

А.В Терещенко, Ю.Б. Яценко

Чинники розвитку перинатальних церебральних ішемічних інсультівМіністерство охорони здоров'я України, м. Київ
Державна наукова установа «Науково-практичний центр клінічної та профілактичної медицини»
Державного управління справами, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2014.6(62):36-38;doi 10.15574/SP.2014.62.36

Резюме. Перинатальний церебральний ішемічний інсульт є поширеною причиною неврологічних порушень у педіатричній практиці. Незважаючи на численні чинники ризику перинатальних інсультів (материнські, плодові, неонатальні), їх етіологія залишається недостатньо вивченою. Заходи з профілактики, раннього виявлення та лікування на сьогодні не розроблені.**Ключові слова:** перинатальний церебральний ішемічний інсульт, тромбофілія, новонароджений.**Вступ**

Визначення «перинатальний церебральний інсульт» включає ішемічні та геморагічні події, які виникають у перинатальному періоді. У своїй більшості (близько 80%) неонатальні інсульти є ішемічними. Проте останніми роками спостерігається збільшення частоти перинатальних нетравматичних внутрішньомозкових крововиливів, що можна пояснити покращенням нейровізуалізації за рахунок широкого впровадження сучасних технічних можливостей та реєстрацією не тільки тяжких масивних крововиливів. Основні чинники ризику перинатальних церебральних інсультів — це патологія серця, порушення згортання крові, інфекції, травми, патологія плаценти, асфіксія, недоношеність та деякі материнські чинники: хоріоамніоніт, передчасний розрив плодових оболонок, прееклампсія [6].

Церебральна ішемія у новонароджених є надзвичайно актуальною проблемою педіатрії. На сьогодні численними науковими дослідженнями доведено значення ішемічних пошкоджень мозку у формуванні психоневрологічних порушень, що у подальшому призводить до соціально-біологічної дезадаптації та інвалідизації [9].

Поширеність ішемічних інсультів у новонароджених становить 1 на 2300–5000 пологів. У 50–75% дітей, що перенесли неонатальний інсульт, у подальшому спостерігаються епілептичні напади або затримка психомоторного розвитку, а близько 80% страждають на геміплегічну форму дитячого церебрального паралічу [4].

Мета: висвітлити чинники ризику розвитку перинатальних інсультів, проблемні питання діагностики, профілактики та лікування перинатальних церебральних ішемічних інсультів.

Методи — інформаційно-аналітичний, порівняльний та систематичний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає інсульт як порушення мозкового кровообігу, клінічними ознаками якого є фокальні порушення мозкових функцій, що швидко розвиваються, які тривають більше 24 годин або призводять до смерті, і які не є наслідком іншої видимої причини, окрім причини судинного походження.

Неонатальний/перинатальний церебральний інсульт — порушення мозкового кровообігу, яке виникає у період з 22-ого тижня гестації до 28-ої доби життя [14,18]. У класифікації МКХ-10 перинатальний ішемічний інсульт у новонароджених представлений у рубриці P91 «Інші розлади церебрального статусу у новонародженого», зокрема P.91.0 «Неонатальна церебральна ішемія». Перинатальний ішемічний інсульт зустрічається з частотою 1:5000 новонароджених [21]. Частота перинатального геморагічного інсульту становить 1:16000–17000 живонароджених [22].

Порушення мозкового кровообігу у новонароджених залежно від терміну виникнення поділяють на фетальні та неонатальні. Ділянки пошкодження мозку у плода, які виявляють під час вагітності або у ранньому неонатальному періоді (на першому тижні після пологів), називають фетальним інсультом. Залежно від періоду реалізації осередкової та/або загально мозкової симптоматики неонатальний ранній інсульт поділяють на ранній (у разі виникнення клінічної симптоматики у перші дні після пологів) та пізній (у разі розвитку після четвертої доби життя). Причинами раннього неонатального інсульту можуть бути плацентарна емболія, рання інфекція та асфіксія. Розвиток пізнього неонатального інсульту часто пов'язують з наявністю природжених вад серця, гемолітичної анемії, венозним тромбозом та емболією, постнатальною інфекцією, проведінням екстракорпоральної мембраної оксигенації [7]. Суттєва роль належить генетичній схильності [2].

