


А.Б.Пальчик, Н.П.Шабалов

**ГИПОКСИЧЕСКИ-
ИШЕМИЧЕСКАЯ
ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ
НОВОРОЖДЕННЫХ**

*4-е издание,
исправленное и дополненное*

 Москва
«МЕДпресс-информ»
2013

УДК 616.053.3:616.831-007

ББК 56.12+57.33

П14

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы:

Пальчик Александр Бейнусович – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой психоневрологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Шабалов Николай Павлович – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой детских болезней Военно-медицинской академии, засл. деятель науки РФ

Пальчик А.Б.

П14 Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б.Пальчик, Н.П.Шабалов. – 4-е изд., испр. и доп. – М. : МЕД-пресс-информ, 2013. – 288 с. : ил.

ISBN 978-5-98322-987-7

Настоящее руководство отражает многолетние многосторонние исследования авторов в области неонатальной неврологии, а также представляет обобщение научных достижений различных неонатологических и неврологических школ в этой области. Рассмотрены вопросы эпидемиологии, причины и механизмы развития гипоксических поражений головного мозга, представлены данные о морфологических изменениях в нервной системе новорожденного при гипоксии. Значительное место уделено клинической картине и современным методам диагностики гипоксически-ишемической энцефалопатии, приведены результаты оригинальных исследований авторов. Лечение рассматриваемых состояний представлено с учетом современных требований к назначению и контролю медикаментозной терапии.

Для неонатологов, педиатров, неврологов, врачей общей практики и студентов медицинских вузов.

УДК 616.053.3:616.831-007

ББК 56.12+57.33

ISBN 978-5-98322-987-7

© Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2013
© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Введение	7
Глава I. Эпидемиология и факторы риска возникновения гипоксически-ишемической энцефалопатии	10
Глава II. Этиология и патогенез гипоксически-ишемической энцефалопатии	17
Глава III. Основные механизмы нейрохимических нарушений при гипоксически-ишемических поражениях головного мозга у новорожденных	24
Глава IV. Основные представления о патоморфологии гипоксических поражений головного мозга у новорожденных.	36
Глава V. Морфофункциональные изменения в нейронных сетях при гипоксии и ишемии (модификация нейронов): пластичность и регенерация.	50
Глава VI. Клиническая картина гипоксически-ишемических поражений головного мозга новорожденных.	56
6.1. Нормальный и девиантный неврологический статус новорожденного.	56
6.2. Классификации гипоксической энцефалопатии (фазовый принцип)	67
6.3. Классификации перинатальных поражений нервной системы (синдромологический принцип).	72
6.4. Особенности ряда синдромов гипоксических поражений мозга у новорожденных	77
6.4.1. Синдром угнетения центральной нервной системы	81
6.4.2. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости.	82
6.4.3. Синдром внутричерепной гипертензии. Гидроцефальный синдром	84
6.4.4. Судорожный синдром.	93
6.4.5. Кома	96
6.4.6. Синдром двигательных расстройств	96

6.5. Клинические особенности гипоксических поражений головного мозга у недоношенных детей	100
6.6. Течение гипоксических поражений головного мозга и клиническая картина восстановительного периода	104
Глава VII. Диагностика гипоксически-ишемических поражений мозга у новорожденных	117
7.1. Клиническая диагностика	117
7.1.1. Схемы неврологического обследования новорожденного	118
7.1.2. Шкала оценки поведения новорожденного T.V.Brazelton	118
7.1.3. Неврологическая оценка доношенного новорожденного, по H.F.R.Prechtl.	122
7.1.4. Французская схема неврологического осмотра новорожденного	125
7.1.5. Неврологическая оценка новорожденного.	127
7.1.6. Скрининг-схемы оценки состояния нервной системы новорожденного (профиль угнетения–раздражения).	128
7.2. Ультразвуковая диагностика	135
7.2.1. Нейросонография	135
7.2.2. Допплерография	140
7.3. Аксиальная компьютерная томография	144
7.4. Магнитно-резонансная томография	144
7.5. Позитронно-эмиссионная томография.	145
7.6. Околоинфракрасная спектроскопия	146
7.7. Магнитно-резонансная спектроскопия	147
7.8. Определение величины внутричерепного давления.	147
7.9. Нейрофизиологическая диагностика	148
7.9.1. Электроэнцефалография	148
7.9.1.1. Рутинная ЭЭГ.	148
7.9.1.2. ЭЭГ-картирование	157
7.9.1.3. Низкочастотная ЭЭГ, или ЭЭГ полного диапазона	165
7.9.1.4. Суммарная (амплитудная) ЭЭГ и мониторинг мозговой активности	167
7.9.1.5. Полиграфия.	170
7.9.2. Вызванные потенциалы головного мозга.	170
7.9.2.1. Слуховые стволовые вызванные потенциалы	171
7.9.2.2. Соматосенсорные вызванные потенциалы	174

7.9.2.3. Зрительные вызванные потенциалы	176
7.9.3. Электромиография и электронейромиография . . .	178
7.10. Видеозапись спонтанной двигательной активности плода, новорожденного и грудного ребенка	178
7.11. Биохимическая диагностика	184
Глава VIII. Прогноз при перинатальных поражениях головного мозга гипоксического генеза.	188
Глава IX. Лечение и профилактика	199
9.1. Лечение в остром периоде гипоксических поражений головного мозга новорожденных	199
9.2. Лечение последствий гипоксических поражений головного мозга новорожденных	218
9.3. Профилактика гипоксических поражений головного мозга у новорожденных	222
Глава X. Некоторые актуальные проблемы в представлениях о гипоксических поражениях головного мозга новорожденных.	224
10.1. Границы понятий гипоксических поражений головного мозга новорожденных, гипоксически- ишемической и неонатальной энцефалопатии	224
10.2. Сравнительная характеристика классификаций гипоксических поражений головного мозга у новорожденных	231
10.3. Границы понятий нормального и девиантного неврологического статуса новорожденного и ребенка раннего возраста	234
10.4. Проблемы диагностики гипоксических поражений головного мозга новорожденных	237
10.5. Корректность лечения гипоксических поражений головного мозга новорожденных	244
10.6. Взаимоотношение теоретической науки, нейронауки и клинической неонатальной неврологии	247
Заключение	253
Литература	254

Введение

Поводом для создания нового варианта монографии «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных» послужил ряд обстоятельств. В первую очередь это касается вопросов изучения патогенеза гипоксически-ишемической энцефалопатии, позволивших выявить гендерные особенности развития этого заболевания и его возможных последствий (детского церебрального паралича и синдрома дефицита внимания и гиперактивности). Во-вторых, группой исследователей под руководством С.М.Thompson разработана количественная оценка тяжести энцефалопатии новорожденных. В-третьих, продолжается углубление исследований в области изменений биоэлектрической активности головного мозга у новорожденных, перенесших гипоксию, приведших к развитию новых методов анализа электроэнцефалографии (низкочастотная ЭЭГ или ЭЭГ полного спектра). Изучение полового диморфизма гипоксического поражения головного мозга привело к неожиданным предварительным результатам о гендерных особенностях в эффективности терапии этого состояния. Наконец, достигнуты существенные успехи и получены новые сведения в неврологии развития, которые значительно изменили представления исследователей и врачей о развитии нервной системы плода, новорожденного и младенца, а также об особенностях патологических процессов в развивающейся нервной системе.

Настоящая работа посвящена бурно развивающейся области современной медицины – неонатальной неврологии. Последние эпидемиологические исследования свидетельствуют о ведущей роли поражений мозга, возникших в перинатальном периоде, в дальнейшей дезадаптации, а в ряде случаев – и инвалидизации детей.

Так, в структуре детской инвалидности поражения нервной системы составляют около 50% [24], при этом заболевания нервной системы, приводящие к инвалидизации и дезадаптации детей, в 70–80% случаев обусловлены перинатальными факторами [16]. Таким образом, 35–40% детей-инвалидов – это инвалиды вследствие перинатальных поражений нервной системы. Вместе с тем некоторые заболевания, не приводящие к инвалидизации ребенка, но в значительной степени определяющие его биологическую и со-

циальную дезадаптацию, также могут быть ассоциированы с перинатальным поражением мозга. Это, в первую очередь, касается синдрома дефицита внимания и гиперактивности, встречающегося у 2–30% детей школьного возраста [118], в возникновении которого наряду с генетическими, биохимическими, конституциональными, эволюционными и социальными факторами имеет значение и перинатальный «след».

Неблагополучно протекающие беременность и роды оказывают часто более пагубное воздействие на нервную систему и психику человека, чем эндо- и экзогенные факторы в постнатальном периоде. Кроме того, существует закономерность, по которой более ранние повреждения нервной системы имеют более тяжелые последствия для развития ребенка, чем поздние. Даже принимая во внимание специфичность и тяжесть поражения мозга плода и ребенка, необходимо отметить, что антенатальные факторы, как правило, играют более драматическую роль в дезадаптации и инвалидизации ребенка, чем интранатальные и ранние постнатальные факторы. В этом аспекте особенно важно подчеркнуть значение хронической маточно-плацентарной недостаточности, внутриутробных инфекций, дефицита питания, воздействия неблагоприятных экологических факторов на нервную систему плода. Между тем новейшие исследования показывают, что в определенных случаях более раннее поражение головного мозга приводит к более ранней, пусть и несовершенной, реорганизации нервной системы, что может снизить тяжесть неврологического дефицита.

Антенатальные поражения нервной системы иногда манифестируются не так остро и тяжело, как родовая травма и острая гипоксия, но зачастую течение первых носит прогрессивный или псевдопрогрессивный характер, что и приводит к непоправимым последствиям. Подобное течение перинатальных поражений нервной системы позволяет отнести их к категории эволюционных заболеваний по классификации П.Р.Хаттенлочер [124], т.е. заболеваний, манифестация которых определяется эволюцией не только патологического процесса, но и эволюцией нервной системы младенца. К эволюционным повреждениям мозга, наступившим в перинатальном периоде, автор относит внутриутробные и неонатальные инфекции нервной системы, родовую мозговую травму, метаболические энцефалопатии и перинатальную аноксическую энцефалопатию. Последнее заболевание является наиболее распространенным в период новорожденности и носит различные названия в разных классификациях перинатальных поражений нервной системы, например, неонатальная, по терминологии К.Nelson и A.Leviton [364], постаноксическая, по терминологии Н.В.Sarnat и М.С.Sarnat [420], гипоксически-ишемическая [479],

или перинатальная, по терминологии Ю.А.Якунина и соавт. [142, 143], энцефалопатия.

