

Особенности неврологического статуса у новорожденных с интранатальной асфиксией после терапевтической гипотермии

Н.С.Разиноква, А.В.Сережкина, О.Г.Бец,
Т.А.Миненкова, И.Г.Хмелевская, С.Г.Боева
ФГБОУ ВО «Курский государственный
медицинский университет» МЗ РФ, Курск

В данной работе представлены результаты исследования, выполненного на основании данных клинического обследования новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию, с диагнозом церебральная ишемия 2–3 степени. В исследовании участвовали 30 новорожденных, для лечения которых была проведена умеренная системная контролируемая лечебная гипотермия. Гипотермия оказывает выраженный нейропротективный эффект. В настоящий момент она рассматривается как основной физический способ нейропротекторной защиты головного мозга. У каждого новорожденного проводилась оценка неврологического статуса до и после лечения. Затем все полученные данные были проанализированы и получены следующие выводы: по всем исследуемым показателям отмечается положительная динамика состояния новорожденных. Клинически это проявляется улучшением общего состояния и двигательной активности по 4 показателям из 6 у всех детей, восстановлением функции черепных нервов, оживлением рефлексов новорожденных к 20-му дню жизни.

Ключевые слова: неврологический статус, интранатальная асфиксия, церебральная ишемия, новорожденные, терапевтическая гипотермия.

Features of the Neurological Status in Newborns with Intranatal Asphyxia after Therapeutic Hypothermia

N.S.Razinkova, A.V.Serezhkina, O.G.Betz,
T.A.Minenkova, I.G.Khmelevskaya, S.G.Boeva
Kursk State Medical University of the Ministry
of Health of the Russian Federation, Kursk

This paper presents the results of a study based on data from a clinical examination of newborns who underwent intranatal asphyxia with a diagnosis of moderate to severe cerebral ischemia. The study involved 30

newborns, who were treated with moderate systemic controlled therapeutic hypothermia. Hypothermia has a pronounced neuroprotective effect. At the moment, it is considered as the main physical method of neuroprotection of the brain. Neurological status of all newborns was assessed before and after treatment. All the data obtained were analyzed and the conclusion, that there was a positive dynamic of the newborns' condition according to all the studied indicators, was reached. Clinically it manifested by an improvement in general condition and physical activity by 4 indicators in 6 newborns out all the patients, restoration of cranial nerve function, and revitalization of newborn reflexes by the 20th day of life.

Keywords: neurological status, intrapartum asphyxia, cerebral ischemia, newborns, therapeutic hypothermia.

Несмотря на то что показатель младенческой смертности в России снизился, достигнув в 2018 г. 6,2 на 1000 рождений [1], к основным причинам смертности новорожденных, по-прежнему, относят ряд причин, среди которых выделяют асфиксию и поражения ЦНС. [2]. Современные технологии лечения позволяют значительно снизить показатели смертности среди детей, перенесших тяжелую интранатальную асфиксию. В связи с этим все большую актуальность представляет разработка мероприятий, направленных на предупреждение инвалидизации детей, выживших после тяжелой или умеренной асфиксии. Одной из перспективных методик, позволяющих снизить неблагоприятные последствия поражения центральной нервной системы, является терапевтическая гипотермия, которая признана наиболее эффективным и безопасным методом нейропротекции у детей, перенесших тяжелую асфиксию при рождении. В современной медицине существует множество способов диагностики тяжелых поражений ЦНС, однако наиболее консервативным и первоочередным является клиническое объективное обследование пациента. Следует обращать внимание на симметричность конечностей, форму и размеры черепа, цвет кожи. При обследовании детей важно дать оценку врожденным рефлекторным реакциям. Когда они появились и как выражены, так как эти реакции характеризуют развитие и состояние ребенка. В случае отклонений от нормы при установлении неврологического статуса у ребенка его могут направить для дальнейшего обследования.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, развивающаяся вследствие перенесенной интранатальной асфиксии, – одна из актуальных проблем неонатологии и педиатрии. Ввиду церебральных поражений возрастает риск развития тяжелых неврологических нарушений вплоть до летального исхода.

