

М.В. Нароган^{1,2}, В.Г. Быченко¹, Л.В. Ушакова¹, Д.Ю. Амирханова¹, И.И. Рюмина¹,
Е.И. Артамкина², Д.Н. Дегтярев^{1,2}, А.В. Александровский¹, И.В. Орловская¹,
А.Е. Донников¹, А.Р. Куртбая^{1,2}, В.В. Зубков^{1,2}

ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ЧАСТОТА, ДИАГНОСТИКА, ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, РАННИЕ ИСХОДЫ

¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова МЗ РФ, ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, РФ



В настоящее время недостаточно данных о распространенности и вариантах течения перинатального артериального ишемического инсульта (ПАИИ), между тем ПАИИ является важной причиной развития отдаленных неврологических нарушений у детей. Целью исследования являлось определить частоту, клинические варианты течения и ранние исходы ПАИИ. Материалы и методы исследования: в исследование были включены 22 ребенка с ПАИИ, которые родились в НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова с 1.2012 по 12.2017. Нейровизуализация проведена с помощью нейросонографии у 100% и магнитно-резонансной томографии головного мозга у 95% пациентов. Результаты: частота ПАИИ, не связанного с тяжелой асфиксией или осложнением кардиохирургического лечения, составила 0,6 на 1000 новорожденных. Наиболее часто ПАИИ развивался у доношенных и поздних недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 35–36 недель. Клинические варианты ПАИИ варьировали от крайне тяжелого течения до бессимптомного; для 41% детей было характерно развитие судорог в возрасте 1–4 суток жизни. Наиболее частой локализацией ПАИИ были бассейны корковых и лентикulo-стриарных ветвей левой средней мозговой артерии (СМА). Неблагоприятные ранние исходы в виде детского церебрального паралича (ДЦП) и ДЦП с эпилепсией развились у 6 (30%) из 20 наблюдаемых в катамнезе пациентов и были, в основном, следствием ПАИИ в бассейне корковых ветвей СМА. Заключение: за 6-летний период в условиях крупного перинатального центра определена частота, показаны характерные особенности клинического течения, локализации и ранних исходов ПАИИ.

Ключевые слова: перинатальный артериальный ишемический инсульт, неонатальный инсульт, новорожденные.

Цит.: М.В. Нароган, В.Г. Быченко, Л.В. Ушакова, Д.Ю. Амирханова, И.И. Рюмина, Е.И. Артамкина, Д.Н. Дегтярев, А.В. Александровский, И.В. Орловская, А.Е. Донников, А.Р. Куртбая, В.В. Зубков. Перинатальный артериальный ишемический инсульт: частота, диагностика, варианты клинического течения, ранние исходы. Педиатрия. 2019; 98 (2): 35–42.

Контактная информация:

Нароган Марина Викторовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова МЗ РФ, проф. каф. неонатологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. акад. Опарина, 4
Тел.: (905) 550-16-21, **E-mail:** m_narogan@oparina4.ru
Статья поступила 18.02.19, принята к печати 22.03.19.

Contact Information:

Narogan Marina Viktorovna – MD., leading researcher at Pathology of Newborns and Premature Infants Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov; prof. of Neonatology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Akad. Oparina str., 4
Tel.: (905) 550-16-21, **E-mail:** m_narogan@oparina4.ru
Received on Feb. 18, 2019, submitted for publication on Mar. 22, 2019.

PERINATAL ARTERIAL ISCHEMIC STROKE: INCIDENCE RATE, DIAGNOSIS, CLINICAL COURSE VARIANTS, EARLY OUTCOMES

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov;
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Currently, there is insufficient data on the prevalence and course of perinatal arterial ischemic stroke (PAIS), while PAIS is an important cause of distant neurological disorders development in children. Objective of the research – to determine frequency, clinical course and early outcomes of PAIS. Materials and methods: the study included 22 children with PAIS, born in National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov from January 2012 to December 2017. Neuroimaging using neurosonography was performed in 100% of patients, and brain magnetic resonance imaging in 95% of patients. Results: PAIS incidence, not associated with severe asphyxiation or cardiac surgery complication, was 0,6 per 1000 newborns. Most often, PAIS developed in full-term and late premature newborns with gestational age of 35–36 weeks. Clinical variants of PAIS ranged from extremely severe to asymptomatic; 41% of children had seizures development at the age of 1–4 days. The most frequent localization of PAIS were areas of cortical and lenticulostriate branches of the left middle cerebral artery (MCA). Adverse early outcomes in the form of cerebral palsy (CP) and CP with epilepsy developed in 6 (30%) of the 20 patients observed in follow-up history and were mainly the result of PAIS in MCA cortical branch. Conclusion: for the 6-year period, the PAIS incidence rate in large perinatal center was calculated, and characteristic features of the clinical course, localization and early outcomes were described.

Keywords: perinatal arterial ischemic stroke, neonatal stroke, newborns.

Quote: M.V. Narogan, V.G. Bychenko, L.V. Ushakova, D.Yu. Amirkhanova, I.I. Ryumina, E.I. Artamkina, D.N. Degtyarev, A.V. Aleksandrovsky, I.V. Orlovskaya, A.E. Donnikov, A.R. Kirtbaya, V.V. Zubkov. Perinatal arterial ischemic stroke: incidence rate, diagnosis, clinical course variants, early outcomes. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 35–42.

