, 285—289.

20. Williams C.E., Mallard E.C., Tan W.K.M., Gluckman P.D. — Pathophysiology of perinatal asphyxia — Clin. Perinatol., 1993, 20, 305—308.

21. Gluckman P.D., Beilharz E.J., Johnson B.M. — Growth factors and perinatal asphyxia — Dev.Endocrinol., 1994, 6:185—188.

22. Choi D.W. — Calcium: Still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death — Trends Neurosci., 1995, 18:58—62.

23. Вартанян Г.А., Клементьев Б.И., Неуймина М.В., Новикова Т.А. — Нейрогуморальная индукция структурно-компенсаторной реорганизации поврежденного мозга — Вест. РАМН, 1994, 1, 25—27.

24. Семенов В.Н., Гурвич А.М. — Неврология терминальных состояний — Вест. РАМН, 1994, 1, 15—20.

25. Volpe J. — Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant: diagnosis and prevention — Clinics in Perinatology, 1990, 17(2):387—411.

26. Fenichel G.M. — Neonatal Neurology — Church Livingstone, New York, 1990.

27. Volpe J. — Brain injury in the premature infant-current concepts of pathogenesis and prevention — Biol.Neonat., 1992, 62:201—236.

28. Барашнев Ю.И., Антонов А.Г., Кудашов Н.И. — Перинатальная патология у новорожденных — Акуш. и гинек., 1991, 1, 26—31.

29. Антонов А.Г., Бурцев А.Ю., Балбарина Е.Н. — Профилактика гипоксических, ишемических и геморрагических повреждений мозга при критических состояниях у новорожденных — Мат. 2-го съезда РАСПМ: Перинатальная неврология. М., 1997, 56.

30. Хлыстова З.С. — Закономерности превращений тканей в условиях их трансплантации — Бюл. экспер. биологии и медицины, 1994, 4, 341—349.

31. Отеллин В.А., Гилерович Е.Г., Гусихина В.И., Лукин В.А. — Дифференцировка нейронов в трансплантатах эмбрионального мозга человека — Сб. науч. тр. «Развивающийся мозг»/ Под ред. О.С. Адрианова. М. — М., 1987, 43—46.

32. Бехтерева Н.П., Гилерович Е.Г., Гурчин Ф.А., Лукин В.А. — О трансплантации эмбриональных нервных тканей в лечении паркинсонизма — Невропат. психиатр., 1990, 90, 11, 10—13.

33. Савельев С.В., Лебедев В.В., Войтына С.В. — Трансплантация фетальной и ксеногенной нервной ткани при болезни Паркинсона — Бюл. экспер. биол. и мед., 1994, 4, 369—372.

34. Longo F.M., Holtzman D.M., Grimes M.R., Mobley W.C. — Actions in the peripheral and central nervous system. In: Longhlin, Fallon J. Eds. Neurotrophic Factors. New York, Academic press, 1993; 209.

35. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. — Пептидные биорегуляторы — Санкт-Петербург, «Наука», 1996.

36. Davis A.M. — *The role of neurotrophics in the developing nervous system* — J. Neurobiol., 1994, 25:1334—1345.

37. Holtzman D.M., Mobley W.C. — Neurotrophic factors and neurologic disease — Western J.Med., 1994, 161:246—253.

38. Mischel R.E., Mobley W. — Neurotrophic factors. In: Pediatrics and Perinatology The sclentific Basis. Ed. P.D.Gluckman M.F., Heyman. Arnold, 1996, 368—371.

39. Клюшник Т.П. — Нейротрофические факторы как возможное эффекторное звено при терапии с использованием фетальных клеток и тканей. В кн.: Трансплантация фетальных тканей и клеток. Межд. ин-т биол. мед., 1996, 103—108.

40. Барашнев Ю.И., Рымарева О.Н., Воеводин С.М., Сухих Г.Т. — Возможности и перспективы использования фетальных тканей и клеток мозга в терапии перинатальных повреждений у новорожденных детей — В кн.: Трансплантация фетальных тканей человека. М., 1996.

41. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И., Рымарева О.Н., Алферов В.Г., Воеводин С.М., Фисенко А.П. — Фетальные ткани мозга человека в лечении гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных и детей раннего возраста. В кн.: Трансплантация фетальных тканей и клеток. М., 1998, 32—36.

42. Барашнев Ю.И., Бубнова Н.И., Сорокина З.Х., Рымарева О.Н., Гудимова В.В. — Перинатальная патология головного мозга: пренатальные факторы риска, ближайший и отдаленный прогноз — Рос. вест. перинат. и педиатр., 1998, 4, 6—12.

43. Рымарева О.Н. — Ранняя реабилитация детей с перинатальными повреждениями нервной системы — Автореф. канд.дис., М., 2000 г.

44. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. — Перинатальная патология: истоки и пути снижения — Акуш. и гинек., 1994, 6, 3—8.

45. Бессонова Ю.В. — Индикаторы перинатальных повреждений головного мозга плода и новорожденного ребенка — Автореф. дис.канд. мед. наук, М., 1996, 24.

46. Барашнев Ю.И., Буркова А.С., Бессонова Ю.В., Сигизбаева И.К. — Роль антенатальной кардиотокографии в прогнозировании церебральных повреждений у новорожденных в раннем неонатальном периоде — Акуш. гинек., 1998, 2, 17—20.

47. Саркисов Д.С. — Структурные основы надежности биологических структур — Арх.-патол., 1994, 5, 4—7.

10.2. Минимальные мозговые дисфункции (ММД)

Каждый невропатолог в своей повседневной практике весьма часто наблюдает детей, обладающих довольно высоким интеллектуальным развитием, но имеющих целый комплекс симптомов малой неврологии. Среди них особенно частыми оказываются гиперактивность, эмоциональная лабильность, импульсивность, быстрая утомляемость, отвлекаемость и др. Эти особенности поведения и характера доставляют много неприятностей как самому ребенку, так и его родителям, школьным педагогам и др. (1, 2). Такие психоневрологические нарушения очень часто удается связать с недоношенностью и перенесенной при рождении асфиксией. Пытаясь вскрыть истинные причины таких рас-

стройств, исследователи сопоставляли клинические наблюдения с результатами экспериментов на животных, перенесших асфиксию (3, 4, 5, 6, 7). Было выявлено определенное сходство. Для животных, испытавших внутриутробную и неонатальную асфиксию, бывает характерна повышенная двигательная возбудимость, склонность к судорожным состояниям и пр. В мозгу этих животных (гигантские пирамиды 4-го поля коры, крупные клетки красного ядра, ядра Дейтерса, клетки нижней оливы и др.) выявляются значительные изменения в виде уменьшения размеров нервных клеток и их ядер. Наряду с этим отмечается снижение роста мозговых капилляров и изменения соотношения нервных клеток и капилляров. Таким образом, перенесенная асфиксия создает условия для нарушений питания и нормального функционирования нейронов. Всей сходной патоморфологической картиной обладает и мозг детей, перенесших асфиксию, но умерших от других причин. На первый план выступают признаки задержки дифференцировки слоев в коре головного мозга, нарушений процессов миелинизации, наличие «очагов опустошения» и пр. (8, 9, 10, 11). При проведении проспективных исследований, когда врач располагает всеми звеньями патогенетической цепи: беременная женщина → плод → новорожденный → ребенок первых лет жизни, удается довольно часто проследить генез формирования ММД. Наиболее благоприятные условия создаются при нарушениях внутриутробного развития, когда беременная женщина страдает соматическими и гинекологическими заболеваниями, подвергается лекарственным воздействиям, а беременность, тем не менее, завершается преждевременным рождением ребенка. Действительно, среди детей с ММД недоношенные дети составляют не менее 40% (12, 13, 14) с оценкой по шкале Апгар 6—7 баллов.

Заслуживает внимание то, что общие неврологические симптомы, наблюдавшиеся в неонатальном периоде, в значительном проценте случаев сохраняются и в последующем (15, 16). При этом можно выделить пять клинических вариантов:

1. Синдром гиперактивности с дефицитом внимания, проявляющийся в основном в виде повышенной возбудимости, агрессивности, импульсивности, а также рассеянным вниманием и невозможностью сконцентрироваться на одном предмете или действии.
2. Синдром гипердинамичности с дефицитом внимания, характеризующийся кратковременностью сосредоточения внимания и сочетающийся с заторможенностью реакций, вялостью.
3. Нарушение общей и тонкой моторики, определяющейся несовершенной координацией, неупорядоченностью движений, а также их избытком.
4. Изменения восприятия, связанные с отсутствием у ребенка должных навыков и неумением ориентироваться в различных ситуациях.
5. Речевые дисфункции в виде нарушений импрессивной и экспрессивной речи.

Принимая во внимание очень деликатный характер изменений при ММД большое значение следует придавать не только психологическому тестированию (тест Бейли), но и оценке биоэлектрической активности головного мозга. При электроэнцефалографическом обследовании очень часто (более 80%) обнаруживаются субклинические признаки патологии ЦНС. В ряде случаев речь идет о задержке формирования корковой ритмики и дисбалансе тормозных и активирующих неспецифических систем мозга (Рис. 10.2-1). У детей с явлениями гипервозбудимости чаще обнаруживаются признаки нарушений диэнцефальных структур головного мозга (Рис. 10.2-2).

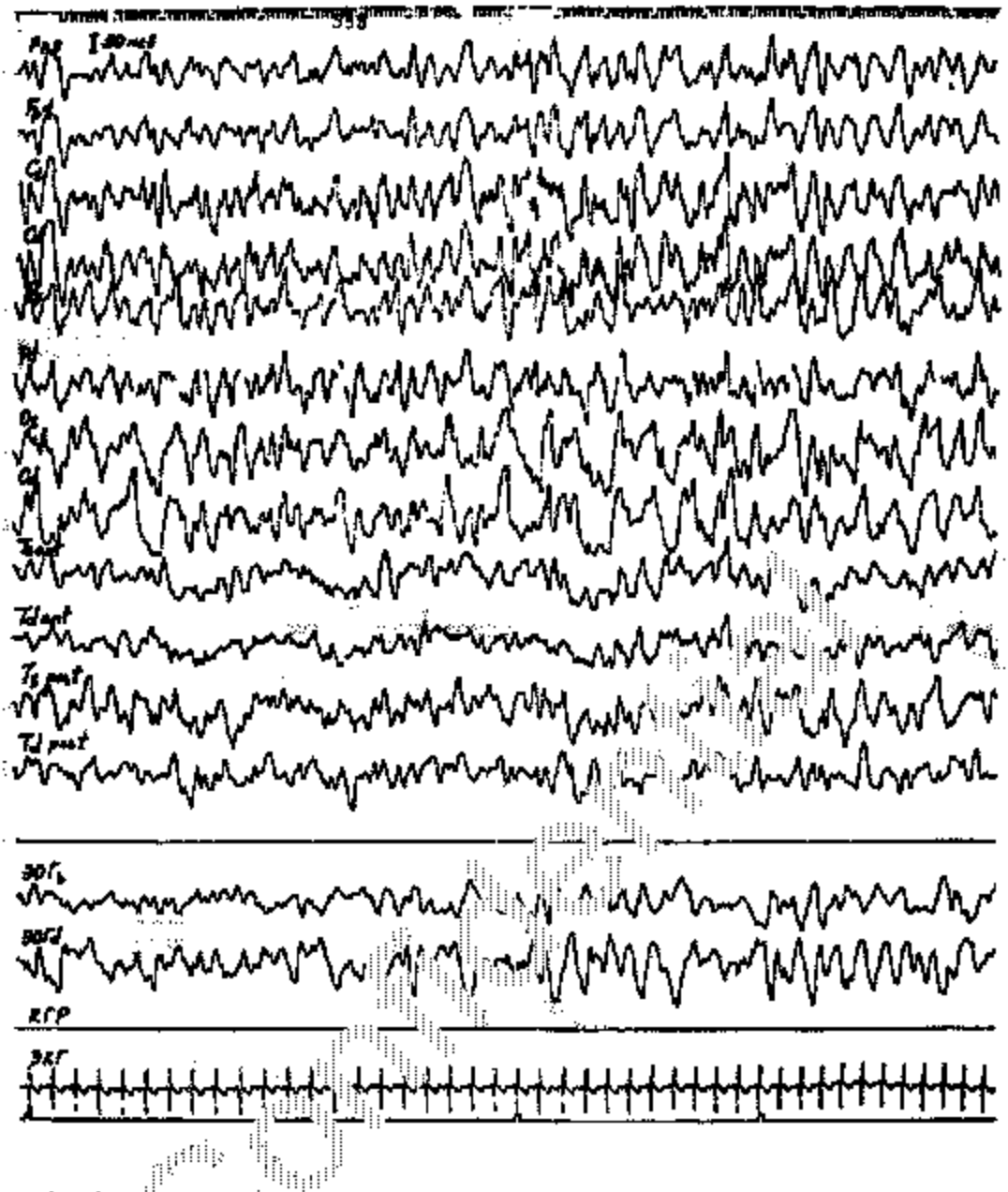


Рис. 10.2-1. Электроэнцефалография ребенка с минимальной мозговой дисфункцией.

Признаки дисбаланса активирующих систем умеренно выражены: генерализованно повышены индекс, амплитуда и ритмичность δ-составляющей ЭЭГ во сне и во время бодрствования, снижены амплитуда и продукция ритма сонных веретен во второй фазе медленно-волнового сна

Таким образом, выявляемые особенности ЭЭГ позволяют подтверждать и уточнять механизм формирования ММД (Рис.10.2-3).

Детальное наблюдение за динамикой психофизического развития детей в постнатальном периоде свидетельствует о том, что наряду с отчетливой компенсацией выявленных мозговых дисфункций существует и явная тенденция к декомпенсации. Прежде всего это относится к тем детям, у которых в периоде новорожденности наблюдаются такие неврологические знаки как синдром угнетения или гипервозбудимости, гипо- или гиперрефлексия, мышечная гипо- или гипертония, гипертензионный синдром и др. В этом отношении большая роль принадлежит семье и методам воспитания. Чрезмерно строгое воспитание, как

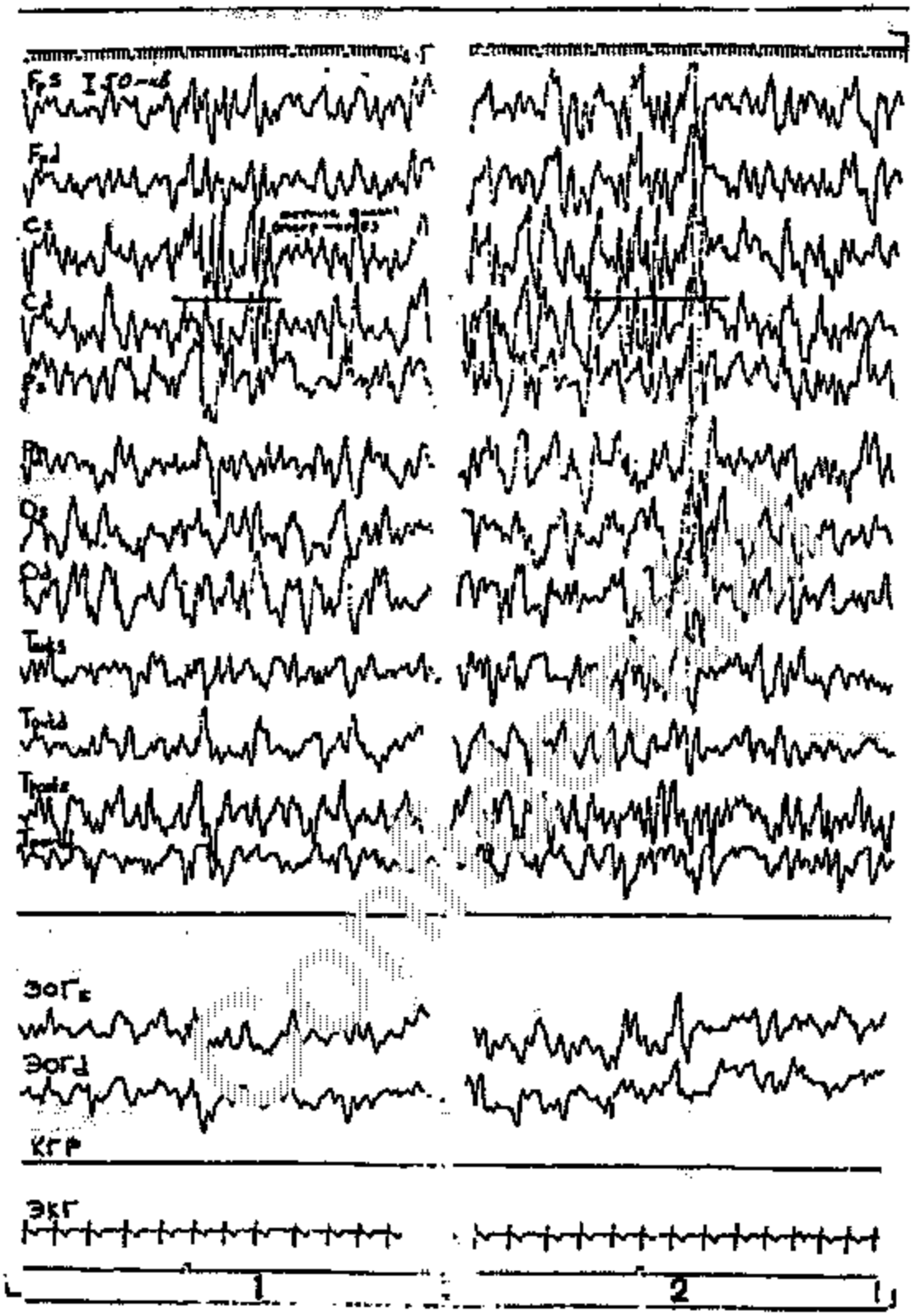


Рис. 10.2-2 . Электроэнцефалография ребенка с минимальной мозговой дисфункцией.

Во второй фазе сна отмечается обилие и выраженность пароксизмально измененных форм: генерализованные разряды острых волн (sharp waves) с максимумом в центральных областях коры.

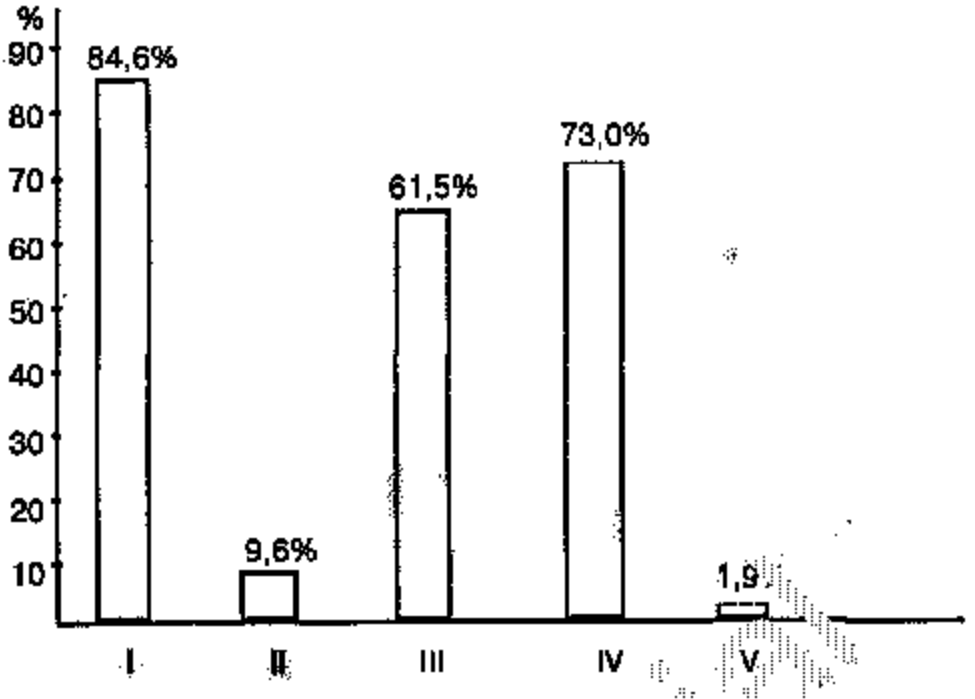


Рис. 10.2-3. Информативные ЭЭГ-признаки нарушений функциональной активности мозга у детей 1-го года жизни.

I — задержка формирования электрокорковой ритмики
II — склонность к судорожным состояниям
III — признаки дисфункции диэнцефальных структур
IV — дисбаланс тормозных и активирующих структур
V — очаговые изменения ЭЭГ

и бессистемное мягкое не способствует коррекции нарушений психического и моторного развития этих детей. Наиболее благоприятные условия для воспитания ребенка с ММД создаются в любящих семьях. В «чрезмерно стимулирующих» и «строгих» семьях чаще встречается такая форма нарушений как дефицит внимания в сочетании с гиперактивностью. Гипоактивность характерна для детей, родители которых недостаточно занимаются с ними («недостаточно стимулирующая» семья). В этих семьях дети особенно часто имеют речевые дисфункции. Следовательно, имеющиеся функциональные расстройства нервной системы у детей могут быть не только нивелированы, но и усилены под влиянием семьи и окружающей среды. На рис. 10.2-4 показана определенная взаимосвязь между структурой ММД на 2-м году жизни и характером неврологических расстройств в неонатальном периоде. Так, у детей с негрубыми морфологическими изменениями головного мозга, диагностированными при нейросонографии (ишемические очаги, субэпендимальные кровоизлияния, дилатация боковых желудочков) особенно часто наблюдается дефицит внимания с гиперактивностью (81%), нарушения общей и тонкой моторики (81%), изменения восприятия (группа 1-я). У новорожденных с наличием неврологических симптомов общего характера (синдром угнетения или возбуждения, мышечная гипотония или гипертония и т.п.) без морфологических нарушений головного мозга (группа 2-я), эти же ММД встречаются значительно реже ко 2-му году жизни. Эта зависимость частоты ММД становится особенно ощутимой, если детей 1-й и 2-й групп сравнить с детьми 3-й, контрольной группы.

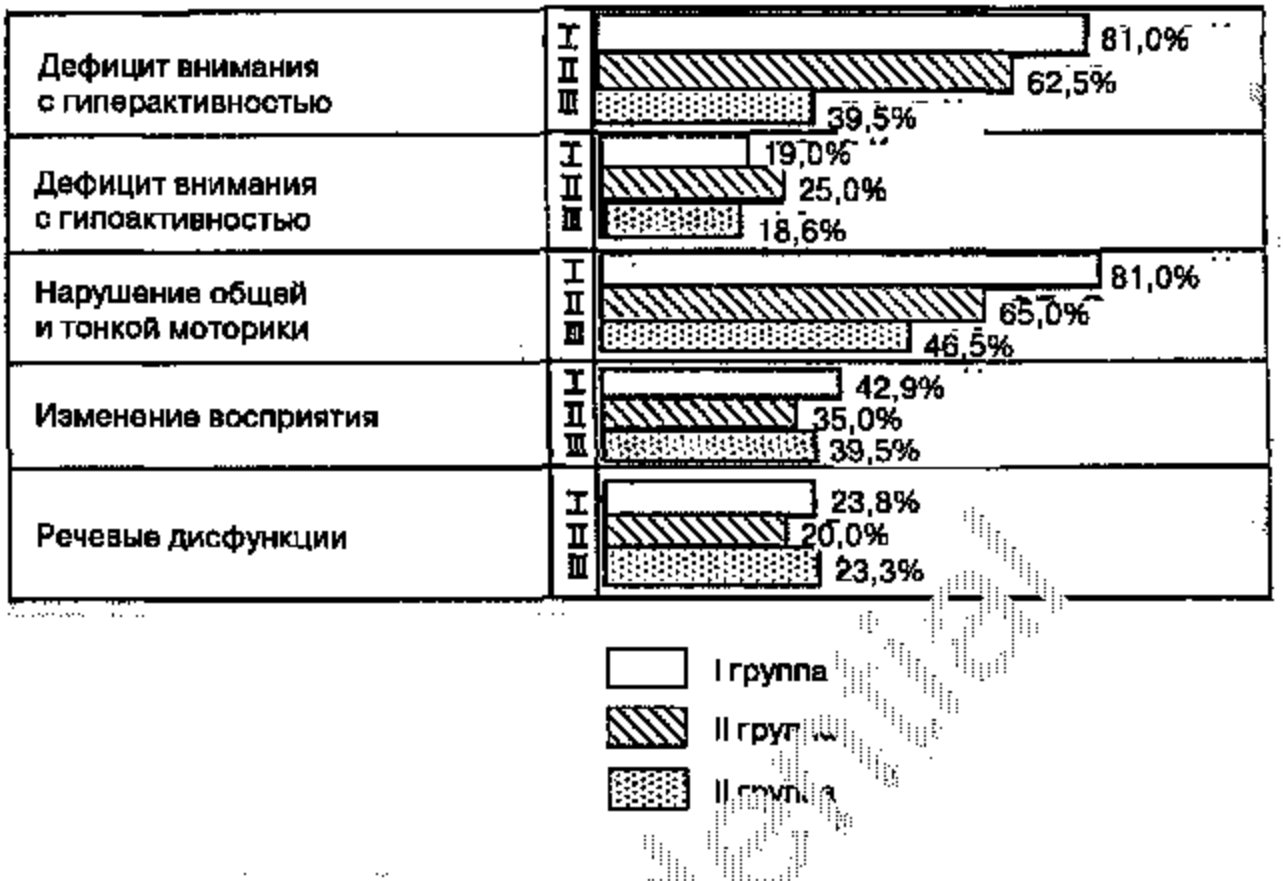


Рис. 10.2-4. Структура минимальных мозговых дисфункций на втором году жизни.

Минимальные мозговые дисфункции являются полиэтиологическим нарушением и часто в своей основе имеют биологический субстрат. Вредные факторы, действовавшие в перинатальном периоде, не приведя к тяжелым повреждениям нервной системы, накладывают свой отпечаток на последующее постнатальное развитие.

В то же время негативные факторы, действовавшие в перинатальном периоде жизни, не являются специфичными для формирования отдельных вариантов дисфункции, а скорее служат факторами риска развития у новорожденных, а в последующем и у детей старших возрастных групп, ***малых психоневрологических расстройств.*** Они обнаруживаются или усугубляются при повышении требований, предъявляемых жизненными ситуациями (детский коллектив, семья, обучение в школе и др.), к этим детям. Особенно ярко мозговые дисфункции манифестируют в подростковом периоде. Это нередко проявляется агрессивностью, ассоциальным поведением, склонностью к употреблению наркотиков, ранним сексуальным контактам и др.

При обсуждении генеза нам представляется наиболее аргументированным вывод о том, что в их основе лежит недоношенность и связанные с ней такие факторы, как нарушения внутриутробного развития, незрелость, склонность к дефектам развития и церебральным нарушениям.

Выделение таких детей в особую группу и ранняя реабилитация расстройств у них носят конкретный и весьма оптимистический характер в плане своевременной их коррекции и оздоровления детей и подростков. Большая роль принадлежит не только назначению соответствующих медикаментов (транкви-

лизаторы, седативные средства и др.), но и психологической коррекции, правильному воспитанию в семье и школе.

Комплексное обследование детей 1-го года жизни должно включать осмотр педиатра, невропатолога и психолога. При обнаружении отклонений в психоневрологическом статусе рекомендуется тестирование с помощью психологических тестов и проведения ЭЭГ. При этом особого внимания заслуживают дети с задержкой психомоторного развития, дефицитом внимания, гипо- или гиперактивностью, нарушением общей и тонкой моторики, изменением восприятия и речевыми дисфункциями.

ММД встречаются часто, их проявление настолько красноречивы, что диагностика не представляет больших трудностей. Однако интерпретация наблюдаемых «малых» неврологических расстройств чрезвычайно трудна, т.к. их происхождение неоднозначно. В практической деятельности следует принимать во внимание те «подводные камни», которые могут быть основой для ошибочных заключений и неоправданных рекомендаций.

ММД у детей чаще всего связывают с акушерскими дефектами только потому, что у врачей отсутствует выбор причин. Необходимость формулировки диагноза как бы подталкивает врача к «подтасовке», к поспешенному допуску без достаточно убедительных аргументов. Попытка обоснования диагноза является, по существу, «ловушкой в ритуальной охоте» на гипотетическим органическим фактором. Эта «охота» и приводит к гипердиагностике ММД.

Особенно часто ловушка подстерегает увлеченных авторов при ретроспективных исследованиях. Попытка оценить влияние перинатальных факторов спустя многие годы после рождения ребенка (своеобразная переоценка ценностей) нередко сопровождается использованием шаблонных схем мышления. Это особенно очевидно при проведении проспективных исследований, начиная от периода новорожденности до различных сроков постнатального развития. При этом оказывается, что перинатальные вредные воздействия не всегда коррелируют с последующими проблемами обучения, воспитания и поведения. Исключение составляют лишь те дети, чей индекс интеллектуального развития (IQ) ниже 85. Это позволяет авторам сделать вывод, что у большинства детей с ММД средовые факторы, в частности, падения, травмы головы, вирусные энцефалиты, играют большую роль, чем репродуктивные.

У детей с ММД врачи нередко выявляют такие легкие неврологические дефициты, как неполное отведение рук, легкие хореиформные движения, тремор языка, недостаточность бокового зрения, нистагмоидные подергивания глаз, трудности при пользовании ножницами, при письме и пр. В оценке этих ММД большое значение придается их ***воспроизводимости*** при повторном обследовании. Только стойкие неврологические знаки, неоднократно воспроизводимые, можно считать патологией. Нестойкие неврологические феномены — атрибуты ММД, бесследно исчезают по мере роста ребенка. Они обычно свидетельствуют лишь о незрелости мозговых структур.

Оценивая частоту и характер ММД, следует принимать во внимание возраст ребенка. У новорожденных функционируют в основном мозговой ствол и подкорковые образования. Поврежденная, но еще не функционирующая, кора головного мозга не в силах сигнализировать исследователю о тех или иных своих дефектах. По мнению одних авторов, ММД наблюдается только у детей до 7 лет, другие уверяют, что к этому возрасту, наоборот, ММД становятся более заметными *в связи с возрастными нагрузками (обучение в школе и др.). Эти противоречия* объясняются большими ***вариациями компенсации***. Кроме того,

очень часто нет общего синдрома поражения мозга, но есть специфические изменения мозговой ткани, реагирующей на специфические воздействия, и возникающие только в определенных ситуациях. Они нередко проявляются в отклонениях поведения.(Рис. 10.2-5, 6, 7, 8, 9).

Подвергается справедливой критике и набор методик, используемых для определения состояния ЦНС новорожденных и детей более старшего возраста. Это осмотр невропатологом, краниография, электроэнцефалография, психиатрическое и психологическое обследование. Выявляемые изменения неврологического статуса разнообразны: легкие нарушения черепной иннервации (парез VI, VII пар), повышение сухожильных рефлексов. Отклонения на ЭЭГ, как правило, неспецифичны и не дают достаточных оснований для коррелятивной связи с неврологическими находками. Психологические тесты (шкала Векслера, тест Бендера, тест Бейли и др.), направленные на выявление визуально-двигательных, вербальных и интеллектуальных расстройств, также не всегда проясняют ситуацию и нередко служат основой для заблуждений. При этом бывает ***трудно ограничить варианты нормы*** от признаков задержки развития, низкого культурного уровня и т.п.

В дискуссиях по проблемам ММД высказывается ряд весьма здравых суждений, с которыми трудно не согласиться. Существует мнение, что так называемый «средний человек» обладает довольно большими вариациями возможностей. В связи с этим диагноз ММД может приносить пользу, а вред родителям, детям, врачам и педагогам. Родителям небезразлично, есть ли у ребенка повреждения мозга. Диагноз ММД (хотим мы этого или не хотим) как бы автоматически переводит ребенка в категорию дефективных. Меняется отношение к данному ребенку родителей и школьных педагогов. Необратимость изменений здоровья детей может способствовать возникновению у родителей депрессивных состояний (чувство вины, тревога, ожидание судорог, умственной отсталости у ребенка и др.). Ситуация в школе (неуспеваемость, недисциплинированность, повышенная утомляемость и отвлекаемость и т.п.) может быть поводом для специального обследования, назначения различных лекарственных средств, перевода умственно сохранного ребенка во вспомогательный класс. Под давлением родителей и педагогов школы врачи назначают те или иные фармакологические препараты. Все это вместе не сглаживает, а усугубляет расстройства.

Особо желанные дети, «доставшиеся» с большим трудом, оцениваются пристрастно, и оценка часто не совпадает с мнением «со стороны». Родители и врач были готовы к поражению, но родился живой ребенок без видимых пороков развития и существенных церебральных нарушений. В таких неординарных ситуациях к нему применяется как бы иная шкала оценки, искажающая истинное положение. Пока ребенок мал и к нему предъявляются сниженные требования, имеющиеся у него дефекты не манифестируют или становятся очевидными только в особых условиях (инфекционные заболевания с интоксикацией или гипертермией). Этого оказывается достаточно, чтобы выявить скрытую судорожную готовность (1). По мере роста ребенка и предъявления к нему повышенных требований (адаптация к коллективу детского сада, школы, необходимость соблюдения режима, дисциплины, длительного сосредоточения и пр.) нередко наступают срыв компенсаторных возможностей и появление гаммы нарушений, объединяемых общим термином — ММД.

Таким образом, при решении этой деликатной проблемы огромное значение придается методологическому подходу.

— Индикаторами перинатальных неврологических проблем следует считать малый срок гестации (30 и менее недель), массу тела при рождении ниже 1500 г, оценку по шкале Апгар на 1 минуте жизни ниже 7 баллов.

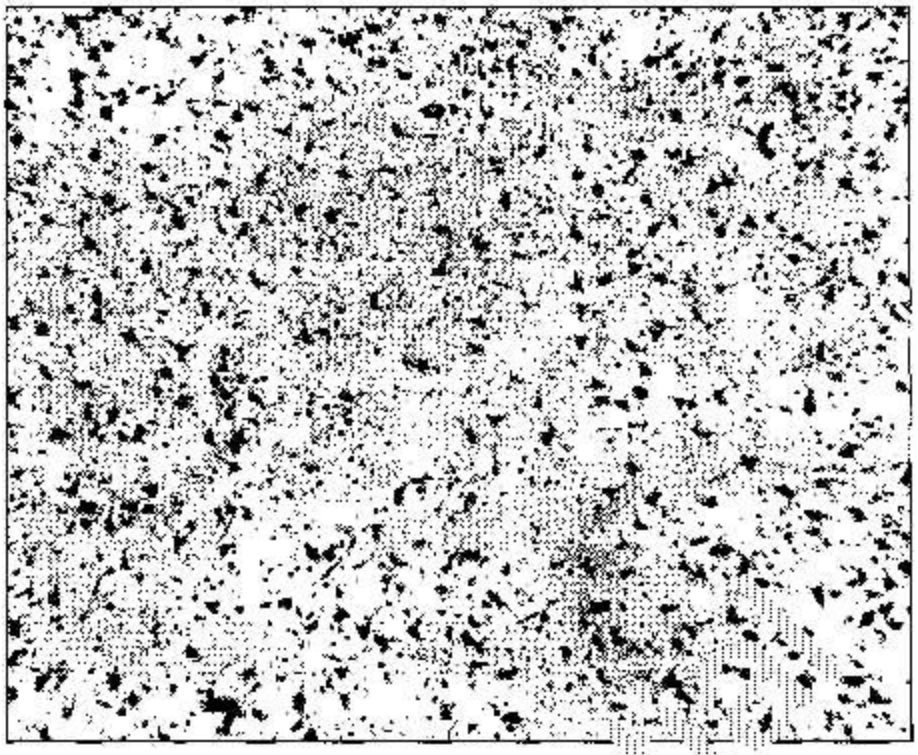


Рис. 10.2-5. Нервные клетки в состоянии хроматолиза.
Очаги «опустошения» у ребенка 2 мес. 1 дня (увеличение 135 х).