Актуальность рассматриваемой проблемы в настоящий момент также обусловлена существенными различиями в представлениях о распространенности и диагностических критериях неонатальной энцефалопатии в России и за рубежом. В большинстве стран единого понятия перинатальной энцефалопатии (ПЭП) не существует, и гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), билирубиновая энцефалопатия и метаболические энцефалопатии рассматриваются как различные заболевания [478]. Настоящая монография явилась результатом обобщения достижений современной неонатальной и эволюционной неврологии, а также собственных исследований, которые проводились в течение ряда лет в условиях специализированного стационара, родильного дома, детской поликлиники, научно-исследовательских институтов и лаборатории.

Ряд результатов исследований и основных теоретических положений, касающихся гипоксии новорожденных, изложен в наших работах «Асфиксия новорожденных», «Эволюционная неврология», «Основы перинатологии», «Неонатология», «Неврология недоношенных детей». Авторы считают своим долгом высказать благодарность всем сотрудникам, которые прямо или косвенно способствовали проведению этих исследований.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГИПОКСИЧЕСКИ- ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Данные о распространенности гипоксически-ишемической энцефалопатии достаточно однородны и мало зависят от географических и медико-социальных факторов в тех случаях, когда критерии диагностики этого состояния едины. В связи с неразрешенностью вопроса различения ГИЭ и неонатальной энцефалопатии диагностические критерии в различных неонатологических и неврологических школах отличаются, что оказывает влияние и на результаты эпидемиологических исследований.

По данным M.I. Levene и соавт. [325], выявляемость ГИЭ у доношенных новорожденных составляет 4,0–6,0:1000, в то время как исследования M.A. Khan [307] свидетельствуют о заболеваемости 1,8:1000. Крупнейшие эпидемиологические исследования, проведенные в США, показали, что частота неонатальной энцефалопатии колеблется от 2,0 до 9,0:1000 [365]. Необходимо подчеркнуть, что отмечается неуклонная тенденция к снижению заболеваемости ГИЭ и неонатальной энцефалопатией, что, возможно, обусловлено профилактикой состояний, способствующих развитию внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах, а также совершенствованием реанимации, интенсивной терапии и ухода за новорожденными. Серия исследований, проведенных в графствах Англии и Уэльса, показала, что только на основании клинических критериев частота ГИЭ снизилась с 7,7 до 4,6:1000 с 1976–1980-го до 1984–1988 гг. [295]. Более поздняя работа J. Smith и соавт. [446] показала дальнейшее падение частоты ГИЭ с 1992–1996-го годов до 1,9:1000 в целом и до 1,2:1000 – среднетяжелых и тяжелых форм заболевания.

Данные, полученные в штатах Западной Австралии, свидетельствуют о том, что ГИЭ и неонатальная энцефалопатия встречаются с частотой 1,9–3,8:1000, при этом ГИЭ вследствие только гипоксии в родах отмечается в 1,6:10 000 родов [161, 162].

Последние исследования подтверждают указанные выше тенденции. Так, по данным J.J.Kurinczuk и соавт. [313], заболеваемость неонатальной энцефалопатией составляет 3,0:1000 доношенных живорожденных с колебаниями от 2,7 до 3,3:1000, а ГИЭ – 1,5 (1,3–1,7):1000. Ретроспективное исследование Y.W.Wu и соавт. [497] 1 864 766 новорожденных ≥ 36 нед. гестации в штате Калифорния свидетельствует о том, что частота неонатальной энцефалопатии составляет 1,1:1000 родов.

Изучение заболеваемости ГИЭ в первую декаду XXI в. в Испании показало, что она составляет 1,088:1000 доношенных новорожденных, а среднетяжелой и тяжелой ГИЭ – 0,49:1000, при линейной тенденции к снижению заболеваемости [243]. Однако эпидемиологические исследования, проведенные в Непале, показали, что клиника неонатальной энцефалопатии встречается с частотой 28,1:1000 родов, при этом в 2% случаев отмечаются врожденные аномалии, в 25% – инфекция, в 28% – интранатальные причины. Частота неонатальной энцефалопатии вследствие интранатальных причин составляет 13,0:1000 родов [318].

Наряду с этим существуют данные об эпидемиологии имеющих свою специфику гипоксических поражений мозга у недоношенных детей. Так, среди недоношенных детей, умерших на 1-й неделе жизни, выявляемость перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) составляет 7%; у детей, погибших после 7 дней жизни, ПВЛ обнаруживается на аутопсии в 75% случаев [479]. У детей, которым потребовалось проведение аппаратного дыхания, частота развития ПВЛ может достигать 60% в отличие от 6% случаев ПВЛ у вентилируемых детей. Прогностически наиболее неблагоприятной является кистозная форма ПВЛ. Ниже приводится выявляемость кистозной ПВЛ у недоношенных детей, проживших более 7 дней, в зависимости от срока гестации (табл. 1).

Таблица 1

Выявляемость кистозной ПВЛ в зависимости от срока гестации (Zupan V. et al. [505])

Срок гестации, нед.	Выявляемость кистозной ПВЛ, %
<27	7,2
27	12,9
28	15,7
29	10,5
30	12,4
31	6,5
32	4,3
Средний процент	9,2

Таблица 2

Выявляемость ПИВК у недоношенных детей (Volpe J.J. [479])

Годы изучения	Критерии включения	Количество изученных случаев	Выявляемость ПИВК, %
Конец 1970-х – начало 1980-х годов	Недоношенные различных гестационного возраста и массы	~ 1200	35–50
Конец 1980-х годов	<1501 г	~ 800	20
Середина 1990-х годов	<1501 г	~ 400	15

Встречаемость пери- и интравентрикулярных кровоизлияний (ПИВК) во многом зависит от выживаемости недоношенных детей. В Канаде и США пропорция живорожденных недоношенных с массой менее 1500 г в структуре всех родов выросла с 1970-х до 1990-х годов с 1,0–1,17 до 1,2–1,45%. В настоящее время в развитых странах выживает около 85% детей, родившихся с массой 500–1500 г. Динамика выявляемости ПИВК представлена в таблице 2.

По данным проведенного нами анализа [76], частота распространения ГИЭ (при использовании разных классификаций) среди новорожденных одного из наблюдательных родильных домов, по классификации Ю.А.Якунина и соавт. [143, 144], у доношенных составила 38,0:1000, среди недоношенных – 88,0:1000; по классификации Н.В.Sarnat и соавт. [420], – 15,6:1000. Однако необходимо отметить, что в силу невозможности выполнения всех указанных в главе VII требований к постановке диагноза ГИЭ и неспецифичности ее клинической картины, отсутствия полномасштабного биохимического скрининга к полученным нами показателям надо относиться с осторожностью.

Несмотря на то что беременность и роды являются естественными и физиологическими событиями в человеческой жизни, эти основополагающие процессы крайне ранимы и подвержены многочисленным эндо- и экзогенным воздействиям. Причины, негативно влияющие на течение беременности и родов, столь многообразны, что трудно найти фактор, который не мог бы способствовать нарушению их гармоничного течения. Изучение акушерско-гинекологического анамнеза свидетельствует о том, что идеальные беременность и роды встречаются крайне редко. Однако те или иные девиации в течении этих процессов не всегда можно считать патологическими. В рамках доктрины неврологии развития в условиях раннего онтогенеза разделение процессов на *нормальные/патоло-*

Таблица 3

Шкала оптимальности течения беременности (Kainer F. et al. [305])

Показатель		Оптимальное значение
А. Социальные факторы		
1	Некурящая мать	да
2	Некурящий отец	да
3	Не курящая во время беременности мать	да
4	Возраст матери 20–28 лет для первородящей 25–32 года для повторнородящей	да
5	Социальное положение – высокое или среднее	да
6	Масса тела матери, кг = (рост [см] – 100) + 10%	да
7	Хронические заболевания матери	нет
8	Мать замужем или в гражданском браке	да
В. Предыдущие беременности		
1	Искусственное прерывание беременности	нет
2	Выкидыш после 16 нед. или внутриутробная смерть плода	нет
3	Выкидыш до 16 нед.	нет
4	Нормальное развитие предыдущих детей	да
5	Роды в срок (между 37-й и 42-й неделями)	да
6	Роды <i>per vias naturales</i>	да
7	Начало родов без стимуляции	да
8	АД <135/80 мм рт.ст.	да
9	АД >105/70 мм рт.ст.	да
10	Последняя беременность более 2 лет назад	да
11	Последняя беременность менее 5 лет назад	да
12	Неосложненная беременность и роды	да
С. Индекс беременности		
1	Вторая или третья беременность	да
2	Одноплодная беременность	да
3	АД <135/80 мм рт.ст.	да
4	АД >105/70 мм рт.ст.	да
5	Протеинурия	нет
6	Отеки ног	нет
7	Гемоглобин >110 г/л	да
8	Кровянистые выделения	нет
9	Преждевременные роды	нет
10	Инфекция мочевыводящих путей	нет
11	Тяжелые заболевания или инфекции	нет
12	Рентгенологическое исследование при беременности	нет

Таблица 3 (окончание)

	Показатель	Оптимальное значение
13	Незрелая шейка матки до 36 нед.	да
14	Количество исследований во время беременности – 10–20	да
15	Прибавка массы тела 8–15 кг	да
16	Антитела к групповым и факторным антигенам	нет
17	Динамика сердцебиений плода по Fischer (оптимальные баллы)	да
18	Рост плода 10–90 центилей	да
19	Амниотический индекс 10–90 центилей	да
20	Генитальная инфекция	нет
21	Употребление наркотиков	нет
22	Употребление алкоголя	нет
23	Терапия бесплодия	нет
24	Истмико-цервикальная недостаточность	нет
25	Допплерография а. umbilicalis (нормальный кровоток)	да
	Нормальный процент от максимального числа баллов	75±9 (SD) (>29 баллов)

Примечание: оптимальное значение – 1; неоптимальное – 0.

гические и нормальные/ненормальные оказывается малопродуктивным, и более эффективной для рассмотрения клинических явлений становится дихотомия *оптимальное/субоптимальное* [383].

Для отнесения явления к оптимальному или субоптимальному разрабатываются шкалы (листы) оптимальности, субоптимальные показатели оцениваются с точки зрения кумулятивного риска, при этом суммарная оценка может иметь числовое значение. Оптимальность представляет собой более узкое понятие, чем нормальность. Так, H.F.R.Prechtl [383] приводит пример, что рождение от первой беременности является нормальным показателем, но субоптимальным, так как смертность при рождении от первой беременности выше, чем при второй или третьей. Принцип оптимальности позволяет использовать гибкие шкалы (листы) оптимальности в зависимости от целей и задач, стоящих перед врачом и исследователем. Ниже приводятся несколько шкал оптимальности, применение которых возможно для решения конкретных практических задач (см. табл. 3, 4).

