

КАТАМНЕЗ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ГИПОТЕРМИЮ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

УДК 616.831-005-053.3

**Н.В. Панова^{1,2}, Ю.В. Пятакова¹, О.Г. Степанов²,
Н.Г. Салахова¹, А.А. Мاستьянова²**

¹ Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей МАУЗ ДГКБ № 8,

г. Челябинск, Российская Федерация;

² Южно-Уральский государственный медицинский университет,

г. Челябинск, Российская Федерация.

Известно, что тяжелая церебральная ишемия приводит к инвалидизации и высокой смертности. Одной из перспективных методик, позволяющих снизить неблагоприятные последствия поражения центральной нервной системы (ЦНС), является терапевтическая гипотермия, которая признана наиболее эффективным и безопасным методом нейропротекции у детей, перенесших тяжелую асфиксию при рождении. В статье приведен катанамнестический анализ состояния здоровья детей с церебральной ишемией 3 степени, перенесших терапевтическую гипотермию, в сравнении с контрольной группой, в которую вошли новорожденные дети, родившиеся здоровыми.

Ключевые слова: гипоксия, терапевтическая гипотермия, церебральная ишемия 3 степени, катанамнез детей.

**N.V. Panova^{1,2}, Y.V. Pitakova¹, O.G. Stepanov²,
N.G. Salahova¹, A.A. Mast'yanova²**

¹ Department of pathology of newborns and prenatal infants, Children's city clinical hospital №8, Chelyabinsk, Russian Federation;

² South Ural state medical University, Chelyabinsk, Russian Federation.

PROSPECTIVE FOLLOW-UP OF CHILDREN WHO UNDERWENT THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN THE EARLY NEONATAL PERIOD

It is known that severe cerebral ischaemia leads to disability and is one of the leading causes of mortality. Therapeutic hypothermia (TH) is recognized as one of the perspective neuroprotective interventions in children who survived severe birth asphyxia, providing safe and efficient reduction of adverse effects of the central nervous system (CNS) damage. The article provides prospective follow-up analysis in children with severe (3rd degree) cerebral ischaemia who underwent therapeutic hypothermia for perinatal asphyxia as compared to a control group of children born healthy.

Keywords: hypoxia, therapeutic hypothermia, severe (3rd degree) cerebral ischaemia, prospective follow-up of children.

Актуальность

Актуальность изучения перинатальных поражений ЦНС у новорожденных и детей раннего возраста связана с высоким уровнем их распространенности и наибольшим вкладом в структуру детской заболеваемости и смертности [1]. За последнее десятилетие в России на фоне роста общей заболеваемости детей первого года жизни увеличивается количество детей с патологией перинатального периода, более 30% детей рождаются с тяжелым перинатальным поражением головного мозга (ППГМ) [2]. Для этих детей характерно глубокое, множественное и стойкое отставание нервно-психического развития (НПР), множественные нарушения поведения, судороги, гидроцефалия, синдромы дефицита внимания и гиперреактивности, поражения зрительного и слухового анализатора, дефекты речи [3]. А по данным мировой статистики, частота тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) в популяции новорожденных составляет от 0,37 до 3 на 1000 родившихся живыми.

Установлено, что тяжелая ГИЭ новорожденного приводит к инвалидизации и высокой смертности [1]. Но в то же время эта серьезная патология представляет собой потенциально управляемое состояние в противоположность другим причинам энцефалопатий, порокам развития головного мозга,

влиянию токсических веществ, генетическим и метаболическим нарушениям. Это дает основание к поиску новых методов диагностики и лечения данного состояния у новорожденных.

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 настоящее время в мировой практике применяются такие методы управляемой аппаратной терапевтической гипотермии, как селективная гипотермия (краниocereбральная) и общая. Проведенные исследования демонстрируют снижение частоты развития детского церебрального паралича и других тяжелых психоневрологических нарушений, а также отсутствие достоверных различий в побочных эффектах между этими методами. В то же время в ряде работ указывается на большую эффективность общей гипотермии, поэтому в некоторых странах данная методика наиболее приоритетна.