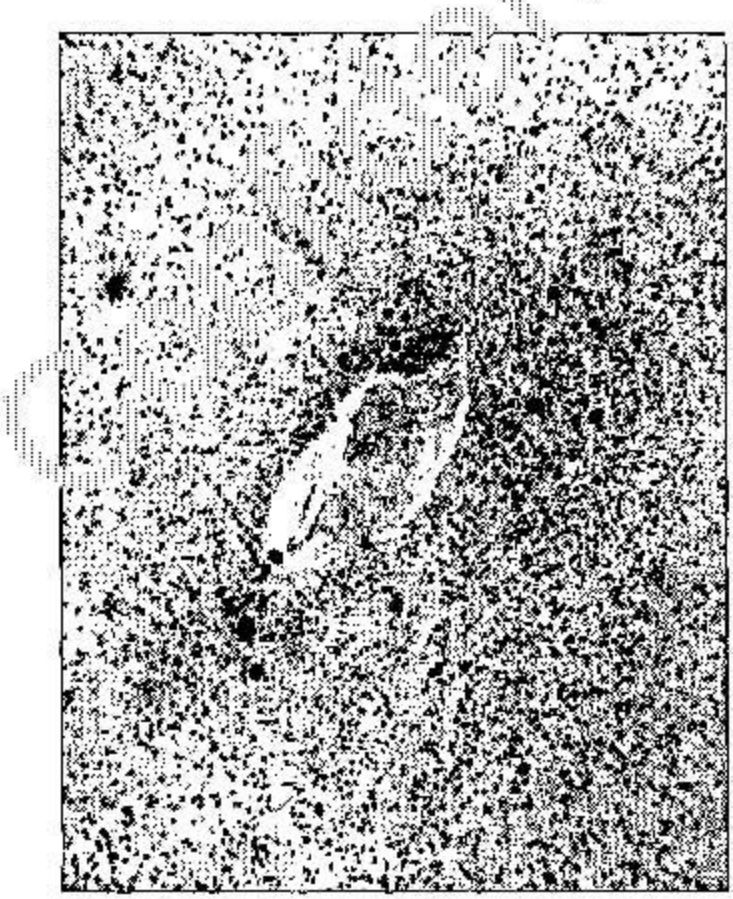


Рис. 10.2-6. Множественные мелкие периваскулярные кровоизлияния в вещество мозга.
Периваскулярный отек. Зернистые шары в периваскулярной ткани у ребенка 1 мес. 15 дней (увеличение 135 х).

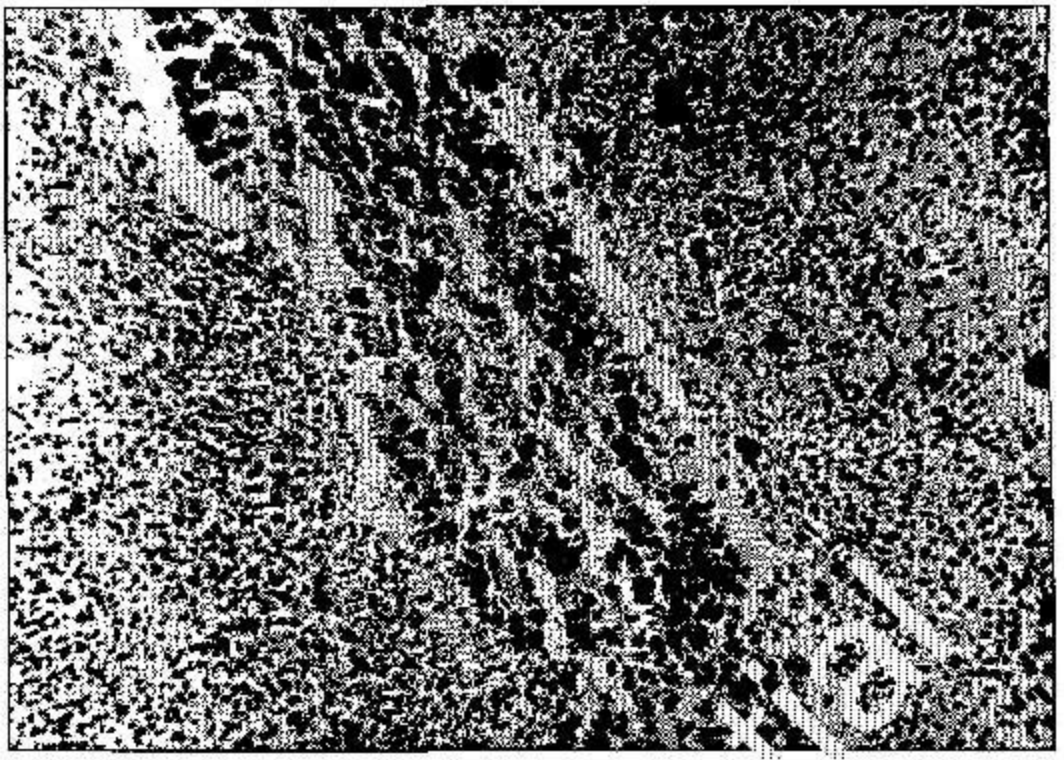


Рис. 10.2-7. Выпадение гемосидерина в белом веществе головного мозга на месте бывшего кровоизлияния.

Глиоз внутреннего зернистого слоя у ребенка 1,5 мес. (увеличение 135 х).

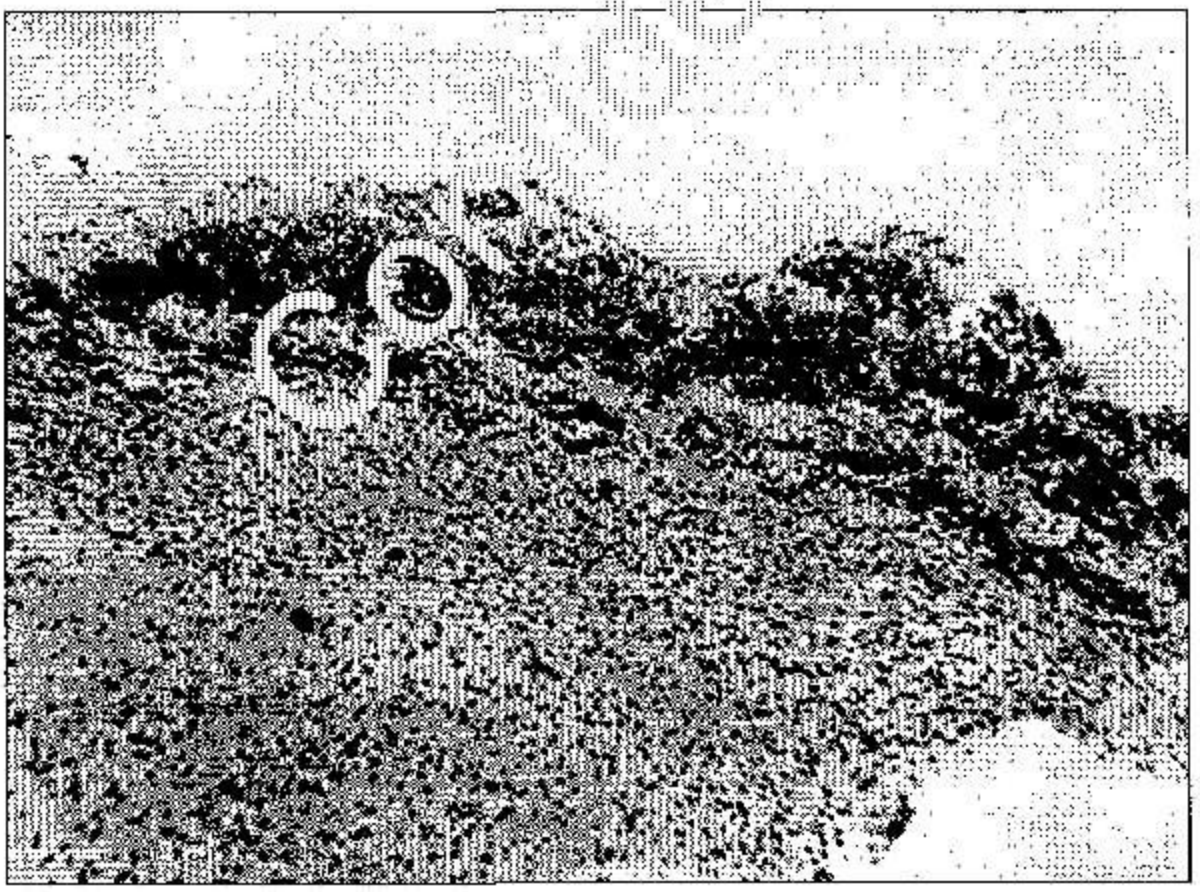


Рис. 10.2-8. Множественные мелкие периваскулярные кровоизлияния в вещество мозга.

Периваскулярный отек (увеличение 135 х).



Рис. 10.2-9. Кровоизлияние в подкорковую область.
Гемосидерин в клетках глии (зернистость бурого цвета). Глиозная пролиферация у ребенка 3-х месяцев жизни (увеличение 135 х).

— К признакам физиологической незрелости относятся умеренное снижение спонтанной двигательной активности (не более 1—2 нед.), мышечная гипотония (не более 2 нед.), снижение физиологических и сухожильных рефлексов (до 1—2 нед.), легкий и непостоянный тремор и атетоз конечностей (1—2 нед.), мелкий и непостоянный горизонтальный нистагм (до 1 нед.).

— Использование объективных методов для оценки состояния головного мозга у новорожденных (нейросонография, допплерометрия, метод вызванных корковых потенциалов, электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография и др.), что позволит выявлять как большие, так и малые повреждения головного мозга (внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярные лейкомаляции, субэпендимальные кровоизлияния и кисты, кисты сосудистых сплетений, очаги ишемии в паренхиме мозга, особенности мозгового кровотока и др.).

— Пролонгированное клинико-лабораторное катамнестическое наблюдение с использованием ЭЭГ и психометрии (12, 13, 14).

Литература

1. Лебедев Б.В., Барашнев Ю.И. — Особенности развития детей, перенесших асфиксию при рождении — Вопр. охр. мат. и детства, 1959, 1:29—33.
2. Clements S.D. — Minimal Brain Dysfunction in Children: Terminology and Identification — Washington, 1966.

3. Broman S.P., Nichols L., Kennedy W.A. — Preschool IQ: Prenatal and Early Developmental Correlates — New York, 1975.
4. Nichols P.L. — Minimal Brain Dysfunction: Associations with Perinatal Complications (Paper Presented at the Biannual Meeting of the Society for Research in Child Development — New Orleans, 1977.
5. Prechtl H.F.R. — Minimal brain dysfunction syndrome and the plasticity of the nervous system — Adv. Biol.Psychiat., 1978, 1:96—105.
6. Rie H.E., Rie E.D. — Handbook of Minimal Brain Dysfunction: A Critical View — New York, 1980.
7. Belmont L. — Handbook of Minimal Brain Dysfunction: A critical View — Eds. H.Rie E.D.Rie — New York, 1980, Pt.2, 55—74.
8. Hadders-Algra M., Touwen B.C.L., Huisies H.J. — Neurologically deviant newborns: neurological and behavioral development at the age of six years — Develop. Med. Child Neurology, 1986, 28:569 — 578.
9. Hadders- Algra M., Huisjes H.J., Touwen B.C.L. — Perinatal correlates of major and minor neurological dysfunction at scool age: a multivariate ahalysis — Develop. Med. Child Neurology, 1988; 30:472—481.
10. Hertzig M. — Neurological «Soft» signs in low-birthweight children — Develop. Med. Child. Neurol., 1981; 23:778—791.
11. Scott D.T. — Premature infants in later childhood. Some recent follow-up results — Semin. Perinatol., 1987, 11:2:191—199.
12. Барашнев Ю.И. — Истоки и последствия минимальных мозговых дисфункций у новорожденных и детей раннего возраста (патогенетические размышления) — Акуш. и гинек., 1994, 2, 20—24.
13. Барашнев Ю.И., Лицев А.Э. — Клиника минимальных мозговых дисфункций у детей — Рос. вест. перинатол. и педиатр., 1995, 6, 11—17.
14. Лицев А.Э. — Роль перинатальной патологии в генезе минимальных мозговых дисфункций у детей раннего возраста — Автореф. канд.дис., М., 1995.
15. Bayley N. — Bayley scales of infant development — New-York, 1969.
16. Balleyguier G. — La formation du caractere pendant les premieres annes — Issy-les-Moulineaux, 198
17. Белоусова Е.Д., Намазова М.Ю. — Синдром дефицита внимания/гиперактивности — Рос. вест. перинат. и педиатр., 2000, 3, 39—42.

10.3. Инвалидность с детства

Согласно современным представлениям инвалидность расценивается как состояние ***ограниченной жизнедеятельности*** или существование с ограниченными жизненными функциями (1). В Российской Федерации ежегодно при прохождении ВТЭК 16-летними подростками впервые устанавливается около 50 000 детей-инвалидов. Более того, приблизительно такое же число детей-инвалидов имеется в каждой из младших возрастных групп, начиная с периода новорожденности (2). Таким образом, общее расчетное число детей-инвалидов до 16 лет составляет 800 тыс., т.е. примерно 2,5% всей детской популяции. Для сравнения в США показатель составляет 4% всего детского населения (до 17 лет) с заболеваниями и состояниями, ограничивающими функциональную и социальную активность (3).

Ведущее место в структуре заболеваний, приводящих к инвалидности, занимают психические расстройства, болезни нервной системы и органов чувств (слепота, глухота и др.). 56,2% из них носит врожденный или наследственный характер, до 60—70% причин детской инвалидности связаны с ***перинатальной патологией*** (4). При этом у 60% детей-инвалидов имеются сочетанные нарушения способностей передвигаться, производить точные движения, говорить, адекватно вести себя, контролировать собственные действия (5, 6).

Постоянно возрастающее число инвалидов в мире (несмотря на явный прогресс медицины) не только свидетельствует об общественной значимости проблемы, но и убеждает в том, что возможности реабилитационной медицины ограничены.

Широко используемый термин «инвалидность» вмещает в себя целый ряд патологических состояний разных по этиологии и патогенезу, по времени возникновения, характеру наступивших расстройств (7). Когда речь идет об инвалидности, обусловленной поражением нервной системы, на первый план выступают:

- Двигательные нарушения,
- Умственная недостаточность,
- Дефект зрения, слуха и речи,
- Нарушения поведения и судороги.

Инвалидность с детства обусловлена целым рядом факторов, среди которых следует выделить три главных:

- Вклад врожденной и наследственной патологии в инвалидность с детства.

Известно, что состояние здоровья в значительной мере определяется состоянием окружающей среды. В настоящее время различные тератогены и мутагены стали постоянными элементами биосферы. По данным ВОЗ, 20% детской заболеваемости и инвалидности, а также 15—20% детской смертности вызваны пороками развития. Считается, что 10% уродств у человека обусловлены действием вредных факторов окружающей среды, 10% — хромосомными изменениями, остальные 80% обычно носят смешанный характер (7). У детей с пороками развития, составляющими 3—4—6% всех новорожденных, определяют около 10% хромосомных аномалий, у детей с грубыми и множественными пороками — 13%. Среди новорожденных частота хромосомных аномалий достигает 0,6%.

В целом вклад наследственности в патологию репродуктивной функции у женщин очень значителен и может достигать 83,6% (8, 9).

Исследования последних лет подчеркивают, насколько велика роль наследственности в возникновении хронических заболеваний у детей. Согласно современной статистике, существует более 3000 генетически детерминированных заболеваний. При этом известно, что большая часть из них сопровождается первичными или вторичными повреждениями нервной системы с последующим развитием инвалидности (10, 11).

Среди выживших детей с врожденной и наследственной патологией в клинической картине на первый план выступают умственная отсталость, церебральные параличи, судороги, слепота, глухота, патология опорно-двигательного аппарата и др. Нередко имеются сочетанные нарушения функции многих органов и систем, приводящие к инвалидности с детства (12, 13). Согласно ориентировочным подсчетам, вклад врожденных и наследственных заболеваний в перинатальную патологию и смертность достигает 30%.

- Вклад недоношенности в инвалидность с детства.

Значение недоношенности в перинатальной патологии трудно переоценить. Действительно, недоношенные дети в структуре перинатальной заболеваемости и смертности занимают ведущее место (14, 15). Однако недонашивание не следует рассматривать лишь как преждевременное рождение. Традиционно используемые в практике такие показатели, как гестационный возраст и масса тела, не отражают сути родившегося ребенка и возникающих патологических состояний и являются лишь косвенными свидетелями несовместимости организма матери и несовершенного по своей структуре и функции плода. Чем меньше гестационный возраст и ниже масса тела новорожденного, тем существеннее причины невынашивания. При этом речь идет не только об эффекте незрелости, но и о дефектном внутриутробном развитии. Действительно, у недоношенных детей особенно часто обнаруживаются аномалии развития, хромосомные заболевания, церебральные нарушения и пр.

Особого внимания заслуживают новорожденные с низкой массой тела при рождении (750 г и ниже). Для этой группы очень велики потери в неонатальном периоде (до 70%), постнатальные потери на протяжении первого года жизни могут достигать 10% и более. Таким образом, оставшиеся в живых составляют не более 15—20% (16). Не вызывает сомнения, что увеличение выживаемости этих детей приводит к относительному повышению числа «дефектных» детей в популяции. Неонатальная интенсивная помощь увеличила процент заболеваемости и появление различных осложнений после предпринимавшихся мер для сохранения жизни таких детей. Среди этих патологических состояний выделяют: хронические легочные болезни, повышенную восприимчивость к респираторным инфекциям, болезни печени после холестатической желтухи, задержку психомоторного развития, церебральный паралич, судороги, умственную отсталость, дефекты зрения (ретролентарная дисплазия) и слуха, нарушение поведенческих реакций, трудности обучения в школе и пр. Все это обычно служит поводом для неоднократных повторных госпитализаций. До 33% грудных детей повторно госпитализируются в течение первого и 10% — второго года жизни. Естественно, что дети с неврологическими расстройствами, такими, как церебральные параличи или гидроцефалия, госпитализируются значительно чаще (осложнения после наложения шунта, ортопедическая коррекция спастических расстройств, микрохирургия нарушений зрения и др.).

Из 25% оставшихся в живых детей с низкой массой тела при рождении приблизительно половина имеет задержку роста, которая обычно сочетается с различными хроническими заболеваниями легких, желудочно-кишечного тракта, болезнями печени и нервной системы. Необходимо отметить, что у 20% детей в течение первых 3 лет жизни имеется определенная задержка роста окружности головы, что нередко сочетается с патологией ЦНС (здесь выделяют транзиторные и стойкие выраженные неврологические расстройства). Транзиторные неврологические расстройства могут выявляться у 40—80% детей. К ним относятся: изменения мышечного тонуса (гипотония или гипертония), длительное сохранение примитивных рефлексов, повышенная возбудимость или же вялость и др. Стойкие и выраженные неврологические расстройства обычно обнаруживаются со второй половины первого года жизни у 10% новорожденных (20, 22). В основе их, расцениваемых в периоде новорожденности как гипоксически-ишемическая энцефалопатия, лежат нередко

конкретные морофологические изменения головного мозга: нейрональный некроз (кора больших полушарий и мозжечка, нейроны ствола мозга и таламуса), status marmoratus (очаги некроза в базальных ганглиях, потеря нейронов, глиоз, гипермиелинизация), мозговые инфаркты (зоны некроза в церебральной коре и субкортикальном белом веществе) и перивентрикулярная лейкомаляция (17, 18, 19, 20). Анализируя причины инвалидности детей с перинатальными повреждениями головного мозга, представляется важным проводить параллели между тяжестью церебральных расстройств в периоде новорожденности и характером последующих психоневрологических нарушений (21, 22, 23, 24). В тех случаях, когда в неонатальном периоде изменения нервной системы носили неясный характер и по существу речь шла только о подозрении (?) на возможность ее повреждения, полное восстановление функции наступало в 96,7% случаев. Тяжелые изменения, приведшие к инвалидности, отмечены лишь в 3,3% случаев. При обнаружении явных неврологических расстройств у новорожденных, расцениваемых как легкие, инвалидизирующие психоневрологические нарушения уже могли достигать 28,5%. ***При среднетяжелых церебральных повреждениях восстановление функций ЦНС наступало только в 39,4% случаев, а остальные дети (60,6%) относились к инвалидам.*** Тяжелые повреждения, перенесенные в неонатальном периоде и потребовавшие применения методов интенсивной терапии и реанимации, в 97% случаев способствовали возникновению инвалидности той или иной степени тяжести. Следует, однако, заметить, что для постановки диагноза церебрального паралича необходимым условием является минимальная длительность наблюдения 9—12 мес. (25, 26, 27).

Таким образом, не вызывает сомнений, что недоношенность вносит весомый вклад в инвалидность.

- Вклад внутриутробных инфекций в инвалидность с детства.

Повседневная педиатрическая практика убеждает в том, что инфекционные болезни — одна из постоянных и значимых причин поражений плода, заболеваемости и смертности новорожденных. Не располагая собственной отечественной статистикой, очень трудно объективно оценить вклад внутриутробных инфекций в патологию нервной системы новорожденного и в детскую инвалидность. Тем не менее предполагают, что перинатальные потери за счет инфекций ориентировочно составляют около 30%. Действительно, бактериальные и особенно вирусные инфекции, возникшие в процессе внутриутробного развития, могут служить причиной спонтанных абортов, мертворождений, внутриутробных инфекций плода, врожденных уродств, острых заболеваний в периоде новорожденности. К наиболее изученным относятся врожденные инфекции группы TORCH (токсоплазмоз, краснуха, цитомегалия, сифилис и herpes simplex). При этих заболеваниях в клинической картине на первый план выступают поражения нервной системы, зрения и слуха, обуславливающие детскую инвалидность. Частота этих заболеваний из расчета на 1000 живорожденных такова: краснуха — 0,5, цитомегалия — 5—15, токсоплазмоз — 0,05—1,3, сифилис — 0,1, герпес — редко. В то же время особо следует выделять те инфекции, которые сопровождаются септицемией, так как они представляют наибольшую угрозу для жизни новорожденного, а в случае выживания — для его последующего развития. Как известно, возбудителями септицемии могут быть самые разнообразные бактерии и вирусы (стрептококк В, коли-инфекция, листерии, протей, вирус Коксаки, вирусы герпеса,

цитомегалии, гепатита А и В и др.), что убеждает в необходимости организации лабораторной службы, располагающей хорошими диагностическими возможностями. При этом частота неонатальной септицемии достаточно велика и колеблется в широких пределах — от 1:500 до 1:1600. Даже в тех случаях, когда неонатальная септицемия не сопровождается явным менингитом, у новорожденных обычно отмечают патологические изменения на ЭЭГ и целый ряд неврологических расстройств. При сочетании септицемии и менингита резко возрастает смертность новорожденных, особенно недоношенных (до 100%), а у выживших детей обнаруживаются тяжелые необратимые нарушения ЦНС (гидроцефалия, внутричерепная гипертензия, задержка психомоторного развития, судороги, абсцесс мозга и др.), приводящие к инвалидности. Нередко изменения со стороны нервной системы сочетаются с такими инвалидизирующими состояниями, как хореоретинит, катаракта, ретинальная дисплазия, пороки сердца, скелета и пр.

Вклад внутриутробных инфекций в патологию нервной системы у новорожденных значителен. Так, например, при анэнцефалии он составляет 10%, при spina bifida — 8,5%, а при энцефалоцеле — 22,2%. Заслуживает внимания то обстоятельство, что мозжечковая гипоплазия у новорожденных особенно часто возникает как следствие цитомегаловирусной инфекции.

Среди многих вирусных заболеваний в настоящее время выделяют патологию, обусловленную вирусом простого герпеса и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Это связано не только с частотой этих инфекций, но и с тяжестью последствий. Вирус простого герпеса встречается в одном случае на 8000—10 000 родов и передается трансплацентарно. Первично в процесс вовлекаются плодовые оболочки и возникает хориоамниотит; при воздействии вируса на ранних сроках развития эмбриона возможно нарушение процессов органогенеза и возникновение пороков развития. У детей, оставшихся в живых, находят симптомы задержки психомоторного развития, микроцефалию, внутричерепные кальцификаты, микрофтальмию, катаракту, хориоретинит, слепоту, а также отмечают судорожные состояния. При компьютерной томографии или нейросонографии в головном мозге нередко выявляются множественные кистозные образования. Что же касается иммунодефицитных состояний, то здесь важно обратить внимание на то, что при снижении или отсутствии иммунологической защиты могут наступать самые разнообразные инфекционные заболевания: грибковые поражения мозга, вирусные заболевания в сопровождении менингоэнцефалитов и др. При инфицировании ВИЧ поражения нервной системы, приводящие к смертности или последующей инвалидности, наблюдаются у 1/3 детей. Среди тяжелых остаточных явлений называют задержку психомоторного развития, двигательные нарушения, церебральную атрофию и зоны пониженной плотности при компьютерной томографии.

Таким образом, в настоящее время вклад внутриутробных инфекций в перинатальные потери и в перинатальную патологию очень велик.

К перинатальным потерям принято относить спонтанные аборты, мертворождения и смерть новорожденных. Однако инвалидность, связанная с вредными воздействиями в перинатальном периоде, также по существу может быть отнесена к перинатальным потерям.

Клинические формы неврологической инвалидности весьма разнообразны. Чаще всего врачу приходиться встречаться с так называемым детским це-

ребральным параличом (ДЦП). Эта группа заболеваний неоднородна по своему происхождению, она лишь объединяет больных детей, имеющих нарушения в двигательной и интеллектуальной сфере.

Детский церебральный паралич

Под этим широко распространенным термином подразумевается группа патологических состояний, возникающих в результате внутриутробных, родовых и послеродовых поражений головного мозга и проявляющихся в форме двигательных, речевых и психических нарушений. На первый план в клинической картине выступают центральные параличи определенных групп мышц, расстройства координации, гиперкинезы. Двигательные расстройства, особенно у недоношенных детей, сочетаются с умственной недостаточностью, дефектами зрения и слуха (7).

Различные типы неврологических нарушений у детей, относящихся к группе высокого риска

1. **Двигательные расстройства**:
   - Спастическая диплегия
   - Спастическая квадриплегия
   - Спастическая гемиплегия
2. **Умственная отсталость**
3. **Судороги**
4. **Нарушения органов чувств**
   - Тугоухость или глухота
   - Патология зрения:
     - ретролентальная фиброплазия
     - дисфункция движений глаза
5. **Постгеморрагическая гидроцефалия**
6. **Микроцефалия**
7. **Проблемы детей школьного возраста:**
   - двигательные нарушения
   - трудности обучения
   - легкие неврологические дисфункции

В зависимости от тяжести выделяют 5 форм ДЦП:

- ***Спастическая диплегия*** — тетрапарез, при котором имеются двигательные расстройства верхних и нижних конечностей, однако ноги страдают больше, чем руки. Вовлечение в патологический процесс рук может быть выражено в разной степени тяжести. Иногда это ограничивается нарушением тонкой моторики. В ногах резко повышен мышечный тонус и сухожильные рефлексы, определяется клонус стоп. Ходьба сопровождается перекрестом ног. Спастическая диплегия нередко сопровождается дизартриями, задержкой психического развития или же олигофренией.
- ***Спастическая гемиплегия*** выражается в преимущественном поражении одной стороны. При этом в руке больше повышен мышечный тонус сгибате-

лей, и рука оказывается согнутой и приведенной к туловищу, кисть плотно сжата в кулак. В ноге повышен тонус разгибателей, и она бывает разогнута и повернута внутрь. При ходьбе происходит опора на пальцы. На стороне пареза обнаруживается гиперрефлексия с расширенной рефлексогенной зоной, нередко вызываются клонусы стопы и коленной чашечки, патологические рефлексы. Двигательные расстройства могут сочетаться с задержкой речи за счет алалии (при поражении левого полушария). Интеллектуальное развитие снижено, оно усугубляется при наличии эпилептиформных припадков.

- ***Двойная гемиплегия***, характеризуется двигательными расстройствами во всех конечностях, по существу, речь идет о тетрапарезе. Однако руки ребенка страдают больше, чем ноги. При этом дети не могут сидеть и ходить, отсутствует возможность самообслуживания. Для большинства детей характерен псевдобульбарный синдром. Эта форма заболевания сочетается с микроцефалией, дизартрией, судорогами и умственной недостаточностью, с контрактурами и деформациями скелета.
- ***Атонически-астатическая форма*** выражается мышечной гипотонией. На 2—3-м году жизни обнаруживаются мозжечковые расстройства; интенционный тремор, туловищная атаксия, нарушения координации движений. Нарушена статика: дети не держат голову, не сидят, не стоят, не ходят. Сухожильные рефлексы живые и высокие, мозжечковая или псевдобульбарная дизартрия, задержка психического развития. На секции могут обнаруживаться грубые и обширные изменения лобных долей мозга.
- ***Гиперкинетическая форма***, при которой преимущественно поражаются подкорковые образования (при билирубиновой энцефалопатии). В клинической картине доминируют гиперкинезы, которые оказываются более выраженными в мышцах лица, нижних отделах конечностей и мышцах шеи. Среди гемипарезов выделяют типы атетоза, хореоатетоза и торзионной дистонии. Тяжелые двигательные нарушения и речевые расстройства затрудняют обучение и социальную адаптацию ребенка.

Интеллектуальное развитие при ДЦП бывает сниженным: у 30% речь идет об олигофрении (IQ — 51—70 ед.), у 30% интеллект сохранен (IQ > 71 ед.). При грубых поражениях мозга IQ < 50 ед.

Речевые расстройства при ДЦП

нередко обнаруживаются еще в доречевой период и выражаются в виде бедности звуковых компонентов гуления и лепета. В последующем постнатальном развитии происходит запаздывание становления речи, формирование фразовой речи, накопление активного словарного запаса. Это нередко сочетается с дизартрией или алалией. Особенно часто отмечается псевдобульбарная дизартрия, когда за счет повышения тонуса речевой мускулатуры нарушается артикулярный аппарат в целом (нарушение голосообразования и расстройство дыхания). Экстрапирамидная форма дизартрии обнаруживается при гиперкинетической форме ДЦП и проявляется расстройством интонационной стороны речи. При атонически-астатической форме ДЦП характерна скандированная речь.

Сенсорные нарушения при ДЦП

- Снижение остроты слуха на высоко-частотные тона особенно часто (до 8%) обнаруживается у детей, рожденных с чрезвычайно низкой массой тела (1499 г и ниже).

Ретинопатии у недоношенных новорожденных детей (ретролентальная фиброплазия) особенно часто возникают при массе тела 1500 г и ниже. Характеризуется прогредиентным течением и обусловлена длительной оксигенотерапией. Первые признаки обнаруживаются спустя 3—4 недели после окончания оксигенотерапии. В височной части периферии глазного дна появляются аномальные пучки вновь образованных сосудов, расширенные вены. Вскоре число таких сосудов резко возрастает, а между ними появляются кровоизлияния. Новообразованные сосуды в дальнейшем распространяются на стекловидное тело и на периферии появляются признаки отслойки клетчатки. Конечная стадия патологического процесса завершается полной отслойкой сетчатки, появлением кровоизлияний, все пространство стекловидного тела позади прозрачного хрусталика заполняется серой массой. В основе этих нарушений лежит гипоксия сетчатки, наступающая в условиях избыточной концентрации кислорода (более 40%). Гипероксия подавляет процесс нормальной васкуляризации сетчатки, и наступает так называемая цитотоксическая деструкция эндотелия сосудов. Степень тяжести нарушений зрения колеблется в широком диапазоне: от легких до тяжелых форм (вплоть до слепоты). Профилактика ретролентальной фиброплазии сводится к соблюдению основных правил интенсивной терапии и оксигенотерапии.

Литература

1. Международная номенклатура нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности. Женева, 1989.
2. Зелинская Д.И. — Медико-организационные проблемы детской инвалидности — Педиатрия, 1995, 4, 87—90.
3. Зелинская Д.И., Вельтищев Ю.Е. — Детская инвалидность. Лекция № 6. — Прилож. к журн. «Рос. вестн. перинатол. и педиатр.» 1995, 53.
4. Зелинская Д.И., Кобринский Б.А. — Автоматизированный регистр детей-инвалидов в системе учета и анализа состояния здоровья детей России — Рос. вест. перинатол. и педиатр., 1997. 3, 41—44
5. Блохина С.И., Козлова В.Г. — Некоторые вопросы медико-социальной реабилитации ребенка с недостатками физического и психосоматического развития и его семьи. Очерки медико-социальной реабилитации семей, имеющих детей с проблемами здоровья. – Екатеринбург, 1995, 20—29.
6. Сарычева Г.Я. – Основные медико-социальные проблемы инвалидности в детском возрасте — Педиатрия, 1990, 3, 4—9.
7. Бадалян Л.О. — Невропатология — Академия, 2000.
8. Кириллова Е.А. — Клинические и генетические аспекты нарушений репродуктивной системы женщин: автореф. дис. докт. мед. наук, М., 1989.
9. Кириллова Е.А., Никифорова О.К., Жученко Н.А., Побединский Н.М., Красников Д.Г. — Мониторинг врожденных пороков развития у новорожденных — Рос. вест. перинатол. и педиатр., 2000, 1, 18—21.
10. Барашнев Ю.И., Руссу Г.С., Казанцева Л.З. — Дифференциальный диагноз врожденных и наследственных заболеваний у детей — Кишинев, 1984.
11. Шниткова Е.В., Бурцев Е.М., Новиков А.Е., Философова М.С. — Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы — Ж. невропат. И психиатр., 2000, 3, 57—59.
12. Барашнев Ю.И., Вельтищев Ю.Е. — Наследственные болезни обмена веществ у детей — Л., 1978.

13. Барашнев Ю.И., Семечкин А.Н., Львова Г.Н. — Молекулярно-генетические механизмы патогенеза некоторых наследственных болезней человека, связанные с ингибированием процесса репарации ДНК — Вопр. охр. мат. дет., 1987, 12, 21—25.
14. Neonatal intensive care for low birtweight infants: costs and effectiveness — Washington, 1987.
15. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. — Морально-этические проблемы перинатальной медицины: маловесные дети — Акуш. и гинек., 1995, 3—7.
16. Fawer C.L., Calame A. — Assessment of neurodevelopmental outcome — В кн.: Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery — Ed. By M.J.Levene, M.J.Bennett, J.Punt — Edinburg, Churchill Livengstone, 1988, 72—87.
17. Murphy D.J., Squier M.V., Hope P.L., Sellers S. — Clinical associations and time of onset of cerebral white matter damage in very preterm babies — Arch. Dis. Childhood, Fetal Neonatal Edition, 1996, 75 (1), 27—32.
18. Johnston M.V., Trescher W.H., Taylor G.A. — Hypoxic and ischemic central nervous system disorders in infants and children — Advances in Pediatr., 1995, 42, 1—45.
19. O«Callaghan M.J., Harvey J.M. — Biological predictors and co-morbidity of attention deficit and hyperactivity disorder in extremely low birthweigh infants at school — J.Pediatr. Child.Health, 1997, 33 (6): 491—496.
20. Volpe J.J. — Brain injury in the premature infant-from pathogenesis to prevention — Brain Development, 1997, 19 (8): 519—534.
21. Барашнев Ю.И. — Перинатальная медицина и инвалидность с детства — Акуш. и гинек., 1991, 1, 12—18.
22. Барашнев Ю.И., Бубнова Н.И., Сорокина З.Х., Рыжарева О.Н., Гудимова В.В. — Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз — Рос. вест. перинатол. и педиатр., 1998, 4, 6—12.
23. Барашнев Ю.И. — Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях — Акуш. и гинек., 2000, 5, 39—42.
24. Каграманов В.И. — Комплексная оценка последствий болезней и причин инвалидности в детской популяции — Автореф. канд.дис., М., 1996, 15.
25. Blackman J.A. — Neonatal intensive care: is it worthit? Developmental sequelae of very low birthweight — Pediatr.Clinic. of North America — 1991, 38, 6, 1497—1511.
26. Veelken N., Stollhoff K., Claussen M. — Development of very birth weight infants: a regional study of 371 survivors — Eur. J.Pediatr., 1991, 150, 813—820.
27. Levene M.J., Tudehope D., Thearle J. — Essentials of neonatal Medicine — Oxford, 1987.

10.4. Патологическая анатомия перинатальных поражений головного мозга

Морфофункциональные особенности развивающегося мозга

Характер и выраженность морфологических изменений в ЦНС у детей обусловлены рядом факторов. Важнейший из них — очень длительный, по сравнению с другими органами, период формирования. Причем, это касается не только организации самого мозга, но и структур, защищающих его от механических

(кости черепа) и токсических, в т.ч. токсико-инфекционных (гематоэнцефалический барьер), влияний. С этим связано более частое повреждение мозга, чем других органов, под действием патологических факторов. Например, известно, что слабо выраженная краснуха, низкие концентрации солей тяжелых металлов (свинец, ртуть), алкоголя, ретиноидов, талидомида обычно не приводят к характерным для них поражениям сердца, лица, ушей и лица, конечностей, но всегда повреждают головной мозг (1).

