

14. Служба сопровождения ребенка и семьи: инновационный опыт: метод. сборник / под ред. В.М. Соколова. — Владимир: Изд-во «Транзит-ИКС», 2010. — 132 с.
15. Шеффер, Ч. Игровая семейная психотерапия / Ч. Шеффер, Л. Кэри. — СПб.: Питер, 2001. — 384 с.
16. Ярская-Смирнова, Е.Р. Семья нетипичного ребенка. Социокультурные аспекты / Е.Р. Ярская-Смирнова. — Саратов: СГУ, 1996. — 264 с.
17. Hornby, G. Counseling in child disability: skills for working with parents / G. Hornby. — London: Chapman&Hall, 1994.
18. Marshak, L.E. Counseling person with disabilities: theoretical and clinical perspectives / L.E. Marshak, M. Seligman. — Austin, TX: Pro-Ed., 1993.
19. Sprache, Kommunikation und soziale Entwicklung – Frühe Diagnostic und Therapie. — Stuttgart, Klett-Cotta, 2012. — S.260.
7. Korel'skaya, N.G. Osobennaya sem'ya — osobyi rebenok / N.G. Korel'skaya. — M.: Sovetskii sport, 2003. — 232 s.
8. Krauze, M.P. Deti s narusheniyami razvitiya: psihologicheskaya pomoshch' roditelyam / M.P. Krauze. — M.: Akademiya, 2006. — 208 s.
9. Mamaichuk, I.I. Psihologicheskaya pomoshch' detyam s problemami v razvitiu / I.I. Mamaichuk. — SPb.: Rech', 2008. — 224 s.
10. Nikishina, V.B. Sistemnyi podhod kak osnovanie postroeniya strategii psihoreabilitacionnoi raboty s det'mi s narusheniyami v razvitiu / V.B. Nikishina // Mir psihologii. — 2004. — № 2. — S.271—277.
11. Olifirovich, N.I. Terapiya semeinyh sistem / N.I. Olifirovich, T.F. Velenta, T.A. Zinkevich-Kuzemkina. — SPb.: Rech', 2012. — 570 s.
12. Seligman, M. Obychnye sem'i, osobyie deti. Sistemnyi podhod k pomoschi detyam s narusheniyami v razvitiu / M. Seligman, R. Darling. — 2-e izd. — M.: Terevinf, 2009. — 368 s.
13. Sluzhba rannego vmeshatel'stva: metod. rekomendacii dlya prakticheskoi raboty s det'mi v sluzhbe rannei pomoschi / L.V. Blohina, S.V. Kalinina, N.V. Morozova [i dr.]. — M.: Nacional'nyi fond zaschity detei ot zhestokogo obrascheniya, 2007. — 200 s.
14. Sluzhba soprovozhdeniya rebenka i sem'i: innovacionnyi opyt: metod. sbornik / pod red. V.M. Sokolova. — Vladimir: Izd-vo «Tranzit-ИКС», 2010. — 132 s.
15. Sheffer, Ch. Igrovaya semeinaya psihoterapiya / Ch. Sheffer, L. Keri. — SPb.: Piter, 2001. — 384 s.
16. Yarskaya-Smirnova, E.R. Sem'ya netipichnogo rebenka. Sociokul'turnye aspekty / E.R. Yarskaya-Smirnova. — Saratov: SGU, 1996. — 264 s.
17. Hornby, G. Counseling in child disability: skills for working with parents / G. Hornby. — London: Chapman&Hall, 1994.
18. Marshak, L.E. Counseling person with disabilities: theoretical and clinical perspectives / L.E. Marshak, M. Seligman. — Austin, TX: Pro-Ed., 1993.
19. Sprache, Kommunikation und soziale Entwicklung – Frühe Diagnostic und Therapie. — Stuttgart, Klett-Cotta, 2012. — S.260.

REFERENCES

1. Bor'eson, B. Rannie otnosheniya i razvitie rebenka / B. Bor'eson, S. Britten, S.V. Dovbnaya [i dr.]. — SPb.: Piter, 2009. — 160 s.
2. Braun, D. Teoriya i praktika semeinoi psihoterapii / D. Braun, D. Kristensen. — SPb.: Piter, 2001. — 351 s.
3. Varga, A.YA. Vvedenie v sistemnyuyu semeinuyu psihoterapiyu / A.YA. Varga. — M.: Kogito Centr, 2011. — 182 s.
4. Dubovich, E.G. Problemy konsul'tirovaniya roditel'ei s retinopatiei nedonoschennyh / E.G. Dubovich, N.V. Polunina // Praktika pediatrii. — 2011. — (<http://medi.ru/doc/j01110312.htm>).
5. Dubovich, E.G. Rol' psihologicheskogo sostoyaniya roditel'ei v effektivnosti mediko-social'noi reabilitacii nedonoschennogo rebenka s tyazhelymi formami retinopatii / E.G. Dubovich, N.V. Polunina, E.S. Keshishyan, E.S. Saharova // Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. — 2012. — T. 57, № 1. — S.104—108.
6. Ivanov, E.S. CHto takoe umstvennaya otstalost': rukovodstvo dlya roditel'ei / E.S. Ivanov, D.N. Isaev. — SPb.: Institut special'noi pedagogiki i psihologii, 2000. — 20 s.

