

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра детской неврологии

# **НЕОНАТАЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ**

Минск, БелМАПО  
2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра детской неврологии

## **НЕОНАТАЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением  
в сфере дополнительного образования взрослых  
по направлению образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО  
2023

УДК 616.831-053.31(075.9)

ББК 57.336.12я78

Н 52

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
протокол № 11 от 30.12.2022

**Авторы:**

*Шалькевич Л.В.*, заведующий кафедрой детской неврологии БелМАПО, д.м.н., профессор

*Жевнеронок И.В.*, доцент кафедры детской неврологии БелМАПО, к.м.н.

*Лемеш О.Ю.*, ассистент кафедры детской неврологии БелМАПО

*Лебедева С.К.*, ассистент кафедры детской неврологии БелМАПО

**Рецензенты:**

*Улезко Е.А.*, заместитель директора по педиатрии ГУ РНПЦ «Мать и дитя», д.м.н., доцент

*Кафедра нервных и нейрохирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Н 52      **Неонатальная энцефалопатия** : учеб.-метод. пособие /  
Л. В. Шалькевич [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2023. – 44 с.  
ISBN 978-985-584-896-8

Учебно-методическое пособие для врачей посвящено вопросам этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения перинатальной патологии центральной нервной системы у новорожденных детей. Приводятся диагностические критерии и клинические проявления неонатальной энцефалопатии, ее особенности у недоношенных детей, изложены принципы посиндромной медикаментозной терапии, формулируются подходы к формулировке диагноза. Дана информация по прогнозу и профилактике перинатального поражения ЦНС у новорожденных.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательной программы переподготовки по специальностям «Неврология», «Неонатология», «Педиатрия»; повышения квалификации врачей-детских неврологов, врачей-неврологов, врачей-неонатологов, врачей-педиатров и врачей общей практики.

УДК 616.831-053.31(075.9)

ББК 57.336.12я78

**ISBN 978-985-584-896-8**

© Шалькевич Л.В. [и др.], 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

**СОДЕРЖАНИЕ**

1.	ВВЕДЕНИЕ	4
2	ОПРЕДЕЛЕНИЕ	5
	2.1 НЕОНАТАЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ	5
	2.2 ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ	6
3	ПАТОГЕНЕЗ	7
4	ПАТОМОРФОЛОГИЯ	11
5	ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ	12
6	ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО	18
7	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	19
8	ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА	21
9	ЛЕЧЕНИЕ	23
10	ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА	39
11	ЛИТЕРАТУРА	40

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Онтогенез нервной системы представляет собой длительный процесс, начинающийся в антенатальном периоде и продолжающийся практически все постнатальное существование с максимальной интенсивностью развития в перинатальном периоде. Внедрение современных технологий выхаживания и неонатальной реанимации за последнее десятилетие позволило снизить смертность новорожденных и сохранить жизнь детей с глубокой степенью недоношенности, инфекционными поражениями, врожденными аномалиями органов и др. Несмотря на повышение выживаемости, наличие таких критических состояний, как асфиксия, сепсис, шок при родовой травме, асистолия и другие нарушения в неонатальном периоде практически во всех случаях приводит к тяжелому повреждению центральной нервной системы. При этом патофизиологические процессы, лежащие в его основе, имеют универсальные механизмы, не зависящие от этиологии основного заболевания. Прогресс в понимании анатомо-физиологических особенностей функционирования нервной системы у новорожденных детей определил необходимость пересмотра ряда понятий и диагностических критериев неонатальной энцефалопатии (НЭ), в том числе с учетом различных сроков гестации.

Наибольшую диагностическую трудность представляет выделение ведущего этиологического фактора, патологически воздействующего на ЦНС, поскольку отдельный неблагоприятный фактор нередко запускает каскад патологических реакций кумулятивного характера, приводящего к формированию более тяжелой патологии. В связи с этим говорят не об этиологических факторах, а факторах риска патологии ЦНС. Полагают, что повреждение, состоявшееся именно в антенатальный период, играет более драматическую роль в дезадаптации ребенка, чем патологическое воздействие, произошедшее в интранатальном и раннем неонатальном периодах. Степень поражения, распространенность, клиническая картина поражения ЦНС зависят от гестационного возраста ребенка, времени возникновения, продолжительности повреждающего воздействия, наличия нарушений со стороны других органов и систем. Интенсивное развитие перинатальных технологий выхаживания и неонатальной реанимации позволяет сохранить жизни детей с весьма тяжелыми формами патологических процессов.

Среди причин патологии ЦНС ведущее место занимают антенатальная (69%) и интранатальная (4%) гипоксия плода, у 25% детей имеет место сочетание указанных неблагоприятных факторов и до 10% приходится на

родовые повреждения ЦНС. Причинами развития патологии ЦНС могут явиться также токсические, метаболические, стрессовые воздействия, радиационные, иммунологические отклонения в системе «мать – плацента – плод», приводящие в конечном итоге к внутриутробной гипоксии или асфиксии плода и новорожденного.

## 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Развитие мозга представляет собой сложный динамический процесс микро- и макроструктурных изменений, который активен в антенатальный период и постнатально. Интенсивное развитие перинатальных технологий выхаживания и неонатальной реанимации позволяет сохранить жизни детей с тяжелыми поражениями нервной системы. Критические состояния, такие как умеренная или тяжелая асфиксия, шок при родовой травме, асистолия и др., практически во всех случаях приводят к развитию энцефалопатии. Прогресс в понимании патофизиологических процессов повреждения нервной системы у новорожденных дал возможность сформировать устойчивые дефиниции. Анатомо-физиологические особенности нервной системы и других органов и систем у доношенных и недоношенных новорожденных определили необходимость разделения неонатальной энцефалопатии.

