

А.Б.Пальчик, Н.П.Шабалов

**ГИПОКСИЧЕСКИ-
ИШЕМИЧЕСКАЯ
ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ
НОВОРОЖДЕННЫХ**

6-е издание

 Москва
«МЕДпресс-информ»
2021

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, Александр Бейнусович.

П14 Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б.Пальчик, Н.П.Шабалов. – 6-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2021. – 304 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-809-7

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 978-5-00030-809-7

© Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2013, 2019
© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2013, 2019

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.	37
Глава V. Морфофункциональные изменения в нейронных сетях при гипоксии и ишемии (модификация нейронов): пластичность и регенерация.	51
Глава VI. Клиническая картина гипоксически-ишемических поражений головного мозга новорожденных.	57
6.1. Нормальный и девиантный неврологический статус новорожденного.	57
6.2. Классификации гипоксической энцефалопатии (фазовый принцип)	68
6.3. Классификации перинатальных поражений нервной системы (синдромологический принцип).	73
6.4. Особенности ряда синдромов гипоксических поражений мозга у новорожденных	78
6.4.1. Синдром угнетения центральной нервной системы	79
6.4.2. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости.	83
6.4.3. Синдром внутричерепной гипертензии. Гидроцефальный синдром	85
6.4.4. Судорожный синдром.	94
6.4.5. Кома	97
6.4.6. Синдром двигательных расстройств	99

6.5. Клинические особенности гипоксических поражений головного мозга у недоношенных детей	101
6.6. Течение гипоксических поражений головного мозга и клиническая картина восстановительного периода	105
Глава VII. Диагностика гипоксически-ишемических поражений мозга у новорожденных	118
7.1. Клиническая диагностика	118
7.1.1. Схемы неврологического обследования новорожденного	119
7.1.2. Шкала оценки поведения новорожденного T.V.Brazelton	119
7.1.3. Неврологическая оценка доношенного новорожденного, по H.F.R.Prechtl	123
7.1.4. Французская схема неврологического осмотра новорожденного	126
7.1.5. Неврологическая оценка новорожденного	129
7.1.6. Скрининг-схемы оценки состояния нервной системы новорожденного (профиль угнетения–раздражения)	130
7.2. Ультразвуковая диагностика	136
7.2.1. Нейросонография	136
7.2.2. Допплерография	142
7.3. Аксиальная компьютерная томография	145
7.4. Магнитно-резонансная томография	146
7.5. Позитронно-эмиссионная томография	149
7.6. Околоинфракрасная спектроскопия	149
7.7. Магнитно-резонансная спектроскопия	150
7.8. Определение величины внутричерепного давления	150
7.9. Нейрофизиологическая диагностика	152
7.9.1. Электроэнцефалография	152
7.9.1.1. Рутинная ЭЭГ	152
7.9.1.2. ЭЭГ-картирование	161
7.9.1.3. Низкочастотная ЭЭГ, или ЭЭГ полного диапазона	171
7.9.1.4. Суммарная (амплитудная) ЭЭГ и мониторинг мозговой активности	172
7.9.1.5. Полиграфия	174
7.9.2. Вызванные потенциалы головного мозга	174
7.9.2.1. Слуховые стволовые вызванные потенциалы	175
7.9.2.2. Соматосенсорные вызванные потенциалы	179

7.9.2.3. Зрительные вызванные потенциалы.	180
7.9.3. Электромиография и электронейромиография . . .	182
7.10. Видеозапись спонтанной двигательной активности плода, новорожденного и грудного ребенка	183
7.11. Биохимическая диагностика	189
Глава VIII. Прогноз при перинатальных поражениях головного мозга гипоксического генеза.	193
Глава IX. Лечение и профилактика	206
9.1. Лечение в остром периоде гипоксических поражений головного мозга новорожденных	206
9.2. Лечение последствий гипоксических поражений головного мозга новорожденных	227
9.3. Профилактика гипоксических поражений головного мозга у новорожденных	231
Глава X. Некоторые актуальные проблемы в представлениях о гипоксических поражениях головного мозга новорожденных.	233
10.1. Границы понятий гипоксических поражений головного мозга новорожденных, гипоксически- ишемической и неонатальной энцефалопатии	233
10.2. Сравнительная характеристика классификаций гипоксических поражений головного мозга у новорожденных	241
10.3. Границы понятий нормального и девиантного неврологического статуса новорожденного и ребенка раннего возраста	243
10.4. Проблемы диагностики гипоксических поражений головного мозга новорожденных	246
10.5. Корректность лечения гипоксических поражений головного мозга новорожденных	254
10.6. Взаимоотношение теоретической науки, нейронауки и клинической неонатальной неврологии	256
Заключение	262
Литература	263

