

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА НЕРВНЫХ И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ  
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

В. Г. Логинов, И. А. Логинова

# ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Учебно-методическое пособие



Минск 2006

УДК 616.831-002-005.4 (075.8)

ББК 56.12 я 73

Л 69

Утверждено Научно-методическим советом университета  
в качестве учебно-методического пособия 29.03.2006 г., протокол № 5

Авторы: доц. В. Г. Логинов; ассист. И. А. Логинова

Рецензенты: директор Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», д-р мед. наук, проф. С. А. Лихачев; проф. каф. нервных и нейрохирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета, д-р мед. наук Б. В. Дривотинов

**Логинов, В. Г.**

Л 69 Гипоксически-ишемическая энцефалопатия : учеб.-метод. пособие / В. Г. Логинов, И. А. Логинова. – Минск: БГМУ, 2006. – 20 с.

ISBN 985-462-546-X.

В сжатой форме излагаются вопросы патогенеза, патоморфологии, клинических проявлений гипоксически-ишемической энцефалопатии, расстройств ликвородинамики, лечения и прогноза перенесенных гипоксически-ишемических повреждений головного мозга в неонатальном периоде.

Предназначается студентам педиатрического факультета медицинских университетов, практических врачей-педиатров, неонатологов и детских неврологов.

УДК 616.831-002-005.4 (075.8)

ББК 56.12 я 73

© В.Г. Логинов, 2006

© И.А. Логинова, 2006

© Оформление. Белорусский государственный  
медицинский университет, 2006

ISBN 985-462-546-X

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям перинатологин, любое неблагоприятное течение беременности для плода чревато развитием, прежде всего, гипоксии. Перенесенная ребенком гипоксия всегда оставляет свои следы в виде т. н. «молчаливых инфарктов», которые проявляются внезапно при провоцирующих состояниях (гипертермия, инфекция, стресс, повышенная умственная нагрузка) [1, 2]. Объектом перинатальной медицины являются женщины, беременность и роды которых относятся к категории повышенного или высокого риска. Как правило, это связано с наличием у них соматических и гинекологических заболеваний, нередко плохо поддающихся коррекции. Именно эти беременные определяют репродуктивные потери, перинатальную и раннюю неонатальную смертность, рождение детей с пороками развития и перинатальными повреждениями нервной системы.

Выделение из детской неврологии особого раздела — «перинатальной неврологии» — обусловлено желанием исследователей подчеркнуть чрезвычайную значимость перинатального периода (краткого мига человеческой жизни, который во многом определяет качество жизни новорожденного и его последующее постнатальное развитие) [1, 2, 5].

При беременности и родах высокого риска весь период внутриутробного развития плода протекает на фоне мультифакторальных воздействий (эндокринное бесплодие в анамнезе, наличие хронических соматических и гинекологических заболеваний, интенсивное воздействие на плод вредных факторов и пр.), поэтому акушерский анамнез таких женщин отягощен гестозами, угрозами прерывания беременности, привычным невынашиванием и др. [1, 2, 6].

Церебральные расстройства у детей, рожденных на фоне плохо корректируемой в процессе беременности и родов патологии, зачастую обозначают термином **«гипоксически-ишемическая энцефалопатия»**.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) — повреждения головного мозга, обусловленные гипоксией и ишемией (уменьшение мозгового кровотока и артериальная гипотензия), приводящие к церебральной недостаточности различной степени. Термин «ГИЭ» в достаточной степени условен, но современное состояние медицины не позволяет провести более точную дифференцировку между вкладом гипоксии и ишемии в повреждение мозга.

## ПАТОГЕНЕЗ ГИЭ

В основе патогенеза гипоксической энцефалопатии лежат метаболические расстройства (метаболическая катастрофа), которые приводят к нарушениям фетоплацентарного кровообращения. Первоначально перинатальная гипоксия вызывает перераспределение кровотока между органами, гипоксемию, гиперкапнию, которые ведут к нарушениям сосудистой ауторегуляции. Сохранение гипоксемии и гиперкапнии способствует возникновению церебральной гипоперфузии, приводящей к ишемическому поражению мозга.

Церебральную гипоперфузию диагностируют при скорости мозгового кровотока менее 10 мл на 100 г ткани/мин, и чаще она регистрируется у недоношенных новорожденных. В норме скорость мозгового кровотока — 20–60 мл на 100 г ткани/мин у доношенного ребенка. Гипоксическое повреждение эндотелиальных клеток ведет к резкому сужению просвета капилляров мозга, вследствие чего возрастает сопротивление притоку крови, феномен «*noreflow*» (дефицит кровотока, невозможность его до нормы вслед за реоксигенацией), что является одной из причин изменения проницаемости нейронов и способствует утрате *цереброваскулярной ауторегуляции* мозгового кровотока. Именно сохранность либо нарушение последней имеет особое значение в патогенезе ГИЭ.

Цереброваскулярная ауторегуляция — механизм, при котором вазоконстрикция и вазодилатация артериол обеспечивают относительно постоянную перфузию в пределах широкого колебания давления. Плато «ауторегуляции» мозгового кровотока, характерное для доношенных, существенно снижается у недоношенных. Потеря ауторегуляции делает мозг наиболее уязвимым к колебаниям артериального давления, что способствует проявлению либо ишемического поражения, либо кровоизлияния.

Доставка кислорода к тканям зависит от реологических свойств крови. Структурная вязкость крови существенно повышается при тяжелой асфиксии, полицитемии (факторах риска ГИЭ). Для здоровых новорожденных в первые сутки (особенно часы) жизни характерна тромбогенная направленность гемостаза, сменяющаяся на 3–4-е сутки жизни тенденцией к гипокоагуляции и гипоагрегации. У детей с асфиксией эта направленность выражена в большей степени.