© Л.К. Каримова, Д.Д. Гайнетдинова, 2013

УДК 616.831-005.4-053.31

ФАКТОРЫ РИСКА НЕОНАТАЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

ЛЕЙСАН КАМИЛЕВНА КАРИМОВА, врач-невролог Консультативной поликлиники № 4 при ГАУЗ «Детская городская больница № 8», Казань

ДИНА ДАМИРОВНА ГАЙНЕТДИНОВА, докт. мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, e-mail: anetdina@mail.ru

Реферат. Неонатальный ишемический инсульт все чаще рассматривают как распространенную причину неврологических нарушений у детей раннего возраста, однако его этиология остается малоизученной, несмотря на выявления разнообразных факторов риска как со стороны матери, так и со стороны плода. К факторам риска неонатального ишемического инсульта относят генетические нарушения, протромботические состояния, повышение уровня липопротеина А, наличие антикардиолипидных антител и др. Наличие нескольких факторов риска повышает вероятность возникновения неонатального инсульта. Прогностические модели и меры профилактики в настоящее время остаются неразработанными. Необходимо проведение масштабных когортных исследований для дальнейшего прояснения этиологии и многофакторного патогенеза неонатального ишемического инсульта.

Ключевые слова: неонатальный ишемический инсульт, факторы риска, патогенез, тромбогенные состояния.

RISK FACTORS OF NEONATAL ISCHEMIC STROKE

L.K. KARIMOVA, D.D. GAJNETDINOVA

Abstract. Neonatal ischemic stroke is increasingly recognized as an important cause of neurological morbidity in children, but etiology remains unclear although a variety of maternal and fetal risk factors have been identified. Genetic disorders, prothrombotic disorders, increased level of lipoprotein A, anticardiolipin antibodies and other are reported risk factors neonatal ischemic stroke in term infants. The presence of multiple risk factors increases the odds of developing neonatal stroke. Prognostic models and preventive measures are not designed. Larger cohort studies are required to elucidate further the aetiologies and the multifactorial pathway to neonatal ischemic stroke.

Key words: neonatal ischemic stroke, risk factors, pathogenesis, prothrombotic disorders.

Долгое время инсульт новорожденных считался редким заболеванием. Зигмунд Фрейд более 100 лет назад высказался о значении перинатального инсульта в генезе детского церебрального паралича, что большая часть случаев заболевания связана с «разрывом, эмболией и тромбозом сосудов головного мозга» [24]. О недостаточном объеме знаний в данной области писал и K. Nelson: «Причины детского церебрального паралича известны лишь для небольшого числа случаев» [21]. Современные достижения в диагностике и методах исследования улучшили наше понимание о неонатальном инсульте, однако патофизиологические механизмы в значительной степени остаются малоизученными. Многие случаи неонатального инсульта протекают без выраженной клинической симптоматики и остаются нераспознанными, и в последующем могут сформироваться судорожный синдром, двигательные нарушения, когнитивный дефицит и т.д.

Перинатальный ишемический инсульт — группа гетерогенных состояний, характеризующихся фокальным нарушением кровотока головного мозга вследствие артериального или венозного тромбоза или эмболизации сосудов головного мозга в период начиная с 20-й недели гестации до 28-го дня после рождения, подтвержденный результатами нейровизуализационных или нейропатологических исследований [3]. В классификации МКБ-10 неонатальный ишемический инсульт представлен в рубрике **P91 — Другие нарушения церебрального статуса новорожденных (ишемия мозга, перивентрикулярные кисты у новорожденных и др.)**.

Ишемия мозга у новорожденных чаще всего возникает в результате закупорки средней мозговой артерии (более чем в 50% случаев кортикальных инсультов). Реже встречаются инсульты в бассейне внутренней сонной артерии, передней и задней мозговой артерии и передней ворсинчатой артерии [19]. Кроме того, возможно поражение нескольких артерий при инфарктах вследствие менингита, эмболии, тромбофилии, артериопатии, распада крупного тромба на несколько мелких. Также множественные инфаркты могут возникать при неонатальной воздушной эмболии [4].

Неонатальный тромбоз венозного синуса определяют как наличие тромба в венозном синусе головного мозга, большой глубокой вене головного мозга с частичной или полной окклюзией. Полная окклюзия может приводить в некоторых случаях к развитию венозного инфаркта в областях головного мозга, дренируемых данным сосудом. У небольшого числа новорожденных такие инфаркты остаются чисто ишемическими, у других возникает разрыв вены и кровотечение [18]. Крупные вены и синусы обычно демонстрируют способность к реканализации после тромбоза в течение дней и месяцев.