В патогенезе гипоксически-ишемической энцефалопатии выделяют фазы первичного и вторичного повреждения нервной ткани. Первичное повреждение развивается в момент воздействия асфиксии и характеризуется необратимой гибелью клеток головного мозга, объем которой зависит от глубины и длительности гипоксии. Вторичное повреждение активизируется в фазу реоксигенации – реперфузии спустя 2–12 ч после первичного повреждения. Вторичное повреждение вызывается активизацией ряда патогенетических механизмов: глутаматного и кальциевого стресса, свободнорадикального повреждения, асептического воспалительного процесса, активацией апоптоза, приводящих к увеличению объема нейронального повреждения и

Таблица 1. Показатели общего состояния и двигательной активности						
Показатель	Возраст, день					
	0	2	3	7	10	20
Сознание:						
очень тяжелое	100	100	67	27	3	–
средней степени тяжести с положительной динамикой	–	–	33	73	97	100
Двигательная активность:						
норма	–	7	40	73	93	100
угнетена	100	93	60	27	7	–
Мышечный тонус:						
гипотонус	93	93	77	57	6	3
гипертонус	7	7	23	43	94	97
Мышечная сила:						
снижена	100	100	87	47	33	23
норма	–	–	13	53	67	77
Рефлексы верхних конечностей:						
норма	90	90	93	93	100	100
не вызываются	10	10	7	7	–	–
Рефлексы нижних конечностей:						
норма	93	93	93	97	100	100
не вызываются	7	7	7	73	–	–

Таблица 2. Показатели функции черепно-мозговых нервов						
Показатель	Возраст, день					
	0	2	3	7	10	20
Зрительное сосредоточение:						
сохранено	23	33	53	77	87	100
отсутствует	77	67	47	23	13	–
Реакция зрачков на свет:						
сохранена	37	60	77	100	100	100
отсутствует	63	40	23	–	–	–
Зрачки:						
симметричные	100	100	100	100	100	100
несимметричные	–	–	–	–	–	–
Роговичный рефлекс:						
сохранен	100	100	100	100	100	100
отсутствует	–	–	–	–	–	–
Симметричность кожных складок лица:						
сохранена	97	100	100	100	100	100
отсутствует	3	–	–	–	–	–
Слух:						
норма	13	20	23	33	47	93
исследование затруднено	87	80	77	67	53	7
Рефлекс глотания:						
сохранен	13	23	30	40	57	100
снижен	87	77	70	60	47	–

ухудшению прогноза для жизни и здоровья [3]. В настоящее время в мировой практике не известен ни один лекарственный препарат, нейропротективные свойства которого могли бы существенно уменьшить повреждающее действие указанных патогенетических механизмов [3, 4] Одной из наиболее перспективных, а главное эффективных и безопасных методик, стал метод терапевтической гипотермии.

Цель исследования – анализ показателей неврологического статуса в динамике до и после проведения лечебной гипотермии, а также определение его особенностей.

В ходе проведенной работы были обследованы 30 новорожденных со сроком гестации более 36 нед. с диагнозом церебральной ишемии 2–3 степени, перенесших интранатальную асфиксию, до и после проведения терапевтической гипотермии за период 2015–2018 гг. Исследования неврологического статуса проводились после рождения ребенка перед проведением лечения и на 2-е, 3-и, 7-, 10-, 14- и 20-е сутки после проведенного лечения. Оценивались следующие показатели неврологического статуса: сознание, оценка функции черепных нервов, двигательная активность, мышечный тонус, мышечная сила, рефлексы верхних и нижних конечностей, рефлексы ново-

Таблица 3. Оценка рефлексов новорожденных						
Рефлекс	Возраст, день					
	0	2	3	7	10	20
Сосательный:						
+	-	-	23	73	90	100
-	100	100	77	27	10	-
Поисковый:						
+	-	-	47	93	97	100
-	-	-	53	7	3	-
Хоботковый:						
+	20	17	70	93	100	100
-	80	83	30	7	-	-
Бабкина:						
+	10	13	63	90	97	100
-	90	87	37	10	3	-
Робинсона:						
+	13	6	33	77	87	97
-	87	94	67	23	13	3
Моро:						
+	10	13	43	97	100	100
-	90	87	57	3	-	-
Хватательный:						
+	20	20	70	97	97	100
-	80	80	30	3	3	-
Опоры:						
+	-	-	-	50	70	87
-	-	-	-	50	30	13
Автоматической ходьбы:						
+	-	-	-	73	87	90
-	-	-	-	27	13	10
Ползания:						
+	-	-	-	77	84	97
-	-	-	-	23	16	3
Защитный:						
+	-	-	-	100	100	100
-	-	-	-	-	-	-

рожденных: сосательный, поисковый, хоботковый, Бабкина, Робинсона, Моро, хватательный, опоры, автоматической ходьбы и ползания.