При гипоксии мозга отмечается нарастание  $K^+$  и  $H^+$  во внеклеточной жидкости, что приводит к снижению констриктивной способности сосудов. В то же время гипоксия способствует уменьшению концентрации внеклеточного  $Ca^{2+}$  со снижением активности корковых нейронов, увеличением сократительной способности церебральных сосудов, следствием чего является уменьшение их дилатационной способности. В ответ на гипогликемию (при уровне глюкозы менее 1,7 ммоль/л) происходит значительное увеличение мозгового кровотока.

### Патогенетические механизмы ГИЭ:

– расстройство гомеостаза (дефицит витамин-К-зависимых факторов, тромбоцитарная дисфункция);

- общие метаболические нарушения (гипогликемия, гипокальциемия с интерстициальным накоплением кальция, гипомагнезиемия, гипераммониемия);
- длительная гипоперфузия и артериальная гипотензия;
- дефицит тормозных медиаторов (ГАМК) либо
- синтез возбуждающих медиаторов (глутамат);
- активация протеолитических ферментов;
- формирование свободных радикалов и ПОЛ;
- эффект реоксигенации («кислородный парадокс» — повреждающее действие на нейроглию высоких концентраций кислорода).

Биохимическими маркерами гипоксии (свидетели повреждения нервной ткани) являются: молочная кислота, глюкоза, гормон роста, глутамат, глутаминовая кислота, N-метил-аспартат, ЛДГГ, ацетил-холин, N-ацетил-аспартат, таурин, арахидоновая кислота, NO, интерлейкин-6, аспартат-аминотрансфераза, неспецифические креатинкиназа, енолаза, нейроспецифические белки [1].

Гипоксия и ишемия способствуют анаэробному метаболизму глюкозы, что приводит к снижению синтеза АТФ. Эта закономерность вызывает недостаточность  $\text{Na}^+$ - и  $\text{K}^+$ -зависимой АТФ-азы, что приводит к выбросу аспартата и глутамата, следствием чего является открытие  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -,  $\text{Ca}^{2+}$ -вых каналов; поток этих электролитов и воды устремляется в нейрон, вызывая его отек, набухание и гибель (*ранний цитотоксический отек головного мозга*).

Кроме того, поток  $\text{Ca}^{2+}$  вызывает активацию фосфолипазы и повышение синтеза NO, что способствует ПОЛ и гибели мембраны нейрона. Свободные радикалы активируют тромбоциты, из-за чего происходит закупорка сосудов и появляется ишемия. Поток  $\text{Ca}^{2+}$  в эндотелии церебральных сосудов провоцирует вазоспазм, усугубление ишемии мозга, развивается некроз и апоптоз. Деполаризация клеточных мембран приводит к повышенному выделению и снижению повторному захвату нейротрансмиттеров, включая глутамат.

Фоновые состояния влияют на интенсивность «глутаматного каскада»: через 2 ч на фоне гипогликемии уровень глутамата в головном мозге повышается в 15 раз. В неонатологии часто наблюдается феномен в виде активации механизмов *клеточного восстановления*: NO может играть две прямо противоположные роли — активации процессов апоптоза и защиты от него [1]. Ранний цитотоксический отек головного мозга возникает у детей с острой асфиксией и разрешается самостоятельно в первые часы жизни. У детей на фоне хронической внутриматочной гипоксии плода с оценкой по шкале Апгар 3 и менее баллов интенсивность мозгового кровотока существенно снижается из-за повышенного сосудистого сопротивления головного мозга и на фоне низкого системного давления [1]. В сочетании с тяжелым метаболическим ацидозом ( $\text{pH} < 7,0$ ;  $\text{BE} > -12$  ммоль/л) это приводит ко 2-й стадии отека мозга — *вазогеничному отеку*, основой которого являются поражения сосудистой стенки и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). При этом жидкость из внутрисосудистого русла переходит в периваскулярные зоны мозга, в результате чего повышается внесосудистое онкотическое давление, способствующее усилению гидрофильности тканей мозга.

При асфиксии типичен синдром избыточной продукции антидиуретического гормона (АДГ), а при внутрижелудочковых кровоизлияниях — синдром недостаточной секреции АДГ. Оба эти состояния могут способствовать развитию *интерстициального отека мозга*.

**Признаки избыточной секреции АДГ:** гипонатриемия, снижение осмолярности плазмы, высокая осмолярность мочи, выведение натрия с мочой, равного его поступлению. Улучшение состояния наступает после введения жидкости или назначения верошпирона и индометацина.

**Признаки недостаточной секреции АДГ:** полиурия, низкая осмолярность и плотность мочи, гипернатриемия. Синдром может быть купирован введением вазопрессина.

## КЛИНИКА ГИЭ

В зависимости от особенностей течения внутриутробного периода у одних детей после перенесенной гипоксии в родах доминирует *эффект накопления «возбуждающих медиаторов» (глутамат)* — гипервозбудимость, беспокойство, симпатикотония (тахикардия, тахипноэ, расширение зрачков), незаторможенность рефлексов, что чаще свойственно *легкой степени ГИЭ* и держится 1–2 суток. У других — *эффект накопления «тормозных медиаторов» (γ-аминомасляная кислота)* — вялость, летаргия, снижение тонуса и рефлексов, периодические вздохи типа гасп или дыхание типа Чейна–Стокса, приступы брадипноэ, брадикардии, срыгивания. К концу первых суток могут присоединиться судороги, которые, как правило, легко купируются, а ко вторым суткам возможно присоединение признаков внутричерепной гипертензии (ВЧГ), отека мозга. Эти признаки чаще присущи *ГИЭ средней степени тяжести* и купируются после 1-й недели жизни.

При *ГИЭ тяжелой степени* сознание в первые 12 ч отсутствует, далее может быть «ложное улучшение», затем в середине 2–3-х суток сознание вновь утрачивается вследствие развития деструктивных, некротических процессов в головном мозге с цитотоксическим отеком. Приступы остановок дыхания у таких детей появляются к концу первых суток, а судороги — в первой половине первых суток (чем раньше они возникли, тем хуже прогноз). Судороги рефрактерны к противосудорожной терапии, часто имеют метаболический генез. Моторные нарушения при ГИЭ имеют свои особенности у доношенных и недоношенных детей.