### 2.1 НЕОНАТАЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

*Неонатальная энцефалопатия* – клиническое состояние, возникающее у новорожденных со сроком гестации более 35 недель, характеризующееся неврологической дисфункцией с нарушением степени или качества сознания, включая реакции угнетения ЦНС, а также с нарушением дыхания (на этапе первого вдоха или позже), судорогами, сниженным мышечным тонусом и рефлексам. При этом, **ключевым признаком НЭ является нарушение степени или качества сознания**; другие перечисленные признаки, такие как судороги, кардиореспираторные нарушения или измененный тонус и рефлексы, могут возникать параллельно с ним, но не являются необходимыми для постановки диагноза.

Распространенность НЭ в развитых странах мира составляет 2–6 случаев на 1000 доношенных живорожденных детей. НЭ является неоднородной по этиологии, может быть обусловлена любыми причинами, повреждающими ЦНС, и клинически проявляется в первые дни жизни.

Причинами развития НЭ могут быть токсические, метаболические, стрессовые воздействия, радиационные, иммунологические отклонения в

системе «мать – плацента – плод», их сочетания, приводящие в конечном итоге к внутриутробной гипоксии или асфиксии плода и новорожденного.

В 2014 г. Целевая группа по неонатальной энцефалопатии опубликовала новые рекомендации по критериям определения интранатального события, которое может привести (с высокой вероятностью) к детскому церебральному параличу (ДЦП). Было принято решение изменить название отчета с «Неонатальная энцефалопатия и церебральный паралич» на «Неонатальная энцефалопатия и неврологические исходы». Подчеркнув, таким образом, что существует множество причин энцефалопатии у новорожденного и, что исходы неврологического развития могут быть разные (т.е. не только ДЦП).

Неонатальная энцефалопатия может быть преходящей и обратимой, быть первым признаком инфекции, а в ряде случаев приводить к стойким неврологическим нарушениям и заболеваниям, включая детский церебральный паралич, эпилепсию, и к другим инвалидизирующим состояниям. Степень поражения, распространенность, клиническая картина НЭ зависят от гестационного возраста ребенка, времени возникновения, продолжительности повреждающего воздействия, наличия нарушений со стороны других органов и систем.

Клинические симптомы НЭ включают измененный психический статус (например, возбудимость, снижение ответной реакции, кома), судороги, гипотонию, патологические рефлексy, апноэ, нарушение сосания, глотания, аномальный крик и другие проявления.

На сегодняшний день нет точных маркеров, которые с высокой чувствительностью и специфичностью определяют у новорожденного НЭ. Важно понимать, что термин НЭ следует использовать, когда неизвестен определенный этиологический диагноз, и гипоксически-ишемическую энцефалопатию (ГИЭ), когда известен изолированный факт асфиксии, при которой гипоксии-ишемия привела к клиническому состоянию новорожденного.

## **2.2 ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ**

*Гипоксически-ишемическая энцефалопатия* – более узкий термин по сравнению с НЭ, поскольку является моноэтиологической формой. ГИЭ обусловлена внутриутробными гипоксическими состояниями (перинатальная гипоксия-ишемия, асфиксия). Часто в литературе используют термины НЭ и ГИЭ как взаимозаменяемые, но разница в том, что при ГИЭ известно, что гипоксия-ишемия привела к клиническому состоянию новорожденного. ГИЭ встречается примерно в 1,5 случая на 1000 живорожденных. ГИЭ является

одним из самых распространенных диагнозов, который выставляет невролог на основании клинических проявлений, частота составляет примерно 40% первичных консультаций при осмотре в отделении интенсивной терапии. Асфиксия при рождении является одной из основных причин ранней смерти новорожденных, в случаях выживания часто приводит к ГИЭ. Следует помнить, что причины развития ГИЭ могут возникать до родов, во время и после рождения. Так, например, в дородовом периоде гипоксически-ишемическое поражение может быть связано с повреждением пуповины (сдавление, тромбоз сосудов и др.), обильным плацентарным кровотечением (интранатально) в результате которого резко снижается объем циркулирующей крови у матери, приводящий к изменению кровотока и в системе «мать-плод». В послеродовом периоде гипоксически-ишемическое поражение мозга может быть и при критических врожденных пороках сердца, таких как тетрада Фалло, транспозиция магистральных артерий и др.

### 3. ПАТОГЕНЕЗ

Доминирующее значение в развитии церебральных расстройств перинатального периода имеет *неадекватное поступление кислорода в ткани мозга* – гипоксия, гипоксемия, ишемия.

Существует различная чувствительность клеточных элементов мозга к гипоксии и ишемии. Самая высокая уязвимость у нейронов, затем у олигодендроглии, астроцитов, микроглии. Селективный некроз нейронов в корковом веществе мозга локализуется преимущественно в премоторно-моторной зоне, гиппокампе и супралимбическом кортексе; в диэнцефальной области – в гипоталамусе, таламусе и наружном коленчатом теле; среди базальных ганглиев – в хвостатом и чечевичном ядрах, бледном шаре; в срединном мозге поражаются чаще всего ядра глазодвигательного и блокового нервов, красное ядро и черная субстанция, ретикулярная формация; в продолговатом мозге – дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва, нижние слюнные ядра; в мозжечке – клетки Пуркинье, зубчатое ядро и ядра покрывки. Гипоксия запускает универсальный механизм образования соединительной ткани посредством активации фибробластов, вслед за этим возникают атрофические изменения в зонах, подвергшихся ишемии. Церебральная ишемия обусловлена не только внутриутробной гипоксией и асфиксией при рождении, но и постнатальными причинами: дыхательными расстройствами, острой сердечной недостаточностью, преходящей ишемией миокарда, постнатальной артериальной гипотензией (гиповолемические состояния, шок).

Существуют некоторые *особенности кровоснабжения мозга в перинатальный период*: несовершенство ауторегуляции кровообращения, зависимость мозгового кровотока от системного АД при декомпенсации соматического состояния, наличие пограничной зоны церебрального кровотока и герминативного матрикса.