В настоящей момент самой спорной проблемой относительно энцефалопатии у новорожденных является применение гипотермии при лечении новорожденных с критической

гипоксией / ишемией. Поскольку данный метод ассоциирован с множеством проблем, с которыми сталкиваются клиницисты, когда оказывают помощь новорожденному с тяжелой ГИЭ.

Патогенез. В патогенезе ГИЭ выделяют фазы: первичного и вторичного повреждения нервной ткани. Первичное повреждение возникает непосредственно в момент асфиксии и приводит к необратимой гибели клеток головного мозга, масштабы которой зависят от длительности и глубины гипоксии. Вторичное повреждение активизируется в фазу реоксигенации-реперфузии спустя 2-12 часов после первичного повреждения и вызывается активацией ряда патогенетических механизмов, приводящих к гибели уцелевших тканей мозга, увеличению объема нейронального повреждения и ухудшению прогноза для жизни [4; 5].

ГИЭ у новорожденного — это динамически развивающийся процесс, инициированный эпизодом гипоксии, приводящий к нарушению мозгового кровотока с последующим его восстановлением и запуском патологического ишемического каскада. Он включает в себя избыточное выделение и накопление глутамата во внеклеточном пространстве, гиперстимуляцию глутаматных рецепторов, открывание N-метил-D аспарат управляемых каналов и мощный поток ионов Ca²⁺ внутрь клетки, приводящей к отсроченной кальциевой дисрегуляции, лежащей в основе токсичности. Основной целью разрабатываемых способов нейропротективной терапии является гипоксический каскад, однако на сегодняшний день ее применение крайне ограничено ввиду недостаточности накопленных знаний относительно длительности «терапевтического окна» у новорожденных детей [6]. Единственным методом, относительно широко используемым у детей, перенесших тяжелую асфиксию в родах, является контролируемая гипотермия. Экспериментальные работы выявили, что гипотермия способствует снижению метаболических потребностей [7; 8], блокированию свободнорадикальных частиц [9], уменьшению вторичного энергодифицита [5], блокированию высвобождения глутамата [10], ингибированию воспаления [11] и апоптоза [12].

Суть методики гипотермии заключается в создании гипотермического воздействия, позволяющего прервать вторую фазу гипоксически-ишемического повреждения и снизить количество погибших клеток в результате вторичного энергодифицита, появления апоптоза. Принципиальным является время начала сеанса гипотермии: в первые 6 часов после рождения, что соответствует «терапевтическому окну». Также следует четко придерживаться показаний к проведению гипотермии: соответствие клинико-лабораторно-инструментальных показателей оценки тяжести интранатальной асфиксии, принятыми в неонатологии [13].

Критерии группы «А»: оценка по шкале Апгар ≤ 5 на 10 минуте или сохраняющаяся потребность в ИВЛ на 10-й минуте жизни.

Критерии группы «В»: оценка проводится при поступлении в ОРИТ не позднее первого часа жизни. Могут быть выявлены тонические, клонические, смешанные судороги и/или

мышечная гипотония, гипорефлексия и/или выраженный гипертонус и гиперрефлексия и/или нарушение зрачкового рефлекса.

Критерии группы «С»: результаты 30-минутного CFM (а ЭЭГ), проведенного в отделении реанимации сразу после выявления показаний к проведению а ЭЭГ. Мониторинг а ЭЭГ проводится строго до введения противосудорожных и седативных препаратов.

Лечебная гипотермия назначается, если хотя бы один критерий из группы «А», плюс хотя бы один из группы «В», плюс хотя бы один из группы «С». Оценка ребенка по вышеуказанным критериям производится в максимально короткие сроки, т.к. чем раньше начато охлаждение, тем выше эффект. Оптимальное время начала сеанса гипотермии — в течение первых двух часов после рождения, плюс постановка пупочного катетера в пупочную вену.

Лечебная гипотермия не назначается если:

- гестационный возраст ребенка менее 35 недель;

- масса тела при рождении менее 1800 г;
- на НСГ были выявлены внутричерепные кровоизлияния;

- диагностированы пороки развития, несовместимые с жизнью, либо требующие немедленной хирургической коррекции;

- возраст ребенка старше 6 часов с момента рождения.

