

ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина

Резюме. Показаны основные факторы риска перинатального периода, приводящие к гипоксически-ишемическому повреждению головного мозга у новорождённых с последующей детской инвалидизацией, которая занимает 35–40% в структуре патологии центральной нервной системы. Поиск и обоснованное применение препаратов, обладающих регулирующим действием и не оказывающих нежелательного эффекта на нервные клетки, — важная проблема реабилитации ЦНС у детей раннего возраста.

Ключевые слова: гипоксически-ишемические повреждения центральной нервной системы, новорожденные, терапия.

Гипоксические повреждения ЦНС у новорожденных и их последствия остаются ведущей патологией в детской неврологии, неонатологии, педиатрии. В то же время, недостаточность знаний специалистов по основным клинико-дифференциальным критериям относительно последствий гипоксических повреждений ЦНС и дезадаптационного синдрома привела к необоснованному росту фактора гипоксии в структуре психоневрологической патологии у детей. Необоснованно назначается большое количество медикаментов, небезразличных для ребенка, который родился в условиях растущего вредного влияния экосреды. Особенно это касается недоношенных детей, у которых риск развития органической патологии головного мозга значительно выше, чем у доношенных. По данным ряда авторов, 2/3 причин расстройства мозгового кровообращения у недоношенных детей действуют постнатально, они прогнозируемы, и у врачей есть возможность предупредить тяжелые повреждения головного мозга.

В иностранной литературе такие повреждения у новорожденных принято называть гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ) — hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). При гипоксическом состоянии одной из причин структурных повреждений головного мозга у новорожденных является церебральная гипоперфузия, которая чаще всего возникает у новорожденных с малым сроком гестации. В целом гипоперфузия мозга может быть обусловлена гипоксемией или недостаточным поступлением кислорода в кровяное русло (возможно, в результате окклюзии артериальных сосудов). Ишемическое повреждение головного мозга у новорожденных является результатом сложных патобиохимических и патобиофизических нарушений, в результате которых возникают структурные повреждения головного мозга.

В настоящее время отрицается факт умеренной (легкой) гипоксии как причины выраженных органических повреждений мозга. При этом гипоксемия у новорожденных совмещается с увеличением мозгового кровотока, благодаря чему мозг обеспечивается достаточным количеством кислорода (R.C. Vanucci, 1996). В самых тяжелых случаях гипоперфузия мозга приводит к развитию энергетического дефицита и лактат-ацидозу, что запускает патобиохимические реакции, результатом которых является формирование инфаркта мозга (О.Г. Сулима, 2003).

Механизмы развития ишемии мозга у доношенного и недоношенного ребенка относительно разные и имеют свои особенности. У доношенных новорожденных, которые перенесли асфиксию, возникает метаболическая аци-

демия (лактат-ацидоз), вызывающая сердечно-сосудистую недостаточность, которая, в свою очередь, приводит к падению системного АТ и в конечном итоге, к гипоперфузии головного мозга — ишемии.

Высокий уровень повреждения мозга у недоношенных новорожденных связан с его незрелостью, особенностями васкуляризации при разных сроках гестации, повышенной проницаемостью капилляров, зависимостью церебрального кровотока от нарушений общей гемодинамики. У недоношенных гипоксия усиливается несовершенством ауторегуляторных механизмов. Отношение массы мозга к массе тела у таких больных большое и составляет у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела от 16% до 20%. Последнее требует адекватного сердечного выбрасывания для оптимального кровоснабжения мозга. Поэтому при любом заболевании, которое приводит к снижению сердечного выбрасывания (синдром дыхательных расстройств, гипоксическая кардиопатия), будет страдать кровоснабжение мозга, которое является одной из причин внутричерепных сосудистых повреждений. При выраженной гипоксемии происходит срыв механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, и давление в церебральных сосудах начинает пассивно изменяться относительно системного артериального давления, которое приводит к гипоперфузии мозга и его ишемии.

