



## Глава 6

# Инсульт у плода и новорожденного

Korray Özдуман • Gabrielle de Veber • Laura R. Ment

### Терминология

### Этиология и факторы риска инсульта

### Патогенез

### Патологическая анатомия

### Частота

### Клинические проявления

### Диагностика

### Исходы

### Выводы

В настоящее время методы нейровизуализации позволяют диагностировать инсульт (инфаркт головного мозга) даже в развивающемся мозге плода. Эти методы дали много новой информации как о внутриутробном, так и о неонатальном инсульте, что привело к пересмотру описания сосудистых явлений, возникающих внутриутробно и после рождения. Фетальный инсульт — явление редкое, тогда как неонатальный инсульт выявляется в 2–9 случаях на 1000 живорожденных доношенных детей. Диагноз «инсульт» включает явления геморрагии, ишемии и тромбоза сосудов головного мозга у плода и доношенного новорожденного. Большинство исследователей этиологии и исхода неонатального инсульта считают, что инсульт может возникнуть в III триместре беременности, а также во время родов и сразу после них.

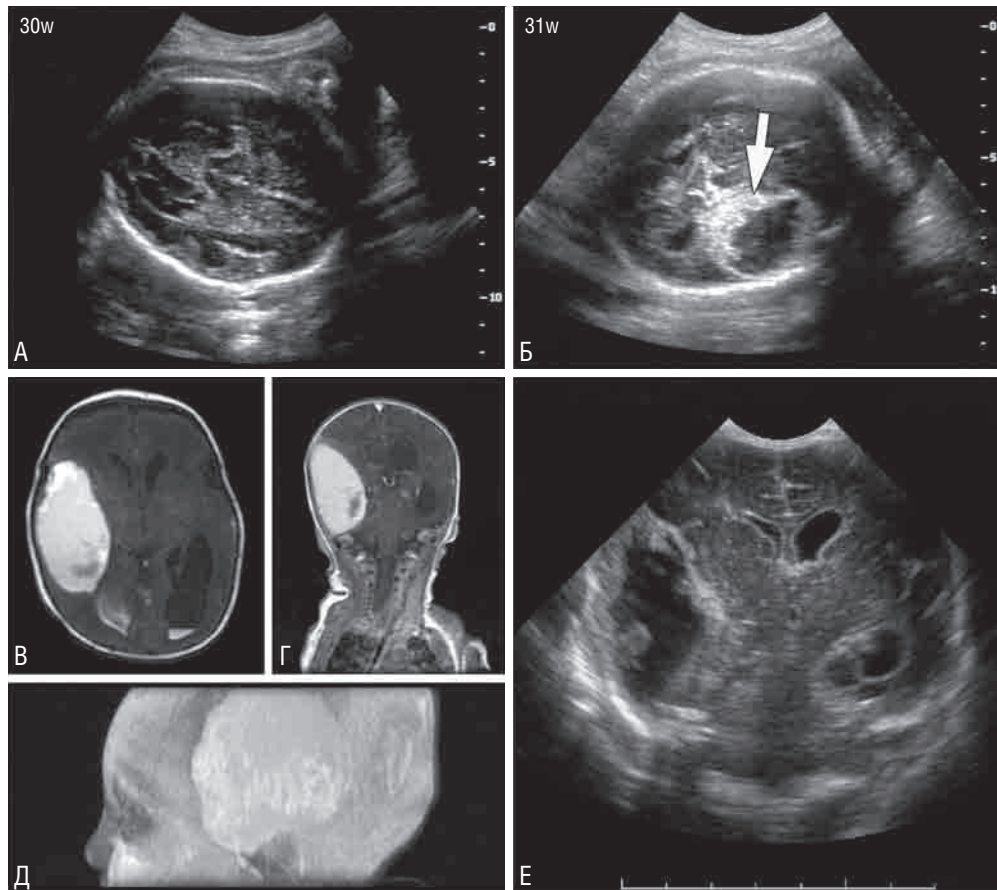
Обзор факторов риска и генетические исследования дают основания полагать, что подобно другим заболеваниям инсульт в развивающемся мозге представляет собой комплекс нарушений. Известно, что существуют различия в клиническом течении и исходах инсульта, который произошел внутриутробно, и инсульта, который произошел во время родов или после рождения. Более того, лабораторные данные у новорожденных, у которых инсульт возник внутриутробно, и у тех, у кого он произошел в неонатальном периоде, различаются. Определение времени, экзогенных факторов риска, степени уязвимости ткани головного мозга на молекулярном уровне имеют большое значение для диагностики, профилактики и возможного лечения этого серьезного повреждения развивающегося мозга.



## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Ребенок женского пола, масса тела при рождении 1570 г, родился на 32-й неделе гестации от второй беременности, вторых родов путем кесарева сечения у женщины в возрасте 31 года. Беременность сопровождалась аллоиммунной тромбоцитопенией, диабетом типа I, внутричерепным кровоизлиянием у плода на 31-й неделе гестации (рис. 6–1А, Б). Роды преждевременные. Оценка по шкале Апгар была 9 баллов на 1-й и 5-й минутах, количество тромбоцитов у новорожденной составляло  $13 \times 10^9/\text{л}$ . Ей внутривенно вводили свежемороженную плазму, иммуноглобулин, тромбоциты с последующим разрешением тромбоцитопении.

На КТ и МРТ выявили крупное лобно-височно-теменное кровоизлияние справа со смещением срединных структур и вентрикуломегалией (см. рис. 6–1В–Е). Последующее клиническое течение осложнилось развитием окклюзионной гидроцефалии (тромб был удален хирургическим путем), гипербилирубинемией (применяли фототерапию), сепсисом (по поводу которого ребенок получал антибиотики) и



**РИС. 6–1** Антенатальная и постнатальная визуализация беременной с аллоиммунной тромбоцитопенией, приведшей в результате к фетальному инсульту. УЗИ плода (А, Б) показывает кровоизлияние в височной доле на сроке гестации 31 нед (стрелка). Аксиальная и корональная  $T_1$ -взвешенная МРТ новорожденного (В, Г) демонстрирует гематому внутри паренхимы правой височной доли, а также вентрикуломегалию и кровь в полости желудочка. (Д) Трехмерная реконструкция МРТ. (Е) Постнатальное УЗИ в корональной плоскости.



неонатальными судорогами (хорошо контролировались фенобарбиталом). Фенобарбитал отменили до выписки из больницы, судороги не возобновлялись.

При осмотре ребенка в возрасте 12 мес очаговых неврологических проявлений выявлено не было, основные показатели развития соответствовали возрасту.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Ребенок женского пола, масса тела при рождении 3500 г, родился на 39-й неделе гестации от второй беременности, осложненной системной красной волчанкой, первых родов у 39-летней женщины с 1 абортom в анамнезе. Группа крови матери A(+), скрининг антител отрицательный, иммунные реакции на краснуху и стрептококки группы В отрицательные. В I триместре беременности был проведен короткий курс преднизолона по поводу системной красной волчанки. УЗИ плода за неделю до родов без особенностей. За день до родов начались схватки, женщина была осмотрена акушером. Для стимуляции был введен питоцин, но из-за слабости родовой деятельности пришлось выполнить кесарево сечение. Оценка по шкале Апгар составила 5 и 9 баллов на 1-й и 5-й минутах соответственно. На коже живота новорожденной отмечались петехии. В ОИТН состояние ребенка было стабильным, число тромбоцитов составляло  $28 \times 10^9/\text{л}$ . В первый день жизни у новорожденной появились фокальные судороги, и был назначен фенобарбитал. При УЗИ головного мозга в первый день жизни изменений не было, но на КТ, проведенной на следующий день, и позже на МРТ выявлены кровоизлияния в левые лобную, теменную и затылочную доли, в правую теменную долю, а также субарахноидальное кровоизлияние (рис. 6–2А–Д). ЭЭГ без особенностей.