У *доношенных новорожденных* за счет ишемии парасагиттальных отделов к концу первых суток может развиваться «слабость плеч» — голова «уходит в плечи» при поддержке подмышки.

У *недоношенных новорожденных* появляется слабость ног, вялость, приступы апноэ с брадикардией, малоподвижность, «замирание», отсутствие сознания и др.

## Стадии ГИЭ у доношенных детей

Показатели состояния	Стадии ГИЭ		
	I	II	III
Уровень сознания	Беспокойство	Летаргия	Ступор
Нервно-мышечный контроль: мышечный тонус; поза	Норма Легкая дистальная флексия	Легкая гипотония Значительная дистальная флексия	Вялость Непостоянная децеребрация
Периостальные рефлекссы	Повышены	Повышены	Снижены или угнетены
Сегментарный миоклонус	Есть	Есть	Отсутствует
Комплексные рефлекссы: сосание	Ослаблено	Ослаблено или отсутствует	Отсутствует
Синдром: Моро	Повышен с низким порогом	Ослаблен, неполный, высокий порог	Отсутствует
околостемблярный шейно-тонический	Норма Легкий	Повышен Повышен	Отсутствует Отсутствует
Вегетативная функция	Преимущественно симпатическая	Преимущественно парасимпатическая	Обе системы подавлены
Зрачки	Мидриаз	Миоз	Реакция неадекватная, на свет — отсутствует
Сердцебиение	Тахикардия	Брадикардия	Варьирующие
Бронхиальная и слюнная секреция	Средняя	Профузная	Варьирующая
Перистальтика	Норма или снижена	Усилена, диарея	Варьирующая
Судороги	Нет	Могут быть фокальные или мультифокальные	Редкие (за исключением децеребрации)
ЭЭГ	Нормальная ЭЭГ	Сначала низковольтная δ- и θ-кривая, позже периферический паттерн, 1–1,5 гц пик-волна при судорогах	Сначала периферический паттерн с изопотенциальными фазами, позже изопотенциальная
Течение	Менее суток	2–14 дней	Несколько часов (недель)

## ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА

Существенный момент в развитии гипоксических поражений мозга — взаимоотношение церебральной гипоперфузии и сосудистой архитектоники головного мозга. У доношенных гипоперфузия вовлекает преимущественно кору

головного мозга и парасагитальные зоны на месте деления бассейнов передней, средней и задней мозговой артерий, у недоношенных эти зоны менее ранимы из-за наличия анастомозов с менингеальными артериями, а более уязвимо перивентрикулярное белое вещество в областях между субэпендимальными сосудами и пенетрирующими ветвями передней, средней и задней мозговых артерий (перивентрикулярная зона). Для недоношенных при ГИЭ характерно перивентрикулярное размягчение белого вещества мозга — перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) — преимущественно в области передних рогов и тел боковых желудочков, а также вокруг их затылочных и височных рогов, около отверстия Монро. Мозговой кровоток недоношенного крайне нестабилен. Сосудистое снабжение перивентрикулярной зоны осуществляется еще незрелыми артериолами, которые обладают недостаточной сократительной способностью, имеют немногочисленные ветви и небольшое количество анастомозов. У 25 % недоношенных детей мозговой кровоток изменяется линейно в соответствии с общим кровяным давлением. Снижение системного артериального давления, следовательно, и скорости мозгового кровотока, может быть вызвано самыми различными факторами и их сочетанием (асфиксия, гипокания, инфекция, сердечная и дыхательная недостаточность), где гипоксия играет первоочередную роль. Снижение мозгового кровотока и насыщение крови кислородом, гиперкапния и ацидоз способствуют нарушению обменных процессов в клетках с изменением водно-электролитных взаимоотношений, что вызывает отек и ишемический некроз белого вещества. В период, совпадающий с гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга младенца, белое вещество активно миелинизируется, что требует гораздо больших энергетических затрат, которые невозможны в условиях ограниченного мозгового кровотока. Незрелые олигодендроциты (клетки, непосредственно осуществляющие миелинизацию) перивентрикулярного белого вещества обладают повышенной чувствительностью к гипоксии и к повреждающему действию свободных радикалов кислорода, которые в большом количестве накапливаются при гипоксическом повреждении. Не менее важным патогенетическим фактором повреждения олигодендроцитов является накопление в зоне поражения глутамата, который способен запускать каскад биохимических реакций, приводящих клетки к гибели [1, 3].

Термин «ПВЛ» обусловлен выявлением на секции очагов поражений с беловатым оттенком. ПВЛ может быть ограниченной или диффузной. Микроскопически: коагуляционный некроз с дальнейшим центрлобулярным склерозом и отсутствием миелинизации с возможным образованием микрополостей через две недели. Затем стенки микрополостей спадаются, белое вещество, окружающее желудочки, сморщивается, и желудочки расширяются.

Клинические проявления ПВЛ не имеют каких-либо специфических признаков. Единственный неврологический критерий, который является относительно «стабильным» для ребенка с ПВЛ, — это мышечная гипотония (хотя данный симптом присутствует почти у каждого недоношенного ребенка). Достаточно характерным изменением является динамика мышечного тонуса. Мышечная гипотония сохраняется до 6-месячного возраста. К 6-ти месяцам появ-



ляются симптомы спастики с оживлением коленных рефлексов и повышением мышечного тонуса в отводящих мышцах бедра (что особенно ярко проявляется в вертикальном положении ребенка). Это связано с тем, что пораженная область включает нисходящие двигательные пути, обеспечивающие иннервацию ног. Постепенно (к 9–10-месячному возрасту) нарастает ригидность в нижних конечностях, что в совокупности со спазмом бедер приводит к перекресту ног наподобие «ножниц». Спастика в икроножных мышцах вызывает сгибание колена, что способствует поднятию пятки вверх, ребенок ходит на «цыпочках». В руках нарушения менее выражены, но могут возникать повышенные сухожильные рефлексы с двух- и трехглавой мышц, развиваются спастические ди- и тетраплегии. При более тяжелых степенях ПВЛ с латеральным распространением на лучистый венец в тетрапарез вовлекаются мышцы головы и шеи. По данным разных авторов, у 25–70 % недоношенных детей с ПВЛ в месте поражения возникают перивентрикулярные и внутрижелудочковые кровоизлияния (ПВК и ВЖК) [3, 17].