Перинатальный инсульт включает в себя три обширных категории: фетальный инсульт, неонатальный инсульт и предполагаемый фетальный или неонатальный инсульт. Очаги, обнаруживаемые в период беременности, до начала родов или в раннем неонатальном периоде (в течение первой недели после родов) с явными признаками потери ткани, называют фетальным инсультом [16]. Неонатальный инсульт делят на две группы по периоду возникновения симптомов. Ранний неонатальный инсульт проявляется симптомами в течение первых трех дней после родов и обычно связан с процессом родов, включая плацентарную эмболию,

раннюю инфекцию и диффузную гипоксическую/ишемическую энцефалопатию. Поздний неонатальный инсульт возникает в период с 4-го по 28-й дни жизни и обычно связан с нарушениями, возникающими в позднем неонатальном периоде, такими как заболевания сердца, экстракорпоральной мембранной оксигенацией, венозным тромбозом и эмболией, постнатальной инфекцией [23].

Существуют многочисленные факторы риска возникновения инсульта у плода и новорожденного. Наличие генетических нарушений и предрасположенности у детей в сочетании с условиями, создающимися в родах и в постнатальном периоде (затяжные роды, неонатальный сепсис или перинатальная асфиксия), могут резко увеличивать риск инсульта [1]. В ходе исследования, проведенного M.J. Simchen, было обнаружено повышение риска неонатального артериального ишемического инсульта в 8,5 раза при наличии у матери мутации G1691A гена фактора V Лейдена, а также в 2,1 и 3,8 раза при наличии мутации фактора II G20210A или приобретенных антифосфолипидных антител по сравнению с контрольной группой [26]. В присутствии антифосфолипидных антител материнские антитела к кардиолипину могут вызывать тромбоз фетоплацентарных сосудов, а антитела IgG могут проникать через плаценту и вызывать тромбоз у плода [10].

Наиболее распространенным фактором, связанным с возникновением неонатального инсульта, в исследовании C.J. Siggy была гетерозиготность или гомозиготность по мутации C677T метилтетрагидрофолатредуктазы, наблюдавшаяся у 41/60 новорожденных (68%) [9]. Однако мутация гена метилтетрагидрофолатредуктазы приводит к повышению тромбогенеза только при повышении уровней гомоцистеина.

Беременность как состояние организма сама по себе представляет период относительной склонности к гиперкоагуляции со снижением уровня общего и свободного протеина S и соотношения антифосфолипидных антител, а также повышением уровня тромбина, протеина C и фибриногена [27]. В период беременности отмечается повышение уровня триглицеридов и липопротеина (a), что, вероятно, может приводить к повышению образования тромбина и снижению фибринолиза. Кроме того, другие тромбогенные условия, формирующиеся в организме матери, могут вносить вклад в усиление гиперкоагуляции в период беременности. Имеются сообщения о повышении распространенности антител к кардиолипину, липопротеину и резистентности к активированному протеину C у женщин с эклампсией по сравнению со здоровыми женщинами контрольной группы. Дефицит протеина S и антитромбина III связаны со случаями тромбоза венозного синуса в период беременности [2]. Результаты нескольких исследований предполагают повышение распространенности инсульта в период и вскоре после родов [8, 9, 12]. Те же изменения в организме матери, вносящие вклад в повышение вероятности возникновения инсульта в период гестации и вскоре после родов, могут повышать предрасположенность к возникновению инфаркта плаценты и последующего инфаркта головного мозга плода. Резистентность к активированному протеину C, мутации гена фактора Лейдена (фактор V), дефицит антитромбина, эссенциальная тромбоцитопения и повышение уровня антител к кардиолипину у матери связаны с неонатальным инсультом [26]. Сообщается о повышении риска плацентарной васкулопатии у ма-

терей с повышением уровня гомоцистеина и мутацией аллеля 677CT гена метилентетрагидрофолатредуктазы, с увеличением относительного риска у матерей с сочетанием двух или трех тромбогенных расстройств, таких как мутация фактора V Лейдена, снижение соотношения резистентности к активированному протеину C и дефицит протеина S [17].

Результаты проведенных исследований демонстрируют, что факторы, предрасполагающие к тромбозу (как в организме матери, так и в организме плода/новорожденного), являются факторами риска неонатального артериального ишемического инсульта, причем наиболее распространенным фактором является повышение уровня липопротеина (а) [20, 25]. Липопротеин (а) представляет собой специфический класс липопротеиновых частиц, состоящих из одной копии аполипопротеина В-100, связанного с аполипопротеиновым (а) компонентом. Его структурная гомология с плазминогеном может приводить к подавлению фибринолиза, внося вклад в тромбогенное состояние. Несколько независимых исследований продемонстрировали повышение уровня липопротеина (а) у пациентов с неонатальным ишемическим инсультом [8, 9, 20]. Существующая теория о связанных с повышением уровня липопротеина (а) осложнениях беременности, таких как привычное невынашивание беременности или подверженность преэклампсии, основывается на нарушениях плацентарного кровотока [27]. Вероятно, в случае неонатального инсульта, действует сходный патофизиологический механизм, в основе которого лежит нарушение сосудистой плацентарной функции.