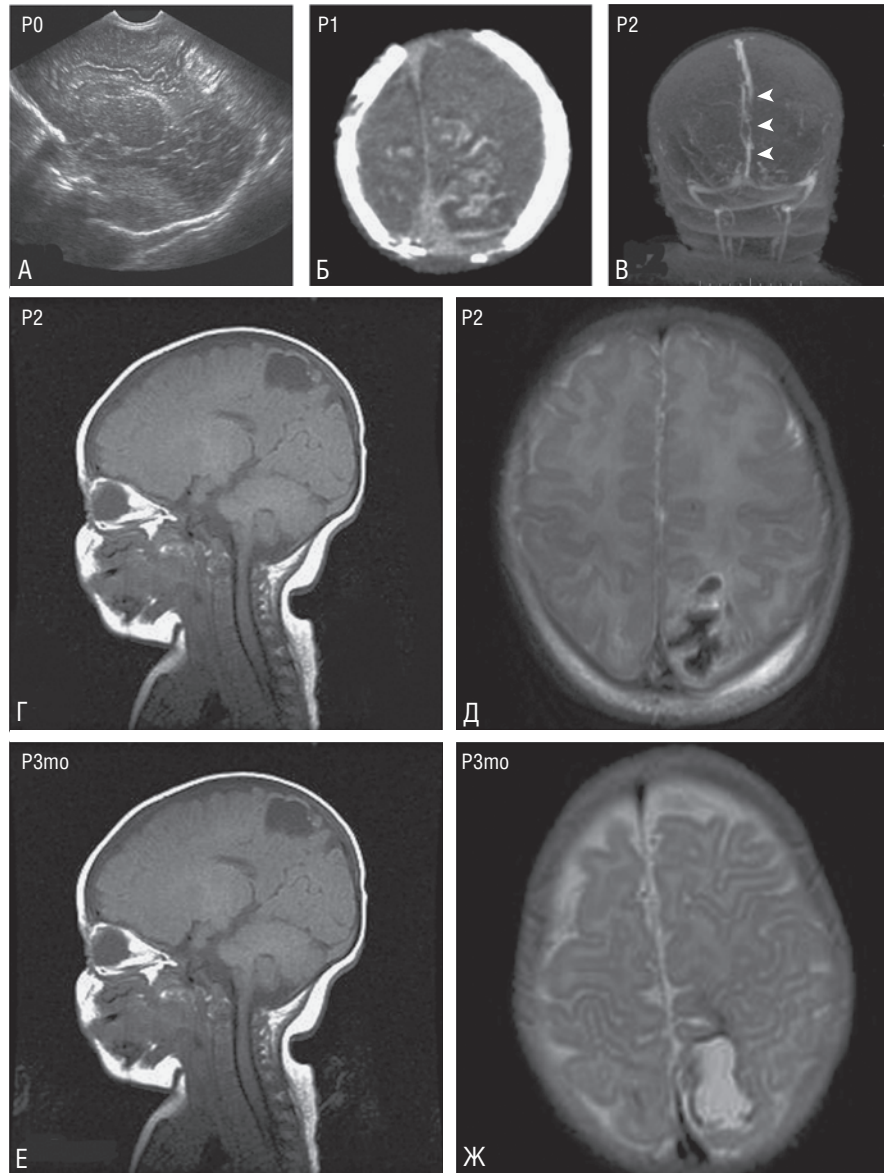
Исследование возможных причин геморрагического неонатального инсульта выявило наличие тромбоцит-специфических антител с несовместимостью локуса HPA-1A у матери. Все другие тесты, включая тесты на белок C, белок S, антитромбин III, фактор V Лейдена, мутацию протромбина, мутацию гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), общий уровень гомоцистеина и липопротеина, были без особенностей. В возрасте 6 мес патологии нервно-психического развития не выявлено, а на контрольной МРТ установлено, что кровоизлияние разрешилось с образованием очаговой энцефаломалиции (см. рис. 6–2Е, Ж).

