

© А. П. Скоромец^{1,3},
М. В. Шумилина^{2,3},
Ю. В. Ветчинкина⁴,
Г. П. Правдухина⁵

¹ СПбГПМА, кафедра неонатологии и неонатальной реанимации

² СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

³ Детская городская больница № 1, г. Санкт-Петербург

⁴ Республиканский перинатальный центр г. Сыктывкар

⁵ Детская городская больница № 3, г. Омск

Резюме. Перинатальная асфиксия является одной из наиболее значимых причин смертности и инвалидности среди новорожденных. В настоящее время для определения тяжести ГИЭ и для попытки определения дальнейшего прогноза в клинической практике используются следующие методы: рутинная ЭЭГ; амплитудно-интегрированная ЭЭГ (аЭЭГ); нейросонография (НСГ); КТ головного мозга; МРТ головного мозга. В условиях современной реальности, когда значим каждый час и от выявленных прогностических факторов может зависеть выбор дальнейшей нейропротекторной терапии, все более важно становится уточнение тяжести поражения при ГИЭ в кратчайшие сроки. Наиболее подходящим становится определение биомаркера крови тяжести поражения головного мозга. Быстрота, доступность и корреляция с тяжестью ГИЭ — необходимые параметры для потенциального биомаркера.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия; биомаркеры ишемии головного мозга; амплитудно-интегрированная ЭЭГ; NMDA-рецепторы; антитела к NMDA-рецепторам.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Прошло более 160 лет с момента публикации классической работы Little посвященной трудным родам, недоношенности и асфиксии новорожденных со «спастичностью в конечностях», но интерес до сих пор не угасает и многое остается не до конца изученным в патогенезе церебральной ишемии у новорожденных.

Перинатальная асфиксия является одной из наиболее значимых причин смертности и инвалидности среди новорожденных. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия характеризуется клиническими и лабораторными показателями, доказывающими острое или подострое повреждение вещества головного мозга в результате асфиксии/гипоксии. ГИЭ является результатом недостатка поступления кислорода в головной мозг. Это может быть результатом недостатка кислорода в крови (гипоксия) или недостатка поступления крови в головной мозг (ишемия). Вместе или по отдельности, гипоксия и ишемия могут возникать в перинатальный период как результат асфиксии [3].

Большую часть 20 века считалось, что причина перинатального поражения головного мозга это интранатальная асфиксия (т. е. в момент рождения ребенка). В последние 20 лет взгляд на этот вопрос изменился благодаря многим исследованиям, которые показали, что около 70–90% церебрального паралича не связано с интранатальным периодом и у большинства детей отмечены эпизоды асфиксии/гипоксии еще до рождения (McLennan, 1999). У здорового плода имеются аэробные и анаэробные пути выхода из транзиторной или легкой гипоксии. Защита плода от гипоксии зависит от типа и тяжести повреждения, зрелости плода и общего состояния организма. Показано, что огромную роль в патогенезе повреждения ткани головного мозга играет ауторегуляция сосудистого русла. При средне выраженной гипоксии кровотока перераспределяется в ключевые органы, а внутри головного мозга кровотока 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 коленчатое тело), периоландическая область коры. Эти зоны содержат наибольшую концентрацию NMDA-рецепторов и достаточно хорошо миелинизированы.

По разным зарубежным данным, частота встречаемости ГИЭ является от 1 до 8 случаев на 1000 новорожденных [3, 5].

У детей которые пережили перинатальную асфиксию могут развиваться неврологические осложнения такие как детский церебральный паралич, умственная отсталость, эпилепсия, проблемы в

УДК: [616.831-001-053.2]-07

обучении и другое. Частота долгосрочных неврологических осложнений зависит от тяжести ГИЭ. Более чем у 80% детей с тяжелой ГИЭ возникнут 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 будут минимальные неврологические осложнения. Дети с легкой ГИЭ обычно полностью поправляются [1, 9].