Имеются исследования, указывающие на связь повышения уровня липопротеина (а) с массой тела при рождении [8, 25]. Можно предположить, что плод с низкой массой в большей степени чувствителен к сосудистой плацентарной недостаточности, чем плод с высокой массой при рождении [8]. Наличие отрицательной корреляции между повышением уровня липопротеина (а) и массой тела соответствует гипотезе, по которой эмболы в сосудах головного мозга происходят из патологической плаценты (вследствие протромбогенных состояний). Повышение уровня липопротеина (а) также является важным тромбогенным фактором риска в патогенезе неонатального инсульта [8].

Состояние относительного повышения свертываемости крови вызывает мутация фактора V Лейдена, представляющая собой миссенс-мутацию гена фактора V, при которой гуанин замещается на аденин в положении 1691 (G-A), что приводит к замене аргинина на глутамат в положении 506 (R506Q) [10, 26]. Данная мутация делает белок фактора V резистентным к нормальному расщеплению активированным протеином C. Протеин C при активации тромбин-тромбомодулинового комплекса вызывает разрушение факторов Va и VIIIa. В ходе последующего наблюдения детей с резидуальной гемиплегией, у части детей было обнаружено наличие тромбогенных состояний и мутации фактора V Лейдена при проведении соответствующих скрининговых тестов [26].

Многие авторы обоснованно утверждают, что патология плаценты является важным фактором, оказывающим влияние на развитие инфарктов головного мозга плода и новорожденных [3, 19]. Тромбоз сосудов плаценты со стороны плода может вызывать попадание фибрина или тромбов в мозговую кровотока плода, приводя к развитию инсульта. В ходе проспективного

2-летнего исследования (случай-контроль) было обнаружено пропорциональное увеличение распространенности задержки внутриутробного развития плода, другой патологии плаценты и клинических нарушений у детей при наличии бессосудистых ворсин плаценты [17]. Авторы применили термин «тромботическая васкулопатия плода» для описания состояния, характеризующегося наличием бессосудистых ворсин, хронического воспаления ворсин, отложения гемосидерина и ворсинчатого хорангиоза [8].

Преэклампсия считается независимым фактором риска неонатального инсульта [3, 27]. Преэклампсия обусловлена снижением маточно-плацентарного кровотока в результате сосудистого дефекта плацентарной площадки и часто связана с тромбогенными состояниями в организме матери и тромбозом венозного синуса у новорожденных [19].

Встречаются сообщения о повышении распространенности гетерозиготности по мутации фактора V Лейдена у матерей с преэклампсией по сравнению с контрольной группой [9]. Кроме того, у женщин с преэклампсией и мутацией фактора V Лейдена часты эпизоды гемолиза, повышения уровня ферментов печени в сыворотке крови и тромбоцитопении, что оказывает крайне негативное влияние как на организм матери, так и на организм ребенка [27].

В литературе встречается мнение о большей распространенности неонатального инсульта у новорожденных мужского пола [11]. В ходе недавно проведенного исследования, по результатам данных реестра Международной прогностической скоринговой системы (IPSS), среди 249 новорожденных менее 28 дней с неонатальным ишемическим инсультом 57% составили новорожденные мужского пола. Соотношение мужского и женского пола составило 1,3:1.

По данным, полученным в ходе Национального обследования состояния здоровья при выписке (National Health Discharge Survey), в большинстве случаев с неонатальным инсультом при выписке были связаны такие диагнозы, как инфекция, заболевания сердца и кровеносной системы, а также асфиксия в родах [5, 19].

В последние годы продемонстрирована патофизиологическая роль острого воспаления в экспериментальных моделях инсульта у взрослых, а также взаимосвязь с наличием реперфузии, пола, генетических особенностей и других факторов. Однако часто в рамках концепции воспаления при инсульте упускают из виду влияние возраста, причем не только в отношении стареющего мозга, но и незрелого мозга. Воспаление играет важную роль в повреждении головного мозга в результате воздействия гипоксии/ишемии и артериального инсульта. Воспаление вносит разный вклад в повреждение головного мозга новорожденного в зависимости от области повреждения, возникновения ишемического события у доношенного или недоношенного ребенка, а также наличия инфекционного процесса в период ишемии [2, 5].

Современные методы нейровизуализации продемонстрировали, что повреждение головного мозга после ишемического инсульта продолжает развиваться в течение дней или даже недель после возникновения сосудистого события [14]. Нейроны незрелого головного мозга особенно чувствительны к ишемическому повреждению. При возникновении инсульта на ранних сроках гестации и преждевременных родах происходит потеря

олигодендроцитов и некоторых других популяций клеток. Преолигодендроциты и клетки-предшественники олигодендроцитов более чувствительны к ишемическому повреждению, чем зрелые клетки [22]. В то же время у доношенных новорожденных отмечается определенная резистентность нейронов, экспрессирующих NO-синтазу, к ишемическому повреждению, в то время как нейроны подкорковых ядер и перироландовой коры, наоборот, крайне чувствительны к гипоксии/ишемии [23]. Нейроны, экспрессирующие NO-синтазу, расположенные в базальных ганглиях, участвуют в процессах оксидантного стресса и эксайтотоксичности, приводя к гибели близлежащие нейроны [23].

