

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи:

УДК: 616.831-005-036.11-058.31=713

КАСИМОВА НОЗИМА САЙФУТДИНОВНА

**Клинико-нейроиммунологические особенности детского инсульта в
острый и восстановительный период у детей раннего возраста**

5А510205 – «детская неврология»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Ё.Н. Маджидова

Ташкент – 2015 год

АННОТАЦИЯ

Согласно доступным данным зарубежной медицинской литературы и медицинской статистики, заболеваемость инсультом у детей первого месяца жизни равна таковой у взрослых в возрасте 50-55 лет; средняя заболеваемость детским инсультом (от 1 месяца до 14 лет) – около 7-8 случая на 100 тыс. населения в год. Детский инсульт считается гетерогенным по этиопатогенезу и течению, поэтому знание особенностей ОНМК у детей необходимо для диагностики и оказания качественной лечебно-профилактической помощи.

На основании обследования 44 детей в возрасте от 0 до 3х лет в остром и позднем восстановительном периоде детского инсульта и 30 здоровых детей того же возраста изучены и детально описаны факторы риска развития инсульта у детей раннего возраста, особенности клиничко-неврологического течения в зависимости от периода. Определена роль нейроиммунологических особенностей в зависимости от периода.

На основании полученных клиничко-неврологических данных диагностированы типы острых нарушений мозгового кровообращения у детей раннего возраста, выявлены факторы риска возникновения детского инсульта. Неврологический статус детей в позднем восстановительном периоде характеризуется гемиплегией сочетающейся с задержкой психомоторного и интеллектуального развития.

Обнаружение высокого уровня ИЛ-1 β и ANCA указывает на неблагоприятный прогноз в отношении течения заболевания. Установленные достоверные иммунологические критерии объективизации тяжести и прогнозирования течения и исходов инсульта могут быть использованы в клинических условиях.

Установленные достоверные иммунологические критерии объективизации тяжести и прогнозирования течения и исходов инсульта могут быть использованы в клинических условиях.

ABSTRACT

According to available data overseas medical literature and medical statistics, the incidence of stroke in children of the first month of life equal to that of adults aged 50-55 years; average incidence of childhood stroke (from 1 month to 14 years) - about 7-8 cases per 100 thousand per year. Children's stroke is considered heterogeneous in etiopathogenesis and flow, so knowledge of the characteristics of stroke in children is necessary to diagnose and provide quality preventive and curative care.

Based on the survey 44 children aged 0 to 3 years in the acute and late recovery period of child stroke and 30 healthy children of the same age were studied and described in detail the risk factors for stroke in young children, especially clinical and neurological flow depending on the period. The role of neuroimmunologic features depending on the period.

On the basis of clinical and neurological data types are diagnosed acute cerebrovascular events in young children, identified risk factors for stroke child. The neurological status of children in the late recovery period is characterized by hemiplegia combined with delayed psychomotor and intellectual development.

Detection of high levels of IL-1 β and ANCA indicates a poor prognosis in relation to the disease. Installed reliable immunological criteria objectification severity and predicting the course and outcome of stroke can be used in a clinical setting.

Installed reliable immunological criteria objectification severity and predicting the course and outcome of stroke can be used in a clinical setting.

АННОТАЦИЯ

Хориж тиббиёт адабиётлари маълумотларига кўра инсульт билан оғриган бир ёшгача булган болалар сони 50 55 ёшдаги катталар касалланишига тенг. Болалар инсульти билан ўртача касалланиш сони (1ойдан 14 ёшгача) тахминан 100 минг аҳолидаги 7 8 тага тўғри келади.

Болалар инсульти этиологияси ва кечиши бўйича гетероген хисобланади, шунинг учун болалар инсультининг ўзига хос хусусиятларини билиш диагностика ва даво профилактика ёрдами кўрсатиш учун зарур.

Текшириш жараёнида туғилгандан то 3 ёшгача бўлган, болалар инсультининг ўткир ва тикланиш даврида бўлган болалар ва шу ёшдаги 30 та соғлом бола текширилган.

Ушбу беморларда инсультнинг хавф омиллари ҳамда, клиник неврологик кечишини ўзига хос хусусиятлари ўрганилган. Касалликнинг даврига боғлиқ бўлган холда нейроиммунологик хусусиятларини ўрни ўрганилган.

Олинган клиник неврологик маълумотларга кўра эрта ёшдаги болаларда ўткир бош мия қон айланишининг бузилшини турлари аниқланган, болалар инсультининг хавф омиллари аниқланган. Болалар инсультининг тикланиш давридаги неврологик ҳолати психомотор ва ақлий ривожланишининг кечикиши билан бирган кечувчи гемиплегия билан характерланади.

ИЛ-1β ва ANCA нинг юқори даражасининг аниқланиши касаллик кечишида ноҳуш оқибатларга олиб келди, аниқланган иммунологик критериялар касалликнинг оғирлик даражаси ва кечишининг, ҳамда оқибатларини аниқлашда клиник шароитда фойдаланиши мумкин.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1. 2014 год – «Год здорового ребенка»	8
1.1. Современное состояние вопроса об инсультах у детей	10
1.3. Иммунологические аспекты инсульта	17
Вывод к главе I	22
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	23
2.1. Клиническая характеристика материала	23
2.2. Методы исследования	24
Вывод к главе II	30
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	31
3.1. Факторы риска в реализации клинических проявлений детского инсульта	31
3.2. Клиническая картина острого периода ДИ у детей раннего возраста	37
3.3. Характеристика восстановительного периода ДИ у детей раннего возраста	40
1.3. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в прогнозировании восстановительного периода по результатам иммунологических исследований	44
Вывод к главе III	50
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	51
ВЫВОДЫ	64
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	65

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	66
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	68

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЖК	-	внутрижелудочковое кровоизлияния
ВОЗ	-	всемирная организация здравоохранения
ГИ	-	геморрагический инсульт
ДИ	-	детский инсульт
ЖКТ	-	желудочно-кишечный тракт
ИИ	-	ишемический инсульт
КТ	-	компьютерная томография
МРТ	-	магнитно-резонансная томография
НСГ	-	нейросонография
ОНМК	-	острое нарушение мозгового кровообращения
САП	-	субарахноидального пространства
ТашПМИ	-	Ташкентский педиатрический медицинский институт
ТКДГ	-	транскраниальная доплерография
ЦНС	-	центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Показатели смертности от сосудистых заболеваний головного мозга в Узбекистане – одни из наиболее высоких. В последнее время большое внимание уделяется изучению сосудистых заболеваний головного мозга у детей. Согласно доступным данным зарубежной медицинской литературы и медицинской статистики, заболеваемость инсультом у детей первого месяца жизни равна таковой у взрослых в возрасте 50-55 лет; средняя заболеваемость детским инсультом (от 1 месяца до 14 лет) – около 7-8 случая на 100 тыс. населения в год. Детский инсульт считается гетерогенным по этиопатогенезу и течению, поэтому знание особенностей ОНМК у детей необходимо для диагностики и оказания качественной лечебно-профилактической помощи [22, 58].

Анализируя значимость этиологических факторов перинатального инсульта, следует отметить, что ОНМК по геморрагическому типу у новорожденных чаще ассоциированы со стремительными родами, низкой массой тела при рождении, разрывами артериальных аневризм и артерио-венозных мальформаций; а по ишемическому типу – с внутриутробными нейроинфекциями (*Haemophilus influenzae*), включая энцефалит и менингит, а также врожденные пороки сердца и клапанов, экстравазальную компрессию позвоночной артерии [31,77,135].

Установлено, что в патогенезе острого периода детского инсульта наряду с глутамат-кальциевым каскадом и феноменом эксайтотоксичности важнейшую роль имеют иммунологические механизмы. [6, 65].

В результате иммунобиохимических процессов происходит запуск механизмов вторичного повреждения, среди которых наиболее важное значение имеют реакции аутоиммунной агрессии, приводящие к локальному воспалению и апоптозу.

Цель исследования: Изучить клинико-нейро-иммунологические особенности детского инсульта в острый и восстановительный период у детей раннего возраста.

Задачи исследования:

1. Оценить неврологические проявления детского инсульта в острый и восстановительный период в сравнительном аспекте.
2. Определить продукцию провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и ауто-антител к антигену ANCA у детей с ОНМК в острый и восстановительный период.
3. Определить по результатам иммунологических исследований значения провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и ауто-антител к антигену ANCA в прогнозировании восстановительного периода.

Объект исследования. Материалами исследования послужат 44 ребенка в возрасте от 0 до 3х лет в остром и восстановительном периоде детского инсульта и 30 здоровых детей того же возраста. Сбор материала будет проводиться в Республиканском Перинатальном Центре и клиники ТашПМИ.

Методы исследования: в работе использовались общепринятые клинические, инструментальные и иммунологические методы исследования.

Научная новизна: изучены и детально описаны факторы риска развития инсульта у детей раннего возраста, особенности клинико-неврологического течения в зависимости от периода.

Определена роль нейроиммунологических особенностей в прогнозе ОНМК. Обнаружение высокого уровня ИЛ-1 β и ANCA указывает на неблагоприятный прогноз в отношении течения заболевания.

Практическая ценность. Установленные достоверные иммунологические критерии объективизации тяжести и прогнозирования

течения и исходов инсульта могут быть использованы в клинических условиях.

Структура и объем диссертации. Магистерская диссертация изложена на 81 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, раздела «Материалы и методы исследования», результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 138 источников, в том числе 68 русскоязычных и 70 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 10 таблицами, 8 рисунками.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. 2014 год – «Год здорового ребенка»

В Узбекистане по инициативе президента с 1997 года принято давать предстоящему году какое-либо название, которое затем воплощается в усилия государства и общества в достижении определенных целей. Президент Узбекистана Ислам Каримов предложил назвать предстоящий 2014 год "Годом здорового ребенка", выступая в Ташкенте на торжественном собрании, посвященном Дню конституции, который отмечается в республике 8 декабря [1].

Президент Республики Узбекистан Ислам Каримов подписал Постановление, которым утверждена Государственная программа "Год здорового ребенка". На ее реализацию из различных источников финансирования будет направлено 4 509, 2 млрд. сумов и \$302,9 млн. в эквиваленте [1].

Программой предусмотрено дальнейшее совершенствование законодательной и нормативно-правовой базы, разработка новых положений и норм, направленных на создание благоприятных организационно-правовых условий для формирования здорового, гармонично развитого подрастающего поколения [3].

Важной составляющей документа стал комплекс мероприятий по созданию в семье обстановки любви и взаимного уважения, высоких нравственных и моральных ценностей, оказанию материальной поддержки в становлении молодой семьи, обеспечению охраны материнства и детства, укреплению здоровья матери и ребенка, формированию необходимых условий для самореализации и облегчения повседневного домашнего труда женщин [1].

Другим направлением программы стало повышение роли и ответственности системы здравоохранения и медицинских работников в становлении здорового ребенка, рождении детей без патологий, дальнейшем укреплении материально-технической базы и кадрового потенциала органов здравоохранения, регулярном проведении широкомасштабной информационно-разъяснительной работы по повышению медицинской культуры населения.

Большой комплекс мероприятий отводится усилению роли системы образования и спорта в формировании здорового ребенка, расширению сети дошкольных образовательных учреждений с укомплектованием их высококвалифицированными, опытными педагогами, кардинальное повышение уровня подготовки детей к школе с обеспечением высокого качества начального образования, широкого внедрения в практику передовых педагогических и информационно-коммуникационных технологий, осуществление конкретных мероприятий по широкой пропаганде здорового образа жизни, привитию детям, особенно девочкам, интереса к физической культуре и спорту [2].

Приоритетное внимание в программе также уделено усилению помощи и поддержки со стороны государства и общества в формировании здорового и гармонично развитого поколения, создании отвечающих современным требованиям условий в учреждениях здравоохранения, образования, культуры и социальной защиты, ответственных за эти процессы, повышении эффективности и использовании средств, направляемых на развитие, широкое изучение и внедрение передового международного опыта по воспитанию здорового ребенка.

В течении года будут осуществлены меры по усилению роли, расширению прав и возможностей махалли и других общественных структур в воспитании здорового ребенка, особенно девочек, оказании им содействия в овладении современными знаниями и профессиями, вовлечении в различные кружки, развитии деловых навыков. Будет также

закреплена ответственность махалли и других общественных структур за углубление в семьях и обществе взаимопонимания, мира и спокойствия, своевременное и адресное оказание материальной и моральной помощи малообеспеченным семьям [1].

Вместе с тем развернется широкая информационно-разъяснительная работа, цель которой рассказать о целях и задачах Государственной программы "Год здорового ребенка" и ходе ее реализации, с активным задействованием возможностей средств массовой информации, включая электронные, и сети Интернет.

1.2. Современное состояние вопроса об инсультах у детей

Длительное время в изучении проблемы инсульта акцент был смещен на исследование причин нарушения мозгового кровообращения у взрослых, а инсульты у детей считались крайне редкими заболеваниями. Первое исследование, посвященное детским инсультам, было проведено на базе клиники Мейо (Shoenberg at al., 1978). Согласно результатам 10-летнего наблюдения частота развития ишемического инсульта (ИИ) составила 0,63 /100000 детей в год [39]. Более поздние эпидемиологические исследования демонстрировали различные показатели заболеваемости церебральным инфарктом: 0,2/100000 - Satoh, 1974–1989 гг., Япония; 7,9/100000 - Giroud, 1985–1993гг, Франция; 1,2/100000 – Регистр детского инсульта, 1995, Канада; 7,8/100000 - Национальный центр статистики здоровья США, 1999 г. [12, 21, 29, 37, 38,]. По предварительным данным заболеваемость ишемическим инсультом в Москве составляет 0,79/100000 детей в год [132].

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) представляют собой одну из самых актуальных проблем современной медицины. Ежегодно НМК регистрируются у 6 млн человек в мире, у 700-750 тыс. — в США, свыше 450 тыс. — в России, около 175 тыс. — в Украине [1], летальность

при этом в острой стадии составляет около 30-35% [15]. Показатель смертности от цереброваскулярных заболеваний в Украине является одним из самых высоких в мире, в несколько раз выше, чем в других странах Европы, и имеет тенденцию к дальнейшему повышению и «омоложению». Недостаточно учитываются ранние формы НМК, не всегда в поле зрения практического врача оказываются преходящие церебральные ишемии («немые» инсульты), а терминологическая разноречивость еще более затрудняет суждения о частоте мозговых сосудистых нарушений.

По данным В.Г. Бабина (2004), удельный вес пациентов, перенесших ишемический инсульт в возрасте 15-20 лет, составляет 0,8% [11]. В то же время установление причин острых нарушений мозгового кровообращения у подростков и детей вызывает значительные затруднения, в связи с чем мозговые инсульты в детском возрасте в 20-30% случаев проходят под разнообразными ошибочными диагнозами, а в 1/3 случаев установленного диагноза не удавалось выяснить причину возникновения инсульта [20].

В детском возрасте нередко встречаются типичные, не вызывающие сомнения НМК. Чаще они бывают преходящими, но могут и многократно повторяться. Среди органических поражений мозга их частота колеблется от 3 до 5%. По данным статистического анализа (клиника Мейо Робсона, США), с 1965 по 1974 год выявлено 2,52 случая инсульта на 100 тыс. детского населения в год. В Исландии этот показатель составляет 3,1 на 100 тыс. детей в год (G. Golden, 1985). По данным J. Kurtzke (1969), I.M. Moriyame, D.E. Krueger, G. Stamlor (1971), мозговые инсульты чаще встречаются при рождении и в течение первого года жизни, а в возрасте до 5 лет их частота больше, чем у детей 5-14 лет. Так, в США на каждый миллион детей ежегодно приходится 15 смертей от цереброваскулярных болезней в возрасте до 5 лет, а в возрасте 5-14 лет — 7.

По данным С.К. Евтушенко и соавт оров (Украина), частота инсультов у детей составляет 2,5-4,2 на 100 тыс. детского населения [9]. Однако нарушения мозгового кровообращения у детей встречаются

значительно чаще, чем считается. Учитывая, что у большого количества детей чаще встречаются упорные головные боли, необъяснимые обморочные состояния и другие формы церебральной сосудистой неполноценности, проблемы детской цереброваскулярной патологии заслуживают самого пристального внимания и тщательного изучения.

Важно помнить о значении врожденных микро- и макроаномалий сосудов головного мозга у недоношенных детей с пре- и перинатальной патологией в генезе эпилепсии, слабоумия, церебрального паралича, задержки психомоторного и речевого развития [9].

Известно, что этиология и патогенез НМК у детей и взрослых существенно отличаются друг от друга [6]. С.К. Евтушенко и соавт. (2003) акцентируют внимание на мультифакториальности инсульта у детей и приводят следующие причины инсультов у детей.

Основные цереброваскулярные заболевания и патологические состояния, приводящие к инульту у детей

(С.К. Евтушенко, О.С. Евтушенко, Ю.М. Перепечаенко, М.А. Москаленко 2003)

I. Внутрочерепные кровоизлияния (внутричерепные и субарахноидальные) — геморрагический инсульт.

1. Артериовенозные мальформации и аневризмы.