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), $\text{pH} < 7$;
2. Ранние неврологические осложнения у детей рожденных в срок 34 недели и более;
3. Церебральный паралич (спастическая квадруплегия или дискинетический вариант)
4. Исключение другой патологии: травма, патология 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 был до этого нормальным
3. Балл по шкале Апгар 0-3 более 5 минут
4. При ранней нейровизуализации (первые 48 часов) выявляется острая неочаговая патология головного мозга [5]

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

В настоящее время для определения тяжести ГИЭ и для попытки определения дальнейшего прогноза в клинической практике могут использоваться следующие методы:

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

Рутинная ЭЭГ. В большинстве случаев для определения тяжести ГИЭ оказывается бесполезной. Исключением является наличие паттерна

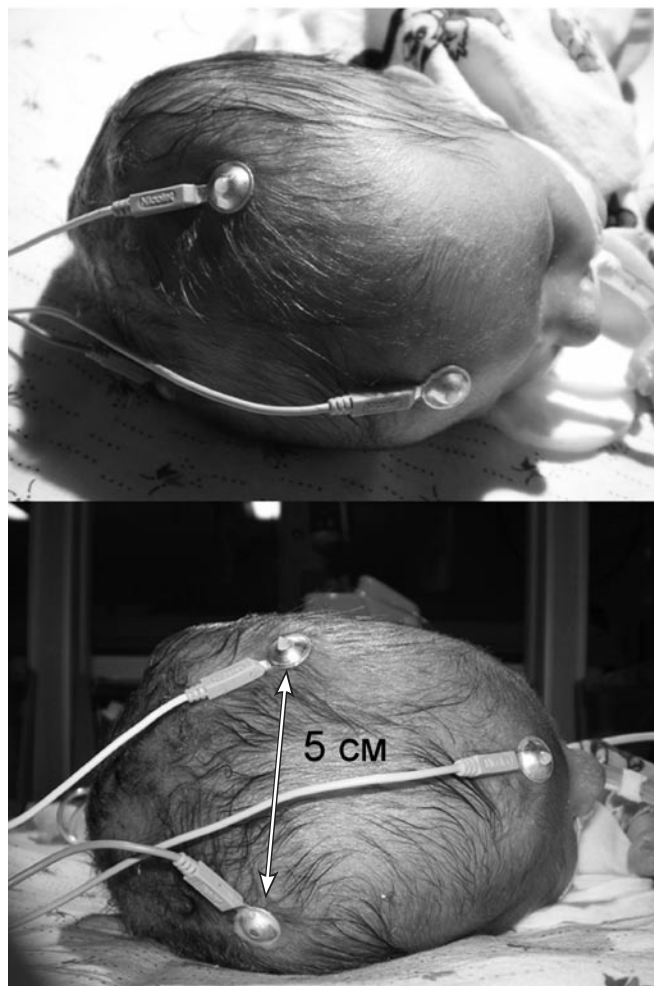


Рис. 1. Одноканальное аЭЭГ. Метод основан на фильтрации и компрессии (сжатия) ЭЭГ, что позволяет разобрать изменения и отклонения фоновой активности за длительный период

«вспышка-угнетение», низковольтажной ЭЭГ и изо-линии в записи, что является плохим прогностическим показателем. Но данный вид исследования не всегда возможно провести в условиях реанимационного отделения, также требует наличие специалиста для корректной интерпретации ЭЭГ.

аЭЭГ. Запись сделанная в первые часы после рождения может помочь в диагностике тяжести ГИЭ. Тогда как нормальная аЭЭГ (рис. 1, 2) 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 (рис. 4).

Патологические паттерны аЭЭГ:

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

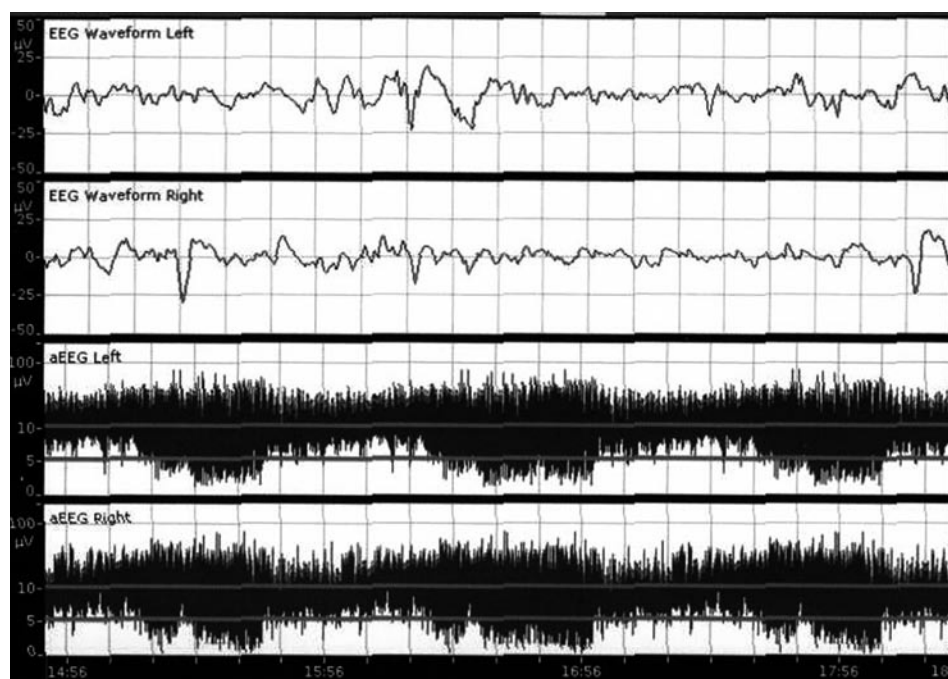


Рис. 2. Нормальная аЭЭГ у доношенного ребенка (двухканальное)

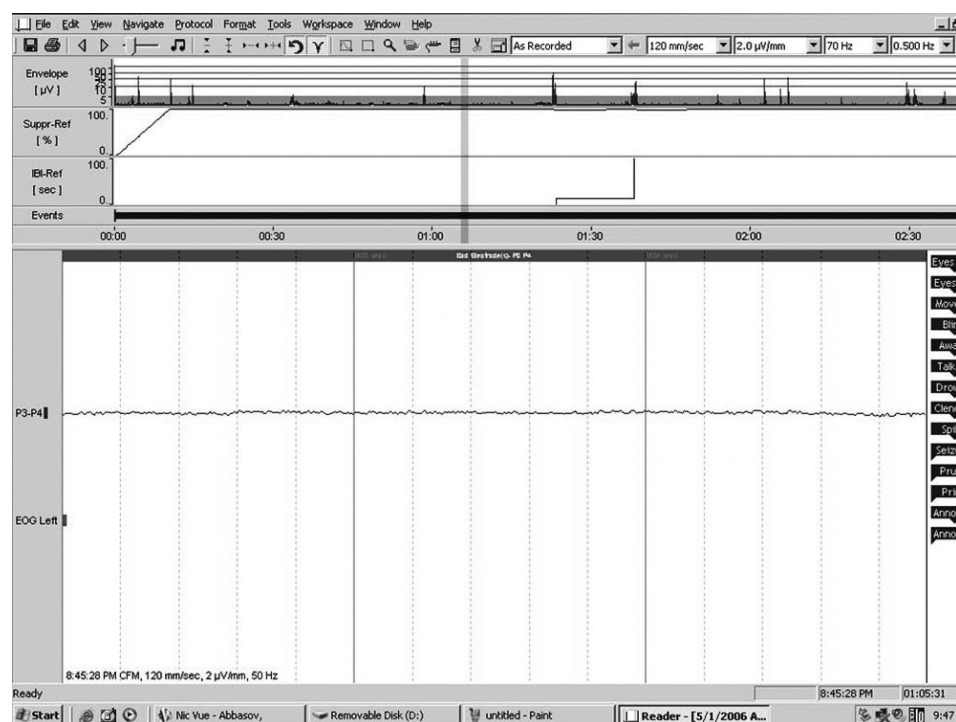


Рис. 3. Паттерн изолинии в первые сутки после рождения. Оценка по Апгар – 0/3 балла

- б) паттерн «вспышка-подавление» (рис. 5) с фоновой активностью с минимальной амплитудой (0–2 мкВ) и периодическими вспышками высоковольтной активности (более 25 мкВ);
- в) постоянный низковольтный паттерн (фоновая активность около или ниже 5 мкВ);

- г) паттерн изолинии (кортикальная активность не регистрируется) (рис. 3).

