

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных

А.П. Скоромец, Г.Д. Смолко, С.А. Дамбинова, Ю.В. Ветчинкина, Г.П. Правдухина, М.В. Шумилина
Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова МЗРФ

Резюме. В статье представлены результаты наблюдений 45 новорожденных в возрасте от 0 до 28 дней - девочек было 27, мальчиков - 18. При тяжелой асфиксии доношенных новорожденных в 97% случаев отмечается судорожный синдром, и у всех - угнетение сознания до уровня комы. Зрачковые фотореакции у 80% пациентов отсутствуют. Выявляется корреляция клинических исходов у пациентов с тяжелой асфиксией после проведения процедуры управляемой умеренной гипотермии и баллом по шкале Апгар на 5 и 10 минутах ($p=0,013$; $p=0,04$). Тяжелая гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) новорожденных развивается достоверно чаще ($p=0,002$) у первородящих. У пациентов с клинически тяжелой ГИЭ использование управляемой умеренной гипотермии достоверно снижает риск развития выраженного отека головного мозга по данным НСГ в первые 5 суток жизни (8%), по сравнению с данными литературы (40-55%).

Ключевые слова: новорожденные, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, риск развития, управляемая умеренная гипотермия.

Сосудистые поражения головного мозга, особенно ишемического типа, у взрослых в литературе освещены достаточно подробно [16, 26-30]. Значительно меньше данных имеется по такой патологии у детей. Вместе с тем перинатальная асфиксия является одной из наиболее значимых причин смертности и инвалидности среди новорожденных. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) характеризуется клиническими и лабораторными показателями, доказывающими острое или подострое повреждение вещества головного мозга в результате асфиксии/гипоксии. ГИЭ является результатом малого поступления кислорода в головной мозг. Это может быть результатом недостатка кислорода в крови (гипоксия) или сниженного поступления крови в головной мозг (ишемия). Вместе или по отдельности, гипоксия и ишемия могут возникать в перинатальный период как результат асфиксии.

В XX веке считали, что причина перинатального поражения головного мозга это интранатальная асфиксия (т.е. в момент рождения ребенка). В последние десятилетия взгляд на этот вопрос изменился благодаря многим исследованиям, которые показали, что около 70-90% церебрального паралича не связаны с интранатальным периодом, и у большинства детей отмечены эпизоды асфиксии/гипоксии еще до рождения (MacLennan, 1999). У здорового плода имеются аэробные и анаэробные пути выхода из транзиторной или легкой гипоксии. Защита пло-

да от гипоксии зависит от типа и тяжести повреждения, зрелости плода и общего состояния организма. При средне выраженной гипоксии кровотоков перераспределяется в ключевые органы, а внутри головного мозга кровотоков также перераспределяется, поступая в первую очередь в структуры, необходимые для автономной регуляции (ствол мозга). Способность к централизации кровотока зависит от срока гестации. При внезапно наступившей тяжелой асфиксии адаптация происходит по тем же механизмам, но более стремительно. Продолжающаяся тяжелая асфиксия приводит к истощению адаптационных механизмов и прогрессии гипотензии и гипоперфузии, таким образом поступление кислорода снижается. Наиболее чувствительные структуры к гипоксии это глубокое серое вещество (скорлупа, вентролатеральная часть таламуса, гиппокамп, латеральное колленчатое тело), перироландическая область коры. Эти зоны содержат наибольшую концентрацию NMDA-рецепторов и достаточно хорошо миелинизированы.

По разным данным, частота встречаемости ГИЭ является от 1 до 8 случаев на 1000 новорожденных [4, 10-13, 15, 35].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением было 45 новорожденных в возрасте от 0 до 28 дней (неонатальный период). Девочек было 27, мальчиков 18. По шкале Апгар они имели от 4 до 6 баллов. Были применены следующие методики исследования:

- рутинная ЭЭГ,
- амплитудно-интегрированная ЭЭГ (аЭЭГ),
- нейросонография (НСГ),
- КТ головного мозга,
- МРТ головного мозга,
- ПЭТ.