Гипоксия плода и асфиксия новорожденного занимает одно из первых мест среди причин заболеваемости и смертности новорожденных. Выделяют три основные причины, вызывающие гипоксические повреждения ЦНС у новорожденных:

- 1) антенатальная гипоксия плода;
- 2) интранатальная гипоксия плода;
- 3) постнатальная гипоксия, факторы, способствующие нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения.

Различают гипоксию, которая развивается внутриутробно и в постнатальном периоде. Внутриутробная гипоксия является провоцирующим фактором повреждения нервной системы у новорожденных.

Причиной перинатальных поражений центральной нервной системы (ПП ЦНС) может быть внутриутробная гипоксия (ВУГ), приводящая к асфиксии плода и новорожденного, различные заболевания матери, токсикозы беременных, угроза прерывания беременности, иммунологические отклонения в системе мать—плацента—плод, травматические, токсические, стрессовые воздействия, профессиональные и бытовые вредности, включающие применение медикаментов во время беременности, курение и употребление алкоголя. Все реакции, возникающие после поражения

мозга, составляют совокупность патологических и компенсаторно-приспособительных процессов, развернутых с закономерной периодичностью. Патологический комплекс приводит к расстройству интегративной функции мозга. Согласно современным представлениям, гипоксия любого происхождения реализует свое патофизиологическое действие путем изменения структуры и функции клеточных мембран; в свою очередь, нарушение кровообращения, вследствие расстройства тонуса и проницаемости сосудов, влечет за собой гипоксию тканей с последующей атрофией нервных элементов, глиозом, фиброзом оболочек, нарушением ликвородинамики; в клинической картине это ведет к различным проявлениям поражения нервной системы в раннем и восстановительном периодах.

Гипоксия приводит к нарушению окислительных процессов и развитию ацидоза, снижению энергетического баланса клетки, избытку возбуждающих нейромедиаторов, нарушению метаболизма глии и нейронов. Ацидоз увеличивает проницаемость сосудистой стенки с развитием межклеточного отека и нарушением церебральной гемодинамики. В условиях гипоксии нарушается перикисное окисление липидов с накоплением агрессивных свободных радикалов, гидроперекисей, что деструктивно действуют на мембраны нейронов. Нарушение церебральной гемодинамики ишемически-геморрагического характера является следствием тяжелой гипоксии мозга.

Среди гипоксических повреждений головного мозга у новорожденных различают гипоксически-ишемические и гипоксически-геморрагические повреждения ЦНС.

Основные причины неонатальной ишемии мозга (А.Т. Антонов и соавт., 1997):

1. Внутриутробная гипоксия.
2. Массивные маточные кровотечения.
3. Тяжелая асфиксия при рождении.
4. Травматические роды.
5. Задержка внутриутробного роста.
6. Гипокарбия (Ра СО₂ меньше 25 мм рт. ст.).
7. Снижение системного АТ (средний АТ меньше 30 мм рт. ст.).
8. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный пролив (ГЗФАП).
9. Эмболия.
10. Повышение внутричерепного давления.
11. Тромбоз (ДВЗ-синдром, сепсис, полицитемия).
12. Кардиореспираторные кризисы.
13. Гипергликемия.
14. Выраженная гиповолемия.

Таким образом, к основным критериям нарушения ауторегуляции мозгового кровотока у новорожденных относят гиповолемию, полицитемию, сердечную недостаточность, наличие гемодинамически значимого функционирующего артериального протока, тяжелые дыхательные нарушения.

Существует множество вариантов оценки тяжести ГИЭ. J. Aicardi (1995) выделяет 3 степени тяжести ГИЭ у доношенных:

I. Легкая: манифестация клиники происходит в первые 24 часа в виде повышенного возбуждения, спонтанного рефлекса Морро. Мускульный тонус нормальный, иногда клонус стоп, потом состояние улучшается.