Преимущества аЭЭГ перед рутинной ЭЭГ очевидны. Наряду с неинвазивностью, диагностической и прогностической ценностью, неперенным достоинством методики является именно просто-

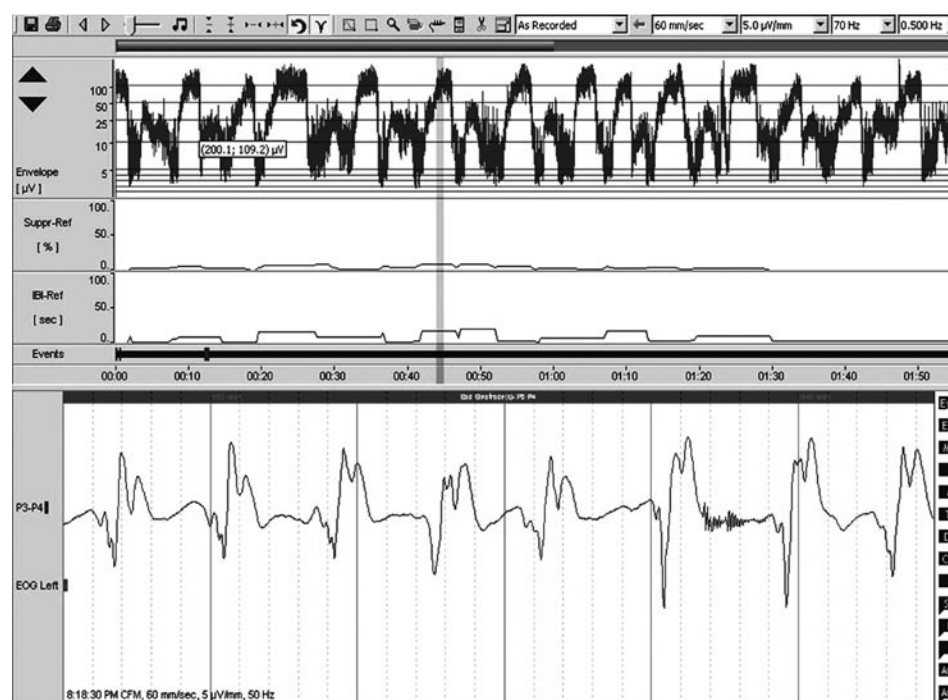


Рис. 4. Судорожный статус

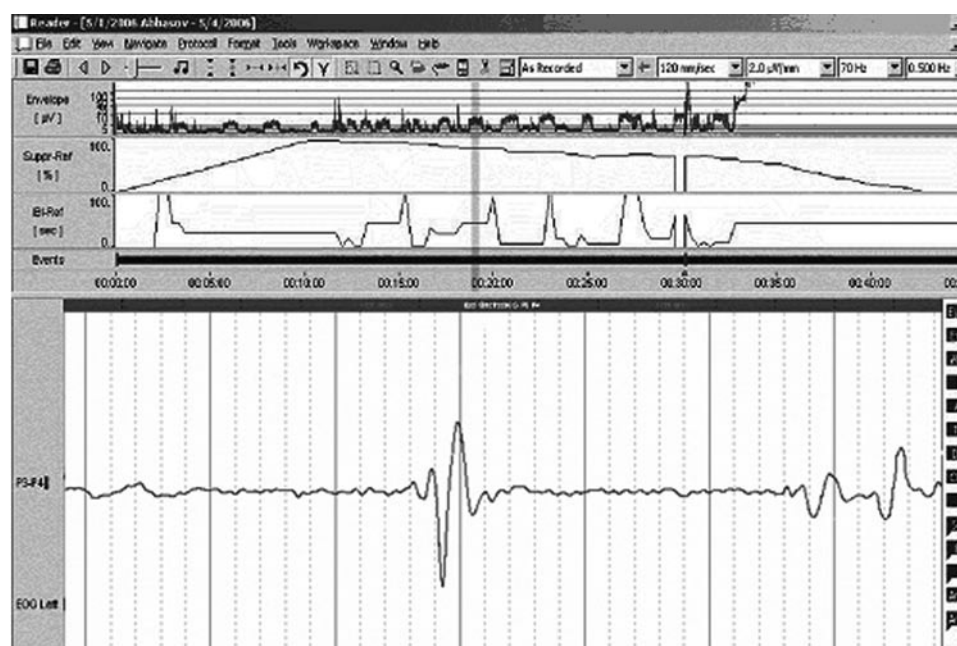


Рис. 5. Периодический паттерн «выска-угнетение» у ребенка с тяжелой ГИЭ

та, как в записи (всего три электрода и цифровой дисплей), так и интерпретации.

НСГ. НСГ не всегда является хорошим методом для выявления изменений у доношенных детей с ГИЭ (чувствительность метода — около 50%) [3]. Гиперэхогенные изменения визуализируются в основном в тяжелых случаях (рис. 6). Но у недоношенных детей НСГ обладает большей чувствительностью и

становится возможным выявление перивентрикулярной лейкомаляции и интравентрикулярных кровоизлияний (рис. 7). Но не всегда возможно предсказать прогноз, только при тяжелых изменениях на НСГ.

Однако простота использования, относительно небольшая цена исследования и возможность отслеживания динамики делает НСГ одним из са-



Рис. 6. Доношенный новорожденный, Апгар 0/3 балла.
Некроз базальных ганглиев

мых распространенных инструментальных методов диагностики при ГИЭ.

КТ головного мозга. Более чувствительный способ выявления постгипоксических изменений в веществе головного мозга. Но в условиях реанимации (как и проведение МРТ г. м.) не всегда осуществимо.

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

В условиях современной реальности, когда значим каждый час и от выявленных прогностических факторов может зависеть выбор дальнейшей нейропротекторной терапии, все более важно становится уточнение тяжести поражения при ГИЭ в кратчайшие сроки. Одним из перспективных направлений терапии при тяжелой асфиксии в настоящее время считается управляемая гипотермия головного мозга (cool-cap). Наиболее подходящим становится определение биомаркера крови тяжести поражения головного мозга. Быстрота, доступность и корреляция с тяжестью ГИЭ — необходимые параметры для потенциального биомаркера [2].