Учитывая высокую концентрацию полиненасыщенных жирных кислот, высокое потребление кислорода и низкую концентрацию антиоксидантов, мозг новорожденных особенно подвержен оксидантному повреждению [6]. Результаты исследований стойко демонстрируют высокую чувствительность клеток-предшественников олигодендроцитов и преолигодендроцитов к истощению антиоксидантных систем и воздействию свободных радикалов [6], в то время как зрелые олигодендроциты демонстрируют высокую резистентность к оксидантному стрессу, что частично связано с высоким уровнем экспрессии антиоксидантных ферментов и белков, вовлеченных в программируемую клеточную смерть [22, 23]. Эти особенности позволяют объяснить селективное повреждение белого вещества головного мозга при ишемии у недоношенных новорожденных.

Во многих клетках головного мозга новорожденного возможно возникновение клеточной гибели в результате эксайтотоксичности, что частично может быть связано с нарушением обратного захвата глутамата клетками глии с результирующей гиперактивацией рецепторов. Эксайтотоксичность связана с избыточной активацией глутаматергической передачи в нервной системе и приводит к гибели клеток [2, 22]. Различия в активности и экспрессии глутаматергических рецепторов в головном мозге различной степени зрелости определяют восприимчивость головного мозга новорожденных к гипоксическому повреждению. В частности, клетки-предшественники олигодендроцитов экспрессируют рецепторы глутамата, включая альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовую кислоту (AMPA) и каинатные рецепторы. Экспериментальные исследования у грызунов демонстрируют, что блокада вышеуказанных рецепторов оказывает защитное действие в отношении гипоксического/ишемического повреждения белого вещества незрелого головного мозга [23].

Образование оксида азота нейронами, резистентными к ишемическому повреждению, зависит от образования димеров и активации N-метил-D-аспаратных (NMDA) рецепторов и тока кальция внутрь клетки в области таламуса и базальных ганглиев [22]. При избыточном образовании NO на фоне оксидантного стресса эти области головного мозга способствуют образованию свободных радикалов, хотя сами нейроны, синтезирующие NO, резистентны к оксидантному повреждению и эксайтотоксичности в незрелом головном мозге. Клетки становятся восприимчивы к указанным повреждающим факторам по мере созревания головного мозга. В областях экспрессии незрелых NMDA-рецепторов, например в базальных ганглиях, обильно представлены нейроны, вырабатывающие NO [22, 23]. Устранение этих нейронов в рамках эксперимента приводит к уменьшению степени повреждения головного мозга на фоне ишемии.

Запрограммированная клеточная смерть, или апоптоз — известный механизм изменения нейрональных соединений и путей в период развития и формирования головного мозга. Результаты проведенных исследований позволяют предполагать важную роль апоптоза в формировании и эволюции гипоксического/ишемического повреждения головного мозга новорожденных, которая может даже превосходить роль некроза непосредственно после повреждения [6]. При повреждении головного мозга новорожденного, вне зависимости от причины, эксайтотоксичность, оксидантный стресс и воспаление приводят к ускорению клеточной гибели как в результате апоптоза, так и в результате некроза, в зависимости от преимущественно пораженной области и степени тяжести инсульта [23]. Сигналы цитокиновых рецепторов гибели клеток при достаточном количестве эндогенных ингибиторов апоптоза приводят к развитию некроза, при недостаточном количестве ингибиторов наступает апоптоз [13, 22]. После повреждения головного мозга в спинномозговой жидкости и тканях головного мозга новорожденных обнаруживают белки-агонисты рецепторов, программирующих клеточную гибель, что указывает на потенциальную возможность использования этого пути в качестве терапевтической мишени.

Клинические проявления неонатальных инсультов в подавляющем большинстве наблюдений сложны в диагностике [8, 21]. Субкортикальный инсульт, достаточно часто встречающийся у недоношенных младенцев, преимущественно протекает бессимптомно. Наиболее частым клиническим проявлением неонатального артериального инсульта являются эпилептические припадки [2, 3]. Период времени до появления клинических признаков, а также время, необходимое для установления диагноза, объясняет, почему инсульт у детей обычно диагностируется примерно через 36 часов после его возникновения. Сходный, возможно даже более длительный временной интервал характерен для ишемического артериального неонатального инсульта. Парциальные эпилептические припадки более характерны для неонатального ишемического инсульта, чем генерализованные судороги. В 50% случаев судороги возникают в течение первых суток, в остальных случаях судороги возникают в течение первой недели, но редко более чем через трое суток [18]. Острый эмболический инсульт может проявляться эпилептическими припадками, возникающими в течение часа после его возникновения, или же начало припадков может быть отсрочено на несколько часов. Типичным клиническим проявлением является возникновение парциальных эпилептических припадков на контрлатеральной стороне инфаркта. Инсульт как в системе средней мозговой артерии, так и в задней мозговой артерии может проявляться судорогами одной половины тела, тогда как инсульт в системе передней мозговой артерии может проявляться лишь судорогами руки и лица. Изолированные судороги в одной ноге возможны при неонатальном инсульте в системе передней мозговой артерии [12], а изолированные судороги верхних конечностей характерны при вовлечении задней стволочной части средней мозговой артерии [19]. Эти наблюдения имеют значение, если рассматривать зону пенумбры как частично функционирующую область с волнами возбуждения в виде деполаризации. В некоторых случаях наблюдается сочетанное движение глаз в противоположную сторону от пораженной области головного мозга [14]. При вовлечении средней мозговой артерии наблюдаются нетипичные судороги,