Перинатальный артериальный ишемический инсульт (ПАИИ) представляет собой локальное нарушение мозгового кровообращения вследствие тромбоза/эмболии церебральных артерий между 20-й неделей внутриутробной жизни и 28-м днем жизни с образованием локального инфаркта, подтвержденного с помощью нейровизуализации или патоморфологически [1–3].

В настоящее время недостаточно данных о распространенности и вариантах течения ПАИИ. Частота этой патологии по литературным источникам варьирует от 1/1600 до 1/5000, при этом предполагается, что часть случаев ПАИИ остается нераспознанной. Между тем ПАИИ является важной причиной развития отдаленных неврологических нарушений [1–5].

Целью исследования являлось определение частоты, клинических вариантов течения и ранних исходов ПАИИ.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 22 ребенка с ПАИИ, которые родились в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ (НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова) с 1.2012 по 12.2017. При поступлении на родоразрешение и стационарное лечение в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова все пациенты подписывали информированное

согласие на копирование, обобщение и использование в научных целях информации о состоянии собственного здоровья и состоянии здоровья ребенка (детей), содержащейся в медицинской документации.

Методы исследования:

- анализ данных анамнеза матерей;
- оценка антропометрических показателей новорожденных (масса, длина тела, окружность головы) и их соответствия нормам для гестационного возраста (ГВ);
- анализ клинического статуса ребенка за все время наблюдения, результата клинического исхода к моменту выписки, оценка раннего неврологического исхода;
- нейросонография (НСГ) по традиционной методике с использованием микроконвексного мультиточечного датчика;
- электроэнцефалография (ЭЭГ) с использованием 13-канальной системы, со стандартным наложением электродов по системе «10–20» на компьютеризированном портативном электроэнцефалограф-регистраторе «Энцефалан-ЭЭГР-19/26»;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, которую проводили на аппарате Siemens Magnetom Verio с индукцией магнитного поля 3 Тл, были использованы импульсные последовательности с получением T1-взвешенных изображений (T1ВИ), T2-взвешенных изображений (T2ВИ), диффузионно

Основные характеристики анамнеза матерей и новорожденных (n=22)

Показатели	Значения
Возраст матерей, медиана (min–max), годы	31 (21–42)
Эндокринная патология у матерей (гипотиреоз, узловой зоб, сахарный диабет 1-го типа), абс.,%	6 (27,3)
Порок развития матки, абс.,%	1 (4,5)
Экстракорпоральное оплодотворение, абс.,%	4 (18,2)
Первая беременность, абс.,%	9 (40,1)
Угроза прерывания беременности, абс.,%	6 (27,3)
Активация внутрисосудистого свертывания, назначение препаратов низкомолекулярных гепаринов, абс.,%	3 (13,6)
Преэклампсия, абс.,%	1 (4,5)
Первые роды, абс.,%	16 (72,7)
Кесарево сечение, абс.,%	12 (54,5)
Вакуум-экстракция плода, абс.,%	1 (4,5)
Недоношенные с ГВ 35–36 нед, абс.,%	3 (13,6)
Мужской пол, абс.,%	11 (50)
Масса тела при рождении, медиана (min–max), г	3280 (2150–3930)
Малый вес/размер для ГВ, абс.,%	0
Оценка по шкале Апгар через 1 мин менее 7 баллов, абс.,%	4 (18,2)
Оценка по шкале Апгар через 5 мин менее 8 баллов, абс.,%	3 (13,6)

взвешенных изображений (DWI) с построением карт измеряемого коэффициента диффузии, T2ВИ с подавлением сигнала от жидкости (FLAIR) и взвешенных изображений по магнитной восприимчивости (SWI), также использовали времяпролетную трехмерную МР-ангиографию с получением изображений от движущейся крови, как в артериях, так и в венах;

- определение тромбофилических мутаций: полиморфизма II (протромбина) и V (Лейдена) факторов методом полимеразной цепной реакции с анализом кривых плавления с использованием тест-системы ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия.

НСГ проводили всем новорожденным в возрасте 1–14 суток (медиана – 2-е сутки), повторные исследования осуществляли в зависимости от клинического состояния ребенка и данных первичной НСГ. МРТ головного мозга выполнена на 1–16-е сутки жизни у 21 (95%) пациентов, у 14 детей проведена МР-ангиография. Данные ЭЭГ, которую регистрировали в возрасте 3–25 суток, проанализированы у 9 новорожденных детей с судорожным синдромом. Исследование крови на тромбофилические мутации осуществляли у 19 детей.

Критерии исключения: тяжелая асфиксия при рождении, потребовавшая проведения лечебной гипотермии; врожденная патология сердца, явившаяся показанием для кардиохирургического вмешательства.

Результаты

За 6 лет в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова родились 36 384 ребенка. У 19 новорожденных детей был установлен диагноз ПАИИ, который не вызывал сомнений, у 3 детей по данным нейровизуализации диагностировали очаговые изменения в подкорковых ганглиях, расцененные как наиболее вероятные последствия ПАИИ. Таким образом, частота ПАИИ, не связанного с



Рис. 1. Состояние детей с ПАИИ после рождения.