2. Артериальная гипертензия.

3. Патология крови:

— геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха);

— гемофилия;

— гемоглобинопатия;

— апластическая анемия;

— лейкозы;

— осложнения антикоагулянтной терапии;

— токсические или инфекционные васкулопатии;

— ДВС-синдром и др.

3.1. Коагулопатии:

— дефицит кофактора гепарина III;

— дефицит протеина C;

— дефицит антитромбина III;

— дефицит протеина S;

— дефицит плазминогена и др.

3.2. Тромбоцитопатии.

3.2.1. Наследственные и врожденные формы:

— мембранные и внутриклеточные аномалии, дефицит тромбоксансинтетазы, афибриногенемия, аномалии коллагена и субэндотелия и др.,

— функционально-морфологические формы (нарушение агрегации тромбоцитов, дефицит гранул тромбоцитов и их хранение и др.).

3.2.2. Приобретенные тромбоцитопатии:

— гемобластоз;

— В12 — дефицитная анемия;

— уремия;

— миелопролиферативные заболевания;

— цинга;

— лекарственные тромбоцитопатии и др.

3.2.3. Тромбоцитопении:

— аллоиммунные и трансиммунные (проникновение антител от матери к ребенку);

— гетероиммунные (чаще под влиянием вируса);

— аутоиммунные (например, коагуляционные антифосфолипидные тромбоцитопении);

— болезни печени;

— мальабсорбция, вызывающая недостаток витамина K, и др.

II. Ишемический инсульт.

1. Тромботические инсульты.

1.1. Патология сосуда:

- врожденная аплазия или стенозирование;
- извитость, перегиб;
- артериосклероз (прогерия) и др.;
- системные и церебральные артерииты;
- болезнь Такаясу;
- болезнь Кавасаки;
- болезнь Бехчета;
- системная красная волчанка;
- узелковый периартериит;
- гранулематоз Вегенера;
- криоглобулинемический васкулит;
- листериозный артериит;
- сифилитический артериит и др.

1.2. Тромбоз синусов и мозговых вен:

- внутричерепной и внутрипозвоночный флебит и тромбофлебит;
- инфекции области шеи, ушей, параназальных синусов;
- ретрофарингеальный абцесс;
- воспалительные заболевания кишечника;
- полицитемия;
- менингит;
- тромботическая тромбоцитопения;
- метастазы опухолей;
- нейрофакоматозы;
- тромбозы при применении метотрексата;
- дегидратация или гиперосмолярность.

1.3. Экстраартериальные поражения:

- краниометафизарная дисплазия;

- опухоли основания черепа;
- фибромышечная дисплазия.

1.4. Ангиоматозные дисплазии:

- синдром моя-моя идиопатический;
- синдром моя-моя симптоматический;
- нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена, преимущественно тип 2);
- туберозный склероз.

1.5. Другие сосудистые заболевания:

- синдром Снеддона — антифосфолипидассоциированный церебральный васкулит (инсульт + кожное сетчатое ливедо + тромбоцитопения + антифосфолипидные антитела);
- болезнь Дегоса.

1.6. Вирусные заболевания:

- herpes zoster (альтернирующая гемоплегия);
- ветряная оспа;
- вирус Коксаки А9;
- краснуха;
- грибковые заболевания (мукоромикоз);
- нейроСПИД.

1.7. Необычные и раритетные причины тромботического инфаркта у детей:

- рентгеновское облучение;
- чрезмерное использование назальных противоотечных средств;
- ужаление осы;
- токсикомания;
- кокаинизм;
- длительное применение противозачаточных средств у девочек-подростков (тромбозы маточных и церебральных сосудов);

- непосредственное прорастание и сдавливание опухолью;
- метастазирование.

2. Эмболические инсульты.

2.1. Кардиогенные:

- аритмии (идиопатические и постмиокардитические);
- фибрилляция предсердий;
- бактериальный эндокардит (острый или подострый);
- ревмокардит;
- врожденные пороки сердца со сбросом крови справа налево;
- пролапс митрального клапана;
- слабость синусового узла;
- миксома предсердий;
- миокардит.

2.2. Плацентарные:

- инфаркты плаценты;
- неонатальная антифосфолипидная церебральная васкулопатия (вследствие антифосфолипидного синдрома матери).

2.3. Септические:

- осложнения бактериальной пневмонии или абцесса легких;
- опухоли легких;
- катетеризация пупочной вены и др.

2.4. Жировые:

- осложнения переломов и жировых инфузий.

2.5. Воздушные:

- ятрогенные и неятрогенные.

3. Гемодинамические ишемические инсульты:

- выраженная кардиомиопатия (различного генеза);
- тяжелая патология сердца, сочетающаяся с врожденно-приобретенными сужениями магистральных сосудов головы;

— хронические истощающие заболевания.

4. Ишемические инсульты метаболического генеза:

— митохондриальная энцефаломиопатия, рецидивирующий лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды — MELAS-синдром (Mitochondrial encephalopathy lactate acidosis stroke);

— гомоцистеинурия;

— сахарный диабет;

— болезнь Менкеса;

— болезнь Фабри;

— болезнь Лея;

— церебральная амилоидная ангиопатия;

— органическая ацидемия;

— карбогидратная недостаточность;

— глюкопротеиновая недостаточность;

— дислиппротеинемия;

— хроническая недостаточность функции поджелудочной железы (рецидивирующие ацетонемические состояния);

— метаболический ацидоз и др.

5. Заболевания, которые могут проявляться ишемическим или геморрагическим инсультом (либо их трансформацией):

— синдром Элерса — Данло (преимущественно типы 3 и 4);

— синдром Марфана;

— Pseudoxantoma elasticum;

— гипермобильный синдром как недифференцированное проявление патологии соединительной ткани: MASS-фенотип (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin);

— факоматоз (Гиппеля — Линдау, Стерджа — Вебера).

Анализ литературных данных убедительно свидетельствует о том, что экстрацеребральные причины играют не меньшую роль в развитии тяжелых церебральных сосудистых нарушений, чем интрацеребральные. В

частности, патология экстракраниальной части позвоночных артерий приводит к таким же тяжелым состояниям, что и тромбоз и стеноз шейной части сонных артерий, при этом имеет место исключительная ранимость внечерепной части позвоночных артерий, особенно в пре- и перинатальный периоды, и возможность развития хронической натально обусловленной неполноценности гемодинамики в более старшем возрасте [12, 16].

Геморрагический инсульт развивается вследствие разрыва кавернозных гемангиом, на долю которых приходится 5-13% врожденных сосудистых аномалий. Он встречается при аневризме сосудов головного мозга, дуральной артериовенозной аневризме, симптоматических гипертензиях (при заболеваниях почек, альдостероме, феохромоцитоме, гиперкортицизме, коарктации аорты). Цереброваскулярная патология является в 18% случаев осложнением первичного гиперальдостеронизма [18].

В 1/2-1/3 случаев причиной инфаркта мозга у детей и подростков оказываются тромбоэмболии в основном из левых отделов сердца, при эндокардите, пороках клапанов левых отделов сердца (порок митрального клапана, клапанов аорты) [13]. Описаны случаи ишемического инсульта (ИИ) с множественными аномально расположенными хордами (как кардиогенная причина) [1], когда причиной был ПМК (в 5-7% случаев). Описана миксома сердца, приведшая к эмболии сосудов мозга. В патогенезе мозговых эмболий могут иметь значение декомпенсация сердечной деятельности, застой крови, нарушение сердечного ритма, бактериальный эндокардит, цианотические пороки сердца, аритмии сердца [9].

В ряде случаев возможно одновременное развитие инфаркта миокарда и ИИ, что указывает общность их патогенеза [10]. Существуют данные, что у 25% пациентов с митральным стенозом отмечались «немые» инфаркты мозга. Более частое «симптомное» ишемическое поражение

мозга отмечено у пациентов с митральным (45%) и сочетанным (35%) пороками сердца, что обуславливало частое возникновение мерцательной аритмии. Особая группа эмболий сосудов головного мозга — парадоксальная эмболия (в 15-30%) у лиц с открытым овальным окном. Описаны случаи парадоксальной эмболии сосудов головного мозга у лиц молодого возраста на фоне артериовенозных мальформаций сосудов легких.

Тромбоз сонных артерий может быть вызван прямой травмой: колотыми, рваными, огнестрельными ранениями шеи, попытками удушья или при переломах черепа. Повреждение сонной артерии может произойти, в частности, во время тонзиллэктомии.

Среди причин развития инсультов у детей наряду с врожденными и приобретенными поражениями сосудов подчеркивается значительная роль нарушений коагулирующих и антикоагулирующих свойств крови [9].

В 3/4 случаев ИИ — дебют первичного антифосфолипидного синдрома (ПАФС). Одним из вариантов ПАФС с ИИ являлся синдром Снеддона с положительными антифосфолипидными антителами — сочетание цереброваскулярных нарушений ишемического характера и распространенного ливедо на коже при отсутствии признаков диффузных заболеваний соединительной ткани [12].

По данным С.К. Евтушенко и соавторов, этиология привычного невынашивания, спонтанных выкидышей, а также внутриутробной гипоксии плода не только обусловлена внутриутробной инфицированностью, эндокринной недостаточностью, но в 45% случаев связана с антифосфолипидным синдромом у матери, приводящим к микро- и макротромбозу сосудов плаценты и матки (синдром Снеддона). Он проявляется также изменениями на коже (livedo reticularis — приобретенные синевато-фиолетовые ветвящиеся пятна сосудистого генеза на коже в сочетании с поражением клапанов сердца), тромбоцитопенией, анемией, патологией сердца (клапанные вегетации), почечным синдромом

с небольшой протеинурией, хроническими язвами ног, легочной и артериальной гипертензией, асимптомными некрозами костей, различными неврологическими проявлениями (эпилептический синдром, хорей, мигренеподобные головные боли и др.) и наличием антифосфолипидных антител.

В литературе описываются «метаболические» инсульты у детей [9,18,19] с тяжелой формой диабета, хроническими заболеваниями поджелудочной железы, печени, после перенесенного тяжелого алкалоза или ацидоза, после тяжелых оперативных вмешательств на кишечнике, после наркоза, после контакта с токсическими веществами.

Известна семейная гемиплегическая мигрень (CADASIL) с семейным анамнезом мигрени, с инфарктом мозга, прогрессирующим неврологическим дефицитом, развитием деменции (возможны семейные и спорадические случаи). Синдром MELAS (синдром митохондриальной энцефалопатии с лактат-ацидозом) [18] характеризуется головными болями, инсультами (у 99% пациентов с этой патологией), низкорослостью, эпилептическими приступами, деменцией, в крови отмечается повышенное содержание лактата, биопсия мышц выявляет «неистово красные» мышечные волокна с точковой мутацией митохондриальной ДНК [12].

В группе мезодермальных дисплазий (MASS -фенотип) ведущими являются гипермобильный синдром и крайние его проявления — синдром Элерса — Данло (12 типов) и синдром Марфана. Сочетание повышенной эластичности и растяжимости тканей, гипермобильности, дизэмбриогенетической стигматизации (пролапс митрального клапана, слабость синусового узла и др.), хрупкость и дилатированность сосудов, тромбоцитопении, аномалии коллагена и субэндотелия могут привести к ишемическому, а в ряде случаев и к геморрагическому инсульту [9]. У этих же больных, как отмечают авторы, реален и эмболический инсульт, источник которого — пролапс митрального клапана.

Общей особенностью проявления инсульта в старшей возрастной группе детей является остро развившаяся гемиплегия, которая нередко сопровождается нарушением полей зрения и расстройствами речи [9]. Во время ИИ повышается артериальное давление, усиливается головная боль. У детей младшего возраста болезнь чаще проявляется общемозговыми симптомами (рвотой, судорогами, комой и выходом из этого состояния в виде гемиплегии и афазии) [9,16]. У детей с кровоизлияниями в головной мозг в остром периоде заболевания отмечается лейкоцитоз, ускоренная СОЭ. На ЭЭГ отмечаются межполушарная асимметрия, низкоамплитудный α -ритм. На РЭГ определяется сосудистая дистония с тенденцией к гипертонусу и венозному застою в бассейне нарушения мозгового кровообращения.

В диагностике инсульта в детском возрасте имеют значение также ультразвуковая доплерография, электроэнцефалографическое картирование с видеомониторингом ЭЭГ, магнитно-резонансная томография в сосудистом режиме в случае осложненного инсульта и судорог, ангиография с магневистом, компьютерная томография [9].

В лечении применяют гипотензивную терапию (при повышенном АД), сосудорасширяющие средства, дегидратацию, антикоагулирующие средства (при ИИ) и др. [11].

Цереброваскулярная патология и, в первую очередь, острые нарушения мозгового кровообращения занимают ведущее место среди причин нарушений жизнедеятельности и инвалидизации не только взрослого, но и детского населения [28, 36, 45]. Отмечается изменение возрастных рамок инсульта и, соответственно, появление нового раздела ангионеврологии - педиатрического инсульта [24, 62].

Распространенность инсультов в детском возрасте со временем увеличивается и составляет от 1,5 до 13 случаев на 100000 детского населения [12, 45, 74].

Среди детских инсультов предлагается выделять понятия неонатального или перинатального инсульта. Он определяется как «цереброваскулярное расстройство, возникающее между 28 недель гестации и 28-ю днями постнатальной жизни» [48].

Несмотря на относительную редкость заболевания, проблема детского инсульта представляется достаточно актуальной из-за высокого уровня инвалидизации и смертности. По результатам наиболее широкомасштабного исследования, посвященного изучению ишемических инсультов в Канаде (CPISR, 2000 г.) смерть от ишемического инсульта отмечается в 12% случаев. Около 60%. Эпидемиологию детского ИИ в Канаде изучал DeVeber (2000), он приводит данные: 2,1 случая на 100 тыс. детского населения в возрасте от 30 дней до 18 лет [33, 138].

Высокие показатели распространенности инсультов у детей в возрасте до 11 лет обнаружены Al-Sulaiman (1991-1996) в Саудовской Аравии: 29,7 случая на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста в год [123].

Эпидемиология детского инсульта основывается в основном на результатах отдельных локальных исследований или описаниях клинических случаев. Несмотря на высокую значимость этой проблемы с демографической и социально-экономической точек зрения, эпидемиологические исследования инсульта в детской популяции часто локальны по поставленным задачам, очень дороги, поэтому недостаточно всесторонни и проводятся на ограниченной территории планеты. Как следствие, возникают значительные сложности в дальнейшей разработке основ интегральной популяционной стратегии цереброваскулярных заболеваний у детей и подростков. В то же время важность и эффективность широкомасштабных эпидемиологических исследований достаточно очевидна [15, 68, 115].

Анализ доступных данных зарубежной медицинской литературы, которые отражают результаты локальных и мультицентровых

эпидемиологических исследований, посвященных изучению заболеваемости первичным и повторным инсультам, а также данных смертности и летальности от инсульта у детей и подростков демонстрирует наибольшую заболеваемость инсультом у детей первого месяца жизни: 24,7 случая перинатального инсульта на 100 тыс. новорожденных, родившихся в срок более 31-й недели гестационного возраста, и около 28,6 случая – среди детей, родившихся в срок до 31-й недели гестационного возраста, включая 6,7 – ГИ и 17,8 – ИИ. Средний риск перинатального ИИ составляет 1 случай на 4 тыс. родившихся живыми новорожденных и больше среди мальчиков и детей негроидной расы [25, 30].

Заболеваемость детским инсультом в США составляет 7,8 случая на 100 тыс. популяции в год у детей до 1 года и 2-3 случая – от 1 месяца до 18 лет; во Франции около 13 случаев – у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет [133]. Смертность от детского инсульта в США составляет 0,6 случая на 100 тыс. населения (1-15 лет) в год и выше среди мальчиков и детей негроидной расы [87, 96]. Летальность детского инсульта варьирует, по данным разных авторов, от 7 до 28% [90, 117].

Средний риск повторного инсульта у детей – около 20%, при этом у детей с одним идентифицированным фактором риска (фоновым заболеванием) средний риск повторного инсульта в пределах 8%, при сочетании двух факторов и более нарастает в геометрической прогрессии и составляет 42% детей, перенесших первичный инсульт [13-16, 25-27, 30, 31].

Среди детских инсультов предлагается выделять понятия неонатального или перинатального инсульта. Он определяется как «цереброваскулярное расстройство, возникающее между 28 неделями гестации и 28-ю днями постнатальной жизни» [44, 83].

По данным исследования National Hospital Discharge Survey в Соединенных Штатах Америки, которое охватывает результаты

исследований с 1980 по 1998 г., частота инсульта у детей первого месяца жизни составила 26,4:100000; для геморрагического инсульта она составила 6,7:100000, для ишемического - 17,8:100000. С учетом этих данных, инсульт наблюдается примерно у 1 новорожденного из 4000 в год. [39, 130].

Ученые проанализировали данные по умершим детям и новорожденным в Англии и Уэльсе с 1921 по 2000 год. За это время было зафиксировано 6029 смертей от детского инсульта. В 71% случаев причиной смерти стал геморрагический инсульт - кровоизлияние в мозг в результате разрыва сосудов [52, 110].