## ТЕРМИНОЛОГИЯ

Терминология инсульта у плода и новорожденного приведена в табл. 6–1. Инсульт в развивающемся головном мозге плода и у новорожденного может иметь различные причины. Хотя события, происходящие до родов и во время них, распознают все чаще и анализируют все лучше, знаний об этих процессах на сегодняшний день по-прежнему недостаточно. Отсутствие консенсуса в терминологии цереброваскулярных нарушений в фетальном и неонатальном периодах усложняет понимание происходящих повреждений развивающегося мозга.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke определяет инсульт, который возникает в период от 28 нед гестации и до 28 дней жизни, как *перинатальный инсульт* [1]. Это определение объединяет





**РИС. 6–2** Данные, полученные при нейровизуализации пациента с вторичным неонатальным инсультом вследствие воздействия материнских антитромбоцитарных антител. УЗИ сразу после рождения (А), КТ в первый день жизни (Б) и МРТ на 2-й день жизни (В–Д). Обратите внимание на паренхиматозный геморрагический инсульт в парасагитальной зоне. МРТ подтверждает данные, а картина неизмененного венозного потока в полостях (острия стрелок) исключает тромбоз венозного синуса (В). (Е, Ж) Последовательные  $T_1$ -взвешенная МРТ в сагитальной плоскости и  $T_2$ -взвешенная МРТ в аксиальной плоскости показывают рассасывание кровоизлияния с очаговой энцефаломалацией.

в одну группу события, происходящие в перинатальном периоде (до родов), во время родов и после них, и предлагает общую патофизиологию инсульта, возникшего в различные периоды. Однако в многочисленных сообщениях нет данных о времени наступления инсульта, а опубликованные схемы классификации включают в себя как фетальные, так и неонатальные случаи, их этиологию и описание. Это

**ТАБЛИЦА 6–1** Терминология инсульта

Термин	Определение
Фетальный инсульт	Очаговое ишемическое, тромботическое и/или геморрагическое поражение, происходящее в период между 14 нед гестации и началом родовой деятельности, приводящей к рождению ребенка (или началом кесарева сечения у беременной без родовой деятельности)
Неонатальный инсульт	Очаговое ишемическое, тромботическое и/или геморрагическое поражение, происходящее в период между началом родовой деятельности, приводящей к рождению ребенка, и 28 днями жизни (для беременных без родовой деятельности — между рождением ребенка и 28 днями жизни)

объясняется, с одной стороны, отсутствием диагностических методов обнаружения патологии у плода, а с другой — отсутствием стратегии рутинной визуализации плода.

Цереброваскулярные нарушения могут произойти внутриутробно и, соответственно, отличаются как факторами риска, так и последствиями при сравнении с инсультами у новорожденных, младенцев или детей [2]. Гиперваскуляризация, изменения в морфологии капиллярного русла, а также отсутствие ауторегуляции делают герминативный матрикс плода склонным к кровоизлияниям после эпизодов ишемии [3, 4]. Более того, при анализе 128 случаев фетального инсульта не было обнаружено никаких различий в этиологии и исходе инсультов при постановке диагноза до или после 28 нед гестации (табл. 6–2). Эти данные позволяют предположить, что четко разграничить ишемический и геморрагический фетальные инсульты часто невозможно, как невозможно дифференцировать инсульты, возникшие до 28-й недели гестации, и инсульты в III триместре.