В течение первых двух часов после рождения новорожденные с выявленными показаниями к проведению процедуры (критерии групп А, В, С) начинали получать в качестве лечения системную умеренную терапевтическую гипотермию, т.е. контролируемое индуцируемое снижение центральной температуры тела до 33,5°C в течение 72 ч. Существует всего два метода проведения гипотермии: инвазивный и неинвазивный. В данном исследовании использованы результаты ЭЭГ после терапевтической гипотермии неинвазивным методом. Терапия проводилась с помощью аппарата, состоящего из блока системы охлаждения–согревания на водной основе и теплообменного одеяла. Вода циркулирует через специальное теплообменное одеяло. Для снижения температуры с оптимальной скоростью необходимо покрыть теплообменными одеялами не менее 70% площади поверхности тела.

Концепция мягкой гипотермии (поддержание температуры тела в пределах 34°C) заключается в понижении метаболизма, что положительно сказывается на устойчивости мозга к вторичным реперфузионным повреждениям. Доказано, что гипотермия способствует снижению метаболических потребностей [5, 6], уменьшению вторичного энергодефицита, блокированию высвобождения глутамата [7], блокиро-

ванию синтеза свободнорадикальных частиц [8], ингибированию воспаления [9] и апоптоза [3, 10].

Обязательное мероприятие перед началом лечения – определение показаний и противопоказаний с заполнением соответствующей документации. Показаниями к проведению гипотермии являются клинические, лабораторные и инструментальные признаки тяжелой интранатальной асфиксии. Любой из трех признаков: оценка состояния новорожденного по шкале Апгар не более 4 баллов на 5-й минуте жизни и не более 5 – на 10-й; необходимость в продолжении реанимационных мероприятий в возрасте 10 мин жизни; тяжелый лактатацидоз – рН ≤7,0, дефицит оснований – ВЕ ниже 16 ммоль/л, лактат ≥10 ммоль/л; патологическая неврологическая симптоматика, указывающая на умеренную или тяжелую энцефалопатию, проявляющаяся либо глубоким угнетением безусловно-рефлекторной деятельности (гипотония, ступор, кома), либо судорогами; показания амплитудно-интегрированной энцефалограммы (аЭЭГ), сохраняющиеся в течение 20 мин, указывающие либо на умеренные или резко выраженные патологические изменения биоэлектрической активности судорожных паттернов [11]. На проведение гипотермии обязательно должно быть получено информированное согласие родителей [11, 12].

Противопоказания к гипотермии: гестационный возраст менее 36 нед., масса тела ≤1800 г, внутричерепные гемorragии, повреждение мягких тканей го-

ловы или переломы костей свода черепа, атрезия ануса или множественные пороки развития, возраст старше 6 ч [11].

Учитывая, что после первичного гипоксически-ишемического эпизода при рождении существует «светлый» промежуток, равный 6–15 ч, после которого прогрессирует вторичное повреждение головного мозга, выделяют так называемое «терапевтическое окно», в течение которого должна быть начата гипотермия, но чем раньше, тем лучше [13].

После окончания терапевтической гипотермии проводилось согревание с повышением центральной температуры не более 0,5°C в час до ректальной температуры 37°C. При удовлетворительном состоянии ребенка длительность фазы согревания составляет в среднем 7–9 ч.

Осмотр ребенка проводился в спокойной обстановке, исключая отвлекающие факторы. Обследование осуществляют через 1,5–2 ч после кормления при температуре 25–27°C. Неврологическое обследование ребенка должно быть динамичным и строиться с учетом эволюции основных функций, поэтому проводилось в указанные выше сроки.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования выявлено, что уже к двенадцатому дню жизни ребенка наблюдается положительная динамика после проведенного лечения, общее состояние значительно улучшается. У детей с церебральной ишемией 2–3 степени до лечения наблюдалось снижение мышечного тонуса вплоть до атонии, гипорефлексия, снижение силы мышц и двигательной активности. Однако уже на 3-и сутки после рождения, соответственно и лечения, во всех исследуемых случаях клиническая картина изменилась: общее состояние улучшилось, восстановлены мышечный тонус, сила и спонтанная двигательная активность. Все рефлексы новорожденных положительны.