Более глубокий анализ показал, что в 1920-1930-х годах наблюдалось резкое снижение показателей смертности, и значительное их увеличение в 1940-х. Ученые считают, что это в значительной степени демонстрирует скачок в диагностике заболевания [98].

Максимум смертей от детского инсульта приходится на детей в возрасте до 1 года (24,5 случаев на 1 миллион человек). На новорожденных приходится 28% смертей от этого числа, несмотря на то, что в целом эта категория составляет лишь 5,4% от всех изученных случаев [57].

Показатели смертности резко снижаются для детей в возрасте от 5 до 9 лет до 2,5 и возрастают до 7,5 случаев на миллион человек для подросткового возрасте от 15 до 19 лет. При этом смертность среди мальчиков во всех категориях превышает аналогичные показатели для девочек. Кроме того, мальчики в возрасте до года на 50% чаще умирают от детского инсульта, чем девочки [50,107].

Ученые объясняют полученные результаты, в частности, действием женского гормона эстрогена, который защищает организм от инсульта и других сердечных заболеваний. Правда, исследователи не исключают и действие различных генетически обусловленных факторов, делающих мальчиков более подверженными к повреждениям тканей мозга [41, 101].

Пока же авторы исследования напоминают, что с 1960-х годов изучение гипертонии как причины инсультов в основном проводится только в отношении взрослого населения, и мало отражаются на показателях детской смертности от инсульта [43].

По типу развития детские инсульты, как и инсульты у взрослых, подразделяют на две большие группы (ишемические и геморрагические), которые в свою очередь делятся на подгруппы в зависимости от патогенеза и характера острого сосудистого поражения головного мозга. Ишемический инсульт (ИИ) у детей и подростков неоднороден, он включает следующие подтипы: тромботический (тромбоэмболический), гемодинамический, лакунарный (глубинный мелкоочаговый инфаркт мозга), инсульт по типу гемореологической микроокклюзии, атеротромботический. Геморрагический инсульт (ГИ) подразделяют на субарахноидальное, субарахноидально-паренхиматозное, паренхиматозное, вентрикулярное кровоизлияние.

Терминология детского инсульта несколько отличается от терминологии инсульта у взрослых и включает следующие понятия [15, 23, 31,56]:

- перинатальный – при развитии заболевания между 28-й неделей гестационного возраста и 1-м месяцем жизни ребенка (после рождения);
- фетальный (пренатальный, внутриутробный) – до рождения ребенка;
- детский – в возрасте от 1 месяца до 18 лет.

Этиология и факторы риска инсульта у детей и подростков отличаются от таковых у взрослых, в первую очередь, по их значимости [9, 11, 20, 121]. Основными факторами риска инсульта у новорожденных являются перинатальная черепно-мозговая травма и травма шейного отдела позвоночника с экстравазальной компрессией позвоночных артерий, затем следует серповидно-клеточная анемия (поэтому риск инсульта у чернокожих детей в 2 раза выше, чем у светлокожих). Даже без учета серповидно-клеточной анемии риск инсульта у чернокожих детей

все равно остается на 61% выше, чем у светлокожих. Около 50% ИИ у детей обусловлено гипоплазией (аплазией) или окклюзией сосудов, кардиальной патологией, в том числе врожденными и приобретенными пороками сердца. Кроме того, известно, что дети, переболевшие ветрянкой, в 3 раза чаще предрасположены к инсульту, чем в среднем в детской популяции. Риск инсульта у мальчиков на 28% выше, чем у девочек [17, 86, 125].

Анализ литературных данных убедительно свидетельствует о том, что экстрацеребральные причины играют не меньшую роль в развитии тяжелых церебральных сосудистых нарушений, чем интрацеребральные. В частности, патология экстракраниальной части позвоночных артерий приводит к таким же тяжелым состояниям, что и тромбоз и стеноз шейной части сонных артерий, при этом имеет место исключительная ранимость внечерепной части позвоночных артерий, особенно в пре- и перинатальный периоды, и возможность развития хронической натально обусловленной неполноценности гемодинамики в более старшем возрасте [5, 116].

Геморрагический инсульт развивается вследствие разрыва кавернозных гемангиом, на долю которых приходится 5-13% врожденных сосудистых аномалий. Он встречается при аневризме сосудов головного мозга, дуральной артериовенозной аневризме, симптоматических гипертензиях (при заболеваниях почек, альдостероме, феохромоцитоме, гиперкортицизме, коарктации аорты). Цереброваскулярная патология является в 18% случаев осложнением первичного гиперальдостеронизма [18, 129].

В 1/2-1/3 случаев причиной инфаркта мозга у детей и подростков оказываются тромбоэмболии в основном из левых отделов сердца, при эндокардите, пороках клапанов левых отделов сердца (порок митрального клапана, клапанов аорты) [10]. Описаны случаи ишемического инсульта (ИИ) с множественными аномально расположенными хордами (как

кардиогенная причина) [35], когда причиной был ПМК (в 5-7% случаев). Описана миксома сердца, приведшая к эмболии сосудов мозга. В патогенезе мозговых эмболий могут иметь значение декомпенсация сердечной деятельности, застой крови, нарушение сердечного ритма, бактериальный эндокардит, цианотические пороки сердца, аритмии сердца [103].

Клинические проявления инсульта у детей в общем не отличаются от таковых у взрослых, однако диагностика его значительно затруднена, особенно у новорожденных и детей первых лет жизни, которые не способны четко идентифицировать или описать свои ощущения, и зачастую не находят достаточного понимания своих проблем у родителей и родственников. Кроме того, среди практикующих врачей (педиатров, детских неврологов, семейных врачей и др.) бытует мнение о том, что инсульт – прерогатива только людей пожилого возраста. Вследствие вышеперечисленных причин диагностируется детский инсульт в большинстве случаев поздно или не устанавливается вовсе, клинические проявления заболевания объясняют иными причинами (переутомлением ребенка, нейроинфекцией неясной этиологии и т. д.) [29, 105, 127].

Тревожные признаки развития инсульта у детей – внезапная временная слабость или бесчувственность лица, верхней или нижней конечности; временные затруднения или потеря речи, трудности в понимании речи; внезапная временная потеря или ухудшение зрения, особенно на один глаз; ситуация, когда изображение двоится в глазах (ребенок начинает закрывать один глаз при игре, чтении, рисовании, уменьшая выраженность диплопии); необъяснимая головная боль или изменения в привычном для ребенка течении (ощущениях) головной боли; временное головокружение или потеря равновесия; недавнее изменение в характере или умственных способностях. Могут поражаться чувства пространства, ориентации тела и равновесия; ребенку может казаться, что он стоит ровно и прямо, а на самом деле наклонен в одну сторону. У детей,

перенесших инсульт, рассеяно внимание, могут быть серьезно нарушены память, способность логически мыслить и рассуждать. Возможна потеря контроля за работой мочевого пузыря или кишечника вследствие перенесенного инсульта, но это, как правило, носит временный характер [7, 71, 131].

Общемозговая симптоматика инсульта заключается в снижении уровня бодрствования от субъективных симптомов и легкого оглушения до глубокой комы; ощущениях затуманенности в голове и легкого оглушения до глубокой комы; головной боли; боли по ходу спинномозговых корешков; могут возникать тошнота и рвота. Объективно (при неврологическом осмотре) диагностируют менингеальную симптоматику в виде напряжения заднешейных мышц; положительных симптомов Кернига, Брудзинского (верхнего, среднего, нижнего), Бехтерева и др. [19, 113]

Очаговая неврологическая симптоматика зависит от типа инсульта (геморрагического или ишемического) и подтипа ИИ [33, 94], а также от локализации, объема инсульта и бассейна кровоснабжения головного мозга

Дифференциальный диагноз инсульта у детей проводят с другими неврологическими и соматическими заболеваниями, а также с их осложнениями. Внезапное появление очаговых неврологических расстройств возможно при гипогликемии, уремии, печеночной недостаточности, инфекционных заболеваниях, гнойных заболеваниях придаточных пазух носа, черепно-мозговой травме, интоксикациях, опухолях головного мозга, мигрени [29, 47, 109].

1.3. Иммунологические аспекты инсульта

В ряде исследований показано, что патология нервной системы, развивающаяся с вовлечением структур нейроиммунорегуляторного

аппарата, является существенным фактором развития иммунодефицитных состояний. Причем нарушения нейроиммунорегуляции могут возникать как на межсистемном уровне, так и на уровне рецепции регуляторных факторов иммунокомпетентными клетками [8, 137].

Изучено влияние матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) на развитие осложнений после проведения тромболитической терапии [14]. Были проведены исследования, доказавшие влияние полиморфизма различных генов, в том числе индуктора апоптоза – гена Fas, на формирование очага церебральной ишемии [32].

В результате данных патобиохимических процессов происходит запуск механизмов вторичного повреждения, среди которых наиболее важное значение имеют реакции локального воспаления и аутоиммунной агрессии [37, 89].

Исследования последних лет открыли новый этап в понимании процессов повреждения ткани мозга на фоне острой церебральной ишемии, определили основные механизмы трансформации обратимых гемодинамических, клеточных и молекулярных изменений в стойкий очаговый морфологический дефект - инфаркт мозга [34, 49, 136]. Установлено, что в патогенезе острого периода ишемического инсульта наряду с глутамат-кальциевым каскадом и феноменом эксайтотоксичности важнейшую роль имеют иммунологические механизмы.

В то же время, появляются новые сведения о роли врожденного иммунитета в формировании ответа головного мозга на ишемию. Так, продемонстрировано участие рецепторов врожденного иммунитета – Toll-подобных рецепторов 4 (TLR4), в развитии экспериментального церебрального инфаркта [118]. Активно исследуются значение различных медиаторов апоптоза, в том числе Fas-лиганда (FasL), в патогенезе ишемического инсульта, возможное нейропротекторное действие белков теплового шока 70 (БТШ70) [122], а также роль металлопротеиназ в развитии инфаркта головного мозга.

По данным проведенных ранее исследований установлено, что при инсульте с первых часов заболевания происходит активация иммунной системы, на что указывают высокие уровни антител к ДНК, основному белку миелина и коллагену в сыворотке крови и в цереброспинальной жидкости [70].

Отсутствие нормализации антител к концу острого периода заболевания может свидетельствовать о значительной интенсивности деструктивных процессов в очаге ишемии. Степень увеличения уровня органоспецифических и органонеспецифических антител, как в первые сутки, так и в динамике острого периода заболевания имеет прогностическое значение: чем выше их концентрация, тем хуже течение и прогноз инсульта [66, 82].

Проведенные иммунологические исследования среди больных с острым нарушением кровообращения выявили угнетение Т-клеточного звена у данного контингента больных [4, 38, 46]. Кроме того, снижение активности НК-клеток [54]. Наряду с этим имеются данные об активации гуморальной системы иммунитета (увеличение числа В-лимфоцитов, повышение уровня ЦИК и иммуноглобулинов) [40, 51, 134].

Некоторыми авторами была установлена взаимосвязь степени нарушений в иммунной системе с тяжестью инсульта, степенью восстановления нарушенных неврологических функций и исходом заболевания.

Обнаруженный дефицит Т-системы иммунитета может быть обусловлен перераспределением и фиксацией лимфоцитов в лимфоидных органах, задержкой выхода предшественников из костного мозга на фоне тяжелейшего стресса, каким является инсульт [53]. Уменьшение числа Т-лимфоцитов, их основных субпопуляций, НК-клеток в периферической крови также можно объяснить и их миграцией через поврежденный гематоэнцефалический барьер в очаг повреждения центральной нервной системы и участием в локальном иммунном ответе.

Другие исследователи считают [100], что активация гуморального звена иммунной системы – это отражение аутоиммунной реакции на поступление нейроантигенов в периферическую кровь и выработку нейроаутоантител.

Таким образом, нарушения нейроиммунорегуляции могут возникать как на межсистемном уровне, так и на уровне рецепции регуляторных факторов иммунокомпетентными клетками.

В настоящее время некоторыми авторами было показано, что при формировании церебрального инфаркта имеется дисбаланс цитокинового статуса с дефицитом защитных противовоспалительных цитокинов и трофических факторов [92,126], выраженность которого коррелирует с тяжестью и клиническим исходом инсульта; определена значимая роль аутоиммунных процессов в ишемическом повреждении головного мозга [59, 128].

В остром периоде инсульта наблюдается сложная динамика интерлейкинов IL-1a и IL-10 с развитием цитокинового дисбаланса. Соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов зависит от времени, прошедшего после начала заболевания и от обширности ишемического повреждения: чем выше уровень провоспалительных и ниже противовоспалительных цитокинов, тем тяжелее клинические проявления [61, 120].

Значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов к концу острого периода инсульта по сравнению с первыми сутками заболевания может указывать на высокую вероятность благоприятного течения отдаленного периода заболевания [60, 112].

Наряду с этим повышалось содержание цитокинов IL-4, IL-8, IFN- γ , TNF-альфа в периферической крови, что объясняется их повышенным синтезом активированной микроглией и клетками иммунной системы при развитии инсульта. Вырабатываемые уже в первые дни TNF- α , IL-8

участвуют в неспецифических защитных реакциях организма, регулируя все этапы местной воспалительной реакции [63,124].

Наряду с повышением содержания провоспалительных цитокинов по данным одних авторов выявлено повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-4, хотя [75], тогда как по данным других, известно о снижении уровней противовоспалительных цитокинов в первые часы инсульта [81].

Что касается INF- α , имеющего свойства как противовоспалительных, так и провоспалительных цитокинов, наиболее значимый механизм его действия связан с участием этого цитокина в регуляции T-клеточного звена иммунитета [72].

В последнее время развитие иммунодефицитного состояния при многих патологических состояниях объясняют повышением апоптоза иммунокомпетентных клеток. Вероятно, обнаруженное некоторыми авторами повышение уровня TNF- α в периферической крови индуцирует TNF- α - опосредованный механизм апоптоза клеток иммунной системы [67].

В усилении апоптотической гибели иммунокомпетентных клеток имеет значение дефицит IL-2, о недостатке которого указывают отдельные авторы [64,85].

Таким образом, несмотря на обширный экспериментальный материал, в литературе имеются лишь единичные упоминания о клинических исследованиях, посвященных роли иммунологического процесса и феномена локального воспаления в патогенезе острого периода острых нарушений мозгового кровообращения, особенно у детей раннего возраста.

При этом иммунологические отклонения, так же как и преимущественный тип иммунодефицита при инсульте проанализированы недостаточно полно, особенно это касается раннего детского возраста.

Отсутствуют результаты изучения уровня цитокинов в динамике детского инсульта. Остается не изученной роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при цереброваскулярной патологии.

В клинической практике особую актуальность приобретает иммунологический мониторинг в первые часы и дни детского инсульта, который позволяет объективизировать тяжесть поражения, прогнозировать дальнейшее течение и исход.

Выводы к главе I

Таким образом, анализ литературных данных показал, что в последнее время наблюдается тенденция увеличения роста заболеваемостью ДИ,Э тогда как наибольшая заболеваемость инсультом регистрируется у детей первого месяца жизни: 24,7 случая перинатального инсульта на 100 тыс. новорожденных, родившихся позже 31 недели гестационного возраста; 28,6 случая – среди родившихся раньше 31 недели гестационного возраста [76, 119].

Недостаточно изучен механизм развития и характер сосудистых расстройств центральной нервной системы новорожденного при действии различных патогенных факторов изучено недостаточно [91, 111].

В свете новых диагностических технологий представляет большой научно-практический интерес изучение иммунологических критериев в дифференциальной диагностике ишемического и геморрагического инсультов.

По данным литературы и проведенных исследований установлена связь степени нарушений в иммунной системе с тяжестью инсульта, степенью восстановления нарушенных неврологических функций и исходом заболевания. Однако имеющиеся в литературе данные по изучению иммунного статуса при ДИ фрагментарны и противоречивы, особенно в детском возрасте [78, 99, 114].

Не выяснены механизмы межклеточного взаимодействия контактного типа в периферической крови в формировании инфаркта мозга. Не разработана эффективная иммуномодулирующая терапия, направленная на уменьшение выраженности локальной воспалительной реакции и аутоиммунной агрессии, что в свою очередь может обеспечить снижение летальности, инвалидизации и улучшить качество жизни детей раннего возраста.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика материала

Для решения поставленных задач нами было обследовано 74 детей с рождения до 3 лет, из них 44 в остром и восстановительном периоде детского инсульта и 30 здоровых детей того же возраста.

Из всех обследованных детей с инсультом в остром периоде находились 30 (68,2%), а в восстановительном – 14 детей (31,8%).

Сбор материала проводили в Республиканском перинатальном центре и клинике ТашПМИ. Детям проведено целенаправленное клиничко-неврологическое, иммунологическое и инструментальное обследование.

Диагноз устанавливали по результатам клиничко-неврологических и инструментальных исследований (НСГ, компьютерная и магнитно-резонансная томография).

Согласно возрастной структуре обследованные дети были разделены на возрастные группы, которые представлены на рисунке 2.1.