По данным отечественной и зарубежной литературы в качестве биомаркера для определения группы риска плохого прогноза при ГИЭ пытаются использовать различные биомаркеры, например:

- Urine lactate.
- S100 B.
- Nonprotein-bound iron.
- CD14 cell NFkappaB activation.
- Interleukin-8.
- Serum ionized.



Рис. 7. Недоношенность 30 недель. Перивентрикулярная лейкомаляция

- Interleukin-6.
- Neuron-specific enolase.
- Ubiquitin C-terminal hydrolase 1 (UCHL1).
- Activin A.
- Adrenomedullin.
- Interleukin-1b.
- Acetylpolyamine oxidase [AcPAO].
- Glial fibrillary acidic protein.
- Brain natriuretic peptides.
- Matrix metalloproteinase 9.
- Lipoprotein-associated phospholipase A2.
- NMDA-R abs [1, 2, 4, 6, 7].

Однако стоит заметить, что многие из них могут повышаться и при других патологических состояниях (т. е. не являются специфическими). Например «белок S100», которому посвящено большинство исследований на сегодняшний день. Белок S100 был выделен В. Мооре в 1965 г. Название «S100» связано со способностью белка растворяться в 100%-м растворе сульфата аммония при pH 7,2. S100 — это группа уникальных для нервной ткани кислых кальций-связывающих белков, отличающихся по заряду и массе, но тождественных иммунологически. Их концентрация в мозге в 100 000 раз превышает содержание в других тканях и составляет до 90 % растворимой фракции белков нервных клеток. Однако этот биомаркер определяется при многих патологических состояниях головного мозга, сопровождаемых нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, в том числе при травме, ишемическом и геморрагическом инсультах, нейроинфекциях, т. е. белок S100 не является специфическим. У новорожденных часто выявляется его повышение при центральной и периферической гипоперфузии (что наблюдается при восстановлении ГИЭ), перинатальной инфекции/воспалении, родовой травме, медикаментозной терапии матери