Епізоди перинатальних церебральних ішемічних інсультів у новонароджених, як правило, виникають внаслідок поєднання декількох протромботичних чинників. Наявність генетичних порушень та схильність новонароджених до розвитку порушень у системі гемостазу на тлі певних умов, які виникають під час пологів і в постнатальному віці (затяжні пологи, неонатальний сепсис, асфіксія), підвищують ризик інсульту [1].

Материнські чинники ризику розвитку перинатального ішемічного церебрального інсульту можуть бути зумовлені як фізіологічними особливостями, що мають місце під час вагітності, яка сама по собі підвищує схильність до гіперкоагуляції на тлі із зниженням рівня загального та вільного протеїну S та підвищенням рівнів тромбіну, протеїну С і фібриногену, так і генетичними порушеннями [3].

Дослідженнями M.J. Simchen було встановлено підвищення ризику неонатального артеріального ішемічного інсульту у 8,5 разу за наявності у матері мутації гена фактору V Лейдена (RR=8,5; 95%ДІ: 4,1–17,5), а також у 2,1 разу за наявності у матері мутації гена G20210A фактору II (RR=2,1; 95%ДІ: 0,5–7,5) [24].

Найбільш поширеним чинником схильності до тромбофілії, як у вагітної, так і у плода/новонародженого, яка підвищує ризик неонатального артеріального ішемічного інсульту, є підвищення рівня ліпопротеїну А. Ліпопротін А за своєю структурою є гомологічним з плазміногеном, внаслідок чого може призводити до пригнічення фібринолізу та підвищувати тромбогенність [23].

Сучасними дослідженнями класів I та II доведена роль порушень коагуляції у новонароджених у розвитку неонатальних інсультів [10]. Це, перш за все, дефіцит фактору V Лейден, наявність антитіл проти кардіоліпіну або фосфоліпідів, а також дефіцит протеїну С або S.

Слід зазначити, що у періоді новонародженості гемостатичний баланс має відмінності порівняно з дітьми старшої

вікової групи та дорослими. Так, крім відносно низької активності більшості компонентів системи гемостазу, у новонароджених відмічається дисбаланс між прокоагулянтами та їх інгібіторами, зокрема активність ферментів згортання крові (фактори II, VII, IX, X, XI і XII) на перших тижнях після народження відносно низька, а активність їх основного інгібітора — антитромбіну III — наближається до норми дітей більш старшої вікової групи. Поряд з цим активність кофакторів системи згортання крові — факторів V і VII — достатньо висока, крім цього, одразу після народження фактор VIII разом з фактором Віллебранда створюють значний прокоагулянтний потенціал, тоді як активність їх інгібіторів — системи протеїнів C і S у перші тижні життя дитини низька. Поєднання цих усіх чинників свідчить про низьку стійкість гемостатичного балансу [15].

Важливим чинником розвитку тромбозів у новонароджених є зниження активності природних антикоагулянтів. Генетично обумовлений (гомо- та гетерозиготний дефіцит протеїнів C і S, антитромбіну III) зустрічається дуже рідко. Проте у неонатальному періоді дефіцит цих антикоагулянтів проявляється тяжкими тромботичними станами. Класичним проявом гомозиготного дефіциту протеїнів C або S є фульмінантна пурпура, яка характеризується тріадою симптомів: ураження дрібних церебральних артерій, ураження очей та шкірна пурпура [13,20]. Недостатність протеїну C може бути двох типів: кількісна (тип I) — низька концентрація самого протеїну, і якісна (тип II) — протеїн присутній, але він неактивний або мало активний. При вродженій гетерозиготній недостатності протеїну C його активність становить 30–60%, при гомозиготній — 25% і нижче. Особливість антикоагулянтної дії протеїну C полягає в тому, що він не робить впливу без присутності кофактора — протеїну S (так само, як гепарин неефективний без антитромбіну III), тому рекомендують визначення протеїну S проводити спільно з протеїном S.

Набуте зниження природних антикоагулянтів у новонароджених тісно пов'язане з перебігом сепсису.