тяжелой асфиксией или осложнением кардиохирургического лечения, составила 0,6 на 1000 новорожденных (1/1654).

В анамнезе матерей обследованных пациентов наиболее часто отмечались эндокринная патология, угроза прерывания и активация внутрисосудистого свертывания во время настоящей беременности. Большинство детей были доношенными, 3 ребенка – поздние недоношенные ГВ 35–36 недель. Роды были самопроизвольными в 9 из 22 случаев (40%), оперативное родоразрешение путем кесарева сечения было в 12 (54,5%) случаях, путем вакуум-экстракции плода – в одном случае (4,5%). Все новорожденные имели нормальные антропометрические данные; количество мальчиков и девочек было равное. Оценка по шкале Апгар через 1 мин после рождения у 18 из 22 детей (82%) составила 7 и более баллов; у остальных 4 детей – от 4 до 6 баллов, при этом 3 детям в связи с наличием дыхательных расстройств в родильном зале проводилась респираторная терапия (в 2 случаях искусственная вентиляция легких, в одном случае – СРАР (Constant Positive Airway Pressure)). Оценка по шкале Апгар через 5 мин после рож-

дения у 19 из 22 детей (86%) составила 8 и более баллов, у остальных – от 5 до 7 баллов (табл. 1).

Из родильного зала 17 (77%) детей поступили в физиологическое отделение, 5 (23%) – в тяжелом состоянии за счет дыхательных нарушений были доставлены в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) (рис. 1).

Клиническая картина ПАИИ значительно варьировала. У 4 (18%) детей, которые после рождения поступили в ОРИТН, ведущей в клинической картине являлась соматическая патология (диабетическая фетопатия – 1, врожденная пневмония – 1, транзиторное тахипноэ – 1, транзиторное тахипноэ в сочетании с кровопотерей у плода – 1). Диагноз ПАИИ был установлен по данным нейровизуализации.

Почти в половине случаев, 9 (41%) детей, манифестация ПАИИ характеризовалась развитием судорог в возрасте 18 ч – 4 сут. Характер судорог был различным – от эпизодов вздрагиваний с подергиванием мимической мускулатуры, миоклоний до генерализованных судорог, сопровождавшихся нарушением дыхания, апноэ. У 2 детей развитию судорог предшествовали эпизоды апноэ. В одном случае развитие судорог сочеталось с появлением пневмоторакса у недоношенного ребенка, поступившего в ОРИТН после рождения с диагнозом врожденная пневмония. По данным ЭЭГ, типичная эпилептиформная активность была зарегистрирована у 7 из 9 детей. Наиболее тяжело судорожный синдром протекал у 4 (18%) новорожденных, которым проводилась респираторная терапия в связи с развитием дыхательных нарушений и апноэ, а двум детям потребовалось введение кардиотонических средств. Таким образом, в тяжелых случаях ПАИИ может протекать под «маской» врожденной пневмонии и нейроинфекции.

У 4 (18%) детей в раннем неонатальном периоде отмечались умеренные неврологические симптомы, такие как небольшое угнетение функций ЦНС, умеренная мышечная гипотония или асимметрия мышечного тонуса.

У 5 (23%) новорожденных не отмечалось каких-либо патологических клинических симптомов; очаговые изменения головного мозга у них были впервые выявлены при НСГ, проводимой как скрининг, и в дальнейшем подтверждены с помощью МРТ. У одного ребенка ПАИИ был диагностирован только в возрасте 1 месяца при плановом проведении НСГ (НСГ в возрасте первых суток была в норме).

Диагноз ПАИИ подтверждался с помощью методов нейровизуализации. Очаговые изменения на НСГ были выявлены у 20 (91%) детей: у 12 (54,5%) – при первичном обследовании, у остальных – при повторном (рис. 2 и 3). В 2 случаях (9%) ишемические очаги выявлялись только по данным МРТ.

МРТ головного мозга, с помощью которой проводилась верификация диагноза ПАИИ,

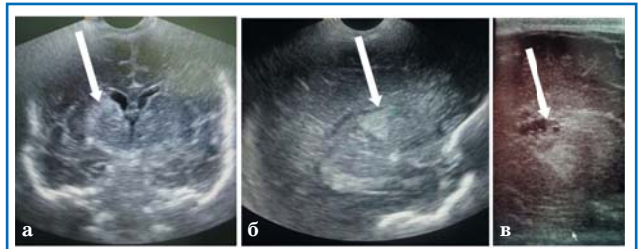


Рис. 2. НСГ ребенка Г. с ПАИИ в бассейне лентикюло-стриарной артерии левой СМА: гиперэхогенный очаг треугольно-подобной формы в коронарной плоскости (а) и левой парасагиттальной плоскости (б) в возрасте 7 суток; в динамике признаки кистозной деструкции в очаге в возрасте 15 суток (в).