В указанных выше эпидемиологических работах, проведенных в штатах Западной Австралии, показано, что среди многообразия

Таблица 4

Шкала оптимальности течения родов (Kainer F. et al. [305])

Показатель		Оптимальное значение
1	Спонтанное начало родов	да
2	Назначение окситоцина или простагландина	нет
3	Токолизис	нет
4	Амниотомия или разрыв оболочек по Bishop <9	нет
5	Неоперативные роды	да
6	Безводный промежуток <6 ч	да
7	Второй период родов 10–60 мин	да
8	Передний вид затылочного предлежания	да
9	Светлые околоплодные воды	да
10	Температура тела <38°C	да
11	Назначение лекарств	нет
12	Кардиотокография (критерии ВОЗ) – оптимальные баллы	да
13	Анализ крови плода	нет
14	Время отделения плаценты <30 мин	да
15	Кровопотеря матери <350 мл	да
16	Масса плаценты 10–90 центилей	да
17	Обвитие пуповиной	нет
18	Перинеотомия	нет
19	Разрыв промежности	нет
20	Insertio velamentosa	нет
21	Концентрация глюкозы в крови матери, ммоль/л	4,7–7,2
Нормальный процент от максимального числа баллов		57±23 (SD) (>7 баллов)

Примечание: оптимальное значение – 1; неоптимальное – 0.

перечисленных факторов наиболее значимыми для формирования ГИЭ являются следующие:

1. Социально-демографические и пренатальные факторы: работающая или безработная во время беременности мать; отсутствие частного (добровольного) медицинского страхования; эпилепсия и/или неврологические заболевания в семейном анамнезе; лечение бесплодия; заболевание щитовидной железы, преэклампсия, тяжелое или средней тяжести кровотечение, вирусная инфекция во время беременности; гестационный возраст менее 37 и более 42 нед.; масса при рождении менее 3 центилей; патология плаценты; поздняя пренатальная помощь или ее отсутствие.

2. Интранатальные факторы: задний вид затылочного предлежания; лихорадка матери в родах; стремительные роды; инструментальные вагинальные роды или экстренное кесарево сечение; необходимость в общей анестезии матери.

Среди факторов, которые препятствуют развитию ГИЭ, авторы указывают всего два: *роды в срок и эклективное кесарево сечение (по показаниям)* [161, 162].

У 70% перенесших гипоксию новорожденных были выявлены антенатальные факторы риска ГИЭ, у 24% – комбинация антенатальных и интранатальных факторов, и только у 5% постнатальные причины привели к ГИЭ [163].

Роды в ночное время (с 19 до 7 ч) ассоциировано с увеличением развития неонатальной энцефалопатии, а также асфиксии и судорог новорожденных. Анализ показал, что ночные роды являются независимым фактором риска развития неонатальной энцефалопатии наряду с тяжелой задержкой внутриутробного развития, отсутствием пренатальной помощи, возрастом матери, мужским полом, первородящей матерью [497].

Затяжной второй этап родов при беременности низкого риска служит предиктором уменьшения оценки по шкале Апгар через 5 мин ниже 7 баллов и вместе с ней повышает риск развития синдрома дыхательных расстройств, необходимости ИВЛ и развития ГИЭ [418].

К.В.Nelson и соавт. [362] на основании изучения 4165 новорожденных со сроком гестации ≥ 36 нед. с помощью Vermont Oxford Network Neonatal Registry выявили, что признаки острой асфиксии, внутриутробного воспаления, задержки внутриутробного развития и врожденных дефектов развития могут быть предшественниками ГИЭ.

Глава II

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Основной причиной неонатальной ГИЭ является неадекватное поступление кислорода в ткани мозга вследствие сочетания гипоксемии и ишемии. Как правило, оба этих процесса развиваются взаимосвязанно и поэтому обсуждаются в литературе вместе.

Между тем А.Hill и J.J.Volpe [283], условно разделяя эти процессы, следующим образом описывают наиболее важные причины церебральной гипоксемии и ишемии (см. табл. 5, 6).

Обсуждая представленную авторами схему, целесообразно подчеркнуть значение антенатальной асфиксии (в отечественных источниках чаще употребляется термин «антенатальная гипоксия») как фактора, лежащего в основе как гипоксемии, так и ишемии мозга и у доношенных, и у недоношенных детей. Это особенно важно, поскольку именно антенатальная и, как правило, более ранняя гипоксия является главным предрасполагающим фактором

Таблица 5

Основные причины церебральной гипоксемии

Основной механизм	Примеры	Основная возрастная группа
Внутриутробная гипоксия или асфиксия в родах	Плацентарная недостаточность	Доношенные и недоношенные
Постнатальная дыхательная недостаточность	Аспирация мекония Повторные апноэ Болезнь гиалиновых мембран	Доношенные Недоношенные и доношенные Недоношенные
Выраженное праволевое шунтирование	Персистирующая фетальная гемодинамика Открытый артериальный проток	Доношенные Недоношенные

Таблица 6

Основные причины церебральной ишемии

Основной механизм	Примеры	Основная возрастная группа
Внутриутробная гипоксия или асфиксия в родах	Плацентарная недостаточность	Доношенные и недоношенные
Постнатальная дыхательная недостаточность	Врожденные болезни сердца Преходящая ишемия миокарда Открытый артериальный проток	Доношенные Доношенные Недоношенные
Постнатальная артериальная гипотензия	Сепсис	Недоношенные и доношенные

к развитию ГИЭ к моменту рождения, и именно антенатальная гипоксия является основной прямой причиной развития ДЦП [363].

Необходимо также упомянуть экспериментальные исследования, проведенные на приматах, в которых показано, что время возникновения, длительность и выраженность гипоксии влияют на морфологический субстрат перинатального поражения мозга и острая тяжелая асфиксия в основном вызывает изменения в стволовых структурах мозга, менее выраженная длительная асфиксия – диффузные корковые нарушения. Н.П.Шабалов и соавт. [134], рассматривая реакцию новорожденного на тяжелую гипоксию сквозь призму патогенеза шока, отмечают 3 основных периода в течении острой гипоксии: нарушение дыхания и центральной гемодинамики; энергодефицит сердца и мозга; недостаточность отдельных органов или функциональных систем (полиорганная недостаточность).

Одним из важнейших механизмов патогенеза ГИЭ является нарушение мозгового кровотока. Первым ответом на значительную перинатальную гипоксию служит перераспределение сердечного выброса с увеличением кровоснабжения жизненно важных органов, в частности головного мозга [479]. Дальнейшая артериальная гипотензия приводит к уменьшению церебральной перфузии. Существенным моментом в развитии гипоксически-ишемических поражений мозга является взаимоотношение церебральной гипоперфузии и сосудистой архитектоники мозга: у доношенных детей церебральная гипоперфузия вовлекает преимущественно кору головного мозга и парасагиттальные зоны на месте водораздела бассейнов передней, средней и задней мозговых артерий; у недоношенных детей эти зоны менее ранимы из-за наличия анастомозов с менингеальными артериями, а более уязвимо пери-

вентрикулярное белое вещество в областях между субэндимальными сосудами и пенетрирующими ветвями передней, средней и задней мозговых артерий [193, 283, 479]. Церебральная гипоперфузия встречается чаще у недоношенных детей и диагностируется при скорости мозгового кровотока менее 10 мл/100 г ткани/мин. Этот показатель зависит от выраженности гипоксии, а также наличия гипо- или гиперкапнии [262, 264], и в норме у доношенного ребенка колеблется от 20 до 60 мл/100 г ткани/мин [36, 275]. Р.А.Жетишев [36] представил взаимосвязь показателей церебрального кровотока, сопротивления сосудов, систолического давления и внутричерепного ликворного давления у здоровых новорожденных и у детей с острой асфиксией различной степени тяжести на фоне антенатальной гипоксии и без нее. Отмечена роль снижения систолического давления и изменения сопротивления сосудов в зависимости от тяжести гипоксии и срока жизни ребенка в снижении церебральной перфузии и повышении внутричерепного давления. Д.Е. Ballot и соавт. [167] выявили обратную зависимость возникновения ГИЭ от наличия стойкой легочной гипертензии. Авторы предполагают, что стойкая легочная гипертензия может снизить продукцию свободных радикалов, а следовательно, и возможность возникновения ГИЭ.

Особое значение в условиях изменяющегося системного АД имеет сохранность или нарушение цереброваскулярной ауторегуляции – механизма, при котором вазоконстрикция и вазодилатация артериол обеспечивают относительно постоянную перфузию при широких колебаниях системного давления. Н.С. Lou [335] отмечает, что механизм ауторегуляции мозгового кровотока при ГИЭ нарушается из-за «феномена пассивного давления» между системным АД и церебральным кровотоком. У здорового доношенного ребенка интенсивность мозгового кровотока относительно независима от системного АД (см. рис. 1). Значительные колебания системного давления у доношенного новорожденного низкой степени риска оставляют стабильной церебральную перфузию вследствие спазма и дилатации церебральных артериол, т.е. ауторегуляции церебральных сосудов. Данный механизм формируется только на последних неделях III триместра беременности. У недоношенных детей низкого риска, т.е. родившихся при оптимально протекавших беременности и родах, «плато» церебральной перфузии существенно меньше, и любые экзо- и эндогенные факторы могут способствовать гиперемии или ишемии мозга. Подобная ситуация обусловлена низким уровнем ауторегуляции церебральных сосудов из-за отсутствия мышечного слоя в пенетрирующих сосудах. Снижение системного давления у недоношенных детей <30 мм рт.ст. вызывает необходимость в интенсивной терапии. Наряду с этим важно

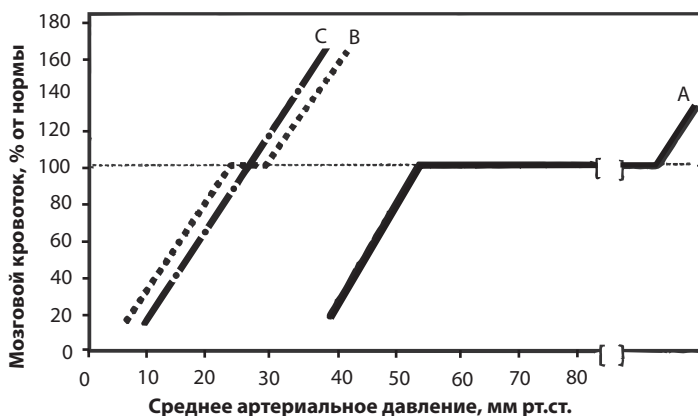


Рис. 1. Зависимость церебральной перфузии в процентах от нормы от системного АД у здоровых доношенных (A) и недоношенных (B) детей, а также у недоношенных детей с гипоксией (C) («феномен пассивного давления»).