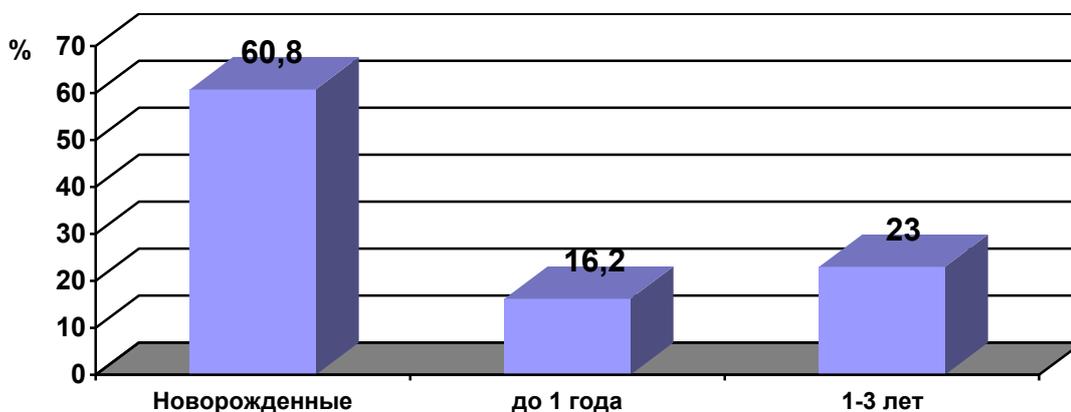


Рис. 2.1. Распределение обследованных детей в зависимости от возраста

Как видно из рисунка дети, до 1 месяца составили 60,8% (30 детей основной группы и 15 детей контрольной группы), до 1 года – 16,2% (6 детей основной группы и 6 детей контрольной группы), дети раннего возраста – 23,0% (8 детей основной группы и 9 детей контрольной группы).

Распределение обследованных детей по полу представлено на рис.2.2.

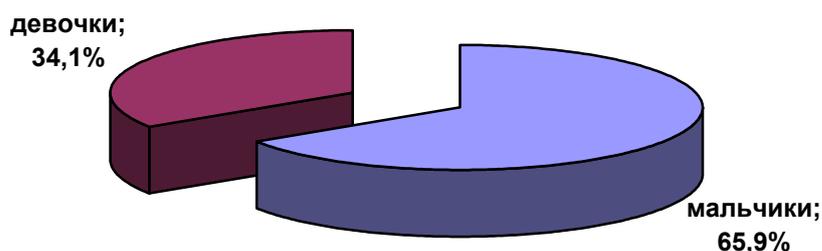


Рис. 2.2. Распределение обследованных детей по полу

Как видно из представленных данных, наблюдается достоверное преобладание мальчиков ($65,9 \pm 5,1\%$) над девочками ($34,1 \pm 5,1\%$; $P < 0,001$).

Клиническое обследование включало: тщательный сбор анамнеза для выявления факторов риска развития детских инсультов и косвенных проявлений данного состояния у новорожденных [10, 60].

Был проведен объективный осмотр новорожденных с учетом антропометрических данных: массы тела, длины, окружности головы и груди и их соотношения, выявления стигм дисэмбриогенеза, изменения конфигурации головы, наличие кефалогематомы или родовой опухоли.

2.2. Методы исследования

Клинико-анамнестические и неврологические исследования

При сборе анамнеза учитывали сведения не только родителей, но и медицинского персонала. Отдельные вопросы уточняли по

медицинской и другой документации, относящейся к конкретному ребенку (объективный анамнез).

Выяснили обстоятельства начала заболевания и возможные этиологические факторы. Уточнялось время, когда появились первые признаки настоящего заболевания, характер их возникновения и дальнейшее течение.

Клинические осмотры проводились по единой схеме с использованием традиционных методов.

Новорожденные являются трудными пациентами с точки зрения своевременной и точной диагностики. План обследования каждого новорожденного состоял из подробного сбора анамнеза, акушерского анамнеза матери для выявления факторов риска развития заболевания и косвенных проявлений патологического состояния, исследования неврологического статуса [6].

Состояние новорожденных оценивали по шкале Апгар, когда каждый признак суммируется и записывается в виде дроби, где первая цифра означает состояние на первой минуте, а вторая - на пятой (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Шкала Апгар

Признаки	Баллы		
	0	1	2
Дыхание	Отсутствует	Редкие единичные дыхательные движения, слабый крик	Громкий крик, ритмичное дыхание
Сердцебиение	Отсутствует	Менее 100 в минуту	Более 100 в минуту
Окраска кожи	Общая синюшность (цианоз) или бледность кожи	Туловище розовое, конечности синюшные	Кожа розовая
Мышечный тонус	Отсутствует	Некоторое сгибание конечностей	Активные движения
Рефлексы (ответ при надавливании на пятку)	Отсутствует	Гримаса боли	Крик, движения

Если состояние ребенка оценивается в 8-10 баллов, то данный новорожденный считается здоровым.

При оценке в 6-7 баллов отмечается состояние легкой асфиксии, оценка в 4-5 баллов свидетельствует о средней тяжести асфиксии, 1-3 балла констатирует тяжелое состояние новорожденного, 0 баллов означает клиническую смерть. Уровень угнетения неврологического статуса оценивался по J. J. Volpe (2001) классификации расстройств сознания у новорожденных (табл. 2.2) [45].

Таблица 2.2

**Классификация расстройств сознания у новорожденных
по J. J. Volpe**

Уровень сознания	Состояние Ребенка	AROUSAL-реакция	Двигательная реакция	
			количество	качество
Нормальный	бодрствование	нормальная	нормальное	высокое
Ступор легкий	Сонный	слегка снижена	слегка снижено	высокое
Ступор умеренный	Спит	умеренно снижена	умеренно снижено	высокое
Ступор глубокий	Спит	отсутствует	заметно снижено	высокое
Кома	Спит	отсутствует	заметно снижено или отсутствует	низкое

Клиническая оценка проводилась регулярно. Полный неврологический осмотр детей, находящихся в критическом состоянии, проводился несколько раз в сутки. Дети, состояние которых оценивалось, как удовлетворительное осматривались дважды в неделю.

Нейросонография

Для диагностики перинатальных поражений головного мозга применялся метод чрезродничковой нейросонографии (через большой родничок) и височную кость на ультразвуковом аппарате Алока SSD-1400 с двумя датчиками (5МГц и 3.5МГц). С соблюдением стандартных асептических и антисептических правил для улучшения контакта поверхности датчика и кожи головы на область большого родничка наносили контактный гель. Датчик помещали на большой родничок черепа и проводили сканирование в коронарной плоскости. Изменяя наклон датчика последовательно получали сечения через: А – лобные доли, Б – передние рога боковых желудочков, В – межжелудочковое отверстие (отверстие Монро) и III желудочек, Г – тела боковых желудочков, Д – треугольник боковых желудочков, Е – затылочные доли. Эхограмма позволяет оценить состояние паренхимы головного мозга, желудочковой системы и цистерн; выраженность извилин и пульсацию мозговых сосудов. Ультразвуковое исследование головного мозга для новорожденного не требует специальной подготовки и не является вредным [10, 20].

Магнитно-резонансная томография

В диагностических целях проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) (ядерный магнитный резонанс - ЯМР), который детально визуализирует головной мозг в различных плоскостях и на различных уровнях [2, 7]. Из-за особенностей белково-липидного строения мембран миелина вода располагается в определённом порядке между слоями миелиновой оболочки. Этот порядок нарушается при демиелинизации, когда высвобождается часть воды. А так как вода имеет более длительное время релаксации в магнитном поле, участки демиелинизации выявляются как участки пониженной интенсивности в режиме T1 и как участки повышенной интенсивности в режиме T2.

МРТ выполнялась на аппарате «MAGNETOMС» фирмы Siemens с напряжённостью магнитного поля 1,5 Т. В стандартный пакет используемых импульсных последовательностей входили – спиновое эхо в режиме T1 (640/15мсек) и режиме T2 (4500/80мсек), FLAIR – инверсия-восстановление в режиме подавления свободной воды и диффузионно-взвешенные изображения. Предпочтительны аксиальная и фронтальная проекции. Максимальная толщина среза и шаг томографа - 4-10мм. Детей в возрасте до 6 месяцев обследовали в период физиологического сна, тугом пеленании, после кормления. Более старших детей обследовали с применением анестезии для уменьшения движений, ухудшающих качество. Повторные МРТ-исследования выполнялись с интервалом в 6-12 месяцев.

Компьютерная томография головы

Исследование проводилось на аппарате «SOMATOMAR.TX» фирмы Siemens. Принцип КТ основан на измерении и сопоставлении показателей поглощения рентгеновских лучей при прохождении их через ткани головы различной плотности. Кроме костных структур черепа становятся видимыми эпидуральное пространство, вещество мозга, субарахноидальные щели, желудочки мозга и патологические образования, расположенные внутри и вне мозга. Система дает возможность получать количественную характеристику и степени плотности различных участков мозговых структур, точно измерять патологический очаг, «подкрашивать» мозговые структуры и ликвор при недостаточной четкости изображения на экране . Срезы мозга толщиной 3-13 мм можно производить в горизонтальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях, затрачивая на каждый до 3 минут. Если плотность патологического участка существенно не отличается от плотности мозговой ткани, можно усилить четкость изображения внутривенным введением контрастного вещества (уротраст, верографин и др.), которое накапливается в большей степени в зонах повышенной васкуляризации или нарушенного гематоэнцефалического

барьера. Следует отметить, что КТ головы абсолютно безопасна для больного, не вызывает каких – либо неприятных ощущений, может выполняться в амбулаторных условиях даже крайне тяжелым больным [11].

2.3. Иммунологические методы исследования

Определение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов проводилось методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск 2002-2007 гг. (IL-1 β , IL-10). Тест-системы основаны на сэндвич–методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Количественная оценка результатов проводилась с использованием программы на Excel 2004, отражающих зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена. Чувствительность метода при использовании данных тест-систем – 2-30 пг/мл.

При исследовании сыворотки методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием фиксированных препаратов нейтрофилов человека наличие антител такого типа проявляется в виде диффузного цитоплазматического (cANCA) или перинуклеарного (pANCA) окрашивания. Они связываются с компонентами цитоплазматических гранул нейтрофилов и моноцитов. Как показано, основной антигенной мишенью для cANCA является лизосомальная протеиназа (PR-3), для pANCA - миелопероксидаза (MPO). По типу свечения pANCA могут интерферировать с антинуклеарными антителами (ANA).

2.4. Методы статистической обработки результатов исследования

Полученные данные статистически обрабатывались на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$. С учетом указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

Выводы к главе II

Для решения поставленных задач нами было обследовано 74 детей с рождения до 3 лет, из них 44 в остром и восстановительном периоде детского инсульта и 30 здоровых детей того же возраста. Сбор материала проводили в Республиканском перинатальном центре и клинике ТашПМИ. Детям проведено целенаправленное клинико-неврологическое, иммунологическое и инструментальное обследование.

Диагноз устанавливали по результатам клинико-неврологических и инструментальных исследований (НСГ, компьютерная и магнитно-резонансная томография).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Факторы риска в реализации клинических проявлений детского инсульта

При диагностике детского инсульта (ДИ) у новорожденных учитываются течение беременности и родов, выраженность общемозговых и локальных симптомов, их динамика и время обратного развития, данные параклинических исследований. Известно, что на развитие ДИ у новорожденных влияют неблагоприятные перинатальные факторы [35].

Основная задача этого раздела работы – изучить экстрагенитальный анамнез, осложнения беременности и родов у женщин; оценить состояние 44 детей с ДИ (основная группа) в сравнительном аспекте с контрольной группой, состоящей из 30 практически здоровых детей раннего возраста (контрольная группа) [59].

Средний возраст матерей составил $26,5 \pm 3,1$ года. Анализ акушерского анамнеза показал, дети основной группы рождены от 1-2 беременности (72,7%) и 1-2 родов (77,3%). Многорожавшие женщины составили 22,7%. Тогда как в группе контроля дети, рожденные от 1-2 беременности встречались в 53,3%, а от 1-2 родов – 46,7%. Встречаемость многорожавших женщин в контрольной группе составила 6,7%, что достоверно ниже чем в основной группе ($P < 0,01$).

Как видно из рисунка 3.1, матери новорожденных основной группы перенесли такие соматические заболевания, как анемия ($70,5 \pm 4,8\%$), заболевания почек ($31,8 \pm 4,9\%$), заболевания ЖКТ ($22,7 \pm 4,5\%$). Эндокринная патология регистрировалась в $27,3 \pm 4,4\%$ случаев и была представлена тиреоидной патологией ($50 \pm 11,7\%$; 6 матери), сахарным

диабетом и преддиабетом ($37,5 \pm 11,4\%$; 3 матерей), ожирением I и II степени ($12,5 \pm 7,4\%$).

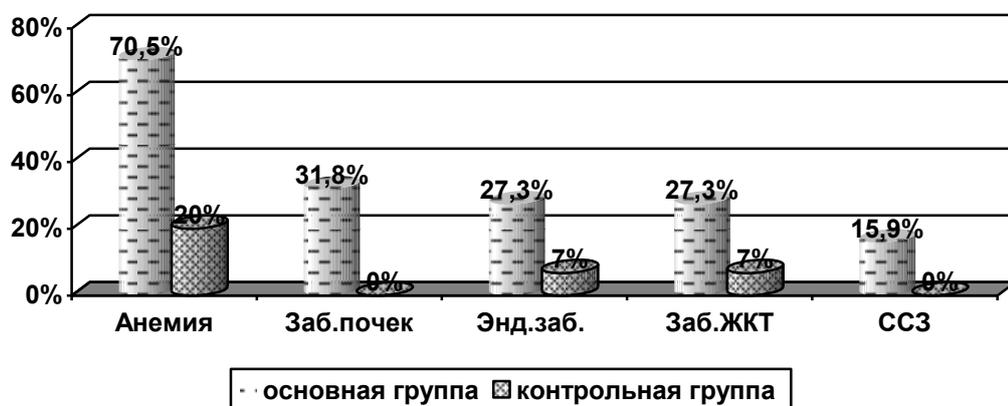


Рис. 3.1. Заболевания матерей обследованных детей

Тогда как в контрольной группе частота соматических заболеваний регистрировалась намного ниже ($P < 0,05$), в основном встречались анемии ($20 \pm 8,9\%$), эндокринные заболевания ($6,7 \pm 6,7\%$) и заболевания ЖКТ ($6,7 \pm 4,9\%$).

Заболевания сердечно-сосудистой системы отмечены у 7 женщин ($15,9 \pm 3,7\%$) основной группы, у $20,5 \pm 4,3\%$ (9) - артериальная гипертензия. У матерей контрольной группы эти соматические заболевания не наблюдались.

В $15,9 \pm 4,0\%$ (7) случаев наблюдалось варикозное расширение вен, тогда как в контрольной группе не регистрировались. Несомненно, высокая частота соматической патологии была одна из важных причин снижения резистентности и реактивности организма, способствующей развитию данной патологии.

Анализируя, гинекологические заболевания матерей родившихся новорожденных с данной патологией было замечено, что в структуре гинекологической заболеваемости важное значение имеют неспецифические воспалительные заболевания нижнего отдела половых органов и органов малого таза. Исследования выявили гинекологические

заболевания в виде эрозия шейки матки у 4 (13,3±3,6), хронического аднексита у 3 (10,0±3,3), а также TORCH у 5 (16,7±3,2) - инфекции в виде носительства ЦМВ и ВПГ. Эти данные показывают, насколько влияет гинекологическая патология на развитие фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода, формирование геморрагических и ишемических поражений головного мозга у новорожденных в перинатальном периоде.

При исследовании акушерского анамнеза у матерей обследованных новорожденных отягощенность отмечалась: неполноценность шейки матки (29,5±4,9), бесплодие до 3 лет (11,4%), предшествующие медицинские аборт (20,5±4,3). Также было выявлено, что у 15,9±3,9% (7) матерей, были самопроизвольные выкидыши, у 6,8±2,9% (3) отслойка плаценты (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Осложнения течения беременности и родов у матерей

Показатели	Обследованные новорожденные			
	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс	%	Абс	%
Бесплодие	5	11,4±2,8	1	6,7±4,9
Неполноценность шейки матки	13	29,5±4,9*	-	-
Предшествующие медицинские аборт	9	20,5±4,3	1	6,7±4,9
Гестозы	23	52,3±5,3*	5	33,3±9,2
Угроза прерывания беременности	12	27,3±4,7*	2	13,3±6,7
Отслойка плаценты	3	6,8±2,9	-	-
Раннее излитие околоплодных вод	15	34,1±5,1	-	-
Нарушения фетоплацентарного кровообращения	5	11,4±3,2*	-	-
Многоводия	14	31,8±4,9*	1	5,0±4,9
Маловодие	6	13,6±3,6	-	-
Загрязненные воды	10	22,7±4,5	-	-
Преждевременные роды	18	40,9±5,3*	1	6,7±7,9
Запоздалые роды	4	9,1±3,3	2	13,3±6,7
Хроническая в/у гипоксия плода	7	15,9±3,8	-	-

Примечание: * - достоверность данных между группами (* - P<0,05)

Наиболее частым осложнением первой половины беременности была угроза прерывания беременности ($27,3\pm 4,7$), преэклампсией I-III степени ($34,1\pm 5,1\%$), ранние токсикозы ($36,4\pm 5,2\%$). У половины женщин беременность сопровождалась гестозами ($52,3\pm 5,3\%$), острая инфекция наблюдалась у 16 ($36,4\pm 5,2\%$) женщин. У $40,9\pm 5,2\%$ (18) матерей отмечались преждевременные роды, у $9,1\pm 3,3\%$ (4) – запоздалые. Хроническая внутриутробная гипоксия встречалась у $15,9\pm 3,8\%$ (7) новорожденных, у $11,4\pm 3,2$ (5) - нарушение фетоплацентарного кровообращения. Отягощенность акушерского анамнеза среди обследованных матерей основной группе наблюдалась достоверно чаще по сравнению с контрольной группой ($P<0,05$), особенно это касалось наличия неполноценности шейки матки, гестозов, угрозы прерывания беременности, нарушения фетоплацентарного кровообращения, многоводия и преждевременных родов.