*Фетальный инсульт — это очаговое ишемическое, тромботическое и/или геморрагическое поражение, происходящее в период между*

**ТАБЛИЦА 6–2** Фетальный инсульт, диагностируемый до 28 нед гестации и после этого срока

	Общее количество	На сроке гестации < 28 нед	На сроке гестации ≥ 28 нед	$p$ ( $\chi^2$ -квадрат)
Количество инсультов	128	44	84	
Геморрагический инсульт	105 (82%)	35 (80%)	70 (83%)	$\leq 1$
Интрапаренхиматозные кровоизлияния	39 (30%)	17 (39%)	24 (29%)	$\leq 1$
Субэпендимальные кровоизлияния	15 (12%)	6 (14%)	9 (11%)	$\leq 1$
Внутрижелудочковые кровоизлияния	62 (48%)	17 (39%)	45 (54%)	$< 0,2$
Неосложненный инсульт	4 (3%)	0	4 (5%)	$< 0,2$
Вентрикуломегалия	79 (62%)	26 (60%)	53 (63%)	$\leq 1$
Порэнцефалия	28 (22%)	11 (25%)	17 (20%)	$\leq 1$
Кальциноз	5 (4%)	4 (9%)	1 (1%)	$< 0,05$
Известная этиология	68 (53%)	29 (66%)	39 (46%)	$< 0,05$
Известный исход	118 (92%)	39 (89%)	79 (94%)	$\leq 1$
Побочный эффект	103/118 (88%)	33/39 (85%)	70/79 (89%)	$\leq 1$

14 нед гестации и началом родовой деятельности, приводящей к родоразрешению (для детей, родившихся путем кесарева сечения до начала родовой деятельности, — с 14 нед гестации до начала родоразрешения) [5]. Ишемические/геморрагические повреждения на раннем сроке гестации могут проявиться в виде других патологических состояний, например гидроанэнцефалии [2]. Эту патологию с неопределенной причиной исключают из определения фетального инсульта.

*Неонатальный инсульт* — это очаговое ишемическое, тромботическое и/или геморрагическое поражение, происходящее в период между началом родовой деятельности, приводящей к родоразрешению, и 28-м днем жизни (для детей, родившихся путем кесарева сечения до начала родовой деятельности, — с момента родоразрешения и до 28 дней). Инсульт у доношенного новорожденного может проявляться в виде артериального ишемического инсульта (АИИ), тромбоза венозного синуса, кровоизлияния вследствие основного сосудистого или опухолевого заболевания. Эти поражения, как правило, клинически проявляются в неонатальном периоде. В противоположность им ранние фетальные повреждения распознать труднее, они могут проявляться внутриутробно, постнатально или вообще не обнаруживаться.

## ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ИНСУЛЬТА

### Этиология и факторы риска фетального инсульта

В исследовании 128 случаев фетального инсульта были определены возможные предрасполагающие состояния у 68 (53%) беременных женщин (табл. 6–3, 6–4). Ghi и соавт. [54] в обзоре случаев субдуральных, интрапаренхиматозных и внутрижелудочковых кровоизлияний у плода сообщили, что факторы риска можно определить или заподозрить в 47% внутриутробных инсультов. В большинстве случаев фетальный инсульт можно объяснить гематологическими заболеваниями и травмами. У значительного количества пациентов явного фактора риска обнаружено не было. Лишь немногие из пациентов прошли комплексное обследование для выявления возможных генетических и экзогенных причин инсульта (см. табл. 6–3) [5, 55].

Наиболее частыми причинами фетального инсульта были *осложненная многоплодная беременность* (11 наблюдений; 9,7% всех фетальных случаев, 19% случаев с выявленной причиной) и *аллоиммунная тромбоцитопения* (7 наблюдений; 6,2% всех фетальных случаев, 12% случаев с выявленной причиной), за которыми следовали *травмы у матери, диабет у матери и задержка внутриутробного развития* (ЗВУР) (в каждом 4-м наблюдении, каждое из которых составляет 4% всех фетальных случаев и 7% случаев с выявленными причинами). Подавляющее большинство событий (97%) происходило после 20 нед гестации, что соответствует периоду развития головного мозга плода, когда реакция астроцитов предполагает последующее геморрагическое повреждение.

Этиологию фетального инсульта можно разделить на следующие группы: *патология у матери, патология беременности и патология у плода*.

*Патологии у матери*, например диабет, эпилепсия и ювенильный ревматоидный артрит, являются значимыми причинами фетального инсульта (20% случаев с выявленной причиной) [11].