Большинство органов образовано несколькими типами клеток, и их дифференцировка заканчивается к моменту рождения. В дальнейшем рост идет за счет пролиферации основных паренхиматозных элементов и стромы. В мозгу же наблюдается сложная, строго хронологичная пролиферация и дифференцировка десятков различных типов нейронов. При этом во многих структурах образуется избыточное их количество, и период пролиферации сменяется волной гибели клеток, что, в конечном итоге, ведет к установлению необходимого количества нейронов (2). Пролиферация нервных элементов наблюдается только в период развития мозга и сопровождается миграцией их от места образования к финальной локализации. Этот процесс идет волнообразно, что связано с разновременностью появлений различных типов клеток. Наиболее активно они перемещаются на ранних сроках гестации, когда дистанции внутри мозга малы. Длинная передислокация клеток коры мозга, гиппокампа и мозжечка продолжается в течение нескольких месяцев после рождения (16). В это время различные патогенные факторы (гипоксия, токсические вещества, ионизирующая радиация и др.) могут подавлять размножение и перемещение нервных клеток, вызывать нарушение неокортикального цитогенеза и развития мозга в целом (3, 4, 5, 14, 15).

Важную роль в развитии мозга играет формирование связей между нейронами посредством синапсов. Последние появляются одновременно в большом количестве на поверхности подобных клеток. Число синаптических связей достигает пика в возрасте двух лет, а затем уменьшается вдвое. Синаптогенез угнетается при нарушении питания, гипотериозе, под влиянием свинца, веществ, действующих как трансмиттеры или гормоны, гербицидов, что сопровождается нарушением развития мозга (6, 7, 8, 9).

Улучшению проводимости нервных импульсов способствует миелинизация аксонов нервных клеток. Этот процесс очень активен и, одновременно, подвержен патологическим влияниям в развивающемся мозге. Этим обусловлено тормозящее воздействие неблагоприятных факторов на формирование миелина у плода, новорожденного и в раннем детском возрасте (10).

Состояние гематоэнцефалического барьера играет важную роль в генезе поражения ЦНС. Развитие его начинается внутриутробно и заканчивается через 6—7 месяцев после рождения (11). В этом промежутке времени многие токсические вещества, которые никогда не проникают в зрелый мозг (например, кадмий или глютамат натрия) свободно поступают в нервную ткань (12, 13).

Возрастные особенности кровоснабжения мозга определяют топографию и патогенез перинатальных ишемических и геморрагических церебральных поражений.

Перивентрикулярные области полушарий мозга у плода представлены герминальным матриксом, в котором отсутствуют концевые ветвления главных мозговых артерий. Кровоснабжение здесь осуществляется за счет длинных вентрикулопетальных и вентрикулофугальных пенетрирующих ветвей, отходящих от артерий и хореоидальных сплетений, которые анастомозируют с капиллярной сетью герминального слоя. Сосуды этой области имеют широкий просвет, выст-

ланы слоем эндотелиальных клеток, существующих за счет аэробного окисления глюкозы. Стенки их не имеют поддерживающих структур (гладкомышечных клеток, коллагеновых и эластических волокон), окружены желатиновой тканью, обладающей высокой фибринолитической активностью. Установлено, что богато васкуляризированная перивентрикулярная область и прилежащие глубокие слои белого вещества мозга рассчитаны на низкий кровоток (18, 19). С третьего месяца внутриутробной жизни герминальный слой и сеть его сосудов подвергаются регрессии. Она начинается с области третьего желудочка, затем охватывает район затылочного рога, места слияния рогов и задней части височного рога бокового желудочка мозга. Дольше всего эмбриональный слой сохраняется вокруг внешнего угла лобного рога, регрессирующего только к рождению (19).

Таким образом, развивающийся мозг имеет ряд морфологических особенностей, которые при неблагоприятных условиях могут явиться основой для возникновения структурных нарушений и перинатальных церебральных поражений.

Морфология поражения головного мозга при инфекционных заболеваниях у новорожденных детей

В настоящее время имеется отчетливая тенденция к увеличению врожденных инфекций (ВИ). У беременных с высоким инфекционным риском (обострение пиелонефрита, хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности, длительный безводный промежуток в родах и т.д.), частота рождения детей с ВИ составляет 20—36% (20); при этом 40% из них умирают (21).

Головной мозг, в силу его возрастных особенностей, постоянно вовлекается в патологический процесс. При этом морфологическая картина изменений определяется характером (бактериальные, вирусные, вирусно-бактериальные) и распространенностью инфекционных поражений. Последние зависят от свойств инфекционного возбудителя, давности возникновения воспалительной реакции и возрастной реактивности ребенка.

У новорожденного отмечается сниженная, по сравнению со взрослыми, активность иммунологических и неспецифических защитных реакций. Так, миграционная активность полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) составляет 50% от уровня взрослых, что обусловлено малым содержанием в сыворотке крови фракций комплемента (особенно, C_3 и C_5), а также метаболическим энзиматическим дефицитом этих микрофагов. Недостаток сывороточных опсонинов и комплемента, низкая способность давать «метаболический взрыв» (с потреблением O_2 и выделением H_2O_2) обуславливают слабую активность макрофагов. В-лимфоцитов в крови новорожденных меньше, чем у взрослых. Гуморальный иммунитет представлен IgG, который поступает через пуповинную кровь от матери в момент рождения. IgM составляет лишь 8% от уровня взрослых, IgA — 0,4%, Т-лимфоцитов в абсолютном исчислении у новорожденных больше, чем у взрослых; они дают спонтанную бластную трансформацию и 90% — это крупные лимфоциты. При этом количество Е-розеткообразующих клеток мало, цитотоксичность Т-лимфоцитов — низкая. 30% всех лимфоцитов — «0» — клетки, которые ингибируют синтез ДНК Т-лимфоцитов и подавляют их. Кроме того, нестимулированные лимфоциты вырабатывают факторы, ингибирующие фагоцитарную функцию ПЯЛ (22, 23, 24).

У недоношенных детей и гипотрофиков отмечается резко выраженный дефицит факторов неспецифической защиты и иммунитета по сравнению с нормотрофичными и рожденными в срок детьми (25).

Все перечисленное определяет основные особенности инфекций у новорожденных детей: слабую воспалительную реакцию в ответ на повреждение инфектом тканей и склонность к распространению инфекционного поражения. Этим определяется нечеткая очерченность клинической картины ВИ и нередко быстрое наступление смерти детей.

ВИ возникает у плода и новорожденного в связи с наличием у матери инфекционных заболеваний (чаще — урогенитальных), инфекционных осложнений беременности и родов, вирусоносительством.

Поражения головного мозга при ВИ могут быть воспалительного и невоспалительного характера.

Воспалительные изменения возникают при врожденных генерализованных вирусных, вирусно-бактериальных инфекциях и врожденном сепсисе. При этом оболочки и ткань головного мозга вовлекаются в патологический процесс наряду с другими органами.

1) Бактериальные инфекции

Наиболее часто (50—70% всех бактериальных менингитов) возникает при врожденном сепсисе, вызванном стрептококком группы В и кишечной палочкой (27). Гнойный менингит характеризуется полнокровием мягких мозговых оболочек, наличием гнойного или серозно-гнойного экссудата, располагающегося субарахноидально на конвекситальных, латеральных поверхностях и основании мозга. Он часто осложняется тромбозом вен на поверхности полушарий. Сосуды имеют темно-красный, почти сине-черный цвет, увеличены в объеме. Иногда в бассейне тромбированных вен выявляются инфаркты коркового слоя мозга. Микроскопически воспалительный экссудат представлен преимущественно моноцитами с небольшой примесью ПЯЛ. Путем непосредственного перехода из оболочек или по адвентициальным пространствам сосудов инфект может проникать в вещество мозга и вызывать его поражение. Свойственные сепсису васкулиты также являются одним из источников воспалительных изменений в ткани мозга. Нередкие эпендиматит и хориоидит являются причиной развития в последующем гидроцефалии (26).

Листериоз

Вызывается палочкой Listeria monocytogenes, относится к антропозоонозам. Листериоз беременной приводит к трансплацентарному или, реже, восходящему инфицированию плода. Это способствует самопроизвольным выкидышам, невынашиванию беременности, мертворождению, рождению ребенка с проявлениями гранулематозного листериозного сепсиса. Дети умирают на первой недели жизни; летальность составляет 70—80%. Морфологический субстрат заболевания — образования в различных органах и тканях гранулем (листерием). Они представляют собой очаги некроза, содержащие большое количество листерий, и окруженные воспалительным лимфоидно-макрофагальным инфильтратом.

Одним из проявлений листериозного сепсиса является гранулематозное поражение мягких мозговых оболочек. В некоторых случаях воспалительная инфильтрация носит диффузный характер. В ткани мозга возникают тромбоваскулиты, сопровождающиеся периваскулярным серозным лейкоэнцефалитом (Рис. 10.4-1).

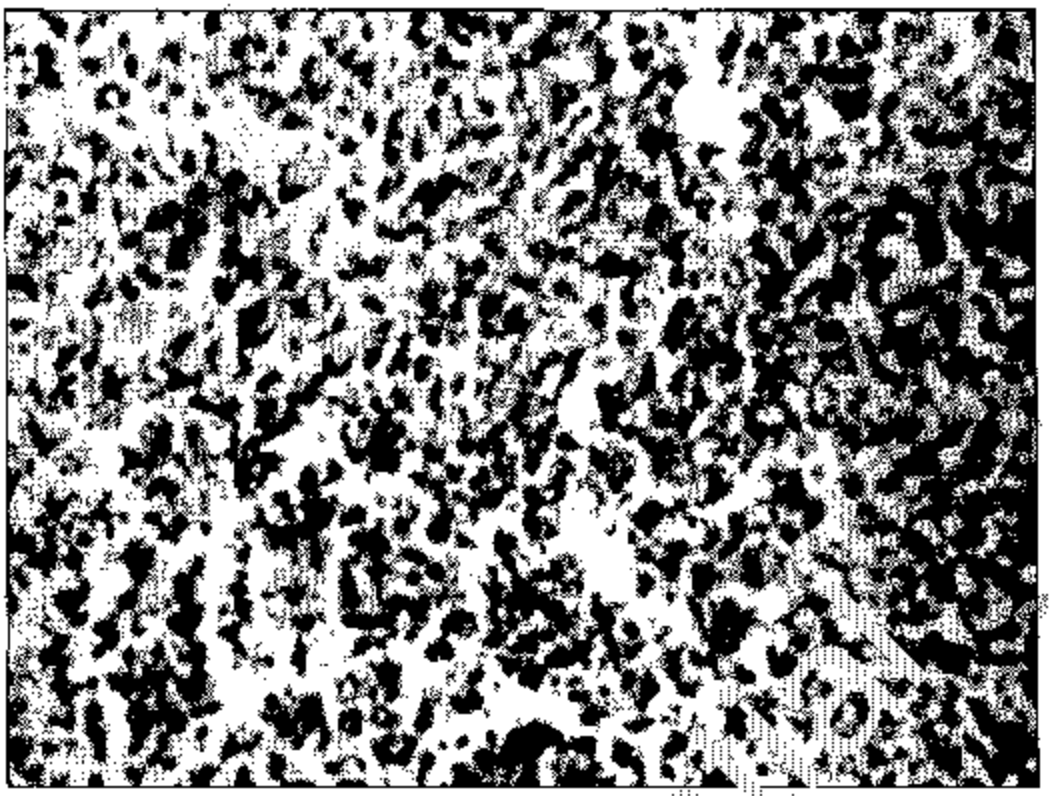


Рис. 10.4-1. Листериомы в ткани мозга новорожденного ребенка.
Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 250 х)

2) Вирусные инфекции

- **Врожденная герпетическая инфекция** протекает у новорожденных в генерализованной форме (летальность до 80—85%) и в виде изолированного менингоэнцефалита (летальность до 50%).

Генерализованный врожденный герпес характеризуется распространенными очаговыми некротическими изменениями во внутренних органах и в головном мозге. В коре и подкорковых областях степень некротических изменений такова, что мозг превращается в кашицеобразную массу, вытекающую из полости черепа при вскрытии. Характерным является отсутствие признаков перифокального воспаления, а также наличие по периферии некротизированных участков гигантских одноядерных клеток с базофильным внутриядерным включением, в которых иммуногистохимически выявляется антиген ВПГ-1 или ВПГ-2. Интенсивная воспалительная инфильтрация мононуклеарами имеется в области пиально-глиальной границы.

Длительно текущая инфекция сопровождается пролиферацией глии, формированием глиальных рубцов, организацией очагов некроза, гидроцефалией.

Изолированный герпетический менингоэнцефалит характеризуется тяжелыми диффузными очаговыми воспалительно-некротическими изменениями. Наиболее частая локализация — лобные доли и субэпендимальная область. Мозг дряблый, с крупными и мелкими очагами размягчения. Микроскопически выявляются отек, полнокровие, лимфоидноклеточная инфильтрация мягких мозговых оболочек, очаги колликвационного некроза в сером и белом веществе мозга, тромбоваскулиты, внутриядерные базофильные включения в дистрофичных, увеличенных в объеме, нейронах и глиальных элементах (Рис. 10.4-2).

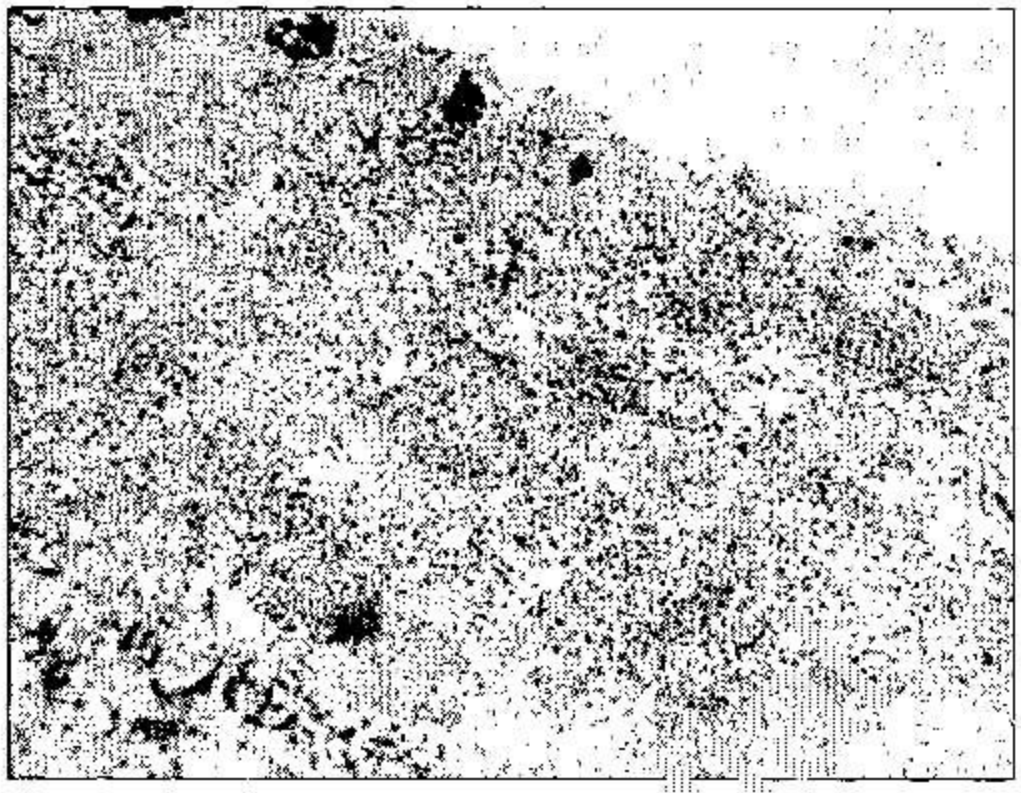


Рис.10.4- 2. Герпетическое поражение мозга ребенка 28 дней жизни.
Очаги некроза, кальцификаты. Текущее воспаление. Окраска гематоксилин-эозином (увеличение 100 х).

- **Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ)**

Врожденная ЦМВИ может вызывать значительные повреждения головного мозга, в первую очередь, субэпендимальных областей. При этом выявляются распространенные очаги некроза, частично подвергающиеся кальцификации, с минимальной микроглиальной или макрофагальной перифокальной реакцией. В ядрах клеток глии, эндотелии сосудов, реже в нейронах образуются крупные эозинофильные включения, по периферии которых имеется просветление цитоплазмы. Клетки увеличиваются в размерах, до 40—100 микрон в диаметре, имеют вид «совиного глаза» и называются «цитомегаловирусные клетки». Иногда при рутинном исследовании мозга незрелых детей с признаками инфекционного заболевания выявляется мелкоочаговая пролиферация микроглии с формированием узелков или скоплением макрофагов при отсутствии распространенных некротических изменений и кальцификации. Редко в элементах этих мелких узелков можно видеть внутриядерные включения. Однако при этом в плаценте и других органах они обычно присутствуют, что указывает на генерализованный характер ЦМВИ (26). Изменения в головном мозге зависят от времени внутриутробного инфицирования. При раннем заражении плода деструктивные процессы могут завершиться к рождению микроцефалией, порэнцефалией, нарушением циркуляции цереброспинальной жидкости и гидроцефалией.

- **Краснуха.** При инфицировании в первом триместре (8—10 недели) беременности в основном риск связан с возникновением врожденных пороков развития, в том числе и головного мозга. При инфицировании плода во II и III триместрах заболевание характеризуется гипотрофией, тромбоцитопенической пурпурой, поражением головного мозга и костей. В головном мозге выявляются менингит и прогрессирующий панэнцефалит с продуктивной тканевой реакци-

ей, наличием очагов некроза, кальцификатов, мелких кист, продуктивного васкулита. Вирус краснухи персистирует в плаценте, амниотической жидкости, моче, мекониии, конъюнктивальной и цереброспинальной жидкости, откуда он при необходимости может быть выделен.

• **ВИЧ-инфекция.** Вызывается ретровирусом ВИЧ, обладающим тропизмом к клеткам, несущим на своей мембране рецептор CD_4. Это Тл-хелперы, моноциты, макрофаги, (в т. ч. внутриэпидермальные клетки Лангерганса), дендритные клетки, микроглия, нейроны, тимоциты, эозинофилы, мегакариоциты, В-лимфоциты, клетки трофобласта плаценты, сперматозоиды. Кроме того, он может инфицировать клетки, не имеющие рецептора CD_4: элементы астроглии, это — генерализованная инфекция с вовлечением в патологический процесс многих органов. Одним из характерных признаков ВИЧ-инфекции является поражение головного и спинного мозга. Внутриутробное заражение плода происходит трансплацентарно от больной или сероположительной матери.

При этом на ранних этапах заболевания, когда еще отсутствуют признаки иммунодефицита, отмечаются деструктивные изменения в нервных клетках, демиелинизация нервных волокон, очаги размягчения и вакуолизации белого вещества (особенно боковых и задних рогов спинного мозга), пролиферация астроцитов, наличие периваскулярных лимфоидно-клеточных инфильтратов и многоядерных симпластов в белом веществе и мозжечке, обызвествление стенок мелких сосудов. Эти патологические процессы лежат в основе развития слабоумия и очаговой неврологической симптоматики.

При СПИДе (4-я стадия ВИЧ-инфекции с развернутой клинической картиной заболевания) изменения в ЦНС определяются присоединением оппортунистических инфекций (токсоплазмоз, герпес, цитомегалия, кандидоз и др.) с характерными для них морфологическими проявлениями.

3) Паразитарные заболевания

• **Врожденный токсоплазмоз**

Характер патологических изменений у плода и новорожденного зависит от времени его инфицирования (31, 32). Заражение в первые 8 недель гестации может привести к гибели плода или формированию несовместимых с жизнью пороков развития головного мозга и других органов. При более позднем инфицировании (до 28 недель) ребенок рождается с тяжелыми поражениями мозга и глаз, обусловленными альтерацией тканей в раннем фетальном периоде. Масса мозга при этом уменьшается, полушария недоразвиты, мягкие мозговые оболочки склерозированы. На фронтальных разрезах выявляются множественные кистозные полости, желтоватые очаги обызвествления, расширение и деформация желудочков, в различной степени выраженная гидроцефалия с атрофией коры полушарий. Микроскопически видны заполненные зернистыми шарами мелкие и крупные кисты, очаги дистрофического обызвествления, инкрустированные солями кальция цисты паразита, очаговая и диффузная пролиферация глии, продуктивная воспалительная реакция со склерозом и обызвествлением стенок мелких артерий. В целом, мозг выглядит неправильно сформированным, что обусловлено не только альтерацией ткани, но и токсическими влияниями на его развивающиеся структуры (33). В исходе формируются ложная анэнцефалия, микроцефалия, гидроцефалия, порэнцефалия. Изменения глаз характери-

зуются как микро- и анофтальмия, которые возникают вследствие перенесенного продуктивно-некротического хориоретинита.

При заражении плода после 29-й недели гестации отмечается продуктивно-некротический менингоэнцефалит и эндофтальмит. Макроскопически мозг имеет нормальную форму и размеры. На разрезе выявляются множественные очаги некроза и обызвествления. Микроскопически обнаруживаются продуктивное воспаление, перифокальная глиально-мононуклеарная реакция на некроз в ткани мозга, а также лимфоидно-макрофагальные инфильтраты в мозговых оболочках. Вблизи очагов некроза можно найти псевдоцисты и свободно лежащие токсоплазмы, которые являются маркером врожденного токсоплазмоза у новорожденного.

Последствиями токсоплазменного поражения мозга и глаз являются умственная отсталость, параличи, эпилепсия, слепота.

- **Микоплазмоз**

Вызывается микоплазмой (Mycoplasma hominis, mycoplasma pneumoni), являющейся мельчайшей полиморфной внеклеточной патогенной бактерией, имеющей шаровидное, нитевидное, кольцевидное или мелкозернистое строение. При внутриутробном заражении, которое происходит анте- или интранатально, у ослабленных и недоношенных детей может возникать генерализованная инфекция с поражением внутренних органов, головного и спинного мозга. При этом в оболочках и ткани мозга отмечаются нарушения кровообращения в виде полнокровия сосудов, очаговых кровоизлияний, микротромбоза. Микроскопически в нейронах коры и подкорковых ганглиев резко выражены альтернативные изменения, сопровождающиеся лизисом ядер и цитоплазмы, накоплением микоплазм, окрашивающихся реактивом Шиффа. Периваскулярно и в мозговых оболочках появляются макрофагально-плазмоцитарные воспалительные инфильтраты. Возможна гипертрофия элементов астроцитарной глии и олигодендроглии.

4. Микозы

- **Кандидоз**

Наиболее частое грибковое поражение головного мозга. Инфицирование плода дрожжеподобным грибком типа Candida aebicaus происходит трансплацентарно или восходящим путем при заглатывании либо аспирации инфицированных околоплодных вод и содержимого родовых путей. Поражение головного мозга может быть изолированным (вследствие тропизма этих грибов к богатой гликогеном ткани мозга) или явиться одним из проявлений кандидозного сепсиса.

В головном мозге имеются тяжелые изменения, обусловленные образованием специфических продуктивно-некротических гранулем. Макроскопически мозговые оболочки полнокровные, мутные, отечные, с обилием мелких беловатых очажков. Микроскопически — это гранулемы, в центре которых располагаются некротические массы, псевдомицелии и дрожжеподобные клетки гриба, окруженные макрофагальным инфильтратом. В ткани имеются сходные изменения, а также расширение перифокально расположенных кровеносных сосудов, очаговые кровоизлияния. Последствием кровоизлияний и некротических изменений может быть формирование ложной порэнцефалии (34).

Заражение плода кандидозом незадолго до рождения или во время родов может быть причиной гнойного менингоэнцефалита, хориоидита с образованием внутримозговых абсцессов. При этом в очагах поражения определяется псевдомицелий и дрожжеподобные клетки гриба, гигантские клетки типа Пирогова-Лангханса, содержащие нити возбудителя, а также выраженная эозинофилия.

- **Аспергиллез**

Плесневой микоз, вызываемый грибами типа Aspergielus. Внутриутробный аспергиллез возникает восходящим путем при наличии поражения половых путей у матери. Преимущественно поражается головной мозг, где в перивентрикулярных отделах боковых желудочков появляются очаги некроза, множественные гранулемы. Микроскопически в них обнаруживающиеся элементы септированных нитей (гифов) и споры гриба. По периферии очагов — продуктивная воспалительная реакция с наличием гигантских клеток инородных тел и пролиферацией глии. Элементы гриба, а также стенки сосудов подвергаются кальцификации.

Морфология невоспалительных изменений мозга при врожденных инфекциях

Локализованные врожденные инфекционные заболевания (обычно, пневмония) и иногда генерализованные инфекции при очень быстром их течении (продолжительность жизни 2—3 суток) обычно не сопровождаются воспалительными изменениями в ЦНС. Мозг выглядит интактным, изредка можно видеть полнокровие и мелкие кровоизлияния в мягких мозговых оболочках, умеренно выраженные отек и набухание вещества головного мозга. Однако при нейроморфологическом исследовании в различных отделах коры и ствола мозга выявляются значительные изменения, обусловленные гипоксией, метаболическими и токсико-инфекционными влияниями. В аммоновом роге при импрегнации серебром по Миагава-Александровской обнаруживаются очаги разрыхления с образованием зернистых шаров, фрагментация отростков микроглиоцитов, тела которых подвергаются дистрофии. В маргинальном слое — глиофиброз и гиперплазия астроцитов. Здесь же определяется большое количество [illegible] «дренажных» олигодендроцитов с повышенной зернистостью в ядрах. В чечевичном ядре (стенка III желудочка) нередко видны участки лейкомаляции и отека. В корковом веществе (височная область) — глиоз, глиофиброз, пролиферация астроцитов, причем основная масса их представлена «атипическими» формами в состоянии выраженной белковой дистрофии. В белом веществе височной коры астроцитов мало, резко редуцировано количество «отростчатых ножек» астроцитов; по периферии мелких очагов некроза — незначительная пролиферация микроглии. Однако формирование истинных «зернистых шаров» не отмечается, что, видимо, обусловлено недоразвитием глиальных элементов. (Рис.10.4-3, Рис. 10.4-4).

В продолговатом мозгу на фоне полнокровия или малокровия имеются мелкие очажки некроза. Астроцитарная глия здесь выявляется слабо, что свидетельствует о незначительной пролиферации этих элементов. Однако в зоне эпендимы IV желудочка может наблюдаться глиофиброз и увеличение числа астроцитов.

Во всех отделах наблюдаются нарушения кровообращения в виде полнокровия сосудов, стазов в капиллярах, периваскулярного и перицеллюлярного отека. Причем, резче они выражены в стволе мозга; меньше — в коре. При всем этом мозг, как правило, выглядит не полностью сформированным. В двигательной коре это выражается нечетким или полным отсутствием деления на слои; иногда — выделением только верхних слоев. Подобные картины чередуются с зонами нормального строения, а также нарушениями цитоархитектоники в виде неправильной ориентации или гетеротопии пирамидных клеток. Поэтому ширина отдельных слоев коры неравномерна.

В чувствительной коре верхние слои (наружный зернистый, 3-й слой с подслоями, внутренний зернистый), как правило, хорошо сформированы. Однако нижележащие могут содержать разбросанные неориентированные нейроны, а

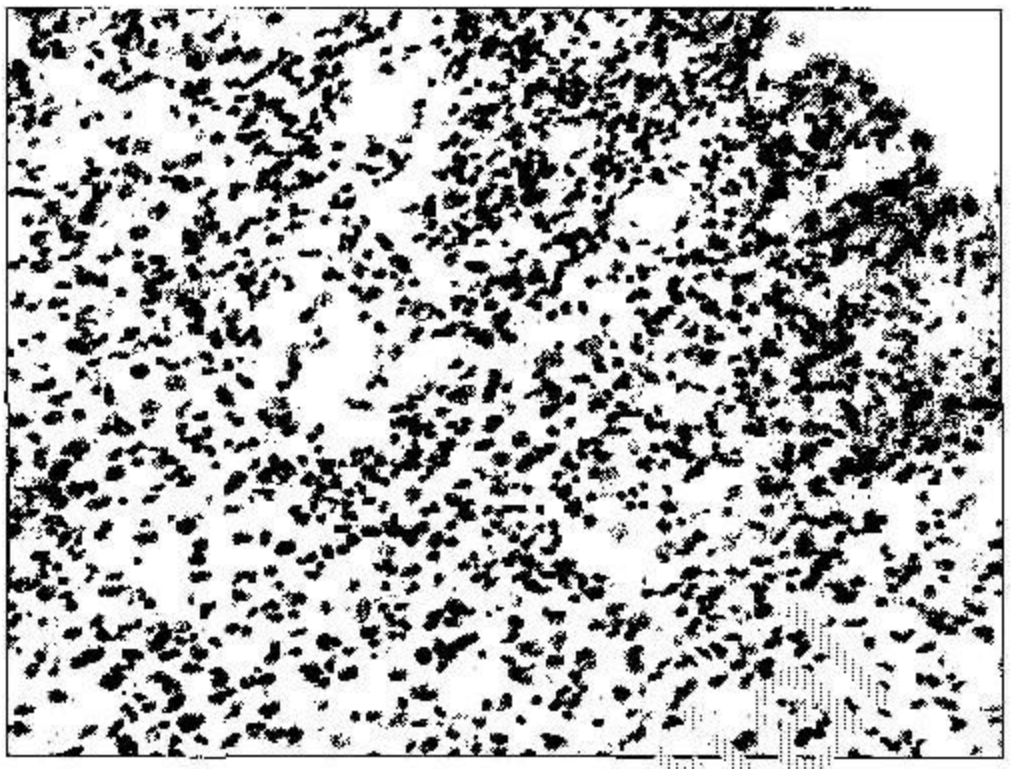


Рис. 10.4-3. Незрелый герминальный матрикс субэпендимальной области мозга новорожденного.
Большое количество сосудов с широким просветом. Окраска по Снесареву (увеличение 250 ×)

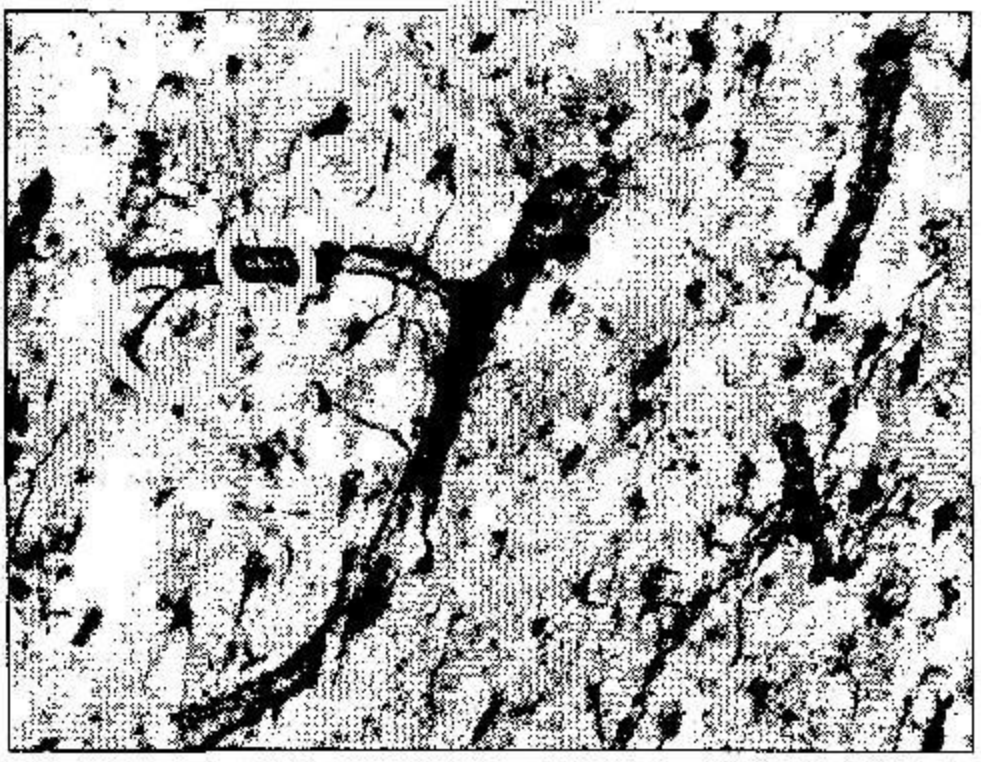


Рис. 10.4-4. Мозг новорожденного с врожденной инфекцией.
Сниженное количество астроглии (преобладание амебоидных форм), выраженные дистрофические изменения

клетки-сателлиты нейронов — отсутствовать. Несформированными могут быть аммонов рог, мозжечок. Причем везде определяются поля опустошения вследствие гибели ишемически измененных нейронов.

Обнаруженные изменения носят необратимый характер, в основе чего лежат ареактивно-дистрофические изменения нейронов и нейроглии. Отсутствие сателлитов нейронов указывает на нарушение глионейронального комплекса, что ведет к ухудшению трофики нейронов.

N.B. Перинатальные врожденные инфекции сопровождаются воспалительными и/или невоспалительными поражениями ЦНС. При врожденном сепсисе или генерализованной вирусной (вирусно-бактериальной) инфекции в мозге часто возникают воспалительные изменения (менингит, менингоэнцефалит). Они обычно являются составляющей общего инфекционного заболевания и имеют свойственные ему морфологические проявления.

При локализованной ВИ или при быстро текущем сепсисе в мозге, как правило, отсутствуют признаки воспаления. Однако в большинстве структур имеются распространенные необратимые изменения нейронов и повреждения глии, носящие ареактивно-дистрофический характер, а также нарушение целостности глионейронального комплекса, ведущее к ухудшению трофики нейронов. Это ведет к нарушению формирования и развития мозга (особенно его цитоархитектоники), что может лежать в основе психоневрологических нарушений у детей.

5) Гипоксически-ишемические повреждения мозга

• **Гипоксически-ишемические повреждения мозга (ГИПМ)** — одна из главных причин перинатальной заболеваемости и смертности в перинатальном периоде. Они могут носить геморрагический и/или деструктивно-некротический характер, возникать до, во время и после родов.

Из геморрагических церебральных повреждений у незрелых детей с низкой массой тела наиболее часто наблюдаются субэпендимальные кровоизлияния (СЭК) и внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК). Причем, частота их увеличивается по мере уменьшения степени зрелости новорожденных (21).

В генезе СЭК и ВЖК ведущую роль играют морфофункциональная незрелость детей, гипоксия, гиперкапния, ацидоз, а также инфекционно-токсические влияния на ткань мозга и стенки сосудов. При этом особое значение имеют возрастные особенности кровоснабжения перивентрикулярных отделов головного мозга.

У плодов и незрелых детей под эпендимой желудочков мозга имеется слой незрелой ткани (герменальный слой), который при сроке 24—32-х недель гестации снабжается кровью из передней и средней мозговых артерий. Последние при посредстве длинных пенетрирующих ветвей соединяются с тонкостенными сосудами этой области. Из-за такого богатого снабжения в перивентрикулярную циркуляцию включается непропорционально большая часть общего церебрального кровотока, в то время как система герминального слоя и прилежащих глубоких слоев белого вещества рассчитаны на низкий кровоток (18). Различные факторы, ведущие к повышению артериального давления, способствуют разрыву сосудов перивентрикулярной области. Это обусловлено отсутствием или незрелостью у таких детей ауторегуляции мозгового кровотока, а также наличием широких тонкостенных сосудов, не содержащих гладкомышечных, коллагеновых и эластичных волокон. Повышению артериального давления и церебрального кровотока способствуют асфиксия, эпизоды апноэ, гиперкапния с сопутствующим ацидозом (36).

Сюда же могут наслаиваться вторичные изменения церебрального кровотока, обусловленные терапевтическими мероприятиями, такими как быстрое вливание жидкостей, использование гиперосмолярных растворов, прессорных агентов. При этом может наблюдаться неожиданное повышение перфузионного давления, которое из-за пассивности мозгового кровотока передается прямо к капиллярной сети. В добавление к патогенным влияниям артериальных факторов, в некоторых случаях имеется повышение и венозного давления. Это наблюдается при гипоксии, обусловленной поражением сердца, при болезни гиалиновых мембран в сочетании с ИВЛ (с высоким давлением на вдохе), а также при повреждениях черепа, сопровождающихся обструкцией венозных синусов. К повышению венозного давления может привести турбуленция крови в венах (18).

Увеличение кровотока и повышение давления в сосудах субэпендимальной зоны играет решающую роль в генезе СЭК и ВЖК.

Источником ВЖК у незрелых детей являются СЭК. У зрелых новорожденных — хориальные сплетения желудочков мозга (36). В редких случаях — внутримозговые кровоизлияния, прорывающиеся в желудочки мозга. СЭК возникают в пределах зародышевого матрикса, где отсутствует строма и имеется слой примитивных нейроэктодермальных клеток с округлыми ядрами и неопределяющейся цитоплазмой. По мере увеличения гестационного срока слой зародышевого матрикса (герминативного слоя) постепенно суживается и к 32—34 неделям исчезает почти полностью. Дольше всего он сохраняется в области герминального возвышения, располагающегося между эпендимой желудочков и хвостатым ядром. Этим объясняются особенности локализации СЭК у плодов/новорожденных различных сроков гестации, а также крайне редкое их обнаружение после 32—34 недель внутриутробного развития (Рис. 10.4-5).