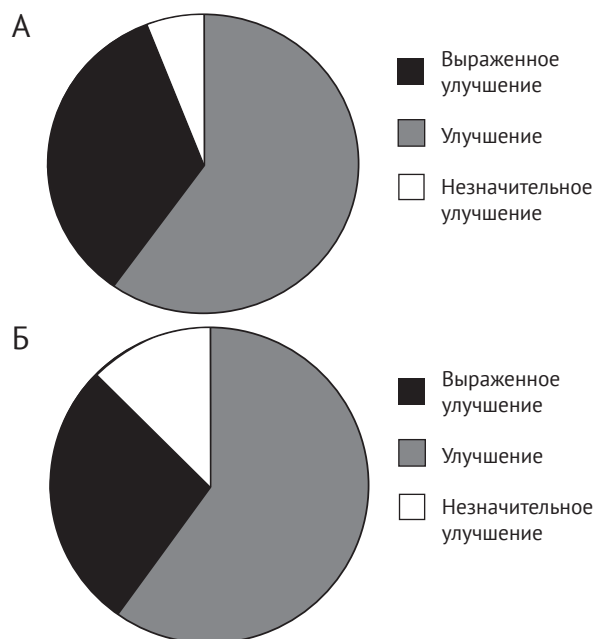


Рис. 8. Динамика неврологического статуса после лечения
А – кортексин; Б – контроль

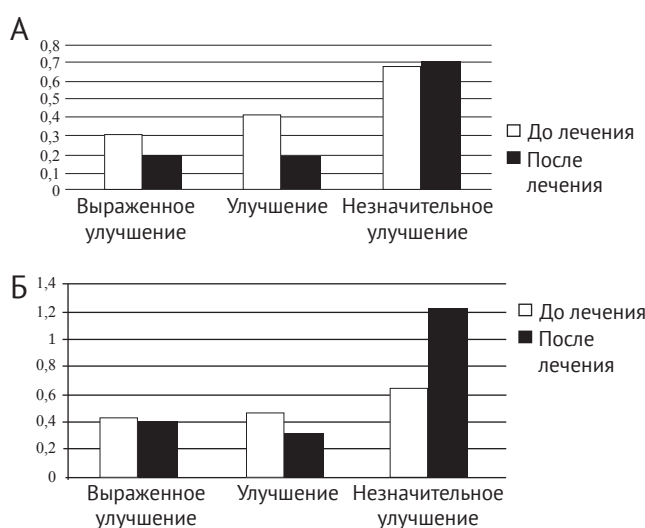


Рис. 9. Изменение уровня аутоантител на фоне стандартной терапии в зависимости от динамики неврологического статуса
А – aAt GluR1; Б – aAt NR2A

(анестезия, глюкокортикоиды). Также плод может быть не единственным источником нейромаркера, например — пуповина, плацента [1, 7].

В проспективном сравнительном исследовании, проведенном на базе Детской городской больницы № 3, г. Омска, проводилась оценка динамики неврологического статуса и уровня аутоантител к рецепторам NMDA-, GluR1-типа у детей с перинатальной ишемией [8].



Рис. 10. Динамика уровня aAt NR2A в зависимости от тяжести неврологического исхода. Таким образом при более худшей динамике неврологического статуса (как при стандартной терапии, так и при терапии с кортексином) уровень аутоантител к NMDA рецепторам выше, чем при благоприятном исходе, но при терапии с кортексином уровень аутоантител увеличился не настолько высоко как при стандартной терапии

В исследование:

- Было включено 60 детей в возрасте от 3 дней до 1 месяца жизни с церебральной ишемией 2–3 степени. Основная группа — 32 ребенка, в комплексное лечение был включен пептидный препарат «Кортексин». Группа сравнения — 28 детей, получали стандартную терапию. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести ГИЭ.
- Проводилось нейросонографическое обследование (аппарат «Lodgik») до лечения и через 3 недели после проведенной терапии;
- оценивался неврологический статус до лечения и через 5–7 дней после лечения (по количественной шкале психомоторного развития Журба, Мастюковой);
- по динамике неврологического статуса все дети были распределены в 3 группы: выраженное улучшение, улучшение (умеренное), незначительное улучшение (рис. 8);
- определялся уровень аутоантител к NMDA, GluR1 рецепторам методом ИФА до и после лечения (рис. 9, рис. 10).