II. Средняя: после 24 часов жизни наступает ухудшение состояния. Снижаются процессы восприятия. Мускульный тонус сниженный в покое и повышается при стимуляции. Спонтанные движения снижены.

III. Тяжелая: как правило, возникает сразу после рождения. Сопор или кома, судороги, гипотония. Все рефлек-

сы подавлены или отсутствуют, в том числе сосание и глотание. Персистируют только околостембальные рефлекс.

У недоношенных детей клиника острого периода гипоксического повреждения нервной системы стертая, потому что тяжесть состояния обуславливают симптомы незрелости, респираторного дистресса, некротического энтероколита или сепсиса, что выступает на первый план.

Существуют и другие способы оценки тяжести гипоксически-ишемического повреждения мозга. J. Penrice et al. (1997) методом магнитно-резонансной спектроскопии определили при перинатальной гипоксии ЦНС значительное повышение содержания молочной кислоты, как в гипоталамической, так и в окципитопаритетальной областях, при этом высокий индекс лактат/Ν-ацетиласпартат свидетельствует о гипоксической энцефалопатии, что прогностически неблагоприятно для нервно-психического развития ребёнка. Методика магнитно-резонансной спектроскопии в практическую деятельность широко не внедрена.

Чаще всего острый период гипоксического поражения ЦНС проявляется синдромами угнетения или гипервозбудимости. Иногда они заменяют друг друга.

При лёгкой степени гипоксического поражения ЦНС у доношенных детей чаще отмечается синдром гипервозбудимости, а у недоношенных — синдром угнетения. Морфологические изменения в головном мозге при данной степени в дальнейшем не приводят к выраженному органическому неврологическому дефициту. При этом отмечаются транзиторные нарушения гемодинамики с лёгким гипертензионным синдромом, диapedезное субарахноидальное кровоизлияние, локальные зоны отека головного мозга. Умеренные гипоксемия, гиперкарбия, ацидоз. Допплероэнцефалография (ДЭГ) обнаруживает компенсаторное повышение скорости по магистральным артериям мозга.

Средняя степень гипоксически-ишемического поражения ЦНС в остром периоде проявляется синдромом угнетения, как у доношенных, так и у недоношенных детей. Могут отмечаться симптомы повышения внутричерепного давления, судороги. У некоторых больных, особенно у доношенных, состояние угнетения изменяется гипервозбудимостью и наоборот. При этом могут быть вегетативно-висцеральные расстройства в виде гипертензии, апноэ, нестабильности АД. Синдромы возбуждения или угнетения ЦНС проявляются у новорожденного в течение более чем 5–7 суток. Морфологические изменения на этой стадии могут быть такими: перивентрикулярная лейкомаляция, нейрональный некроз, фокальный и мультифокальный отек мозга, кортикальные и субкортикальные некрозы, селективный нейрональный некроз. Более выраженные и стойкие гипоксемия, гиперкарбия, ацидоз. ДЭГ у недоношенных — признаки гипоперфузии в передней мозговой артерии, у доношенных — в средней мозговой артерии. Увеличение диастолической скорости кровотока, снижение индекса резистентности.

Тяжёлая степень гипоксически-ишемического поражения ЦНС характеризуется выраженным гипертензионным синдромом, судорогами, комой. Прогрессирующая потеря церебральной активности в течение более чем 10 дней. Дисфункция ствольных отделов мозга (нарушение ритма дыхания, зеничные реакции, глазодвигательные расстройства). Выражены вегетативно-висцеральные нарушения. Морфологические изменения проявляются в виде отёка головного мозга, парасагитального некроза, множественных перивентрикулярных некрозов, диффузных нейрональных некро-

зов. Такие изменения характерны для тяжелой степени гипоксически-ишемического повреждения ЦНС. Характерны стойкие метаболические нарушения. ДЭГ обнаруживает паралич магистральных артерий мозга с переходом в стойкую церебральную гипоперфузию. Снижение диастолической скорости, изменение характера кривой, увеличение индекса резистентности.