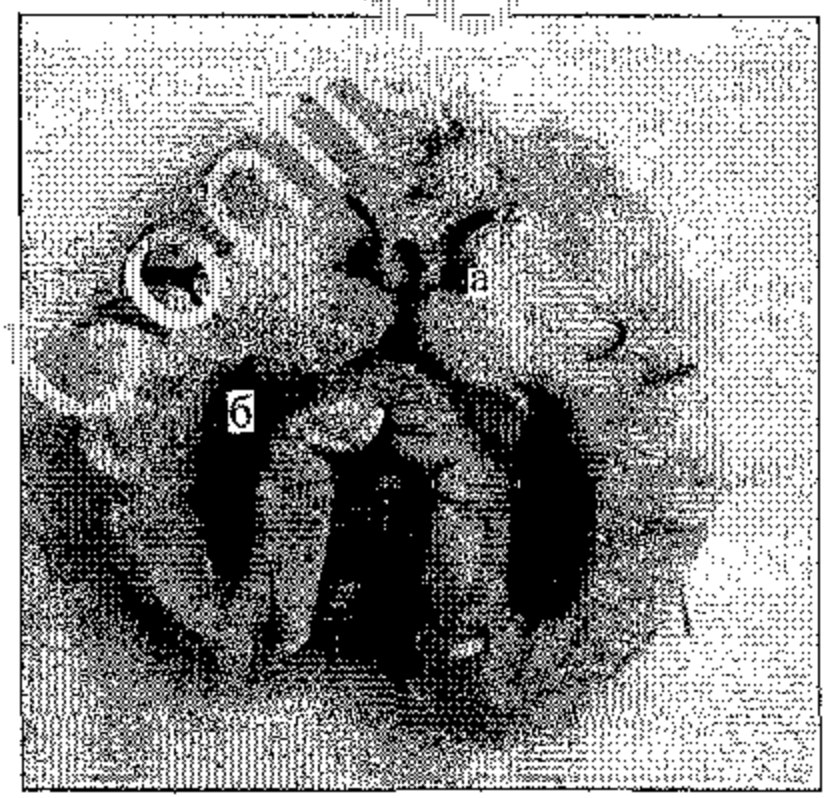


Рис. 10.4-5. Симметричные субэпендимальные кровоизлияния и кровоизлияния в боковые желудочки мозга новорожденного.

а — субэпендимальные кровоизлияния;
б — кровоизлияния в боковые желудочки.

• СЭК обычно мелкоочаговые, множественные, чаще — билатеральные. Их источником являются незрелые капилляры и вены зародышевого матрикса. Если СЭК не выходят за пределы эпендимы желудочков, то после рассасывания крови, на их месте остаются кисты, в стенках которых определяются нагруженные гемосидерином макрофаги.

Прогрессирование СЭК ведет к разрушению эпендимы желудочков, прорыву крови в полость боковых желудочков с одновременным распространением кровоизлияний в перивентрикулярное и субкортикальное белое вещество. При этом жидкая кровь и свертки могут заполнять и растягивать боковые желудочки, распространяться в вентрикулярную систему (III и IV желудочки) и через отверстия Мажанди и Люшка поступать в субарахноидальное пространство, покрывая нижнюю поверхность ствола, варолиева моста, а также полушария мозга. Эти кровоизлияния не прорываются в ткань мозга, но нередко ведут к разрыву паутинной оболочки, распространению крови в субдуральное пространство задней черепной ямки, сдавлению ствола.

Микроскопически при СЭК наблюдаются разрушение ткани зародышевого матрикса, альтерация эпендимоцитов, эндотелия вен и капилляров. На 4-е сутки после кровоизлияния констатируется фагоцитарная реакция вокруг перивентрикулярных скоплений крови, которая сочетается с пролиферацией астроцитов и глиальной реакцией, начинающихся к 11 и 14 дню соответственно (37).

• ВЖК сопровождаются нарушением кровообращения в белом веществе перивентрикулярной области (венозное полнокровие, стазы в капиллярах, мелкие экстравазаты, отек), повреждением и слущиванием эпителия сосудистых сплетений и выстилки желудочков, дистрофическими изменениями нейронов.

Исход СЭК и ВЖК зависит от массивности кровоизлияний и характера их осложнений.

Массивные ВЖК, как правило, являются причиной смерти новорожденных детей. По МКБ IX и X пересмотров они могут рассматриваться в качестве самостоятельной нозологической единицы, но могут быть и смертельным осложнением другого заболевания (например, сепсиса, болезни гиалиновых мембран и др).

У выживших детей последствиями СЭК и ВЖК являются: 1) порэнцефалия, при которой имеется одна или более кист в перивентрикулярном белом веществе, нередко сообщающихся в вентрикулярной системе; 2) гидроцефалия, возникающая вследствие поражения мягких оболочек мозга (коммуникативная), либо в результате обструкции Сильвиева водопровода, отверстий Мажанди и Люшка (обструктивная). Обе формы гидроцефалии могут возникать остро, когда большие свертки крови препятствуют нормальному току спинномозговой жидкости. Подострая и хроническая гидроцефалия связаны с периакведуктальным глиозом и адгезивным арахноидитом. Показано, что нелеченная коммуникативная гидроцефалия ведет к присоединению обструктивного механизма гидроцефалии в результате искривления и сужения Сильвиева водопровода (38). Комбинированные формы гидроцефалии хорошо визуализируются при вентрикулографии (Рис. 10.4-6, 10.4-7).

Помимо СЭК и ВЖК гипоксия может приводить к появлению точечных и пятнистых лептоменингеальных кровоизлияний (ЛМК). Они обычно множественные, локализуются на поверхности полушарий. Причем, пятнистые ЛМК располагаются как субарахноидально, так и субпиально. ЛМК нередко сопутствуют ВЖК или внутримозговым кровоизлияниям, но наблюдаются и изолированно.

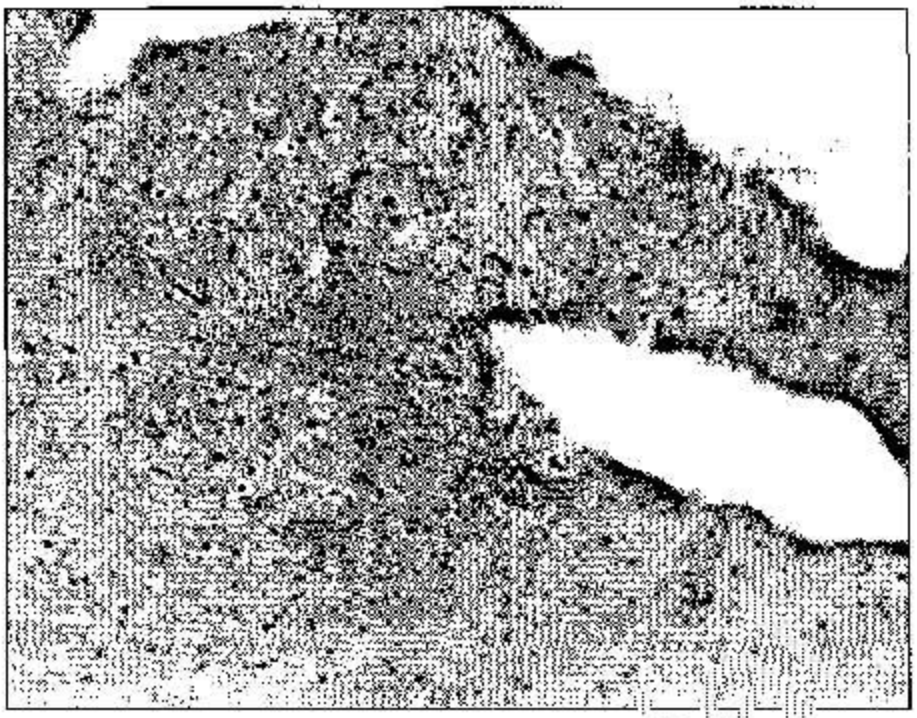


Рис. 10.4-6. Кисты на месте очагов перивентрикулярной лейкомаляции.
Окраска по Снесареву (увеличение 100 х)

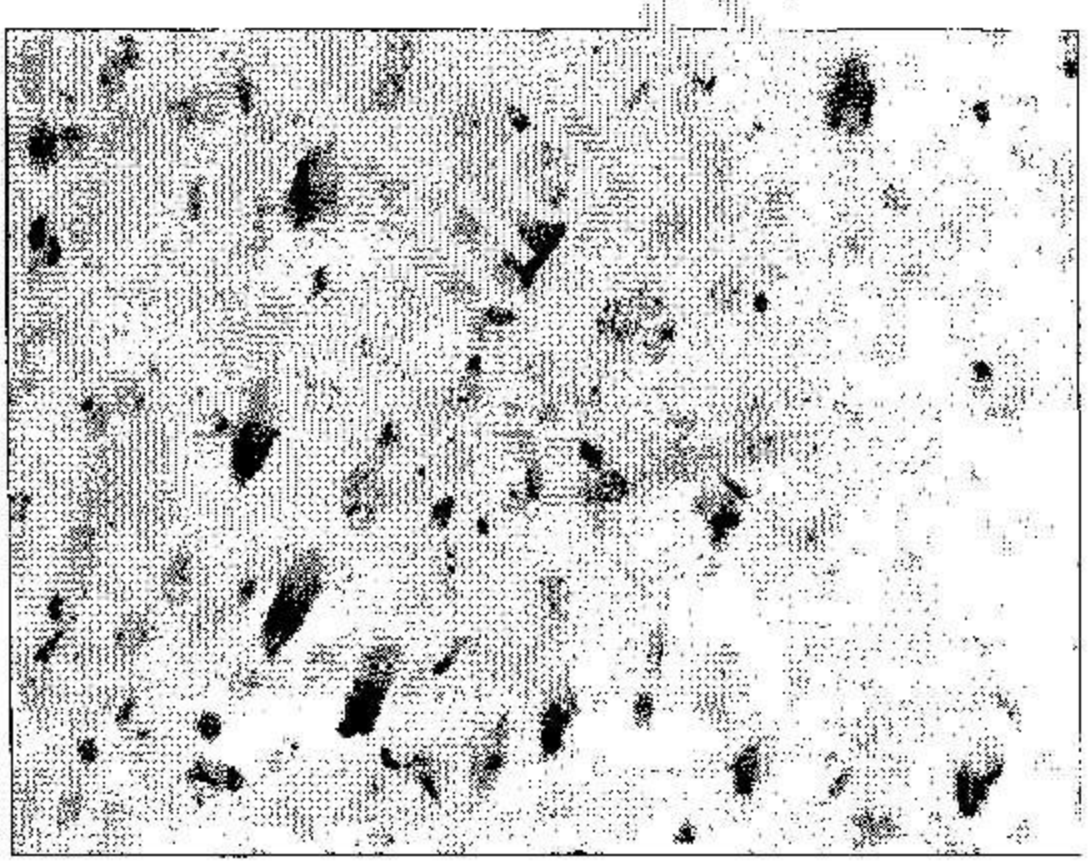


Рис. 10.4-7. Ишемические изменения нервных клеток и очаги опустошения коры мозга новорожденного, перенесшего тяжелую асфиксию.
Окраска по Нисслю (увеличение 400 х)

Одной из форм гипоксически-ишемического поражения головного мозга в перинатальном периоде является перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ). Она характеризуется появлением очагов ишемического некроза, локализующихся вокруг желудочков мозга в белом веществе полушарий у незрелых новорожденных детей с массой тела 1500—2500 г (пик приходится на 32 неделю гестации), умерших на 3—8 день после рождения (21, 26). ПВЛ не является самостоятельным заболеванием. Она осложняет болезнь гиалиновых мембран, сепсис, пневмонию, родовую травму, ВЖК и др. (Рис.10.4-8,10.4-9).

В патогенезе ПВЛ одно из ведущих мест занимает гипотензия, вызываемая разнообразными причинами, в ассоциации с ухудшением цереброваскулярной ауторегуляции. При этом возникает гипоперфузия и ишемия перивентрикулярных зон, где у незрелых детей, в силу особенностей кровоснабжения артериальное давление в сосудах крайне низкое. Причиной ишемии мозга может быть гипероксия (например, обусловленная ИВЛ), сопровождающаяся сужением просвета незрелых сосудов, а также тромбоз сосудов белого вещества мозга, венозный застой, гипоксия (39).

Патологоанатомически ПВЛ представлена мелкими плоскостными очагами коагуляционного (реже — колликвационного) некроза белого, серовато-белого или кремово-белого цвета, располагающимися вокруг боковых желудочков мозга. Они имеют тенденцию к слиянию и хорошо заметны на фоне венозного застоя.

Очаги ПВЛ, в зависимости от продолжительности существования, имеют различную морфологию. В ранней (некротической) стадии микроскопически они выглядят как эозинофильные поля с деривата[illegible] некротизированных клеток глии, фрагментирующихся и распадающихся ацидофилов. С [illegible]устя 3—5 дней, сначала на периферии, а затем в центральных зонах очагов появляются макрофаги, которые резорбируют распавшуюся ткань. Они имеют вид зернистых шаров, иногда содержат желчные пигменты. Одновременно наблюдается гипертрофия и пролиферация астроцитов, пролиферация микроглии и капилляров. В дальнейшем (после 8—13 дней) мелкие очаги некроза замещаются глиальным рубцом, а на месте более крупных, имеющих диаметр 3—5 мм, образуются кисты. При неблагоприятных условиях, как, например, дыхательная недостаточность, наряду со старыми, появляются новые очаги ПВЛ. Перифокально обнаруживаются венозное полнокровие, тромбоз мелких сосудов, диапедезные кровоизлияния, иногда запустевание капилляров, пролиферация элементов микроглии и астроцитов.

ПВЛ обычно не является смертельным страданием. Однако она лежит в основе детского церебрального паралича (39), может осложняться внутримозговыми кровоизлияниями и нагноением очагов некроза.

Перивентрикулярный инфаркт белого вещества мозга иногда носит геморрагический характер. Это связано с венозной обструкцией, обусловленной спазмом или тромбозом в системе внутренних мозговых вен. Очаги геморрагического инфаркта, в отличие от родовой травмы, располагаются билатерально, симметрично. Они встречаются преимущественно у незрелых детей с гестационным сроком менее 35 недель.

Гипоксически-ишемические состояния, возникающие внутриутробно и постнатально, являются причиной тяжелых поражений не только белого, но и серого вещества головного мозга. Изменения охватывают базальные ганглии, таламус, ствол мозга, кору полушарий (21, 26). Наиболее крупные нейроны располагаются у новорожденных в стволе мозга и таламусе. К рождению они еще не имеют полного объема цитоплазмы и дендритов и более чувствительны к гипок-



Рис. 10.4-8. Очаги перивентрикулярной лейкомаляции субкортикальной зоны мозга новорожденного ребенка

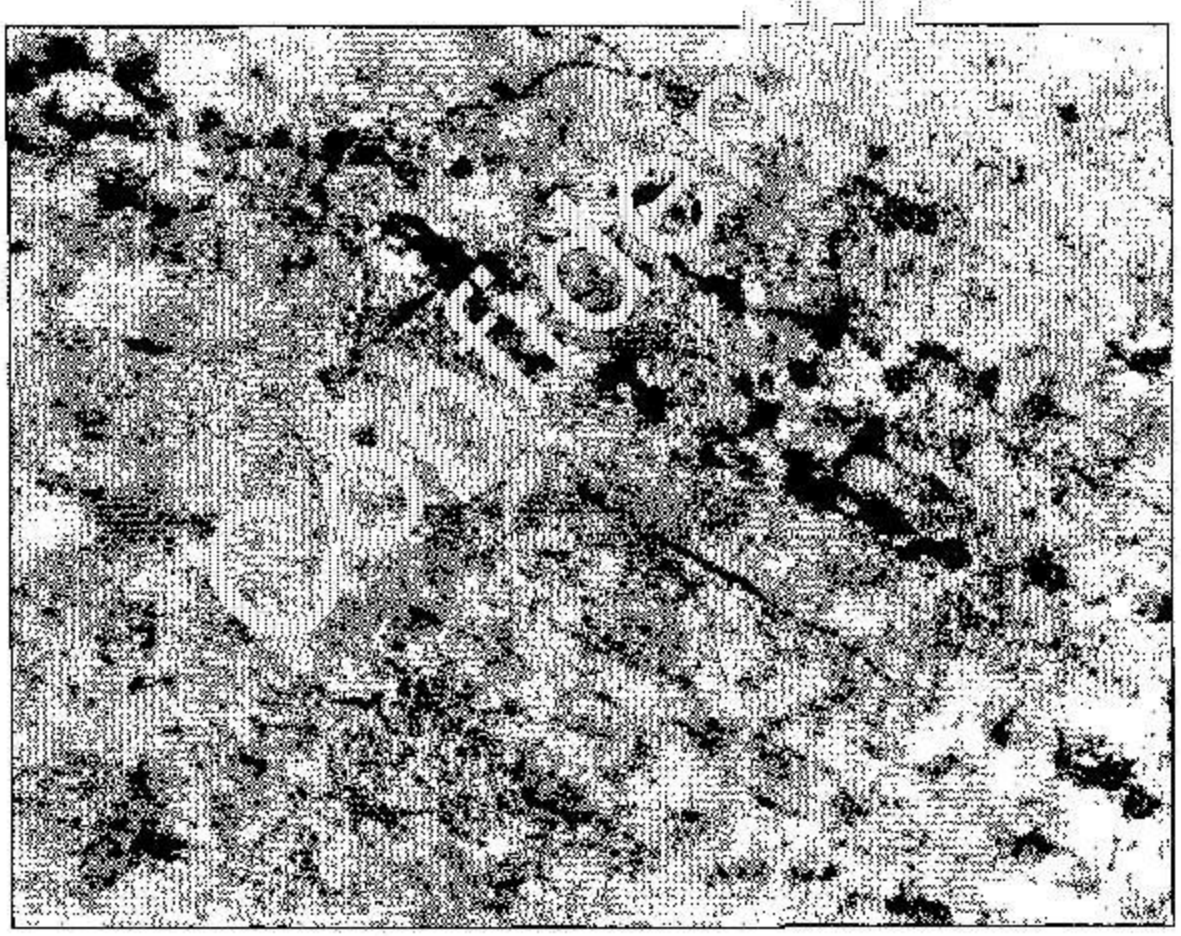


Рис. 10.4-9. Очаг перивентрикулярной лейкомаляции.
Гибель нервных клеток, фрагменты аксонов. Окраска по Кахалю (увеличение 250 х)

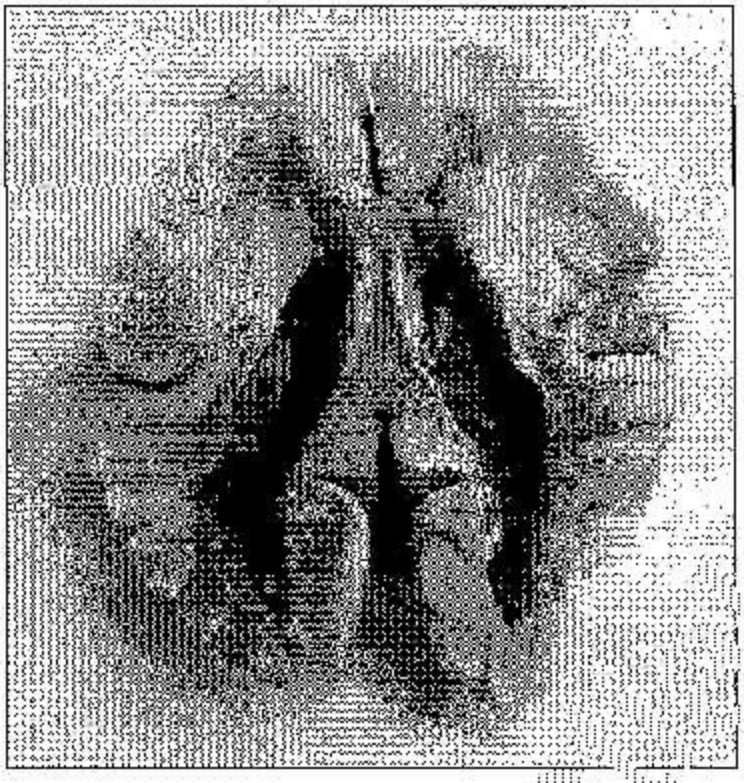


Рис. 10.4-10. Гидроцефалия у ребенка, перенесшего кровоизлияния в боковые желудочки головного мозга и прожившего 26 суток.

сии и ишемии, чем кортикальные нейроны (26). Кроме того, кровоток у плода и новорожденного распределен так, что наибольший объем крови поступает в стволовую часть мозга (у взрослых — в церебральную кору).

Характер и распространенность морфологических изменений в мозгу зависит от тяжести и продолжительности гипоксии и/или ишемии. Имеются сведения, что даже единичный кратковременный эпизод аноксии приводит к значительным патологическим изменениям в гипоталамусе и стволе мозга (40). При этом макроскопически мозг выглядит интактным. Однако гистологически выявляются альтерация нейронов, которые впоследствии могут инкрустироваться солями кальция. Возможно повреждение клеток переднего рога спинного мозга (41). Кортикальные поражения вариабельны по локализации: чаще в бороздах, но могут быть и на вершине извилин, иногда в пределах смешанного кровообращения трех больших мозговых артерий, иногда — в бассейне одной из них. Причины такого разнообразия не ясны. Возможно, это обусловлено индивидуальными особенностями кровоснабжения мозга, а также различным соотношением в каждом случае повреждающих факторов: аноксии-гипоксии, ишемии, ацидоза.

Кортикальные некрозы чаще встречаются у доношенных детей, что обусловлено лучшей, чем у недоношенных дифференцировкой и кровоснабжением корковых отделов мозга, а также более высоким уровнем в них метаболических реакций (42).

Последствиями описанных изменений у выживших детей могут быть улегирия — сужение и деформация мозговых извилин, задержка развития базальных ганглиев, глиоз таламуса и ствола мозга (42).

В отдельных случаях ишемические некрозы коры полушарий сочетаются с геморрагическими инфарктами в прилежащем белом веществе. В основе этих изменений лежит тромбоз или эмболия основных ветвей мозговых артерий. В исходе возникают кисты, порэнцефалия, гидроцефалия (26) (Рис. 10.4—10).

Литература

1. Rodier P.M. — Developing brain as a Target of Toxity — Environmental Health Perspectives, 1995, 103, 9, Suppl.6, 73—76.
2. Rodier P.M. — Chronology of neuron development: animal studies and their clinical implication — Dev.Med.Child. Neurol., 1980, 22, 525—545.
3. Shull W.Y., Norton S., Yensk R.P. — Yonizing radiation and the developing brain — Neurotoxical. Teratol., 1990, 12, 249—260.
4. Choi B.H., Zapham L.W., Amin-Zaki L., Saleem T. — Abnormal neuron migration, deranged cortican organization and diffuse white matter astrocytosis of human fetal brain: a major effect of methylmercury poisoning in utero — J.Neuropath. Exp. Neurol., 1978, 37, 719—733.
5. Burbacher T.M., Rodier P.M., Weiss B. — Methylmercury developmental neurotoxity: a comparison of effects in human and animals — Neurotoxicol.Teratol., 1990, 12, 191—202.
6. Bedi R.S., Thomas J.M., Davies C.A., Dobbing J. — Synapse to neuron ratios of the frontal and cerebellar cortex of 30-dayold and adult rats undernourished during early postnatal life — J.Comp.Neurol., 1980, 193, 49—56.
7. Eayrs J.T. — The cerebral cortex of normal hypothyroid rats — Acta anat., 1955, 25, 160—183.
8. Averill D.R., Needleman H.L. — Neonatal lead exposure retards cortical synaptogenes in the rat — In: Low Level Lead exposure: The Clinical Implications of Current Research (Needleman H.L. ed.). New-York, Raven Press, 1980, 201—210.
9. Gray I.E., Kavlock R.J., Chernoff N., Farrell J., McLamb J., Ostby L. — Prenatal exposure to the herbicide 2,4-dichlorophenyl-p-nitrophenyl ether destroys the rodent harderian gland — Science, 1982, 215, 293—294.
10. Wiggins R.C. — Myelin development and nutritional insuffiency — Brain Res.Rev., 1982, 4, 151—175.
11. Adinolfi M. — The development of the human blood — CSF-brain barrier — Dev.Med.Child. Neurol., 1985, 27, 532—537.
12. Levin A.A., Miller R.K. — Fetal toxity of cadmium in the rat: maternal vs. Fetal injections — Teratology, 1980, 22, 1—5.
13. Olney J.W., Lowry O.H., Buchsbaum S. — Uptare of exogenous glutamate and aspartate by the circumventricular organs but not other regions of the brain — J.Neurochemistry, 1981, 36, 1774—1780.
14. Brain damage associated with Prenataly Environmental Factors (Ed. Tohru Sexi). The 6-th International Symposium on Developmental Disabilities. Japan, Tokyo, 1994, 181.
15. Evrard P., Marret S., Gressens P. — Environmental and genetic determinatns of neural migration and postmigratory survival — In: Hugo Lagercrantz et al., editors. Nobel symposium: Genetic versus environmental determination of human behaviour and health — Acta Pediatrica, 1997, 80, 20—27.
16. Rakic P. — Radial migration and cortical evolution — Am.J.Psychiatry, 1998, 155, 9, 1150—1151.
17. Thompson E.J. — Cerebrospinal fluid — J. Neurol., Neurosurg., Psychiatry, 1995, 59, 349—357.
18. Tarby I.J., Volpe J.J. — *Intraventricular hemorrage in the Premature Infant* — Ped. Clin. N. Amer., 1982, 29, 5, 1077—1104.

19. De Renck J.L., Chattacha A.S., Richardson E.P. — Pathogenesis and evolution of periventricular leucomalacia in infancy — Arch. Neurol., 1972, 27, 229—236.
20. Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С., Ванько Л.В., Бубнова Н.И. — Внутриутробные бактериальные и вирусные инфекции плода и новорожденного — Акуш. и гинек., 1994, 4, 20—26.
21. Сорокина З.Х. — Роль поражений головного мозга в генезе смерти новорожденных детей (клинико-анатомический анализ) — Автореф. дис. канд. мед. наук, М., 1999, 14 с.
22. Миллер И. — Иммунитет человеческого плода и новорожденного — Прага, «Авиценнум», 1983.
23. Петров Р.В. — Иммунология — М., 1987, 108—110.
24. Клиническая иммунология и аллергология — Под ред. Л.Йегера., М., «Медицина», 1986, т. I, 38—39.
25. Chandra R. — Lymphocyte subpopulation in human malnutrition; Cytotoxic and Suppressor Cells — Pediatrics, 1977, 59, 3, 423—428.
26. Norman M.G. — Central nervous system — In: Developmental pathology of the Embrio and Fetus. Eds. Dimmick J.E., Kalousek D.K., J.B.Lippincott Company, N.-Y., london, Hugerstown, 1992, 341—382.
27. Bell W.E., McGuinness G.A. — Suppurative Central Nervous System Infections in the neonate — Seminars in Perinatology, 1982, 6, 1—20.
28. Зайдиева З.С. — Состояние фетоплацентарного комплекса при герпетической инфекции — Автореф. дис. канд.мед.наук, М., 1997, 15.
29. Bujco M., Sulovic V., Sbutega-Milosevic G., Dimitrijevic D. — Asymptomatik hersvirus hominis (HVH) cervicovaginal infection in normal and high risk pregnancy — Clin. Exp. Obst. Gynec., 1991, 18, 1, 13—17.
30. Barry L.C. — Congenital malformations — In: Paediatric pathology. Springer Verlag, 1992, 83—84.
31. Сорокин А.Ф. — Паразитарные заболевания — В кн.: Патологическая анатомия болезней плода, новорожденного и ребенка. М., «Медицина», 1989, 2, 361—368.
32. Garin I.P., Pieus M.A., Maisonneuve H. — Toxoplasmose congenitale — Rev. Pediatr., 1984, 20, 6, 278—287.
33. Ивановская Т.Е. — Врожденный токсоплазмоз — В кн.: Руководство по патологической анатомии, 1960, III, 327—348.
34. Каньшина Н.Ф., Мацко Б.Е., Бульвахтер Л.А., Соколовская Р.Е. — Внутриутробный кандидоз головного мозга — Архив патологии, 1979, 3, 59—64.
35. Ганзен Г.Н. — ВИЧ-инфекция — В кн.: Патологическая анатомия. Под ред. В.В.Серова, М.А.Пальцева. М., «Медицина», 1998, 522—539.
36. Mullaart R.A., Hopman A.F., De Haan — Cerebral blood fluctuation in lowrisk preterm newborns — Early Hum Dev., 1992, 30, 1, 41—48.
37. Hellman J., Vannuci R.C. — Intraventricular hemorrage in premature infants — Seminars Perinatology, 1982, 4, 1, 42—53.
38. Nugent G.R., Al-Mefty O., Chou S. — Communicating hydrocephalus as a cause of aqueductal stenosis — J.Neurosurg., 1979, 51, 812—818.
39. Власюк В.В., Туманов В.П. — Патоморфология перивентрикулярной лейкомаляции — Новосибирск, «Наука», 1985.

40. Myers R.E. — Four patterns of perinatal brain damage and their conditions of ocurance in primates — Adv.Neurol., 1975, 10, 223.
41. Clancy R.R., Sladkey I.J., Rorke L.B. — Hypoxic-ischemic spinal cord injury following perinatal asphixia — Ann.Neurol., 1989, 25, 185.
42. Norman M.G. — On-the morphogenesis of uleguria — Acta Neuropathol., 1991, 53, 331.

10.5. Вклад новых технологий в диагностику и профилактику инвалидности с детства

Психоневрологические расстройства и инвалидность с детства всегда являлись и остаются до сих пор одной из главных проблем, имеющих большую медико-социальную значимость. Об этом свидетельствует популяционная частота наиболее распространенных патологических состояний (табл. 10.5-1).

Таблица 10.5-1

Частота наиболее значимых патологических состояний

Патологические состояния	Частота	Авторы
1. Бесплодие: —мужское —женское —обоюдное	10—15% 19,4% 44,3% 34,2%	2, 3, 4, 5
2. Беременность и роды высокого риска	10%	6,1
3. Недоношенность	7—9%	7
4. Перинатальная смертность	10,1%	
5. Ранняя неонатальная смертность	6,7%	
6. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия: —как причина неонатальной смертности —как спутник тяжелых патологических состояний умерших новорожденных	48,3% 15,5%	8
7. Врожденные пороки развития: —частота в популяции —в перинатальных потерях	1995 — 20,19% 1996 — 24,75% 1997 — 39,39% 1998 — 32,44% 20,6%	9 8
8. Инвалидность с детства	50 000 детей ежегодно	10

Это и послужило основным поводом в поиске новых диагностических и профилактических методов, в совершенствовании медицинской помощи бесплодным супружеским парам, женщинам с тяжелыми хроническими заболеваниями, привыч-

ным невынашиванием и соответствующей помощи их новорожденным детям. Таким образом, создаваемая технология была призвана к ***преодолению*** тех барьеров, которые возникают на пути репродукции и направлена на оказание высокоспециализированной медицинской помощи беременным женщинам и их новорожденным, относящимся к категории ***высокого риска.*** Характер врачебной деятельности в этой сфере оценивается как ***экстремальное*** акушерство и неонатология.

Созданная новая технология способствовала преобразованиям в репродуктивной и перинатальной медицине и, по существу, поставила под контроль медицины процессы репродукции человека (возникновение, сохранение и прерывание беременности), ход эмбрионального и плодового развития и др. Появилась реальная возможность в преодолении мужского и женского бесплодия, диагностики врожденных пороков, сохранения жизни ранее обреченным детям. Благодаря новым технологиям стало возможным получать уникальную информацию о структуре и функции многих органов и систем и, в том числе, такого трудного для обследования у новорожденных головного и спинного мозга. На этой основе удалось выйти из многолетнего методологического тупика и абсолютно в новом ключе решать целый ряд вековых медицинских задач. Однако, не следует забывать, что при решении этих сложных проблем обычно используются нетрадиционные и часто весьма агрессивные методы. Это позволяет a priori утверждать, что эмбрион и плод в процессе своего развития подвергается действию многих вредных воздействий. В связи с этим не всегда представляется возможным избежать целого ряда негативных последствий в виде репродуктивных потерь, повышенной перинатальной и ранней неонатальной смертности, врожденных пороков развития, недоношенности и заболеваний ЦНС у новорожденных. Таким образом, в этих ситуациях ***всегда*** существует высокая степень осложненного риска.

Новые технологии, сдвинувшие с мертвой точки многие вековые медицинские проблемы, вызывают не только восхищение, но и тревогу, т.к. не укладываются в традиционные представления. Тем не менее, целесообразность использования новых технологий может быть подтверждена такими аргументами как высокая эффективность, допустимый риск, оправданная стоимость и др.

Эффективность использования новой репродуктивной и перинатальной технологии

Основными аргументами в пользу новых технологий следует признать:

- Преодоление женского и мужского бесплодия, рождение живых и здоровых детей у ранее бесплодных супружеских пар (искусственное оплодотворение, медикаментозное лечение и др.).
- Мониторное слежение за ходом эмбрионального развития.
- Активная профилактика рождения детей с грубыми ВПР (пренатальная диагностика).
- Снижение перинатальной и ранней неонатальной смертности.
- Снижение летальности от внутрижелудочковых кровоизлияний.
- Создание высокоэффективных лекарственных препаратов для коррекции церебральных повреждений у новорожденных детей (терапия фетальными тканями мозга человека, клеточная терапия, нейротрансплантация) и снижение степени инвалидности.
- Создание объективных предпосылок для внутриутробной терапии плода.

Весьма демонстративен пример преодоления эндокринного и трубного бесплодия (табл. 10.5-2). Эффективность разработанных методов лечения эндокринного бесплодия, обусловленных гиперандрогенией, гиперпролактинемией и гипогонадотропной аменореей такова, что шанс рождения живых и здоровых детей у этих женщин достигает 24,4—73,0—59,7% соответственно (11). Причем, постнатальное развитие 78 — 93% родившихся детей оказывается в пределах возрастных стандартов. Частота больших аномалий развития (БАР) не превышает популяционную и составляет при гиперандрогении и гиперпролактинемии 4,0—1,2% соответственно. Исключением является гипогонадотропная аменорея, при которой БАР могут достигать 19,2%.

При трубном бесплодии, когда используется экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) свежей или замороженной спермой, а также искусственное осеменение спермой донора (ИОСД), эффективность оказывается также весьма высокой, и постнатальное развитие 88—95% родившихся детей соответствует возрастным нормативам. Врожденные пороки при ЭКО составляют 1,2%, а при ИОСД — 11,6% (12, 13).

При лечении мужского бесплодия весьма эффективным оказался метод интрацитоплазматического введения сперматозоида (ИКСИ). При этом врожденные пороки развития не превышают 3—5%, а психомоторное развитие большинства детей протекает вполне удовлетворительно (14).

Новые технологии способствовали не только преодолению бесплодного брака, возникновению и сохранению столь желанных беременностей, но и снижению репродуктивных потерь, перинатальной и ранней неонатальной смертности. Так, в условиях НЦ АГиП РАМН за последние 15 лет удалось резко снизить перинатальную (с 23,4 °/$_{00}$ до 4,4 °/$_{00}$) и ранюю неонатальную (с 14,3 °/$_{00}$ до 3,29 °/$_{00}$ и даже до 0 — 2000 г.) смертность. Даже у новорожденных с массой тела при рождении (МТР) ниже 999 г за последние 5 года удалось уменьшить перинатальную смертность с 1000 °/$_{00}$ до 750 °/$_{00}$ (Рис. 10.5-1).

При беременности высокого риска одним из важных условий является контроль за ходом развития эмбриона и плода. Современный набор пренатальной диагностики, включающий УЗИ, определение α-фетопротеина, амниоцентез, биопсию хориона, использование ДНК-зондов, кордоцентез и др., представляет широкие возможности для ***активной*** профилактики ВПР. Расчеты убеждают в том, что при доступности этих технологий рождение детей с аномалиями развития может быть снижено на 30% (1). ***Достоверная и своевременная*** информация, данная супружеской паре, позволяет ей принять самостоятельное (хотя и трудное), но единственно верное решение о прерывании беременности.