Важную роль в возникновении ДИ, играют такие интранатальные факторы, как раннее излитие околоплодных вод (15, $34,1\pm 5,1\%$), загрязненные воды (10, $22,7\pm 4,5\%$), обвитие пуповины вокруг шеи - 6 ($13,6\pm 3,3\%$) детей.

Быстрые роды имели место у 15 ($34,1\pm 5,1\%$), ягодичное предлежание – у 6 ($13,6\pm 3,7\%$), ножное – у 3 ($6,8\pm 2,9\%$) женщин. Тогда как в контрольной группе наличие данных интранатальных факторов не выявлялось. У $20,0\pm 2,8\%$ (6) матерей в анамнезе наблюдались антенатальная, перинатальная и неонатальная потери (микст фактор), в контрольной группе эти данные не выявлялись.

Различные патологические факторы, неблагоприятно влияющие на внутриутробное развитие плода, отразились на исходах беременности: доля неблагоприятных исходов составила $54,5\%$, что достоверно отличалось от показателей контрольной группы ($6,7\pm 4,9\%$; $P<0,01$) (табл. 3.2).

Показатели исхода беременности

Оперативные вмешательства	Обследованные новорожденные			
	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс.	%	Абс.	%
Срочное кесарево сечение	7	15,9±4,2*	-	-
Акушерские щипцы	4	9,1±3,3	-	-
Вакуум-экстракция	6	13,6±3,6	-	-
Ручное пособие	4	9,1±3,3	-	-
Физиологические роды	22	50,0±5,4*	30	100
Всего	44	100	30	100

Примечание: * - достоверность данных по сравнению с контрольной группой (* - $P < 0,01$)

Обследование детей с ДИ показало, что срок гестации при рождении колебался от 28 до 42 недель. 40,9±5,3% (18) детей были недоношенными (28 - 37 недель); в 11,4±3,6% (5) случаев срок гестации составил 40 - 42 недель (рис. 3.1).

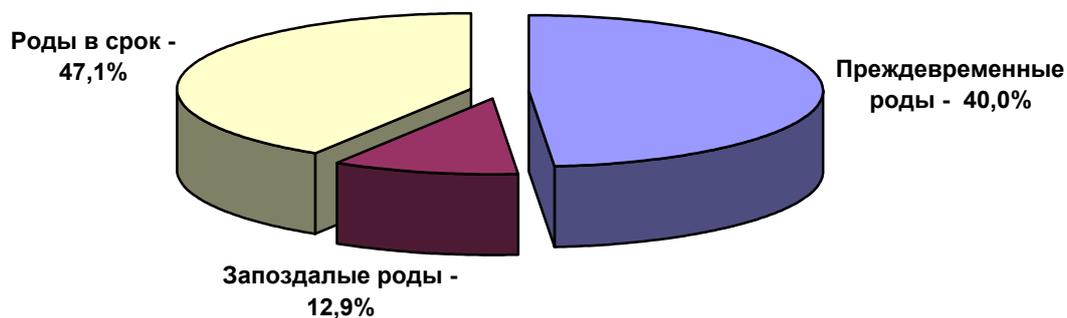


Рис. 3.2. Распределение обследованных детей с ДИ в зависимости от срока гестации

Средняя масса тела при рождении новорожденных с клиникой ДИ составила 2871,7±86,9 (табл. 3.3).

Масса тела при рождении обследованных новорожденных

Масса тела при рождении в граммах	Доношенные дети		Недоношенные дети		Контрольная группа		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1000-1499	-	-	1	8,3	-	-	1	2,2
1500-1999	1	6,5	5	41,7	-	-	5	11,1
2000-2499	2	11,1	4	33,3	-	-	6	13,3
2500-2999	4	22,2	2	16,7	1	6,7	8	17,8
3000 - 3499	5	27,8	-	-	11	73,3	16	35,6
3500-3999	3	16,7	-	-	3	20,0	6	13,3
4000 и более	3	16,7	-	-	-	-	3	6,7
Итого	18	48,6	12	32,4	15	19,0	45	100

Большинство новорожденных имели вес от 2500 до 3500 граммов. 6,5% доношенных детей имели низкий вес от 1500 до 1999 гр. По данным анамнеза у этих детей наблюдалась внутриутробная задержка развития. У недоношенных детей этот показатель составил 40,9%.

Наши исследования выявили такие факторы риска развития ДИ у детей раннего возраста в антенатальном периоде, как анемия (70,5%), гестозами (52,3%), преэклампсия (34,1%), заболевания почек (31,8%) у матери и патологии течения беременности. Среди перинатальных факторов риска развития у новорожденных ДИ (доля неблагоприятных исходов беременности составила 54,5%) наблюдались срочное кесарево сечение (15,9%), травматические роды с применением щипцов и вакуум-экстракции (13,6%).

Анализ факторов риска показал роль инфекционного заболевания верхних дыхательных путей, легкой травмы головы (ушиба мягких тканей головы), повышенной физической нагрузки в развитии инсульта у детей раннего возраста (рис. 3.3).

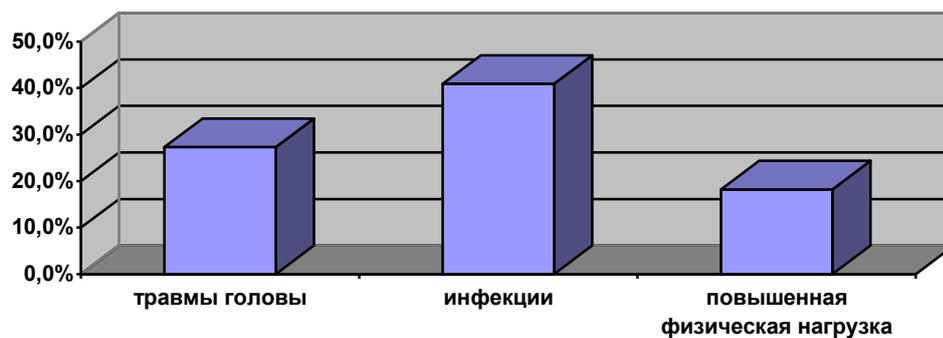


Рис. 3.3. Факторы риска развития ДИ у детей раннего возраста

Инсульт, возникший после травмы головы, преобладал чаще у детей младшего возраста (до 1 года), что объясняется учеными возрастной недостаточностью мышечного слоя интракраниальных артерий у детей раннего возраста (Garg В.Р.,1993, Brandt Т, 2002).

3.2. Клиническая картина острого периода ДИ у детей раннего возраста

Острым периодом ДИ принято считать сроки от 5 до 21 дня со дня возникновения ОНМК. Среднее время клинических проявлений острого ДИ составил $10,6 \pm 1,5$ дня, вариационный ряд - от 5 до 21 дней.

Состояние 30 детей основной группы усугублялось такими сопутствующими заболеваниями как анемия (26,7%), конъюгационная желтуха (13,3%), гипотрофия (26,7%), синдром дыхательных расстройств (33,3%), сердечной (43,3%) недостаточности, эндотоксикоза (4; 13,3%). Манифестация одного или нескольких очагов инфекции (бронхопневмония – 76,7% (23), сепсис –16,7%) значительной степени ухудшала соматический статус. Это проявлялось симптомами интоксикации: повышением температуры до субфебрильных и фебрильных цифр, отсутствием прибавки массы тела, срыгиванием, вздутием живота из-за пареза кишечника, увеличением печени. У 20,0% детей основной группы наблюдались признаки ДВС - синдрома, что проявлялось повышенной

кровоточивостью из мест инъекции, мелкоточечными кожными кровоизлияниями (рис. 3.4).

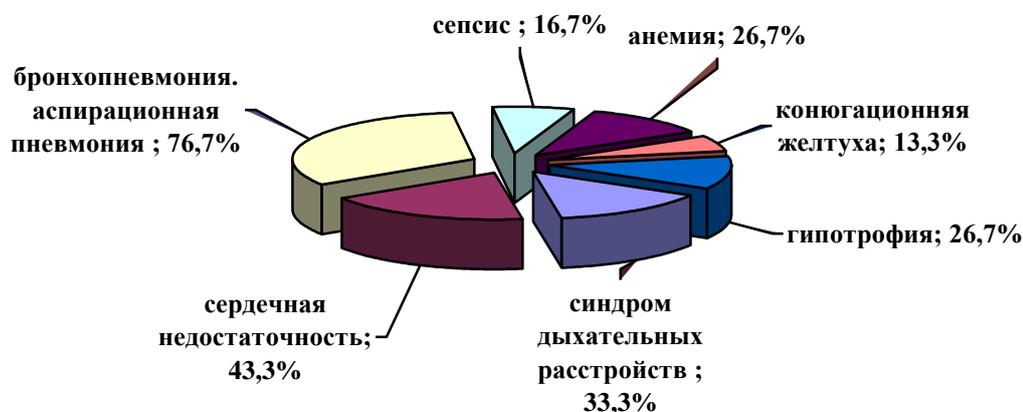


Рис. 3.4. Сопутствующие патологические состояния у обследованных детей основной группы

В остром периоде выделяли следующие клинико-неврологические синдромы: синдром церебральной депрессии (13; 43,3%), синдром церебральной возбудимости (5, 16,7%), синдром вегето-висцеральных расстройств (4; 13,3%), синдром ликворо-сосудистой дистензии-внутричерепная гипертензия (6; 20,0%), судорожный (11; 36,7%), другие нарушения мышечного тонуса (синдром двигательных нарушений) (4; 13,3%) (табл. 3.4).

В классификации Ш.Ш Шамансурова и В.М. Студеникого (2010), отражены различия клинических, неврологических симптомов и синдромов; наиболее типичные церебральные повреждения у преждевременно рожденных и доношенных детей, обусловленные особенностями кровоснабжения головного мозга у новорожденных в различный гестационный срок [57]. У 14 (46,7±6,9%) детей отмечено сочетание указанных синдромов.

В большинстве случаев (13; 43,3±6,8%) регистрировался синдром церебральной депрессии. Непосредственно в послеродовом периоде синдром церебральной депрессии детей проявлялся вялостью,

гиподинамией, снижением спонтанной двигательной активности (9; $69,2 \pm 9,5\%$), мышечной гипотонией (11; $84,6 \pm 7,3\%$), снижением флексорного ответа при тракции (12; $40,0 \pm 10,4\%$).

Таблица 3.4

Распределение обследованных детей в зависимости от клинических синдромов (n=30)

Синдромы	Обследованные новорожденные	
	Абс.	%
Синдром церебральной депрессии	13	43,3
Синдром церебральной возбудимости	5	16,7
Синдром вегето-висцеральных расстройств	4	13,3
Синдром ликворо-сосудистой дистензии (внутричерепная гипертензия)	6	20,0
Судорожный синдром	11	36,7
Другие нарушения мышечного тонуса	4	13,3

С учетом неврологических симптомов поражения ЦНС и нейровизуализационных данных определен тип нарушений мозгового кровообращения: геморрагический (21; $70,0 \pm 6,3\%$) и ишемический (9; $30,0 \pm 6,3\%$) (рис. 3.5).

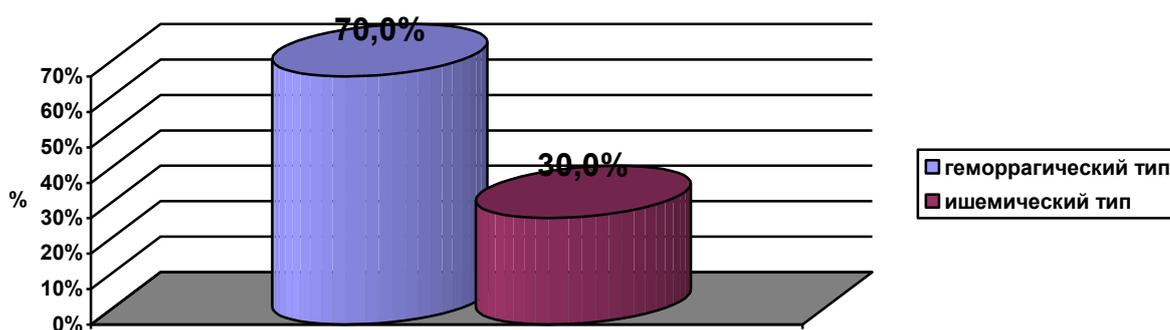


Рис. 3.5. Распределение обследованных детей с ДИ в зависимости от типа нарушений мозгового кровообращения

Как показывают представленные данные геморрагический тип кровообращения встречается достоверно чаще ($P < 0,01$).

3.3. Характеристика восстановительного периода ДИ у детей раннего возраста

Данная глава характеризует клинико-неврологические особенности восстановительного периода у 14 детей с ДИ раннего возраста.

Большинство детей с последствиями ДИ обратились за медицинской помощью в раннем возрасте 9 (64,3%), т.е. родители заметили у ребенка ограничение движений в конечностях.

При поступлении в стационар основными жалобами, предъявляемыми родителями, были беспокойство (13; $92,9 \pm 5,0\%$), капризность (7; $50,0 \pm 8,7\%$), косоглазие (8; $57,1 \pm 8,7\%$), асимметричность лица (5; $35,7 \pm 8,4\%$), ограничение движений в конечностях (12; $85,7 \pm 6,2\%$), неспособность ходить и сидеть (2; $14,3 \pm 6,2\%$), отставание в психоречевом развитии (10; $71,4 \pm 7,7\%$).

Своевременное становление двигательных навыков является одним из основных показателей физического и нервно-психического развития ребёнка первого года жизни.

Движения, развивающиеся в результате созревания мозга, в свою очередь, оказывают влияние на физиологические процессы, происходящие в нервной системе, способствуют дальнейшему двигательному, психическому и речевому развитию [27].

Анализ формирования моторики начинали с определения сроков созревания отдельных двигательных функций: удержание головы, сидение, ходьба, владения простыми и сложными двигательными актами.

Изучение психомоторной функции у 14 детей с ДИ показало, что в основной группе достоверно меньше детей ($P < 0,001$), которые удерживали голову в вертикальном положении по сравнению с контролем (табл. 3.5) в возрасте до 3 месяцев.

Таблица 3.5

Показатели стато-моторной функции у детей, перенесших ОНМК

Показатели стато-моторной функции	Возраст	Обследуемые группы			
		Основная (n=14)		Контрольная (n=15)	
		Абс.	%	Абс.	%
Удерживает голову в вертикальном положении	< 3 мес.	3	21,4*	13	86,7
	>3 мес.	10	71,4	-	-
	Не держит	1	7,1	-	-
Сидение без поддержки	< 6 мес.	3	21,4*	11	73,3
	>6 мес.	9	64,3*	4	26,7
	Не сидит	2	14,3	-	-
Ползание на руках и коленях	< 7 мес.	2	14,3	12	80
	>7 мес.	8	57,1	3	20
	Не ползает	4	28,6	-	-
Самостоятельное хождение	< 12 мес.	2	14,3*	9	60,0
	> 12 мес.	4	28,6	6	40,0
	> 15 мес.	5	35,7	-	-
	Не ходит	1	7,1	-	-

Примечание: * - достоверность данных между группами (* - $P < 0,05$)

У детей старше 3 месяцев эта цифра составила 71,4%. Среди данных детей - в 7,1% случаев регистрировалось недержание головы до 6 месяцев.

Согласно методическим рекомендациям «Рост и развитие детей» (2006), сидеть без поддержки ребенок должен уже на 6 месяце жизни. В наших наблюдениях дети основной группы в 64,3% случаев сидят с поддержкой или не сидят вообще (14,3%), что достоверно отличается от показателей контрольной группы ($P < 0,01$).

Задержка становления функции ходьбы была значительной. В возрасте до 12 месяцев самостоятельно ходили лишь 14,3% детей основной

группы. В контрольной группе - 60% ($P < 0,01$). В 15 месяцев самостоятельно ходили 28,6% детей основной группы и 40% детей - контрольной группы. 35,7% детей основной группы начинали ходить после 17 месяцев ($P < 0,01$). 7,1% детей этого возраста основной группы не были способны удержать тело в равновесии и контролировать свои шаги вперед.