В эксперименте на животных показано, что пролонгированная внутриутробная гипоксия вызывает такие же повреждения головного мозга, как и острая асфиксия. При острой кратковременной асфиксии централизация кровотока происходит в приоритарных органах (головной мозг, надпочечники, сердце), при этом кровотоков в почках, легких, желудочно-кишечном тракте сокращается, что позволяет защитить кору головного мозга от повреждения. В случаях острой асфиксии, развившейся на фоне хронической внутриматочной гипоксии плода, адаптационные возможности гемодинамики исчерпываются, и мозговой кровоток резко уменьшается, что и проявляется изменениями в базальных ганглиях, таламусе. Именно эти базальные отделы мозга наиболее активно потребляют глюкозу, а значит и поражаются при фетоплацентарной недостаточности.

Очаговые ишемические поражения коры при острой асфиксии — результат тромбозов, гемореологических нарушений, а при пролонгированной острой асфиксии (на фоне внутриматочной гипоксии) — цитотоксического отека, повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и привлечения в очаг поражения макрофагов и нейтрофилов. У доношенных новорожденных в зрелой коре головного мозга идет процесс прогрессирующего углубления борозд коры, и именно глубокие отделы дна борозд чувствительны к гипоксии. Под дном борозд в парасагитальных участках и возникают инфаркты (потеря нейронов и глиальных клеток), очаги коагуляционного некроза — субкортикальная лейкомаляция, приводящая к последующей субкортикальной атрофии, атрофии извилин. Прочие постгипоксические поражения головного мозга доношенного — это селективные некрозы нейронов коры и гиппокампа, а также своеобразный патологический процесс в базальных ганглиях («*status marmoratus*») — мраморность, гибель нейронов, глиоз и увеличение количества миелинизированных волокон). В клиническом выражении эти расстройства могут привести к хореоатетозу.

## НЕЙРОСОНОГРАФИЧЕСКИЕ СТЕПЕНИ ПВЛ

Различают 4 степени:

**1 степень** — проходящее повышение эхоплотности перивентрикулярных зон более 7 дней;

**2 степень** — повышение перивентрикулярной эхоплотности и мелкие локальные фронтопарietальные кисты;

**3 степень** — изменения, характерные для 2-й степени, а также обширные перивентрикулярные кистозные поражения;

**4 степень** — изменения, характерные для 3-й степени с распространением процесса на белое вещество мозга (кисты белого вещества).

Современные методы визуализации (нейросонография (НСГ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), γ-стинциграфия) позволяют оценить микроструктуру мозгового вещества, наличие врожденных пороков развития головного мозга, размеры и форму ликворных пространств. МРТ — наиболее информативный метод визуализации. С его помощью можно определить *фазы течения ГИЭ: острая (до 5 дней), подострая (до 20 дней), хроническая (до 56 дней)*.

Учитывая тот факт, что изменения вещества головного мозга в проекции постгеникулярных зрительных путей (ишемический некроз, глиальные рубцы) развиваются у пациентов с ПВЛ уже с первых дней жизни (а, возможно, и в перинатальном периоде), нельзя исключить, что офтальмологические нарушения могут манифестировать у них уже в это же время. В первые месяцы жизни (сенситивный период) зрительная система ребенка чрезвычайно уязвима к поражениям. Согласно исследованиям ряда авторов [13], офтальмологические нарушения у детей с ПВЛ присутствуют в 100 % случаев и представлены: синдромом расширенной экскавации (самостоятельным и в сочетании с гетеротопией нейроретинального края), атрофией зрительного нерва, его гипоплазией, первичным персистирующим гиперпластическим стекловидным телом.

### Нейрофизиологические методы исследования

Вспомогательным методом диагностики ГИЭ является электроэнцефалография (ЭЭГ). С помощью этого нейрофизиологического метода можно прогнозировать исход ГИЭ. Учитывая высокую степень субъективизма в визуальной экспертной оценке ГИЭ, большой интерес клиницистов и нейрофизиологов представляет изучение внутримозговой интеграции с помощью функций *когерентности*.

**Когерентность** (от лат. *cohaerens* — находящийся в связи) — понятие, заимствованное из физики, которое означает согласованное протекание во времени нескольких колебательных или волновых процессов. Когерентностью оцениваются пространственно-временные отношения. Поскольку электрическая активность головного мозга тесно связана с его функциональной активностью, когерентность отражает вовлеченность разных зон коры в функционирование мозга, являясь количественным выражением уровня интегративной деятельности мозговых структур. В норме у взрослых показатель межполушарных

отношений между симметричными точками по парасагиттальной линии электродов — 0,5–0,8 и между височными — 0,3–0,5. Согласно данным ряда исследователей [10], у детей с ГИЭ, перенесших ПВЛ, при значении когерентности 0,34 благоприятный неврологический прогноз наблюдался в 91,67 % случаев, а при показателе 0,17 и ниже неблагоприятный прогноз был зафиксирован в 71,43 % случаев. Эти показатели имели значение только во втором полугодии жизни, т. к. головной мозг ребенка очень пластичен и возможно отсроченное развитие связей, следовательно, прогностическая значимость показателя когерентности в первом полугодии жизни у детей с ГИЭ очень невысока. Темпы формирования межполушарных отношений по данным когерентного анализа ЭЭГ могут служить критерием неврологического исхода при ГИЭ; анализ соматосенсорных вызванных потенциалов позволяет прогнозировать развитие детского церебрального паралича, а слуховые и зрительные вызванные потенциалы характеризуют возможные неблагоприятные последствия в отношении слуха и зрения.