Тесное взаимодействие акушеров и неонатологов, использование современных диагностических и лечебных технологий привело к большей ***выживаемости*** недоношенных детей с низкой МТР. Нейросонография, допплерометрия, магнитно-резонансная и компьютерная томография, ЭЭГ, вызванные потенциалы головного мозга и др. сделали доступным для детального обследования головной и спинной мозг новорожденных. Появилась реальная возможность оценить особенности структуры и функции мозга, характер мозгового кровообращения, уточнить локализацию и объем очага поражения и др. Созданная на этой основе патогенетически оправданная терапия позволила резко снизить возникновение внутрижелудочковых кровоизлияний (15). По данным секционного материала (Рис. 10.5-2) за последние 15 лет частота

Таблица 10.5-2

Особенности репродукции при эндокринном и трубном бесплодии

Эндокринное бесплодие:	Состояние матерей (%)					Состояние детей (%)	
	Старые первородящие	Хронические заболевания	Патология берем. и родов	Угроза выкидыша	Преждевременные роды	Большие аномалии развития	Здоровые
— гиперандрогения	37,5	89—91	92,1	87,9	19,3	8,3	93,7
— гиперпролактинемия	34,5	до 68,0	43,4	18,1	9,5	1,7	91,7
— гипогонадотропная аменорея	42,3	35	50	50	7,8	19,1	70,9
Трубное бесплодие:							
— метод ЭКО и ПЭ	87,1	97,1	70,0	32,9	14,3	1,2	} 89,5
— метод ИОСД	92,7	49,1	7[illegible]5	30,0	5,5	11,6	

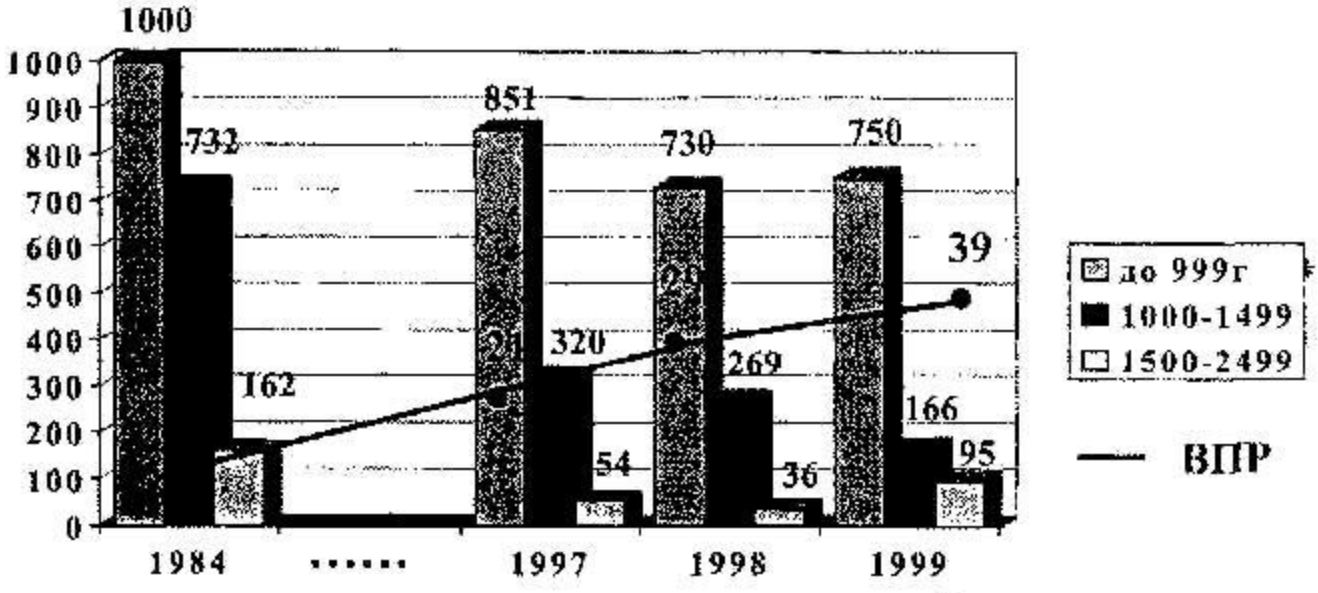


Рис. 10.5-1. Перинатальная смертность (‰) и частота врожденных пороков развития среди умерших (%)
(по данным НЦ АГиП РАМН)

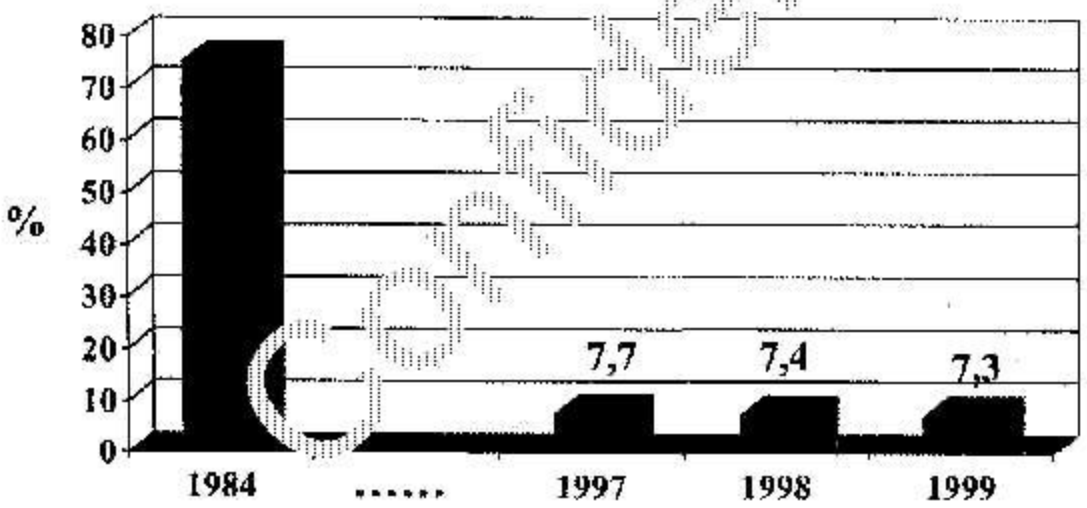


Рис. 10.5-2. Летальность от внутрижелудочковых кровоизлияний
(по данным НЦ АГиП РАМН)

ВЖК снизилась в 10 раз (2). И тем не менее повреждения головного мозга остаются в центре внимания исследователей и практической медицины. Это обусловлено очень высоким процентом инвалидности с детства (табл. 10.5-1). В реабилитации детей, перенесших тяжелую гипоксически-ишемическую энцефалопатию (ГИЭ), большие надежды теперь возлагаются на новые лечебные технологии, связанные с использованием биологически активных веществ. Первые удачные попытки лечения фетальными тканями мозга челове-

ка (ФТМЧ), видимо, в ближайшее время будут продолжены за счет использования нейротрансплантации стволовых клеток мозга (16, 17, 18).

Новые технологии репродуктивной медицины открыли широкие перспективы не только в пренатальной диагностике, но и во внутриутробной терапии целого ряда врожденных дефектов развития плода (19).

Таким образом, весь существующий комплекс новых диагностических и лечебных технологий оказался весьма эффективным и открыл широкие перспективы для активной профилактики инвалидизирующих расстройств. Появившийся доступ к плоду позволяет объективизировать существующие представления об истоках многих патологических состояний и рассматривать плод в качестве пациента.

Риск, связанный с использованием новых перинатальных технологий

Преодоление существующих биологических барьеров у женщин с хроническими нарушениями репродуктивных функций сопряжен с определенным риском, что выражается не только в репродуктивных потерях, но и в увеличении числа инвалидов с детства за счет:

- повышения врожденных пороков развития при беременностях высокого риска,
- выживания недоношенных детей с тяжелыми церебральными, соматическими и инфекционными заболеваниями.

Эти опасения, высказываемые многими авторами, не лишены оснований.

Риск возникновения врожденных пороков развития

На рис. 10.5-1 видно, как динамичное снижение показателей перинатальной смертности сопровождается неуклонным ростом числа ВПР, несовместимых с жизнью. При этом речь идет о грубых пороках ЦНС (45,8%) в виде голопрозэнцефалии, внутренней гидроцефалии с атрофией полушарий головного мозга, пороках развития мозжечка и мозолистого тела. Эти пороки обычно сочетаются с врожденными дефектами (25%) сердечно-сосудистой системы (дефект межжелудочковой перегородки, стеноз клапанов легочной артерии, кардиомегалия и пр.). Можно предположить, что рост ВПР, несовместимых с жизнью, обусловлен использованием новых технологий, пролонгирующих сохранение жизни плодам, ранее обреченным на гибель в ранние сроки эмбриогенеза (репродуктивные потери).

Риск церебральных повреждений у новорожденных

Интенсивная терапия и реанимация, используемая при оказании помощи недоношенным с низкой МТР, также рассматривается как определенный источник инвалидизирующих расстройств у выживших детей.

При оценке исходов гипоксически-ишемических повреждений головного мозга риск остаточных психоневрологических расстройств у детей, оставшихся в живых благодаря интенсивной терапии и реанимации, чрезвычайно велик. При *средне-тяжелых повреждениях он может достигать 65%, а при тяжелых — 97%* (19, 20, 21, 22, 23).

Степень риска особенно велика для новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТР). Вся сложность ситуации в оценке риска заключена в трудности интерпретации клинических данных, когда в клинической картине на первый план выступают в основном ***общие*** симптомы. Решение должно быть принято быстро, т.к. промедление равносильно смерти. Поэтому реанимационные мероприятия проводятся тотчас, а поиски причин произошедшего — позже.

Наиболее информативными признаками тяжести являются:

- Кома,
- Адинамия,
- Арефлексия,
- Судороги,
- Маятникообразный мозговой кровоток,
- Резкое снижение вызванных стволовых потенциалов мозга,
- Снижение биоэлектрической активности мозга вплоть до «электроцеребрального молчания».

Сложность оценки состояния новорожденного, а тем более определение ближнего и отдаленного прогноза состоит также и в том, что ЦНС (особенно недоношенных детей) обладает высокой пластичностью и в связи с этим большими компенсаторными возможностями. Поэтому предсказать ***потенциал компенсации*** в каждом отдельном случае не представляется возможным.

Ретроспективный анализ оказывается наиболее плодотворным и позволяет понять предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз.

В тех случаях, когда в процессе внутриутробного развития действует целый комплекс вредных факторов (тяжело больная женщина, длительный бесплодный период, тяжело протекающая на всем протяжении беременность, интенсивное медикаментозное лечение по сохранению беременности), беременность завершается преждевременными родами на 28—32 неделях гестации. Основными показателями новорожденного являются низкий гестационный возраст, низкая масса тела (до 1500 г), низкая оценка по шкале Апгар (от 0 до 3 баллов — 43,3%, от 4 до 6 баллов — 43,3%). Тяжесть состояния определяется комплексом причин: внутриутробной инфекцией, респираторными расстройствами, пороками развития и, конечно, церебральными расстройствами. Существует три варианта исходов: гибель новорожденных, наличие психоневрологических последствий и связанная с этим инвалидность и нормальное психофизическое развитие.

Всех погибших детей обычно объединяет наличие массивных кровоизлияний в боковые, третий и четвертый желудочки головного мозга, которые нередко сопровождаются прорывом крови в заднюю черепную ямку. ВЖК нередко сочетаются с перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ).

Обнаруженные при гистологическом исследовании мозга нарушения имеют разнообразный характер. Прежде всего речь идет о ***незрелости*** мозга, стойких и значительных расстройствах мозгового кровообращения и, в частности, ***микроциркуляции.*** Это проявляется в виде резкого расширения сосудов, наличия в них стазов и тромбов, периваскулярного и перицеллюлярного отека. Периваскулярные мелкие кровоизлияния могут обнаруживаться в различных отделах мозга, но особенно часто в ***субэпендимальной*** области боковых желудочков. Эпендима желудочков на всем протяжении подвергается ***дистрофическим*** изменениям. Наряду с этим у всех умерших детей отмечаются и значительные ***дистрофические*** расстройства нейронов и глиальных элементов головного мозга в различных отделах коры больших полушарий и мозжечка. Внутриче-

репные кровоизлияния не ограничиваются только ВЖК, они находятся в височной, теменной и затылочной областях. Гематомы в ряде случаев достигают таких больших размеров, что происходит ***сдавливание*** подлежащих отделов и возникновение очагового ***некроза*** серого вещества и кист в паренхиме и перивентрикулярном пространстве. Субэпендимальные и внутрижелудочковые кровоизлияния, служившие непосредственной причиной смерти, возникают на фоне глубокой незрелости у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (500—1500,0) и в 45% случаев сочетаются с ПВЛ. В очагах ПВЛ отмечается некроз глиальных элементов, тканевой детрит, деструкция и образование коротких фрагментов отростков нервных клеток, формирование миелина. Множественность очагов поражения и их тяжесть зависит от продолжительности жизни ребенка. В случае смерти в течение первых часов после рождения в гистологической картине преобладают, как правило, дистрофические изменения и лишь отдельные элементы в коре и в мозжечке подвергаются некрозу. В то же время подкорковые образования и ствол мозга оказываются сохранными. По мере увеличения продолжительности жизни (1 — 2 и более суток) увеличивается тяжесть ***необратимых*** изменений в виде опустошения клеток коркового слоя, подкорковых образований и ствола мозга. Оставшиеся клеточные элементы характеризуются ишемическими изменениями (клетки-тени).

Среди детей, оставшихся в живых, выделяются две группы: дети с тяжелыми психоневрологическими последствиями и дети, развитие которых происходит удовлетворительно (дети, ради рождения которых и применялись новые технологии). Собственный опыт (29, 30, 31) убеждает в том, что прогноз последующего постнатального развития в значительной мере определяется наличием или отсутствием структурных повреждений головного мозга. При сравнении двух групп новорожденных, перенесших тяжелую гипоксию и подвергшихся интенсивной терапии и реанимации, тяжелые инвалидизирующие последствия бывают свойственны для детей, имевших структурные повреждения головного мозга (табл. 10.5-3).

Таблица 10.5-3

Структурные повреждения головного мозга по данным нейросонографии

Характер мозговых повреждений	Частота патологии
— отек мозга	2
— васкулит	1
— энцефалолейкомаляция	5
— пассивная гидроцефалия	24 (60%)
— кисты мозговой ткани	14 (35%)
— кисты мозжечка	3
— внутрижелудочковые кровоизлияния	9 (25%)
— некроз коры	1
— некроз мозговой паренхимы	8 (20%)
— некротические очаги базальных ганглиев	5
— перивентрикулярная лейкомаляция	6 (15%)
— гипоплазия мозолистого тела	1
— кальцификаты	3
— патология борозд	3

В неонатальном периоде для новорожденных характерна широкая гамма неврологических расстройств (табл. 10.5-4).

Таблица 10.5-4

Особенности неврологического статуса новорожденных со структурными повреждениями мозга

Неврологические расстройства	Частота нарушений
— Синдром угнетения	21 (52,5%)
— Синдром гипервозбудимости	19 (47,5%)
— Судорожный синдром	8
— Тремор конечностей	15
— Повышенная двигательная активность	19
— Сниженная двигательная активность	21
— Гипорефлексия	21 (52,5%)
— Гиперрефлексия	15
— Мышечная гипотония	23 (57,5%)
— Мышечная гипертония	16
— Спонтанный нистагм	14
— Нарушения VI пары черепно-мозговых нервов	1
— Нарушения VII пары черепно-мозговых нервов	9
— Нарушения VIII пары черепно-мозговых нервов	1
— Стонущий крик	26

Компьютерная томография, использованная (табл. 10.5-5) в первые месяцы жизни, свидетельствует о грубых повреждениях мозговой ткани и о том, что атрофические процессы в мозге наступают быстро (на 3—4 месяцах жизни).

Таблица 10.5-5

Изменение структур головного мозга по данным компьютерной томографии

Характер повреждений мозга	Частота
— Вентрикуломегалия	22 (55%)
— Наружная гидроцефалия	4
— Атрофия коры мозга	8 (20%)
— Атрофия подкорковых ядер	3
— Очаги некроза подкорковых ядер	4
— Перивентрикулярная лейкомаляция	5
— Порэнцефалия	4
— Кисты паренхимы мозга	12 (30%)

О тяжести происходящих изменений свидетельствует также и характер биоэлектрической активности головного мозга, т.е. страдает его структура и функция.

Таблица 10.5-6

Биоэлектрическая активность головного мозга по данным ЭЭГ

Характер изменений	Частота
— Общемозговые изменения	21
— Незрелость коры и стволовых структур (снижение биоэлектрической активности)	12 (30%)

Продолжение табл. 10.5-6

Характер изменений	Частота
— Дисфункция стволовых структур	12 (30%)
— Пароксизмальная активность	4
— Судорожная готовность	14 (35%)
— Эпилептоидные очаги	9 (22,5%)

Несмотря на регулярную общепринятую медикаментозную терапию, лечение массажем и гимнастикой, перинатальные повреждения головного мозга оставляют глубокий след, и их состояние расценивается как ДЦП, задержка психомоторного развития в сочетании с микро- и гидроцефалией. Особенно частыми оказываются двигательные расстройства: спастический тетрапарез, гемипарез, спастическая диплегия. Наряду с этим у них нередко наблюдаются судорожные состояния, нарушения зрения и слуха, задержка речевого развития, девиантное поведение, нарушение сна и др.

Таблица 10.5-7

Остаточные явления у детей с гипоксически-ишемическими энцефалопатиями

Характер неврологических расстройств	Частота	
Детский церебральный паралич:	26 (65%)	
— задержка психомоторного развития	26	
— спастический тетрапарез	7	
— спастическая диплегия	8	
— гемипарез	6	
— судорожный синдром	6	21 (52,5%)
— гидроцефалия (пассивная)	21	
— микроцефалия	12	
— снижение зрения	22	
— снижение слуха	6	
— задержка речевого развития	20	
— нарушение сна	18	
— нарушения черепно-мозговой иннервации: VI пара	17	
VII пара	9	
VII пара	2	

На этой основе и формируется инвалидность с детства.

Таким образом, отдавая должное достигнутым успехам, многие исследователи не отмечают существенных изменений в эпидемиологической панораме детского церебрального паралича. За последние 20 лет его уровень не претерпел изменений. Большие неврологические дефекты у выживших недоношенных детей с малой массой тела при рождении колеблются в пределах от 8,5 до 35%, а малых неврологических расстройств — от 13 до 47% (34, 35, 36, 37). По данным 1995 г. в Канаде, США и Австралии примерно у 16% детей высокого перинатального риска имелся ДЦП, симптомы умственной отсталости — у 24%, а глухие и слепые дети составляли 10%. Более того, 78% детей, не имевших признаков умственной отсталости, испытывают значительные затруднения в учебе и в

связи с этим вынуждены обучаться по специальной программе. Это обстоятельство стало поводом для непрекращающихся дискуссий по вопросам этики и морали используемых новых технологий, которые позволяют выжить детям, ранее обреченным на смерть. При этом обсуждается целесообразность стимуляции овуляции у тяжело больных женщин, страдающих бесплодием, о необходимости разработки критериев смерти мозга у новорожденных и др. (39).

Такой высокий процент «неудач» обусловлен не качеством неонатальной технологии, а тяжестью патологических состояний у новорожденных, рожденных больными женщинами.

Основные проблемы, связанные с использованием новых перинатальных технологий

- Необходимость значительных материально-технических затрат для оснащения региональных перинатальных центров;
- Морально-этические и правовые проблемы по использованию новых технологий.

Зарубежный опыт свидетельствует, что при наличии рационально организованной и функционирующей системы родовспоможения гибель 30—65% плодов и новорожденных может быть предотвращена на уровне малых больниц, а 50% — на уровне региональных перинатальных центров (9). В то же время известно, что новая технология требует не только реорганизации службы родовспоможения, но и больших финансовых затрат. Так, например, затраты на медицинскую помощь новорожденным (весом ниже 1000 г) превосходят все виды медицинской помощи и составляют около 62—150 млрд. долларов, а на организацию современной интенсивной помощи новорожденным для бюджетного перинатального центра ежегодно требуется не менее 1 млн. долларов (40). Не менее убедительны суммы затрат на пренатальную диагностику такого частого хромосомного заболевания (1:800) как синдром Дауна. Подсчеты показывают, что скрининг для всех беременных женщин (α-фетопротеин, хорионический гонадотропин и неконъюгированный эстриол) потребуют 25 млн. долларов ежегодно. На инвазивную пренатальную диагностику (амниоцентез, биопсия хориона или кордоцентез) 10% беременных потребуется не менее 20 млн. долларов ежегодно. Таким образом, общие затраты на год составят не менее 45 млн. долларов.

Морально-этические проблемы, возникшие при использовании новых технологий, объясняются целым рядом причин (41). Прежде всего, общество было шокировано «бесцеремонным» вторжением науки в интимную жизнь человека. Новая терминология (искусственное оплодотворение, «ребенок из пробирки», донор спермы, «суррогатная мать» и др.) представлялась излишне откровенной. Более того, искусственный аборт, против которого всегда выступала медицина и общество, предлагалось как бы узаконить, т.к. основной целью пренатальной диагностики ВПР являлось прерывание беременности. Главным аргументом против оказалось мнение о нарушении прав плода на жизнь. Об использовании абортивного материала для приготовления препаратов, отличающихся высокой биологической активностью и применяемых для лечения детей с детским церебральным параличом, также высказывались негативные суждения. К такому ходу событий оказалось не готовым не только общество, медицина, но и законодательство. Стали возникать коллизии по правомерности использования новой диагностической и лечебной технологии, выяснилось отсутствие законов, регламентирующих в этих ситуациях права врача, пациента и его родственников, возникла необходимость в определении отцовства и материнства.

Таким образом, новые технологии на ранних этапах своего становления рассматривались нередко, как эксклюзив, как демонстрация фантастических возможностей науки. Тем не менее, за чрезвычайно короткий срок эти технические новшества, основанные на достижениях биологии, генетики, физики, патофизиологии и др. наук стали достоянием практической медицины. В связи с этим, огромные интеллектуальные и финансовые вложения в их разработку можно считать вполне оправданными. Появились реальные механизмы регуляции негативных сторон репродукции человека и хотя бы частичное решение, казалось бы, неразрешимых проблем.

В центре внимания оказались такие патологические состояния как недоношенность, врожденные пороки развития, церебральные параличи, умственная отсталость и др. Популяционная частота каждой из названных патологий в отдельности находится в пределах 6—10% (табл. 10.5-1). При сложении этих показателей может создаться впечатление, что общий популяционный «груз» чрезвычайно велик. На самом же деле, речь, видимо, идет об одних и тех же пациентах, т.к. недоношенность (особенно с низкой МТР) обычно сочетается с целым рядом других тяжелых патологических состояний. По существу, симптомокомплекс, возникший на основе глубокой недоношенности и включающий ВПР, грубые церебральные повреждения, внутриутробную инфекцию и др., следовало бы рассматривать как синдром несовместимости с жизнью, с частотой в популяции около 10—12% (39).

Основным источником этого синдрома следует признать беременности и роды высокого риска (табл. 10.5-1), популяционная частота которых также находится в пределах 10%.

Таким образом, очень существенным резервом в активной профилактике возможных тяжелых последствий является своевременное выявление и оказание высокоспециализированной медицинской помощи женщинам, беременности и роды у которых относятся к категории высокого риска.

В то же время вряд ли стоит обольщаться, что новая технология является панацеей для решения всех проблем. Надо четко сознавать пределы ее возможностей. Не все случаи бесплодного брака поддаются коррекции, не все беременности удается сохранить, а репродуктивные потери и перинатальная смертность определенного числа новорожденных неизбежны (!). Более того, если перинатальную смертность у этой категории женщин удается снижать до 4‰, то это значит, что среди оставшихся в живых происходит увеличение удельного веса детей с перинатальной патологией и последующей инвалидизацией. В этих случаях высокие технологии не смогли бы сохранить жизнь, они лишь отсрочили бы смерть.

И, тем не менее, преодолевая препятствия, возникающие на пути репродукции, новые технологии предоставляют женщинам, ранее обреченным на бесплодие и жаждущим материнства, определенный и немалый ***шанс забеременеть и родить*** не только живых, но и здоровых детей. Существующий при этом риск рождения ребенка с ВПР может быть снижен за счет пренатальной диагностики и последующего прерывания беременности. К счастью, большая часть БАР оказываются несовместимыми с жизнью.

Степень риска возникновения церебральных расстройств, особенно часто наступающих на фоне недоношенности и внутриутробной инфекции, остается, конечно, высокой. К сожалению, реанимационные мероприятия проводятся и при обширных мозговых повреждениях. Это обусловлено отсутствием критериев степени тяжести и ***необратимости*** церебральных расстройств.

Возникновение морально-этических проблем следует рассматривать как совершенно нормальное явление, требующее своего обсуждения и формирования новых представлений. Вызывает лишь сожаление, что в процессе дискуссий нередко забывают о тех, ради которых эти новые технологии создавались.

При обсуждении этих проблем не следует забывать, что медицина в цивилизованном государстве должна быть оснащена всеми общепризнанными диагностическими и лечебными технологиями, ***обязана*** своевременно выявлять и лечить весь утвержденный перечень заболеваний. Драматизм ситуации состоит не в том, что современная медицина совершенствует методы диагностики и лечения, а в том, что научные достижения, уже апробированные и одобренные практикой, часто оказываются ***недоступными*** для всех граждан. При этом морально-этическая суть проблемы такова:

- В какой степени морально знать, но не использовать на практике существующие технологии для предупреждения рождения ребенка-инвалида?
- В какой степени морально отказать бесплодной супружеской паре воспользоваться шансом для рождения живого и здорового ребенка?
- В какой степени морально отказать ребенку с церебральной патологией в восстановительной терапии с помощью высокоэффективных биостимуляторов?

Медленное и трудное внедрение научных достижений в практику здравоохранения объясняется не только необходимостью больших затрат, но и отсутствием в отечественной науке механизмов компетентного этического контроля. Отсутствие правовых актов делает беззащитным перед обстоятельствами как врача, так и больного.

Специфика репродуктивных технологий, связанных с искусственным оплодотворением, вызвала необходимость строгого соблюдения врачебной тайны и ограничения круга посвященных лиц, т.к. победителя не судят, но часто осуждают. В то же время, говоря о значении современных технологий, можно недооценить роль самой женщины в рождении ребенка. В течение ряда бесплодных лет основной доминантой ее жизни является неукротимое желание любой ценой, при многократных попытках, обрести долгожданное материнство. Не вызывает сомнения, что этот психологический настрой повышает существующий шанс.

Не следует строить иллюзий, что эти организационные новации снимут проблемы инвалидов с детства. Конечно, они не потеряют своего значения и потребуют значительных организационных перемен, прежде всего, создания реальной, а не иллюзорной преемственности в работе акушерских, педиатрических и неврологических учреждений. Существующая профессиональная обособленность между ними неизбежно приводит к недооценке имеющихся в неонатальном периоде расстройств, к поздней диагностике и несовершенной системе реабилитации. Ранняя реабилитация (буквально с первых дней и недель жизни) на высоком профессиональном уровне позволяет добиться больших успехов в восстановлении нарушенных функций, причем достаточно полное восстановление у преждевременно рожденных детей может достигать 60—80%.

Таким образом, формируя государственную программу по инвалидности с детства, следует предусмотреть комплекс мероприятий, включающих профилактику, раннюю диагностику и реабилитацию инвалидизирующих расстройств на всех этапах онтогенеза.

Литература

1. Барашнев Ю.И. — Беременность высокого риска: факты, иллюзии и домыслы — Акуш. и гинек., 1991, 11, 13—21.
2. Кулаков В.И., Пшеничникова Т.Я., Вихляева Е.М. — Проблемы и перспективы исследований по проблеме «Бесплодный брак» — Акуш. и гинек., 1989, 7, 3—7.
3. Кулаков В.И., Овсянникова Т.В. — Проблемы и перспективы лечения бесплодия в браке — Акуш. и гинек., 1997, 3, 5—9.
4. Селезнева И.Ю. — Бесплодный брак: эпидемиологическое исследование — Автореф. канд. дисс., М., 1999, 16.
5. Памфамиров Ю.К., Кичикханов С.Ш., Памфамирова Г.Л. — Структура бесплодного брака — ВОМД, 1991, 6, 32—37.
6. Behrman R.E. — The field of neonatal-perinatal medicine and neonatal risk — В кн.: Neonatal-Perinatal Medicine — Ed. By A.A.Fanaroff, R.J.Martin. The C.V.Mosby Company. St.Louis, 1987, 1—8.
7. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. — Репродуктивные потери — М., «Триада-Х», 1997.
8. Сорокина З.Х. — Роль поражений головного мозга в генезе [illegible] новорожденных детей (клинико-анатомический анализ) — Автореф. дис. канд. мед. наук, М., 1999, 14.
9. Кириллова Е.А., Никифорова О.К., Жученко Н.А. — Мониторинг врожденных пороков развития у новорожденных — Рос. вест. перинатол. и педиатр., 2000, 1, 18—21.
10. Зелинская Д.И., Кобринский Б.А. — Автоматизированный регистр детей-инвалидов в системе учета и анализа состояния здоровья детей России — Рос. вест.перинатол. и педиатр., 1997, 3, 41—44.
11. Петрова Л.А. — Состояние здоровья детей, родившихся у матерей с эндокринным бесплодием — Автореф. дис. канд. мед. наук, М., 1995, 15.
12. Бахтиарова В.О. — Состояние здоровья детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения и искусственной инсеминации — Автореф. дис. канд. мед.наук, М., 1993, 22.
13. Кулаков В.И., Бахтиарова В.О., Барашнев Ю.И., Леонов Б.В. — Оценка состояния здоровья детей, рожденных в результате экстракорпорального оплодотворения и искусственной инсеминации — Акуш. и гинек., 1995, 3, 35—38.
14. Bonduelle M., Wilikens A., Van Assche E., Devrocy P., Van Steirteghem A.C. — A follow-up study of children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI — Human Reproduction, 1998, 13, 1, 196—207.
15. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. — Перинатальная патология: истоки и пути снижения — Акуш. и гинек., 1994, 6, 3—8.
16. Барашнев Ю.И., Рымарева О.Н., Воеводин С.М., Сухих Г.Т. — Опыт применения фетальных тканей и клеток мозга в терапии перинатальных повреждений у новорожденных — В кн.: Трансплантация фетальных тканей и клеток человека — М., 1996, 60—66.
17. Барашнев Ю.И. — Компенсация нарушенных функций центральной нервной системы и значение стимулирующей терапии при перинатальных повреждениях головного мозга новорожденных — Рос. вест. перинатол. и педиатр., 1997, 6, 7—13.
18. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И., Рымарева О.Н., Алферова В.В., Воеводин С.М., Фисенко А.П. — Фетальные ткани мозга человека в лечении гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных и детей раннего возраста — В кн.: Трансплантация фетальных тканей и клеток — М., 1998, 36—47.

19. Fedrizzi E., Inverno M., Botteon G. — The cognitive development of children born preterm and affected by spastic diplegia — Brain Develop., 1993, 15, 6, 428—432.
20. Veelken N., Stollhoff K., Claussen M. — Development of very low birth weight infants: a regional study of 371 survivors — Eur. J. Pediatr., 1991, 150, 815—820.
21. Veelken N., Schopf M., Dammann O., Schulte F.J. — Etiological classification of cerebral palsy in very low birth-weight infants — Neuropediatr., 1993, 24, 2, 74—76.
22. Jensen A., Klingmuller V., Kunzel W., Sefkow S. — Risk of cerebral hemorrhage in premature and mature newborn infants — Geburtshilfe-Frauenheilkunde, 1992, 52 (1), 6—20.
23. Marlow N., Roberts, Cooke R. — Outcome at 8 years for children with birth weights of 1250 g or less — Arch. Dis.Child., 1993, 68, 3, 286—290.
24. Барашнев Ю.И. — Риск репродуктивных потерь и шанс рождения здорового ребенка при желанной и нежеланной беременности — Рос. вест. перинатол. и педиатр., 1996, 23—30.
25. Барашнев Ю.И., Бессонова Ю.В. — Индикаторы перинатальных повреждений головного мозга плода и новорожденного — Акуш. и гинек., 1997, [illegible] 28—33.
26. Барашнев Ю.И. — Достижения и проблемы перинатальной медицины: перинатальные потери и смерть мозга новорожденных — Рос. вест. перинатол. и педиатр., 1997, 3, 14—19.
27. Барашнев Ю.И. — Перинатальные повреждения нервной системы у новорожденных — В руков. по «Безопасному материнству». М., «Триада-Х», 1998, 373—432.
28. Барашнев Ю.И., Бубнова Н.И., Сорокина З.Х., Рыжарева О.Н., Гудимова В.В. — Перинатальная патология головного мозга: пределы безопасности, ближайший и отдаленный прогноз — Рос. вест. перинатол. и педиатр., 1998, 4, 6—12.
29. Барашнев Ю.И. — Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: вклад перинатальных факторов, патогенетическая характеристика и прогноз — Рос. вест. перинатол. и педиатр., 1996, 2, 20—35.
30. Crom L., Stern J. — Pathology of Mental Retardation — Churchill Livingstone, 1972.
31. Барашнев Ю.И. — Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях — Акуш. и гинек., 2000, 5, 39—42.
32. Антонов А.Г. — Диагностика и терапия критических состояний у новорожденных детей — В руков. по «Безопасному материнству». М., «Триада-Х», 1998, 344—372.
33. Барашнев Ю.И. — Компенсация нарушенных функций центральной нервной системы и значение стимулирующей терапии перинатальных повреждений головного мозга новорожденных — Рос. вест. перинатол. и педиатр., 1997, 6, 7—13.
34. Fawer C.L., Calame A. — Assessment of neurodevelopmental outcome — В кн.: Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery. Ed. by Malcolm J. Levene, Michael J.Bennet, Jonathan Punt. Edinburg. Churchill Livengstone, 1988, 72—87.
35. Driscoll J.M., Driscoll Y.T., Stair M.E. — Mortality and morbidity in infants less than 1001 grams birth weight — Pediatrics, 1982, 69:21—26.
36. Buckwald S., Zorn W.A., Egan E.A. — Mortality and follow-up data for neonates weighing 500 to 800 g at birth — Am.J.Dis.Children, 1984, 138:779—782.
37. Skonteli H.N., Dubowitz L.M.S., Levene M.J., Miller G. — Predictors for survival and normal neurodevelopmental outcome of infants weighing less than 1001 grams at birth — Developmental Med. and child Neurology, 1985, 27, 588—595.

38. Монтгомери Т. — Катамнестическое наблюдение за новорожденными высокого риска с оценкой их неврологического статуса — Педиатрия, 1995, 73—76.
39. Барашнев Ю.И. — Достижения и проблемы перинатальной медицины: перинатальные потери и смерть мозга новорожденных — Рос. вест. перинатол. и педиатр., 1997, 3, 14—19.
40. Kitchen W.H., Bowman E., Callanan C. — The cost of improving the outcome for infants of birthweight 500 — 999 g in victoria — J. Peadiatr.Child.Health., 1993, 29, 1, 56—62.
41. Этические и правовые проблемы клинических испытаний и научных экспериментов на человеке и животных — Рос. акад. наук. М., 1994.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Со времени публикации моей первой книги «Болезни нервной системы новорожденных детей» минуло 30 лет. В течение этого длительного времени книга выполнила роль руководства по этому трудному и весьма специфическому разделу детской неврологии.

Завершая работу над новой книгой, мы считали необходимым обсудить ряд принципиальных положений, имеющих непосредственное отношение к детской неврологии.

Качество здоровья новорожденного, а в последующем и взрослого человека находится в зависимости от многих факторов, среди которых все-таки следует особо выделить несколько.

Прежде всего речь должна идти о ***генетическом*** компоненте здоровья. Природа производит вопреки нашим стремлениям очень грубый и жестокий отбор в виде репродуктивных потерь, большая часть из которых наступает до 12 недели гестации. В большинстве случаев речь идет о нежизнеспособных особях, чаще всего обусловленных летальными мутациями. В процессе последующего внутриутробного развития несколько ослабевают «тормоза» генетически несостоятельных особей, которые, несмотря на грубые хромосомные поломки, оказываются все-таки жизнеспособными (трисомия 13, 18, 21 и др.). Не желая мириться с этим, медицина прибегает к современным методам и биотехнологиям, пытаясь уменьшить наносимый обществу вред, так называемый «генетический груз». В этом отношении общество под давлением обстоятельств соглашается на пренатальную диагностику и по-существу на активное предупреждение тяжелых наследственных недугов. Значительно сложнее обстоит дело с генетическими дефектами, в основе которых лежат моногенные нарушения, проявляющие себя в метаболических расстройствах, коварство которых заключается в том, что у внешне нормального ребенка скрыто протекающие генетические метаболические дефекты так или иначе приводят к тяжелым неврологическим и соматическим расстройствам и инвалидности с детства. Однако этот вид наследственной патологии многолик и так «изощрен» в своих генетических дефектах, что в настоящее время не представляется возможным прибегнуть к массовым выявлениям этих болезней. Приходится ограничиваться лишь небольшой частицей этих нозологических форм. Оптимизм основывается лишь на том, что в принципе выявление многих из них возможно. Ярким примером могут служить фенилкетонурия, гипотиреоидизм, галактоземия, адреногенитальный синдром и др.