Внутричерепное кровоизлияние гипоксического происхождения является частой и серьезной неврологической проблемой, особенно у недоношенных новорожденных и детей из группы риска, которое приводит к физической, когнитивной неполноценности. Частоту ВЧК трудно установить по различным причинам. Это обусловлено неспецифичностью проявлений, клинической малосимптомностью или бессимптомностью ВЧК, особенно у недоношенных детей; разным уровнем клинического опыта и мастерства акушеров, неонатологов и неврологов; неоднозначностью трактовки одной и той же клинической ситуации, лабораторных и других параклинических данных, нейросонографических и доплерографических находок. Симптомы ВЧК могут быть похожи на симптомы других распространенных в неонатальном периоде заболеваний, таких как метаболические нарушения, сепсис, внутриутробные инфекции и др. Но, по данным разных авторов, не менее чем у одной трети половины умерших новорожденных на секции оказываются ВЧК и/или поражения структур мозга. Наблюдаются изменения характера крика, снижение мышечного тонуса и двигательной активности новорожденного, признаки прогрессирующей внутричерепной гипертензии или острой гидроцефалии. Характерны глазные симптомы (недвижимость взгляда, постоянный вертикальный и горизонтальный нистагм, нарушение окулоцефального рефлекса и снижение реакции зрачков на свет), судороги, тонические позы, расстройства дыхания. Неврологические проявления сопровождаются изменением лабораторных показателей: метаболический ацидоз, гипоксемия, прогрессирующая постгеморрагическая анемия, снижением гематокрита или отсутствием его прироста на фоне инфузионной терапии. Более 70% кровоизлияний имеют бессимптомный ход — «клинически немые», но наличие и выразительность описанных выше нарушений у новорожденных абсолютно коррелирует с тяжестью кровоизлияния.

Структурные поражения мозга новорожденного определяют последующее развитие ребенка. Современные методы исследований позволяют с высокой точностью определить характер таких нарушений и их локализацию. Однако клиническая картина не всегда коррелирует с обнаруженными изменениями. Это обусловлено структурной и функциональной незрелостью мозга, потому что в это время еще не сформированы ассоциативные связи, которые отвечают за клиническую реализацию того или другого дефекта. Рядом с активными процессами созревания нервной системы структурные дефекты в мозге, обнаруженные в неонатальном периоде, в восстановительном периоде проявляются принципиально новыми неврологическими симптомами. Эволюцию испытывает не только нормальный мозг, но и патологические симптомы, которые на новом этапе развития имеют качественно новые клинические проявления. Создается впечатление о наличии активного патологического процесса в нервной системе, однако эта картина есть ошибочной. Прогрессирует не дефект, а симптоматика. На протяжении первого года жизни можно выделить четыре фазы развития патологического процесса (Ю.И. Барашнев, 2001):

- Первая фаза — острый период болезни, длительность — до одного месяца жизни, непосредственно

связанный с гипоксически-ишемическим инфарктом, клинически может проявляться в виде синдромов угнетения или возбуждения.

- Вторая фаза — патологический процесс, сохраняется на 2–3-м месяцах жизни. Характерно снижение нейрональных потерь и уменьшение выразительности неврологических расстройств. Улучшается общее состояние, повышается двигательная активность, происходит нормализация мышечного тонуса, физиологических рефлексов. Фаза ложной нормализации непродолжительная, до конца третьего месяца наступает нарастание спастических явлений.
- Третья фаза — 3–6 месяцев, характеризуется преимущественно мышечной гипертонией. Патоморфологически отмечается увеличение числа дистрофически измененных нейронов, идет процесс прогрессирующей дегенерации.
- Четвертая фаза — 7–9 месяцев — характеризуется четким делением детей с перенесенной патологией нервной системы в перинатальном периоде на две группы: дети с явными психоневрологическими расстройствами и дети с минимизацией симптоматики со стороны нервной системы, которая наблюдалась раньше.