проявляющиеся икотой, морганием глаз, застыванием взора, жеванием, сосанием, вертикальным нистагмом и приведением большого пальца. В то же время такие судороги редко бывают изолированными. Сообщается о приступах апноэ или цианотических приступах, вероятно, эпилептической природы [3, 19].

Большинство младенцев, по-видимому, в период между приступами находится в сознании и даже способны принимать пищу перорально, хотя у части наблюдается летаргия и нарушения сосания. В исключительных случаях возможно возникновение повышения внутричерепного давления. Также сообщается о случаях нестабильности температуры тела [15], гипертонии или гипотонии вследствие повреждения гипоталамуса. У родившихся недоношенными детей часто отсутствуют неврологические симптомы и инсульт может быть случайной находкой при выполнении нейровизуализационного исследования [14].

По данным некоторых авторов, в случае неонатального артериального ишемического инсульта тревожным признаком может являться резкое побледнение и потеря пульса на конечности (или ее части) вследствие артериальной эмболии (или спазма) [7]. Большинство случаев инсульта головного мозга и эмболии конечности проявляются побледнением конечности в течение нескольких минут после рождения, что с высокой степенью вероятности указывает на возникновение эмболического инсульта за несколько часов до родов.

Таким образом, факторов риска возникновения неонатальных ишемических инсультов множество. До настоящего времени остается неизвестным, какое сочетание предрасполагающих факторов связано с наибольшим риском ишемического инсульта у новорожденных. Учитывая достаточно высокую распространенность неонатального инсульта, высокую вероятность тяжелых инвалидизирующих резидуальных нарушений и, прежде всего, детского церебрального паралича, профилактика данного заболевания приобретает особое значение. Однако в настоящее время существуют значительные препятствия для осуществления реальной профилактики неонатальных ишемических инсультов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданова, Л.В. Причины ишемических инсультов у детей и подростков / Л.В. Жданова, М.Ю. Щербакова, Г.М. Решетник // Педиатрия. — 2011. — № 5. — С.88—90.
2. Ковтун, О.П. Фактор риска ишемических инсультов у детей и пациентов молодого возраста / О.П. Ковтун, О.А. Львова, В.В. Гусев // Российский педиатрический журнал. — 2011. — № 5. — С.39—45.
3. Садыкова, Г.К. Острые нарушения мозгового кровообращения у новорожденных / Г.К. Садыкова, З.А. Кадырова // Врач-аспирант. — 2010. — № 52(42). — С.325—329.
4. Студеникин, В.М. Инсульты у детей / В.М. Студеникин, С.Ш. Турсунхужаева, Н.Л. Нечаева // Справочник врача общей практики. — 2012. — № 4. — С.43—52.
5. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin 1-beta and tumor necrosis factor-alpha) neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy / В.М. Yoon, J.K. Jun, R. Romero [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 177. — P.19—26.
6. Baud, O. Glutathione peroxidase catalase cooperativity is required for resistance to hydrogen peroxide by mature rat oligodendrocytes / O. Baud, A.E. Greene, J. Li // J. Neurosci. — 2004. — Vol. 24. — P.1531—1540.
7. Beattie, L.M. Pathways of neonatal stroke and subclavian steal syndrome / L.M. Beattie, S.J. Butler, D.E. Goudie // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed. — 2006. — Vol. 91. — P.204—207.