«Кортексин» применялся у детей с 3-дневного возраста по рекомендуемой схеме 0.5 мг/кг в сутки, внутримышечно, 10-дневным курсом. Побочных эффектов при проведении терапии не отмечалось.

Таблица 1

Уровень антител по группам в зависимости от неврологической симптоматики

Группа по динамике неврологического статуса	Число больных		aAt GluR1 (кортексин), М ± σ		Число больных		aAt GluR1 (кортексин), М ± σ	
	Абс.	%	До лечения	После лечения	Абс.	%	До лечения	После лечения
Выраженное улучшение	19	59	0,31 ± 0,09	0,18 ± 0,08	9	34,3	0,28 ± 0,18	0,26 ± 0,13
Улучшение	11	34,3	0,42 ± 0,17	0,18 ± 0,08	15	53,2	0,35 ± 0,19	0,26 ± 0,08
Незначительное улучшение	2	6,2	0,68 ± 0,22	0,71 ± 0,32	4	12,5	0,77 ± 0,37	1,11 ± 0,12
Группа по динамике неврологического статуса	Число больных		aAt NR2A (кортексин), М ± σ		Число больных		aAt NR2A (кортексин), М ± σ	
	Абс.	%	До лечения	После лечения	Абс.	%	До лечения	После лечения
Выраженное улучшение	19	59	0,37 ± 0,17	0,29 ± 0,09	9	34,3	0,42 ± 0,22	0,37 ± 0,18
Улучшение	11	34,3		0,45 ± 0,18	15	53,2	0,47 ± 0,25	0,32 ± 0,09
Незначительное улучшение	2	6,2		0,67 ± 0,22	4	12,5	0,65 ± 0,18	1,21 ± 0,15
aAt — аутоантитела								

В обеих исследуемых группах прослеживалась положительная динамика неврологической симптоматики (рис. 8), достоверно значимое ($p < 0,05$) в основной группе с динамикой неврологического статуса, расцененной как улучшение.

Также в обеих группах отмечалось снижение уровня аутоантител после лечения. В основной группе снижение достоверно ($p < 0,05$). В таблице представлена выборка уровня антител по группам в зависимости от динамики неврологической симптоматики (табл. 1).

Стоит отметить, у пациентов обеих групп с выраженным улучшением зафиксирован более низкий исходный уровень к NMDA-рецепторам. У пациентов с тяжелой ГИЭ с незначительным улучшением отмечен более высокий начальный уровень антител, а также в динамике выявлено повышение уровня антител к NMDA-рецепторам после лечения как в основной, так и в контрольной группах. У всех пациентов данной подгруппы были выявлены выраженные изменения НСГ (отек-набухание, перивентрикулярная и субкортикальная лейкомаляция, грубые атрофические изменения); у 2 пациентов основной группы и у 3 из группы сравнения отмечался судорожный синдром.