При неврологическом осмотре у 14 детей с ДИ отмечались черепно-мозговые нарушения в виде сходящегося косоглазия (64,3%) и горизонтального нистагма (64,3%).

Выявлена тенденция снижения встречаемости глазодвигательных расстройств с возрастом, что свидетельствует о восстановлении глазодвигательного, блоковидного и отводящего нервов (табл. 3.6).

У данных детей наблюдались поражения лицевого нерва (71,4%), характеризующиеся центральным парезом.

Бульбарные нарушения проявлялись поперхиванием и нарушением глотания у детей раннего возраста (42,9%). При исследовании двигательной сферы верхних и нижних конечностей отмечалось ограничение как пассивных, так и активных движений.

Правосторонний гемипарез отмечен у 5 (35,7%) детей, левосторонний - у 4 (28,6%). Это свидетельствует о большем поражении левого полушария головного мозга, что согласуется с данными литературы [35].

Тетрапарез в нашем исследовании встречался в 7,1% случаев (1 детей). Гемипарез легкой степени тяжести отмечен у 6 (42,9%) детей с неярко выраженными ограничениями движений верхних и нижних конечностей и нарушением походки.

При исследовании мышечного тонуса у 64,3% детей отмечен гипертонус, свидетельствующий о поражении пирамидной системы. Гиперкинезы в раннем возрасте составили 21,4%. Судорожные пароксизмы встречались у 6 (42,9%) детей. Повышение сухожильных

рефлексов сопровождалось гипертонусом и характеризовалось расширением их зоны и клонусом стоп.

Таблица 3.6

Характеристика неврологического статуса детей с перенесенными ДИ (n=14)

Клинические проявления	Основная группа (n=14)	
	Абс	%
Глазодвигательные расстройства	9	64,3
Птоз	1	7,1
Косоглазие	9	64,3
Нистагм	9	64,3
Поражение лицевого нерва	10	71,4
Асимметрия лица	3	21,4
Сглаженность носогубной складки	10	71,4
Бульбарные нарушения	6	42,9
Дизартрия	5	35,7
Ограничение движений	12	85,7
Активные движения	12	85,7
Пассивные движения	9	64,3
Спастический гипертонус	11	78,6
Гипотония	2	14,3
Контрактура суставов	2	14,3
Гиперкинезы	3	21,4
Судорожный синдром	6	42,9
Нарушение координации движения	8	57,1
Чувствительность	1	7,1
гипестезия	1	7,1
гиперестезия	1	7,1
Повышены сух реф	11	78,6
снижены сух реф	2	14,3
Патологические рефлекс	9	64,3
Отставание в предречевом и психоречевом развитии	10	71,4

Изучение психоречевого развития показало отставание у 71,4% детей раннего возраста. Нарушения проявлялись сниженной реакцией на голос (30%), отсутствием ротового внимания (30%), бедностью звуковых

компонентов (20%), запаздыванием становления речи (40%), произношения отдельных простых слов (80%).

Отмечалась задержка комплекса «оживления», зрительного сосредоточения на лицах, игрушках, узнавания близких и чужих людей, эмоциональная лабильность, двигательная расторможенность. Так же выявлялось снижение концентрации внимания, не способность выполнять простые инструкции.

Таким образом, для детей в восстановительном периоде ДИ характерны поражение ЧМН, наличие пирамидных знаков и задержка темпов моторного, когнитивного и психоречевого развития.

3.4. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в прогнозировании восстановительного периода по результатам иммунологических исследований

Несмотря на высокую значимость проблемы детского инсульта с демографической и социально-экономической точек зрения, эпидемиологические исследования инсульта в детской популяции часто локальны по поставленным задачам, очень дороги, поэтому недостаточно всесторонни и проводятся на ограниченной территории планеты. Как следствие, возникают значительные сложности в дальнейшей разработке основ интегральной популяционной стратегии цереброваскулярных заболеваний у детей и подростков.

В настоящее время не вызывает сомнения, что наряду с другими факторами, в патогенезе инсультов важная роль принадлежит иммунологическим механизмам [25, 65]. Выявлено участие целого ряда иммунных механизмов: аутоиммунная агрессия, апоптоз, локальная воспалительная реакция с участием цитокинов. Активность клеточных и гуморальных механизмов при инсульте определяется системой цитокинов. Известно, что дисбаланс про- (Th1) и противовоспалительных (Th2)

цитокинов играет важную роль в иммунопатогенезе нарушений мозгового кровообращения. Синтезируясь в очаге воспаления, цитокины воздействуют практически на все клетки, участвующие в развитии воспаления, включая нейтрофильные гранулоциты, макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия и эпителия, а также Т- и В-лимфоциты. В экспериментальных исследованиях выявлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 8, фактора некроза опухоли альфа) в условиях фокальной ишемии мозга, что сопровождается развитием локального воспаления в очаге ишемического повреждения. Уровни провоспалительных цитокинов остаются достоверно повышенными в течение нескольких дней после развития инсульта, что свидетельствует об интенсивности воспалительных реакций и их роли в процессах повреждения ткани мозга [69].

Реакция антиген - антитело, развивающаяся при нарушении мозгового кровообращения, охватывает не только сосудистую стенку, но распространяется непосредственно на ткань мозга, вовлекая в процесс преимущественно сосудистые ножки астроцитарной глии. Являясь единственным иммунокомпетентным компартментом в центральной нервной системе, микроглия участвует во всех реакциях ткани мозга на ишемию. Вследствии этого развитие этой реакции сказывается на всех известных механизмах ауторегуляции мозгового кровотока: воздействие высвобожденных при изменении внутрисосудистого давления гистамина и других биологически активных веществ на сократительный аппарат гладких мышц сосудов и развитие эффекта Остроумова - Бейлиса; сдвиг гомеостаза и изменения pO_2 , pCO_2 , pH; изменение нейрорегуляции мозгового кровотока; десквамация эндотелия сосудов; повышение вязкости крови и агрегационной способности эритроцитов [23].

В результате происходящих иммунобиохимических процессов происходит запуск механизмов вторичного повреждения, среди которых

наиболее важное значение имеют реакции аутоиммунной агрессии, приводящие к локальному воспалению и апоптозу [48].

Однако имеющиеся в литературе данные по изучению иммунного и аутоиммунного статуса при инсультах фрагментарны и противоречивы, а исследования у детского контингента больных весьма малочисленны. Остаются нерешенными вопросы иммунопатогенеза инсультов, в частности, вопросы иммунорегуляции и роли аутоиммунных нарушений в формировании исходов заболевания.

В связи с этим мы провели комплексное иммунологическое обследование, включающее оценку показателей цитокинового спектра (IL-1 β , IL-10) и аутоиммунной реактивности в разные периоды заболевания (в острый период и в восстановительном периоде).

IL-1 β обладает ярко выраженным провоспалительным действием, участвует в активации специфического иммунитета. Весьма важным иммунорегуляторным цитокином, который продуцируется Th-2 и называется «супрессорным», является IL-10. Считается, что его основная биологическая роль заключается в подавлении IFN- γ . По данным современной литературы IL-10 является продуктом деятельности регуляторных T-клеток, которые в последнее время выделены в отдельную группу, и может служить косвенным показателем уровня регуляторных T-клеток, функцией которых является регуляция аутоиммунных механизмов организма.

Для оценки общего состояния сосудистой системы мы изучили сывороточное содержание ауто-антител к антигену ANCA (кислые цитоплазматические антигены нейтрофилов), который экспрессируется эндотелием сосудов при развитии васкулитов разного генеза, и повышение уровня которого является маркерным признаком воспаления интимы сосудов (васкулита) [15].

В результате проведенных исследований по изучению содержания в сыворотке крови IL-1 β и IL-10 в остром и в восстановительном периоде

инсульта были получены следующие результаты. Уровень ИЛ-1 β у больных был достоверно повышенным. Исходя из полученных данных, мы предполагаем наличие определенной зависимости уровня продукции ИЛ-1 β от периода ОНМК, о чем свидетельствует довольно высокий уровень его секреции в группе больных (примерно в 5 раз).

Уровень же ИЛ-10 был достоверно снижен по сравнению с контрольной группой в остром периоде ($P < 0,05$), в периоде восстановления наблюдалось незначительное снижение. У многих детей в данном периоде показатели доходили до нижней границы нормы (табл. 3.7).

Таблица 3.7

**Содержание цитокинов и аутомаркеров в сыворотке крови у больных,
($M \pm m$)**

Показатели	Контрольная группа	Больные инсультом	
		Острый период	Восстановительный период
ИЛ-1 β , пг/мл	29,9 \pm 1,8	119,4 \pm 4,4*	81,5 \pm 4,0*
ИЛ-10, пг/мл	17,2 \pm 2,7	9,9 \pm 1,2	16,3 \pm 0,8
ANCA, усл.ед.	0,501 \pm 0,024	1,134 \pm 0,041	0,626 \pm 0,051

Примечание: * - значения достоверны по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$).

При рассмотрении показателей аутоиммунной реактивности, видно, что уровень аутоантител к эндотелию сосудов (ANCA) был значительно выше и составил 1,134 \pm 0,041 усл.ед. в остром периоде, что примерно в 3 раза выше чем в контрольной группе., и говорит о выраженном воспалении интимы сосудов. У детей в восстановительном периоде этот показатель

снижался и в большинстве случаев достигал нижних границ нормы (рис. 3.6).

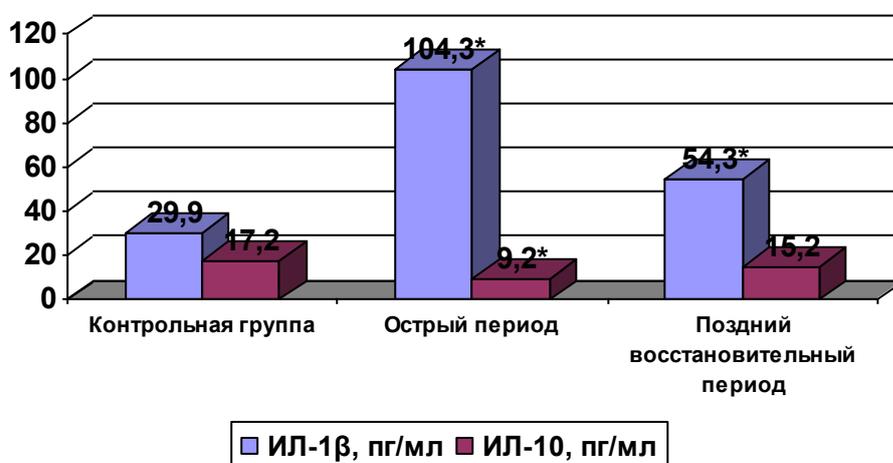


Рис. 3.6. Показатели иммунологических показателей у обследованных детей с ДИ

Далее мы рассматривали вышеперечисленные показатели в зависимости от степени тяжести течения заболевания у детей в остром периоде (табл. 3.8).

Из всех детей в остром периоде у 16 состояние расценивалось как средне-тяжелое (53,3%), данная когорта детей составила 1 группу. В неврологическом статусе у этих больных отмечалась общемозговая симптоматика, выраженная очаговая неврологическая симптоматика и имелись тяжелые сопутствующие заболевания.

Вторую группу составили 14 пациентов (47,6%) в крайне тяжелом состоянии, у которых в клинической картине преобладали общемозговые симптомы с нарушениями сознания до степени сопора и комы.

**Содержание цитокинов и аутомаркеров в сыворотке крови у больных,
(M±m)**

Показатели	Контрольная группа	Больные	
		1 группа (n=16)	2 группа (n=14)
ИЛ-1β, пг/мл	29,9±1,8	74,3±1,9*	121,8±2,5^
ИЛ-10, пг/мл	17,2±2,7	8,2±1,7	6,2±1,9^
ANCA, усл.ед.	0,501±0,024	0,657±0,075	1,234±0,128^

Примечание: * - значения достоверны по сравнению с контрольной группой (P<0,05); ^ - достоверность данных между 1 и 2 группами (P<0,05).

Как видно из таблицы у детей с ДИ в остром периоде содержание цитокинов и аутомаркеров в сыворотке крови зависит от тяжести состояния, чем тяжелее состояние у ребенка, тем выражение дисбаланс данных показателей.

Таким образом, при рассмотрении показателей цитокинового статуса (IL-1β, IL-10) и аутоиммунной реактивности в зависимости от периода заболевания (острый период и восстановительный период) установлено, что если у больных в позднем восстановительном периоде показатели иммунной и аутоиммунной реактивности организма сохраняют изменения, свойственные для острого периода болезни, это является прогностически неблагоприятным критерием при прогнозе заболевания.

Таким образом, проведенное исследование выявило участие иммунных реакций и вызываемого ими локального воспаления в патогенезе детского инсульта и формировании инфарктных изменений в ткани мозга, продемонстрировало значимость не только избыточного выброса провоспалительных цитокинов, но и дефицита защитных противовоспалительных цитокинов в развитии воспалительного ответа.

Рекомендуется у детей, больных инсультом при оценке клинического течения и назначения терапии следует учитывать состояние иммунной и аутоиммунной реактивности организма.

Обнаружение высокого уровня ИЛ-1 β и ANCA указывает на неблагоприятный прогноз в отношении течения заболевания. Установленные достоверные иммунологические критерии объективизации тяжести и прогнозирования течения и исходов инсульта могут быть использованы в клинических условиях.

Выводы к главе III

На основании проведения анамнестического анализа были выявлены такие факторы риска развития ДИ у детей раннего возраста в антенатальном периоде, как анемия (70,5%), гестозами (52,3%), преэклампсия (34,1%), заболевания почек (31,8%) у матери и патологии течения беременности. Среди перинатальных факторов риска развития у новорожденных ДИ (доля неблагоприятных исходов беременности составила 54,5%) наблюдались срочное кесарево сечение (15,9%), травматические роды с применением щипцов и вакуум-экстракции (13,6%).

Анализ факторов риска показал роль инфекционного заболевания верхних дыхательных путей, легкой травмы головы (ушиба мягких тканей головы), повышенной физической нагрузки в развитии инсульта у детей раннего возраста.

В неврологическом статусе у детей раннего возраста в остром периоде чаще выявлялись синдромы: церебральной депрессии, церебральной возбудимости, судорожный синдром и ликворо-сосудистых дистензий, тогда как при восстановительном достоверно чаще наблюдались судорожный синдром и другие нарушения мышечного тонуса. У детей восстановительный период проявляется поражением ЧМН

с пирамидными знаками, задержкой моторного, когнитивного и психоречевого развития.

Проведенное исследование выявило участие иммунных реакций и вызываемого ими локального воспаления в патогенезе детского инсульта и формировании инфарктных изменений в ткани мозга, продемонстрировало значимость не только избыточного выброса провоспалительных цитокинов, но и дефицита защитных противовоспалительных цитокинов в развитии воспалительного ответа. Обнаружение высокого уровня ИЛ-1 β и ANCA указывает на неблагоприятный прогноз в отношении течения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цереброваскулярная патология и, в первую очередь, острые нарушения мозгового кровообращения занимают ведущее место среди причин нарушений жизнедеятельности и инвалидизации не только взрослого, но и детского населения (Трошин В.М. с соавт., 1993; Зыков В.П. с соавт., 2005; Giroud M. et al., 1995; DeVeber G., 2003, 2005; Kirkham F.J., 1999). Отмечается изменение возрастных рамок инсульта и, соответственно, появление нового раздела ангионеврологии - педиатрического инсульта (Ратнер А.Ю., 2006).

Распространенность инсультов в детском возрасте со временем увеличивается и составляет от 1,5 до 13 случаев на 100000 детского населения (Неретин В.Я. с соавт., 1996; Чучин М.Ю., 2002-2005; Lanthier S., 2000; Lynch J.K. et al, 2007).

Среди детских инсультов предлагается выделять понятия неонатального или перинатального инсульта. Он определяется как «цереброваскулярное расстройство, возникающее между 28 недель гестации и 28-ю днями постнатальной жизни» (Lynch J.K., et al., 2002).

По данным исследования National Hospital Discharge Survey в Соединенных Штатах Америки, которое охватывает результаты исследований с 1980 по 1998 г., частота инсульта у детей первого месяца жизни составила 26,4:100000; для геморрагического инсульта она составила 6,7:100000, для ишемического - 17,8:100000. С учетом этих данных, инсульт наблюдается примерно у 1 новорожденного из 4000 в год. (Тул Д.Ф., 2007).

Анализируя значимость этиологических факторов перинатального инсульта, следует отметить, что ОНМК по геморрагическому типу у новорожденных чаще ассоциированы со стремительными родами, низкой массой тела при рождении, разрывами артериальных аневризм и артерио-

венозных мальформаций; а по ишемическому типу – с внутриутробными нейроинфекциями (*Haemophilus influenzae*), включая энцефалит и менингит, а также врожденные пороки сердца и клапанов, экстравазальную компрессию позвоночной артерии.

Установлено, что в патогенезе острого периода детского инсульта наряду с глутамат-кальциевым каскадом и феноменом эксайтотоксичности важнейшую роль имеют иммунологические механизмы. (Акимов Г.А., Шамрей Р.К. Аутоиммунные процессы в патогенезе сосудистых заболеваний головного мозга).