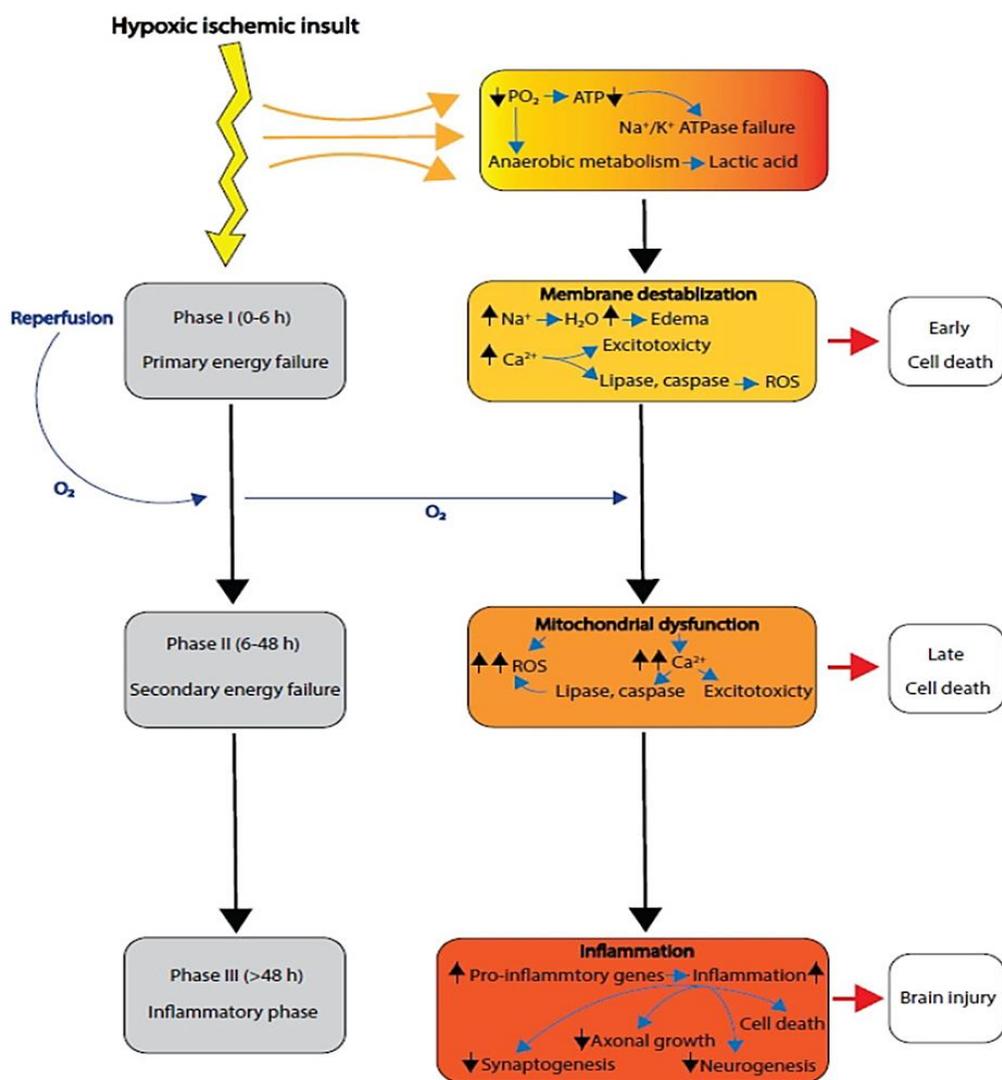
Герминативный матрикс локализуется перивентрикулярно, ниже и латеральнее сосудистых сплетений боковых желудочков, на 3–10 мм кнаружи от их эпендимы, над головкой и телом хвостатого ядра (Nucleus caudatus), активно развивается с 12–16-й недели внутриутробного периода и остается функционально активным до 24-й недели, претерпевая инволюцию к 33-й неделе. Он представляет собой «эмбриональные клетки» с большим количеством незрелых тонкостенных сосудов, которые не содержат мышечных волокон и представлены только эндотелием. Эта особенность предрасполагает к легкой ранимости зоны васкуляризации, и при различных нарушениях в перинатальный период ишемия и кровоизлияния возникают именно в перивентрикулярной зоне. Продолжающееся воздействие гипоксии в сочетании с другими факторами (судороги, введение гиперосмолярных растворов, двигательная активность, спровоцированная манипуляциями) ведет к перераспределению кровотока с гиперперфузией головного мозга, в результате чего может развиваться пери-, интравентрикулярное кровоизлияние. При колебаниях системного АД в перивентрикулярной зоне формируется *перивентрикулярная лейкомаляция* (ПВЛ), которая характеризуется распадом миелина вокруг лучистого венца белого вещества гемисфер; развивается коагуляционный некроз, который подвергается резорбции, и образуются мелкие кисты, в резидуальном периоде происходит слияние их в относительно большие полости, вещество мозга при этом претерпевает глиозно-кистозную и атрофическую трансформацию. Перивентрикулярные лейкомаляции регистрируются у 4–20% доношенных и 40–60% недоношенных детей. У доношенных новорожденных в более редких случаях происходит поражение базальных ганглиев (status marmoratus) или селективный нейрональный некроз.

Развивающиеся *метаболические нарушения*, а именно гипоксия и метаболический ацидоз, снижают антиоксидантный резерв системы крови, при этом активируются процессы перекисного окисления липидов. Циркуляция свободных радикалов и активных ферментов системы эндогенных фосфолипаз приводит к повреждению липидного слоя мембран клеток, а в мозге – нейронов. С повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера начинается выход нейроспецифических белков, что способствует запуску аутоиммунного процесса, органом-

мишенью в котором становится головной мозг. Выявлена прямая связь между выраженностью гипоксии, тяжестью поражения ЦНС и содержанием нейроспецифических белков в ликворе и крови новорожденных. Нахождение в цереброспинальной жидкости и крови продуктов перекисного окисления и нейроспецифических белков становится не только маркером неблагополучия состояния церебральных структур в перинатальном периоде, но и фактором, усугубляющим нарушение рецепторных, адгезивных и нейротрансмиссивных процессов в нейрональных популяциях.