Успешность общей лечебной гипотермии определяют:

- своевременное начало, оптимальная глубина и длительность гипотермии.

- своевременное и адекватное проведение общей лечебной гипотермии позволяет существенно снизить летальность и способствовать снижению инвалидизации детей после перенесенной тяжелой ГИЭ.

Цель исследования

Динамическая оценка состояния здоровья детей первого года жизни, перенесших церебральную ишемию (ЦИ) 3 степени и прошедших терапевтическую гипотермию.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе МАУЗ ДГКБ № 8 ОРИИТН г. Челябинска. Была проведена общая терапевтическая гипотермия в комплексе с интенсивной терапией 38 новорожденных с церебральной ишемией 3 степени. Оценка по шкале Апгар у большинства новорожденных на 1 минуте составляла менее 3 баллов, на 10 минуте — до 5 баллов, средний гестационный возраст соответствовал 39 неделям, средняя масса тела — 3463 граммов. Далее после стабилизации витальных функций ребенок переводился на второй этап выхаживания в ОПН и НД. После выписки из ОПН и НД данная группа детей наблюдалась в отделении мониторинга на базе ДП № 8 г. Челябинска. Дети были осмотрены врачами: педиатром, неврологом и другими узкими специалистами в 3-6-9-12 мес. Всем детям была проведена повторная нейросонография, при необходимости — ЭЭГ. Эти дети сформировали группу I в количестве 30 человек. Во вторую контрольную группу вошло 30 здоровых новорожденных детей.

Результаты и обсуждение

Из 38 детей было 24 мальчика (63,2%) и 14 девочек (38,8%). Гестационный возраст в среднем составил 39 недель (минимальный — 36 недель, максимальный — 42 недели). Средняя масса тела при рождении составила 3463 грамма (минимальная масса тела при рождении — 2400 гр., максимальная — 4450 гр.). 36 детей (94,7%) при рождении получили оценку на первой минуте по шкале Апгар менее 3 баллов, 16 детей (42,1%) вторую оценку по шкале Апгар на десятой минуте 4–5 баллов. Минимальная оценка на 1 минуте составила 1 балл, минимальная оценка на 10 минуте составила 2 балла.

Были выявлены основные синдромы острого периода:

- синдром угнетения у 32 детей (84,2%), неонатальная кома зафиксирована у 2 новорожденных (5,2%);
- неонатальные судороги в анамнезе у 16 детей (42,1%);
- синдром гипервозбудимости у 3 новорожденных (7,8%);
- вегето-висцеральные нарушения (ВВН) у 32 детей (84,2%);
- синдром двигательных нарушений у 6 детей (15,7%).

Другая соматическая патология:

- аспирация околоплодными водами (ОПВ) была у 16 детей (42,1%), из которых мекониальными ОПВ была у 10 детей (27%), светлыми — у 6 детей (15,1%);
- ангиопатия сетчатки диагностирована у 22 детей (57,9%);
- диагноз «Транзиторная ишемия миокарда» был выставлен кардиологом у 2 детей (5,2%);
- кандидоз новорожденного (системный, локальный) — у 4 детей (10,5%);
- ИМВП у 2 детей (5,2%).

У 26 детей (68,4%) на ЭКГ были обнаружены электролитные, метаболические нарушения в миокарде, нарушение внутрижелудочковой проводимости и диффузные изменения в миокарде. Из них у 16 детей (42,1%) в начале пребывания в отделении патологии новорожденных детей регистрировалась синусовая брадикардия / брадиаритмия, из них к концу госпитализации 7 детей (24,3%) имели на ЭКГ синусовый ритм, а 9 детей (23,6%) — синусовую тахикардию.

При проведении НСГ в первые сутки у всех детей отмечен умеренный перивентрикулярный отек. В динамике в последующие 10 суток отмечены диффузные изменения мозговой ткани гипоксически-ишемического характера.

После выписки из отделения патологии новорожденных детей первый осмотр в отделении мониторинга проводился через месяц после выписки, затем в 3-6-9-12 мес. В группу наблюдения вошло 30 детей с ЦИ 3 степени, перенесших терапевтическую гипотермию.