Результаты и их обсуждение

По данным литературы, у детей, которые пережили перинатальную асфиксию, могут развиваться неврологические осложнения, такие как детский церебральный паралич, умственная отсталость, эпилепсия, проблемы в обучении и другое. Частота долгосрочных неврологических осложнений зависит от тяжести ГИЭ. Более чем у 80% детей с тяжелой ГИЭ возникают серьезные неврологические осложнения, 10-20% – средней тяжести, и только единицы будут без значимых осложнений. Со средне тяжелой ГИЭ 30-50% детей будут с тяжелым неврологическим дефицитом, у 10-20% детей развиваются минимальные неврологические осложнения. Дети с легкой ГИЭ обычно полностью поправляются [15].

В настоящее время четких критериев для определения ГИЭ не существует. Для определения острой асфиксии (интранатальной) существуют критерии, предложенные Американской коллегией акушеров и гинекологов (4 обязательных критерия):

1. Метаболический ацидоз (пуповинная кровь ребенка, взятая при рождении), $pH < 7$ и основной дефицит = 12 ммоль/л.
2. Ранние неврологические осложнения у детей, рожденных в срок 34 недели и более.
3. Церебральный паралич (спастическая квадриплегия или дискинетический вариант).
4. Исключение другой патологии: травма, нарушения свертывающей системы крови, инфекция, генетические заболевания.

Дополнительные критерии:

1. Событие гипоксии перед или во время родов.
2. Внезапная и продолжающаяся брадикардия или отсутствие вариабельности ритма плода при продолжающейся гипоксии или последующее снижение, обычно после гипоксического события, если паттерн до этого был нормальным.
3. Балл по шкале Апгар 0-3 более 5 минут.
4. При ранней нейровизуализации (первые 48 часов) выявляется острая неочаговая (диффузная) патология головного мозга.

Однако, как уже было сказано выше, острая интранатальная гипоксия не является значимой причиной ГИЭ. Поэтому в постановке диагноза по-прежнему остаются важными клинические данные, выявление факторов риска и использование дополнительных методик обследования.

В настоящее время для определения тяжести ГИЭ и для попытки определения дальнейшего прогноза в клинической практике использовали все выше пере-

численные электронейрофизиологические и нейровизуализационные методики.

Рутинная ЭЭГ в большинстве случаев для определения тяжести ГИЭ оказывается бесполезной. Исключением является наличие паттерна «вспышка-угнетение», низковольтажной ЭЭГ и изолинии в записи, что является плохим прогностическим показателем. Тем не менее данный вид исследования не всегда возможно провести в условиях реанимационного отделения, также требуется наличие специалиста для корректной интерпретации ЭЭГ.

аЭЭГ – метод основан на фильтрации и компрессии (сжатия) ЭЭГ, что позволяет регистрировать изменения и отклонения фоновой активности за длительный период. Запись, сделанная в первые часы после рождения, может помочь в диагностике тяжести ГИЭ. Тогда как нормальная аЭЭГ не обязательно значит, что головной мозг не пострадал, выраженные или умеренные изменения на аЭЭГ могут указывать на тяжелую или среднетяжелую ГИЭ. Также аЭЭГ эффективна для мониторинга эпилептиформной активности и судорог.

Патологические паттерны ЭЭГ:

а) прерывистый фоновый паттерн, при котором нижний край меньше 5 мкВ, а верхний не поднимается выше 10 мкВ;

б) паттерн «вспышка-подавление» с фоновой активностью с минимальной амплитудой (0-2 мкВ) и периодическими вспышками высоковольтажной активности (более 25 мкВ);

в) постоянный низковольтажный паттерн (фоновая активность около или ниже 5 мкВ);

г) паттерн изолинии (кортикальная активность не регистрируется).