отметить, что объемная скорость мозгового кровотока в перивентрикулярном белом веществе существенно ниже, чем в кортикальном. Интенсивность мозгового кровотока в каротидном бассейне у взрослого человека колеблется от 40 до 60 мл/100 г ткани/мин, однако в перивентрикулярном белом веществе она составляет около 10 мл/100 г ткани/мин, у доношенных детей эти цифры составляют соответственно от 20 до 40 мл/100 г ткани/мин и 5 мл/100 г ткани в 1 мин, у глубоко недоношенных новорожденных – от 10 до 20 мл/100 г ткани/мин и 1,6–3,0 мл/100 г ткани/мин [263, 479].

В работе Л.Т.Ломако [55] отмечается, что при перинатальных поражениях мозга у новорожденных в первые дни жизни преобладает гипокинетический тип гемодинамики, который в последующем переходит в гиперкинетический. Происходит снижение ударного и минутного объема кровотока, а также сердечного выброса с повышением тонуса артериальных сосудов. Выраженная прессорная реакция прекапилляров является причиной повышения диастолического и снижения пульсового давления.

Доставка кислорода тканям существенно зависит и от реологических свойств крови. Сохранение жидкого состояния циркулирующей и депонированной крови – одна из задач гемостаза – функциональной системы организма, обеспечивающей, кроме того, остановку и предупреждение кровотечений при нарушении целостности сосудистой стенки. Центральной фигурой гемостаза как ауторегуляторного процесса является тромбоцит, осуществляющий взаимосвязь эндотелия сосудистой стенки с плазменными

белками, клетками крови и выполняющий ряд негемостатических функций: регуляцию тканевого роста, ангиогенез, пролиферацию нейроглии и т.д. Структурная вязкость крови существенно повышается при тяжелой асфиксии, полицитемии – факторах риска развития ГИЭ [59]. У здоровых новорожденных в первые часы жизни характерна тромбогенная направленность гемостаза с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС) крови, сменяющаяся на 3–4-е сутки жизни гипокоагуляционной и гипоагрегационной тенденциями [41, 132, 133]. У детей с тяжелой и острой асфиксией при рождении тромбогенная направленность гемостаза становится еще более выраженной, чем у здоровых новорожденных [23, 41, 130, 132, 133]. Функциональное состояние системы гемостаза существенно зависит от течения беременности: у недоношенных детей, родившихся от матерей с длительным течением гестоза (более 4 нед.), хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, уже при рождении могут выявляться гипокоагуляционная и гипоагрегационная направленность гемостаза и различные виды кровоизлияний, в том числе и внутричерепные. Д.О.Иванов [41] при лабораторном исследовании 26 параметров гемостаза выявил ДВС-синдром у 1/3 новорожденных с тяжелым течением постгипоксического синдрома при клинической манифестации геморрагического синдрома лишь у 11,1% детей.

Необходимо подчеркнуть, что особенности ауторегуляции сосудов головного мозга при гипоксически-ишемических поражениях мозга зависят от электролитного баланса и ряда биохимических факторов. Показано, что при гипоксии мозга отмечается нарастание концентрации K^+ и H^+ во внеклеточной жидкости мозга, что приводит к увеличению активности корковых нейронов, дилатационной способности сосудов и снижению их констриктивной способности. Подобный эффект оказывают увеличение концентрации аденозина и осмолярность. В то же время гипоксия вызывает снижение концентрации внеклеточного Ca^{2+} со снижением активности корковых нейронов, увеличением сократительной способности церебральных сосудов и уменьшением их дилатационной способности [442]. В исследованиях О.Pryds и соавт. [391] с помощью клиренса ^{133}Xe показано значительное увеличение мозгового кровотока в ответ на гипогликемию менее 1,7 ммоль/л.

Г.В.Яцык и соавт. [145] с помощью спектроскопии ближней инфракрасной области спектра пытались объективизировать объем крови головного мозга в норме и у недоношенных детей с ГИЭ, однако не получили достоверной разницы между группами по этому показателю.

Резюмируя имеющиеся клинические и экспериментальные данные о нарушениях мозгового кровотока при перинатальной гипок-

сии, J.J.Volpe [479] отмечает, что первоначально перинатальная гипоксия вызывает перераспределение кровотока между органами, а также гипоксемию и гиперкапнию, которые, в свою очередь, ведут к нарушениям сосудистой ауторегуляции, а дальнейшее сохранение гиперкапнии и гипоксемии – к снижению АД и скорости мозгового кровотока, что формирует ишемическое поражение мозга. С другой стороны, повышение АД как реакция на гипоксию закономерно приводит к увеличению скорости мозгового кровотока, что может способствовать развитию кровоизлияния. Ш.Р.Сафин [103] показал, что перенесенная гипоксия нарушает формирование биоритма АД.

Несмотря на относительную резистентность к внутричерепной гипертензии у новорожденных по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми, при тяжелом гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у доношенных детей, тяжелом пери- или интравентрикулярном кровоизлиянии у недоношенных детей или при гидроцефалии возможно повышение внутричерепного давления, которое зачастую приводит к экстенсивному некрозу мозговой ткани [283]. Максимум внутричерепной гипертензии приходится на период между 2-ми и 3-ми сутками жизни, что подтверждают измерения внутричерепного давления в субарахноидальных пространствах [479]. У недоношенных детей изменения внутричерепного давления вследствие ишемии мозга имеют определенную специфику, и его увеличение приходится преимущественно на конец первых суток жизни [198].

Внутричерепная гипертензия является неблагоприятным прогностическим признаком: из 32 детей, перенесших тяжелую гипоксию, у 7 в первые сутки жизни отмечалась внутричерепная гипертензия, из которых 3 умерло и у 4 развились тяжелые неврологические нарушения, при этом у умерших детей на аутопсии был обнаружен распространенный некроз мозгового вещества.

В целом J.J.Volpe [478] представляет несколько цепочек патогенеза ГИЭ вследствие внутриутробной асфиксии, результатом которых становятся отек головного мозга и некроз мозгового вещества.

Внутриутробная гипоксия → снижение насыщения кислородом и повышение насыщения углекислотой, ацидоз у плода → внутриклеточный отек → набухание мозговой ткани → локальное снижение мозгового кровотока → генерализованный отек мозга → повышение внутричерепного давления → генерализованное снижение мозгового кровотока → некроз мозгового вещества.

Внутриутробная гипоксия → снижение насыщения кислородом и повышение насыщения углекислотой, ацидоз у плода → снижение сосудистой ауторегуляции → снижение мозгового кровотока → некроз мозгового вещества → отек головного мозга.

И.А.Аршавский [8] подчеркивал, что кратковременная внутриутробная гипоксия оказывает «тренирующее» влияние на плод и является, по его мнению, благоприятным фактором. Однако в серии работ показано, что длительный нелеченый гестоз, продолжающийся более 4 нед., уже неблагоприятно действует на плод [48].

Механизмы патогенеза ГИЭ имеют свои особенности в зависимости от гестационного возраста ребенка и взаимосвязаны с морфологическим субстратом заболевания. Например, ГИЭ, протекающая с преимущественным поражением белого вещества, имеет следующие основные факторы развития: сосудистый анатомический фактор (дистальные поля кровоснабжения в перивентрикулярных зонах), церебральная циркуляция с пассивным давлением (опасность системной артериальной гипотензии), относительно ограниченная вазодилататорная способность в сочетании с гипоксемией, гиперкапнией и гипотензией, активность анаэробного гликолиза, присущая миелинопродуцирующей глии ранимость.

Приведенные данные свидетельствуют о близкой связи звеньев патогенеза с особенностями патоморфологии ГИЭ, которая будет рассмотрена в главе IV. Необходимо лишь упомянуть, что основные типы поражения мозга возникают не только в период гипоксии, но и в период, следующий за ней. В ряде случаев это может быть обусловлено «постреанимационной болезнью» [62, 134], а именно:

- эффектом реоксигенации («кислородный парадокс» – повреждающее воздействие на нейрон и глию высоких концентраций кислорода);
- длительной гипоперфузией и артериальной гипотензией;
- активностью протеолитических ферментов;
- формированием свободных радикалов и перекисным окислением липидов;
- интрацеллюлярным накоплением Ca^{2+} .

Экспериментальное изучение внутриутробной гипоксии на животных показало волнообразные изменения в мозге, когда после короткого периода нейродистрофических процессов под непосредственным влиянием гипоксии в мозге начинают доминировать синтетические, репаративные процессы, которые вновь сменяются нейродистрофическими и т.д. [38].

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Наиболее существенным для нервной ткани нарушением при ГИЭ является недостаток кислорода. Оба основных механизма патогенеза ГИЭ – гипоксемия и ишемия – приводят к нарушению обмена кислорода и углекислоты, что в свою очередь вызывает метаболические расстройства (в частности, ацидоз) и физиологические нарушения (например, увеличение церебральной перфузии) [4, 479]. Из известных механизмов, лежащих в дебюте поражения мозга при ГИЭ, необходимо упомянуть: местные нарушения в обмене макроэргических соединений, чрезмерное перекисное окисление липидов и нарушение Na^+/K^+ -АТФазной активности, внеклеточное накопление K^+ и внутриклеточное накопление Ca^{2+} , внутриклеточный ацидоз, нарушение обмена нейротрансмиттеров.

В отношении первого механизма имеются противоречивые данные, от признания роли снижения уровня аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) при ГИЭ [303, 304] до отсутствия этого влияния на состояние нервной системы, в частности на ЭЭГ [472].

В работе J.Astrup и соавт. [158] показано, что экстрацеллюлярное высвобождение K^+ приводит к подавлению электрической активности, но даже при нормализации уровня калия в крови ЭЭГ может оставаться изоэлектрической [280]. В последних двух работах также показано, что экстрацеллюлярный рН не влияет на восстановление ЭЭГ-активности, а определение интрацеллюлярного рН крайне затруднительно. Предположение о роли внутриклеточного ацидоза в нарушении электрогенеза нервной ткани основано на представлениях о возможном значении в развитии внутриклеточного ацидоза накопления внутриклеточного лактата вследствие гипоксии и ишемии [342, 343].

