ОСОБЕННОСТИ ЭЭГ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ ПОСЛЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ

И.Г. Хмелевская, Н.С. Разинькова, О.Г. Бец, А.В. Серёжкина, Т.А. Миненкова, С.Г. Боева

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Значительную часть всех новорожденных составляют дети, перенесшие интранатальную асфиксию с последующим развитием церебральной ишемии. В данной статье представлены результаты эффективности применения терапевтической гипотермии у новорожденных с клиническим диагнозом «Церебральная ишемия 2–3-й степени». Современные технологии лечения позволяют значительно снизить показатели смертности среди детей, перенесших тяжелую интранатальную асфиксию. В связи с этим все большую актуальность представляет разработка мероприятий, направленных на предупреждение инвалидизации детей, выживших после тяжелой или умеренной асфиксии. Гипотермия оказывает выраженный нейропротективный эффект. В настоящий момент она рассматривается как основной физический способ нейропротекторной защиты головного мозга. Терапевтическая гипотермия требует обязательного отслеживания динамики изменения мозговой активности новорожденного, которая наглядно представляется при длительном мониторе ЭЭГ с представлением на экране трендов амплитудно-интегрированной ЭЭГ (аЭЭГ), сжатого спектра и других количественных показателей ЦНС. Тренды аЭЭГ отображают динамику изменения амплитуды ЭЭГ при многочасовых исследованиях в сжатом виде и позволяют оценить выраженность гипоксически-ишемических нарушений, характер сна, выявить судорожную активность и дать прогноз неврологического исхода у новорожденных. На основании результатов электроэнцефалограмм выявлена положительная динамика картины ЭЭГ у новорожденных после применения лечебной гипотермии: сохранена синхронность разрядов вспышек, четко прослеживается чередование циклов сон-бодрствование, эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Ключевые слова: терапевтическая гипотермия, церебральная ишемия, электроэнцефалография, новорожденные.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-3(71)-55-57

PECULIARITIES OF EEG OF NEWBORNS WITH CEREBRAL ISCHEMIA AFTER THERAPEUTIC HYPOTHERMIA

I.G. Khmelevskaya, N.S. Razinkova, O.G. Betz, A.V. Seryozhkina, T.A. Minenkova, S.G. Boeva

FSBEI HE «Kursk State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation

A significant proportion of all newborns are children who have undergone intrapartum asphyxia with the subsequent development of cerebral ischemia. This article presents the results of the effectiveness of therapeutic hypothermia in newborns with a clinical diagnosis of cerebral ischemia 2–3 degrees. Modern treatment technologies can significantly reduce the mortality rate among children who have suffered severe intrapartum asphyxia. In this regard, the development of measures aimed at preventing the disability of children who survived after severe or moderate asphyxia is of increasing relevance. Hypothermia has a pronounced neuroprotective effect. At the moment, it is considered as the main physical method of neuroprotective protection of the brain. Therapeutic hypothermia requires the mandatory tracking of the dynamics of changes in the brain activity of the newborn, which is clearly presented during long-term EEG monitoring with the presentation on the screen of trends of amplitude-integrated EEG (aEEG), compressed spectrum and other quantitative indicators of the CNS. aEEG trends during EEG amplitude changes in compressed form reflect the severity of hypoxic-ischemic disturbances, sleep patterns, identify convulsive activity and predict a neurological outcome in newborns. Based on the results of electroencephalograms, positive dynamics of the EEG pattern in newborns after the application of therapeutic hypothermia was revealed: the synchronism of the outbreaks of flashes was maintained, the alternation of sleep-wake cycles was clearly observed, and epileptiform activity was not registered.

Key words: therapeutic hypothermia, cerebral ischemia, electroencephalography, newborns.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, развивающаяся вследствие перенесенной интранатальной асфиксии, является одной из актуальных проблем неонатологии и педиатрии. Ввиду церебральных поражений возрастает риск развития тяжелых неврологических нарушений, а иногда и летального исхода.

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

повреждения, асептического воспалительного процесса, активацией апоптоза, приводящих к увеличению объема нейронального повреждения и ухудшению прогноза для жизни и здоровья [1]. В настоящее время в мировой практике не известен ни один лекарственный препарат, нейропротективные свойства которого могли бы существенно уменьшить повреждающее действие указанных патогенетических механизмов, а его эффективность была бы подтверждена в клинических исследованиях высокого уровня [1, 12].