В результате иммунобиохимических процессов происходит запуск механизмов вторичного повреждения, среди которых наиболее важное значение имеют реакции аутоиммунной агрессии, приводящие к локальному воспалению и апоптозу.

В связи с вышеизложенным целью данной работы является изучить клинико-нейроиммунологические особенности детского инсульта в острый и восстановительный период у детей раннего возраста.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 74 детей с рождения до 3 лет, из них 44 в остром и восстановительном периоде детского инсульта и 30 здоровых детей того же возраста. Сбор материала проводили в Республиканском перинатальном центре и клинике ТашПМИ. Детям проведено целенаправленное клинико-неврологическое, иммунологическое и инструментальное обследование.

Диагноз устанавливали по результатам клинико-неврологических и инструментальных исследований (НСГ, компьютерная и магнитно-резонансная томография).

При диагностике детского инсульта (ДИ) у новорожденных учитываются течение беременности и родов, выраженность общемозговых и локальных симптомов, их динамика и время обратного развития, данные параклинических исследований. Известно, что на развитие ДИ у новорожденных влияют неблагоприятные перинатальные факторы [35].

Уровни провоспалительных цитокинов остаются достоверно повышенными в течение нескольких дней после развития инсульта, что свидетельствует об интенсивности воспалительных реакций и их роли в процессах повреждения ткани мозга [69].

Для оценки общего состояния сосудистой системы мы изучили сывороточное содержание ауто-антител к антигену ANCA (кислые цитоплазматические антигены нейтрофилов), который экспрессируется эндотелием сосудов при развитии васкулитов разного генеза, и повышение уровня которого является маркерным признаком воспаления интимы сосудов (васкулита) [15].

В результате проведенных исследований по изучению содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β и ИЛ-10 в остром и в восстановительном периоде инсульта были получены следующие результаты. Уровень ИЛ-1 β у больных был достоверно повышенным. Исходя из полученных данных, мы предполагаем наличие определенной зависимости уровня продукции ИЛ-1 β от периода ОНМК, о чем свидетельствует довольно высокий уровень его секреции в группе больных (примерно в 5 раз).

Уровень же ИЛ-10 был достоверно снижен по сравнению с контрольной группой в остром периоде ($P < 0,05$), в периоде восстановления наблюдалось незначительное снижение. У многих детей в данном периоде показатели доходили до нижней границы нормы.

При рассмотрении показателей аутоиммунной реактивности, видно, что уровень аутоантител к эндотелию сосудов (ANCA) был значительно выше и составил $1,057 \pm 0,075$ усл.ед. в остром периоде, что примерно в 3 раза выше чем в контрольной группе., и говорит о выраженном воспалении интимы сосудов. У детей в позднем восстановительном периоде этот показатель снижался и в большинстве случаев достигал нижних границ нормы.

Далее мы рассматривали вышеперечисленные показатели в зависимости от степени тяжести течения заболевания у детей в остром периоде.

Из всех детей в остром периоде у 16 состояние расценивалось как средне-тяжелое (53,3%), данная когорта детей составила 1 группу. В неврологическом статусе у этих больных преобладала общемозговая симптоматика с нарушениями сознания до степени сопора и комы, отмечалась выраженная очаговая неврологическая симптоматика и имелись тяжелые сопутствующие заболевания.

Вторую группу составили 14 пациентов (47,6%) в крайне тяжелом состоянии, у которых в клинической картине преобладали очаговые неврологические расстройства на фоне менее выраженных общемозговых симптомов.

У детей с ДИ в остром периоде содержание цитокинов и аутомаркеров в сыворотке крови зависит от тяжести состояния, чем тяжелее состояние у ребенка, тем выражение дисбаланс данных показателей.

Таким образом, проведенное исследование выявило участие иммунных реакций и вызываемого ими локального воспаления в патогенезе детского инсульта и формировании инфарктных изменений в ткани мозга, продемонстрировало значимость не только избыточного выброса провоспалительных цитокинов, но и дефицита защитных противовоспалительных цитокинов в развитии воспалительного ответа. Рекомендуется у детей, больных инсультом при оценке клинического течения и назначения терапии следует учитывать состояние иммунной и аутоиммунной реактивности организма. Обнаружение высокого уровня ИЛ-1 β и ANCA указывает на неблагоприятный прогноз в отношении течения заболевания. Установленные достоверные иммунологические критерии объективизации тяжести и прогнозирования течения и исходов инсульта могут быть использованы в клинических условиях.

ВЫВОДЫ

1. В неврологическом статусе у детей с инсультом в остром периоде чаще выявлялись синдромы: церебральной депрессии, церебральной возбудимости, судорожный синдром и ликворо-сосудистых дистензий. Тогда как у детей с инсультом в восстановительном периоде определены характерные неврологические особенности, которые проявляются поражением ЧМН с пирамидными знаками, задержкой моторного, когнитивного и психоречевого развития.
2. При детском инсульте нарушение цитокинового баланса в сторону гиперпродукции провоспалительных цитокинов сопровождается избыточными симптомами воспаления. Уровень аутоантител к антигену ANCA, экспрессирующийся эндотелием сосудов был в 3 раза выше контрольных значений, что свидетельствует о выраженном воспалении интимы сосудов.
3. Проведенное клинико-нейро-иммунологическое исследование больных в остром периоде ОНМК установило, что высокий уровень IL-1 β и аутоантител к антигену ANCA является прогностически не благоприятным признаком. В динамике детского инсульта в восстановительном периоде наблюдается нормализация цитокинового статуса на фоне снижения показателей ANCA воспаления интимы сосудов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Факторами перинатального риска для детей раннего возраста являются тяжёлые хронические заболевания матери, патология беременности, перинатальные и антенатальные осложнения, что необходимо учитывать при первичном осмотре ребенка.

2. Для ранней диагностики и прогноза инсульта у детей раннего возраста целесообразно применение клинико-нейроиммунологических исследования.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. тезис. Касимова Н.С., Маджидова Ё.Н., Шашкина Л.М. «Изменение показателей уровня цитокинов при остром нарушении мозгового кровообращения у детей раннего возраста». Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии» 4 декабря 2013. стр 104
2. тезис. Касимова Н.С., Заиров Н.М. «Факторы риска развития инсульта у новорожденных». Ёш олимларнинг «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» мавзусидаги илмий амалий анжумани тезислар туплами. Стр.127
3. статья. Ё.Н. Маджидова, Н.С. Касимова. «Значение иммунологических факторов в прогнозе последствий острого нарушения мозгового кровообращения у детей раннего возраста» Научно-практический журнал «Неврология» 2(58)/2014 стр 70-71
4. статья. Y.N. Madjidova, Kh.N. Maksudova, N.S. Kasimova. “Value of immunological factors in the forecast of consequences of acute period of pediatric stroke in children of early age” Научно-практический журнал «Неврология» 2(58)/2014 стр 68.
5. тезис. Касимова Н.С. «Инсульт у новорожденных и его факторы риска». Тезисы конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество, проблемы здоровья, развития и питания» 9-10 октября, 2014г, Белоруссия, Минск. Стр.60
6. тезис. Маджидова Ё.Н., Касимова Н.С., Кадырова З.А. «Перинатальный инсульт и его диагностика». Международная научно-практическая конференция “Современные тенденции развития науки и техники в условиях глобализации”, 25 февраля 2014г, г.Киев, Украина, стр 87

7. тезис. Н.С. Касимова. «Диагностические особенности перинатального инсульта». 78-я итоговая научно-практическая конференция с международным участием посвященная 95 лет со дня рождения профессора Ю.М. Лубенского, 22-25 апреля 2014г, г.Красноярск, Россия, стр. 265
8. статья. Kasimova N.S., Madjidova Y.N. «Immunologic investigations in diagnostics of acute cerebrovascular disease». National Journal of Neurology (Scientific-practical journal) №1 (5) 2014, Баку. Стр.50

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

Произведения Президента Республики Узбекистан

1. Доклад о провозглашении "Года здорового ребенка" ТАШКЕНТ — 2013
2. В Узбекистане утверждена Государственная программа «Год здорового ребенка», 21.02.2014.- ut.uz/zdravooxranenie
3. 2014 год в Узбекистане провозглашен Годом здорового ребенка // Узбекистан, Ташкент – АН Podrobno.uz., 06.12.2013

Основная литература

4. Виленский Б. С. Осложнения инсульта: профилактика и лечение. Санкт - Петербург: изд-во "Фолиант", 2000. 128 с.
5. Зыков В.П., Комарова И.Б., Чучин М.Ю. Диагностика и лечение инсульта у детей. Учебное пособие. - Москва. 2008. – 61с.
6. Инсульт в молодом возрасте: Методические рекомендации. М. М. Одинак и др. - М.: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2001. - 63 с.
7. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В, Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. Руководство. - М.: изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. - 438 с.

Дополнительная литература

8. Андреев А.В., Михеева Н.В. Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине // Тезис доклада на IX Международной конференции «Ангиодоп-2002» - Сочи, 2002. – С. 16-30.

9. Бабкин П.С. Роды и новорожденные: Эволюционные, неврогенные и ятрогенные проблемы: монография. – Воронеж, 2004. – 248с.
10. Бадалян Л.О. Детская неврология. – Москва, 2001. - 608с.
11. Баранова Л.В. Развитие внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: клиничко-лабораторные показатели и активность NADH-зависимой метгемоглобинредуктазы // Медицинская панорама: научно-практический журнал для врачей и деловых кругов медицины. – 2005. - №2. – С. 46-48.
12. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. - Москва, 2001. - 640с.
13. Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Шокловский В.М., Асмолова Г.А. Формализованные подходы к оценке нервно-психического развития детей раннего возраста с перинатальной патологией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2003. - №6. - С. 38-41.
14. Володин Н.Н., Медведев М.И., Горбунов А.В. Компьютерная томография головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста. – Москва, 2002. – 120с.
15. Володина Н.Н. Неонатология. - Москва, 2007. – 848с.
16. Гузева В.И. Руководство по детской неврологии. - СанктПетербург, 2009. - 640 с.
17. Гусев Е. И. Проблема инсульта в России //Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение "Инсульт"). М., 2003. - №9. - С.3-7.
18. Долгих Г.Б. Венозные церебральные дистонии в структуре цереброваскулярной патологии у детей // Неврологический вестник им. В.М.Бехтерева. - 2005. – Том. XXXVII. – вып. 1-2. – С. 54-59
19. Дусчанов Ш. Б., Рахимбаева Г. С. Иммунологическая и клиническая эффективность применения инстинона при острых нарушениях мозгового кровообращения //Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 2003. - Т. 7. - №1. - С.13-16.

- 20.Евтушенко С.К., Яновская Н.В., Евтушенко О.С., Лисовский Е.В. Цитиколин как эффективный нейропротектор в лечении и реабилитации детей первого года жизни с органическими поражениями ЦНС // Медицинская неврология. – 2007. - №3. – С. 45-49.
- 21.Евтушенко С.К., Яновская Н.В., Евтушенко О.С., Лисовский Е.В. Цитиколин как эффективный нейропротектор в лечении и реабилитации детей первого года жизни с органическими поражениями ЦНС // Медицинская неврология. – 2007. - №3. – С. 45-49.
- 22.Жданов Г.Н. Клинические и иммунологические аспекты в дифференциальной диагностике, лечении и прогнозировании ишемического инсульта. Дис. ... док. мед. наук. - М., 2007. – 317 с.
- 23.Заваденко Н.Н. Ноотропные препараты в практике педиатрии и детского невролога // Методические рекомендации. – Москва, 2003. – 24с.
- 24.Заваденко Н.Н., Петрухин А.С. Диагностика и лечение когнитивных и поведенческих нарушений у детей // Методическое пособие для врачей. – Москва, 2005. – 88с.
- 25.Земсков А. М., Земсков М. А., Золодедов В.И., Притулина Ю. Г., Болотских В. И. Типовые реакции иммунной системы при различных патологических процессах //Журн. теоретической и практической медицины. - 2004. - Т. 2. - №1. - С. 6-12.
- 26.Зубарева Е.А., Улезко Е.А. Нейросонография у детей раннего возраста // Пародокс. - 2004. – С. 58-60.
- 27.Зузуля И.С., Мартынюк В.Ю., Майструк О.А. Нейропротекторы, ноотропы, нейрометаболиты в интенсивной терапии поражений нервной системы. – Киев, 2005. – 132с.
- 28.Зыков В.П. Диагностика и лечение болезней нервной системы у детей. – Москва, 2006. – 256с.
- 29.Зыков В.П., Комарова И.Б., Чучин М.Ю. Диагностика и лечение инсульта у детей. Учебное пособие. - Москва. 2008. – 61с.

- 30.Игнатьева Н.С., Вейсгейм В.М., Евсеева В.А. и другие. Ранняя диагностика тромбозов у новорожденных // Педиатрия. – 2010. - Том. 89. - №1. - С. 41-43.
- 31.Иова А.С., Любименко В.А. Тяжелые формы внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных // Медицинский академический журнал. – 2003. – Том3. - №1. – С.60-65.
- 32.Качурина Д.Р. Изменения церебральной гемодинамики при гипоксически ишемической энцефалопатии у новорожденных детей // Патология. - 2006. - № 1. - С. 48-50.
- 33.Левин О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии (справочник). Москва – 2006. – 336с.
- 34.Лильин Е.Т., Доскин В.А. Детская реабилитология: учебное пособие. – Москва, 2008. – 291с.
- 35.Лильина Е.Т. Современные технологии реабилитации в педиатрии. Коллективная монография. – Москва, 2005. – 720с.
- 36.Линьков В.В., Краснощекова Л.И. Возрастные особенности этиологических факторов церебрального инсульта у детей // Вестник новых медицинских технологий. – 2005. – Том.ХII. - №3-4. – С. 48-49.
- 37.Медведева С.Л., Герасимова М.М. Клинико-иммунологические аспекты церебрального инсульта //Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение "Инсульт"). - 2003. - №9. - С.134.
- 38.Михалев Е.В. Нарушение в системе гемостаза у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями // Российский педиатрический журнал. – 2004. - №5. – С.8-11.
- 39.Михалев Е.В., Ермоленко С.П., Филлипов Г.П. Система гемостаза у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными гнойным менингитом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. - №3. – С. 10-13.

40. Ольхова Е.Б. Суб- и эпидуральные кровоизлияния у новорожденных и детей первых месяцев жизни // Медицинская визуализация. – 2006. - №3. – С. 101-110.
41. Ольхова Е.Б. Ультразвуковая оценка массивных субарахноидальных кровоизлияний у новорожденных // Медицинская визуализация. – 2006. - №1. – С. 115-122.
42. Ормантаев К.С., Курманбеков А.Е., Макеева Г.П. и другие. Диагностика и лечение инсультов головного мозга у детей // Детская хирургия. – 2003. - №1. - С. 26-31.
43. Пальчик А.Б. Введение в неврологию развития. – СанктПетербург, 2007. - 368с.
44. Пальчик А.Б., Федорова Л.А. Неврология недоношенных детей. – Москва, 2011. -352с.
45. Прахов А. В., Егорская Л. Е. Внутрисердечное кровообращение у недоношенных новорожденных детей с тяжелым перинатальным поражением ЦНС и синдромом дыхательных расстройств // Педиатрия (Журнал имени Г.Н. Сперанского). - 2008. - №1. - С.28-31.
46. Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Методические рекомендации. /Н. В. Верещагин и др. - Москва, 2000. - 28 с.
47. Пшеничная К.И., Чистякова В.Ю. Клинические проявления геморрагического синдрома у детей, перенесших внутричерепные кровоизлияния в периоде новорожденности // Педиатрия. - 2007. - №1. - С. 52-56.
48. Пыков М.И., Ефимов М.С., Вокуева Т.И. Влияние гемодинамически значимого открытого артериального протока на показатели центральной гемодинамики и органного кровотока у недоношенных новорожденных // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2008. - №3. - С. 26-33. -

- 49.Ребенко Н.М. Клинико-иммунологические особенности у больных в остром периоде ишемического инсульта. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Новосибирск., 2004. - С. 24.
- 50.Росин Ю.А. Допплерография сосудов головного мозга у детей. – СанктПетербург, 2006. – С. 120.
- 51.Румянцев А.Г., Делягин В.М., Герберг А.М. Патология сосудов головы и шеи у детей и подростков // Современные методы диагностики и лечения патологии сосудов головы и шеи у детей: Материал Всероссийского симпозиума. – Москва, 2003. – С. 1-11.
- 52.Садыкова Г.К., Кадыровой З.А. Клинико-неврологические аспекты нарушений мозгового кровообращения у новорожденных и пути ранней реабилитации его последствий: Методические рекомендации. – Ташкент, 2011. – 31 с.
- 53.Сегменков О.Г., Иова А.С. Комплексное лечение тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных // Педиатрия. – 2008. - №1. – С.44-48.
54. Семенков О.Г. Экстракорпоральная санация спинномозговой жидкости в остром периоде внутрижелудочковых кровоизлияний тяжелой степени у недоношенных новорожденных // Эфферентная терапия. – 2005. – Том 11. - №2. – С.48-52.
- 55.Скоромец А.А. Нервные болезни. – Москва, 2007. – 445с.
- 56.Страченко А.А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга.. В 2-х частях. - Санкт-Петербургское медицинское изд-во, 2001. - Ч.1. - 328 с.
- 57.Сугак А.Б., Яцык Г.В., Дворяковский И.В., Добровольский А.Э. Применение доплерографии мозговых сосудов в неонатологии // Вопросы современной педиатрии. – 2002. - Том 1. - №1. - С. 50-54.
- 58.Федин А.И., Румянцева С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. Методические указания. - М.: изд-во "Интермедика", 2002. - 256 с.