Важным механизмом, лежащим в основе нарушений электрогенеза нервной ткани, служит расстройство метаболизма нейротрансмиттеров, которое возникает уже при незначительном недостатке кислорода. Показано нарушение синтеза ацетилхолина, дофамина, норадреналина и серотонина при гипоксии [191, 246–248, 275–277, 310, 312]. Острые и отдаленные эффекты гипоксии различны, и известно, что немедленный эффект заключается в подавлении продукции норадреналина и противоречивом, иногда меняющемся по минутам уровне синтеза дофамина; отдаленный эффект заключается в селективном повышении синтеза норадреналина в среднем мозге и повышении синтеза дофамина. Наряду с этим доказано, что антенатальная гипоксия вызывает задержку вставания холин- и серотонинергических волокон в гиппокамп и кору головного мозга и увеличивает дегенерацию серотонинергических аксонов по мере эволюции организма. Нарушение формирования и ветвления холин- и серотонинергических волокон является одной из причин не только ГИЭ, но и дальнейших поведенческих расстройств (возможно, синдрома дефицита внимания) [368].

Среди более частных вопросов нейрохимии ГИЭ ряд авторов выделяет значение гипоксемии и ишемии в метаболизме углекислоты и макроэргических соединений, роли глюкозы, внутриклеточного накопления Ca^{2+} , фосфолипазной активности и ненасыщенных жирных кислот, а также свободных радикалов и синаптического выделения возбуждающих аминокислот в поражении нервных клеток [286, 287, 473, 474, 479].

J.J. Volpe [479] выделяет следующие эффекты гипоксемии на углеводный и энергетический обмен: повышение транспорта глюкозы к головному мозгу, усиление гликолиза и гликогенолиза, снижение содержания глюкозы в клетках мозга, повышение продукции лактата и тканевый ацидоз, снижение содержания креатинфосфата и АТФ. Показано, что гипогликемия в первые 6 часов жизни ассоциирована с тяжестью ГИЭ и неврологическим исходом у детей к 2 годам жизни; гипогликемия от 6 до 72 ч жизни и гипергликемия не имеют достоверной связи с исходом к 2 годам [361].

Уже описанное ранее нарушение метаболизма макроэргических соединений, в частности дефицит АТФ и креатинфосфата, закономерно ведет к деполаризации мембраны нейрона с накоплением K^+ в экстрацеллюлярном пространстве, а Na^+ и Ca^{2+} – в интрацеллюлярном. Первым эффектом внутриклеточного накопления Na^+ и Ca^{2+} является внутриклеточная аккумуляция воды с последующим отеком-набуханием нейрона. Внутриклеточное повышение концентрации Ca^{2+} приводит к каскаду отсроченных метаболических нарушений в мембране и плазме нервной клетки: снижение

содержания фосфолипидов (вследствие активации фосфолипазы) в клеточной мембране, повышение синтеза NO и увеличение концентрации ненасыщенных жирных кислот (в частности, арахидоновой) с последующим высвобождением свободных радикалов и активацией простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, протеаз, липаз и протеинкиназы C. Повышение синтеза NO имеет противоречивый эффект: с одной стороны, выделяясь в постсинаптическую щель, он способствует длительной постсинаптической потенциации, с другой стороны, через протеинкиназу и фосфорилирование белков внутриклеточных и плазматической мембран приводит к выведению Ca^{2+} из нейрона. Непосредственное влияние Ca^{2+} на эндотелий церебральных (и не только церебральных) сосудов вызывает их спазм, углубление ишемии и нарастание указанных выше процессов по принципу порочного круга. Конечным результатом описанных эффектов являются повреждение клеточной мембраны и гибель нервной клетки [207, 245, 393, 441, 442].

Ниже схематично представлены основные звенья гипоксической-ишемического стресса (по P.J.Marro [341]):

1. Недостаток O_2

Дефицит O_2 как акцептора электронов в тканях ведет к нарушению транспорта электронов в цикле лимонной кислоты, восполнению энергии путем увеличения мозгового кровотока и анаэробного метаболизма. Для поддержания оптимального уровня энергии (АТФ) происходит расход фосфокреатинина, что вызывает недостаток АТФазных механизмов, нарушение Na^+/K^+ -насоса, деполяризацию пресинаптических мембран, выброс возбуждающих аминокислот (глутамата, аспартата, цитруллина) из пресинаптического нейрона.

2. Глутамат-кальциевый каскад

Повышение постсинаптической концентрации глутамата активирует N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторы, что приводит к дальнейшему увеличению внутриклеточного Ca^{2+} . Не-NMDA-глутаматные рецепторы (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты – AMPA и каинатные) участвуют в гомеостазе клетки и Ca^{2+} -регуляции. Нарушения в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме могут привести к дальнейшему накоплению внутриклеточного Ca^{2+} . Повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} способствует образованию свободных радикалов, что, в свою очередь, вызывает перекисное окисление липидов клеточной и внутриклеточной мембран. Наряду с этим накопление внутриклеточного Ca^{2+} закономерно сопровождается повышением концентрации внутриядерного Ca^{2+} . Избыток внутриядерного Ca^{2+} является фактором активации протоапоптотических генов, что способствует развитию генетически запрограммирован-

ной гибели клетки – апоптозу. Повышение концентрации внутриядерного Ca^{2+} , помимо этого, приводит к активации эндонуклеаз и фрагментации ДНК.

Высвобождение из синапсов возбуждающих аминокислот непосредственно связано с патоморфологическими особенностями гипоксически-ишемического поражения мозга, следствием которого является селективная гибель нейронов коры головного мозга и гиппокампа (см. ниже). Некроз нейронов гиппокампа, III коркового слоя и клеток Пуркинью, которые имеют глутаматсодержащие терминалы, приводит к избыточному высвобождению глутамата из синапсов [302]. С другой стороны, вследствие гипоксии и вторичного дефицита АТФ и креатинфосфата нарушается утилизация глутамата и аспартата и активация ими NMDA- и AMPA-рецепторов, что вызывает мембранную деполяризацию и поток хлоридов и кальция в клетку, цитолитический эффект которого был уже рассмотрен [169, 452]. Насыщение глутаматом и аспартатом (эксайтотоксичность) распределяется неодинаково в различных отделах мозга и наиболее выражено в коре головного мозга и стриарной системе, менее заметно – в гиппокампе, что обусловлено различной плотностью NMDA-рецепторов в этих участках мозга.

3. Роль свободных радикалов

Гипоксия-ишемия вызывает неадекватное насыщение митохондриальной цитохромоксидазы, нарушение транспорта электронов в митохондриях, что ведет к повышению концентрации супероксид-аниона и поступлению свободных радикалов из митохондрий в цитоплазму. Повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} (см. п. 2) активирует NO-синтазу, циклооксигеназу и липоксигеназу, что способствует образованию свободных радикалов. Наряду с этим накопление внутриклеточного Ca^{2+} повышает активность протеаз, что посредством ксантиндегидрогеназы приводит к образованию окиси ксантина и свободных радикалов. Свободное Fe^{2+} катализирует образование свободных радикалов и окислов Fe. Избыток свободных радикалов способствует дополнительному высвобождению возбуждающих аминокислот и активации NMDA-рецепторов (замкнутый круг!), а также воздействию на ненасыщенные жирные кислоты и холестерин путем перекисного окисления липидов.

4. Факторы воспаления

Действие гипоксии и ишемии на микроглию способствует синтезу цитокинов, интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли β (TNF β). Активность ИЛ-1 β приводит к продукции специфических протеаз и развитию апоптоза. Избыточное образование TNF α имеет, во-первых, прямой токсический эффект, а во-вторых, путем активации эндотелиально-лейкоцитарной адгезии

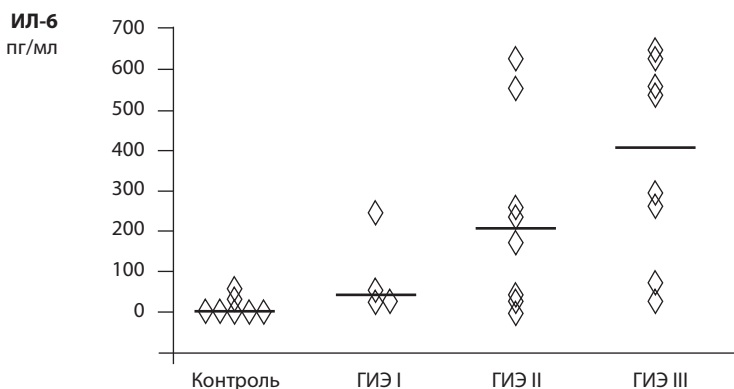


Рис. 2. Повышение уровня ИЛ-6 в ЦСЖ в зависимости от степени ГИЭ [369].

молекул возникают микроваскулярное повреждение и васкулярная инфильтрация с высвобождением цитотоксических факторов, активных форм O_2 и цитокинов. Следующие за этим реперфузия и реоксигенация повышают активность фосфолипазы A_2 и через метаболизм арахидоновой кислоты и PAF (platelet-activating factor) вновь вызывают активацию эндотелиально-лейкоцитарной адгезии молекул (замкнутый круг!).

На повышение уровня ИЛ-6 в ЦНС после перинатальной гипоксии/ишемии также указывают несколько клинических исследований [369, 423, 435] (рис. 2).

N.Oyugur и соавт. [369] при исследовании прогностического значения повышения уровней ИЛ-1 β и TNF α в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у 30 доношенных новорожденных с разной степенью ГИЭ указывают на связь между высоким уровнем ИЛ-6 в ЦСЖ и тяжестью ГИЭ. Аналогичные результаты были получены при исследовании 12 новорожденных с ГИЭ [344].

Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови у новорожденных при ГИЭ повышается в соответствии с тяжестью повреждения головного мозга [27].

После ишемического инсульта активированная микроглия вызывает экспрессию множества цитокинов и хемокинов, в частности TNF α и ИЛ-1 β , по-видимому, потенцируют воспалительный ответ после гипоксии/ишемии. Выключение рецептора 1-го типа ИЛ-1 у крыс вызывает значительное снижение экспрессии макрофагального воспалительного белка-1 α (MIP-1 α) и множества других: MIP-1 β , monocyte chemoattractant protein (MCP) и RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) – после гипоксии-ишемии по сравнению с нетрансенным контролем.

Этот эффект также ассоциируется со снижением инфильтрации лейкоцитов в зоне поражения, вызываемой ИЛ-1 β . Исследования *in vitro* и *in vivo* также подтверждают, что МР-1 является ключевым медиатором микроглиального хемотаксического ответа при неонатальной гипоксии. В этих экспериментах гипоксия привела к резкому увеличению активированной микроглии в перивентрикулярном белом веществе, т.е. в зоне повышенной ранимости. Эти результаты дополнительно подтверждают предположение о том, что микроглия, «работая» согласованно с провоспалительными цитокинами и хемокинами, способствует повреждению после гипоксически-ишемического поражения перинатального мозга (рис. 3).