В заключении можно сделать вывод, что

1. Биомаркер (антитела к NMDA-рецепторам) может быть потенциальным прогностическим фактором плохого клинического исхода при ГИЭ, что может помочь для выбора тактики нейропротективной терапии (cool-сар, медикаментозная терапия);
2. Определение динамики антител к NMDA-рецепторам может быть полезной для оценки эффективности нейропротективной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berger R. P., Bazaco M. C., Wagner A. K., Kochanek P. M., Fabio A. Trajectory analysis of serum biomarker concentrations facilitates outcome prediction after pediatric traumatic and hypoxicemic brain injury // *Dev Neurosci.* — 2010. — Vol. 32, N 5–6. — P. 396–405.
2. Dambinova S. A., Khounteev G. A., Izykenova G. A., Zavalokov I. G., Ilyukhina A. Y., Skoromets A. A. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke // *Clin. Chem.* — 2003. — Vol. 49. — P. 1752–1762.
3. Menkes J. H. *Child Neurology.* — 7th ed. — Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
4. Perrone S., Bracci R., Buonocore G. New biomarkers of fetal-neonatal hypoxic stress // *Acta Paediatr Suppl.* 2002. — Vol. 91, N 438. — P. 135–138.
5. Ramesh Agarwal, Ashish Jain, Ashok Deorari, Vinod K. Paul. Post-resuscitation management of asphyxiated neonates // *AIIMS- NICU protocols.* — 2007.
6. Ramaswamy V., Horton J., Vandermeer B., Buscemi N., Miller S., Yager J. Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy // *Pediatr Neurol.* — 2009. — Vol. 40, N 3. — P. 215–226.
7. Ringger N. C., Giguère S., Morressey P. R., Yang C., Shaw G. Biomarkers of brain injury in foals with hypoxic-ischemic encephalopathy // *J. Vet. Intern. Med.* — 2011. — Vol. 25, N 1. — P. 132–137.
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. — приложение 2. — С. 125–128.
9. Шабалов Н. П. *Неонатология: учебное пособие: В 2 т. — 4-е изд.. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 608 с.*

NOVEL APPROACHES IN DIAGNOSIS OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Skoromets A. P., Shumilina M. V.,

Vetchinkina Ju. V., Pravduhina G. P.

◆ **Resume.** Perinatal asphyxia is one of a main cause of neonatal deaths and disability. In pediatric practice there is always a question what prognosis does this child have? And there is always not enough predictors. In clinical practice we usually use these methods to try to predict outcomes: EEG, amplitude-integrated EEG, ultrasound, CT, MRI. In modern reality then every hour is significant we need blood biomarker for quick evaluation of brain damage. Rapidity, availability and correlation with severity of hypoxic-ischemic encephalopathy are main characteristics for potential biomarker.

◆ **Key words:** hypoxic-ischemic encephalopathy; amplitude-integrated EEG; biomarkers of brain ischemia; NMDA-receptors; NMDA-receptors' autoantibodies.

◆ Информация об авторах

Скоромец Анна Петровна — д. м. н., профессор, кафедра неонатологии и неонатальной реанимации СПбГПМА (адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2) Детская городская больница №1 (адрес: 198205, Санкт-Петербург, Авангардная ул., д. 14). E-mail: spb@gpma.ru.

Шумилина Мария Васильевна — врач-невролог СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова (адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8) Детская городская больница №1 (адрес: 198205, Санкт-Петербург, Авангардная ул., д. 14). E-mail: maria_shumilina@yahoo.com.

Ветчинкина Юлия Владимировна — врач-невролог Республиканский перинатальный центр, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Пушкина, 114/4. E-mail: prenatal@inbox.ru.

Правдухина Галина Петровна — врач-невролог Детская городская больница №3, 644029, Омская обл., г. Омск, Магистральная ул., 31, кор. 2. E-mail: gdkb3omsk@rambler.ru.

Skoromets Anna Petrovna — doctor of medical science, professor, department of neonatology and neonatal reanimation Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, neurologist at City Children's Hospital №1. 198205, Saint-Petersburg, Avangardnaya street, 14. E-mail: spb@gpma.ru.

Shumilina Maria Vasilyevna — neurologist in Saint-Petersburg State Medical University named after academic I.P. Pavlov and at City Children's Hospital №1, 198205, Saint-Petersburg, Avangardnaya street, 14. E-mail: maria_shumilina@yahoo.com.

Vetchinkina Julia Vladimirovna — neurologist in Republican Perinatal Center, Komi Republic, Syktyvkar, Pushkin street, 114/4. E-mail: prenatal@inbox.ru.

Pravduhina Galina Petrovna — neurologist at the Children's City Hospital №3, 644029, Omsk region, Omsk, Magistralnaya street, 31, building 2. E-mail: gdkb3omsk@rambler.ru.