Преимущества аЭЭГ перед рутинной ЭЭГ очевидны. Наряду с неинвазивностью, диагностической и прогностической ценностью, незыблемым достоинством методики является именно простота, как в записи (всего три электрода и цифровой дисплей), так и интерпретации.

Нейросонография. НСГ не всегда является хорошим методом для выявления изменений у доношенных детей с ГИЭ (чувствительность метода – около 50%). Гиперэхогенные изменения визуализируются в основном в тяжелых случаях. У недоношенных детей НСГ обладает большей чувствительностью, и становится возможным выявление перивентрикулярной лейкомаляции и интравентрикулярных-перивентрикулярных кровоизлияний. Вместе с тем не всегда возможно предсказать прогноз, только при тяжелых изменениях на НСГ прогноз неблагоприятный.

Однако простота использования, относительная небольшая цена исследования и возможность повторения исследований с оценкой динамики делает НСГ одним из самых распространенных инструментальных методов диагностики при ГИЭ.

КТ головного мозга. Более чувствительный способ выявления постгипоксических изменений в

веществе головного мозга. В условиях реанимации (как и проведение МРТ головного мозга) не всегда осуществимо.

МРТ головного мозга. Является наиболее чувствительным способом выявления структурных аномалий при ГИЭ и обладает большей прогностической ценностью. Нередко в условиях реанимации может быть не выполнено. Является также более дорогим методом обследования из представленных выше.

В условиях современной реальности, когда важен каждый час и от выявленных прогностических факторов может зависеть выбор дальнейшей нейропротекторной терапии, все более важно становится уточнение тяжести поражения при ГИЭ в наиболее кратчайшие сроки. Одним из перспективных направлений терапии при тяжелой асфиксии в настоящее время считается управляемая гипотермия головного мозга. Наиболее подходящим становится определение биомаркера крови тяжести поражения головного мозга. Быстрота, доступность и корреляция с тяжестью ГИЭ - необходимые параметры для потенциального биомаркера.

Для определения группы риска плохого прогноза при ГИЭ пытаются использовать различные биомаркеры (например, белок S100, сывороточный интерлейкин-6, сывороточный интерлейкин-8, нейрон-специфическая энолаза ликвора, интерлейкин-1b ликвора, активин А, адреномедуллин и др.). Следует заметить, что многие из них могут повышаться и при других патологических состояниях (т.е. не являются специфичными). Например, при центральной и периферической гипоперфузии (что наблюдается достаточно часто при восстановлении при ГИЭ), перинатальной инфекции/воспалении, родовой травме, медикаментозной терапии матери (анестезия, глюкокортикоиды). Источником нейромаркеров является не только сам плод, но и пуповина и плацента.

Выводы

1. При тяжелой асфиксии доношенных новорожденных в 97% случаев отмечается судорожный синдром, и у всех – угнетение сознания до уровня комы. Зрачковые фотореакции у 80% пациентов отсутствуют. Выявляется корреляция клинических исходов у пациентов с тяжелой асфиксией после проведения процедуры управляемой умеренной гипотермии и баллом по шкале Апгар на 5 и 10 минутах ($p=0,013$; $p=0,04$). Управляемая умеренная гипотермия, проведенная в первые 72 часа, при тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии (по шкале Н. В. Sarnat и М. S. Sarnat) уменьшает смертность в неонатальный период до 5% по сравнению с данными литературы (25-40%).
2. Тяжелая гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных развивается достоверно чаще ($p=0,002$) у первородящих. Не выявлено достоверной корреляции между особенностями бе-

ременности и родов и тяжестью исходов гипоксически-ишемической энцефалопатии к концу 1 месяца жизни.