Введение

Основанием для написания новой версии «Гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных» послужил ряд обстоятельств. В последнее пятилетие уточнены данные об эпидемиологии рассматриваемого заболевания. Получены новые сведения о механизмах поражения головного мозга младенца при основных рассматриваемых процессах – гипоксии и ишемии. Достигнуты заметные успехи в визуализации головного мозга при энцефалопатии новорожденного, проведена новая систематика визуализационных паттернов и уточнена их связь с клинической манифестацией заболевания. За прошедшие несколько лет проведены фундаментальные исследования в области нейтропротекции при гипоксическом поражении мозга, которые открывают новые перспективы в лечении. Показан, на первый взгляд, парадоксальный нейтропротективный эффект широко известных лекарственных средств, применяемых многие десятилетия в других сферах медицины, и, следовательно, возрожден интерес к распространенным, но мало используемым с целью нейтропротекции средствам.

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% (Вейн А.М., 1991), при этом заболевания нервной системы, приводящие к инвалидизации и дезадаптации детей, в 70–80% случаев обусловлены перинатальными факторами (Барашнев Ю.И., Буркова А.С., 1990). 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 социальную 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 (Тржесоглава З., 1986), 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 (1994), 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 (1991), постаноксическая, по терминологии H.B.Sarnat и M.S.Sarnat (1976), гипоксически-ишемическая (Volpe J.J., 2001), или перинатальная, по терминологии Ю.А.Якунина и соавт. (1976; 1986), 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 (Volpe J.J., 1974). 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. (1985), выявляемость ГИЭ у доношенных новорожденных составляет 4,0–6,0:1000, в то время как исследования M.A. Khan (1992) 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 (Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy..., 2003). 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. (Hull J., Dodd K.L., 1992). Более поздняя работа J. Smith и соавт. (2000) показала дальнейшее падение частоты ГИЭ с 1992–1996 гг. 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 гипок-

сии в родах отмечается в 1,6:10 000 родов (Badawi N. et al., 1997; Badawi N. et al., 1998a).

Последние исследования подтверждают указанные выше тенденции. Так, по данным J.J.Kurinczuk и соавт. (2010), 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. (2011) 1864 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 (García-Alix A. et al., 2009). 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 (Lee A.C. et al., 2011).

Исследования, проведенные в одном из госпиталей Уганды, показали еще более значимую заболеваемость – 30,6:1000 (Namusoke N. et al., 2018).

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 (Volpe J.J., 2001). У детей,

Таблица 1.1

Выявляемость кистозной ПВЛ в зависимости от срока гестации (Zupan V. et al., 1996)

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 1.2

Выявляемость ПИВК у недоношенных детей (Volpe J.J., 2001)

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

которым потребовалось проведение аппаратного дыхания, частота развития ПВЛ может достигать 60% в отличие от 6% случаев ПВЛ у невентилируемых 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. 1.1).

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 1.2.

По данным проведенного нами анализа (Пальчик А.Б., 1997), частота распространения ГИЭ (при использовании разных классификаций) среди новорожденных одного из наблюдательных родильных домов, по классификации Ю.А. Якунина и соавт. (1976; 1979), у доношенных составила 38,0:1000, среди недоношенных – 88,0:1000; по классификации Н.В. Sarnat и соавт. (1976), – 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 на-

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 (1992) классифицируют в зависимости от доношенности новорожденных. Эти нарушения систематизированы в таблицах 4.1 и 4.2.

Таблица 4.1

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 4.2

**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
Парасагиттальное поражение мозга	Парасагиттальное 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 (Volpe J.J., 2001).

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 4.3

**Основные паттерны селективного нейронного поражения
и характеристика гипоксически-ишемического процесса
(Volpe J.J., 2008a)**

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. 4.3). J.J. Volpe (2001), суммируя данные различных авторов о преимущественной локализации селективного некроза у доношенных и недоношенных детей, представил их следующим образом (табл. 4.4).

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 (Volpe J.J., 2001). Причина и характеристика селективного некроза нейронов представлена в таблице 4.5.