Основные синдромы подострого периода:

- синдром двигательных нарушений у 4–13,4%;
- вегето-висцеральные нарушения у 30–100%;
- синдром гипервозбудимости у 6–20%;
- синдром мышечной дистонии у 18–60%;
- гидроцефальный синдром у 3–10%.

Состояние неврологического здоровья в 1 год:

- синдром двигательных нарушений с формированием левостороннего гемипареза у 1–3,3%;
- синдром двигательных нарушений с формированием спастического тетрапареза у 1–3,3%;
- синдром двигательных нарушений с формированием дистальной правосторонней спастической моноплегии у 1–3,3%;
- детский церебральный паралич у 1–3,3%;
- задержка психомоторного и речевого развития у 4–13,3%;
- аффективно-респираторные состояния у 5–16,6%;
- вегето-висцеральные нарушения у 28–93,3%;
- синдром мышечной дистонии у 9–30%;
- гидроцефалия у 1–3,3%;
- здоров 1–3,3%.

Состояние соматического здоровья к 1 году:

- классический рахит у 14–46,6%;
- пататрофия у 1–3,3%;
- железодефицитная анемия у 7–23,3%;
- латентный дефицит железа у 2–6,6%;
- функциональные нарушения пищеварения у 3–10%;
- атопический дерматит у 9–30%;
- пищевая аллергия к БКМ у 1–3,3%;
- дизметаболическая нефропатия у 1–3,3%.

Для сравнения была взята контрольная группа, включающая 30 доношенных новорожденных, родившихся на 8/8 и 8/9 баллов и выписанных на 3-4 сутки из роддома, из которых 14 девочек и 16 мальчиков.

Катамнестически оценено состояние здоровья данной группы к 1 году.

Заключение невролога:

- синдром мышечной дистонии, выставленный в 1-6 мес., к 1 году здоров — 8–20,6%;
- группа риска по задержке моторного развития у 2–6,6%, к 1 году — здоров.
- вегето-висцеральные нарушения у 3–10%.

Состояние соматического здоровья к 1 году:

- гипотрофия, выставленная к 1–1,5 мес. у 2–6,6%, к году здоровы;
- паратрофия у 1–3,3%;
- здоровы 15–50%;
- железодефицитная анемия у 4–13,3%, к 1 году здоровы;
- рахит у 9–30%;
- атопический дерматит у 6–20%;
- частый БОС у 1–3,3%.

Для сравнения были взяты данные из литературных источников, дети, перенесшие тяжелую асфиксию в раннем неонатальном периоде и не прошедшие сеанс терапевтической гипотермии, имеют следующие показатели здоровья (физическое развитие): весо-ростовые показатели имеют существенные отклонения от средних величин как в сторону снижения, так и в сторону их повышения. Показатели окружности головы у отдельных детей выше нормы. В неврологическом статусе часто отмечается рассеянность и множественность симптомов, не укладывающихся в рамки определенных синдромов, что указывает

на диффузный и рассеянный характер поражения. Значительные нарушения мышечного тонуса и развития движений. Из 55 детей, перенесших тяжелую асфиксию в раннем неонатальном периоде и не прошедших сеанс терапевтической гипотермии, были отмечены следующие виды двигательных нарушений:

монопарез зафиксирован у 2 детей (3,64% соотв.), гемипарез — у 17 детей (31% соотв.), нижний парапарез — у 18 детей (33% соотв.), спастическая диплегия зафиксирована у 8 детей (14,5% соотв.), спастический парапарез — у 4 детей (7,2% соотв.) [13].