### **Неврологические последствия перинатального повреждения развивающегося мозга: диагностика состояний и заболеваний, имеющих нарушения ликвородинамики**

Однонаправленное воздействие на церебральные структуры повреждающих факторов (неблагоприятное течение беременности и родов, гипоксическисшемическое повреждение, глубокая недоношенность, внутричерепные кровоизлияния, мальформации головного мозга, внутриутробные инфекции) вызывает повышение внутричерепного давления (ВЧД), расширение желудочков мозга, что зачастую приводит к экстенсивному некрозу мозговой ткани. Нормальные показатели ВЧД для новорожденного ребенка составляют 100–150 мм вод. ст. Установлено, что 70 % объема ликвора продуцируется хориоидальным сплетением, остальная часть ликвора формируется в результате трансэпендимального перехода жидкости из ткани мозга в желудочковую систему. Общий объем ликвора у новорожденного составляет 40 мл, у детей от 4 до 13 лет — 90 мл, у взрослых — около 150 мл. Ликвор образуется со скоростью 0,35 мл/мин или 500 мл/сут. Скорость образования ликвора является относительно постоянной величиной и изменяется незначительно при повышении ВЧД. Напротив, скорость абсорбции ликвора находится в линейной зависимости от показателя его давления. Например, если давление ликвора достигает 200 мм вод. ст., то скорость абсорбции возрастает в 3 раза [4]. Внутричерепное давление складывается из суммы давления, производимого самим мозгом, кровью и цереброспинальной жидкостью. Чтобы ВЧД оставалось стабильным, повышение одной составляющей должно компенсироваться снижением двух других. Из всех составляющих церебральный кровоток должен быть наиболее стабильным, так как именно он отвечает за снабжение головного мозга кислородом и питательными веществами [4].

Гипертензионно-гидроцефальный синдром — вторичное состояние в структуре гидроцефалии любой формы. В данном определении заложены клинические понятия, косвенно свидетельствующие о повышении ликворного давления, и морфологическая сущность состояния: наличие увеличения желудочков (вентрикуломегалия), содержащих избыточное количество ликвора, определяемое методами НСГ, КТ и МРТ головного мозга. Этиология повышения ВЧД разнообразна, основными причинами являются: врожденные пороки развития головного мозга, абсцессы и опухоли головного мозга, внутричерепные кровоизлияния, инфекции, тяжелая ГИЭ, идиопатическая внутричерепная гипертензия. Существует несколько механизмов возникновения ВЧГ: увеличение объема ликвора, повышение внутричерепного объема крови и отек головного мозга. У детей первого полугодия жизни увеличение желудочков чаще всего обусловлено нарушением гемоликворных процессов в зоне ПВЛ и может возникать вследствие окклюзии различных отделов ликворных путей, приводя к гидроцефалии — окклюзионной или сообщающейся [4, 12]. Клинико-морфологическая последовательность: снижение реабсорбции ликвора за счет блока циркуляции и обратной абсорбции жидкости (либо повышенное ликворообразование) приводят к увеличению объема спинномозговой жидкости. Клиническим выражением этого является гипертензионный синдром, который, в свою очередь, приводит к развитию вентрикуломегалии, степень клинической выраженности которой обуславливает развитие гидроцефалии. У детей первых месяцев жизни наличие открытых швов и родничков до некоторых пор может скрывать клинические проявления внутричерепной гипертензии, изменяя алгоритм появления признаков гипертензии и вентрикуломегалии (прибавка окружности головы идет за счет раскрытия швов и родничков, что дает возможность головному мозгу некоторое время компенсироваться без проявления гипертензионных симптомов, а при обследовании уже имеется вентрикуломегалия различной степени выраженности).

В норме большой родничок находится ниже поверхности черепа, хорошо отличим от костей и пульсирует при пальпации. У младенца, находящегося в спокойном состоянии, при повышении ВЧД родничок выбухает выше костных краев, он несколько напряжен, так что трудно определить, где заканчивается костный край и где начинается сам родничок. Размеры большого родничка и скорость его закрытия в норме очень вариабельны.

Клинические проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома таковы: аномальное увеличение головы (табл. 2), напряжение родничков, расхождение швов, увеличение покровных вен, симптом «заходящего солнца», симптом Грефе, судороги, изменение диска зрительных нервов, отек сетчатки, и, наконец, децеребрация головного мозга. В настоящее время нет ни одного метода исследования, кроме прямого пункционного, позволяющего определить уровень внутричерепного давления. Косвенным подтверждением гемоликворной дистензии служит повышение содержания маркеров тканевой гипоксии — ксантина и его производных. Повышение содержания ксантина и гипоксантина в люмбальном и вентрикулярном ликворе зависит от формы гидроцефалии и ее выраженности. Имеется умеренная и достоверная связь между степенью увели-

чения передних рогов боковых желудочков и повышенным содержанием ксантина и гипоксантина в ликворе при тяжелом течении гидроцефалии. После консервативного либо оперативного лечения отмечается снижение концентрации этих метаболитов, однако полной нормализации их уровня не наступает, что свидетельствует лишь о частичном восстановлении метаболических и энергетических процессов в мозговой ткани.

Таблица 2

### Темпы прироста окружности головы у доношенного ребенка

Возраст	Окружность головы, см	Допустимые пределы, см	Средняя прибавка в месяц, см
Новорожденные	35,5	33,0–37,5	
1 месяц	37,2		1,7
2 месяца	39,2		2
3 месяца	40,4	38,7–43,2	1,2
4 месяца	41,3		0,9
5 месяцев	42,2		1,2
6 месяцев	43,4	42,1–45,9	1,2
7 месяцев	44,1		0,7
8 месяцев	44,8		0,7
9 месяцев	45,3	43,8–47,8	0,5
10 месяцев	45,8		0,5
11 месяцев	46,2		0,4
12 месяцев	46,6	44,9–48,9	0,4
1,5 года	47,9		
2 года	49,0		
3 года	50,0		

\*За первый год жизни окружность головы увеличивается на 10–12 см; за второй — на 2 см; за третий — на 1 см; с 3-х до 10-ти лет — еще на 2–3 см. К 10-ти годам окружность составляет 51–52 см.