8. Chabrier, S. Obstetrical and neonatal characteristics vary with birthweight in a cohort of 100 term newborns with symptomatic ischemic stroke / S. Chabrier, E. Saliba, S. Nguyen // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2010. — Vol. 14(3). — P.206—213.
9. Curry, C.J. Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother-child pairs / C.J. Curry, S. Bhullar, J. Holmes // Pediatr Neurol. — 2007. — Vol. 37. — P.99—107.
10. Gelfand, A.A. Genetic risk factors for perinatal arterial ischemic stroke / A.A. Gelfand, L.A. Croen, A.R. Torres // Pediatr Neurol. — 2013. — Vol. 48(1). — P.36—41.
11. Golomb, M.R. Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the International Pediatric Stroke Study / M.R. Golomb, H. Fullerton, U. Nowak-Gottl // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P.52—57.
12. Govaert, P. Top of the basilar artery embolic stroke and neonatal myoclonus / P. Govaert, J. Dudink, G. Visser // Dev. Med. Child. Neurol. — 2009. — Vol. 51(4). — P.324—327.
13. Graham, E.M. Neonatal mice lacking functional Fas death receptors are resistant to hypoxic-ischemic brain injury / E.M. Graham, R.A. Sheldon, D.L. Flock // Neurobiol. Dis. — 2004. — Vol. 17. — P.89—98.
14. Groenendaal, F. Neonatal posterior cerebral artery stroke: clinical presentation, MRI findings, and outcome / F. Groenendaal, L.S. de Vries // Dev. Med. Child. Neurol. — 2013. — Vol. 55(3). — P.283—290.
15. Harbert, M.J. Hypothermia is correlated with seizure absence in perinatal stroke / M.J. Harbert, E.W. Tam, H.C. Glass // J. Child. Neurol. — 2011. — Vol. 26(9). — P.1126—1130.
16. Hunter, A.G. Human malformations and related anomalies / A.G. Hunter // Oxford University Press. Oxford Monographs. — 2006. — P.469—714.
17. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy / E.F. van der Molen, B. Verbuzzen, I. Novakova [et al.] // BJOG. — 2000. — Vol. 107. — P.785—791.
18. Jordan, L.C. International Pediatric Stroke Study Group. Antithrombotic treatment in neonatal cerebral sinovenous thrombosis: results of the International Pediatric Stroke Study / L.C. Jordan, M.F. Rafay, S.E. Smith // J. Pediatr. — 2010. — Vol. 156(5). — P.704—710.
19. Laugesaar, R. Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: a population-based study / R. Laugesaar, A. Kolk, T. Tomberg // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P.2234—2240.
20. Lipoprotein (a), birth weight and neonatal stroke / C. Renaud [et al.] // Neonatology. — 2010. — Vol. 98(3). — P.225.
21. Nelson, K.B. Can we prevent cerebral palsy? / K.B. Nelson // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P.1765—1769.
22. Olney, J.W. Excitotoxicity, apoptosis and neuropsychiatric disorders / J.W. Olney // Curr Opin Pharmacol. — 2003. — Vol. 3. — P.101—109.
23. Riel-Romero, R.M. Neonatal stroke / R.M. Riel-Romero // Neurol. Res. — 2008. — Vol. 30(8). — P.839—844.
24. Rothman, S.M. Stroke in children: Freud's first analysis / S.M. Rothman // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P.1526—1527.
25. Ruiz, J.R. Birth weight and blood lipid levels in Spanish adolescents: influence of selected APOE, APOC3 and PPARgamma2 gene polymorphisms. The AVENA Study / J.R. Ruiz, I. Labayen, F.B. Ortega // BMC Med. Genet. — 2008. — Vol. 9. — P.98—108.
26. Simchen, M.J. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke / M.J. Simchen, G. Goldstein, A. Lubetsky // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P.65—70.
27. Van Pampus, M.G. Elevated levels of lipoprotein (a) in women with pre-eclampsia / M.G. van Pampus, A. van den Ende, H. Wolf // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 179. — P.1103—1104.

REFERENCES

1. Zhdanova, L.V. Prichiny ishemeskikh insul'tov u detei i podrostkov / L.V. Zhdanova, M.Yu. Scherbakova, G.M. Reshetnik // Peditriya. — 2011. — № 5. — S.88—90.
2. Kovtun, O.P. Faktor riska ishemeskikh insul'tov u detei i pacientov mladogo vozrasta / O.P. Kovtun, O.A. L'vova,