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. Для того чтобы оценить результат влияния лечебной гипотермии на центральную

нервную систему и отслеживать динамику состояния ребенка, необходимо проводить непрерывный контроль ее деятельности путем регистрации ЭЭГ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить особенности и динамику изменения показателей ЭЭГ новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию, после проведения терапевтической гипотермии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Были исследованы результаты 30 электроэнцефалограмм новорожденных со сроком гестации более 36 недель, перенесших умеренную или тяжелую интранатальную асфиксию с диагнозом церебральная ишемия 2–3-й степени за период 2015–2018 гг., для лечения которой применялась терапевтическая гипотермия.

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

Концепция мягкой гипотермии (поддержание температуры тела в пределах 34 °С) заключается в понижении метаболизма, что положительно сказывается на устойчивости мозга к вторичным реперфузионным повреждениям. Этот эффект имеет несколько составляющих: снижение церебрального метаболизма (~ на 6–8 % при снижении температуры тела на 1 °С); выделение возбуждающих нейротрансмиттеров и глутамата; уменьшение отека мозга и снижение внутричерепного давления; ингибция действия вредных воспалительных веществ (цитокины, интерлейкины, конечные продукты каскада арахидоновой кислоты); ослабление и/или устранение ишемической деполяризации нейронов, что приводит к стабилизации гематоэнцефалического барьера; снижение продукции свободных кислородных радикалов и пероксидации липидов; восстановление нормальных межклеточных сигнальных механизмов (включая модуляцию кальциевого насоса) и ингибция нежелательных сигналов, инициирующие апоптоз [8, 9]. Доказано, что гипотермия способствует снижению метаболических потребностей [2, 7], уменьшению вторичного энергетического дефицита, блокированию высвобождения глутамата [13], блокированию синтеза свободнорадикальных частиц [6], ингибированию воспаления [4] и апоптоза [1, 3].

Показаниями к проведению гипотермии являются клинические, лабораторные и инструментальные признаки тяжелой интранатальной асфиксии. Любой из трех признаков: оценка состояния новорожденного по шкале Апгар не более 4 баллов на 5-й минуте жизни и не более 5 – на 10-й; необходимость в продолжении реанимационных мероприятий в возрасте 10 минут жизни; тяжелый лактацидоз – $\text{pH} \leq 7,0$, дефицит оснований – ВЕ ниже 16 ммоль/л, лактат ≥ 10 ммоль/л. Патологическая неврологическая симптоматика, указывающая на умеренную или тяжелую энцефалопатию, проявляющаяся либо глубоким угнетением безусловно-рефлекторной деятельности (гипотония, ступор, кома), либо судорогами. Показания амплитудно-интегрированной энцефалограммы (аЭЭГ), сохраняющиеся в течение 20 мин, указывающие либо на умеренные или резко выраженные патологические изменения биотоков мозга, либо наличие судорожных паттернов [11]. На проведение гипотермии обязательно должно быть получено информированное согласие родителей [10, 11].

Противопоказания к гипотермии: гестационный возраст менее 36 нед., масса тела ≤ 1800 г, внутричерепные геморрагии, повреждение мягких тканей головы или переломы костей свода черепа, атрезия ануса или множественные пороки развития, возраст старше 6 ч [11].

Учитывая, что после первичного гипоксическо-ишемического эпизода при рождении существует «светлый» промежуток, равный 6–15 ч, после которого прогрессирует вторичное повреждение головного мозга, выделяют так называемое «терапевтическое окно», в течение которого должна быть начата гипотермия, но чем раньше, тем лучше [5].

Во время проведения процедуры определяли динамику картины ЭЭГ до гипотермии, на фоне и после гипотермии. Динамика изменения мозговой активности новорожденного наглядно представляется при длительном мониторинговании ЭЭГ с представлением на экране трендов амплитудно-интегрированной ЭЭГ (аЭЭГ), сжатого спектра и других количественных показателей ЦНС, а также исходного сигнала ЭЭГ по малому количеству отведений ЭЭГ (использовалось 8 отведений). Паттерны аЭЭГ имеют характерный вид, соответствующий различным нормальным и патологическим состояниям головного мозга. Тренды аЭЭГ отображают динамику изменения амплитуды ЭЭГ при многочасовых исследованиях в сжатом виде и позволяют оценить выраженность гипоксическо-ишемических нарушений, характер сна, выявить судорожную активность и дать прогноз неврологического исхода, а также отслеживать изменения аЭЭГ при состояниях, приводящих к гипоксии мозга у новорожденных и наблюдать динамику состояния пациента при лечебных воздействиях.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлено, что в 87 % случаев гипоксически-ишемического поражения мозга после проведения терапевтической гипотермии общее состояние новорожденных улучшилось, картина ЭЭГ имеет положительную динамику: сохранена синхронность разрядов вспышек, четко прослеживается чередование циклов сон-бодрствование, эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Достаточно высокую эффективность проводимого лечения можно оценить и на фоне неврологического статуса новорожденных. У всех детей с церебральной ишемией 2–3-й стадии наблюдалась типичная картина: на момент рождения до проведения терапевтической гипотермии общее состояние тяжелое. Спонтанная двигательная активность снижена. Мышечный тонус дистоничен с преобладанием диффузной гипотонии конечностей. Мышечная сила снижена. Рефлексы конечностей вызываются, снижены, симметричны. Рефлексы новорожденных все отрицательные. На болевой раздражитель реакция движением (сгибание стопы).