\*Окружность головы у недоношенного ребенка увеличивается быстрее, чем у доношенного и к 1 году достигает нормы. Но если у доношенного голова растет наиболее интенсивно в первые месяцы, то у недоношенного это происходит позже — в период выраженной прибавки в массе тела.

### РАССТРОЙСТВО СОЗНАНИЯ ПРИ ГИЭ

Возникает на фоне нарушений кровообращения в головном мозге (*гемодинамическая недостаточность*), сопровождающихся гипоксемией клеток и их энергетической недостаточностью (*метаболические нарушения*). Это приводит к накоплению в головном мозге метаболитов, которые являются токсинами для клеток и оказывают повреждающее действие на сами клетки, их мембраны и ферментативные системы. Поэтому при коматозных состояниях имеется отек головного мозга и *повышение ВЧД*; именно с этими нарушениями коры и связана потеря сознания.

## Степени комы

**I степень (легкая кома)** — сознание отсутствует, нет реакции на сильные звуковые раздражители, но при сильных болевых раздражителях отмечаются стон и мимическая реакция.

Зрачки сужены с активной реакцией на свет, глотание сохранено, затрудненное, декортикационное положение (ригидное разгибание и пронация рук, ноги вытянуты и разогнуты во всех суставах).

ЭЭГ: регистрируются медленные монофазные  $\alpha$ - и  $\theta$ -волны.

**II степень (выраженная кома)** — реакция на боль и движения глазных яблок отсутствуют, зрачки точечные с вялой реакцией на свет; положение дещеребрационное (расторжение ствольных и спинальных центров с нарастанием сосудистой гипотонии, цианоза, коллапса).

ЭЭГ: выражена  $\theta$ - и  $\delta$ -активность, угнетение ЭЭГ-кривой, периодическое учащение  $\alpha$ -ритма.

**III степень (глубокая кома)** — отсутствие реакций на любые раздражения, глазные яблоки фиксированы или совершают плавательные движения, зрачки расширены, не реагируют на свет (отсутствие зрачковых рефлексов свидетельствует о поражении среднего мозга), полная мышечная атония (вялая кома), нарушение дыхания и гемодинамики.

ЭЭГ: плоская ЭЭГ-кривая почти с полным отсутствием реакции на любые раздражители.

**IV степень (терминальная кома)** — наблюдается угнетение функций ствола, иногда спинного мозга; широкие, фиксированные, не реагирующие на свет зрачки (свидетельство глубокого гипоксического поражения мозга).

ЭЭГ: полное отсутствие биотоков, изоэлектрическая линия.

Одно из главных осложнений коматозного состояния — развитие **апаллического синдрома**.

Апаллический синдром (своеобразный выход из коматозного состояния) — длительная кома, когда у больного с открытыми глазами не фиксируется взгляд и отмечается чередование бодрствования и сна без признаков сознания [11]. В основе синдрома лежит тотальное и порой необратимое расстройство функций коры (от лат. *pallium* — плащ — серое вещество) головного мозга. Большинство авторов используют термин «апаллический синдром» как синоним вегетативного состояния, эквивалент понятия «неокортикальная смерть», утрата психических функций и сохранение вегетативных.

В фазе бодрствования глаза открыты, но фиксация взгляда отсутствует. Полностью утрачены функции выполнения команд (для старшего возраста). Реакция зрачков на свет сохранена, движения глаз не координированы (феномен «кукольных глаз»).

Больные почти полностью парализованы, выражен спастический паралич, высокие периостальные и сухожильные рефлексы, патологические знаки, т. е. грубый неврологический дефект при сохраняющихся функциях ствола головного мозга (дыхание, системный кровоток и сердечная деятельность обычно

функционируют нормально (при отсутствии дополнительных соматических заболеваний)). У больных могут развиваться судорожные припадки, на ЭЭГ регистрируются медленные  $\delta$ - и  $\theta$ -волны и отсутствие  $\alpha$ -ритма [8].

Морфологическая основа вегетативного состояния — массивное поражение переднего мозга; нередко полная гибель коры, гиппокампа и подкорковых ганглиев, полушария сморщены, белое вещество вакуолизировано. Ствол мозга полностью (или почти полностью) интактен, в чем и заключается отличие вегетативного состояния от смерти мозга.

### ПРОГНОЗ ГИЭ

Зависит от течения ante- и интранатального периода, тяжести перенесенной гипоксии, подтвержденной параметрами КОС, особенностей энцефалопатии, самого неонатального периода.

Последствия ГИЭ могут быть как незначительными в виде синдрома минимальной церебральной дисфункции, так и выраженными: двигательные и сенсорные нарушения (ДЦП), задержка темпов общего развития, эпилептические припадки, гидроцефалия, синдром дефицита внимания и гиперактивности, поражения зрительного и слухового анализаторов, косоглазие [16, 17, 18].

Задержка речевого развития и дизартрии отмечаются у 44 % детей, перенесших тяжелую ПВЛ, а частота зрительных нарушений на фоне кистозной формы ПВЛ отмечается у 66 % детей [3], что проявляется снижением остроты зрения (иногда до слепоты при наличии атрофии зрительных нервов) и ограничением поля зрения.