Большое значение в патогенезе НЭ имеет *апоптоз*, или *отсроченная клеточная гибель*. В основе формирования очагового некроза мозговой ткани на фоне гипоксии лежат быстрые реакции глутамат-кальциевого каскада, разворачивающиеся в первые минуты и часы после эпизода ишемии, когда избыточное поступление  $\text{Ca}^{2+}$  внутриклеточно запускает ряд ферментативных реакций. Это приводит к множественным повреждениям биомолекул и становится фактором активации проапоптотических генов, что способствует развитию генетически запрограммированной и необратимой гибели клетки – апоптозу, длительность которого измеряется месяцами. Каскад патофизиологических нарушений на фоне гипоксии и ишемии тканей мозга можно представить так: энергетический дефицит в клетках нервной ткани → активация гликолиза → накопление лактата и внутриклеточный ацидоз → нарушение трансмембранного ионного транспорта → отек и набухание клеток, их последующая гибель. Современные представления о механизмах апоптоза позволили предложить схему последовательных этапов «ишемического каскада» на основе их причинно-следственных связей и значимости для терапии: снижение мозгового кровотока → глутаматная эксайтотоксичность → внутриклеточное накопление кальция → активация внутриклеточных ферментов → повышение синтеза NO и развитие оксидантного стресса → экспрессия генов → отдаленные последствия ишемии в виде гибели нейронов по механизму апоптоза.

Таким образом, схематично клеточная патофизиология ГИЭ состоит из следующих фаз (рис. 1): 1 – недостаточность первичного клеточного энергетического гомеостаза; 2 – реоксигенация; 3 – «воспалительная фаза».



**Рисунок 1. Клеточная патофизиология ГИЭ, схематическое изображение фаз [1]**

1. Во время ГИ происходит снижение парциального давления кислорода, конечного акцептора электронов в дыхательной транспортной цепи. Последующее снижение окисления/фосфорилирования приводит к быстрому истощению запасов АТФ в клетках. Таким образом, клетки модифицируют и адаптируют свой метаболизм к анаэробным путям, снижая выработку АТФ и вызывая накопление молочной кислоты. Недостаток АТФ вызывает отказ  $Na/K$  АТФазы, что приводит к дестабилизации распределения ионов плазматической мембраны. Внутриклеточное накопление ионов натрия происходит за счет движения воды в клетку. Повышение уровня ионов кальция также может активировать различные внутриклеточные ферменты, такие как липаза и каспаза, что приводит к образованию активных форм кислорода и азота (АФК и АФК), которые повреждают митохондрии. Основным результатом этих процессов является клеточный отек с потенциальной гибелью клеток.

Следующий источник нарушения клеточного энергетического метаболизма связан с процессами реоксигенации и реперфузии, происходящими примерно через 6–48 ч после ГИ.

2. Когда кислородный гомеостаз частично восстанавливается, в результате окислительного метаболизма образуются новые активные формы кислорода. Приток кальция в клетку и последующая митохондриальная дисфункция усугубляются [1]. Помимо митохондриальной дисфункции можно наблюдать увеличение экспрессии провоспалительных генов, приводящее к острому воспалению. Эта фаза наступает через 48 часов после ГИ и может длиться месяцами [1]. Фаза воспаления вызывает хроническое воспаление, которое нарушает рост аксонов и препятствует процессам физиологического синаптогенеза и нейрогенеза. Эти события вместе с предыдущими фазами в конечном итоге приводят к серьезным повреждениям головного мозга [1]. Хотя предложено несколько теорий, непосредственно ответственных за гибель клеток мозга в перинатальном периоде, точные патологические механизмы ГИЭ с последующей дегенерацией клеток до конца не изучены. В настоящее время одним из вариантов лечения, направленного на предотвращение разрушения нейронов после гипоксически-ишемического поражения мозга новорожденных является терапевтическая гипотермия.

#### 4. ПАТОМОРФОЛОГИЯ

При острых гипоксических изменениях в головном мозге морфологически выделяют следующие стадии: I стадия – отечно-геморрагическая; II стадия – энцефальный отек; III стадия – лейкомаляция (некроз); IV стадия – лейкомаляция с кровоизлиянием. Первые две стадии являются курабельными, последующие две ведут к необратимой гибели нейронов. При антенатальной (хронической) гипоксии наблюдаются дистрофия нейронов, пролиферация глии, явления склерозирования, образование кистозных полостей на местах мелких очагов некроза.

На характер морфологических изменений со стороны головного мозга при НЭ оказывает влияние не только этиологический фактор и его длительность, но и во многом степень зрелости мозга к моменту воздействия неблагоприятных факторов.

Среди специалистов лучевой диагностики часто используется классификация перивентрикулярных лейкомаляций: I стадия – стойкая перивентрикулярная гиперэхогенность не менее 7 дней; II стадия – стойкая перивентрикулярная гиперэхогенность с небольшими локальными

фронтотриетальными кистами; III стадия – перивентрикулярная гиперэхогенность с экстенсивными перивентрикулярными кистозными изменениями; IV стадия – гиперэхогенность, распространяющаяся в глубь вещества головного мозга.

Внутрижелудочковые и перивентрикулярные кровоизлияния обычно возникают в первые 3 сут (60–75%), реже на 2–4-й неделе жизни (10%). При проведении ИВЛ данный вид кровоизлияний может возникнуть в течение всего периода вентиляции. В настоящее время достаточно широкое распространение получила классификация Volpe, которая основана на нейросонографическом исследовании новорожденных и подразделяется на четыре степени:

- I степень – кровоизлияние ограничено субэпендимальным слоем;
- II степень – кровоизлияние в боковые желудочки без их расширения или кровоизлияния, занимающие менее 50% желудочка;
- III степень – кровоизлияние в боковые желудочки с их расширением или кровоизлияния, занимающие более 50% желудочка;
- IV степень – кровоизлияние в желудочки, распространяющееся в окружающую паренхиму.