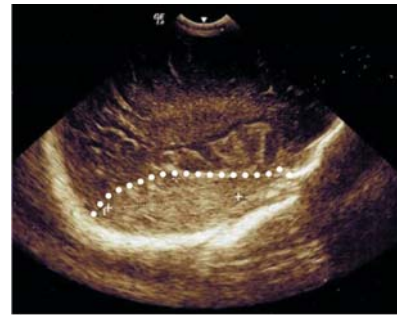


Рис. 3. НСГ (левая парасагиттальная плоскость) ребенка Т. в возрасте 14 суток с ПАИИ в бассейне височной ветви левой СМА: обширный гиперэхогенный очаг (ограничен пунктирной линией) в левой височной доле.

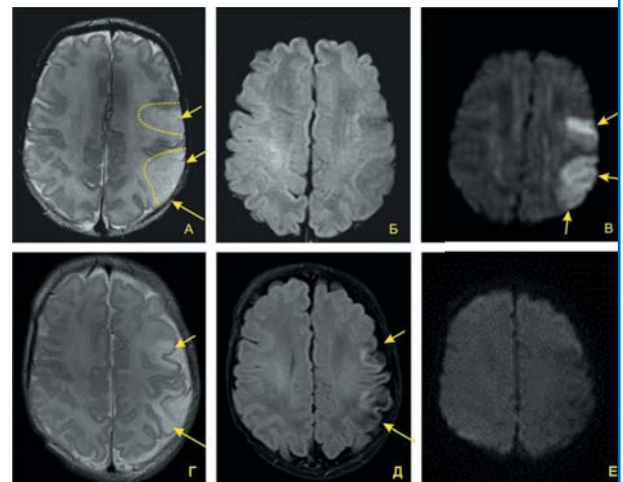


Рис. 4. МРТ ребенка М. с ПАИИ в бассейне терминальных ветвей левой СМА: изображения, полученные на 4-е сутки жизни (а, б, в) и 28-е сутки жизни (г, д, е). а – Т2ВИ в аксиальной плоскости, показаны стрелками и ограничены пунктирной линией две плохо различимые зоны отека, что характерно для острой стадии ПАИИ; б – FLAIR-изображение в аксиальной плоскости, патологические изменения отсутствуют, что свидетельствует об острой стадии ишемического поражения; в – DWI изображение в аксиальной плоскости, на котором определяются две зоны ограничения диффузии (цитотоксического отека), характерные для острой либо подострой стадии ишемического повреждения (показаны стрелками); г и д – соответственно Т2ВИ и Flair-изображение в аксиальной плоскости, стрелками показаны участки кистозной перестройки вещества мозга, соответствующие по расположению зонам ишемии, описываемым при предыдущем исследовании; е – DWI изображение в аксиальной плоскости, на котором патологические изменения не выявляются (характерно для последствий ишемического повреждения).

была выполнена у 21 из 22 (95%) пациентов. У одного ребенка, которому не было проведено МРТ-исследование по техническим причинам, диагноз был установлен на основании типичных

данных НСГ: треугольно-подобная форма очага с характерным расположением его в бассейне лентикюлостриарных артерий.

МРТ-исследование проводилось на 1–16-е сутки жизни, в зависимости от особенностей клинического состояния ребенка. По данным МРТ, у 12 (57%) детей диагностированы острая или подострая стадии ПАИИ, в большинстве случаев (11 детей) эти стадии выявлялись в возрасте 2–7 суток жизни. У 7 из них через 7–17 дней проведено повторное МРТ-исследование, показавшее уменьшение/исчезновение зоны цитотоксического отека, переход в хроническую стадию (стадию кистозной перестройки) (рис. 4). У остальных детей первичная МРТ выполнена после 7 суток жизни, в этих случаях были характерны кистозные изменения, расцененные как последствия ПАИИ.

У 3 детей, несмотря на гиперэхогенные очаги в подкорковых ганглиях на НСГ, по данным МРТ, обнаруживались кисты, содержащие ликвор (с высокой или низкой концентрацией белка), в этих случаях диагноз ПАИИ устанавливался как наиболее вероятный. У одного ребенка такая киста в проекции таламуса выявлена на 3-и сутки жизни, что не позволяло исключить антенатального ишемического повреждения (рис. 5).

У 14 детей выполнена МР-ангиография, по данным которой гемодинамически значимых стенозов, аневризм и артериовенозных мальформаций не обнаружено. При этом у 8 (57%) детей наблюдались варианты строения Виллизиевого круга (отсутствие одной или нескольких соединительных артерий, задняя трифуркация внутренней сонной артерии), у 3 (21%) – варианты строения венозных синусов, у 2 (14%) – неполный тромбоз того или иного венозного синуса, у одного (7%) – небольшая венозная ангиома в области подкорковых ганглиев. По результатам настоящего исследования сложно судить о значимости выявленных изменений в развитии ПАИИ.