*Таблица 3*

**Повреждения нервной системы (НС) у детей**  
(Маслова О.И., 1999 г.)

Уровень	Проявление
Клетка НС	Дегенеративные изменения, гибель нейронов (некроз, апоптоз)
Ткань НС	Нарушение цитоархитектоники (порэнцефалия, рубец, киста, дизонтогенез, дизморфия) во взаимодействии с кровью, ликвором, ГЭБ
Орган	Нарушение функций головного и спинного мозга
Нервная система	Нарушение в двигательной, речевой, сенсорной, психической сферах
Личность	Нарушение (парциальное или тотальное) независимой жизни, наличие сопутствующей патологии, интеллектуальная недостаточность, слепота, глухота и др.
Семья	Изменение планов жизни, работы, создания семьи, деторождения
Общество	Десоциализация жизни (учебы, работы, передвижения, общения)

### ЛЕЧЕНИЕ ГИЭ

Коррекция гипоксически-ишемических повреждений головного мозга имеет строгую патогенетическую направленность. Её основными мероприятиями являются:

1. Адекватная оксигенотерапия с целью нормализации КОС (гипокапния без гипероксии).
2. Коррекция водно-электролитного баланса (ликвидация гиповолемии, систематическая доставка мозгу энергии в виде инфузии 5–10 %-ной глюкозы, нормализация дисэлектролитемий и параметров КОС).
3. Поддержание адекватной перфузии мозга (коррекция полицитемии, гипервязкости крови, предупреждение развития артериальной гипо- либо гипертензии).
4. Адекватный температурный режим.
5. Улучшение трофических процессов в головном мозге.
6. Терапия неотложных состояний — судорожного синдрома, внутрисердечной гипертензии, отека мозга и др.

При проведении ИВЛ во избежание гиперкапнии поддерживают  $P_a O_2$  на достаточно высоком уровне, по возможности избегая излишней гипероксии. Уменьшение углекислоты при ГИЭ целесообразно с нескольких точек зрения. Прежде всего, гипокапния сопровождается снижением ВЧД. При любом поражении мозга вследствие нарушений кровообращения и метаболизма наблюдается выраженный ацидоз мозговой ткани, что приводит к нарушению клеточных мембран. Гипервентиляция способствует сдвигу рН в сторону алкалоза, а значит, нормализации мембранных процессов. Некоторые авторы [11] особо подчеркивают, что при проведении ИВЛ следует по возможности поддерживать невысокое пиковое давление на вдохе, поскольку с повышением внутригрудного давления затрудняется венозный отток из мозговых сосудов, и тем самым нивелируется положительное влияние гипокапнии на внутричерепную гипертензию.

При проведении инфузионной терапии с целью коррекции энергозатрат используют 5–10 %-ную глюкозу, затем корректируют электролиты при строгом мониторинге за основными клинико-лабораторными параметрами. Для снижения внутричерепной гипертензии применяют салуретики (фуросемид 1–2 мг/кг для детей старше 2-х дней жизни).

Одним из направлений в лечении отека головного мозга является применение кортикостероидов, что связано с их мощным мембраностабилизирующим эффектом. Дексаметазон вводится в дозе 0,5 мг/кг.

Важно обеспечить покой клеткам головного мозга с целью умеренной седации. Для этого назначают барбитураты (фенобарбитал в дозе 10 мг/кг) либо бензодиазепины (диазепам в дозе 0,2 мг/кг). Такая терапия достоверно улучшает резистентность нейронов к гипоксии, снижает процент отдаленных неврологических последствий. Недостатком барбитуратов является их способность вызывать выраженную артериальную гипотензию и, индивидуально, продолжительную депрессию сознания после окончания введения.

Если в остром периоде ГИЭ-терапия в значительной степени является патогенетической и направлена на выживание, то в дальнейшем лечебная тактика нацелена на стимуляцию мозговых структур и носит эмпирический характер.



Ноотропные препараты активно используются при ГИЭ у новорожденных. Так, введение *тирацетама* в дозе 50 мг/кг способствует нормализации мозгового кровотока в первые сутки жизни, а пролонгированная терапия в дозе 100–150 мг/кг способствует более быстрой неврологической реабилитации. Хорошие результаты получены при применении *танакана* в дозе 0,25 мл дважды в сутки у детей с 2-месячного возраста [20]. Препарат не только улучшает кровоснабжение ишемизированных участков головного мозга, но и оказывает выраженное противоотечное действие, обладает антиагрегационными и антикоагуляционными эффектами, препятствует тромбообразованию, улучшает усвоение глюкозы и кислорода, синтез АТФ. Он считается мощным антиоксидантом, т.к. способен улавливать гидроксильные и супергидроксильные радикалы, образующиеся при гипоксии, способен воздействовать на обмен веществ в нейротрансмиттерах и повышать пластичность нервной ткани. На фоне назначения танакана достоверно доказано снижение избыточного мышечного тонуса, исчезновение паретических установок при пирамидной недостаточности, улучшение двигательной и рефлекторной сферы, оживление психологических реакций, снижение признаков повышенного ВЧД.

Положительный эффект достигнут при применении *инстенона* [9, 17] в дозе 10–15 мг/кг/сутки. Инстенон за счет активации ретикулярной формации нормализует функциональное состояние нейронных комплексов коры и подкорково-стволовых структур. Традиционно при гипоксически-ишемическом поражении мозга назначаются *фенибут* (30–40 мг/кг), *пантогам* (30–40 мг/кг), *церебролизат*, *витаминотерапия* (витамины группы В : В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>).

В последнее время в печати все чаще появляются сообщения о применении *левокарнитина* (элькар) у детей раннего возраста [7, 14, 19, 15], в том числе и при гипоксических поражениях мозга [7]. Карнитин — биологически активное вещество, играющее важную роль в клеточном метаболизме: L-карнитин — незаменимый фактор превращения жиров в энергию, он транспортирует жирные кислоты из цитоплазмы в митохондрии, где и происходит процесс окисления с образованием АТФ. В отсутствие L-карнитина процесс окисления невозможен. В условиях дефицита кислорода фетальный мозг испытывает срыв гомеостатических механизмов с развитием дисметаболических процессов. При применении субстратов и кофакторов обмена, в частности препарата элькар в дозе 50–100 мг/кг, у детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС происходит восстановление метаболического статуса, повышение выработки энергии, реактивация ферментов. Клинически это выражается в виде положительной динамики в отношении психомоторного развития, в улучшении поведенческих характеристик, что сопровождается нормализацией показателей ферментного статуса лимфоцитов периферической крови (активность дегидрогеназ — сукцинатдегидрогеназы и  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы) [14, 19].

Таким образом, лечение ГИЭ представляет собой комплекс мероприятий интенсивной терапии и пролонгированной реабилитации с включением фармакопрепаратов самых различных групп.