Детальное изучение патогенетических механизмов при воздействии гипоксии на ткань мозга показывает, что патологический процесс не ограничивается первичным очагом поражения. Существует определенная динамика и стадийность вторичных изменений ранее неповрежденных нейронов. В конечном итоге речь идет о прогрессирующем течении энцефалопатии, при котором объем поврежденных нейронов оказывается значительно больше первоначального. Характер и объем нейрональных потерь, а значит, и исход энцефалопатии становятся очевидными только к полугодовалому возрасту или к году.

## 5. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Клиническая картина НЭ определяется совокупностью многих факторов, которые принято указывать при формулировке диагноза. Это этиологические факторы, степень тяжести имеющихся неврологических нарушений (таблица 1), морфологический субстрат (объем поражения, локализация поражения в головном мозге).

Для постановки диагноза ГИЭ имеются более четкие критерии:

- возраст новорожденного ребенка 35 недель гестации и более;
- наличие у новорожденного метаболического ацидоза:
  - кровь из пупочной артерии после рождения;

- рН < 7 и (или) дефицит оснований более 12 ммоль/л;
- клинический симптомокомплекс ГИЭ средней или тяжелой степени по шкале Сарнат (табл. 1);
- исключение других возможных этиологических факторов (травма, нарушения коагуляции, ВУИ, генетические нарушения).

Таблица 1

**Шкала тяжести неврологических нарушений в неонатальном периоде  
(шкала Сарнат)**

Параметр	Легкие нарушения (I степень)	Нарушения средней тяжести (II степень)	Тяжелые нарушения (III степень)
Уровень сознания	Гипервозбудимость	Летаргическое состояние	Ступор
Сосательный рефлекс	Слабый или отсутствует	Слабый или отсутствует	Отсутствует
Рефлекс Моро	Выраженный	Слабый	Отсутствует
Мышечный тонус	Нормальный	Гипотония	Атония
Вегетативная нервная система	Преобладание симпатических реакций	Преобладание парасимпатических реакций	Отсутствие реакций
Зрачки	Мидриаз	Миоз	Вариабельно
Судороги	Нет	Частые	Вариабельно
Электроэнцефалограмма	Нормальная (в состоянии бодрствования)	Низковольтажные тета- и дельта-волны	Периодические паттерны изопотенциальных фаз, затем изопотенциальная
Продолжительность	Менее 24 ч	2–14 дней	От часов до недель

Объективными симптомами острого пери- и интранатального повреждения нервной системы у новорожденного являются:

- гипоксия или ишемия, происходящая непосредственно перед родами или во время родов (например, отслойка плаценты, разрыв матки, выпадение пуповины);

- нарушения сердечного ритма в перинатальном периоде;
- начало энцефалопатии в течение первых 24 ч жизни
- оценка по шкале Апгар менее 5 баллов на 5-й и 10-й минуте;
- наличие у новорожденного ацидемии в порции крови из пупочной артерии после рождения  $pH < 7$  и (или) дефицита оснований более 12 ммоль/л;
- наличие мультисистемных нарушений, связанных с гипоксически-ишемической энцефалопатией (например, повышенные трансаминазы, гипотензия/кардиомиопатия, почечная недостаточность и др.);
- специфические нарушения по данным МРТ головного мозга в неонатальном периоде.

Диагноз НЭ может быть использован лишь в периоде новорожденности, т.е. в течение первого месяца жизни у доношенных детей (или со сроком гестации более 35 недель). При постановке диагноза НЭ следует проводить поиск причины развития энцефалопатии и исключать септические состояния, генетические заболевания, метаболические и др. В перинатальный период могут дебютировать другие неврологические и наследственные заболевания, такие как эпилепсия, острое нарушение мозгового кровообращения (фетальный и перинатальный инсульт), нейродегенеративные заболевания, врожденные пороки развития с неврологической симптоматикой, напоминающей проявления НЭ, и т.д.

**Диагностика** перинатальных поражений головного мозга плода и новорожденного основывается:

- на учете комплекса анамнестических данных (характер течения беременности и родов, оценка по шкале Апгар);
- анализе динамики клинической картины;
- современных инструментальных методах диагностики нервной системы: трансиллюминации черепа, НСГ, ДЭГ, КТ, МРТ, ЭЭГ, нейроиммунохимической идентификации церебральных белков (НСБ).

**Дифференциальная диагностика** проводится со многими состояниями, включая:

- *бактериальный или вирусный сепсис или внутричерепную инфекцию:*
  - инфекции (например, длительный разрыв плодных оболочек, инфекция у матери, хориоамнионит);
  - положительный результат исследования на стрептококк группы В у матери;
  - нестабильность температуры;
  - апноэ/брадикардия;
  - гипотензия;

- дисфункция печени, включая гипербилирубинемия;
- распространенная внутрисосудистая коагулопатия;
- *ишемический перинатальный инсульт:*
  - новорожденный с фокальными моторными или генерализованными припадками, который выглядит в остальном здоровым;
  - фокальная артериальная ишемия на МРТ;
- *внутричерепное кровоизлияние:*
  - малые субдуральные кровоизлияния (редко проявляются клинически);
  - внутрижелудочковое, перивентрикулярное, внутримозговое кровоизлияния из-за хрупкого зародышевого матрикса (является частой причиной энцефалопатии и судорог у недоношенных новорожденных);
  - внутрижелудочковое кровоизлияние / таламическое кровоизлияние у новорожденного (должно вызывать поиск церебрального синус-венозного тромбоза);
  - паренхиматозные кровоизлияния у новорожденных – могут быть вызваны синус-венозным тромбозом, травмой, коагулопатией, пороком развития сосудов или генетической причиной (например, нарушения коллагена типа IV, альфа 1, цепь [COL4A1], хотя причина часто не обнаруживается);
- *порок развития мозга:*
  - аномалии (пороки) у плода или новорожденного, выявленные при УЗИ или МРТ;
  - ассоциированные с клинической картиной черепно-лицевые дисморфизмы или аномалии органов;
  - генетическая аномалия;
- *врожденные нарушения метаболизма:*
  - отек мозга или симметричные повреждения (изменения) мозга;
  - стойкий лактоацидоз;
  - высокое содержание аммиака;
  - непереносимость кормления / рвота;
  - необычный запах;
- *неонатальную эпилептическую энцефалопатию:*
  - постоянные клинические и (или) ЭЭГ-припадки, несмотря на терапию;
  - преобладание тонической симптоматики;
  - ЭЭГ с постоянным подавлением взрыва;