Таблица 4.4

Предпочтительная локализация селективных гипоксически-ишемических поражений нейронов у доношенных и недоношенных новорожденных (Volpe J.J., 2001)

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 4.5

Патогенез селективного некроза нейронов мозга (Volpe J.J., 2008a)

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 (Ратнер А.Ю., 1995; Ратнер А.Ю., 1985; Ратнер А.Ю., 1978; Ратнер А.Ю., Бондарчук С.В., 1992). 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 (Volpe J.J., 2001).

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.

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. 4.1). 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 (Courville С.В.,

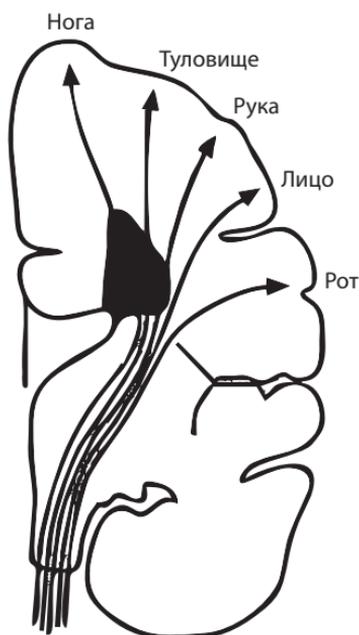


Рис. 4.1 Типичное для доношенных новорожденных парасагиттальное поражение головного мозга по J.J. Volpe (1989).

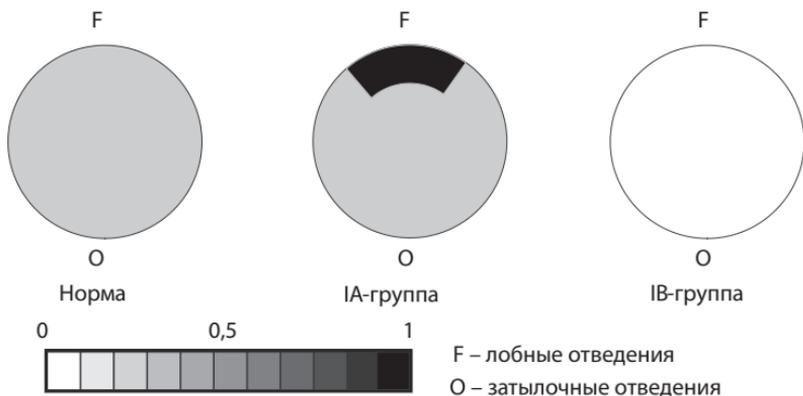


Рис. 7.15. Условная схема двух ЭЭГ-паттернов синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости.

- нарастание представленности медленноволновой активности в височных и лобных областях, увеличение мощности θ -ритма и снижение мощности α -ритма в височных и затылочных зонах.

Более того, изучение индивидуальных кросс-корреляций амплитудных значений в лобных отведениях показало, что только у 2 детей изучаемая величина была в пределах 2 стандартных отклонений от нормы.

У 15 новорожденных II группы кросс-корреляция превышала пределы нормальных распределений, достигая 0,93; у 8 она была значительно снижена, достигая 0,11. Сопоставление этих результатов свидетельствует о двух основных паттернах ЭЭГ-картирования синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости – выраженного повышения или выраженного понижения кросс-корреляций амплитудных значений во фронтальных областях с достоверным преобладанием повышения этого значения ($\chi^2=4,27$; $p<0,05$) (рис. 7.15).

Для детей с очаговыми поражениями мозга в целом, независимо от стороны поражения, характерно:

- повышение кросс-корреляций амплитудных значений, особенно в лобных областях;
- повышение представленности δ -активности в лобных отведениях пораженного полушария;
- снижение вероятности переходов из ритма в ритм в предположительно пораженной височной области по сравнению с непораженной, и наоборот;

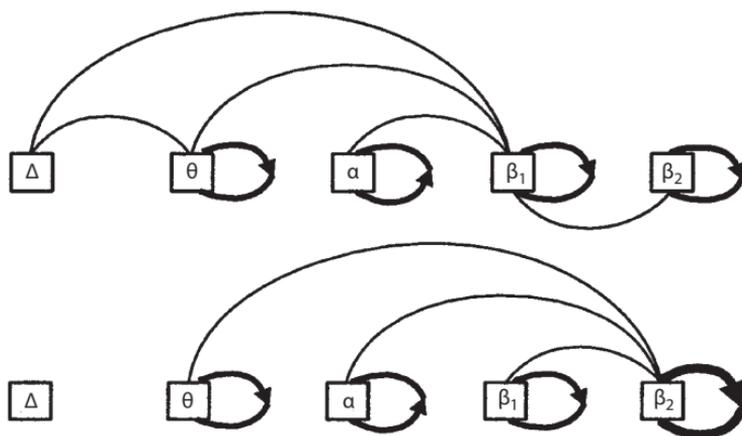


Рис. 7.16. Снижение вероятности переходов из ритма в ритм у ребенка К. в предположительно пораженной правой височной зоне по сравнению с интактной левой.