Неврологические синдромы наблюдаемых детей

Таблица 1

Нозологии	Группа I n = 38 1 мес.	Группа I N=30 3-6 мес.	Группа I n = 30 1 год.	Группа II n = 30 1 мес.	Группа II n=30 3-6 мес.	Группа II n = 30 1 год
Синдром мышечной дистонии	0	0	30%	20,6%	6,6%	0
Синдром угнетения	84,2%	0	0	0	0	0
Вегето-висцеральные нарушения	100%	100%	60%	10%	10%	0
Синдром двигательных нарушений	15,7%	13,4%	0	0	0	0
Синдром двигательных нарушений с формированием левостороннего гемипареза	0		3,3%	0	0	0
Синдром двигательных нарушений с формированием спастического тетрапареза	0		3,3%	0	0	0
Синдром двигательных нарушений с формированием дистальной правосторонней спастической моноплегией	0		3,3%	0	0	0
ДЦП	0	0	3,3%	0	0	0
ЗПМ и РР	0	9,9%	13,3%	0	6,6%	0
Аффективно-респираторные состояния	0	0	16,6%	0	0	0
Гипертензионно-гидроцефальный синдром / Гидроцефалия		10%	3,3%			
Здоров	0	0	3,3%	79,4%	84,4%	100%

Характер соматической патологии в наблюдаемых группах

Таблица 2

Нозология	Группа I n = 38; 1 мес.	Группа I ЦИ n = 30; 1 год	Группа II. Здоровые n = 30; 1-3 мес.	Группа II. Здоровые n = 30; 1 год
Ангиопатия сетчатки	57,9%	0	-	-
транзиторная ишемия миокарда	5,2%	-	-	-
Кандидоз новорожденного	10,5%	0	3,3%	-
Классический рахит	0	46,6%	-	30%
Пататрофия	0	3,3%	-	3,3%
ЖДА	0	23,3%	13,3%	0
Латентный дефицит железа	0	6,6%	-	-
Функциональные нарушения пищеварения	0	10%	-	-
Атопический дерматит	0	30%	-	20%
Пищевая аллергия к БКМ	0	3,3%	-	-
Дизметаболическая нефропатия	0	3,3%	-	-
Гипотрофия	0	-	6,6%	0
БОС	0	-	-	3,3%
Здоров	26,4%	13,5%	80,1%	50%

Выводы

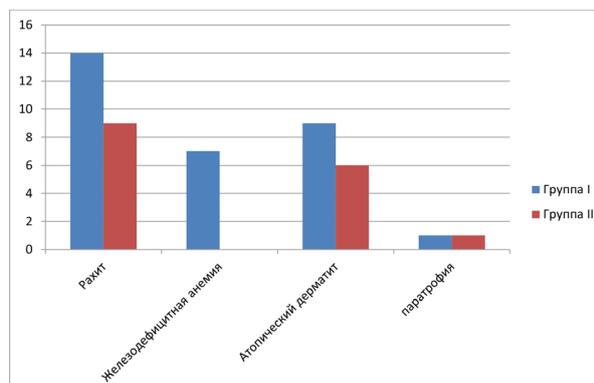
1. Анализ состояния здоровья детей, перенесших терапевтическую гипотермию, показал, что у 4 детей (13,3%) к году жизни сформированы тяжелые неврологические нарушения в виде ДЦП, гидроцефалии, спастических моно- и гемипарезов. Остальные дети имеют не тяжелые неврологические нарушения в виде синдрома мышечной дистонии,

аффективно-респираторных параксизмов, вегето-висцеральных нарушений, в своем течении прогностически благоприятны. Один ребенок к возрасту 1 года — неврологически здоров. Опираясь на результаты исследований Елизаровой И.П., дети, перенесшие тяжелую ГИЭ и не получившие терапевтическую гипотермию, имеют тяжелые неврологические нарушения (49 детей — 89%); можно заключить, что применение метода терапевтической гипотермии

позволяет снизить детскую инвалидность в десятки раз.

2. В сравнении с контрольной группой в группе I выявлена большая частота возникновения рахита в 1,5 раза, железодефицитной анемии, включая латентный дефицит железа в 1,7 раза, большая частота атопического дерматита, включая аллергию к БКМ в 1,5 раза.

3. Является очевидным, что дети I группы имеют большую соматическую и неврологическую заболеваемость в сравнении с контрольной группой. Выявление достоверных закономерностей в возникновении той или иной соматической и неврологической патологии дает нам возможность прогнозировать и своевременно оказывать необходимый профилактический или лечебный комплекс мероприятий.