Генетическая компонента, определяющая качество здоровья рождающегося и продолжающего жизнь человека, не ограничивается лишь перечнем наследственных заболеваний. Генетическая компонента, руководящая всей программой возникновения новой жизни и внутриутробного развития, в значительной мере определяет ***предел физиологической выносливости*** развивающегося организма. Ведь, когда мы говорим о нормальном развитии плода, мы под-

разумеваем наличие и соблюдение определенных условий для его формирования. Однако никто как врачи, прекрасно знают о том, что возникновение жизни происходит на далекой от идеала основе. Здесь включается целый комплекс вредных факторов, которые действуют или одномоментно или же на протяжении всей беременности. Я имею в виду возраст родителей, их состояние здоровья, прием лекарственных средств, такие вредные «привычки» как курение, наркомания, алкоголизм, неправильное репродуктивное поведение (противозачаточные средства, аборты, криминальное прерывание беременности и пр.), а также экологические загрязнения и др. И здесь вновь вступает в силу генетически детерминированный предел физиологической выносливости. В части случаев «предел безопасности» оказывается превзойденным, и наступает угроза выкидыша, преждевременного рождения или же мертворождения.

По-существу, главным объектом перинатальной неврологии оказывается ребенок, претерпевший в процессе своего внутриутробного развития комплекс вредных воздействий, ***часто несовместимых*** с самостоятельным продолжением жизни. Для сохранения жизни этим детям приходится прибегать к таким технологиям, которые явно носят агрессивный характер и предполагают возможность возникновения в последующем осложнений как неврологических, так и соматических.

Главными свидетелями этого преодоления физиологической «выносливости» и являются такие показатели как перинатальная заболеваемость, неонатальная смертность, мертворождения.

Понимание причин происходящих событий и послужило возникновению идеи создания новой организационной модели службы родовспоможения. Идея состояла в том, чтобы из общей массы беременных женщин выделить на ранних этапах тех, у которых могут возникнуть проблемы с наступлением и вынашиванием беременности — «беременности группы высокого риска». И тем самым создать для этой ограниченной категории женщин (всего 10% женщин репродуктивного возраста в популяции) особые условия вынашивания беременности с использованием всех известных репродуктивных и неонатальных технологий, на фоне объективного контроля за состоянием матери и плода. Такой формой организации и был признан региональный перинатальный центр. Опыт прошедшего десятилетия подтвердил целесообразность использования такой модели, она вскоре привела к резкому снижению всех тех показателей, которые свидетельствуют о качестве медицинской помощи. Может быть, в силу обстоятельств не каждый человек проникается уважением и гордостью к тем достижениям, которые происходят на наших глазах. По-существу медицина оказалась способной ***регулировать и контролировать*** такой сложный процесс как репродукция: способствовать возникновению беременности, осуществлять мониторное наблюдение за ходом ее развития, становления и формирования важнейших органов эмбриона и плода, выявлять грубые необратимые дефекты и активно предупреждать рождение детей-инвалидов.

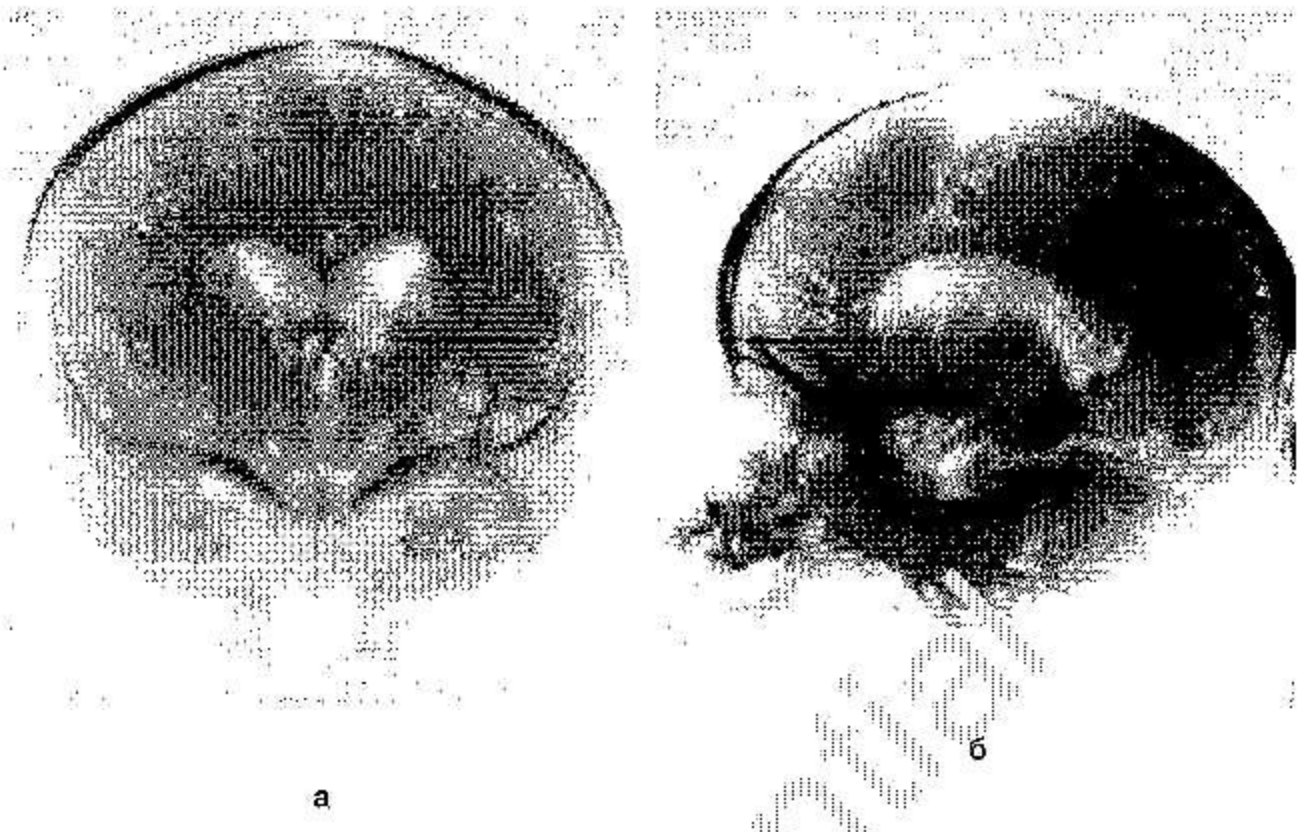
Перинатальная неврология, по сути дела, стала также выполнять роль своеобразного «ОТК — отдела технического контроля», оценивая результаты предполагаемых новых репродуктивных технологий. Стало очевидным, что «вето, наложенное природой» и казавшееся непреодолимым, может быть преодолено. Тесное взаимодействие гинекологов, акушеров, эмбриологов, генетиков и педиатров позволило решить эту проблему. Женщины, потерявшие надежду обрести материнство, стали рожать живых и здоровых детей. Детям, ранее обреченным на смерть, сохранялась жизнь. Преодоление этой преграды позволило из группы обреченных выделить тех, кто способен к нормальной жизни.

Таким образом, современная медицина сняла с эмбриона и плода завесу таинственности и недоступности. Развивающийся плод по-существу стал пациентом, достижимым для исследователя, для постановки диагноза, ближайшего и отдаленного прогноза.

Тем не менее, отвоеванный у природы шанс не уменьшил существующего риска, и прежде всего это касается церебральных повреждений у плода и новорожденного. Неумолимая статистика убеждает в том, что несмотря на всю мощь существующей репродуктивной и неонатальной технологии (а частично и благодаря ей), удельный вес неврологических заболеваний в популяции не имеет заметных тенденций к снижению. В этом отношении, видимо, имеет значение экономический уровень общества, снижение параметров качества здоровья населения, ухудшающаяся экологическая сторона жизни и др.

В этой книге мы стремились показать всю обширную гамму неврологических расстройств врожденного, инфекционного и гипоксического генеза. Мы стремились показать, какой сложный путь проделала детская неврология за последние 10-15 лет своего развития. По-существу, произошедшие изменения носили явно революционный характер, клиника обогатилась объективными методами оценки центральной нервной системы. Стало возможным визуально изучать отдельные структуры мозга, особенности мозгового кровотока, локализацию и объем поражений мозговой ткани. Самое важное состоит, однако, в том, что часто эмпирический опыт наших предшественников и учителей не потерял своего значения. Все, что было достигнуто путем клинических наблюдений и экспериментальных исследований на животных было подтверждено и объяснено путем использования более совершенных аргументов. Наши современные горизонты научных представлений и гипотезы предполагаются более широкими, потому что мы стоим на плечах своих учителей, поскольку начали не с чистого листа, а опирались на солидную, не утратившую своего значения научную отечественную элиту (Е.К.Сепп, М.Б.Цукер, Е.В.Шмидт, Д.Д.Футер, Н.И.Красногорский, А.Г.Иванов-Смоленский, Н.В.Коновалов, Л.О.Бадалян и др.). Сведения о структуре и функциях мозга в те годы получали не только на базе патоморфологических и экспериментальных исследований, но с помощью ангиографии, ЭЭГ и пневмоэнцефалографии, которая, по сути, давала довольно обширную информацию о структурах мозга и его ликворных пространствах (Рис. 1а, б). В этой книге мы старались показать, насколько большой сдвиг произошел и в использовании патогенетической терапии. Рано поставленный диагноз создает самые лучшие условия для надежной восстановительной терапии. Стало очевидным, что не только сам мозг нуждается в защите. Своевременная коррекция жизненно важных систем (сердце, легкие, почки и др.), обеспечивающих жизнедеятельность мозга, позволяют активно, целенаправленно предупреждать или минимизировать его повреждения. Не следует упускать время и в полной мере воспользоваться высокой ***нейропластичностью*** развивающегося мозга и активно способствовать восстановлению поврежденных структур и функций. Следует иметь в виду, что как бы сильно не пострадал мозг, не все его нейроны и не во всех зонах претерпели одинаковые патологические изменения. Многие из них не погибли окончательно и способны к восстановлению, и это не терпит промедления.

Сам патологический процесс гипоксических мозговых расстройств носит прогредиентный характер, а это значит, что раннее вмешательство (до формирования органики) способствует восстановлению пострадавших тканей, структур и функций. К сожалению, общество в целом и медицина, в частности, далеко *не полностью представляют масштабы этой медико-социальной проблемы. Ребе-*



а б

Рис. 1а, б. Пневмоэнцефалография у ребенка первых лет жизни.
(Ю.И.Барашнев, 1970)

нок-инвалид не ощущает всю бездну своего несчастья. Зато родители и ближайшие родственники длительное время постоянно испытывают эмоциональные и физические перегрузки, обусловленные волей и бессилием что-либо изменить в создавшейся ситуации. В какой-то мере это незримые миру слезы. Большинство детей-инвалидов с детства находятся в специализированных и закрытых учреждениях социального обеспечения. Если бы однажды все дети-инвалиды могли бы вместе со своими близкими появиться в общественных местах, то общество и государство могли бы мгновенно осознать всю драматичность ситуации.

Эта сложная проблема не может быть решена радикально, если уповать только на значительные финансовые вложения, строительство новых домов-интернатов, увеличение их коечного фонда и пр. Вряд ли стоит возлагать надежды на последующий медицинский прогресс, который позволит необратимые изменения ЦНС и других жизненноважных органов (зрение, слух и др.) сделать обратимыми и добиться полной реабилитации детей. Постоянно возрастающее число инвалидов в мире (несмотря на явный прогресс медицины) не только свидетельствует об общественной значимости проблемы, но и убеждает в том, что возможности реабилитационной медицины ограничены. В связи с этим особое значение в решении практических задач приобретают те научные изыскания, которые направлены на выявление основных источников инвалидности с детства и профилактику. С этих позиций становится очевидным, насколько велика роль научных исследований и достижений в перинатальной неврологии, т.к. своими корнями инвалидность с детства уходит в прогенез, анте- и перинатальный периоды жизни.

Наш опыт показал, что в случае негрубых мозговых гипоксических расстройств достаточно эффективными оказываются рано назначенные медикаментозные церебральные стимуляторы. В случае более грубых гипоксических по-

вреждений мозга всегда эффективна разработанная нами технология лечения биологически активными веществами — фетальными тканями мозга человека. Даже при очень грубых структурных дефектах мозга и значительных клинических неврологических нарушениях удается добиться не только удовлетворительного восстановления двигательных функций, но и снижения или отсутствия судорог, повышение интеллекта. В связи с этим мы считали своим долгом одну главу этой книги посвятить диагностическим и лечебным стандартам перинатальных мозговых расстройств. Мы надеемся, что она окажет большую помощь детским невропатологам и неонатологам как в своевременной диагностике, так и в патогенетически оправданном лечении.

Обсуждая проблемы терапии неврологических расстройств у новорожденных и детей первых лет жизни, мы считаем необходимым особо подчеркнуть очень большую роль родителей в достижении клинического восстановления неврологических функций.

Как бы не были эффективны лекарственные средства, успех может быть достигнут и значительно быстрее, и в значительно большем объеме, если родители приобщаются к системе лечения их ребенка. Собственный опыт неоднократно убеждал меня в том, что родители (мама, папа, бабушка, дедушка) должны стать самыми активными помощниками врача. Болезнь ребенка всегда вызывает чувство ***тревоги*** и повышенной ответственности у его родителей. Эта тревога перерастает в страх, когда речь идет о заболеваниях нервной системы. У большинства родителей представления о заболеваниях мозга связываются непосредственно с тяжелой инвалидностью, умственной и физической отсталостью, безнадежностью. Поэтому врачу приходится иметь дело не только с больным ребенком, но и с его родителями, психика которых травмирована. Эта сложная гамма чувств и отрицательных эмоций выбивает людей из привычных рамок жизни, приводит к нарушениям сна, изменению поведения, характера, взаимоотношений между супругами и окружающими людьми. Иногда несчастье объединяет родителей ребенка, делает их более внимательными друг к другу. Но чаще длительное заболевание ребенка, отсутствие заметного эффекта от проводимого лечения, состояние безнадежности ухудшают взаимоотношения между родителями, приводят к семейным неурядицам и даже к распаду семьи. При этом с больным ребенком остается мать.

Само по себе посещение невропатолога является для родителей несомненно травмирующей ситуацией. Исследования, проведенные врачом-невропатологом, часто бывают последним звеном в цепи медицинского обследования. Неоднократные врачебные осмотры, разноречивые мнения относительно предполагаемого диагноза, прогноза и лечения накаляют атмосферу перед встречей родителей с невропатологом. Врач, лечащий или консультирующий больного ребенка, подвергается тщательному анализу родителей (матери, отца, бабушек и дедушек). Здесь все имеет значение: приблизительный стаж работы, занимаемая должность, возраст, внешний вид, манера разговора и поведения, тщательность осмотра ребенка, умение слушать, авторитетность суждений, уверенность в себе, умение понять, посочувствовать и оценить состояние родителей.

На наш взгляд, вряд ли оправдана тенденция отказа от общепринятых и понятных медицинских терминов, определяющих характер патоневрологических расстройств у детей, заменив их общим названием «проблемные дети». Под этим камуфляжем скрываются дети с тяжелой хромосомной патологией, детскими церебральными параличами и другими патологическим состояниями центральной нервной системы. Желание быть деликатными по отношению к родителям больного ребенка понятно, но не стоит забывать о том, что родители имеют право на четкую и дос-

товерную информацию. В зависимости от качества этой информации они сами определяют свои последующие действия. Врач при этом не должен лишать родителей надежды, т.к. он сам очень часто не может быть уверен в конечном прогнозе.

От первой встречи родителей с невропатологом во многом зависит и судьба больного ребенка. Расположив к себе родителей, вселив в них надежду, врач нередко приобретает самых незаменимых, самых идеальных помощников в проведении своего плана лечения. При этом материнская ласка и забота в сочетании с комплексным медицинским лечением очень часто совершают чудеса. Казалось бы, неврологические нарушения настолько велики, что они не оставляют надежд на благоприятный исход, но, к счастью, успехи могут превзойти ожидания. Удается резко снизить двигательные расстройства, повысить интеллектуальный уровень и, тем самым, адаптировать ребенка к окружающей среде (Рис. 2А, Б).



Рис. 2. Ребенок, перенесший грубое внутричерепное кровоизлияние, сопровождавшееся внутричерепной гипертензией и спастическим тетрапарезом.

А. Новорожденный с массой тела 1900 г.
Б. Тот же ребенок в возрасте 3-х лет после интенсивного и продолжительного лечения при самом активном участии матери. Двигательных нарушений нет, IQ – 85 ед.

Роль семьи, и особенно матери больного ребенка, в восстановительной терапии перинатальных повреждений чрезвычайно велика. Мыслители древности, поэты и философы утверждали о том, что «никогда два человека не бывают так интимно связаны друг с другом, так приспособлены друг к другу, как мать и ее ребенок». Колыбельная песня проста и незатейлива, но она успокаивает. Резиновая соска лишь имитирует материнскую грудь, но она говорит младенцу о том, что мать рядом и он надежно защищен. Комплекс фотографий, специально



Рис. 3. Папа



Рис. 4. Сыт, ухожен

подобранных, ярче слов говорит о том, что помимо лекарств, в восстановительной терапии огромная роль принадлежит сознанию, что ты нужен, любим и обязательно будешь здоров.

Вся политика репродуктивной медицины должна быть направлена на то, что оптимальный возраст для рождения желанного ребенка колеблется в пределах от 20 до 30 лет. Ранние и поздние (до 19 и после 30 лет) беременности не-



Рис. 5. Игра и созидание

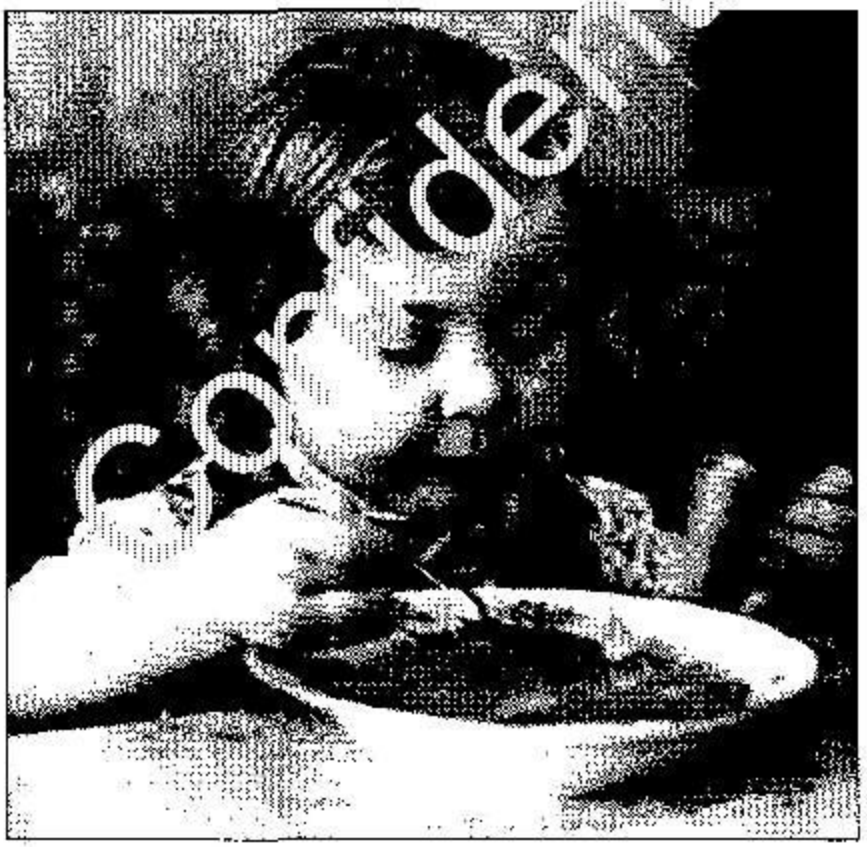


Рис. 6. Я сама

благоприятны для женщин и здоровья ее детей. Планируя рождение ребенка на более поздние сроки, прибегая к противозачаточным средствам и аборту, женщине следует помнить, насколько реально последующее бесплодие. Преодоление наступившего бесплодия всегда сопровождается мучительным ожиданием, многочисленными и неудачными попытками забеременеть. Это своеобразная плата за неправильное репродуктивное поведение. Тем не менее, даже в этих



Рис. 7. Импровизация



Рис. 8. Общение

драматических ситуациях женщина должна знать, что благодаря современным репродуктивным технологиям у нее всегда есть свой шанс на обретение столь желанного материнства.

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор **Ю.И.Барашнев**

ПРИЛОЖЕНИЕ

Согласовано

При оценке состояния здоровья новорожденного ребенка нередко возникает потребность уточнить те или иные параметры его развития, содержание различных ингредиентов в крови, моче, спинномозговой жидкости пр. В приложении дан краткий перечень необходимых сведений. В качестве основного источника нами были использованы следующие справочные материалы:

1. «Морфофункциональные константы детского организма» В.А. Доскин, Х. Келлер, Н.М. Мураенко, Р.В. Тонкова-Ямпольская — Изд. «Медицина», 1997.

2. «Объективные показатели нормального развития и состояния здоровья ребенка» (нормативы детского возраста) Ю.Е. Вельтищев, Б.П. Ветров —М., 2000. Приложение к Российскому вестнику перинатологии и педиатрии.

1. Терминология

В оценке состояния беременной женщины, плода и новорожденного нередко используются противоречивые определения и термины. В связи с этим представляется очень важным стандартизировать наиболее часто используемые понятия.

— ***Пренатальный*** (синоним — антенатальный) — переход от времени зачатия до начала родов.

— ***Перинатальный*** период начинается с 22-й полной недели (154-го дня) внутриутробной жизни плода (масса тела плода в норме 500 г) и заканчивается спустя 7 полных дней после рождения.

— ***Интранатальный период*** — период в течение родовой деятельности.

— ***Неонатальный период*** включает 28 дней после рождения.

— ***Постнатальный период*** – период после рождения ребенка.

— ***Эмбриональный период*** — от момента зачатия до 10 недель гестации.

— ***Плодовый период*** — от 11 недель гестации до момента родов.

— ***Гаметопатии*** — повреждения половых клеток «гамет». Врожденные пороки развития, в основе которых лежат нарушения наследственных структур, рассматриваются как последствия гаметопатий.

— ***Бластопатии*** — пороки, возникшие в результате поражения бластоцисты (зародыш первых 15 дней после оплодотворения).

— ***Эмбриопатии*** — пороки, возникшие в период с 16 дня после оплодотворения до конца 10 недели беременности.

— ***Фенопатии*** — повреждения в период от 11 недели до окончания родов.

— ***Перинатальная смертность*** включает мертворождаемость (смерть наступила до родов или в родах) и раннюю неонатальную смертность (смерть наступила в течение 168 часов после рождения ребенка.

— ***Тератоген*** — фактор, действующий в интервале от момента зачатия до родов и вызывающий аномалии развития.

— ***Тератология*** — наука об этиологии, патогенезе и проявлениях врожденных пороков развития.

— ***Тератогенез*** — процесс образования врожденного порока развития.

— ***Врожденный порок развития*** — стойкие морфологические изменения органа или всего организма, выходящие за пределы вариаций их строения и приводящие к расстройствам функции.

— ***Новорожденный ребенок*** — ребенок первых 28 дней жизни.

— ***Доношенный новорожденный ребенок*** — новорожденный с массой тела более 2500 г.

— ***Недоношенность*** — рождение ребенка до 38 недели гестации и с массой тела при рождении менее 2500 г.

— ***Младенец (infant)*** — ребенок в возрасте от 29 дней жизни до 2-х лет.

— ***Гестационный возраст*** —возраст новорожденного в неделях с момента зачатия.

— ***Концепциональный возраст*** — возраст новорожденного в неделях со времени оплодотворения; гестационный возраст плюс постнатальный возраст.

2. Показатели антенатального развития

Таблица 1

Рекомендуемые методы и тесты во время беременности (Американская Академия Педиатрии, 1992 с дополнениями)

Сроки беременности, нед.	Методы и тесты
Первый визит (по возможности в самые ранние сроки)	Определение содержания гемоглобина и гематокрита крови; Общий анализ мочи; скрининг на инфекции мочевых путей; Определение группы крови и Rh-фенотипа; Титр анти-Rh-антител у резус — отрицательных женщин; Титр антикраснушных антител; Реакция Вассермана; Цитология мазка шейки матки; Определение HBs-антигена в крови.
8—18 недель	Ультразвуковое исследование плода и плаценты; Амниоцентез или биопсия хориона по показаниям.
16—18 недель	Уровень α-фетопротеина (а также хорионгонадотропина и свободного эстриола) в крови.
26—28 недель	Скрининг на сахарный диабет, повторное определение гемоглобина и гематокрита крови, анализ мочи на белок, сахар, нестрессовый тест.
28 неделя	Повторное исследование титра; анти-Rh-антител у Rh-отрицательных беременных, профилактическое введение анти-Rh(D) иммуноглобулина.
32—36 недель	УЗИ плода, определение уровня гемоглобина и гематокрита крови, бактериологическое исследование вагинального мазка.

Таблица 2

Содержание α-фетопротеина (АФВП), хорионического гонадотропина (ХГЧ) и свободного эстриола (СЭ) в сыворотке крови женщин на 15—20 неделях беременности (медиана в ед/мл) (Immunotech, 1997)

Недели беременности	АФП	ХГЧ	СЭ
15	32	41,3	4,3
16	34	35,2	4,8
17	36	23,6	5,5
18	40	21,7	6,4
19	45	20,7	7,1
20	49	19,2	8,2

Примечание: Изменения могут быть выражены в величинах МоМ-м[illegible]жителе медианы среднего значения.

Таблица 3

Биофизический профиль плода (по Edelston[illegible] D[illegible].,1994)

Биофизические характеристики	Нормальные показатели (2 б[illegible]лла)	Нарушения (0 баллов)
Дыхательные движения плода (ДДП)	Минимум одно ДДП длительностью 30 сек в течение 30 минутного исследования	Отсутствие ДДП в течение 30 мин
Движения туловища и конечностей	Минимум 3 отдельных движения за 30 мин	Два или менее движений за 30 мин
Тонус плода	Минимум один эпизод разгибания с возвратом к флексии туловища и конечностей; разведение и флексия рук	Слабое разгибание туловища и конечностей без возврата к флексии
Объем амниотической жидкости	Минимум один «карман» размером 1 см в двух перпендикулярных направлениях	Отсутствие, либо малые размеры «карманов»
Нестрессовый тест	Минимум один эпизод акцелерации пульса на 15 уд/мин продолжительностью 15 сек после движения плода	Отсутствие акцелерации пульса или менее 15 уд/мин за 30 мин

Таблица 4

Состав амниотической жидкости в различные сроки беременности (данные Н.У. Тица, 1986)

Компонент	Сроки беременности	Медиана	Колебания
α-фетопротеин, мг/100 мл	10—12 недель	2,4	1,0—5,0
	13 —14 недель	2,3	1,3—4,1
	15—16 недель	1,8	0,9—3,5
	17—18 недель	1,5	0,6—3,3

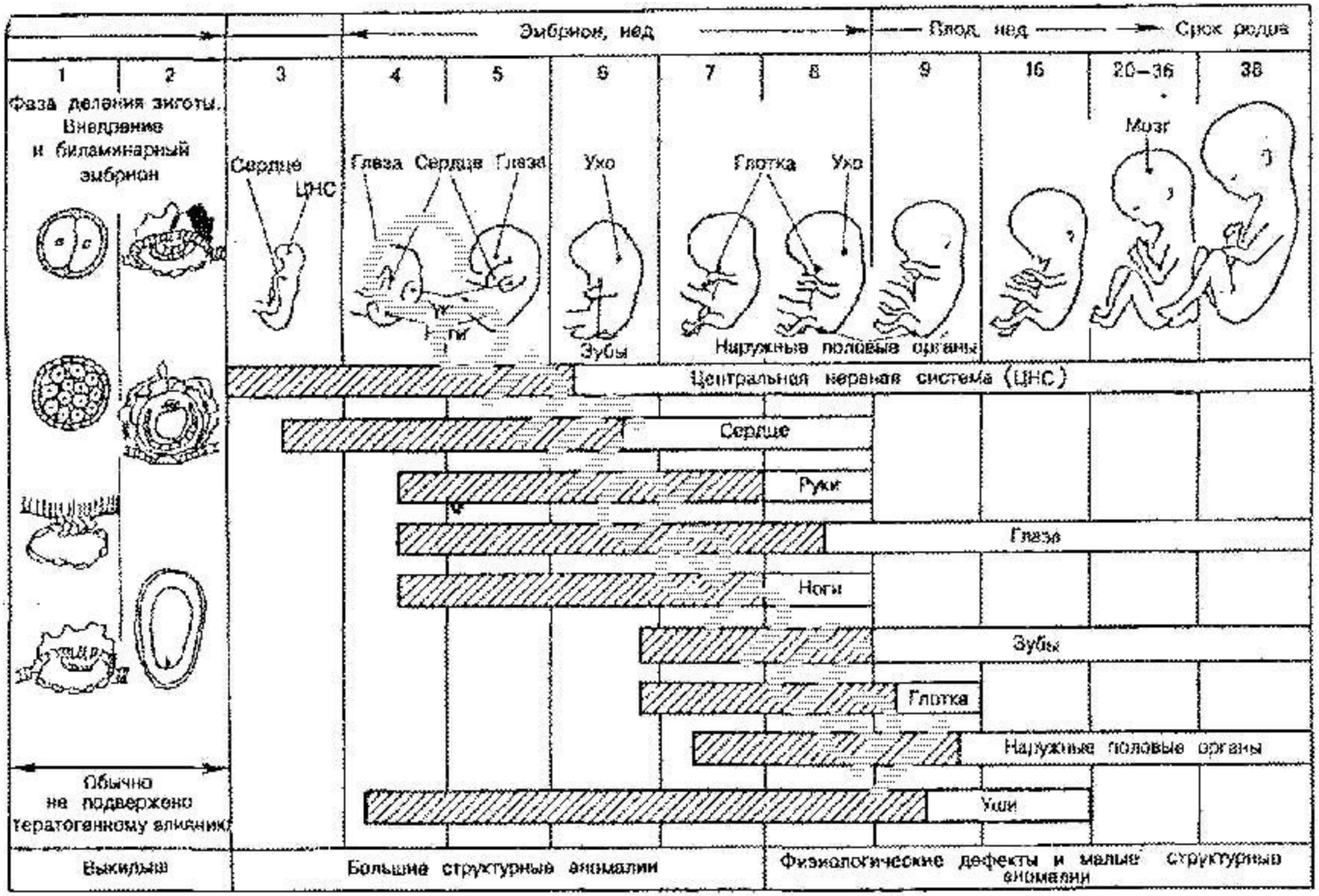


Рис. 1. Генетические и предродовые факторы развития.

Критические фазы пренатального развития. Риск уродств (черная часть рисунка) в период эмбрионального развития, когда формируются органы и происходят существенные структурные (морфологические) изменения.

Продолжение табл. 4

Компонент	Сроки беременности	Медиана	Колебания
	19— 20 недель	1,0	0,5—2,5
	21—25 недель	0,7	0,4— 1,4
	26—30 недель	0,6	0,3—1,0
	31—35 недель	0,2	0,05—0,7
	36—40 недель	0,1	0,02—0,3
Белок общий			
г/л	1 половина	—	2,0—17,0
г/л	2 половина	—	1,8—7,1
Билирубин общий			
мг/л	1 половина	0,75	
мкмоль\л		1,28	
мг/л	2 половина	0,25	
мкмоль/л		0,43	
Гидрокортизон			
нг/мл	—	76,0	
мкмоль/л		72,0	
Дегидроэпиандро-стерон			
нг/мл	—	—	3,0—10,0
мкмоль/л	—	—	10,0—35,0
17-кетостероиды		—	25,0—50,0
нг/мл	—		
нмоль/л	—	—	10,0—35,0
Креатинин			
мг/100мл	37 недель	2,0	
мкмоль/л		177,0	
Лецитин дипальмитат			
мкг/л	37 неделя	1000,0	

Таблица 5

Соотношение лецитин/сфингомиелин в околоплодной жидкости на различных сроках гестации

Срок гестации	Соотношение
26—30 недели	менее 1,0
30—34 недели	1,0—1,5

Продолжение табл. 5

Срок гестации	Соотношение
34—35 недели	1,5—1,9
35—36 недели	2,0—2,2
37—40 недели	2,5—3,8
41—42 недели	3,8—5,2

Таблица 6

Соотношение содержания лецитина и сфингомиелина в амниотической (околоплодной) жидкости; риск синдрома дыхательных расстройств (РДС) (M. Brown, 1982)

Соотношение концентраций	Оценка	Риск РДС, %
менее 1,5	Незрелость	97—98
1,5—1,9	Промежуточное состояние	50
более 2,0	Зрелый плод	Очень низкий
более 3,5	Зрелый плод у матери с сах. диабетом	1

Таблица 7

Наследственные признаки, определяемые доминантными и рецессивными генами

Признак или система	Преимущественное влияние генов	
	доминантных	рецессивных
Волосы	Темные	Светлые
	Не[illegible]жие	Рыжие
	Вьющиеся	Прямые
	Сильная волосатость тела	Слабовыраженная волосатость тела
	Раннее облысение (доминанта у мужчин)	Облысение в старости
	Белые пряди	Одноцветность
Кожа	Пятнистость (на коже и волосах белые пятна)	Одноцветность
	Нормальная пигментация кожи, волос, глаз	Альбинизм
	Черная кожа	Белая кожа
Глаза	Карие, светло-карие или зеленые	Голубые или серые
	Большие	Маленькие
Мочки ушей	Свободные	Приросшие
Губы	Толстые	Тонкие
Ресницы	Длинные	Короткие

Продолжение табл. 7

Признак или система	Преимущественное влияние генов	
	доминантных	рецессивных
Нос	Широкие ноздри Высокая и узкая переносица Римский	Узкие ноздри Низкая и широкая переносица Прямой
Длина тела	Низкая	Высокая
Система крови	Группа крови А,В и АВ Нормальная свертываемость	Группа крови 0 Гемофилия
Кровообращение	Гипертензия	Нормальное давление
Уровень сахара в крови	Нормальный	Повышенный
Нервная система	Нормальный слух Мигрень Нормальное состояние	Врожденная глухота Нормальное состояние Фенилкетонурия

Таблица 8

Основные параметры (M±m) физического развития при рождении в зависимости от гестационного возраста

Гестационный возраст, нед.	Масса тела, г	Длина тела, см	Окружность, см		Отношение массы тела к длине
			головы	груди	
1	0,001±0,0007	0,0 0,04			
4	0,02± 0,01	0,1 0,2			
8	1,1± 0,2	3,5± 0,14			
12	14,2± 1,5	7,0 ±0,32			
16	108 ±11	14± 0,62			
20	316± 3(	24± 1,2			
24	620± 74	29± 1,3			
28	1124± 183	35,9± 1,8	26,6± 1,9	23,9± 1,9	31,2± 3,9
29	1381± 172	37,9 ±2,0	28,0 ±1,5	25,7 ±1,7	36,3± 3,3
30	1531± 177	38,9± 1,7	28,9± 1,2	26,4± 1,4	39,4 ±3,7
31	1695 ±212	40,4 ±1,6	29,5 ±1,5	26,7 ±1,6	41,9± 4,3
32	1827± 267	41,3 ±1,9	30,2 ±1,6	27,9 ±1,9	44,1 ±5,3
33	2018 ±241	42,7 ±1,8	30,6 ±1,2	28,1 ±1,7	46,4± 4,6
34	2235± 263	43,6 ±1,7	31,3± 1,3	28,9 ±1,7	49,9 ±4,9
35	2324 ±206	44,4 ±1,5	31,9 ±1,3	29,6 ±1,6	51,7± 4,6
36	2572± 235	45,3± 1,7	32,3 ±1,4	30,1 ±1,9	53,6 ±4,9
37	2771± 418	47,6 ±2,3	33,7 ±1,5	31,7 ±1,7	57,9± 6,6

Продолжение табл. 8

Гестационный возраст, нед.	Масса тела, г	Длина тела, см	Окружность, см		Отношение массы тела к длине
			Головы	Груди	
38	3145± 441	49,6± 2,0	34,7± 1,2	33,1± 1,6	63,6 ±6,9
39	3403 ±415	50,8 ±1,6	35,5 ±0,9	34,3 ±1,2	66,9 ±6,6
40	3546± 457	51,7± 2,1	35,7± 1,3	35,0± 1,7	68,8 ±7,5