3. Отсутствует достоверная корреляция между паттернами фоновой активности аЭЭГ, выполненной при поступлении (до проведения управляемой умеренной гипотермией), и неврологическим статусом ребенка к концу 1 месяца ($p=0,06$). Достоверным предиктором тяжести клинических исходов гипоксически-ишемической энцефалопатии к концу 1 месяца жизни являются данные паттернов фоновой активности аЭЭГ, выполненной в 1 сутки и на 3-5 сутки жизни ребенка ($p<0,0001$, $p=0,008$).
4. У всех младенцев после перенесенной асфиксии в родах выявлено повышение уровня содержания нейромаркеров в крови (аутоантитела к NMDA-рецепторам, аутоантитела к GluR1-рецепторам, аутоантитела к белку S100). Однако достоверная корреляция с клинической тяжестью гипоксически-ишемической энцефалопатии выявлена только для аутоантител к NMDA-рецепторам ($p=0,0001$). Выявлена корреляция титра аутоантител к NMDA-рецепторам и выраженностью ацидоза в первые часы после асфиксии (при более низком значении pH [$p=0,0075$; $R_2=0,21$] и BE [$p=0,022$; $R_2=0,15$] отмечается более высокий уровень антител к NMDA-рецепторам).
5. У пациентов с клинически тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией использование управляемой умеренной гипотермии достоверно снижает риск развития выраженного отека головного мозга по данным НСГ в первые 5 суток жизни (8%) по сравнению с данными литературы (40-55%).

Список использованной литературы

1. Авдюшенко С.А. Влияние цитомедина кортексина, обладающего антигипоксической активностью, на нейрональную активность. Материалы Рос. научн. конф. «Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы». - СПб.: Би., 1994. - С.227.
2. Гранстрем О.К. Кортексин (нейропротекция на молекулярном уровне). Нейроиммунология. - 2010. - Т.34, №1-2. - С. 125-129.
3. Гранстрем О.К. Последние новости о кортексине (нейропротекция на молекулярном уровне. - М.: Terra Medica Nova. - 2008. - №5. - С.1-4.
4. Гусев Е.И. Эпидемиология инсульта в России. Consilium medicum. - М. - 2003. - Т.5, №5. - С. 7-11.
5. Давалос А., Кастильо Х., Альварес-Сабин Х. и др. Пероральное применение цитиколина при остром ишемическом инсульте. Анализ объединенных данных участников клинических исследований. Stroke. - 2002. - т.33. - Р. 2850-57.
6. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Валитова Г.Г. Лечение церебрального инсульта с применением нейропротекции на догоспитальном этапе. - Вестник Российской воен.-мед. акад. - 2008. Т.22, №2. - С. 51-56.
7. Нургузаев Е.С. Применение кортексина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средней тяжести. Журнал неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2009. - Т.109, в.7. - С. 66-69.
8. Правдухина Г.П., Скоромец А.П., Голочалов С.А. Влияние