- V.V. Gusev // Rossiiskii pediatricheskii zhurnal. — 2011. — № 5. — S.39—45.
3. Sadykova, G.K. Ostrye narusheniya mozgovogo krovoobrascheniya u novorozhdenykh / G.K. Sadykova, Z.A. Kadyrova // Vrach-aspirant. — 2010. — № 52(42). — S.325—329.
 4. Studenikin, V.M. Insul'ty u detei / V.M. Studenikin, S.Sh. Tursunhuzhaeva, N.L. Nechaeva // Spravochnik vracha obschei praktiki. — 2012. — № 4. — S.43—52.
 5. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin 1-beta and tumor necrosis factor-alpha) neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy / B.M. Yoon, J.K. Jun, R. Romero [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 177. — P.19—26.
 6. Baud, O. Glutathione peroxidase/catalase cooperativity is required for resistance to hydrogen peroxide by mature rat oligodendrocytes / O. Baud, A.E. Greene, J. Li // J. Neurosci. — 2004. — Vol. 24. — P.1531—1540.
 7. Beattie, L.M. Pathways of neonatal stroke and subclavian steal syndrome / L.M. Beattie, S.J. Butler, D.E. Goudie // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed. — 2006. — Vol. 91. — P.204—207.
 8. Chabrier, S. Obstetrical and neonatal characteristics vary with birthweight in a cohort of 100 term newborns with symptomatic ischemic stroke / S. Chabrier, E. Saliba, S. Nguyen // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2010. — Vol. 14(3). — P.206—213.
 9. Curry, C.J. Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother-child pairs / C.J. Curry, S. Bhullar, J. Holmes // Pediatr Neurol. — 2007. — Vol. 37. — P.99—107.
 10. Gelfand, A.A. Genetic risk factors for perinatal arterial ischemic stroke / A.A. Gelfand, L.A. Croen, A.R. Torres // Pediatr Neurol. — 2013. — Vol. 48(1). — P.36—41.
 11. Golomb, M.R. Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the International Pediatric Stroke Study / M.R. Golomb, H. Fullerton, U. Nowak-Gottl // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P.52—57.
 12. Govaert, P. Top of the basilar artery embolic stroke and neonatal myoclonus / P. Govaert, J. Dudink, G. Visser // Dev. Med. Child. Neurol. — 2009. — Vol. 51(4). — P.324—327.
 13. Graham, E.M. Neonatal mice lacking functional Fas death receptors are resistant to hypoxicischemic brain injury / E.M. Graham, R.A. Sheldon, D.L. Flock // Neurobiol. Dis. — 2004. — Vol. 17. — P.89—98.
 14. Groenendaal, F. Neonatal posterior cerebral artery stroke: clinical presentation, MRI findings, and outcome / F. Groenendaal, L.S. de Vries // Dev. Med. Child. Neurol. — 2013. — Vol. 55(3). — P.283—290.
 15. Harbert, M.J. Hypothermia is correlated with seizure absence in perinatal stroke / M.J. Harbert, E.W. Tam, H.C. Glass // J. Child. Neurol. — 2011. — Vol. 26(9). — P.1126—1130.
 16. Hunter, A.G. Human malformations and related anomalies / A.G. Hunter // Oxford University Press. Oxford Monographs. — 2006. — P.469—714.
 17. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy / E.F. van der Molen, B. Verbuzzen, I. Novakova [et al.] // BJOG. — 2000. — Vol. 107. — P.785—791.
 18. Jordan, L.C. International Pediatric Stroke Study Group. Antithrombotic treatment in neonatal cerebral sinovenous thrombosis: results of the International Pediatric Stroke Study / L.C. Jordan, M.F. Rafay, S.E. Smith // J. Pediatr. — 2010. — Vol. 156(5). — P.704—710.
 19. Laugesaar, R. Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: a population-based study / R. Laugesaar, A. Kolk, T. Tomberg // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P.2234—2240.
 20. Lipoprotein (a), birth weight and neonatal stroke / C. Renaud [et al.] // Neonatology. — 2010. — Vol. 98(3). — P.225.
 21. Nelson, K.B. Can we prevent cerebral palsy? / K.B. Nelson // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P.1765—1769.
 22. Olney, J.W. Excitotoxicity, apoptosis and neuropsychiatric disorders / J.W. Olney // Curr Opin Pharmacol. — 2003. — Vol. 3. — P.101—109.
 23. Riel-Romero, R.M. Neonatal stroke / R.M. Riel-Romero // Neurol. Res. — 2008. — Vol. 30(8). — P.839—844.
 24. Rothman, S.M. Stroke in children: Freud's first analysis / S.M. Rothman // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P.1526—1527.
 25. Ruiz, J.R. Birth weight and blood lipid levels in Spanish adolescents: influence of selected APOE, APOC3 and PPARgamma2 gene polymorphisms. The AVENA Study / J.R. Ruiz, I. Labayen, F.B. Ortega // BMC Med. Genet. — 2008. — Vol. 9. — P.98—108.
 26. Simchen, M.J. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke / M.J. Simchen, G. Goldstein, A. Lubetsky // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P.65—70.
 27. Van Pampus, M.G. Elevated levels of lipoprotein (a) in women with pre-eclampsia / M.G. van Pampus, A. van den Ende, H. Wolf // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 179. — P.1103—1104.

© И.Я. Лутфуллин, А.И. Сафина, З.Р. Садыкова, 2013
УДК 616.12-02-053.32

ВКЛАД ДЕФИЦИТА МАССЫ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ В ФОРМИРОВАНИЕ РИСКА ПОСЛЕДУЮЩЕЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

ИЛЬДУС ЯУДАТОВИЧ ЛУТФУЛЛИН, канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, тел. 8-904-766-54-28, e-mail: lutfullin@list.ru
АСИЯ ИЛЬДУСОВНА САФИНА, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, тел. (843) 562-52-66, e-mail: safina_asia@mail.ru
ЗУЛЬФИЯ РАФИКОВНА САДЫКОВА, очный аспирант кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, тел. 8-960-057-36-75, e-mail: mama-z@km.ru

Реферат. В статье рассмотрены основные клинические и патофизиологические аспекты влияния дефицита массы тела при рождении (вследствие недоношенности или задержки внутриутробного развития) на риск последующей сердечно-сосудистой патологии. Современные исследования в этой области выявили связь между типичными перинатальными заболеваниями недоношенных детей (гипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы, персистирующее фетальное кровообращение и др.) и последующими нарушениями структуры сердца, ритма сердца, регуляции уровня артериального давления. Влияние перинатальных факторов имеет глобальное влияние на все последующие риски заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая риски инфарктов и инсультов в зрелом возрасте. Вероятно такой «перинатальный импринтинг» детерминирован необратимыми структурными и функциональными перестройками на клеточном и органном уровне.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, сердечно-сосудистая система, кардиоваскулярная патология.