Основным принципом терапии гипоксии ЦНС у новорожденных является поддержка собственных адаптационных механизмов вместо полипрагмазии. С первых минут жизни новорожденного весь спектр терапевтического влияния должен быть направлен на коррекцию тех органов и систем (сердце, легкие, почки и др.), которые обеспечивают жизнеспособность и нормальное функционирование ЦНС. Лечение в остром периоде проводится по синдромологическому принципу. При этом только три клинические синдрома — судорожный, гипертензионно-гидроцефальный, мышечный гипертонус, — безусловно, подлежат назначению медикаментозных средств.

В настоящее время как никогда актуально проведение рациональной фармакотерапии, учитывая медикаментозную нагрузку на организм новорожденного, побочные эффекты базовых препаратов, лекарственные взаимодействия. В задачи лечения входят нормализация мышечного тонуса, предупреждение формирования патологических поз, аномального мышечного тонуса и движений, развития контрактур и деформаций, обучение родителей методам лечебного ухода и доступным лечебно-коррекционным мероприятиям.

Современными средствами, обладающими направленным действием на ключевые звенья нейродегенерации различной этиологии, являются препараты цитиколина (цитидин-5-дифосфохолин). Это органическое вещество относится к группе нуклеотидов и является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина) — основного структурного компонента всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны. ЦДФ-холин является нуклеотидом и играет важную роль в клеточном метаболизме. Он состоит из рибозы, пирофосфата, цитозина (азотистое основание) и холина. Цитиколин показал положительные результаты на моделях повреждения ЦНС: он сохранял кардиолипиды и сфингомиелин (в мембранах); снижал освобождение арахидоновой кислоты; стимулировал синтез глутатиона и активность глутатионредуктазы; ослаблял перекисидацию липидов; восстанавливал активность $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^{+}$ -АТФ-фазы. Эти эффекты отчасти объясняют способность цитиколина снижать активность фосфолипазы А₂. Цитиколин также является донором холина для синтеза нейротрансмиттера ацетилхолина,

стимулирует активность тирозингидроксилазы и способствует высвобождению допамина. Цитиколин обладает биологической доступностью до 99%, элиминация из организма осуществляется в основном с выдыхаемым воздухом и с мочой. Детям рекомендовано назначать цитиколин в форме раствора для перорального применения с момента рождения — по 100 мг (1 мл) 2–3 раза в сутки. Длительность курса лечения зависит от тяжести поражения мозга. Минимальный рекомендованный период — 45 суток. Препарат, предварительно смешанный с небольшим количеством воды, принимают с помощью дозирующего шприца. Непереносимости или побочных эффектов при приеме цитиколина не отмечается. Наблюдаются единичные случаи нарушения засыпания и сна при приеме препарата в вечернее время, при проведении коррекции приема (в дневное время) эти нарушения проходят.

Таким образом, препараты с действующим веществом цитиколин являются эффективными и безопасными для лечения детей первого года жизни с последствиями перинатального поражения ЦНС в виде задержки темпов моторного и психоречевого развития, а также детей, имеющих угрозу развития церебрального паралича, с

органическими поражениями ЦНС. Побочных действий при их применении не выявлено, что подтверждает его хороший профиль безопасности, также длительное применение не сопровождается токсическими эффектами. Более выраженный эффект отмечается, когда лечение начинается в самом раннем возрасте — до 3 месяцев, в том числе и у глубоко недоношенных детей с низкой массой тела при рождении, что позволяет значительно уменьшить неврологический дефицит у данной группы пациентов. Хочется отметить выраженное влияние цитиколина на когнитивную и речевую сферы — активизируется речевая продукция, улучшается слуховое восприятие, устанавливается эмоциональный контакт с ребенком, познавательная активность, улучшается мелкая моторика, положительная динамика со стороны формирования функций движения и статики.