Более наглядно результаты исследования представлены в таблицах. В табл. 1 отражена положительная динамика общего состояния новорожденных и двигательной активности. Уже на третьи сутки 33% детей имели состояние средней степени тяжести, восстановление мышечного тонуса в 77% случаев и мышечной силы в 13%. Двигательная активность восстанавливалась на вторые сутки после лечения.

В табл. 2 представлены результаты исследования функции черепно-мозговых нервов. По данным исследования, можно сказать, что на вторые сутки произошло восстановление функции всех анализаторов на 7 и более процентов.

В табл. 3 представлены результаты оценки рефлексов новорожденных, по которым видно, что 9 из 13 рефлексов восстановились в 100% случаев к двенадцатому дню жизни детей после проведенного лечения, а положительная динамика восстановления отмечается уже со вторых суток.

Таким образом, при оценке общего состояния и

двигательной активности 4 из 6 критериев (67%) имеют 100% эффективность, при анализе функции черепно-мозговых нервов 6 из 7 критериев (86%) имеют 100% результат, и 9 из 13 рефлексов новорожденных были полностью восстановлены.

По всем исследуемым показателям отмечается положительная динамика состояния новорожденных с гипоксически-ишемическими поражениями после проведения терапевтической гипотермии. Данный метод лечения способствует быстрому восстановлению, улучшению соматического состояния и неврологического развития ребенка.

Литература/References

1. <https://rosinfostat.ru/smertnost/>
2. https://www.gov.spb.ru/gov/terr/reg_viborg/news/157540/
3. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Неонатальная терапевтическая гипотермия: как она работает? Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 1. – С. 49–54. / Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigor'ev E.V. Neonatal'naya terapevticheskaya gipotermiya: kak ona rabotat? Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2016; 1: 49–54. [in Russian]
4. Volpe J.J. Neurology of Newborn 5th ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 2008; 1120.
5. Bruno V.M., Goldberg M.P., Dugan L.L., et al. Neuroprotective effect of hypothermia in cortical cultures exposed to oxygen-glucose deprivation or excitatory amino acids. J Neurochem. 1994; 63: 4: 1398–1406.
6. Laptok A.R., Corbett R.J., Sterett R., et al. Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using 31P and 1H magnetic resonance spectroscopy. Pediatr Res. 1995; 38: 6: 919–925.
7. Williams G.D., Dardzinski B.J., Buckalew A.R. et al. Modest hypothermia preserves cerebral energy metabolism during hypoxia-ischemia and correlates with brain damage: a 31P nuclear magnetic resonance study in unanesthetized neonatal rats. Pediatr Res. 1997; 42: 5: 700–708.
8. Kil H.Y., Zhang J., Piantadosi C.A. Brain temperature alters hydroxyl radical production during cerebral ischemia/reperfusion in rats J Cereb Blood Flow Metab. 1996; 16: 1: 100–106.
9. Goss J.R., Styren S.D., Miller P.D., et al. Hypothermia attenuates the normal increase in interleukin 1 beta RNA and nerve growth factor following traumatic brain injury in the rat. J Neurotrauma. 1995; 12: 2: 159–167.
10. Fukuda H., Tomimatsu T., Watanabe N., et al. Post-ischemic hypothermia blocks caspase-3 activation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia. Brain Res. 2001; 910: 1–2: 187–191.
11. Shah P.S. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Semin Fetal Neonatal Med. 2010 Oct; 15 (5): 238–46. doi: 10.1016/j.siny.2010.02.003. Epub 2010 Mar 7.
12. Peliowski-Davidovich A.; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. Paediatr Child Health. 2012 Jan; 17 (1): 41–6.
13. Jacobs S., Hunt R., Tarnow-Mordi W., Inder T., Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17; 4: CD003311.

Сведения об авторах:

Разинькова Наталья Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Курск

Серёжкина Александра Владимировна – ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Курск

Бец Ольга Георгиевна – ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Курск

Миненкова Татьяна Александровна – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Курск

Хмелевская Ирина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры педиатрии, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Курск

Боева Светлана Геннадьевна – клинический ординатор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Курск