5. Роль оксида азота

NOS (NO-синтетаза) содержится в эндотелиальных клетках, астроцитах, нейронах. Существуют 3 изоформы NOS: nNOS (нейронная NOS) регулирует синаптогенез и ремоделирование и зависит от Ca²⁺; eNOS (эндотелиальная NOS) регулирует сосудистый тонус, особенно вазодилатацию, и зависит от Ca²⁺; iNOS (индуцируемая NOS) присутствует в макрофагах и астроцитах, индуцируется цитокинами, независима от Ca²⁺. NOS продуцирует свободный радикал NO•.

Активация NMDA-рецепторов (см. п. 2) вызывает продукцию nNOS, что способствует образованию NO•, повреждению нейронной ДНК, а ее воздействие с супероксидом через пероксинитрит вызывает продукцию гидроксильных свободных радикалов. eNOS оказывает нейропротективный эффект, увеличивая вазодилатацию и перфузию мозга после гипоксии-ишемии (крайне спорный механизм). Наконец, цитокины посредством iNOS повышают концентрацию NO•, вызывая замедленный отсроченный эффект.

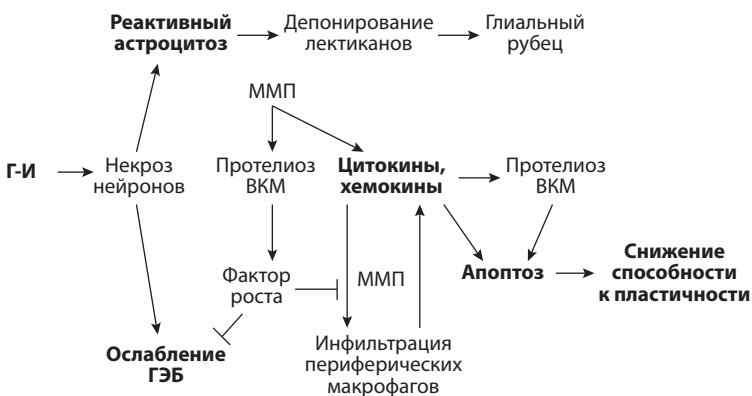


Рис. 3. Схема нейровоспаления и прогрессирования повреждения после гипоксии-ишемии [321]. ММП – матриксные металлопротеиназы; ВКМ – внеклеточный матрикс.

6. Апоптоз

Описанные выше процессы развиваются в первые минуты и часы острой гипоксии, после чего включается механизм аутолиза нейрона микроглией – апоптоз [299].

Апоптоз (др.-греч. – осеннее увядание цветов, листопад) – это генетически запрограммированная гибель клетки (в частности, нейрона). Физиологический смысл апоптоза в нервной системе состоит в гибели аномальных нейронов и нейронов, не достигших соответствующей дифференцировки. Процесс апоптоза регулируется системой функционально связанных генов. Как показано в п. 2, гипоксия-ишемия через ряд звеньев патогенеза способствует накоплению внутриклеточного Ca^{2+} , активации эндонуклеаз, повреждению экспрессии генов. На мембране митохондрии цитохром С посредством каспаз-9-мономера вызывает мономеризацию каспазных проэнзимов, что приводит к активации цистеинил-аспартат протеазы (каспазы) и развитию апоптоза. Основными генами-промотерами апоптоза являются *Bax* и *Bad*, которые путем димеризации с каспазой вызывают апоптоз. Экспрессия этих генов способствует растормаживанию фагоцитарной активности глиальных клеток и нейронов, которые фагоцитируют аномальный нейрон, вызывая уменьшение размера нейрона, его секвестрацию и образование апоптозных телец. Кроме апоптоз-потенцирующих, «суицидных» генов существуют «антисуицидные» гены (например, онкогены *bcl-2* и *bcl-x1*), которые, димеризируясь с *Bax*, препятствуют апоптозу. В случае подавления экспрессии «антиапоптозных» генов апоптоз принимает нерегулируемый характер, и гибель нейронов становится лавинообразной [93].

Как изложено выше (глава II), недостаточность плаценты является одной из основных причин внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах. Воспалительные, инфекционные поражения плаценты – одна из ведущих причин плацентарной недостаточности [29]. Согласно В.А.Цинзерлингу и В.Ф.Мельниковой [129], по данным зарубежных авторов примерно в 20–25% плацент можно выявить признаки инфекционного процесса, но подавляющее большинство новорожденных при этом не имеет клинических проявлений инфекции, а на общем материале Санкт-Петербурга они диагностировали воспалительные изменения в плаценте в 70% случаев. При этом частота бактериальных плацентитов составляла около 25%, в том числе как моноинфекция – около 12% и в составе сочетанных инфекций – около 13%. Подчеркнем, что воспалительные изменения в материнской части плаценты выявляют не только при инфекциях, но и при гестозе, антифосфолипидном синдроме и других тромбофилических состояниях, стрессе и ожирении, аутоиммунных болезнях у матери, внутриматочном кровотечении [29, 165, 221].

По данным литературы, хориоамнионит диагностируют в 10% случаев доношенной беременности, в 50% случаев – при рождении ребенка с очень низкой массой тела и в 80% случаев – при рождении ребенка с экстремально низкой массой тела [257]. В.А.Сергеева [105] при обследовании 4982 плацент обнаружила, что у доношенных детей, которым потребовалась госпитализация в отделения патологии новорожденных детских городских больниц, в 15% случаев диагностирован хориоамнионит и в 6% случаев хориоамнионит в сочетании с фуникулитом (среди недоношенных детей соответственно 35 и 15%).

Внутриамниотическое воспаление наблюдается примерно у 80% беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и является фактором риска преждевременных родов и неблагоприятного неонатального исхода [320]. Однако в 65% случаев хориоамнионит протекает субклинически [271], что затрудняет его раннюю диагностику, в том числе и с помощью микробиологических методов исследования амниотической жидкости. В то же время хориоамнионит (даже клинически неявный) увеличивает риск возникновения церебральной недостаточности в возрасте 3 лет [371, 496, 500].

В 1992 г. как критерий диагностики сепсиса введен новый термин – синдром системного воспалительного ответа (*systemic inflammatory response syndrome – SIRS*) [153]. Однако в дальнейшем SIRS стал рассматриваться как ключевое патогенетическое (компенсаторно-приспособительное) звено не только сепсиса, но и большого числа критических состояний неинфекционной природы с высоким риском полиорганной недостаточности (шок различной этиологии и др.).

В 1998 г. R.Gomez и соавт. [256] сформулировали представление о системном фетальном воспалительном ответе (*fetal inflammatory response syndrome – FIRS*, СФВО). СФВО обусловлен активацией иммунной системы и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов плодом на фоне восходящей материнской инфекции. СФВО диагностируют на основании обнаружения не только хориоамнионита, но оптимально – воспалительных изменений в сосудах фетальной части плаценты и стенке пупочного канатика (васкулит или фуникулит) и/или повышения содержания в пуповинной крови или в крови новорожденного в первые сутки жизни уровней интерлейкинов: ИЛ-6 >11 пг/мл или ИЛ-8 >70 пг/мл. СФВО может протекать либо субклинически, либо клинически манифестно, приводя к полиорганной недостаточности. СФВО диагностируют примерно у 50% недоношенных детей в случае возникновения преждевременного разрыва околоплодных мембран [408]. Поэтому СФВО рассматривают и как процесс, защищающий организм пло-

да от гибели на фоне восходящей инфекции, а преждевременные роды – как способ избавить плод от неблагоприятного внутриматочного окружения. Пролонгация беременности в данном случае несет в себе риск прогрессирования инфекционно-воспалительного процесса и повышает риск неблагоприятного неврологического прогноза и церебрального паралича [439].

Показано, что чрезмерный СФВО формирует синдром полиорганной недостаточности и ранняя его диагностика может предсказать развитие поздно начинающегося сепсиса новорожденных [258]. Доказательством полиорганного повреждения при СФВО является обнаруженное R.Romero и соавт. [406] повышение в фетальной плазме металлопротеиназы-9 – энзима, участвующего в расщеплении коллагена IV типа и ведущего к формированию коллагенопатии и преждевременному разрыву околоплодных мембран. Уместно отметить, что Е.А.Курзина и соавт. (2010), обследуя детей в возрасте 8 лет, находившихся в отделении реанимации в периоде новорожденности, диагностировали у большинства из них клинические признаки недифференцированных соединительнотканых дисплазий [53].

Ch.P.Speer в статье «Neonatal Respiratory Distress Syndrome: An Inflammatory Disease?» [448] на основании анализа обширной литературы приходит к выводу о прямой связи СФВО и развития респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных новорожденных. При этом умеренно выраженный СФВО способствует созреванию легких и уменьшению частоты и тяжести РДС, тогда как чрезмерный (тяжелый) СФВО формирует серьезное повреждение альвеолярно-капиллярных мембран, приводящее к утечке плазмы в альвеолы, инактивации сурфактанта, и повышает риск тяжелых форм РДС, мало реагирующих на терапию сурфактантом, а также повышает риск формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД). Связь между тяжелым течением РДС, БЛД и формированием ГИЭ общепризнана. Ch.P.Speer [448] полагает, что благоприятный эффект назначения беременным женщинам бетаметазона при угрозе преждевременных родов до 34-й недели гестации (снижение частоты и тяжести РДС, БЛД, внутрижелудочковых кровоизлияний, частоты кистозных форм ПВЛ и др.) связан именно с влиянием на СФВО.

Тяжелый СФВО – фактор риска диффузного поражения белого вещества головного мозга за счет воздействия избытка цитокинов на астроциты микроглии головного мозга, отсроченной потери олигодендроцитов на фоне апоптоза [306, 395, 480].

В.А.Сергеева [105], диагностируя СФВО у новорожденных на основе выявления уровня ИЛ-8 >70 пг/мл в первые сутки жизни, пришла к заключению: СФВО является фактором высокого

риска развития эндотелиальной дисфункции и синдрома полиорганной недостаточности, приводящих к поражению легких, мозга, сердца и желудочно-кишечного тракта. Критерием повреждения эндотелия было выявление повышения уровня в крови растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) и E-селектина (sE-селектин), фактора фон Виллебранда (vWF) и тканевого активатора плазминогена (t-PA). При этом СФВО и эндотелиальная дисфункция по ее данным могут наблюдаться и при отсутствии воспалительных изменений в плаценте в связи с тем, что восходящее распространение внутриматочного инфекционно-воспалительного процесса не является единственным путем их активации.