Клінічні прояви перинатальних інсультів у більшості випадків складні у процесі їх діагностики. Субкортикальний інсульт переважно перебігає безсимптомно. Частіше він зустрічається серед недоношених новонароджених. Найбільш характерними для неонатального артеріального інсульту є судоми [8]. У 50% випадків судоми виникають упродовж першої доби, у решті — упродовж першого тижня. Гострий емболічний інсульт може проявитися нападами судом у перші години після його виникнення. Типовими клінічними проявами є судоми на контралатеральному боці інсульту. Інсульт у системах середньої та задньої мозкових артерій проявляється судомами однієї половини тіла, а інсульти у системі передньої мозкової артерії — лише судомами обличчя та верхніх кінцівок, ізольованими судомами нижньої кінцівки. Іноді спостерігаються поєднані рухи очних яблук до протилежного боку від ураженої ділянки головного мозку [16]. Якщо до інсульту залучається середня мозкова артерія, спостерігаються нетипові судоми, зокрема фіксації погляду, девіації очей (іноді з ністагмом), посмикуваннями, рухи губ, язика (смоктання, щebet, жування), напади апное і неемоційного крику [11]. У разі uszkodження гіпоталамусу у клінічній картині можлива нестабільність артеріального тиску та температури тіла [17].

За даними літератури, у деяких дітей клінічні прояви інсульту у неонатальному періоді можуть бути відсутні [12,19]. За таких умов перинатальний інсульт діагностується ретроспективно у більш пізньому віці після народження, коли проявляються геміпарези або розвива-

ються судомні стани та виявляються ознаки перенесеного порушення мозкового кровообігу за даним нейровізуалізації.

При проведенні терапії тромбозів слід враховувати характер інсульту та топіку тромбозу, оскільки терапевтичне вікно для різних форм тромбозів відрізняється. Так, у разі артеріальних тромбозів для зменшення ступеня ушкодження оклюзії слід усунути протягом кількох годин. Тоді як у разі венозного тромбозу час для діагностики та прийняття рішення більш тривалий.

Сучасні методи візуалізації інсультів мають ряд недоліків, що не дозволяє з високою достовірністю виявляти локалізацію та поширеність ушкодження. Так, «золотий стандарт» діагностики тромбозів — ангіографія — є інвазивним методом, проведення якого потребує застосування наркозу та введення контрастної речовини. Тому застосування ангіографії у новонароджених при критичних станах є невиправданим. У якості скринінгового обстеження проводять нейросонографію, яка є доступною та безпечною для пацієнта, проте прогностичний індекс нейросонографії становить 60%, що пов'язано з неадекватною оцінкою нейросонограм (дослідник візуалізує ділянки підвищеної або зниженої ехогенності, а не «ішемію», «крововилив», «згусток» тощо) та можливістю лише передбачити причину зміни ехогенності [5].

Важлива роль у ранній діагностиці церебральних неонатальних тромбозів відводиться комп'ютерній томографії та магнітно-резонансній томографії головного мозку.

Проблеми відсутності уніфікованої тактики та алгоритму призначення антикоагулянтів новонародженим пов'язані також з особливостями фізіології дітей неонатального віку (відносно низька лабільність активності антитромбіну III, значні коливання активності інших компонентів системи гемостазу, непередбачуваність, яка залежить від соматичного та інфекційного статусу новонародженого), наслідком чого є те, що застосування однакових доз препаратів у різних дітей або зміна статусу у тієї самої дитини можуть призводити до виникнення неочікуваних ефектів — надмірних або недостатніх щодо коагуляційного спрямування медикаментозної терапії.

З 2008 року у терапії тромбозів та фульмінантної пурпури застосовують Protein C concentrat (Human) у початковій дозі 100–120 IU/kg внутрішньовенно, а потім по 60–80 IU/kg кожні 6 годин 3 дози (Neofax 2010 /Thomson Reuters. 412p.).

Висновки

Перинатальні церебральні ішемічні інсульти можуть розвиватися під дією багатьох чинників. Враховуючи значну поширеність неонатальних інсультів, високу ймовірність тяжких інвалідизуючих порушень, зокрема дитячого церебрального паралічу, профілактика перинатальних інсультів, рання діагностика та запровадження терапії, як під час гострого стану, так і під час відновного періоду та реабілітації, на засадах доказової медицини набувають особливого значення для неонатальної практики.