- ухудшение клинического статуса или паттернов ЭЭГ;
- МРТ на первой неделе жизни без явных «острых» повреждений;
- мутация гена (например, KCNQ2, KCNQ3, SCN1A, SCN2A, SLC13A5, STXBP1, KCNT2, GDLC, CDKL5, CHD7 и др.);
- *транзиторную энцефалопатию*:
  - материнское использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина, наркотиков, ряда лекарственных средств;
  - электролитные нарушения;
  - гипогликемия.

Поскольку этиология НЭ обширна, необходима **тщательная оценка анамнеза**. Материнский анамнез должен быть сосредоточен на оценке антенатального периода, энцефалопатии, включая историю болезни матери, например историю тромбоэмболии, патологии периода беременности, использования лекарственных или токсических средств или токсикомании. Необходимо проводить оценку акушерского анамнеза, результатов пренатального скрининга и УЗИ плода, внутриматочных событий (включая мониторинг сердечного ритма плода) и плацентарную патологию (отслойка плаценты, сосудистое поражение, инфекция или тромбоз пуповины), опрос семейной истории по эпилепсии и врожденным неврологическим и нервно-мышечным заболеваниям.

Анамнез новорожденного должен детализировать начало, время и прогрессирование НЭ и судорог. Наличие олигурии, гипотонии, трансаминаз или коагулопатия предполагает полиорганную недостаточность и может указывать на возникновение ГИЭ.

В дополнение к комплексному неврологическому обследованию новорожденных следует тщательно оценить на наличие признаков врожденных особенностей развития, в том числе дисморфо-черепно-лицевых особенностей, родимых пятен, врожденных аномалий внутренних органов и скелета. Единственная или отсутствующая ладонная складка, микрогнатия и сопутствующие клиники контрактуры могут указывать на длительное снижение движений плода внутриутробно и антенатальное начало энцефалопатии.

При диагностике состояний НЭ и ГИЭ необходимо проводить **лабораторную оценку показателей**. РН крови пупочной артерии и избыток основания обеспечивают важные подсказки относительно перфузии мозга плода. Комплексная лабораторная оценка также включает:

- исследование крови новорожденного на уровни газов и лактата;

- полный анализ крови, исследование уровня СРБ, кальцитонина и посев крови для поиска признаков инфекции;
- оценку уровня глюкозы;
- электролитную панель;
- анализ на ферменты печени, креатинин и азот мочевины крови;
- исследование уровней билирубина;
- профиль коагуляции (гемостазиограмма).

Если подозревается инфекция ЦНС, должна проводиться *люмбальная пункция* с исследованием ликвора на количество клеток (цитоз), культур и вирусных исследований (например, вируса простого герпеса, парвовируса, ротавируса и др.). При отсутствии возможности проведения скрининга новорожденных для проверки врожденных нарушений обмена веществ или в случаях при подозрении на них необходимо оценивать сывороточный аммиак, сывороточные аминокислоты и органические кислоты, проводить медико-генетическое исследование и консультирование.

На 2-м месяце жизни диагноз энцефалопатии новорожденного заменяется на ведущий неврологический синдром грудного возраста вследствие этой энцефалопатии (задержка моторного развития и др.), который после года может эволюционировать как в тяжелую органическую патологию ЦНС (детский церебральный паралич и др.), так и подлежать снятию в случае полного психического и неврологического восстановления ребенка.

Диагностическую трудность представляет выделение ведущей этиологии развития НЭ, поскольку отдельный неблагоприятный фактор нередко запускает каскад патологических реакций кумулятивного характера, приводящего к формированию более тяжелой патологии. В связи с этим говорят не об этиологических факторах, а о факторах риска НЭ. Повреждение нервной системы в антенатальный период играет более драматическую роль в дезадаптации ребенка, чем патологическое воздействие, произошедшее в интранатальном и раннем неонатальном периодах.

## 6. ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО

У новорожденных, родившихся недоношенными, имеется много анатомо-физиологических особенностей, которые дали основание выделить и использовать для этой категории детей понятие «энцефалопатия недоношенного». Термин применяется в случаях клинических проявлений энцефалопатии у новорожденных, родившихся в сроке 35 недель гестации и менее. В отличие от доношенного ребенка длительность существования диагноза «энцефалопатия недоношенного» определяется сроком гестации и может сохраняться в виде диагноза до конца неонатального периода с учетом скорректированного срока полной доношенной беременности (40 недель) плюс 4 недели неонатального периода (всего 44 недели).

В рамках энцефалопатии недоношенного часто возникает диффузное повреждение белого вещества и нарушение нейронов/аксонов, что приводит к неврологическим нарушениям, с когнитивным и (или) двигательным дефицитом, с развитием детского церебрального паралича.

У недоношенных новорожденных также может развиваться ГИЭ, при этом выделяют достоверные и вероятные диагностические критерии ГИ энцефалопатии недоношенного [2].

Для **достоверной энцефалопатии** характерны (обязательно оба критерия):

- дефицит оснований  $\geq 12$  ммоль/л и (или)  $pH \leq 7$  в первом заборе крови у новорожденного (в течение часа после рождения);
- клинический симптомокомплекс:
  - для детей в сроке от 33 до 35 недель гестации – изменения по шкале Сарнат (исключая ЭЭГ) от легких до тяжелых;
  - для детей в сроке менее 33 недель гестации – изменения по шкале Сарнат тяжелой степени, наличие судорог.