Включение в комплекс ранней реабилитации цитиколина — нейропротектора нового поколения, не имеющего аналогов среди нейротропных средств, позволяет повысить эффективность лечения, уменьшить речевые, когнитивные и двигательные нарушения, тем самым улучшить качество жизни ребенка и его социальную адаптацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю. И. Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений нервной системы у новорожденных и детей первого года жизни / Ю. И. Барашнев // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 1999. — № 1. — С. 7–13.
2. Гойда Н. Г. Перинатальна патологія у новонароджених на сучасному етапі / Н. Г. Гойда, О. Г. Суліма // ПАГ. — 1999. — № 4. — С. 15.
3. Кривоустов С. П. Сучасні погляди на лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених / С. П. Кривоустов // ПАГ. — 1999. — № 5. — С. 43–46.
4. Пальчик А. Б. Гипоксическая ишемическая энцефалопатия у новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. — 2000. — С. 218.
5. Рання медикаментозна відновна терапія в неонатальному періоді основа профілактики органічних перинатальних уражень нервової системи // Перфілов О. П., Василенко М. О., Кирилова Л. Т. [та ін.] // ПАГ. — 1999. — № 4. — С. 26–27.
6. Volpe J. J. Neurology of the Newborn / J. J. Volpe. — Philadelphia, Saunders, 2001.

ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНІ ПОШКОДЖЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

О.І. Ізюмець, Л.І. Лайко, Р.А. Гомон, М.В. Добіжа, Т.П. Неживенко, І.Е. Шамрай

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

Резюме. Показано основні фактори ризику перинатального періоду, які призводять до гіпоксично-ішемічного пошкодження головного мозку у новонароджених з наступною дитячою інвалідизацією, що займає 35–40% у структурі патології центральної нервової системи. Пошук та обґрунтоване застосування препаратів, що мають регулюючу дію та не чинять небажаного ефекту на нервові клітини, — важлива проблема реабілітації ЦНС у дітей раннього віку.

Ключові слова: гіпоксично-ішемічне пошкодження центральної нервової системи, новонароджені, терапія.

HYPOXIC-ISCHEMIC DAMAGES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN NEWBORNS

O.I. Izyumets, L.I. Laiko, R.A. Gomont, M.V. Dobizha, T.P. Nezhivenko, I.E. Shamrai

N.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Ukraine

Summary. In the article shown the main risk factors of the perinatal period which are leading to hypoxic-ischemic brain damage in newborns with subsequent child disability, which occupies 35–40% of the pathology of the central nervous system. Searching and reasonable use of preparations which has regulatory value and no adverse effect on nerve cells is an important problem of rehabilitation of the central nervous system in infants.

Key words: hypoxic-ischemic demerges of the central nervous system, infants, therapy.

Сведения об авторах:

Изюмець О.И. — к.мед.н., доц., Винницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Хмельницькое шоссе, 108; тел.: 0432560819.

Лайко Л.И. — к.мед.н., доц., Винницький національний медичний університет. Адрес: г. Винница, ул. Маяковского, 138; тел.: 0432687005.

Гомон Р.А. — областной неонатолог, врач высшей категории, Адрес: г. Винница, ул. Медведова 9; тел.: 0677243108.

Добіжа М.В. — врач высшей категории, зав. отделением патологии новорожденных ВОДКБ. Адрес: г. Винница, ул. Короленко 31; тел.: 0677377544.

Неживенко Т.П. — врач-ординатор высшей категории, ВОДКБ. Адрес: г. Винница, ул. Литвиненко, 40; тел.: 0974375150.

Шамрай И. Е. — врач — невропатолог высшей категории, ВОДКБ. Адрес: г. Винница, ул. В. Порика, 27; тел.: 0675094714.

Статья поступила в редакцию 22.08.2013 г.