Розвиток тромбозів у новонароджених відбувається на тлі формування системи гемостазу, що визначає особливості не тільки їхнього патогенезу, але й відповідь організму дитини на фармакологічний вплив антитромботичних препаратів. Тому, не дивлячись на наявність достатньої чіткості та науково доведених рекомендацій з діагностики, лікування та профілактики тромбозів та їх ускладнень у дорослих, у неонатальній практиці ця проблема не вирішена.

Перспективи подальших досліджень. На сьогодні невідомо, яка комбінація чинників ризику розвитку церебральних ішемічних інсультів є найбільш несприятливою.

Тому вивчення найбільш поширених чинників ризику перинатальних інсультів, розробка програм профілактики їх реалізації та раннього виявлення є актуальними.

Рекомендації з лікування та профілактики перинатальних інсультів на даний час є недостатньо обґрунтованими та

потребують подальшого удосконалення. Тому актуальною є розробка уніфікованої програми ранньої діагностики та тактики лікування новонароджених з церебральним ішемічним інсультом, оскільки на сьогодні відсутні стандарти лікування новонароджених з порушеннями мозкового кровообігу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданова Л. В. Причины ишемических инсультов у детей и подростков / Л. В. Жданова, М. Ю. Щербакова, Г. М. Решетник // Педиатрия. — 2011. — № 5. — С. 88—90.
2. Ішемічні інсульти у дітей: можливі причини та провокуючі фактори / С. О. Смульська, Н. Г. Горovenko, І. С. Созуля [та ін.] // Совр. педиатрия. — 2013. — № 1(49). — С. 66—71.
3. Каримова Л. К. Факторы риска неонатальных ишемических инсультов / Л. К. Каримова, Д. Д. Гайнетдинова // Вестн. совр. клин. медицины. — 2013. — Т. 6, Вып. 1. — С. 48—53.
4. Кирилова Л. Г. Сучасний стан проблеми діагностики пре- і перинатальних уражень центральної нервової системи у дітей, що перенесли критичні стани у неонатальному періоді / Л. Г. Кирилова, О. І. Цимбал // Перинатол. и педиатрия. — 2012. — № 4. — С. 30—34.
5. Клинико-метаболические особенности церебральной ишемии у доношенных новорожденных с анемией / Л. Н. Карпова, Т. Е. Таранушенко, А. Б. Салмина [и др.] // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 1. — С. 24—29.
6. Кремец К. Г. Краткий обзор проблемы диагностики и лечения инсульта у младенцев и детей [Електронний ресурс] / К. Г. Кремец // Практическая ангиология. — Режим доступу: <http://www.angiology.com.ua/article/402.html>. — Назва з екрану.
7. Поздняк клиническая манифестация перинатальных церебральных инсультов у детей / В. И. Гузева, О. И. Глебовская, А. Е. Понятишин [и др.] // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — 2014. — № 3 (41). — С. 16—27.
8. Садыкова Г. Х. Острые нарушения мозгового кровообращения у новорожденных / Г. К. Садыкова, З. А. Кадырова // Врач-аспирант. — 2010. — № 52 (42). — С. 325—329.
9. Степанов А. А. Церебральная ишемия у детей первых месяцев жизни: современные критерии диагностики и принципы лечения : дис. ... д-ра мед. наук / А. А. Степанов. — М., 2007. — 188 с.
10. Церебральний параліч та інші органічні ураження головного мозку у дітей, які супроводжуються руховими порушеннями : наказ МОЗ України від 09.04.2013 № 286 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
11. Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: a population-based study / R. Laugesaa, A. Kolk, T. Tomberg [et al.] // Stroke. — 2007. — Vol. 38 (8). — P. 2234—2240.
12. Antithrombotic treatment in neonatal cerebral sinovenous thrombosis: results of the International Pediatric Stroke Study / L. C. Jordan, M. F. Rafay, S. E. Smith [et al.] // Journal of Paediatrics. — 2010. — Vol. 156 (5). — P. 704—710.
13. Bandara S. Neonatal purpura fulminans caused by protein C deficiency / S. Bandara, K. P. G. Dissanayake, A. U. Kariyawasam // Sri Lanka Journal of Child Health. — 2009. — Vol. 38. — P. 104—105.
14. Diagnosis of perinatal stroke I: definitions, differential diagnosis and registration / P. Govaert, L. Ramenghi, R. Taal [et al.] // Acta Paediatr. — 2009. — Vol. 98. — P. 1556—1567.
15. Evaluation of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus / P. Reverdiau-Moalik, B. Delahousse, G. Body [et al.] // Blood. — 1996. — Vol. 88. — P. 900.
16. Groenendaal F. Neonatal posterior cerebral artery stroke: clinical presentation, MRI findings, and outcome / F. Groenendaal, L.S. de Vries // Dev. Med. Child. Neurol. — 2013. — Vol. 55(3). — P. 283—290.
17. Hypothermia is correlated with seizure absence in perinatal stroke / M. J. Harbert, E. W. Tam, H. C. Glass [et al.] // J. Child. Neurol. — 2011. — Vol. 26 (9). — P. 1126—1130.
18. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke / T. N. Raju, K. B. Nelson, D. Ferriero [et al.] // Pediatrics. — 2007. — Vol. 120(3). — P. 609—616.
19. Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the international pediatric stroke study / M. R. Golomb, H. J. Fullerton, U. Nowak-Gottl [et al.] // Stroke. — 2009. — Vol. 40 (1). — P. 52—57.
20. Marlar R. A. Diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the Subcommittee on Protein C and Protein S, International Committee on Thrombosis and Haemostasis / R. A. Marlar, R. R. Montgomery, A. W. Broekmans // J. Pediatr. — 1989. — Vol. 114 (4 Pt 1). — P. 528—534.
21. Nelson K. B. Cerebral Ischemia and the Developing Brain: Introduction Perinatal Ischemic Stroke / K. B. Nelson // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P. 742—745.
22. Perinatal Stroke — Brain Injury Association of New Hampshire (NINDS & Kaiser Permanente by Armstrong-Wells [et al.] // Pediatrics. — 2009. — Vol. — 123. — P. 823—828 [Electronic resource]. — Access mode: <http://www.bianh.org/conference/perinatal%20stroke.pdf> 9. — Title from screen.
23. Renaud C. Lipoprotein (a), birth weight and neonatal stroke / C. Renaud, C. Bonneau, E. Presles [et al.] // Neonatology. — 2010. — Vol. 98 (3). — P. 225—228.
24. Simchen M. J. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke // M. J. Simchen, G. Goldstein, A. Lubetsky // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P. 65—70.