Для **вероятной энцефалопатии** характерны (два любых критерия):

- дефицит оснований  $\geq 12$  ммоль/л и (или)  $pH \leq 7$  в первом заборе крови у новорожденного (в течение часа после рождения);
- ранняя (менее 48 ч после рождения) мультисистемная дисфункция поражение почек, печени, сердца;
- наличие предшествующего клинического события, указывающего на факт гипоксически-ишемического повреждения с развитием патологической кардиотокографии, отслойка плаценты, разрыв матки, пролапс пуповины;

- пролонгированная (более 72 ч) ВВЛ/ИВЛ при отсутствии респираторных или нервно-мышечных заболеваний;
- отсроченная компенсация (более 24 ч) метаболического ацидоза;
- высокоспецифическая зона повреждения головного мозга на МРТ в течение первых 7 дней жизни (белое вещество, базальные ганглии, относительно сохранная кора).

**Нейрофизиологический мониторинг мозга.** По данным Американского общества клинической нейрофизиологии, доношенным и недоношенным новорожденным необходимо проводить нейрофизиологический мониторинг мозга с помощью непрерывной видео-ЭЭГ или ЭЭГ, интегрированной по амплитуде, для оценки степени энцефалопатии, прогноза выздоровления, а также для диагностики судорог. Без осуществления нейромониторинга возможна гиподиагностика и гипердиагностика эпилептических припадков, так как у новорожденных часто возникают судороги без клинической корреляции (субклинические судороги), которые могут быть не обнаружены или недооценены. Нейроны являются возбудимыми клетками с внутренними электрическими свойствами, и их активность приводит к возникновению магнитных, а также электрических полей, которые могут быть зарегистрированы с использованием записывающих электродов. ЭЭГ – это запись суммарной электрической активности популяций нейронов, называемых пирамидными клетками, измеренная с помощью электродов, помещенных на кожу головы и зафиксированная графически во времени.

Интегрированная по амплитуде ЭЭГ – это запись ограниченного канала. Преимущество этого метода в том, что его легко применять и интерпретировать. Основным недостатком является то, что он имеет более низкую точность обнаружения приступов. Нейрофизиологический мониторинг мозга должен продолжаться не менее 24 ч или 24 ч после последнего судорожного припадка.

## **7. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

В перинатальный период на мозговую ткань действуют различные по своей природе экзо- и эндогенные факторы, они могут приводить к однотипным морфологическим изменениям, которые определяют недостаточную клиническую дифференцировку НЭ и манифестируют чаще всего однотипными общемозговыми синдромами в первые сутки – недели жизни ребенка. В настоящее время термин НЭ принято использовать как диагноз только в период первого месяца после рождения, при этом многие

исследователи отмечают динамичность клинической картины у новорожденных и возможность отсроченной манифестации неврологических синдромов в течение первого года жизни.

После неонатального периода происходит реклассификация диагноза НЭ, то есть определяется ведущий неврологический синдром, который сформировался вследствие НЭ. Этот синдром выносится в диагноз для дальнейшего динамического наблюдения с возможностью коррекции во времени, как в сторону улучшения и заключении об отсутствии нарушений психомоторного развития, так и в сторону «отрицательную», при которой на последующих осмотрах более отчетливого клинически проявляются симптомы стойкого неврологического дефицита и диагностируется, например, детский церебральный паралич, гидроцефалия и др.

НЭ и ГИЭ являются частой причиной развития судорожных приступов, однако в неонатальном периоде их распознавание может быть затруднено, поскольку многие из них имеют малозаметные клинические проявления.

**Судорожный синдром.** Судороги у новорожденных могут быть фокальными и генерализованными. Почти в половине случаев они носят субклинический характер, будучи похожими на спонтанную двигательную активность – по типу педалирования, нистагма, оперкулярных движений. Реже встречаются тонические, клонические, миоклонические судороги; тонико-клонические в периоде новорожденности не встречаются. Несмотря на грозный характер синдрома, может иметь благоприятный исход.

В неонатальных отделениях все чаще используют ЭЭГ для диагностики судорог. Амплитудно-интегрированная ЭЭГ (аЭЭГ) по-прежнему предпочитается некоторыми неонатологами, потому что ее легко выполнить и она не зависит от круглосуточной нейрофизиологической поддержки. Международные руководства рекомендуют использовать непрерывную традиционную электроэнцефалографию (кЭЭГ) в течение как минимум 24 часов в качестве золотого стандарта диагностики приступов у новорожденных.

Появление неонатальных судорог связано с плохим исходом развития нервной системы и что судороги могут усугубить перинатальное повреждение головного мозга. Гипотеза о том, что более раннее лечение приводит к лучшему ответу, подтверждается исследованиями в эксперименте, которые показали прогрессивное увеличение внутриклеточного содержания хлорида при повторяющихся судорогах, увеличивая вероятность новых судорог и снижая реакцию на лечение. Текущие опубликованные руководства по ведению всех неонатальных судорог рекомендуют начинать

противосудорожные препараты как можно скорее после выявления судорог, но нет рекомендаций по конкретным целевым периодам лечения.

Противосудорожным препаратом первой линии является фенobarбитал, хотя вероятность контроля приступов данным лекарственным средством присутствует только у 50% новорожденных. Распространенные препараты второго ряда включают фенитоин, бензодиазепины, а в Европе лидокаин. Учитывая потенциальную токсичность и ограниченную эффективность этих традиционно используемых лекарств, ведется поиск новых лекарственных противосудорожных средств с возможностью их применения с первых дней жизни. Кохрановский обзор исследований показал, что нет никаких доказательств в поддержку использования противосудорожных средств с профилактической целью после перинатальной асфиксии. В ряде случаев противосудорожные препараты могут использоваться только в первую неделю, так как при асфиксии судороги носят острый симптоматический характер и со временем выгорают. При подтверждении эпилептического генеза припадков требуется длительный прием противоэпилептических препаратов.