Типичной оказалась картина и после проведения новорожденным лечебной гипотермии. При осмотре на 7-е сутки после рождения, соответственно и лечения, во всех исследуемых случаях наблюдалась следующая клиническая картина: общее состояние средней степени тяжести, с положительной динамикой. Спонтанная двигательная активность достаточная. Мышечный тонус дистоничен с преобладанием умеренного флексорного гипертонуса конечностей. Мышечная сила сохранена. Все рефлексы новорожденных положительные.

Таким образом, клинически проявляется положительная динамика неврологического состояния новорожденных с гипоксически-ишемическими поражениями после проведения лечебной гипотермии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достоверным подтверждением результатов исследования являются результаты ЭЭГ, позволяющей оценить динамику функционального состояния мозга новорожденного на протяжении всего периода болезни вне зависимости от активности ребенка. Несмотря на положительную клиническую картину, необходимо более информативное и доказательное подтверждение эффективности проводимого лечения, в чем и состоит особенность и важность ЭЭГ как метода исследования. Однако ЭЭГ позволяет оценить не только эффективность терапевтической гипотермии, но и особенности электрогенеза развивающегося мозга. аЭЭГ позволяет в ранние сроки выявить судорожную активность, в первую очередь, субклиническую, не сопровождающуюся клиническими проявлениями. Известно, что судорожная активность ухудшает неврологический прогноз детей, перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию. аЭЭГ обладает прогностической ценностью эффективности лечебной гипотермии,

которая выражается в восстановлении тренда до прерывистого паттерна.

Таким образом, установлено, что понижение температуры мозга способно ограничить развитие всех основных патогенетических механизмов повреждения нейронов головного мозга, то есть системная лечебная гипотермия вызывает регресс неврологических нарушений, способствуя довольно быстрому восстановлению структур ЦНС и значительно меньшему их повреждению в результате перенесенной интранатальной асфиксии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Задворнов А.А. / Zadvornov A.A. Неонатальная терапевтическая гипотермия: как она работает? / Neonatal'naya terapevticheskaya gipotermiya: kak ona rabotaet? [Neonatal therapeutic hypothermia: how does it work?] // Неонатология: новости, мнения, обучение / Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Neonatology: news, opinions, training]. – 2016. – № 1. – С. 49–54.
2. Bruno V.M. Neuroprotective effect of hypothermia in cortical cultures exposed to oxygenglucose deprivation or excitatory amino acids / V.M. Bruno, M.P. Goldberg, L.L. Dugan, et al. // J. Neurochem. – 1994. – Vol. 63, № 4. – P. 1398–1406.
3. Fukuda H. 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. 187–191.
4. Goss J.R. 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. 159–167.
5. Jacobs S., Hunt R., Tarnow-Mordi W., Inder T., Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Oct., № 17 (4). CD003311.
6. 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. 100–106.
7. Lptook A.R. Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using ³¹P and ¹H magnetic resonance spectroscopy / A.R. Lptook, R.J. Corbett, R. Sterett, et al. // Pediatr. Res. – 1995. – Vol. 38, № 6. – P. 919–925.
8. Liu L., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms // Front. Biosci. – 2007. – Jan. 1, № 12. – P. 816–25.
9. Marks K., Shany E., Shelef I., Golan A., Zmora E. Hypothermia: a neuroprotective therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy // Isr. Med. Assoc. J. – 2010. – Aug., № 12 (8). – P. 494–500.
10. Peliowski-Davidovich A. Canadian paediatric society, fetus and newborn committee. Hypothermia for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy // Paediatr. Child. Health. – 2012. – Jan., № 17 (1). – P. 41–6.
11. Shah P.S. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // Semin. fetal. neo-natal. med. – 2010. – Oct. 15 (5). – P. 238–46. doi: 10.1016/j.siny.2010.02.003. Epub 2010 Mar 7.
12. Volpe J.J. Neurology of newborn // J.J. Volpe. – 5th ed. – Philadelphia: W.B. Saunders, 2008. – 1120 p.
13. Williams G.D. 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. 700–708.

Контактная информация

Разинькова Наталья Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры педиатрии, Курский государственный медицинский университет, e-mail: nrazin79@ya.ru