Факторы развития перинатальных церебральных ишемических инсультов

А.В. Терещенко, Ю.Б. Яценко

Министерство здравоохранения Украины, г. Киев

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр клинической и профилактической медицины»

Государственного управления делами, г. Киев, Украина

Резюме. Перинатальный церебральный ишемический инсульт является распространенной причиной неврологических нарушений в педиатрической практике. Несмотря на многочисленные факторы риска перинатальных инсультов (материнские, плодовые, неонатальные), их этиология остается недостаточно изученной. Мероприятия по профилактике, раннему выявлению и лечению на сегодня не разработаны.

Ключевые слова: перинатальный церебральный ишемический инсульт, тромбофилия, новорожденный.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2014.6(62):36-38;doi 10.15574/SP.2014.62.36

The development factors of the perinatal cerebral ischemic insult.

A.V. Tereshchenko, Y.B. Yashchenko

The Ministry of Health of Ukraine, Kiev

State Scientific Institution «Scientific-Practical Center of Clinical and Preventive Medicine,» State Affairs Department, Kyiv, Ukraine

Resume: the perinatal cerebral ischemic insult is a common cause of neurological disorders in pediatric practice. Despite on the numerous risk factors for perinatal insults (parent,fetus, neonatal), their etiology remains understudied. The prevention, an early detection and treatment today is not developed.

Key words: perinatal, cerebral ischemic insult, thrombophilia, newborn

Сведения об авторах:

Терещенко Алена Васильевна — зам. Министра здравоохранения — руководитель аппарата МЗ Украины.

Яценко Юрий Борисович — д.мед.н., проф. ГНУ «Научно-практический центр клинической и профилактической медицины»

Государственного управления делами г. Киев. Адрес: г. Киев, ул. Верхняя, 5; тел. (044) 284-84-53.

Статья поступила в редакцию 20.09.2014 г.