Л.В.Зузенкова [40] обнаружила четкие данные за эндотелиальную дисфункцию (повышение концентрации нитритов и эндотелина-1, снижение уровня сосудистого фактора роста в крови) у новорожденных в критическом состоянии с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы.

Заключая раздел о СФВО, подчеркнем, что характерная для него эндотелиальная дисфункция приводит к ишемическим повреждениям тканей, в том числе и головного мозга, а значит, и к ГИЭ.

Целесообразно подчеркнуть следующие особенности взаимоотношения указанных выше звеньев патогенеза.

В белом веществе мозга глутамат воздействует в большей степени на NMDA-рецепторы микроглии, что приводит к гибели астроцитов и глиозу, с одной стороны, и к аксонной деструкции – с другой. Активация АМРА- и каинатных рецепторов происходит на олигодендроцитах, приводя к гибели олигодендроглии. Оба процесса способствуют образованию кист в белом веществе мозга. Особая ранимость олигодендроглии у недоношенных детей обусловлена более легкой аккумуляцией незрелой олигодендроглией свободных радикалов, их большей токсичностью в отношении недифференцированных олигодендроцитов по сравнению со зрелыми.

Непосредственное воздействие Ca^{2+} , а также других электролитов (Na^+ и Cl^-) на постсинаптическую мембрану, активация протеаз и липаз, свободных радикалов в большей мере способствуют быстрой гибели клетки по механизму некроза; включение микроглии и протоапоптотических генов – медленной гибели клетки по механизму апоптоза. Некроз преобладает при острой и тяжелой гипоксии и ишемии с избытком Ca^{2+} , апоптоз – при хронической нетяжелой гипоксии при относительно невысоких концентрациях Ca^{2+} . Некроз преобладает в процессе гибели клеток серого мозгового вещества, апоптоз – белого мозгового вещества (см. табл. 7).

Таблица 7

**Сравнительная характеристика некроза и апоптоза
(Volpe J.J. [479])**

Сравниваемая характеристика	Некроз	Апоптоз
Морфология	Отек клетки, фрагментация мембран, воспалительный ответ	Сморщивание клетки, сохранность мембран, отсутствие воспаления
Фрагментация ДНК	Неспецифическая	Специфическая олигонуклеосоматическая
Внутриклеточный Ca^{2+}	Раннее накопление	Отсутствие накопления
Вовлечение специфических «суицидных» генов (ced3, bax, bad, JNK, p38 и др.)	Не требуется	Требуется
Синтез белка	Не требуется	Требуется
Временные характеристики	Минуты и часы	Часы и дни

Наконец, роль свободнорадикальной патологии и факторов воспаления в формировании поражения мозга различается в зависимости от сроков гестации (до 31-й недели постменструального возраста ведущими являются цитокиновые механизмы, после 31-й недели – свободнорадикальная патология).

Гипоксия-ишемия является процессом, в рамках которого происходит активация факторов воспаления; наоборот, инфекция может способствовать развитию глутамат-кальциевого каскада и свободнорадикальной патологии; поэтому и гипоксически-ишемический, и инфекционный процессы имеют общие звенья патогенеза, что не означает общности этиологии.

В развитии процессов, возникающих вследствие гипоксии и ишемии в головном мозге новорожденного, особое значение имеет *толерантность* мозга к гипоксии и ишемии [186]. Показано, что ее можно рассматривать по следующим вариантам развития: глобальная толерантность на глобальную гипоксию-ишемию, глобальная толерантность на фокальную гипоксию-ишемию, фокальная толерантность на глобальную гипоксию-ишемию и фокальная толерантность на фокальную гипоксию-ишемию. Среди механизмов, которые могут играть роль в процессе толерантности мозга, рассматривают высвобождение возбуждающих аминокислот (глутамата). Как это ни парадоксально, но блокаторы NMDA-рецепторов, которые должны блокировать глутамат-кальциевый каскад, снижают толерантность мозга к гипоксии и ишемии. Дру-

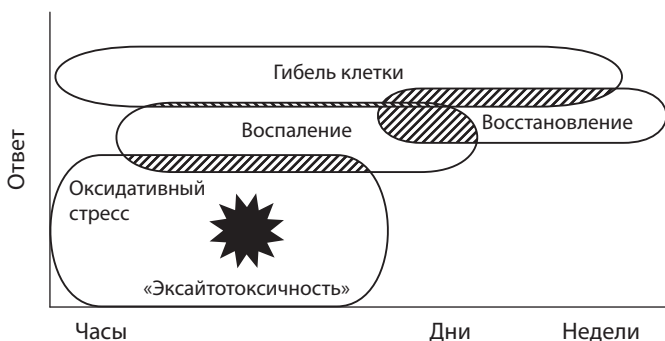


Рис. 4. Механизм повреждения головного мозга у доношенного ребенка (Ferreiro D.M. [232]).

гим возможным механизмом толерантности служит выделение аденозина и открытие АТФ-зависимых каналов K^+ : блокада этих каналов способствует повышению толерантности мозга. Возникновение продукции новых РНК и белков в ответ на гипоксию и ишемию повышает толерантность нейронов *in vitro*. Доказано, что белок HSP (heat shock protein) обладает нейропротективным действием не только при перегревании организма (как это следует из названия белка), но и при гипоксии и ишемии мозга. Наконец онкоген bcl-2 обладает также свойством повышения толерантности мозга к гипоксии-ишемии, так как блокирует процесс апоптоза.

Образно представить временное развертывание указанных выше процессов вследствие гипоксии-ишемии мозга новорожденных можно следующим образом (рис. 4).

Развитию ГИЭ, как и ряду других заболеваний нервной системы, свойственен половой диморфизм. К причинам полового диморфизма поражения головного мозга относят различия в концентрации половых гормонов и генетически связанные с полом механизмы апоптоза. Культуры нейронов генотипа XY более чувствительны к возбуждающим аминокислотам и NO; культуры XX – к нейрохимическим реакциям, индуцирующим апоптоз [503].

ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОМОРФОЛОГИИ ГИПОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Патоморфологические нарушения, выявляемые при гипоксически-ишемических поражениях головного мозга у новорожденных, A.Hill и J.J.Volpe [283] классифицируют в зависимости от доношенности новорожденных. Эти нарушения систематизированы в таблицах 8 и 9.

Таблица 8

**Основные нейроморфологические паттерны
при гипоксически-ишемических повреждениях головного
мозга у недоношенных новорожденных**

Паттерн поражения	Локализация	Долгосрочный прогноз
Селективный некроз нейронов	Дизэнцефальная область Кора головного мозга	Спастическая квадриплегия Поражение черепных нервов Синдром дефицита внимания (?)
ПВЛ	Перивентрикулярное белое вещество (обычно билатерально)	Спастическая диплегия/ квадриплегия Поражение зрения Интеллектуальная недостаточность
Фокальный или мультифокальный церебральный некроз	Кора головного мозга Подкорковое белое вещество по зонам кровоснабжения	Гемипарез Фокальные судороги
Перивентрикулярные геморрагические поражения	Перивентрикулярное белое вещество (унилатерально)	Гемиплегия Квадриплегия Интеллектуальная недостаточность

Таблица 9

**Основные нейроморфологические паттерны
при гипоксически-ишемических повреждениях головного
мозга у доношенных новорожденных**

Паттерн поражения	Локализация	Долгосрочный прогноз
Селективный или диффузный некроз нейронов	Кора головного мозга Таламус Мозжечок Ствол головного мозга Спинной мозг	Спастическая квадриплегия Интеллектуальная недостаточность Стволовая дисфункция Судороги
Парасагитальное поражение мозга	Парасагитальное корковое вещество и подкорковое белое вещество	Спастическая квадриплегия Интеллектуальная недостаточность
Фокальный или мультифокальный церебральный некроз	Кора головного мозга Подкорковое белое вещество по зонам кровоснабжения	Гемипарез Фокальные припадки
Status marmoratus базальных ганглиев	Базальные ганглии Таламус	Хореоатетоз Задержка психического развития

Наряду с приведенными выше обобщенными представлениями о патоморфологическом субстрате гипоксически-ишемических поражений головного мозга доношенных и недоношенных детей в литературе достаточно широко обсуждаются более частные вопросы рассматриваемой проблемы. Так, остается спорным вопрос о роли отека мозга при ГИЭ у новорожденных и возможном его изолированном существовании – без некроза мозгового вещества. Существует предположение, что подобная морфологическая находка может быть частично обусловлена фиксацией препарата мозга. Между тем имеются подтверждения как факта высокой значимости отека головного мозга, так и факта ограниченной его роли в структуре морфологических нарушений при ГИЭ [479].

Селективный некроз нейронов определяется различной чувствительностью клеточных элементов мозга к гипоксии и ишемии. Показано, что в зрелом мозге самая высокая уязвимость у нейронов, далее у олигодендроглии, астроцитов, микроглии. Дифференцирующаяся в период новорожденности глия чувствительнее к недостатку кислорода, чем в более старшем возрасте, и ее поражение в указанный период приводит к последующим нарушениям миелинизации. Рассматривая преимущественную локализацию селективного некроза, необходимо отметить, что в корковом веществе поражается гиппокамп и в меньшей степени

Таблица 10

**Основные паттерны селективного нейронного поражения
и характеристика гипоксически-ишемического процесса
(Volpe J.J. [480])**

Паттерн селективного нейронного поражения	Характеристика процесса
Диффузное	Очень тяжелый и очень длительный
Кора головного мозга – базальные ганглии/таламус	Умеренный/тяжелый и длительный
Базальные ганглии/таламус – ствол мозга	Тяжелый и кратковременный

супралимбический кортекс; в диэнцефальной области – гипоталамус, таламус и наружное коленчатое тело; среди базальных ганглиев – хвостатое и чечевичное ядра и также бледный шар; в срединном мозге – ядра глазодвигательного и блокового нервов, красное ядро и черная субстанция, ретикулярная формация; в варолиевом мосту – двигательные ядра тройничного и лицевого нервов, ядра кохлеарного нерва, собственные ядра моста и ретикулярная формация; в продолговатом мозге – дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва; нижние слюнные ядра и ядра *tracti cuneati et gracilis* и, наконец, в мозжечке – клетки Пуркинье, зубчатое ядро и ядра покрывки. Типы селективного нейронного поражения зависят от тяжести гипоксически-ишемического стресса (табл. 10). J.J. Volpe [479], суммируя данные различных авторов о преимущественной локализации селективного некроза у доношенных и недоношенных детей, представил их следующим образом (табл. 11).