Сравнительный анализ соматической патологии наблюдаемых детей в возрасте 1 года

Литература

1. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – Москва : МедПресс-Информ, 2013. – Изд. 4-е, испр. и доп. – 288 с.
2. Белова, О. С. Особенности развития конкретно-действенного и наглядно-образного мышления у детей раннего возраста сперинатальным поражением центральной нервной системы / О. С. Белова, Г. Л. Аруева, А. Г. Соловьев // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2014. – № 1. – С. 44-47.
3. Белова, О. С. Наблюдение детей раннего возраста с перинатальным поражением головного мозга / О. С. Белова // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – СПб. – 2015. – Т. 10. – № 2. – С. 450-451.
4. Delayed («secondary») cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy / A. Lorek, Y. Takei, E. B. Cady et al. // *Pediatr Res.* – 1994. – Vol. 3 (6). – P. 699-706.
5. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet / M. Thoresen, J. Penrice, A. Lorek et al. // *Pediatr Res.* – 1995. – Vol. 37 (5). – P. 667-70.
6. Сурков, Д. Н. Целевой температурный менеджмент с заданным профилем в интенсивной терапии тяжелой неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии // Д. Н. Сурков // *Детская медицина Северо-Запада.* – 2011. – Т. 2. – № 3. – С. 22-25.
7. Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using ³¹P and ¹H magnetic resonance spectroscopy / A. R. Lupton, R. J. Corbett, R. Sterett et al. // *Pediatr Res.* – 1995. – Vol. 38 (6). – P. 919-25.
8. Modest hypothermia preserves cerebral energy metabolism during hypoxia-ischemia and correlates with brain damage: a ³¹P nuclear magnetic resonance study in unanesthetized neonatal rats / G. D. Williams, B. J. Dardzinski, A. R. Buckalew et al. // *Pediatr Res.* – 1997. – Vol. 42 (5). – P. 700-8.
9. Kil, H. Y. Brain temperature alters hydroxyl radical production during cerebral ischemia reperfusion in rats / H. Y. Kil, J. Zhang, C. A. Piantadosi // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 1996. – Vol. 16 (1). – P. 100-7.
10. Neuroprotective effect of hypothermia in cortical cultures exposed to oxygen-glucose deprivation or excitatory amino acids / V. M. Bruno, M. P. Goldberg, L. L. Dugan et al. // *J Neurochem.* – 1994. – Vol. 63 (4). – P. 1398-406.
11. Hypothermia attenuates the normal increase in interleukin 1 beta RNA and nerve growth factor following traumatic brain injury in the rat / J. R. Goss, S. D. Styren, P. D. Miller et al. // *J Neurotrauma.* – 1995. – Vol. 12 (2). – P. 159-67.
12. Post-ischemic hypothermia blocks caspase-3 activation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia / H. Fukuda, T. Tomimatsu, N. Watanabe et al. // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 910 (1-2). – P. 187-91.
13. Проект клинических рекомендаций по проведению терапевтической гипотермии у новорожденных детей. Общероссийская организация содействия развития неонатологии «Российское общество неонатологов». Ноябрь 2016 г.
14. Елизарова, И. П. Церебральные нарушения у новорожденных перенесших родовую травму и асфиксию / И. П. Елизарова. – Ленинград : «Медицина». Ленинградское отделение, 1977.
15. Александрович, Ю. С. Диагностика и интенсивная терапия гипоксических поражений ЦНС у новорожденных / Ю. С. Александрович, И. В. Александрович. – Санкт-Петербург, 2011.

Сведения об авторах

Н.В. Панова — врач-педиатр, неонатолог, ДГКБ № 8 г. Челябинска, лаборант кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной, Южно-Уральский государственный медицинский университет; nadel999@mail.ru.

Ю.В. Пятакова — врач-невролог, ДГКБ № 8 г. Челябинска; filipulichka@yandex.ru.

О.Г. Степанов — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной, Южно-Уральский государственный медицинский университет; lisax@mail.ru.

Н.Г. Салахова — к.м.н., врач неонатолог, невролог, педиатр, З/о ОПНиНДДГКБ № 8 г. Челябинска; sanageog@mail.ru.

А.А. Мاستьянова — ординатор кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной, Южно-Уральский государственный медицинский университет; dvulit.anastasia@yandex.ru.