3. Показатели неонатального периода

Таблица 9

Основные показатели физического развития плода в зависимости от гестационного возраста (M±m) (Г.М. Дементьева, 1998)

Гестационный возраст, нед.	Масса тела, г	Длина тела, см	Окружность, см	
			головы	груди
4	0,02 ±0,01	0,5 ±0,02		
8	1,1± 0,2	3,5 ±0,14		
12	14,2± 1,5	7,0± 0,32		
16	108± 11	14± 0,62		
20	316 ±35	24± 1,2		
24	620 ±74	29 ±1,0		
28	1124 ±163	35,5 ±1,8	26,6 ±1,9	23,9 ±1,9
29	1381± 172	37,0 ±2,0	28,0 ±1,5	25,7 ±1,7
30	1531 ±177	38,9 ±1,7	28,9± 1,2	26,4± 1,4
31	1695± 1212	40,4 ±1,6	29,5 ±1,5	26,7± 1,6
32	1827 ±167	41,3 ±1,9	30,2 ±1,6	27,9± 1,9
33	2018 ±24	42,7 ±1,8	30,6 ±1,2	28,1± 1,7
34	7235 ±33	43,6± 1,7	31,3± 1,3	28,9 ±1,7
35	2324 ±1206	44,4 ±1,5	31,9± 1,3	29,6 ±1,6
36	2572± 235	45,3± 1,7	32,3 ±1,4	30,1 ±1,9
37	2771± 418	47,6± 2,3	33,7± 1,5	31,7± 1,7
38	3135± 441	49,6 ±2,0	34,7 ±1,2	33,1± 1,6
39	3403± 415	50,8 ±1,6	35,5± 0,9	34,3± 1,2
40	3546± 457	51,7± 2,1	35,7± 1,3	35,0 ±1,7

Таблица 10

Поминутные изменения парциального напряжения кислорода в крови PaO_2 в мм рт. ст. и кПа, а также pH крови у новорожденных (Н.У.Тиц, 1986)

Возраст	PaO_2 мм рт.ст.	кПа	pH
В родах	8—24	1,1—3,2	7,15
5—10 минут	33—75	4,4—10,0	7,20

Продолжение табл. 10

Возраст	PaO_2 мм рт.ст.	кПа	pH
30 минут	31—85	4,1—11,3	7,28
>1 часа	55—80	7,3—10,6	7,30
1 сутки	54—95	7,2—12,6	7,35
Взрослые (сравнение)	83—108	11,0—14,4	7,35—7,45

Таблица 11

Важнейшие лабораторные показатели асфиксии и гипоксии новорожденного (оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на 5-й минуте) (сводные данные литературы, полученные из Medline, 1996)

Показатель	Норма	Асфиксия, гипоксия
Пуповинная кровь pH крови	более 7,2	7,15—7,10
PaO_2 мм рт.ст.	более 50,0	менее 50,0
$PaCO_2$ мм рт.ст.	до 40,0	свыше 40,0
Дефицит оснований (BE, ммоль/л)	до 8,0	макс. 14,0
Молочная кислота:		
мг/100мл	25,7	60,0 и более
ммоль/л	3,0	7,0 и более
Пульс-оксиметрия, % насыщения	95—100,0	менее 92,0
Плазма крови новорожденного		
Мочевая кислота:		
мг/100 мл	1,8—5,0	9,0 и более
ммоль/л	0,1—0,3	0,48 и выше
Гипоксантин, мкмоль/л	8,0—14,0	
Ксантиноксидаза, Ед/л	2,7	4,7
Малоновый диальдегид, ммоль/л	1,3	4,7
Липоперекиси, ммоль/л	2,8	до 5,0
Церуллоплазмин, мг/100 мл	8,0	13,0
Креатин-киназа BB, Ед/л	12,0	144,0
Эритроциты		
Глютатион окисленный, нмоль/1 грамм Н	6,0	12,0 и более
Ядросодержащие эритроциты, на 100 лейкоцитов	3-4	до 35
Моча		
Индекс мочевая кислота:креатинин	0,6	2,0

Таблица 12

Важнейшие биохимические показатели цельной крови, сыворотки и плазмы у детей (сводные данные литературы)

Вещество	Возраст	Содержание в 100 мл	СИ
Адреналин в цельной крови	1 г.—14 лет	0,6 мкг	32,75 нмоль/л
Азот мочевины в сыворотке	новорожденные	7,0—12,6 мг	5,0—9,0 ммоль/л
	1 г—6 лет	12,1—19,0 мг	8,6—13,6 ммоль/л
	взрослые	11,8—22,3 мг	8,4—15,9 ммоль/л
Азот остаточный в сыворотке	новорожденные	20,5—32,0 мг	14,6—22,85 ммоль/л
	1 г—6 лет	27,0—41,0 мг	19,3—29,30 моль/л
	взрослые	26,0—49,5 мг	18,6—35,30 моль/л
Аланинамино-трансфераза в сыворотке	0—12 мес		30—23 ИЕ/л
	1 г—7 лет		15 ИЕ/л
	7—14 лет		9 ИЕ/л
	взрослые		до 12 ИЕ/л
Альдолаза в плазме	1 мес — 1 г		2,7—7,9 ИЕ/л
	1 г — 14 лет		0,6—6,6 ИЕ/л
Амилаза в сыворотке	0—1 мес		0—1170 ИЕ/л
	1 г — 14 лет		172—3750 ИЕ/л
	взрослые		390—2120 ИЕ/л
Аскорбиновая кислота в плазме	0—14 лет	0,5—1,0 мг	28,5—57,0 мкмоль/л
Аспартатамино-трансфераза в сыворотке	1—12 мес		28—24 ИЕ/л
	Взрослые		до 12 ИЕ/л
Общий белок в сыворотке	новорожденные	5,6(4,7—6,5) г	56(47—65) г/л
	1—4 года	6,9(5,9—7,9) г	69(59—79) г/л
	взрослые	7,2(6,2—8,2) г	72(62—82) г/л
Белковые фракции в сыворотке:			
альбумины	новорожденные	60(49—71)%	33,6(23—46,1) г/л
α_1-глобулин		4(2—5)%	2,2(0,9—3,2) г/л
α_2-глобулин	новорожденные	8(5—11)%	4,5(2,4—7,2) г/л
β-глобулин		13(8—18)%	8,5(4,6—13,1) г/л
γ-глобулин		10(7—13)%	6,5(4,0—9,5) г/л
Билирубин общий в сыворотке	1-е сутки	1,35 мг	23,1 мкмоль/л
	1 мес — 14 лет	0,2—0,8 мг	3,4—13,7 мкмоль/л

Продолжение табл. 12

Вещество	Возраст	Содержание в 100 мл	СИ
Билирубин-глюкуронид в сыворотке	1-е сутки	0,51 мг	8,7 мкмоль/л
	1 мес — 14 лет	0,05—0,2 мг	0,85—3,4 мкмоль/л
Билирубин свободный в сыворотке	1-е сутки	0,84 мг	14,4 мкмоль/л
	1 мес — 14 лет	0,15—0,6 мг	2,56—10,3 мкмоль/л
Витамин Д в сыворотке	7—14 лет	45,9—135 ИЕ	
Гидрокортизон (кортизол) в сыворотке	3 мес — 13,5 лет	12,5 мкг	0,34 мкмоль/л
Гликоген в цельной крови	0—14 лет	12—21 мг	120—210 мг/л
	Взрослые	7—12 мг	70—120 мг/л
Глюкоза в сыворотке	0—7 дней	30—75 мг	1,7—4,2 ммоль/л
	1 мес — 14 лет	60—100 мг	3,33—5,55 ммоль/л
Железо сывороточное	1—5 дней	28—108 мкг	5,0—19,3 мкмоль/л
	2 — 12 мес	22—83 мкг	3,9—14,9 мкмоль/л
	2 г — 6 лет	52—188 мкг	9,3—33,6 мкмоль/л
	мужчины	90—140 мкг	16,1—25,1 мкмоль/л
	женщины	80—120 мкг	14,3—21,5 мкмоль/л
Железосвязывающая (общая) способность сыворотки	новорожденные	100—350 мкг	17,9—62,6 мкмоль/л
	1 нед — 1 год	300—400 мкг	53,7—71,6 мкмоль/л
	1 г — 14 лет	300—350 мкг	53,7—32,6 мкмоль/л
	мужчины	300—400 мкг	53,7—71,6 мкмоль/л
	женщины	250—350 мкг	44,7—62,6 мкмоль/л
Железосвязывающая (латентная) способность сыворотки	5— дней	114 мкг%	20,41 мкмоль/л
	1 г — 12 лет	319—213 мкг%	от 57,101–
			до 38,13 мкмоль/л
Медь в сыворотке	новорожденные	12—67 мкг	1,9—10,5 мкмоль/л
	3 года — 10 лет	27—153 мкг	4,2—24,0 мкмоль/л
	мужчины	70—140 мкг	11,0—22,0 мкмоль/л
	женщины	85—155 мкг	13,3—24,3 мкмоль/л
Метагемоглобин в цельной крови	0—1 мес	0,4 г	4 г/л
	1 мес — 14 лет	0—0,3 г	0—3,0 г/л
Молочная кислота в сыворотке	новорожденные	18—22 мг	2,0—2,4 ммоль/л
	1 г — 14 лет	9—15 мг	1,0—1,7 ммоль/л
Мочевина в сыворотке	1 мес — 1 год	20— 33,6 мг	3,3—5,6 ммоль/л
	1 г — 6 лет	26—40,7 мг	4,3—6,8 ммоль/л
	взрослые	25,2—47,7 мг	4,2—7,9 ммоль/л

Продолжение табл. 12

Вещество	Возраст	Содержание в 100 мл	СИ
Натрий в сыворотке	1 мес — 1 год	300—325 мг	133—142 ммоль/л
	1 год — 3 года	290—330 мг	125—143 ммоль/л
	взрослые	315—340 мг	137—147 ммоль/л
Пировиноградная кислота в сыворотке	новорожденные	1,5 — 2,8 мг	0,17—0,32 ммоль/л
	1 год — 14 лет	0,4—0,8 мг	0,05—0,9 ммоль/л
Серомукоид в сыворотке	0—14 лет	60—80 мг	0,6—0,8 г/л
Трансферрин в сыворотке	0—14 лет	220—372 мг	24,4—41,3 мкмоль/л
Фибриноген в плазме	0—14 лет	200—400 мг	2,4—4,0 г/л
Фосфатаза щелочная в сыворотке	новорожденный (пуповинная кровь)		2[illegible]—98 ИЕ/л
	до 1 мес		59 ИЕ/л
	1—2 мес		40—156 ИЕ/л
	3—5 мес		34—162 ИЕ/л
	6—11 мес		34—140 ИЕ/л
	1 год — 14 лет		38—138 ИЕ/л
	взрослые		15—69 ИЕ/л
Фосфор неорганический в сыворотке	новорожденные	5,5 мг	1,78 ммоль/л
	1 мес — 1 год	4,0—7,0 мг	1,29—2,26 ммоль/л
	1 год — 14 лет	2,0—5,0 мг	0,65—1,62 ммоль/л
Жирные кислоты общие в сыворотке	новорожденные	86,44 ±17,14 мг	0,86± 0,17 г/л
	1 год — 14 лет	224,5—250,5 мг	2,25—2,50 л
Жирные кислоты свободные в сыворотке	до 1 мес	0,8—1,0 мэкв/л	0,8—1,0 ммоль/л
	1 год — 14 лет	0,5—0,6 мэкв/л	
Калий в сыворотке	1 мес — 5 лет	16,2—22,5 мкг	4,15—5,76 ммоль/л
	5—14 лет	14,4—20,0 мкг	3,69—5,12 ммоль/л
Кальций общий в сыворотке	0—5 суток	9,4± 0,4 мг	2,35± 0,1 ммоль/л
	1 мес. — 14 лет	10—11,5 мг	2,5—2,87 ммоль/л
Креатинин в сыворотке	0—14 лет	1,0—1,5 мг	0,07—0,114 ммоль/л
	0—12 лет	0,4—0,68 мг	0,035—0,06 ммоль/л
	взрослые	0,5—1,25 мг	0,044—0,11 ммоль/л
Лимонная кислота в сыворотке	1 нед — 1 год	1,3—3,0 мг	67,7—156,2 мкмоль/л
	1 год — 14 лет	1,2—2,5 мг	62,6—130,1 мкмоль/л

Продолжение табл. 12

Вещество	Возраст	Содержание в 100 мл	СИ
Липаза в сыворотке	0—14 лет		20—160 ИЕ/л
Липиды общие в сыворотке	0—7 суток	170—450 мг	1,7—4,5 л
	1 мес — 1 год	240—700 мг	2,4—7,0 г/л
	1,5 года — 15 лет	450—700 мг	4,5—7,0 г/л
Магний в сыворотке	0—1 год	1,6—2,5 мг	0,66—0,95 ммоль/л
	1 год — 14 лет	1,9—2,4 мг	0,78—0,99 ммоль/л
Холестерин общий в сыворотке	0—14 лет	340—380 мг	96—107 ммоль/л
	0—1 мес	60—115 мг	1,56—2,99 ммоль/л
	1 мес — 1 год	70—190 мг	1,82—4,94 ммоль/л
	1 год — 12 лет	144—250 мг	3,74—6,50 ммоль/л
Холестерин в сыворотке	0—1 мес	102,3 ± 22,5 МЕ/мл	102,3±22,5 Е/л
	1 год — 14 лет	96,5±28,6 МЕ/мл	96,5±28,6 Е/л
	взрослые	103,0 ±17,0 МЕ/мл	103,0 ±17,0 Е/л
Цинк в плазме	новорожденные	70—200 мкг	10,7—39,8 мкмоль/л
	взрослые	121 ± 26 мкг	19,0± 4,0 мкмоль/л
Щавелевая кислота в сыворотке	0—14 лет	0—200 мкг	0,7—3,0 мкмоль/л

Таблица 13

Содержание непрямого билирубина в плазме крови у детей с низкой массой тела при рождении (максимальные показатели и показатели риска в мг/100 мл) (P. D. Rove, 1994)

	Масса тела в граммах					
	Менее 1250	1250—1499	1500—1999	2000—2499	2500
Максим. значения	13	15	17	18	20
Значения риска	10	13	15	17	18

Таблица 14

Гемоглобин фетальный (HF)

Возраст	HF,%	Фракция массы HF
1 день	77,0± 7,3 x 0,01	0,770 ± 0,073
5 день	76,8 ± 5,8	0,768 ± 0,058
3 недели	70,0 ± 7,3	0,700 ±0,073
6—9 недель	52,9 ±11,0	0,529 ±0,110
3—4 месяца	23,2 ± 16,0	0,232 ±0,160
6 месяцев	4,7 ±2,2	0,047 ±0,022
8—11 месяцев	1,6 ±1,0	0,160 ±0,010
Взрослые	2,0	0,020

Таблица 15

Коагуляционные скрикинг-тесты у новорожденных (J.F. Casella, 1994)

Тест	Взрослые	Новорожденные	Недоношенные 32—36 нед.	Возраст достижения значений взрослых
Число тромбоцитов крови, тыс /мм³	330± 50	310± 68	290± 70	
Частичное тромбопластиновое время, сек	44	55 ±10	70	2—9 мес
Протромбиновое время, сек	12—14	13—20	12—21	1 неделя
Время кровотечения, мин	для всех возрастов 4 ±1,5			

Таблица 16

Лейкоцитарная формула крови у здоровых новорожденных детей (в %) (А.В.Тур, Н.П. Шабалов, 1970)

Возраст	Миелоциты	Метамиелоциты	Нейтрофилы				Лимфоциты		Моноциты		Эозинофилы	
			Палочкоядерные		Сегментоядерные							
	колебания		M	±ст.о.	M	±ст.о.	M	±ст.о.	M	±ст.о.	M	±ст.о.
1-е часы	0—4	0—4	5,9	5,4	61,7	10,5	14,7	8,6	6,3	3,2	3,0	2,0
1-й день	0—1,5	0—4	6,6	5,8	61,4	9,6	13,6	8,1	7,3	3,2	2,6	1,9
2-й день	0—2,5	0—5	5,9	5,4	56,7	11,1	26,7	8,1	8,4	3,7	2,9	2,1
3-й день	0—1	0—4	3,8	2,8	51,5	11,0	31,1	9,2	10,1	4,2	3,7	2,0
4-й день	0—0,5	0—5	3,3	2,1	47,5	11,5	36,6	10,5	10,3	4,7	3,9	2,3
5-й день	0—2	0—4	3,2	1,9	43,2	10,8	40,3	9,6	10,4	4,0	3,9	2,1
6-й день	0—2	0—3	2,8	1,7	42,5	12,0	42,6	11,1	10,5	3,7	3,9	2,4
7-й день	0—1	0—4	3,0	1,6	38,0	9,0	45,8	9,3	10,5	4,4	3,7	2,0
8-й день	0—1	0—4	2,9	1,7	38,9	9,5	46,2	9,2	10,1	4,1	3,6	2,1
9—15 дни	0—0,5	0—4	2,5	1,6	36,9	10,6	47,9	9,9	10,5	4,3	4,1	2,0

Примечание: ст.о. — стандартное отклонение; число базофилов во все дни жизни не более 1.

Таблица 17

Содержание сахара (глюкозы) в крови новорожденных мг/100 мл, M + σ (Opitz, Schmidt, 1966)

Время взятия	Сахар крови по Хагедорну-Иенсену	Глюкоза крови (глюкозооксидазный метод)
Пуповинная кровь	85,6 ±17,9	67,1 ± 22,3
Новорожденный		
через 1 ч	55,8± 14,9	26,3± 16,3

Продолжение табл. 17

Время взятия	Сахар крови по Хагедорну-Иенсену	Глюкоза крови (глюкозооксидазный метод)
через 24 ч	65,1±13,8	34,8 ±15,1
через 48 ч	68,9 ±12,6	42,7 ±14,5
через 72 ч	75,6 ±16,1	47,8 ±17,2

Таблица 18

Шкала Апгар

Признак	0 баллов	1 балл	2 балла
Вид, окраска кожи (Appearance)	бледная, цианотичная	туловище розовое, цианоз конечностей	розовая
Сердцебиение (Pulse)	отсутствует	менее 100	более 100
Гримаса или рефлекторная возбудимость (Grimase)	отсутствует	движение мышц лица	крик
Мышечный тонус (Activity)	отсутствует	слабая флексия	хороший тонус
Дыхание (Respiration)	отсутствует	редкое, неритмичное	регулярное

Примечание. Первые буквы английских названий при сложении дают слово APGAR, приведено по I.O. Forfar, G. Arneil, 1983.

Таблица 19

Содержание билирубина и его фракций (мкмоль/л) и желтуха у здоровых новорожденных по дням жизни (А.В. Мальков, 1979)

День жизни	Интенсивность желтухи	Общий билирубин	Колебания общего билирубина	Свободный билирубин	Моноглюкуронид билирубина	Диглюкуронид билирубина
1-й	отсутствие	38,14	26,34—49,94	21,21	6,89	8,04
	отсутствие	38,14	26,34—49,94	21,03	7,01	10,09
2-й	слабая	48,75	27,53—69,95	27,54	8,50	9,40
	отсутствие	48,23	43,61—57,98	26,85	12,14	8,89
3-й	слабая	49,25	32,16—69,10	29,76	13,17	6,50
	умеренная	83,80	53,02—114,7	71,49	7,86	3,08
	отсутствие	34,21	29,25—41,04	20,87	2,91	1,71
4-й	слабая	53,65	36,94—68,76	33,35	11,97	8,04
	умеренная	60,55	48,75—99,54	37,97	15,39	7,01
	отсутствие	46,18	37,46—57,47	29,93	12,14	3,76

Продолжение табл. 19

День жизни	Интенсивность желтухи	Общий билирубин	Колебания общего билирубина	Свободный билирубин	Моноглюкуронид билирубина	Диглюкуронид билирубина
5-й	слабая	53,36	31,81—76,66	32,67	11,80	9,36
	умеренная	52,85	32,67—68,60	36,77	8,38	7,18
	отсутствие	30,96	32,49—44,13	20,69	6,49	9,41
6-й	слабая	47,03	32,16—63,79	30,27	10,09	6,50
	умеренная	64,46	34,04—114,2	43,44	12,31	6,89
	отсутствие	35,75	29,93—42,25	22,41	3,76	9,41
7-й	слабая	40,54	25,93—60,03	26,34	8,38	5,81
	умеренная	66,02	34,72—97,49	49,26	11,63	5,47
	отсутствие	27,71	26,68—36,26	16,42	3,0[illegible]	8,03
8-й	слабая	39,65	34,55—43,10	23,43	11[illegible]	4,61

Таблица 20

Содержание свободных аминокислот в плазме крови новорожденных и взрослых мкмоль/л (Н.У. [illegible]ц, 1997)

Аминокислота	Плазма крови, мкмоль/л	
	новорожденные	взрослые
Аланин	206—[illegible]	282—620
Аргинин	22—88	21—138
Аспарагин	6—33	30—69
Аспарагиновая кислота	менее 16	менее 24
Валин	94—268	141—317
Гистидин	49—114	32—107
Глицин	224—514	120—554
Глутамин	475—746	396—711
Глутаминовая кислота	20—107	14—192
Изолейцин	27—53	37—98
Лейцин	47—109	75—175
Лизин	114—269	83—238
Метионин	9—41	6—40
Орнитин	49—151	30—106
Пролин	107—277	102—336
Серин	94—243	65—193
Таурин	74—216	27—168
Тирозин	88—204	44—72

Продолжение табл. 20

Аминокислота	Плазма крови, мкмоль/л	
	новорожденные	взрослые
Треонин	114—335	79—193
Триптофан	менее 0,067	25—73
Фенилаланин	42—110	37—88
Цистин	36—84	33—117

Таблица 21

Содержание липидов в сыворотке крови у детей (А.А. Ананенко и др., 1979)

Вещество	Возраст	Содержание	
		в 100 мл	по системе СИ
Липиды общие	0—7 сут	170—450 мг%	1,7—4,5 г/л
	1 мес — 1 год	240—700 мг%	2,4—7,0 г/л
	2—14 лет	450—700 мг%	4,5—7,0 г/л
Жирные кислоты	новорожденные	70—100 мг%	0,7—1,0 г/л
	1 мес — 1 год	150—200 мг%	1,5—2,0 г/л
	2—14 лет	225—250,5 мг%	2,25—2,50 г/л
Жирные кислоты	0—7 сут	2—2,2 мэкв/л	1,2—2,2 ммоль/л
Свободные (НЭЖ)	до 1 мес	0,8—1,0 мэкв/д	0,8—1,0 ммоль/л
	2 мес — 1 год	0,6—0,9 мэкв/л	0,6—0,9 ммоль/д
	2—14 лет	0,3—0,6 мэкв/л	0,3—0,6 ммоль/л
Триглицериды	новорожденные	18—78 мг%	0,2—0,86 ммоль/л
	1—14 лет	35,8—84,8 мг%	0,39—0,93 ммоль/л
Фосфолипиды общие	новорожденные	50—80 мг%	0,65—1,04 ммоль/л
	0—1 год	90—160 мг%	1,17—2,08 ммоль/л
	2—5 лет	100—170 мг%	1,30—2,21 ммоль/л
	6—10 лет	110—180 мг%	1,43—2,34 ммоль/л
	11—15 лет	140—250 мг%	1,82—3,25 ммоль/л
Фосфатидилхолин	0—14 лет	40—150 мг%	0,52—1,95 ммоль/л
Сфингомиелин	0—14 лет	10—30 мг%	0,14—0,42 ммоль/л
Холестерин общий	новорожденные	50—100 мг%	1,30—2,60 ммоль/л
	0—1 мес	60—115 мг%	1,56—2,99 ммоль/л
	1 мес — 1 год	70—190 мг%	1,82—4,94 ммоль/л
	2—14 лет	144—250 мг%	3,74—6,50 ммоль/л
Холестерин эфиро-связанный	новорожденные	22,5—41 мг%	0,58—1,07 ммоль/л
	0—1 мес	34,0—65 мг%	0,88—1,69 ммоль/л

Продолжение табл. 21

Вещество	Возраст	Содержание	
		в 100 мл	по системе СИ
	1 мес — 1 год	50,0—137 мг%	1,30—3,56 ммоль/л
	2—14 лет	104,0—180 мг%	2,70—4,68 ммоль/л
Холестерин свободный	новорожденные	27,5—59,0 мг%	0,72—1,53 ммоль/л
	0—1 мес	26,0—50,0 мг%	0,68—1,30 ммоль/л
	1 мес —1 год	20,0—53,0 мг%	0,52—1,38 ммоль/л
	2—14 лет	40,0—70,0 мг%	1,04—1,82 ммоль/л
Триацилглицерол (липаза)	0—14 лет	20—160 нмоль/(л$^{-1}$ с$^{-1}$)	330—2670 нмоль/(л$^{-1}$ мин$^{-1}$)

Таблица 22

Состав ликвора у новорожденных и детей более старшего возраста (P.C. Rove, 1994) (число клеток в 1 мм^3)

У недоношенных	0—25	5% — нейтрофилы
У доношенных	0—22	61% — нейтрофилы
У детей	0—7	моноциты, нейтрофилов нет
Содержание глюкозы, белка, давление		
	Распространенные единицы	Величины по системе СИ
Глюкоза		
Недоношенные	4—63 мг/100 мл	1,3—3,5 ммоль/л
Доношенные	34—119 мг/100 мл	1,9—6,6 ммоль/л
Дети	40—80 мг/100 мл	2,2—4,4 ммоль/л
Белок		
Недоношенные	65—150 мг/100 мл	0,65—1,5 г/л
Доношенные	20—170 мг/100 мл	0,2—1,7 г/л
Дети	5—40 мг/100 мл	0,05—0,4 г/л
Давление менее 200 мм водяного столба		

4. Профилактическая вакцинация детей

Таблица 23

Календарь профилактических прививок (из приказа Минздрава РФ № 375 от 18.12.1997 г.)

Прививки против	Сроки вакцинации	Сроки ревакцинации			Примечание
		1	2	Последующие	
Туберкулеза (БЦЖ)	4—7 день	7 лет	14 лет		ревакцинацию проводят только туберкулинонегативным лицам

Продолжение табл. 23

Прививки против	Сроки вакцинации	Сроки ревакцинации			Примечание
		1	2	Последующие	
Полиомиелита	с 3-х мес трехкратно с интервалом 45 дней	18 мес однократно	24 мес однократно	6 лет однократно	рекомендуется проводить одновременно с АКДС (АДС)
Коклюша, дифтерии, столбняка (АКДС)	с 3-х мес трехкратно с интервалом 45 дней	через 12—18 мес после законченной вакцинации	6 лет, АДСМ	11 лет — АДМ 16—17 лет — АДСМ	вакцинация проводится одновременно с вакциной против полиомиелита
Кори	12—15 мес	в 6 лет перед школой			
Эпидемического паротита	12—15 мес	6 лет			
Краснухи	12—15 мес	6 лет			
Гепатита В (дрожжевая рекомбинантная Энджерикс В, Комбиотех ЛТД, HB-VAX II и др.)	Первая доза в 4,5 мес вместе с АКДС-2 и ОПВ-2. Вторая — в 6 мес вместе с АКДС-3 и ОПВ-3. Третья — в 12 мес вместе с ... КВ				дети от матерей носителей вируса и больных гепатитом В вакцинируются в первые 24 часа жизни по схеме: 0, 1 и 7 мес жизни

5. Физическое развитие детей

Таблица 24

Центильные шкалы распределения детей по длине (росту), массе (весу) тела, окружности головы (сводные данные В.А. Доскина и соавт., 1993 г., с дополнениями).

Мальчики

Возраст, мес		Центили						
		5	10	25	50	75	90	95
Новорожденные	длина тела	46,4	48,0	49,8	50,5	51,8	53,6	54,4
	масса тела	2,54	2,8	3,0	3,4	3,6	3,8	4,15
	окружность головы	32,6	33,0	33,9	34,8	35,6	36,6	37,2

Продолжение табл. 24

Возраст, мес		Центили						
		5	10	25	50	75	90	95
3 месяца	длина тела	55,3	56,5	49,8	58,1	60,9	62,0	63,8
	масса тела	4,5	4,9	5,3	5,8	6,4	7,0	7,3
	окружность головы	38,2	39,0	39,7	40,6	41,5	42,5	43,3
6 месяцев	длина тела	61,7	63,0	64,8	66,1	67,7	69,0	71,2
	масса тела	6,1	6,6	7,1	7,6	8,4	9,0	9,4
	окружность головы	41,5	42,0	42,3	43,9	44,8	45,5	46,3
9 месяцев	длина тела	67,3	68,2	69,8	71,3	73,2	75,1	77,2
	масса тела	7,5	7,9	8,4	9,1	9,8	10,5	11,0
	окружность головы	43,4	44,0	44,8	45,8	46,7	47,4	48,0
12 месяцев	рост	71,2	72,3	74,0	75,5	77,3	79,7	81,7
	вес	8,5	8,9	9,4	10,0	10,5	11,6	12,1
	окружность головы	44,6	45,3	46,2	47,0	48,0	48,6	49,3
18 месяцев	рост	76,9	78,4	79,8	81,7	83,9	85,9	89,4
	вес	9,7	10,2	10,7	11,5	12,4	13,0	13,7
	окружность головы	46,0	46,6	47,3	48,5	49,7	50,2	50,8
24 месяца	рост	81,3	82,5	84,5	86,8	89,0	90,8	94,0
	вес	10,1	10,7	11,7	12,6	13,5	14,2	15,0
	окружность головы	47,0	47,6	48,4	49,5	50,5	50,9	51,5
2,5 года	рост	84,5	87,0	89,0	91,3	93,7	95,5	99,0
	вес	11,4	11,9	12,6	13,7	14,6	15,4	16,1
	окружность головы	47,6	48,2	49,0	50,0	51,2	51,7	52,3
3 года	рост	88,0	90,8	93,5	95,8	98,3	100,2	103,5
	вес	12,3	12,8	13,5	14,8	15,7	16,6	17,4
	окружность головы	48,1	48,7	49,5	50,5	51,6	52,3	53,0
3,5 года	рост	92,5	93,9	96,4	99,1	101,7	104,3	106,1
	вес	12,84	13,41	14,46	15,68	16,90	18,15	18,98
4,0 года	рост	95,8	97,3	100,0	102,9	105,7	108,2	109,9
	вес	13,64	14,24	15,39	16,69	17,99	19,32	20,27
4,5 года	рост	98,9	100,6	103,4	106,6	109,4	111,9	113,5
	вес	14,45	15,10	16,30	17,69	19,06	20,50	21,63
5,0 лет	рост	102,0	103,7	106,5	109,9	112,8	115,4	11,70
	вес	15,27	15,96	17,22	18,67	20,14	21,70	23,09
5,5 лет	рост	104,9	106,7	109,6	113,1	116,1	118,7	120,3
	вес	16,09	16,83	18,14	19,67	21,25	22,96	24,66

Продолжение табл. 24

Возраст, мес		Центили						
		5	10	25	50	75	90	95
6,0 лет	рост	107,7	109,6	112,5	116,1	119,2	121,9	123,5
	вес	16,93	17,72	19,07	20,69	22,40	24,31	26,34
7,0 лет	рост	113,0	115,0	118,0	121,7	125,0	127,9	129,7
	вес	18,64	19,53	21,00	22,85	24,94	27,36	30,12
8,0 лет	рост	118,1	120,2	123,2	127,0	130,0	133,6	135,7
	вес	20,40	21,39	23,09	25,30	27,91	31,06	34,51
9,0 лет	рост	122,9	125,2	128,2	132,2	136,0	139,4	141,8
	вес	22,25	23,33	25,40	28,13	31,46	35,57	39,58
10,0 лет	рост	127,7	130,1	133,4	137,5	141,6	145,5	148,1
	вес	24,33	25,52	28,07	31,44	35,61	40,80	45,27
11,0 лет	рост	132,6	135,1	138,7	143,3	147,6	152,1	154,9
	вес	26,80	28,17	31,25	35,30	40,38	46,57	51,47
12,0 лет	рост	137,8	140,3	144,4	149,7	154,4	159,4	162,3
	вес	29,85	31,46	35,09	39,78	45,77	52,73	58,09
13,0 лет	рост	142,9	145,8	150,2	156,5	161,8	167,0	169,8
	вес	33,64	35,60	39,74	44,95	51,79	59,12	65,02
14,0 лет	рост	146,8	151,6	156,9	163,1	168,5	173,8	176,7
	вес	37,42	40,64	45,21	50,77	58,31	65,57	72,13

Девочки

Возраст, мес		Центили						
		5	10	25	50	75	90	95
Новорожденные	длина тела	45,8	47,5	49,8	50,7	52,0	53,1	53,9
	масса тела	2,6	2,8	3,0	3,3	3,7	3,9	4,1
	окружность головы	32,0	32,8	33,7	34,4	35,2	36,7	36,4
3 месяца	длина тела	54,0	56,2	57,6	59,3	60,7	61,8	63,6
	масса тела	4,4	4,8	5,2	5,5	5,9	6,3	6,7
	окружность головы	37,1	38,0	38,7	39,5	40,4	41,2	42,0
6 месяцев	длина тела	60,8	62,5	64,1	65,5	67,1	68,8	70,0
	масса тела	5,9	6,3	6,8	7,3	7,8	8,3	8,7
	окружность головы	40,5	41,3	42,0	42,7	43,4	44,1	44,9
9 месяцев	длина тела	66,0	67,5	69,1	70,2	72,0	74,1	75,5
	масса тела	7,1	7,5	8,0	8,6	9,2	9,7	10,1
	окружность головы	42,3	42,9	43,5	44,3	45,2	45,9	46,6

Продолжение табл. 24

Возраст, мес		Центили						
		5	10	25	50	75	90	95
12 месяцев	рост	70,1	71,4	72,8	74,1	75,8	78,0	79,6
	вес	8,0	8,5	9,0	9,6	10,2	10,8	11,3
	окружность головы	43,4	44,2	44,9	45,7	46,5	46,8	47,6
18 месяцев	рост	75,8	77,1	78,9	79,9	82,1	84,5	86,8
	вес	9,2	9,8	10,3	10,9	11,5	12,2	12,8
	окружность головы	45,0	45,8	46,5	47,3	48,2	49,0	49,8
24 месяца	рост	80,1	81,7	83,3	85,2	87,5	90,1	92,5
	вес	10,2	10,8	11,3	12,1	12,8	13,5	14,1
	окружность головы	45,9	46,7	47,4	48,2	49,2	50,0	50,8
2,5 года	рост	83,8	85,7	87,7	89,8	[illegible]	95,0	97,3
	вес	11,0	11,6	12,3	13,3	[illegible]	14,8	15,5
	окружность головы	46,9	47,6	48,2	[illegible]	[illegible]	50,7	51,5
3 года	рост	87,1	89,3	91,7	[illegible]	96,8	99,0	102,3
	вес	11,9	12,5	[illegible]	14,2	15,0	16,0	17,1
	окружность головы	47,7	48,3	[illegible]	49,7	50,7	51,4	52,1
3,5 года	рост	91,7	[illegible]	[illegible]	97,9	100,5	102,8	104,5
	вес	12,37	[illegible]	14,00	15,07	16,59	17,77	18,59
4,0 года	рост	[illegible]	[illegible]	98,8	101,6	104,3	106,6	108,3
	вес	[illegible]	[illegible]	14,80	15,96	17,56	18,93	19,91
4,5 года	рост	[illegible]	99,7	102,2	105,0	107,9	110,2	112,0
	вес	[illegible]	14,56	15,55	16,81	18,48	20,06	21,24
5,0 лет	рост	101,1	102,7	105,4	108,4	111,4	113,8	115,6
	вес	14,55	15,26	16,29	17,66	19,39	21,23	22,62
5,5 лет	рост	103,9	105,6	108,4	111,6	114,8	117,4	119,2
	вес	15,29	15,97	17,05	18,56	20,36	22,48	24,11
6,0 лет	рост	106,6	108,4	111,3	114,6	118,1	120,8	122,7
	вес	16,05	16,72	17,86	19,52	21,44	23,89	25,75
6,5 лет	рост	109,2	111,0	114,1	117,6	121,3	124,2	126,1
	вес	16,85	17,51	18,76	20,61	22,68	25,50	27,59
7,0 лет	рост	111,8	113,6	116,8	120,6	124,4	127,6	129,5
	вес	17,71	18,39	19,78	21,84	24,16	27,39	29,68
8,0 лет	рост	116,9	118,7	122,2	126,4	130,6	134,2	136,2
	вес	19,62	20,45	22,26	22,84	27,88	32,04	34,71
9,0 лет	рост	122,1	123,9	127,7	132,2	136,7	140,7	142,9
	вес	21,82	22,92	25,27	28,46	32,44	37,60	40,64

Продолжение табл. 24

Возраст, мес		Центили						
		5	10	25	50	75	90	95
10,0 лет	рост	127,5	129,5	133,6	138,3	142,9	147,2	149,5
	вес	24,36	25,76	28,71	32,55	37,53	43,70	47,17
11,0 лет	рост	133,5	135,6	140,0	144,8	149,3	153,7	156,2
	вес	27,74	28,97	32,49	36,95	42,84	49,96	54,0
12,0 лет	рост							
	вес	30,52	32,53	36,52	41,53	48,07	55,99	60,81
13,0 лет	рост	145,2	148,0	152,6	157,1	161,3	165,3	168,1
	вес	34,14	36,35	40,65	46,10	52,91	61,45	67,30
14,0 лет	рост	148,7	151,5	155,9	160,4	164,6	168,7	171,3
	вес	37,76	40,11	44,54	50,28	57,09	66,04	73,08

Примечание 1. В отличие от распространенных центильных шкал с крайними значениями от 3 до 97 центилей в данной таблице диапазон нормальных вариаций несколько сужен и представлен 5 и 95 центилями. Но и в этом случае показатели физического развития ребенка менее 10 центилей и более 90-й центили должны вызывать тревогу у врача.