Перинатальная гипоксия, являясь пусковым механизмом в цепи патологических реакций, приводящих к возникновению у ребенка широкого спектра

нейросоматических отклонений в последующие возрастные периоды, может привести к систематической неуспеваемости в школе, склонности к поведенческим девиациям, социальной дизадаптации. Современная диагностика и лечение гипоксически-ишемических поражений головного мозга в неонатальном периоде способны существенно снизить неблагоприятные последствия развивающихся нарушений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Барашнев, Ю. И.* Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск новых методов лекарственной терапии / Ю. И. Барашнев // Рос. вест. перинатол. и педиатр. 2002. 47. 1.
2. *Барашнев, Ю. И.* Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев. М., 2001. С. 638.
3. *Роль перивентрикулярной лейкомаляции в развитии детского церебрального паралича / Е. Д. Белоусова [и др.] // Рос. вест. перинатол. и педиатр. 2001. 46. 5. С. 26–32.*
4. *Белоусова, Е. Д.* Синдром повышенного внутричерепного давления у детей / Е. Д. Белоусова, А. М. Пивоварова, З. Х. Горчханова // Рос. вест. перинатол. и педиатр. 2003. 48. 4. С. 45–49.
5. *Новые подходы к диагностике перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни и их классификация / А. С. Буркова [и др.] // Педиатрия. 2004. 1. С. 5–9.*
6. *Володин, Н. Н.* Актуальные проблемы неврологии на современном этапе / Н. Н. Володин // Неврол. и психиатр. 2001. 101. 7. С. 4–8.
7. *Гончарова, О. В.* Применение препарата «Элькар» у детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы / О. В. Гончарова // Рос. вест. перинатол. и педиатр. 2005. 50. 3. С. 36–41.
8. *Евтушенко, Н. Н.* Возможности терапии нетравматического апаллического синдрома у детей / Н. Н. Евтушенко, Н. К. Омеляненко // Неврол. и психиатр. 2001. 101. 11. С. 19–25.
9. *Заваденко, Н. М.* Применение инстенона при лечении минимальной мозговой дисфункции у детей / Н. М. Заваденко // Неврол. и психиатр. 2002. 102. 5. С. 29–35.
10. *Клинико-энцефалографические критерии прогноза последствий перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей / Е. Л. Иванова [и др.] // Рос. вест. перинатол. и педиатр. 2004. 49. 6. С. 12–16.*
11. *Интенсивная терапия в педиатрии : практ. рук. / под ред. В. А. Михельсона. М.: ГЭОТАР – МЕД. 2003. С. 552.*
12. *Маслова, О. И.* Проблемы неврологии в педиатрии. Актовая речь / О. И. Маслова. М., 1999.
13. *Офтальмологические нарушения у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией / И. М. Мосин [и др.] // Педиатрия. 2005. 1. С. 26–29.*
14. *Николаева, Е. Н.* Недостаточность карнитина и ее коррекция у детей с генетически детерминированной патологией / Е. Н. Николаева, А. Н. Семячкина, Е. С. Воздвиженская // Рос. вест. перинатол. и педиатр. 2005. 50. 1. С. 14–18.
15. *Петров, В. И.* Применение препарата Элькар у новорожденных с малой массой тела при рождении, конъюгационной желтухой и транзиторными изменениями миокарда / В. И. Петров, М. Я. Муляев, Т. Е. Заячникова // Рос. вест. перинатол. и педиатр. 2004. 49. 1. С. 23–29.
16. *Richardson, B. S.* Metabolic and circulatory adaptation to chronic hypoxia in the fetus / B. S. Richardson, A. D. Bosking // MComp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol. 1998. 119. 3. P. 717–723.

17. *Шабалов, Н. П.* Неонатология : учеб. пособ. В 2-х т. / Н. П. Шабалов. М. 2004. С. 608.
18. *Шейнкман, О. Г.* Особенности функционального состояния головного мозга недоношенных детей грудного возраста с перинатальной энцефалопатией и детским церебральным параличом / О. Г. Шейнкман // Неврол. и психиатр. 2003. 103. 6. С. 37–42.
19. *Принципы действия метаболитной терапии для лечебно и профилактики энергодефицитных состояний* / В. М. Шищенко [и др.] // Педиатр. фармакол. 2003. 3. 1. С. 74–76.
20. *Шпрах, В. В.* Танакам в лечении перинатальных повреждений центральной нервной системы / В. В. Шпрах, С. Б. Саютина // Неврол. и психиатр. 2004. 100. 3. С. 33–35.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b> ( <i>В. Г. Логинов</i> ) .....	3
<b>Патогенез ГИЭ</b> ( <i>И. А. Логинова</i> ) .....	4
<b>Клиника ГИЭ</b> ( <i>И. А. Логинова</i> ) .....	6
<b>Локализация поражений мозга</b> ( <i>В. Г. Логинов</i> ) .....	7
<b>Нейросонографические степени ПВЛ</b> ( <i>В. Г. Логинов</i> ) .....	10
Нейрофизиологические методы исследования.....	10
Неврологические последствия перинатального повреждения развивающегося мозга: диагностика состояний и заболеваний, имеющих нарушения ликвородинамики .....	11
<b>Расстройство сознания при ГИЭ</b> ( <i>И. А. Логинова</i> ).....	13
Степени комы .....	14
<b>Прогноз ГИЭ</b> ( <i>И. А. Логинова</i> ) .....	15
<b>Лечение ГИЭ</b> ( <i>В. Г. Логинов</i> ) .....	15
<b>Литература</b> .....	18

Учебное издание

Логинов Вадим Григорьевич  
Логинова Ирина Андреевна

# ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск В.Г. Логинов  
Редактор Н.А. Лебедко  
Компьютерная верстка О.Н. Быховцевой  
Корректор Ю.В. Киселёва

Подписано в печать 03.04.06. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,3. Тираж 120 экз. Заказ 268.

Издагель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет  
ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.  
220030, г. Минск, ул. Ленинградская, 6.