Локализация и распространенность ПАИИ варьировали от небольшого единичного очага до обширных зон повреждения; у 3 (14%) детей отмечены 2 и более очага ишемического повреждения. Наиболее часто ПАИИ находился в бассейне корковых или лентикюлостриарных ветвей левой средней мозговой артерии (СМА) (рис. 6). Отмечалась определенная взаимосвязь клинических проявлений и локализации ПАИИ. Судороги у 8 детей ассоциировались с ПАИИ в бассейне корковых ветвей СМА, у одного ребенка – с ПАИИ в бассейне глубокой ветви задней мозговой артерии (ЗМА). Умеренные, достаточно быстро купированные неврологические симптомы (угнетение ЦНС, нарушение мышечного тонуса) наблюдались у 2 детей с ПАИИ в бассейне корковых ветвей СМА, у одного – с ПАИИ в бассейне лентикюлостриарных артерий СМА и у одного – с ПАИИ в бассейне ветви передней мозговой артерии (ПМА). Большинство детей с

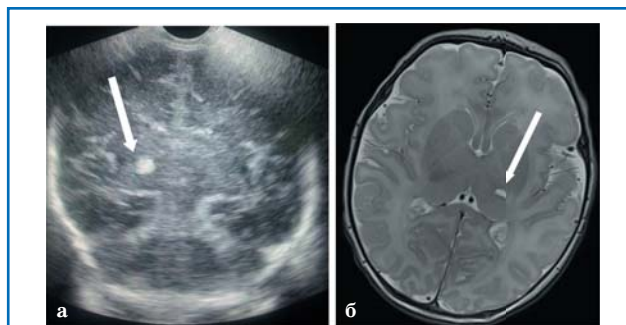


Рис. 5. Данные нейровизуализации ребенка П. в возрасте 3 суток: а – на НСГ гиперэхогенный очаг в проекции левого таламуса; б – при выполнении МРТ на Т2ВИ в аксиальной плоскости в левом таламусе определяется жидкостная структура неправильной формы, с четкими, ровными контурами и содержимым с МР-сигналом, идентичным ликвору, что характерно для последствий ПАИИ.

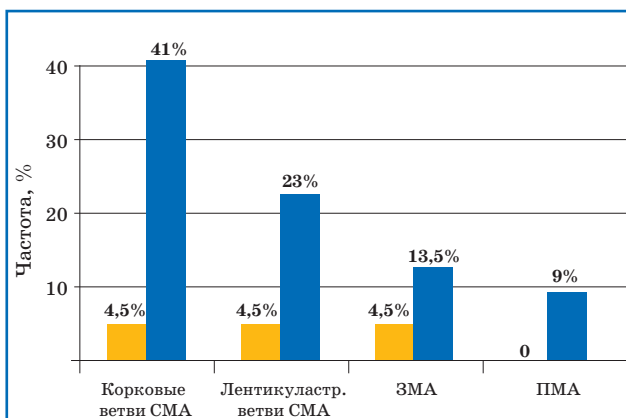


Рис. 6. Локализация ПАИИ в бассейнах мозговых артерий. СМА – средняя мозговая артерия; ЗМА – задняя мозговая артерия (глубокие ветви); ПМА – передняя мозговая артерия.

ПАИИ в бассейне лентикюлостриарных артерий СМА, 3 ребенка с ПАИИ в бассейне глубоких ветвей ЗМА и один ребенок с ПАИИ в бассейне ветви ПМА имели бессимптомное течение инсульта или оно маскировалось соматической патологией.

У 19 детей проведен анализ крови на тромбофилические мутации; только у 2 детей выявлен гетерозиготный полиморфизм в гене II фактора (протромбина) и у одного – гетерозиготный полиморфизм в гене V фактора (Лейдена).

Анализ ранних неврологических исходов проведен у 20 детей в возрасте 1–3 лет. Наиболее серьезные последствия отмечались у 6 детей: детский церебральный паралич (ДЦП) – у 6 (30%); эпилепсия, которая сочеталась с ДЦП – у 2 (10%). У 5 из 6 этих пациентов манифестация инсульта наблюдалась в раннем неонатальном периоде в виде судорожного синдрома; у одного ребенка с легкими проявлениями ДЦП симптомов в неонатальном периоде не было. ДЦП, в основном, развивался у детей с ПАИИ в бассейне корковых ветвей СМА: у 5 из 10 наблюдавшихся детей с данной локализацией инсульта. Эпилепсия диагностирована у 2 пациентов с обширной зоной инсульта в бассейне корковых ветвей СМА. Среди пациентов с ПАИИ другой локализации: у одного ребенка с локализацией

инсульта в бассейне лентрикулостриарных ветвей СМА диагностирована легкая степень ДЦП и у одного ребенка с ПАИИ в бассейне глубокой ветви ЗМА – гиперкинетическое расстройство поведения с задержкой речи.

Обсуждение

Отсутствие систематизации случаев ПАИИ, различие клинических проявлений заболевания в неонатальном периоде, а также ограничение использования методов нейровизуализации приводят к большой вариативности представлений об истинной частоте ПАИИ. По нашим данным, в крупном перинатальном центре частота ПАИИ, не связанного с тяжелой асфиксией или осложнением кардиохирургического лечения, составила 1 на 1654 новорожденных, что соответствует верхнему уровню частоты ПАИИ, представленной в литературе [1, 5].