Примечание 2. В соответствии с требованиями международной номенклатуры единиц СИ следовало бы использовать термины «масса тела» и «длина тела». Однако в практической педиатрии вполне допустимы термины «рост» и «вес» ребенка. Масса тела определяется на весах, а не на массометрах, так же как и рост фиксируется ростомером.

6. Моторное и нервно-психическое развитие детей

Таблица 25

Показатели моторного развития детей раннего возраста, (данные Н.М. Щелованова, 1972, В.А. Таболина и М.А. Фадеевой, 1992, Н.А. Доскина и соавт., 1992)

Возраст	Движения, статика	Общение и навыки	Речь — понимание и становление
Первый год жизни (1 мес—12 мес)			
1 мес	Вздрагивает при резком звуке	Первая улыбка	Кричит. Начинает прислушиваться к голосу взрослого
2 мес	Удерживает головку	Зрительное сосредоточение на лицах. Улыбка при виде матери	Издает неопределенные гласные звуки.
3 мес	Поворачивает головку в направлении звука	Сосредоточение на лице говорящего, на игрушке	Издает неопределенные сочетания звуков
4 мес	Приподнимается на животе, опираясь на локти	Проявляет радость — «комплекс оживления», смеется	Начинает гулить
5 мес	Переворачивается со спины на живот	Узнает близких и чужих людей. Ест с ложки густую пищу. Держит в руках бутылочку	Различает интонации голоса взрослого. Подолгу и певуче гулит

Продолжение табл. 25

Возраст	Движения, статика	Общение и навыки	Речь — понимание и становление
6 мес	Сидит без поддержки, переворачивается с живота на спину.	Может пить из блюдца.	Произносит отдельные слоги без смыслового значения
7 мес	Хорошо ползает.	Долго занимается игрушками.	Лепечет.
8 мес	Встает, держась за опору.	Выполняет некоторые действия (ладушки). Ест корочку хлеба.	Начинает произносить «мама, папа».
9 мес.	Делает шаги с поддержкой за руки.	Плясовые движения под музыку. Учится пить из чашки.	Откликается на свое имя. Реагирует на вопрос «где?».
10 мес	Стоит 2—3 секунды. Хорошо ползает.	Выполняет действия с предметами по просьбе взрослых (открывание, закрывание и т.п.)	Реагирует на слово «дай».
11 мес	Стоит самостоятельно, делает первые шаги.	Накладывает кубики, снимает и одевает кольца.	Знает 2—3 слова из 2 слогов.
12 мес.	Ходит без опоры.	Узнает близких по фотографии. Пьет из чашки самостоятельно.	Понимает значение слова «нельзя». Произносит до 10 облегченных слов. Знает названия нескольких предметов.
Второй год жизни (13—24 мес.)			
1 год 1 мес — 1 год 3 мес	Ходит длительно, присаживается, наклоняется, пятится.	Пользуется ложкой (при густой пище). Активно играет. Собирает пирамиду.	Произносит облегченные сокращенные слова.
1 год 4 мес — 1 год 6 мес	Легко подражает новым действиям. Перешагивает через палку.	Знает место хранения игрушек, одежды. Ест ложкой жидкую пищу.	Наряду с облегченными появляются правильные слова.
1 год 7 мес — 1 год 9 мес	Частично снимает одежду (трусы, ботинки, шапку). Нанизывает кольца на пирамиду по величине.	Приучается к горшку.	Облегченные слова заменяет правильными. Знает около 20 слов.
1 год 10 мес — 2 года	Частично одевает одежду. Бегает, прыгает.	Любит развлечения на детской площадке.	Начинает употреблять местоимения и прилагательные. Знает около 50 слов.
Третий год жизни			
2 года 2 мес — 2 года 4 мес	Перешагивает через приподнятую палку. Учится координации движений пальцев, кистей рук	В игре объединяется с другими детьми. Моет, вытирает руки.	Предложения становятся многословными, но не совсем правильными.
2 года 6 мес	Шагает вверх по лестнице. Может танцевать под музыку.	Самостоятельно одевается, но не застегивается. Согласовывает действия с другими детьми.	Использует сложные придаточные предложения.
2 года 7 мес — 2 года 9 мес	Может учиться ездить на трехколесном велосипеде. Держит карандаш, рисует простые фигуры, лепит. Может застегиваться, завязывать шнурки.	Благодарит после еды. Активно участвует в играх с детьми.	Правильно произносит все звуки, кроме «р», «л», шипящих. Задает вопросы «где?», «куда?».
3 года	Закрепляются все достигнутые действия	Ест аккуратно. Просится в туалет.	Называет свое имя, фамилию, пол. Знает 250 слов.

Таблица 26

Нервно-психическое развитие детей 4—6 лет (Ю.А. Якунин, 1995 с изменениями)

Возраст, годы	Функции, поведение	Показатели развития
4	Моторика	Подпрыгивает на двух ногах на месте и продвигаясь вперед. Спускается по лестнице, ставя ноги через ступеньку. Ловит брошенный мяч. Расстегивает пуговицы, завязывает шнурки, умеет пользоваться карандашом, забной щеткой.
	Мышление и речь	Умеет группировать предметы по классам (одежда, посуда, животные и др.). Использует прошедшее время глаголов, наречия.
	Внимание и память	Внимателен. Запоминает стихи, соответствующие возрасту - быстро или медленно после повторения.
	Социальные контакты	Кооперируется в игры с другими детьми, соблюдая правила и не ссорясь.
5	Моторика	Умеет прыгать на одной ноге на месте и продвигаясь вперед, ходить на носках. Ловит предметы кистями рук, бросает движением кисти и ротацией туловища.
	Мышление и речь	Умеет составлять рассказ по картинке. Отличает сказки от реальных историй. Речь плавная, разборчивая (у части детей сохраняется неправильная артикуляция некоторых звуков). Знает название улицы, номера дома, указывает свои имя, фамилию, возраст.
	Внимание и память	Рисует человечка из 5—6 деталей по памяти. Считает до пяти.
	Социальные контакты	Активно играет с другими детьми.
6	Моторика	Может ездить на двухколесном велосипеде.
	Речь	Овладевает грамматическим строем разговорного языка.
	Социальные контакты	У большинства детей имеется готовность к коллективному обучению.

Таблица 27

Вариации сроков развития статики и двигательных функций в течение 1-го года жизни (модификация данных Денверской шкалы развития, 1990)

Процент детей	50%	75%	90%
Навыки движения	возраст, мес		
Держит головку вертикально	2	2,5	3

Продолжение табл. 27

Лежа на животе поднимает голову	2	2,5	3,5
Поворачивается на бок и переворачивается	2,5	3,5	4,5
Лежа на животе, поднимает голову и плечи с опорой на локти или ладони	3	3,5	4,5
Сидит самостоятельно 30 сек и более	5,5	6	7
Хорошо ползает на четвереньках	7	10	11
Стоит, держась за опору	7	9	10
Садится из положения лежа	8	9,5	11
Стоит без поддержки 10 сек	10	11	12

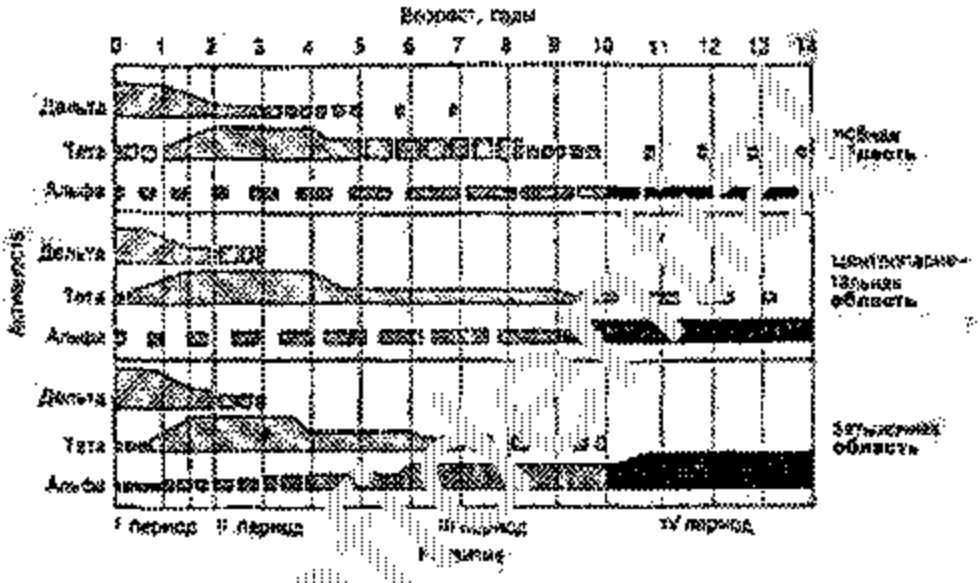


Рис. 2. Возрастные изменения основных ритмов в лобной, центропариетальной и затылочной областях.

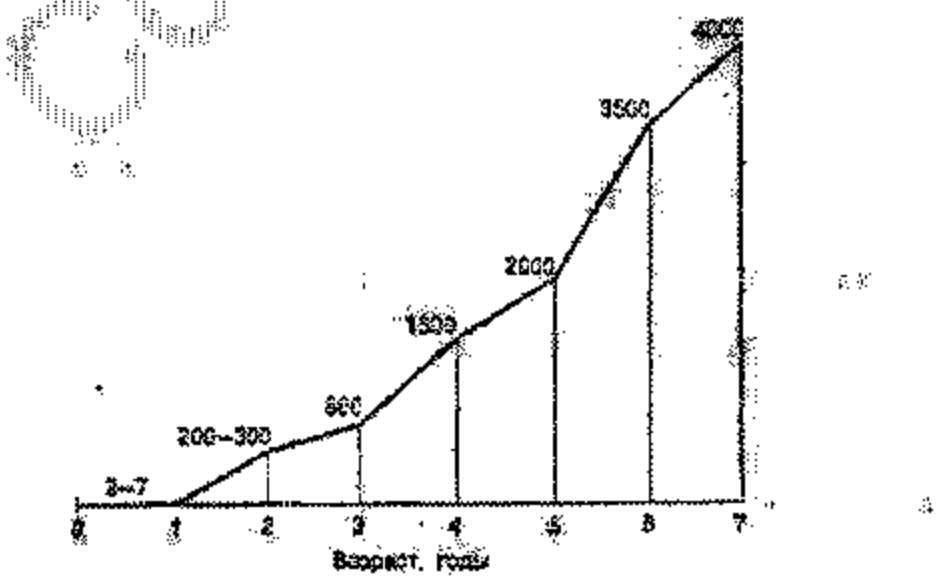


Рис. 3. Словарный запас ребенка.

По оси абсцисс — возраст, годы; по оси ординат — словарный запас.



Рис. 4. Последовательность формирования интонации.

Таблица 28

Уровень интеллекта по коэффициенту умственных способностей (IQ)
(Цит. по Р. А. Полин, М.Ф. Дитман)

130 и выше	очень высокий
120—129	высокий
110—119	выше среднего
90—109	средний
80—89	ниже среднего
70—79	пограничный
50—69	легкая степень отставания умственного развития
35—49	средняя степень отставания умственного развития
20—34	тяжелая степень отставания умственного развития
менее 20	глубокое отставание умственного развития

Таблица 29

Сроки прорезывания молочных и постоянных зубов

Зубы	Возраст детей							
	Резцы средние	Резцы боковые	Клыки	Премоляры первые	Премоляры вторые	Моляры первые	Моляры вторые	Зубы мудрости
Молочные								
нижние	6—8 мес	10—12 мес	18—20 мес	13—15 мес	22—24 мес	—	—	—
верхние	8—9 мес	9—11 мес	17—19 мес	12—14 мес	21—23 мес	—	—	—
Постоянные								
нижние	5,5—8 лет	9—12,5 лет	9,5—15 лет	9—12,5	9,5—15 лет	5—7,5 лет	10—14 лет	18—25 лет
верхние	6—10 лет	8,5—14 лет	9—14 лет	10—14 лет	9—14 лет	5—8 лет	10,5—14,5 лет	18—25 лет

Примечание. Формула исчисления количества молочных зубов: n — 4, где n — число месяцев жизни ребенка.

Таблица 30

Масса головного мозга и его главных отделов

Возраст	Головной мозг		Большие полушария				Мозжечок		Мозговой ствол	
	г	%	левое		правое		г	%	г	%
			г	%	г	%				
Мальчики										
9 дней	421	100	197	46,80	192	45,60	26,00	6,20	6,00	1,43
3 нед	485	100	220	45,36	222	45,80	33,50	6,90	99,00	1,85
2,5 мес	610	100	270	44,20	268	43,90	59,00	9,68	13,00	2,15
6 мес	785	100	—	—	—	—	70,00	8,92	13,50	1,72
12 мес	1000	100	420	42,00	425	42,50	89,00	8,90	15,00	1,50
2,5 года	1005	100	432	43,00	436	43,40	118,00	11,80	18,50	1,84
4 года	1168	100	500	42,80	505	42,80	140,50	12,20	22,50	1,92
7 лет	1282	100	—	—	—	—	138,00	10,80	77,00	—
12 лет	1405	100	—	—	—	—	142,00	10,10	—	—
16 лет	1430	100	—	—	—	—	152,00	10,30	—	—
Девочки										
13 дней	355	100	164	46,20	[illegible]	46,5	19,50	5,50	6,50	1,80
3 нед	492	100	226	45,90	[illegible]24	45,30	33,50	6,80	8,50	1,70
2,5 мес	495	100	222	45,0	22[illegible]	45,00	37,00	7,50	10,00	2,00
6 мес	661	100	290	44,00	287	43,40	69,00	10,40	13,00	1,97
12 мес	908	100	406	44,70	404	44,50	85,00	9,37	13,00	1,43
2,5 года	1023	100	4[illegible]0	44,00	444	43,40	112,50	11,00	16,50	1,60
4 года	1080	100	4[illegible]	43,80	467	43,20	120,00	11,10	19,50	1,80
7 лет	1262	100	—	—	—	—	132,00	10,46	—	—
12 лет	1370	100	—	—	—	—	150,00	10,95	—	—
16 лет	1450	100	—	—	—	—	150,00	10,45	—	—

Таблица 31

Субклассы иммуноглобулина G в сыворотке крови, г/л (Miles J., Riches P., 1994)

Возраст	IG_1 г/л	IG_2 г/л	IG_3 г/л	IG_4 г/л
Пуповинная кровь недоношенных	3,4—9,7	0,7—1,7	0,2—0,5	0,2—0,7
Новорожденные	5,8—13,7	0,6—5,2	0,2—1,2	0,2—1,0
5 лет	5,6—12,7	0,4—4,4	0,3—1,0	0,1—0,8
6 лет	6,2—11,3	0,5—4,0	0,3—0,8	0,2—0,9
7 лет	5,4—10,5	0,9—3,5	0,3—1,1	0,2—1,1
8 лет	5,6—10,5	0,7—4,5	0,2—1,1	0,1—0,8

Продолжение табл. 31

Возраст	IG_1 г/л	IG_2 г/л	IG_3 г/л	IG_4 г/л
9 лет	3,9—11,4	0,7—4,7	0,4—1,2	0,2—1,0
10 лет	4,4—10,8	0,6—4,0	0,3—1,2	0,1—0,9
11 лет	6,4—10,9	0,9—4,8	0,3—0,9	0,2—1,0
12 лет	6,0—11,5	0,9—4,8	0,4—1,0	0,2—0,9
13 лет	6,1—11,5	0,9—7,9	0,2—1,1	0,1—0,8
Взрослые	4,8—9,5	1,1—6,9	0,3—0,8	0,2—1,1

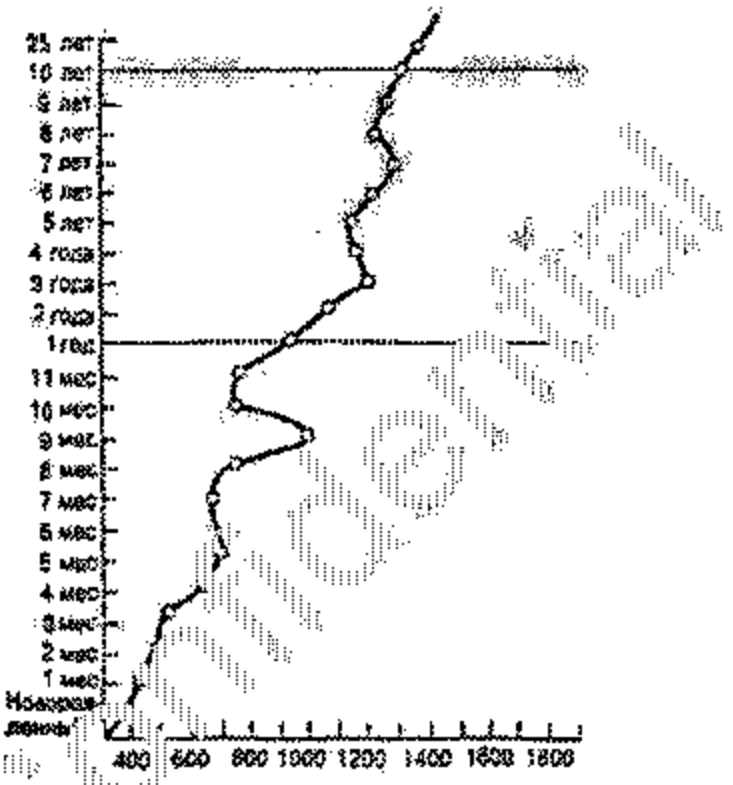


Рис. 5. Изменение объема головного мозга человека в онтогенезе.

По оси абсцисс — масса, г; по оси ординат — возраст.

Таблица 32

Содержание иммуноглобулинов Е в сыворотке (плазме) крови МЕ/мл; 1 МЕ эквивалентна 2,4 нанограммам/мл IgE. (Тиц Н., У., 1981)

Бумажный радиоиммуносорбентный тест (PRIST)	
Пуповинная кровь	0,1—1,5
6 нед	0,1—2,8
6 мес	0,9—28,0
1 год	1,1—10,2
4 года	2,4—34,7
10 лет	0,3—215,0
14 лет	1,9—159,0

Продолжение табл. 32

Данные РИА (радиоиммуноанализ — RIA)		
Дети 0—2 года	1—222 МЕ/мл	медиана — 18 МЕ/мл
Дети старше 2-х лет	5—620 МЕ/мл	медиана — 55 МЕ/мл

Таблица 33

Среднее содержание секреторного IgA (sIgA) в слюне детей (иммуноферментный метод Dakopiatts), мг/л (Manzke H. et al., 1991)

Новорожденные	16,7
1 мес—12 мес	59,2
1 год—2 года	110,2
2 года— 3 года	149,2
3 года—4 года	185,5
4 года—5 лет	159,0
5 лет—13 лет	175,3

Таблица 34

Показатели фагоцитоза у здоровых детей первых 3-х лет жизни (И.И. Абабий, 1986)

Показатель фагоцитоза	1-й год жизни	1—3 года
Фагоцитарное число, % (ФЧ)	63,7 ±1,9	68,5 ±1,6
Фагоцитарный индекс (ФИ)	4,2 ±0,2	4,9 ±0,4
Индекс завершенности фагоцитоза НСТ-тест (ИЗФ)	1,9 ±0,5	1,8 ±0,4

Примечание: 1) ФЧ — % клеток, участвующих в фагоцитозе;
ФИ — количество микробных тел, поглощенных клеткой;
ИЗФ — оценивается по переваривающей способности фагоцитирующих клеток по отношению к культуре стафилококка. ИЗФ высчитывается по формуле:

$$\text{ИЗФ} = \frac{(\text{через 30: ФЧ через 120})}{2} + \frac{(\text{ФИ через 30: ФИ через 120})}{2};$$

2) ИЗФ в норме больше единицы,
НСТ-тест — тест с нитросиним тетразолием.

Таблица 35

Показатели гуморального или В-звена иммунной системы в крови здоровых лиц (M±m) (Е.И. Соколов, 1988)

Возраст	Количество В-лимфоцитов	
	%	10^3кл/мкл
1—12 мес	22± 3	1,0 ±0,2
1—2 года	22 ±3	0,8± 0,15
3—5 лет	23 ±2,5	0,8 ±0,2
6—11 лет	19± 3,5	0,5± 0,2
12—14 лет	22± 2,5	0,5 ±0,06
Взрослые	23 ±1,8	0,4 ±0,08

Таблица 36

Субпопуляции Т-лимфоцитов в периферической крови детей от рождения до 14 лет по данным проточной цитофлуометрии (в % от числа лимфоцитов) (Remy B.G. Thoenes, U. Wahl, 1991)

А. Возраст детей до 3-х лет				
Субпопуляции	2 нед—12 мес		13 мес—36 мес	
	медиана	ранги	медиана	ранги
CD 3 (Т-лимф.)	65	60—67	61	58—63
CD 3 + HLA DR	12	6—15	10	8—12
CD 8 (Т-супр.)	22	16—30	26	19—28
CD 4 (Т-хелп.)	41	33—45	36	32—38
Индекс CD4 : CD8	1,8	1,3—3,4	1,4	1,2—1,6
Б. Возраст детей 3 года — 14 лет				
Субпопуляции	3 года — 7 лет		[illegible] — 14 лет	
	медиана	ранги	[illegible]едиана	ранги
CD 3	63	60—67	[illegible]3	81—64
CD 3 + HLA DR	10	9—12	8	6—11
CD 8	24	22—27	27	23—29
CD 4	31	[illegible]	34	30—36
CD 4: CD 8	1,2	[illegible]1—[illegible]4	1,2	1,1—1,5

Таблица 37

Содержание основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови детей различного возраста (Ellis E.F. Robbins J.B. 1978) , полуколичественный метод радиальной иммунодиффузии Манчини, мг/100 мл (M± ст. откл.)

Возраст	IgG	IgA	IgM
Пуповинная кровь	1086 ±290	2 ±2	14± 6
1—3 мес	512 ±152	16 ±10	28 ±14
4—6 мес	520 ±180	22 ±10	36 ±18
7—12 мес	742± 226	54 ±17	76 ±27
13—24 мес	945± 270	67 ±19	88± 36
3—5 лет	1150 ±244	126 ±31	87± 24
6—8 лет	1187 ±289	147 ±35	108 ±37
9—11 лет	1217 ±261	146 ±38	104± 46
12—16 лет	1248 ±221	168 ±54	96± 31

Примечание. При оценке иммунологического статуса ребенка целесообразно относить к нормальным вариациям, регистрируемым в пределах одного стандартного отклонения от средней величины, но не двух стандартных отклонений, как это рекомендуется в современных руководствах. При значительном разбросе данных в числе нормальных окажутся такие значения, которые могут свидетельствовать о наличии у детей иммунной недостаточности, иммунодиатезов и пограничных состояний.

Таблица 38

Факторы свертывания крови

Фактор I	Фибриноген
Фактор II	Протромбин
Фактор III	Тромбопластин
Фактор IV	Кальций
Фактор V	Проакцелерин
Фактор VI	Исключен
Фактор VII	Проконвертин
Фактор VIII	Антигемофильный глобулин
Фактор IX	Плазматический компонент тромбопластина (Кристмаса фактор)
Фактор X	Фактор Стюарта-Прауэра
Фактор XI	Плазматический предшественник тромбопластина
Фактор XII	Фактор Хагемана
Фактор XIII	Фибрин-стабилизирующий фактор. Пр[illegible]н. Фактор Виллебранда. Фосфолипиды тромбоцитов.

Таблица 39

Средние значения величины артериального давления у детей (M ±ст. откл.) (A. Nadas, 1[illegible])

Возраст	Максимальное		Минимальное	
	КПа	мм рт. ст	кПа	мм рт. ст.
Новорожденный	10,0 ± 2,1	80 ±16	6,1± 2,1	46 ±16
6 мес	11,8 ±3,8	8[illegible]± 29	8,0 ±1,3	60± 10
1 год	12,8±4,0	96 ±30	8,8± 3,3	66 ±25
2 года	1[illegible]2±[illegible]3	99± 25	8,5± 3,3	64 ±25
4 года	13,2 ±[illegible]7	99± 20	8,6±2,7	65 ±20
6 лет	12,5± [illegible],9	94 ±14	7,3 ±1,2	55 ±9
8 лет	13,5± 2,0	102 ±15	7,4 ±1,1	56± 8
10 лет	14,2 ±2,1	107±16	7,6 ±1,2	57± 9
12 лет	15,1± 2,4	114 ±18	7,8 ±1,3	59 ±10
14 лет	15,7± 2,5	118 ±19	8,0 ±1,3	60 ±10

Примечание. По международной системе единиц СИ уровень артериального давления выражается в килопаскалях (кПа): 1 мм рт. ст. равняется 0,133 кПа.

Таблица 40

Трийодтиронин (Т3) и общий тироксин (Т4) в сыворотке крови (Н.У.Тиц, 1997)

Возраст	Трийодтиронин Т3		Тироксин Т4	
	нг/100 мл	нмоль/л	мкг/100мл	нмоль/л
Пуповинная кровь	5—141	0,08—2,17	7,4—13,0	95—168

Продолжение табл. 40

Возраст	Трийодтиронин Т3		Тироксин Т4	
	нг/100 мл	нмоль/л	мкг/100мл	нмоль/л
1—3 дня	100—740	1,54—11,40	11,8—22,6	152—252
1—11 мес	105—245	1,62—3,77	7,8—16,5	101—213
1—5 лет	105—269	1,62—4,14	7,3—15,0	94—194
6—10 лет	94—241	1,45—3,71	6,4—13,3	83—172
11—15 лет	82—213	1,26—3,28	5,6—11,7	72—151
16—20 лет	80—210	1,23—3,23	4,6—10,5	59—135
Беременные	116—241	1,79—3,80	9,1—14,0	117—181

Таблица 41

Содержание тиреотропного гормона в крови

Возраст	мкЕ/мл х 1,0	мЕ/л
Дети		
Недоношенные		
28—36 нед развития	0,7—27	0,7—27
1—4 день	1,0—39	1,0—39
2—20 нед	1,7—9,1	1,7—9,1
5 мес — 20 лет	0,7—6,4	0,7—6,4
Взрослые		
21—54 лет	0,4—4,2	0,4—4,2
55—87 лет	0,5—8,9	0,5—8,9
Беременность		
Первый триместр	0,3—4,5	0,3—4,5
Второй триместр	0,5—4,6	0,5—4,6
Третий триместр	0,8—5,2	0,8—5,2

Таблица 42

Некоторые количественные показатели мочи у взрослых и детей (М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев, 1989)

Показатель	Взрослые	Дети (3—14 лет)
Аммоний	30—50 ммоль/л	36—46 ммоль/сут
Кальций	2,5—6 ммоль/л	1,5—4,0 ммоль/сут
Сульфат	15—23 ммоль/л	
Хлориды	50—130 ммоль/л	
Натрий	50—130 ммоль/л	62—100 ммоль/сут
Креатинин	6—120 ммоль/л	2,5—15 ммоль/сут
Фосфаты	20—40 ммоль/л	19—32 ммоль/сут

Продолжение табл. 42

Показатель	Взрослые	Дети (3—14 лет)
Глюкоза	– 0	суточная экскреция не превышает 15—30 мг
Белок	– 0	суточная экскреция в норме не должна превышать 150 мг
Магний	1—9 ммоль/л	
Калий	20—70 ммоль/л	36—46 ммоль/сут
Органические кислоты	10—25 ммоль/л	
Лимонная кислота	0,5—0,7 ммоль/л	
Молочная кислота	1—7 ммоль/л	
Мочевая кислота	0,5—0,6 ммоль/л	0,6—6,0 ммоль/сут
Осмолярность	500—800 мосм/кг H_2O	800—1300
	у здоровых людей любого возраста в зависимости от водного режима может быть ниже 100 и достигать 140 мосм/кг H_2O	
Удельный вес	1,001—1,030	1,001—1,030
pH	4,4—7,0	5,0—7,0
Титруемые кислоты	10—40 ммоль/л	48—62 ммоль/сут

Таблица 43

Содержание азота мочевины в плазме (сыворотке) крови (G. Lo[illegible]ite[illegible]h et al. 1988)

Возраст	мг/100 мл	ммоль/л
1—3 года	5—17	1,8—6,0
4—6 лет	7—17	2,5—6,0
7—9 лет	7—17	2,5—6,0
10—11 лет	7—17	2,5—6,0
12—13 лет	7—17	2,5—6,0
14—15 лет	8—21	2,9—7,5
16—19 лет	8—21	2,9—7,5

Таблица 44

Экскреция мочевой кислоты с мочой (W. Plenert, W. Heine, 1969)

Возраст	мг/кг массы тела	Азот мочевой кислоты	% от экскреции общего азота
Новорожденные на:			
1—3 сутки	—	4,8—5,4	—
3 мес	28,3	9,4	4,9
3—6 мес	25,6	8,4	2,8

Продолжение табл. 44

Возраст	мг/кг массы тела	Азот мочевой кислоты	% от экскреции общего азота
6—9 мес	24,5	8,2	2,4
9—12 мес	24,7	8,1	2,6
Взрослые	8,7	2,9	14

Таблица 45

Экскреция аминоазота с мочой, мг/кг/сутки

2—12 лет	1,5—4,0
Взрослые	1,4—4,3
Предельные значения для всех возрастов	6,0—7,0

Примечание: приведенные предельные значения мочевой экскреции аминоазота необходимы для выявления общей гипераминоацидурии почечного и непочечного генеза. При селективной гипераминоацидурии (повышенное выведение одной-двух аминокислот) почечная экскреция общего аминоазота может быть в пределах нормальных значений. Селективная гипераминоацидурия обнаруживается методами хроматографии или высоковольтного электрофореза.

Таблица 46

Перечень медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок

Вакцина	Противопоказания
Все вакцины	Сильная реакция или осложнение на предыдущую дозу*.
Все живые вакцины	Иммунодефицитное состояние (первичное), иммуносупрессия, злокачественные новообразования, беременность.
БЦЖ-вакцина	Вес ребенка менее 2000 г, келлоидный рубец после предыдущей дозы.
ОПВ (оральная полиомиелитная вакцина)	Абсолютных противопоказаний нет.
АКДС	Прогрессирующее заболевание нервной системы, афебрильные судороги в анамнезе (вместо АКДС вводят АДС).
АДС, АДСМ	Абсолютных противопоказаний нет.
ЖКВ (живая коревая вакцина)	Тяжелые реакции на аминогликозиды
ЖПВ (живая паротитная вакцина)	Анафилактические реакции на яичный белок.
Вакцина против краснухи или тривакцина (корь, паротит, краснуха)	

Примечания: 1.Плановая вакцинация откладывается до окончания острых проявлений заболевания и обострения хронических заболеваний. При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и др. прививки проводятся сразу же после нормализации температуры.

*– Сильной реакцией является наличие температуры выше 40 ° С, в месте введения вакцины — отек, гиперемия 8 см в диаметре, реакция анафилактического шока.

Таблица 47

Рекомендованные сроки активной иммунизации здоровых детей по календарю прививок США

Рекомендованный возраст	Иммунизация	Комментарий
С рождения	Hep B-1	может быть введена через 2 месяца и позже по схеме 0,1,6 мес
1 месяц	Hep B-2	
2 месяца	DTP, OP,H	может быть введена через 2 недели после рождения в районах высокой эндемичности или во время эпидемии
4 месяца	DTP, OP,H	2-х месячный перерыв необходимо сделать для OP, чтобы избежать интерференции от предыдущей дозы
6 месяцев	DTP, H, Hep B-3	третья доза OP не показана в США, но желательна в географических районах, эндемичных по полиомиелиту
15 месяцев	корь, паротит, краснуха (MMP), ветряная оспа	MMP предпочтительнее, чем индивидуальные вакцины, туберкулиновая проба может быть сделана при том же посещении
18 месяцев	DTP, OP, H	
4—6 лет	DTP, OP	Перед или при поступлении в школу
11—12 лет	T, MMP	T повторять каждые 10 лет

Примечание. DTP — дифтерийный и столбнячный анатоксины с коклюшной вакциной (аналог АКДС);
OP — оральная полиомиелитная вакцина, содержащая ослабленный полиовирус типов 1, 2 и 3;
MMP — живые коревой, паротитный и краснушный вирусы в комбинированной вакцине;
H — гемофилюс — дифтерийный анатоксин конъюгат-вакцина;
T — столбнячный анатоксин (полная доза) и дифтерийный анатоксин (уменьшенная доза) для применения у взрослых.

Таблица 48

Балльная оценка по шкале Апгар

Признаки	Балльная оценка			Минуты после рождения			
	0	1	2	1	5	10	20
Сердцебиение	отсутствует	менее 100 в мин	свыше 100 в мин				
Дыхание	отсутствует	отдельные судорожные вдохи	регулярное, спокойное				
Мышечный тонус	атония	полусогнутые руки и ноги (поза «лягушки»)	физиологическая поза новорожденного				
Рефлекторная раздражимость (глоточный рефлекс)	отсутствует	легкая гримаса	крик, чихание, кашель				

Продолжение табл. 48

Признаки	Балльная оценка			Минуты после рождения			
	0	1	2	1	5	10	20
Цвет кожи	общая бледность или общий цианоз	цианоз рук, ног, лица, розовое туловище	весь ребенок розовый				

Оценка состояния новорожденных детей производится на 1- 5 минутах по шкале Апгар и шкале Сильвермана.

Оценка в баллах, поставленная в первую минуту после рождения, является показателем активного состояния. Сумма баллов 0—2 указывает на тяжелую асфиксию, 3—6 баллов — на среднетяжелую асфиксию, 7 баллов — на умеренную асфиксию. Балльная оценка через 5 мин и более (10, 20 мин) имеет прогностическое значение, чем она ниже, тем больше вероятность тяжелого исхода и тяжесть стойкого повреждения ЦНС.

Риск церебральных нарушений и формирования в последующем церебрального паралича особенно велик, если на 5 минуте после рождения оценка по шкале Апгар менее 3. Если же оценка остается низкой и после 5 минут, то риск увеличивается. По статистике 5—10% новорожденных с оценкой от 0 до 3 умирают на первой минуте жизни. Риск достигает 53%, если такая низкая оценка сохраняется в течение 20 мин. Среди выживших доношенных новорожденных с оценкой от 0 до 3 на 5-й минуте вероятность ДЦП равна 1%, на 15 мин — 9%. При сохранении этого состояния до 20 мин частота ДЦП достигает 57%.

7. Психометрические тесты

Эти тесты рассчитаны на оценку большой и малой моторики, слуха и речи, зрения, исполнительскую деятельность, личностную и социальную характеристику. Их использование наиболее плодотворно при катамнестических исследованиях детей в возрасте 3—8 лет.

Среди тестов развития используются:

- Шкала DQ (Development Quotient) и шкала IQ (Intelligence Quotient).
- Тест Бейли (1969), получивший наибольшее признание и хорошо стандартизированный.
- Шкала развития Денвера (1968), используемая в целях скринирования.
- Шкала Гриффитса (1970)
- Шкала МакКарти (1972)

  } *позволяющие выявлять детали развития.*
- Шкала Stanford Binet (1961), интеллектуальный тест с вербальным акцентом, не употребляемые у детей с нарушениями речи.
- Тест Гизелла (1969)
- Тест Шеридана (1973)

  } *используемые для оценки умственно отсталых детей.*
- Тест Векслера (1974) — оценивает вербальный и исполнительный интеллект.
- Тест Рейнелла — оценивает вербальную понятливость и экспрессивную речь.