- кортексина на динамику неврологических и нейроиммунологических изменений у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС // Бюллетень сибирской медицины. - 2008. - Прил. 2. - С. 125-128.
9. Сейвер Дж.Л., Вилтердинк Дж. Применение предшественников холина при остром и подостром инсульте: перекрестный анализ данных. *Stroke*. 2002, t. 33. - p. 353-380
 10. Скоромец А.А. под ред. Соматоневрология. Руководство для врачей. - Санкт-Петербург.: СпецЛит. 2009. - 655 с.
 11. Скоромец А.А., Дьяконов М.М. под редакцией. Кортексин – пятилетний опыт отечественной неврологии. Сборник научных статей. СПб.: Наука. - 2005. - 210 с.
 12. Скоромец А.А., Дьяконов М.М. под редакцией. Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Сборник научных статей. СПб.: Наука. - 2007. - 200 с.
 13. Скоромец А.А. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта Журнал неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2008. - Т.108, в.2. - С. 32-38.
 14. Скоромец А.П., Шумилина М.В., Гараев В.Р., Горелик Ю.В., Мостовой А.В., Любименко В.А., Шабалов Н.П., Каган А.В. Новые возможности терапии детей, родившихся в состоянии асфиксии, и предикторы их неврологического исхода // Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2012. - №1 (31) . - С. 79-83
 15. Скоромец А.П., Шумилина М.В., Ветчинкина Ю.В., Правдухина Г.П. Новые подходы в диагностике гипоксически-ишемической энцефалопатии // Педиатр. - 2011. - Т. 2, №3. - С. 35-42.
 16. Скоромец В.И. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в Российской Федерации. В матер. Всерос. Научно-практ. Конф. «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями». Реал Тайм. - М., 2011. - С. 13-33.
 17. Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н., Чифранова Ж.Ю. и др. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2012. - Т.37, №1. - С. 238-244.
 18. Кадыков, Л.С. Манвелов, Н.В. Шахпаронова. - М., Геотар-Мед, 2006. - 224 с.
 19. Танащян М.М. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями В кн.: Неотложные состояния в неврологии. М. - 2009. - С. 168-171.
 20. Танащян М.М., Бархатова Д.Ю., Глотова Н.А., Коновалов Р.Н., Федин П.А., Гурьев М.Н., Кетлинская О.С. Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2011. - №3, 35. - С. 181-187.
 21. Шахпаронова, Н.В. Кадыков А.С. Нейрометаболическая терапия больных с заболеваниями нервной системы. Возможности применения актовегина / Рус. мед. журн., 2008. - Т. 16, № 26. - С. 1722-1725.
 22. Яхно, Н.Н. Когнитивные нарушения в неврологической практике. Невролог, журн., 2006 - Т. 11, прилож. - С. 4-12.
 23. Яхно, Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии. Журн. неврологии и психиатрии. - 2005, № 2. - С. 13-17.
 24. Урач С., Харнетт К. Дозозависимое торможение развития инсульта при применении цитиколина: данные о нейропротективном действии при инсульте. *Stroke*. 2002 - Т. 33 - С. 354-380.
 25. Фиораванти М., Янаги М. Применение цитидин-дифосфохолина (ЦДФ-холина) для лечения нарушений умственной деятельности и поведения у пожилых больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения. В кн.: Кохрановская база данных систематических обзоров. - 2005. Вып. 2. - С. 37-45.
 26. Adams H. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial // *Stroke*. - 1993. - Vol. 24, № 1. - P. 35-40.
 27. Adams H., Adams R., Del Zoppo G., Goldstein L. B. In.: *Stroke*. - 2005. - Vol. 36. - P. 916-920.
 28. Bonita R., Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after Stroke // *Stroke*. - 1988. - Vol. 19 (12). - P. 1497-1500.
 29. Brott T.G. Measurement of acute cerebral infarction: a clinical examination scale // *Stroke*. - 1998. - Vol. 29. - P. 964-970.
 30. Collen F.M. Therivermead mobility index: A further development of the rivermead motor assessment/ *International disability studies*. - 1991. - Vol. 13. - P. 50-54.
 31. Hoyer S., Betz K. Elimination of the delayed postischemic energy deficit in cerebral cortex and hippocampus of aged rats with a dried, deproteinized blood extract (Astovegin) // *Arch. gerontol. geriatr*. - 1989. Vol. 9, - P. 181-192.
 32. Ihl R. The impact of drugs against dementia on cognition in aging and mild cognitive impairment // *Pharmacopsychiatry*. - 2003. - Vol. 36. - Suppl. 1. - P. 38-43.
 33. Mahoney F.I, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel index // *Maryland state medical journal*. - 1965. - Vol. 14. - P. 56-61.
 34. Skoromets A.A., Dyakonov M.M. Cortexin. Five years in neurological practice in Russia. St.-Petersburg, Russia.: "Nauka". - 2007. - 211 p.
 35. del Zoppo G.J. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. - 2009. - Vol. 40. - P. 2945.

Надійшла до редакції 21.08.2014