Как предикторы развития ПАИИ обсуждаются многочисленные факторы риска – материнские, плацентарные, неонатальные. В ряде исследований показана возможная взаимосвязь с курением матери, гестационным сахарным диабетом, антифосфолипидным синдромом, маловодием, хориоамнионитом, лихорадкой в родах, экстренным кесаревым сечением, травматичным родоразрешением, мужским полом, задержкой внутриутробного развития, нарушением ритма сердца плода, асфиксией в родах, врожденными пороками сердца, артериопатией, инфекцией (менингит), тромбофилией, гипогликемией, полицитемией и др. Обсуждается возможный механизм тромбоза сосудов мозга, как следствие пассажа тромба через овальное окно из плаценты или венозной циркуляции. В ряде случаев этиологию тромбоза можно предположить с большой долей уверенности, например, при антифосфолипидном синдроме, внутрисосудистом свертывании крови, кардиохирургических вмешательствах. Однако в большинстве случаев этиопатогенез ПАИИ остается до конца неясным и предполагается, что ишемическое повреждение может возникнуть вследствие сложных и многофакторных взаимодействий [1–7]. В нашем исследовании в анамнезе матерей наиболее часто встречались: эндокринная патология (27,3%), экстракорпоральное оплодотворение (18,2%), угроза прерывания беременности (27,3%), активация внутрисосудистого свертывания во время беременности (13,6%). Преобладания мужского пола не отмечено. Таких факторов, как задержка внутриутробного развития, нарушение ритма сердца плода, врожденный порок сердца, гипогликемия, полицитемия, сепсис/менингит, не наблюдалось. В нашем исследовании данные о наличии двух наиболее значимых тромбофилических мутаций были получены у 3 (16%) из 19 детей. Гетерозиготный полиморфизм наблюдался в гене II фактора (протромбина) у 2 новорожденных и в гене V фактора (Лейдена) – у одного. Полученные результаты не противоречат совре-

менным данным о нечастой встречаемости генетически детерминированной тромбофилии при ПАИИ. Современные исследования показали отсутствие связи или ее минимальную степень между ПАИИ и генетической тромбофилией [3, 4, 8, 9]. Таким образом, сохраняется представление о гетерогенности возможных предикторов развития ПАИИ и необходимости дальнейших исследований в этом направлении.

Сложность диагностики ПАИИ нередко связана с вариативной и неспецифической клинической картиной. Нередко в тяжелых случаях ПАИИ может протекать под «маской» врожденной пневмонии и нейроинфекции. Кроме того, в литературе описаны примеры поздней клинической манифестации перинатальных инсультов с развитием тяжелых неврологических последствий [10]. По нашим данным, до 41% детей имели бессимптомное или субклиническое течение ПАИИ, которое маскировалось соматическими заболеваниями, у 18% пациентов наблюдались умеренные неврологические симптомы, и только 41% новорожденных имели яркую клиническую картину с развитием судорог. Похожие клинические особенности ПАИИ в неонатальном периоде, такие как симптоматический вариант ПАИИ у 60% новорожденных, преобладание судорожного синдрома, который развивается преимущественно в возрастном периоде 12 ч–3 сут, описаны и другими авторами [2, 3]. Развитие судорог и тяжелого клинического состояния чаще ассоциировалось с ПАИИ в бассейне корковых ветвей СМА, тогда как субклинический или бессимптомный вариант течения наблюдался, в основном, при ПАИИ в бассейне лентрикулостриарных артерий СМА.

НСГ является обычно первым и доступным методом нейровизуализации у новорожденных. При повторных исследованиях ее чувствительность в диагностике ПАИИ, как показано F. Cowan et al. (2005), возрастает с 68% в первые 3 дня до 87% к 4–10-му дню [11]. По нашим данным, повторное проведение НСГ позволило повысить диагностику ПАИИ с 54,5 до 91%. Невысокая выявляемость очагов ПАИИ при первичной НСГ, особенно проведенной в 1-е сутки жизни, может быть связана с ограничением метода или с более поздним возникновением инсульта.

Наиболее информативным методом диагностики ПАИИ является МРТ головного мозга, при этом следует учитывать особенность МР-визуализации у новорожденных и стадии инсульта. Так, ишемический очаг в сверхострой стадии (от нескольких минут до нескольких часов с момента возникновения) выявляется только на DWI изображениях и характеризуется зоной выраженного цитотоксического отека, при этом изменения на других импульсных последовательностях будут отсутствовать. В острой стадии ишемического инсульта (от нескольких часов до 3–5 суток) сохраняется зона цитотоксического отека на DWI и при этом выявляются измене-

ния, характерные для ишемии (как правило, зона отека) на других (T2ВИ, FLAIR, T1ВИ) импульсных последовательностях (рис. 4). В подострой стадии ишемического повреждения (3–8-е сутки) происходит нормализация интенсивности МР-сигнала на DWI с сохранением видимых изменений на остальных (T2ВИ, FLAIR, T1ВИ) импульсных последовательностях. И, наконец, хроническая стадия инсульта, которая начинается обычно после 8 суток от момента инсульта, характеризуется отсутствием патологических изменений на DWI и формированием зоны кистозной перестройки в области ишемического повреждения (рис. 4). Таким образом, МРТ способна точно и достоверно выявить ПАИИ уже через несколько минут с момента начала заболевания. Однако следует учитывать, что при проведении исследования на 3–6-е сутки с момента мозговой катастрофы возможно получение ложноотрицательного результата, поскольку в этот период происходит нормализация интенсивности МР-сигнала на DWI и зона ишемии становится невидимой (за счет регресса явлений цитотоксического отека), но степень выраженности патологических изменений на других импульсных последовательностях (T2ВИ, FLAIR, T1ВИ) может быть еще настолько слабо выражена, что приведет к ошибке в установлении диагноза. Исследование, выполненное через 7–10 дней после инсульта, будет демонстрировать формирование кистозных и атрофических изменений [2–4, 12–14]. В нашем исследовании у всех пациентов, за исключением одного, диагноз ПАИИ подтвержден с помощью МРТ: у 12 (57%) детей диагностирована острая или подострая стадия ПАИИ, в остальных случаях МРТ проведено после 7-х суток, что позволило выявить кистозные и атрофические постишемические изменения.