**ТАБЛИЦА 6–3 Факторы риска, относящиеся к определенному диагностическому периоду\***

	Гестационный возраст на момент диагноза (нед)																	Относительная частота (%)										
	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
<b>Патология у матери</b>																												
Диабет									1									1			1							
Ювенильный ревматоидный артрит										1																		
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура																		1										
Прием варфарина																1				1								
Эпилепсия																		2										
Прием противозипилептических препаратов																	1											
Гастроэнтерит с лихорадкой																							1					
Гиперкоагуляция																			1		1							
Травма																1	1					2				1		
<b>Патология беременности</b>																												
Плацентарное кровотечение																												
Плацентарный тромбоз											1																	
Преэклампсия / гипертензия											1	2																
Отслойка плаценты												2																
Многоводие																												
Задержка внутриутробного развития																												
Маловодие																												
Осложненная многоплодная беременность																												
Водянка плода неизвестной этиологии																												





**ТАБЛИЦА 6–4** Состояния, приводящие к фетальному и неонатальному инсультам

	Фетальный инсульт	Неонатальный инсульт
Патология у матери	Травма [6] Бесплодие в анамнезе [7] Гематологические заболевания • Иммунная тромбоцитопеническая пурпура [9] Метаболические заболевания • Диабет [5, 11] Фармакологические факторы • Салицилаты [12] • Варфарин [13] • Противозлепительные препараты [14] • Употребление кокаина [15] Эпилепсия [14] Другие неклассифицируемые состояния • Панкреатит [16] • Гастроэнтерит с лихорадкой [17]	Бесплодие в анамнезе [7] Метаболические заболевания • Диабет [8] Иммунологические заболевания • Системная красная волчанка [10] • Антикардиолипиновые антитела [10]
Патология беременности и родов	Аномалии плаценты/пуповины • Кровоизлияние в плаценту [18] • Тромбоз плаценты [18] • Отслойка плаценты [18] • Осложненная многоплодная беременность [11] • Преэклампсия/гипертензия [20] Инфекции • Хориоамнионит [7] Маловодие [7] Многоводие [21] ЗВУР и дистресс плода [22]	Аномалии плаценты/пуповины • Преэклампсия [7] • Аномалии пуповины [7] • Фето-материнская трансфузия [19] Инфекции • Хориоамнионит [7] Связанный с родами • Длительный безводный промежуток [7] • Затяжной потужной период [7] • Вакуум-экстракция плода [7] • Экстренное кесарево сечение • Гипоксически-ишемическая энцефалопатия [7, 8, 22] • Родовая травма [22, 23]
Патология у плода/ новорожденного	Гематологические заболевания • Аллоиммунная тромбоцитопения [24–26] • Болезнь Виллебранда [29] • Мутация фактора V Лейдена [31] • Дефицит белка C [32] • Анемия плода [22] Врожденные метаболические нарушения • Дефицит пируваткарбоксилазы [35] • Дефицит карнитин-пальмитоил-трансферазы [38, 39] Инфекции • ЦМВ [41] • Гепатит ни А, ни В [42]	Гематологические заболевания • Полицитемия [27] • Дефицит белка C [28] • Дефицит белка S [30] • Дефицит антитромбина III [30] • Мутация фактора V Лейдена [22] • Мутация гена MTHFR [8, 33, 34] • Гипергомоцистеинемия [30] • Липопротеин (а) [59, 108] • Дефицит витамина K [37] Инфекции • Септицемия [8, 22] • Бактериальный менингит [40] Врожденные метаболические нарушения • Дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина [43–46] Болезни сердца и хирургические осложнения • Врожденный порок сердца [47, 48] • Экстракорпоральная мембранная оксигенация [49, 50] • Катетеризация сосудов [51, 52] Дегидратация [53] Травма [53]

MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза; ЗВУР — задержка внутриутробного развития; ЦМВ — цитомегаловирус.