- повышение вероятности переходов в лобных и теменных зонах предположительно пораженного полушария.

Между тем эта картина имеет свои особенности в зависимости от стороны поражения головного мозга.

При правополушарном поражении отмечена визуальная картина, близкая к таковой у детей с синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости; при ЭЭГ-картировании выявлено повышение кросс-корреляций амплитудных значений в межполушарных отведениях, нарастание представленности α - и θ -активности в правой теменной области при снижении β_1 -активности, увеличение мощности θ -активности в правой теменной зоне; снижение вероятности переходов из ритма в ритм в правой височной области (рис. 7.16).

При левополушарном поражении выявлена существенно меньшая представленность специфических визуальных паттернов, чем при правополушарном поражении; менее выраженное повышение кросс-корреляций амплитудных значений, нарастание α -активности в левой височной зоне и β_1 -активности в левой теменной области, а также мощности β_1 -активности в левой теменной области, θ - и β_1 -активности в левой затылочной зоне.

Целесообразно особо обратить внимание на ЭЭГ-паттерны отдельных, наиболее важных, симптомов ГИЭ, представленных в таблице 7.8.

Таблица 7.8

Паттерны ЭЭГ-картирования основных симптомов перинатальных поражений головного мозга гипоксического генеза

Симптом или группа симптомов	ЭЭГ-паттерн	Модель синдрома
Снижение спонтанной двигательной активности	Повышение мощности δ -активности в правой височной области	I
Снижение коммуни- кабельности	Повышение мощности δ - и θ -активности и снижение мощности α - и β -активности в правой височной области	I
Угнетение рефлексов Бабинского, опоры, шагового	Увеличение представленности α -активности в правых теменных и лобных областях	I
Угнетение рефлексов Моро и Робинсона	Снижение представленности β -активности и повышение медленно- волновой активности	I
Снижение пери- остальных рефлексов	Повышение представленности α -активности в правой височной и затылочной областях	I
Снижение мышечного тонуса	Асимметрия β -активности в височных областях	I
Двигательное бес- покойство	Повышение кросс-корреляций ам- плитудных значений в большинстве отведений	II
Раздраженный, болез- ненный крик	Снижение представленности α -активности в левой височной обла- сти с нарастанием асимметрии	II
Тремор	Нарастание представленности δ -активности и снижение β -активности в височных областях Снижение мощности β -активности в левой височной области и повыше- ние справа	II
Повышение мышеч- ного тонуса	Снижение вероятности переходов в правой теменной области Асимметрия мощности θ -активности в теменных областях	II IIIА
Повышение пери- остальных рефлексов	Асимметрия мощности α -активности в теменных зонах	IIIА
Левосторонняя очаго- вая симптоматика	Снижение вероятности переходов в правой теменной и височной зонах	IIIА

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Задачей настоящей работы явилось изложение современных представлений о гипоксических поражениях головного мозга у новорожденных. Сложность данной задачи заключается в том, что в рассмотрении этой клинической проблемы ряд теоретических гносеологических, логических и этических, а также теоретических биологических аспектов соседствует с весьма обыденными для врача повседневными практическими вопросами. Поэтому изложение в одном труде исчерпывающих данных обо всех перечисленных аспектах проблемы не представляется возможным, и мы, пользуясь упомянутой теоремой К. Gödel, представили материал с тенденцией к неполноте, но и меньшей противоречивости. Тем не менее считали своим долгом показать, что знание основ нейронаук необходимо в практической работе неонатолога и невролога, в его ежедневном диагностическом и лечебном процессе. Здесь, возможно, уместно вспомнить изречение Гете: «Мы видим то, что мы знаем». Поэтому для улучшения нашего ежедневного врачебного видения не мешает постоянно обновлять свои знания.