В литературе описаны ПАИИ различной локализации, включая бассейны корковых и глубоких ветвей ПМА, СМА, ЗМА, зоны кровоснабжения передней хориоидальной артерии, мозжечковых артерий, глубоких ветвей Виллизиевого круга. Однако наиболее характерной локализацией, которая встречается у 50–90% новорожденных, является бассейн СМА, причем у доношенных детей чаще встречается корковое расположение инфаркта. Преобладают левосторонние ПАИИ [2, 15–17]. В нашем исследовании в 86,5% случаев отмечена левосторонняя локализация инсульта, в 73% ПАИИ развился в бассейне СМА, чаще корковой локализа-

ции, в 18% – в бассейне глубоких ветвей ЗМА, в 9% – в бассейне ветвей ПМА.

Неблагоприятные неврологические последствия ПАИИ зависят от локализации и степени ишемического повреждения головного мозга. Развитие двигательного дефицита ассоциируется с повреждением внутренней капсулы и кортикоспинального тракта. Среди наиболее серьезных последствий отмечены ДЦП у 30–59%, эпилепсия – у 21–50%, задержка речи и поведенческие расстройства – у 25% [1–3]. У наблюдаемых нами пациентов серьезные неврологические последствия развивались, в основном, в случаях корковой локализацией инсульта: ДЦП – у 6 (30%), эпилепсия – у 2 (10%). Обсуждая неврологические исходы у новорожденных, следует учитывать, что последствия могут зависеть от возможностей реабилитации в постнеонатальном периоде, а также меняться в долгосрочной перспективе.

Заключение

Частота ПАИИ, не связанного с тяжелой асфиксией или осложнением кардиохирургического лечения, по данным НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, находится в пределах 0,6 на 1000 новорожденных (1/1654). Наиболее часто ПАИИ развивается у доношенных и поздних недоношенных новорожденных, причем большинство из них (73%) рождается в удовлетворительном состоянии. Клинические варианты ПАИИ варьируют от крайне тяжелого течения до бессимптомного, что в большой степени зависит от локализации инсульта. Для 41% детей с ПАИИ характерно развитие судорог в возрасте 1–4 суток жизни. ПАИИ имеет характерную локализацию и стадии развития по данным нейровизуализации (НСГ, МРТ). Наиболее часто ПАИИ обнаруживается в бассейне корковых и лентикюлостриарных ветвей левой СМА. Неблагоприятные ранние исходы в виде ДЦП и ДЦП с эпилепсией развиваются примерно у 1/3 пациентов и являются, в основном, следствием ПАИИ в бассейне корковых ветвей СМА.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Narogan M.V.  0000-0002-3160-905X
 Bychenko V.G.  0000-0002-1459-4124
 Ryumina I.I.  0000-0003-1831-887X
 Degtyarev D.N.  0000-0001-8975-2425
 Zubkov V.V.  0000-0003-4690-6433

Литература

1. Van der Aa NE, Benders MJ, Groenendaal F, de Vries LS. Neonatal stroke: a review of the current evidence on epidemiology, pathogenesis, diagnostics and therapeutic options. *Acta Paediatrica*. 2014; 103 (4): 356–364. DOI: 10.1111/apa.12555.
2. Lehman LL, Rivkin MJ. Perinatal arterial ischemic stroke: presentation, risk factors, evaluation, and outcome. *Pediatr. Neurol.* 2014; 51: (6): 760–768. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.031.

3. Chabrier S, Husson B, Dinomais M, Landrieu P, Nguyen The Tich S. New insights (and new interrogations) in perinatal arterial ischemic stroke. *Thrombosis Research*. 2011; 11: 13–22. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.10.003.
4. Saliba E, Debillon T, Recommandations accident vasculaire cérébral (AVC) néonatal, Auvin S, Baud O, Biran V, Chabernaud JL, Chabrier S, Cneude F, Cordier AG, Darmency-Stamboul V, Diependaele JF, Debillon T, Dinomais M, Durand C, Ego A, Favrais G, Gruel Y, Hertz-Pannier L, Husson B,

Marret S, N'Guyen The Tich S, Perez T, Saliba E, Valentin JB, Vuillerot C. Neonatal arterial ischemic stroke: Review of the current guidelines. Arch. Pediatr. 2017; 24 (2): 180–188. DOI: 10.1016/j.arcped.2016.11.005.