- 59.Фейгина А.А. Клинические и нейроиммунологические аспекты эпилептических приступов постинсультного. Дис. ... канд.мед.наук. - Москва, 2008. – 125 с.
- 60.Холин А.В. Магнитно–резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы. – Санктпетербург, 2000.- 225с.
- 61.Черниховский О.Б. Динамика неврологических синдромом при внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных детей // Российский педиатрический журнал. – 2008. – С. 36-38.
- 62.Чучин М.Ю. Церебральный синус-тромбоз в детском возрасте // Педиатрия. - 2005. - №2. - С. 63-70.
- 63.Шабалов Н.П., Цвелева Ю.В. Основы перинатологии. – Москва, 2002. - 576с.
- 64.Шамансуров Ш.Ш., Саидазизова Ш.Х., Самибоева Н.Р., Халимбетов Г.С. Нейросонографические показатели у детей, перенесших ВЖК. // Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы внутренних болезней и педиатрии». – Ташкент. – 2009. – С. 208.
- 65.Шамансуров Ш.Ш., Сайфутдинова С.Р. Перивентрикулярная лейкомаляция у детей раннего возраста. – Ташкент, 2009. – 616с.
- 66.Шамансуров Ш.Ш., Студеникин В.М. Неврология раннего детства. – Ташкент, 2010. – 616с.
- 67.Шамансуров Ш.Ш., Студеникин В.М. Неврология раннего детства. – Ташкент, 2010. – 616с.
- 68.Яцык Г.В. Практическое руководство по неонатологии. – Москва, 2008. – 44с.
- 69.Abels L., Lequin M., Govaert P. Sonographic templates of newborn perforator stroke // *Pediatr Radiol.* – 2006. – 36. – p. 663–669.
- 70.Armstrong J.W., et al Prevalence and predictors of perinatal hemorragic stroke: results from the Kaiser pediatric stroke study // *Pediatrics.* - 2009. – 123 (3). – p. 823-828.

71. Bassan H., Benson C.B., Limperopoulos C., Feldman H.A., Ringer S.A., Veracruz E. et al. Ultrasonographic features and severity scoring of periventricular hemorrhagic infarction in relation to risk factors and outcome // *Pediatrics*. – 2006. – 117. – p. 2111–2118.
72. Benders M.J., Groenendaal F., Uiterwaal C.S., Nikkels P.G., Bruinse H.W., Nivelstein R.A. et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the preterm infant // *Stroke*. – 2007. – 38. – p. 1759–1765.
73. Brasseur-Daudruy M., Bordarier C., Cellier C., Eurin D. et al. Cerebral infarction in full-term newborns: MR imaging features // *J Radiologie*. - 2008. - Vol 89. – p. 1085-1093
74. Brasseur-Daudruy M., Bordarier C., Cellier C., Eurin D. et al. Cerebral infarction in full-term newborns: MR imaging features // *J Radiologie*. - 2008. - Vol 89. – p. 1085-1093
75. Chiaffoni G.P., Рюмина И.И. Клиническая оценка психомоторного статуса новорожденного (рекомендации ВОЗ) // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2003. - №3. – С. 23-27.
76. Child A.M., Cornette L. et al. Magnetic resonance and cranial ultrasound characteristics of periventricular white matter abnormalities in newborn infants // *Clin Radiol*. – 2001. - №56. - p. 647-655.
77. Cnossen M.H., van Ommen C.H., Appel I.M. Etiology and treatment of perinatal stroke; a role for prothrombotic coagulation factors? // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. - 2009. – 14 (5). – p. 311-317.
78. Cnossen M.H., van Ommen C.H., Appel I.M. Etiology and treatment of perinatal stroke; a role for prothrombotic coagulation factors? // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. - 2009. – 14 (5). – p. 311-317.
79. 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. – p. 252–256.

80. Cowan F., Rutherford M., Groenendaal F. et al. Origin and trimming of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy // *Lancet*. – 2003. – 361. – p.736-742.
81. de Laveaucoupet J., Audibert F., Guis F., Rambaud C., Suarez B., Boithias-Guerot C., Musset D. Fetal magnetic resonance imaging (MRI) of ischemic brain injury // *Prenat Diagn*. – 2001. – 21. – p. 729-736
82. de Veber G.A., MacGregor D., Curtis R., Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis // *Journal of Child Neurology*. - 2000. – 15. – p. 316–324.
83. de Veber G.A., Roach E.S., Riela A.R., Wiznitzer M. Stroke in children: recognition, treatment, and future directions // *Semin Pediatr Neurol*. - 2000. – 7. p. 309–317.
84. Dudink J., Lequin M., Weisglas-Kuperus N., Conneman N., Goudoever J.V., Govaert P. Venous subtypes of preterm periventricular haemorrhagic infarction // *Arch Dis Child Foetal Neonatal Ed*. – 2008. – 93. – p. 201–208.
85. Dudink J., Mercuri E., Al-Nakib L., Govaert P. Evolution of unilateral perinatal arterial ischemic stroke on conventional and diffusion-weighted MR imaging. // *Neuroradiol*. – 2009. – 30. – p. 998-1004.
86. Dudink J., Mercuri E., Al-Nakib L., Govaert P. Evolution of unilateral perinatal arterial ischemic stroke on conventional and diffusion-weighted MR imaging. // *Neuroradiol*. – 2009. – 30. – p. 998-1004.
87. Elizabeth A., Chalmers. Perinatal stroke – risk factors and management. // *British Journal of Haematology*. – 2005. №130. – P. 333–343.
88. Feekes J.A., Hsu S.W., Chaloupka J.C., Cassell M.D. Tertiary microvascular territories define lacunar infarcts in the basal ganglia // *Ann Neurol*. – 2005. – 58. – p. 18–30.
89. Filippi L., Palermo L., Pezzati M., Dani C., Matteini M., De Cristofaro M.T. & Rubaltelli F.F. Paradoxical embolism in a preterm infant // *Developmental Medicine and Child Neurology*. – 2004. – 46. – p. 713–716.

90. Fitzgerald K.C., Golomb M.R. Neonatal arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis associated with meningitis // *J Child Neurol.* - 2007. - 22. - p. 818–822.
91. Golomb M.R, Garg B.P, Edwards-Brown M., Williams L.S. Very early arterial ischaemic stroke in premature infants // *Pediatr Neurol.* – 2008. – 38. – p. 329–34.
92. Golomb M.R, Garg B.P, Edwards-Brown M., Williams L.S. Very early arterial ischaemic stroke in premature infants // *Pediatr Neurol.* – 2008. – 38. – p. 329–34.
93. Golomb M.R, Garg B.P, Saha C., Azzouz F., Williams L.S. The association of cerebral palsy with other disability in children with perinatal arterial ischemic stroke // *Pediatr Neurol.* – 2007. – 37. – p. 245–249.
94. Golomb M.R. The contribution of prothrombotic disorders to peri- and neonatal ischemic stroke // *Semin Thromb Hemost.* – 2003.- 29. - 415–424.
95. Golomb M.R., de Veber G.A., MacGregor D.L., Domi T., Whyte H., Stephens D., Dick P.T. Independent walking after neonatal arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis // *Journal of Child Neurology* . – 2003. – 18. - 530–536.
96. Golomb M.R., deVeber G.A., MacGregor D.L., Domi T., Whyte H., Stephens D., Dick P.T. Independent walking after neonatal arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis // *J Child Neurol* – 2003. – 18. – p. 530–536.
97. Golomb M.R., Dick P.T., MacGregor D.L., Armstrong D.C., de Veber G.A. Cranial ultrasonography has a low sensitivity for detecting arterial stroke in term neonates // *Journal of Child Neurology.* - 2003. – 18. – p. 98–103.
98. Golomb M.R., Dick P.T., MacGregor D.L., Curtis R., Sofronas M., de Veber G.A. Neonatal arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis are more commonly diagnosed in boys // *Journal of Child Neurology.* – 2004. – 19. – p. 493–497.

99. Golomb M.R., Garg B.P., Carvalho K.S., Johnson C.S., Williams L.S. Perinatal stroke and the risk of developing childhood epilepsy // *J Pediatr.* - 2007. – 151. - 409–413.
100. Golomb M.R., MacGregor D.L., Domi T., Armstrong D.C., McCrindle B.W., Mayank S., de Verber G.A. Presumed pre- or perinatal arterial ischaemic stroke: risk factors and outcomes // *Annals of Neurology.* – 2001. – 50. – p. 163–168.
101. Golomb M.R., Williams L.S., Garg B.P. Perinatal stroke in twins without co-twin demise // *Pediatr Neurol.* – 2006. – 35. – p. 75–77.
102. Govaert P., Dudink J., Visser G., Breukhoven P., Vanhatalo S., Lequin M. Top of the basilar artery embolic stroke and neonatal myoclonus // *Dev Med Child Neurol.* – 2009. – 51. – p. 324–327.
103. Greer, I. Hunt, B.J. Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues // *British Journal of Haematology.* – 2005. – 128. – p. 593–601.
104. Gunther G., Junker, R., Strater R., Schobess R., Kurnik K., Kosch A. Nowak-Gottl U. Symptomatic ischaemic stroke in full term neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors // *Stroke.* – 2000. – 31. - 2437–2441.
105. Halliday J.L., Reddihough D., Byron K., Ekert H., Ditchfield M. Hemiplegic cerebral palsy and the factor V Leiden mutation // *Journal of Medical Genetics.* - 2000. – 37. – p. 787–789.
106. Heilmann L., von Tempelhoff G.F., Pollow K. Antiphospholipid syndrome in obstetrics // *Clinical and Applied Thrombosis/ Haemostasis.* – 2003. – 9. – p. 143–150.
107. Huang A.H., Robertson R.L. Spontaneous superficial parenchymal and leptomeningeal hemorrhage in term neonates // *AJNR Am J Neuroradiol.* - 2004. – 25. – p. 469–475.
108. Humphreys P., Whiting, S., Pham B. Hemiparetic cerebral palsy: clinical pattern and imaging in prediction of outcome // *Canadian Journal of Neurological Science.* – 2000. – 27. – p. 210–219.

109. Hunt R.W., Inder T.E. Perinatal and neonatal ischaemic stroke: a review // *Thromb Res.* – 2006. – 118. – p. 39–48.
110. Johnsen S.D., Bodensteiner J.B., Lotze T.E. Frequency and nature of cerebellar injury in the extremely premature survivor with cerebral palsy // *J Child Neurol.* – 2005. – 20. – p. 60–64.
111. Kalpatthi R., Coley B.D., Rusin J.A., Blanchong C.A. Neonatal temporal lobar hemorrhage secondary to thrombosis of the vein of Labbe // *J Perinatol.* – 2005. – 25. – p. 605–607.
112. Kim H. M., Shin H.Y., Jeong H.J., An H.J., Kim N.S., Chae H.J., Kim H.R., Song H.J., Kim K.Y., Baek S.H., Cho K.H., Moon B.S., Lee Y.M. Reduced IL-2 but elevated IL-4, IL-6, and IgE serum levels in patients with cerebral infarction during the acute stage. // *J Mol Neurosci.* - 2000. - Vol 14(3). - P. 191-6.
113. Kirton A., deVeber G., Pontigon A.M., Macgregor D., Shroff M. Presumed perinatal ischaemic stroke: vascular classification predicts outcomes // *Ann Neurol.* – 2008. – 63. – p. 436–443.
114. Kraus F.T., Acheen V.I. Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: cerebral thrombi and infarcts, coagulopathies and cerebral palsy. *Obstetrics and Gynecology Survey.* – 2000. – 55. – p. 76–77.
115. Laugesaar R., Kolk A., Tomberg T., Metsvaht T., Lintrop M. Acutely and Retrospectively Diagnosed Perinatal Stroke. // *Stroke.* – 2007. – 38. – p. 2234-2240.
116. Lee J., Croen L.A., Backstrand K.H., Yoshida C.K., Henning L.H., Lindan C., Ferriero D.M., Fullerton H.J., Barkovich A.J., Wu Y.W. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant // *JAMA.* – 2005. – 293. – p. 723–729.
117. Lee J., Croen L.A., Lindan C., Nash K.B., Yoshida C.K., Ferriero D.M. et al. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study // *Ann Neurol.* – 2005. – 58. – p. 303–308.

118. Lovblad K.O., Ruoss K., Guzman R., Schroth G., Fusch C. Diffusion-weighted MRI of middle cerebral artery stroke in a newborn // *Pediatric Radiology*. – 2001. – 31. – p. 374–376.
119. Lynch J.K., Hirtz D.G., deVeber G., Nelson K.B. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke // *Pediatrics*. – 2002. – 109. – p. 16–23.
120. Lynch J.K., Nelson K.B. Epidemiology of perinatal stroke // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2001. – 13. – p. 499–505.
121. Mader I., Schoning M., Klose U., Kuker W. Neonatal cerebral infarction diagnosed by diffusion-weighted MRI: pseudonormalisation occurs early // *Stroke*. - 2002. – 33. – p. 1142–1145.
122. Malinger G., Lerman-Sagie T., Watemberg N., Rotmensch S., Lev D., Glezerman M. A normal second-trimester ultrasound does not exclude intracranial structural pathology - *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2002. - 20. – p. 51–56.
123. Mari G., Detti L., Oz U., Zimmerman R., Duerig P., Stefos T. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. - *Obstet Gynecol*. – 2002. – 99. – p. 589–593.
124. Mercuri E., Cowan F., Gupte G., Manning R., Laffan M., Rutherford M., Edwards D., Dubowitz L., Roberts I. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction // *Pediatrics*. – 2001. – 107. - p. 1400– 1404.
125. Nelson K.B. The epidemiology of cerebral palsy in term infants // *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. – 2002. – 8. – p. 146–150.
126. Nelson K.B., Lynch J.K. Stroke in newborn infants // *Lancet Neurol*. - 2002. – 3. – p. 150–158.
127. Ozduman K., Pober B.R., Barnes P., Copel J.A., Ogle E.A., Duncan C.C., Ment L.R. Fetal stroke // *Pediatr Neurol*. – 2004. – 30. - p. 151–162.
128. Rafay M.F., Cortez M.A., de Veber G.A. et al. Predictive value of clinical and EEG features in the diagnosis of stroke and hypoxic ischemic

- encephalopathy in neonates with seizures // *Stroke*. – 2009. – 40. – p. 2402 - 2405.
129. Raju T.N.K., Nelson K.B., Ferriero D., Lynch J. NICHD-NINDS Perinatal Stroke Workshop Participants. Ischaemic 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 // *Pediatrics*. - 2007. – 120. – p. 609–616.
130. Ramaswamy V., Miller S.P., Barkovich A.J., Partridge J.C., Ferriero D.M. Perinatal stroke in term infants with neonatal encephalopathy // *Neurology* 2004. – 62. – p. 2088–2091.
131. Sandberg D.I., Lamberti-Pasculli M., Drake J.M., Humphreys R.P., Rutka J.T. Spontaneous intraparenchymal haemorrhage in full-term neonates // *Neurosurgery*. – 2001. – 48. – p. 1042–1049.
132. Simchen M.J., Goldstein G., Lubetsky A. et al. Factor v Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke // *Stroke*. – 2009. – 40. – p. 65-69.
133. Simchen M.J., Goldstein G., Lubetsky A. et al. Factor v Leiden and antiphospholipid antibodies in either mothers or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke // *Stroke*. – 2009. – 40. – p. 65-69.
134. Sreenan C., Bhargava R., Robertson C.M. Cerebral infarction in the term newborn: clinical presentation and long-term outcome // *J Pediatr*. – 2000. – 137. – p. 351–355.
135. Strigini F.A., Cioni G., Canapicchi R., Nardini V., Capriello P., Carmignani A. Fetal intracranial hemorrhage: is minor maternal trauma a possible pathogenetic factor? // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2001. – 18. - p. 335–342.
136. Takanashi J., Barkovich A.J., Ferriero D.M., Suzuki H., Kohno Y. Widening spectrum of congenital hemiplegia: periventricular venous infarction in term neonates // *Neurology*. – 2003. – 61. – p. 531–533.

137. Volpe J.J. Neurology of newborn, 4th Edition // Philadelphia Saunders. – 2001. – 911p.
138. Wy W.Y., Lynch J.K., Nelson K.B. Perinatal arterial strok: Understanding Vechanisms and outcomes // Semin nevrol.- 2005. – 25(4). – p. 424-434.