Надо заметить, что, следуя Мишелю Фуко (1996), процесс описания того или иного явления обладает свойством прерывности, и мы, описывая конкретную клиническую проблему, прерываем процесс познания ее. Таким образом, работа устарела уже по мере ее написания. Этот факт дает основание для дальнейших исследований и углубления представлений о поражении мозга у новорожденных вследствие гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА

- Адамович В.А., Балунова А.А., Розова Е.И.* Сигнальные системы человека. – Л., 1965. – С. 17–27.
- Айрапетянц В.А.* Взаимоотношения полушарий головного мозга. – Тбилиси, 1982. – С. 92.
- аль-Жайфий Нафисса Хамуд.* Клинико-морфологическая характеристика перивентрикулярных поражений мозга у недоношенных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1995. – 23 с.
- Антонов А.Г., Бадюк Е.Е., Тьлькиджи Ю.А.* Гомеостаз новорожденного. – М.: Медицина, 1984. – 184 с.
- Антонова Т.Г., Вахрамеева И.А., Пальчик А.Б.* Физиология человека. – 1983. – Т. 9, №2. – С. 341–343.
- Анохин П.К.* Индивидуально-психологические особенности и биоэлектрическая активность головного мозга. – М.: Наука, 1988. – С. 149–176.
- Ардт Р., Роман Э.* // Журн. невропатол. и психиатр. – 1979. – Т. 79, №10. – С. 1353–1355.
- Аршавский И.А.* Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. – М.: Наука, 1982.
- Ахмина Н.И.* Антенатальное формирование здоровья ребенка. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 207 с.
- Ахунди М.Н.* Электроэнцефалографические особенности у детей раннего возраста. – Ташкент: Медицина, 1977. – 93 с.
- Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Всеволожская Н.М.* Руководство по неврологии раннего детского возраста. – Киев: Здоров'я, 1980. – 528 с.
- Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Айнгорн Е.Д.* Заболевания нервной системы новорожденного // Справочник неонатолога. Под ред. В.А.Таболына, Н.П.Шабалова. – М.: Медицина, 1984. – С. 109–147.
- Бадалян Л.О., Скворцов И.А.* Клиническая электронейромиография. – М., 1986. – 368 с.
- Балунова А.А.* Вopr. oхp. маг. – 1973. – Т. 18, №1. – С. 32.

- Барашнев Ю.И.* Перинатальная неврология. – М.: Триада-Х, 2001. – 610 с.
- Барашнев Ю.И., Буркова А.С.* Организация неврологической помощи новорожденным в перинатальном периоде // Журн. невропатол. и психиатр. – 1990. – Т. 90, №8. – С. 3–5.
- Берман Р.Е., Клигман Р.Р.* Плод и новорожденный // Педиатрия. Под ред. Р.Е.Берман, В.К.Воган. – М., 1987. – С. 93–276.
- Бинг Р.* Компендиум топической диагностики головного и спинного мозга. – СПб., 1912. – 220 с.
- Богатырева Н.В.* Применение фенobarбитала и пираретама у новорожденных детей с синдромом гипервозбудимости при перинатальной постгипоксической энцефалопатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1991.
- Бреже М.* Электрическая активность нервной системы. – М.: Мир, 1979. – 263 с.
- Ватолин К.В.* Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. – М., 1995. – 118 с.
- Вахрамеева И.А.* Сон и двигательная активность. – Л.: Наука, 1980. – 151 с.
- Вебер И.Н.* Влияние наиболее распространенных перинатальных патологий на становление функциональной активности тромбоцитов у недоношенных новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1988.
- Вейн А.М.* Синдром вегетативной дистонии / В кн.: «Заболевания вегетативной нервной системы». – М., 1991. – С. 90–100.
- Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А.* Вегетососудистая дистония. – М., 1981. – 318 с.
- Вельтищев Ю.Е.* Состояние здоровья детей и общая стратегия профилактики болезней // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии (прил.). – М., 1994. – 67 с.
- Гараев В.Р.* Нейроиммунологические показатели постановки диагноза энцефалопатии новорожденных и прогноз психоневрологических последствий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2013. – 22 с.
- Гафарова Г.К.* // Акуш. и гин. – 1953. – №2. – С. 25–28.
- Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г.* Патология последа. – СПб.: ГРААЛЬ, 2002. – 446 с.
- Горбачевская Н.Л., Якупова Л.П., Кожушко Л.Ф. и др.* Топографическое ЭЭГ-картирование в детской психиатрии // Физиология человека. – 1992. – Т. 18, №6. – С. 40–48.