5. Darmency-Stamboul V, Cordier AG, Chabrier S. Neonatal arterial ischemic stroke in term or near-term newborns: prevalence and risk factors. Arch. Pediatr. 2017; 24 (9S): 9S3–9S11. doi: 10.1016/S0929-693X(17)30325-1.

6. Li C, Miao JK, Xu Y, Hua YY, Ma Q, Zhou LL, Liu HJ, Chen QX. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Neurol. 2017; 24 (8): 1006–1015. DOI: 10.1111/ene.13337.

7. Darmency-Stamboul V, Chantegret C, Ferdynus C, Mejean N, Durand C, Sagot P, Giroud M, Bejot Y, Gouyon JB. Antenatal factors associated with perinatal arterial ischemic stroke. Stroke. 2012; 43 (9): 2307–2312. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.642181.

8. Arnaez J, Arca G, Martin-Ancel A, Agut T, Garcia-Alix A. Neonatal Arterial Ischemic Stroke: Risk Related to Family History, Maternal Diseases, and Genetic Thrombophilia. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2018; 24 (1): 79–84. DOI: 10.1177/1076029617736383.

9. Curtis C, Mineyko A, Massicotte P, Leaker M, Jiang XY, Floer A, Kirton A. Thrombophilia risk is not increased in children after perinatal stroke. Blood. 2017; 129 (20): 2793–2800. DOI: 10.1182/blood-2016-11-750893.

10. Гузева В.И., Глебовская О.И., Понятишин А.Е., Егузарова И.И. Поздняя клиническая манифестация перинатальных церебральных инсультов у детей. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2014; 3: 16–27.

11. Cowan F, Mercuri E, Groenendaal F, Bassi L, Ricci D, Rutherford M, de Vries L. Does cranial ultrasound imaging identify arterial cerebral infarction in term neonates? Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2005; 90: F252–256. DOI: 10.1136/adc.2004.055558.

12. Husson B, Durand C, Hertz-Pannier L. Recommendations for imaging neonatal ischemic stroke. Arch. Pediatr. 2017; 24 (9S): 9S19–9S27. DOI: 10.1016/S0929-693X(17)30327-5.

13. Osborn AG, Salzman KL, Jhaaver MD. Diagnostic imaging: Brain. 3rd ed. Philadelphia: ELSEVIER, 2016: 332–340.

14. Moritani T, Ekholm S, Westesson PL. Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain 2003. Springer, 2005: 40–44.

15. Govaert P, Ramenghi L, Taal R, De Vries L, Deveber G. Diagnosis of perinatal stroke I: definitions, differential diagnosis and registration. Acta Paediatr. 2009; 98 (10): 1556–1567. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01461.x.

16. Van der Aa NE, Dudink J, Benders MJ, Govaert P, van Straaten HL, Porro GL, Groenendaal F, de Vries LS. Neonatal posterior cerebral artery stroke: clinical presentation, MRI findings, and outcome. Dev. Med. Child Neurol. 2013; 55 (3): 283–290. DOI: 10.1111/dmcn.12055.

17. Ушакова Л.В., Быкова Ю.К., Быченко В.Г., Филиппова Е.А., Струтынская А.Д. Клинико-диагностические критерии перинатального артериального ишемического инсульта у детей. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017; 4 (18): 104–112.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-42-48
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-42-48>

Н.С. Демикова¹, М.А. Погольная¹, А.С. Лапина¹, Н.Н. Володин², А.Ю. Асанов³

ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ ТРИСОМИИ 21 (СИНДРОМА ДАУНА) В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА 2011–2017 гг.

¹ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,

²НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева МЗ РФ,

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, РФ



Трисомия 21 (Т21) (синдром Дауна) – одна из самых частых хромосомных болезней. В последние годы наблюдается изменение частоты Т21 за счет изменения возрастной структуры матерей, а также развития пренатальных профилактических мероприятий. Контроль частоты Т21 во времени необходим для оценки влияния мер профилактики на популяционном уровне. Цель исследования – определение частоты Т21, анализ ее динамики в регионах РФ за период с 2011 по 2017 гг. и оценка влияния индуцированных прерываний беременности после пренатальной диагностики на частоту Т21. Материалы и методы исследования: в исследование включены данные мониторинга врожденных пороков развития 23 региональных регистров РФ за период с 2011 по 2017 гг. Общее число зарегистрированных случаев Т21 за анализируемый период составило 5498. В эту группу вошли новорожденные дети с Т21 и элиминированные плоды с Т21, выявленные в результате пренатального скрининга и пренатальной диагностики. Общая численность новорожденных в анализируемых территориях за исследуемый период составила 3 285 413. Частоту заболевания рассчитывали на 10 000 новорожденных. Результаты: общая

Контактная информация:

Демикова Наталья Сергеевна – д.м.н., главный научный сотрудник ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
 Адрес: Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2
 Тел.: (916) 138-55-68, E-mail: ns_d@rambler.ru
 Статья поступила 20.02.19, принята к печати 22.03.19.

Contact Information:

Demikova Natalia Sergeevna – MD., chief researcher at Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University
 Address: Russia, 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2
 Tel.: (916) 138-55-68, E-mail: ns_d@rambler.ru
 Received on Feb. 20, 2019, submitted for publication on Mar. 22, 2019.