Отмечена определенная связь между селективным некрозом нейронов и отдельными звеньями патогенеза ГИЭ. Это касается региональных сосудистых факторов, региональной ранимости нейронов (например, особая чувствительность нейронов варолиева моста и *Subiculum* к вазоконстрикции, гипокарбии и гипероксемии приводит к развитию понтосубикулярного некроза, типичного для недоношенных детей). Важную роль могут играть региональные метаболические факторы: региональные различия в анаэробном гликолизе, накоплении энергии, аккумуляции лактата, функции митохондрий, потоков Ca^{2+} , синтеза NO, образования свободных радикалов и их поглотительной способности. Наряду с этим необходимо учитывать региональное распределение возбуждающих синапсов и соответствующих рецепторов, что наиболее ярко продемонстрировано на глутаматных рецепторах подкорковых ганглиев. Наконец, длительность и тяжесть гипоксии отражаются на степени селективности/диффузности и глубине поражения мозга [479]. Причина и характеристика селективного некроза нейронов представлена в таблице 12.

Таблица 11

Предпочтительная локализация селективных гипоксически-ишемических поражений нейронов у доношенных и недоношенных новорожденных (Volpe J.J. [479])

Отделы головного мозга	Доношенные дети	Недоношенные дети
Кора головного мозга		+
Гиппокамп сектор Sommer Subiculum	+	+
Базальные ганглии/таламус	=/+	=
Ствол головного мозга ядра краниальных нервов вентральные отделы моста нижние оливарные ядра	= + +	=
Мозжечок клетки Пуркинье		+
Спинальный мозг клетки переднего рога инфаркт (включая клетки переднего рога)	+	+

+ – преимущественное поражение; = – одинаковое поражение как у доношенных, так и у недоношенных.

Таблица 12

Патогенез селективного некроза нейронов мозга (Volpe J.J. [480])

Причины	Характеристика
Церебральная ишемия	Нарушения цереброваскулярной ауторегуляции с феноменом кровотока с пассивным давлением Системная гипотензия
Региональные сосудистые факторы	
Региональные метаболические факторы	
Региональное распределение глутаматных рецепторов на нейронах	
Факторы, связанные с гипоксически-ишемическим процессом	Тяжесть поражения и временные характеристики Предшествующие и сопутствующие инфекция/воспаление

Поражение *спинного мозга и ствола головного мозга* вследствие гипоксии остается дискуссионным вопросом. С одной стороны, нельзя исключить, что селективный некроз нейронов в этих областях обусловлен нарушением кровообращения в вертебраль-

но-базиллярной системе вследствие игнорируемой зарубежными исследователями родовой спинальной травмы [97–100]. С другой стороны, возможно, что в ряде случаев распознавание поражения спинного мозга и ствола как результата родовой травмы не всегда корректно, а может быть результатом селективного некроза нейронов в этих областях нервной системы вследствие гипоксии [479].

Status marmoratus – патоморфологический признак ГИЭ новорожденного, более характерный для доношенных, чем для недоношенных детей, манифестирующий гибелью нейронов, глиозом и гипермиелинизацией базальных ганглиев и таламуса. В развернутом виде *status marmoratus* формируется к концу 1-го года жизни, несмотря на возникновение нарушений в период новорожденности. Причиной возникновения *status marmoratus* являются особенности распределения возбуждающих глутаматсодержащих синапсов и относительный избыток НАДФ-диафоразы и дофаминовых рецепторов. Наиболее часты и значительны изменения в хвостатом и чечевичном ядрах, менее выраженные – в бледном шаре и таламусе. Поражение коркового вещества при этом отмечается в 60% случаев и заключается в образовании гладкого плотного рубца, распространяющегося на одну или более извилин с гибелью нейронов, глиозе и нарушении миелинизации.

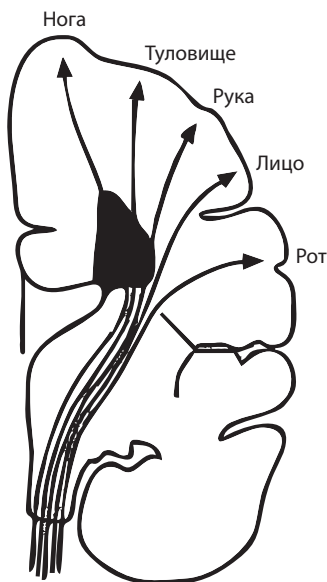


Рис. 5. Типичное для доношенных новорожденных парасагиттальное поражение головного мозга по J.J. Volpe [481].

Для *парасагиттального поражения мозга* характерен некроз коры головного мозга и подлежащего белого вещества с преобладанием гибели нейронов с типичным распределением по парасагиттальной и супрамедиальной поверхностям мозга (рис. 5). Поражение бывает преимущественно билатеральным, хотя может преобладать поражение одного из полушарий, и локализуется чаще в теменно-затылочной области, чем в лобной. Это поражение характерно для доношенных новорожденных при внутриутробной гипоксии и является причиной развития ДЦП у выживших детей [188, 479, 482]. В развитии парасагиттального поражения мозга важное значение имеют парасагиттальные анатомические сосудистые факторы (зоны

Таблица 13

**Патогенез парасагиттального поражения головного мозга
(Volpe J.J. [480])**

Причины	Характеристика
Церебральная ишемия	Нарушения цереброваскулярной ауторегуляции с феноменом кровотока с пассивным давлением
Парасагиттальные сосудистые факторы	Зоны водораздела сосудистых бассейнов и терминальные зоны
Глутаматные рецепторы на нейронах и немиелинизированные олигодендроциты	

водораздела артериальных бассейнов, терминальные зоны кровоснабжения), а также повреждение ауторегуляции, формирование кровотока с «пассивным давлением» и опасность системной гипотензии. Основные механизмы возникновения парасагиттального поражения головного мозга систематизированы в таблице 13.

Фокальный и мультифокальный ишемический церебральный некроз локализуется преимущественно по зонам кровоснабжения крупных артерий мозга и встречается чаще у детей со сроком гестации более 37 нед., он никогда не описывался у детей с критическими сроками гестации (менее 28 нед.). Причиной этих поражений является окклюзия крупных мозговых, а в ряде случаев – и мелких артерий, и подобные нарушения отмечаются в 5,4% вскрытий новорожденных. Кроме того, в возникновении фокального и мультифокального церебрального некроза может играть определенную роль венозный тромбоз. Результатом этого служит кавитация мозгового вещества, которая описывается терминами «порэнцефалия», «гидроанэнцефалия», «мультикистозная энцефаломалиция» [479].

Топографию фокального и мультифокального церебрального некроза можно представить следующим образом [479] (см. табл. 14).

Среди факторов, способствующих развитию ишемической фокальной и мультифокальной церебральной деструкции, можно упомянуть фокальные и мультифокальные цереброваскулярные окклюзии или недостаточность (идиопатические – вследствие пороков развития сосудов, васкулопатий, вазоспазма, патологической извитости сосудов, пережатия сосудов, тромбоза и эмболии), а также системную сосудистую недостаточность (артериальная гипотензия или нарушения ритма сердца, травма у беременной, фетофетальная трансфузия, патология плаценты и пупочных сосудов; системная гипотензия и нарушения сердечных сокращений,

Таблица 14

**Топография фокального и мультифокального
церебрального некроза**

Топография инфаркта	Частота, %
Латерализация	
унилатеральный	88
билатеральный	12
Сосудистый бассейн	
левая средняя мозговая артерия	63
правая средняя мозговая артерия	20
обе средние мозговые артерии	12
другие артерии	5

врожденные болезни сердца с сердечной недостаточностью, стойкая легочная гипертензия). Указанные выше причины систематизированы в таблице 15.

Перивентрикулярная лейкомаляция встречается преимущественно у недоношенных детей и представляет собой некроз белого вещества головного мозга, локализующийся дорсальнее и латеральнее наружных углов боковых желудочков. Наиболее часто процесс распространяется на радиально идущие зрительные волокна в области треугольника боковых желудочков и на фронтальное белое вещество рядом с отверстием Монро (см. рис. 6). Ранимость этих областей мозга обусловлена водоразделом между зонами кровоснабжения крупных мозговых артерий в перивентрикулярном белом веществе. Наряду с этим определенную роль в формировании ПВЛ играет своеобразие венозной системы мозга у недоношенных детей. Венозный отток из герминального матрикса осуществляется из терминальной вены, которая участвует в образовании медуллярной, хориоидальной и таламостриарной вен. Последние три вены сливаются на уровне головки хвостатого ядра. Таким образом, формируется внутренняя церебральная вена. В тех случаях, когда последняя вена не заполнена кровью, дренаж происходит в большую вену Галена. Двойной U-образный отток имеет значение в развитии поражений мозга, ассоциированных с наличием герминального матрикса (ПВЛ, кровоизлияние) (см. рис. 7). Выявление ПВЛ на аутопсии зависит от длительности постнатальной жизни ребенка, частоты и тяжести кардиореспираторных нарушений.

Повреждение мозгового вещества при ПВЛ распространяется на 3–10 мм от стенки желудочка между венрикулофугальными артериями, идущими от сосудистого сплетения к периферии, и венрикулопетальными паренхиматозными артериями, начинающимися на поверхности мозга и проникающими в глубь него.

Таблица 15

**Основные причины ишемического фокального
и мультифокального некроза (Volpe J.J. [480])**

Фокальные и мультифокальные цереброваскулярные окклюзия или недостаточность			Генерализованная системная недостаточность кровообращения	
Сосудистые (антенатальные)	Эмболия (анте- и постнатальная)	Тромбоз (анте- и постнатальный)	Аntenатальная	Постнатальная
Мальформация сосудов	Плацентарный тромбоз, или тканевые фрагменты, или детрит	Менингит с артериитом или флебитом	Артериальная гипотензия или остановка сердца у матери	Системная гипотензия или остановка сердца
Васкулопатии	Недоразвитие сосудов плода	Травма	Травма матери	Стойкая легочная гипертензия
Семейные	Катетеризация сосудов	Разрез сосуда	Фетофетальная трансфузия	Врожденные пороки сердца или сердечная недостаточность
Изоиммунная тромбоцитопения	Кардиальные (миксома, рабдомиома, врожденные пороки сердца)	Фибромиодисплазия	Острые поражения плаценты или пуповины	
Кокаин		Манипуляции с сосудом		
Перекрыт сосудов		Гипонатриемия-дегидратация		
		Диссеминированное внутрисосудистое свертывание		
		Полицитемия		
		Протромботические/ гиперкоагуляционные, эндогенные факторы		