## 8. ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

При наличии асфиксии диагноз может сохраняться до 72 ч (3 сут). Далее при наличии клинических симптомов и неврологических нарушений после достоверно установленной этиологии гипоксически-ишемического генеза (например, асфиксии) *у новорожденного со сроком гестации более 35 недель* выставляется диагноз: неонатальная энцефалопатия гипоксически-ишемического генеза, средней степени тяжести.

Степень тяжести определяется в соответствии с оценкой по шкале Сарнат. При *отсутствии достоверной и моноэтиологической причины гипоксии-ишемии* формулируется такой диагноз: неонатальная энцефалопатия тяжелой степени, кома I, судорожный синдром.

Диагноз неонатальной энцефалопатии используется только в периоде новорожденности (в течение первого месяца жизни), после этого меняется на донозологический (синдромальный) диагноз с указанием основных клинических синдромов и причин, вследствие которых он имеет место.

После *окончания неонатального периода* диагноз определяется так: нарушение моторного развития в виде задержки формирования двигательных навыков (поворотов со спины на живот и защитной парашютной реакции); нарушение моторного развития с недостаточной редукцией позотонических рефлексов периода новорожденности.

Шифровка диагнозов согласно МКБ-10 представлена в таблицах 2 и 3.

Применение синдромологического подхода при постановке диагноза позволяет неонатологам и неврологам более полно отражать состояние ребенка и динамику клинической картины, учитывать результаты дополнительного исследования.

*Пример диагноза у недоношенного новорожденного со сроком гестации 35 недель и менее при рождении:* энцефалопатия недоношенного новорожденного (29 недель гестации), внутрижелудочковое кровоизлияние III, постгеморрагическая внутренняя гидроцефалия (оперативное лечение – дата, субгалеальный шунт).

Таблица 2

## Коды диагнозов первого месяца жизни

Диагноз	Коды
Неонатальная энцефалопатия	Другие нарушения церебрального статуса у новорожденного (P91): P91.1 Перивентрикулярные кисты (приобретенные) у новорожденного; P91.2 Церебральная лейкомаляция у новорожденного; P91.4 Церебральная депрессия у новорожденного; P91.5 Неонатальная кома; P91.8 Другие уточненные нарушения со стороны мозга у новорожденного.
Внутричерепное кровоизлияние нетравматического генеза	Внутричерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного (P52); <b>Включено:</b> внутричерепное кровоизлияние вследствие аноксии или гипоксии.

Таблица 3

## Коды диагнозов со 2-го по 12-й месяц жизни

Диагноз	Коды
Задержка моторного развития	Отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития (R62): R62.0 Задержка этапов развития.
Синдром двигательных нарушений	

Диагноз	Коды
Задержка психического развития	F84.8 Другие общие расстройства развития.
Задержка психомоторного развития	F82 Специфические расстройства развития моторной функции.
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	R68.1 Неспецифические симптомы, характерные для младенцев: Возбудимый ребенок.
Атонически-астатический синдром	G25.8 Другие уточненные экстрапирамидные и двигательные нарушения.
Дистонический и дискинетический (в том числе гиперкинетический) синдромы	Дистония (G24) <b>Включена:</b> дискинезия: G24.8 Прочие дистонии.

## 9. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение НЭ представляет определенные трудности в связи с тем, что практически все нейропротективные методики не прошли клинические испытания того уровня доказательной медицины, которые позволили бы их рекомендовать для внедрения в широкую клиническую практику.

Для успеха терапии церебральных расстройств необходимо соблюдать ряд условий:

- обеспечить охранительный режим;
- придать положение с приподнятой головой;
- поддерживать физиологическую температуру тела;
- своевременно и в полной мере обеспечить организм новорожденного необходимыми питательными веществами с учетом сопутствующей патологии;
- поддерживать постоянство водного-электролитного баланса.

Реанимационно-терапевтические мероприятия ориентированы на восстановление всех систем (дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной), а также на предотвращение потерь тепла. Важным критерием эффективности лечебных мероприятий служат данные о газовом составе крови, уровне глюкозы, электролитов, гемоглобина, которые являются показателями адекватности кардиореспираторной поддержки. Одной из основных целей является уход, ориентированный на мозг, поскольку любые критические состояния могут в дальнейшем влиять на развитие и функционирование нервной системы ребенка.

Медицинское сопровождение включает активное управление температурой (например, терапевтическую гипотермию для новорожденных с энцефалопатией вследствие гипоксии-ишемии и избегания гипертермии для всех новорожденных с повреждениями головного мозга), коррекцию АД (для предотвращения колебаний перфузии мозга в критических условиях), контроль показателей оксигенации/вентиляции и глюкозы (особенно во избежание гипогликемии, которая может вызвать повреждение *de novo* и усугубить гипоксически-ишемические повреждения).

Особое внимание уделяется физиологическому гомеостазу, что особенно важно во время реанимации и так называемого «золотого» первого часа после родов. У новорожденных с асфиксией используется метод терапевтической гипотермии с температурой охлаждения до 33,5 °C (92,3 °F) до 72 ч для новорожденных со сроком гестации 36 недель и более. Прогрессирование ГИЭ происходит в течение нескольких часов или дней. Начальная ишемия вызывает различную степень повреждения нейронов вследствие быстрого истощения высокоэнергетических метаболитов, что приводит к деполяризации клеток и клеточному отеку. В это время новорожденный находится в фазе относительной компенсации, при которой сердечный выброс перенаправляется для защиты жизненно важных органов, включая мозг, миокард и надпочечники. Церебральный кровоток и давление изначально повышены из-за выброса адреналина. Очень быстро наступает декомпенсация, что приводит к снижению сердечного выброса и церебральной гемодинамики, срыв ауторегуляции приводит к зависимости церебрального кровотока от системного давления, нарастает энергетическая недостаточность и дальнейшее повреждение мозга. Примерно через 1 ч после начального события начинается латентная фаза с частичным восстановлением церебрального окислительного обмена и церебральной ауторегуляции, начинается реперфузия. В этот период клинически может отмечаться положительная динамика. Эта скрытая фаза продолжается от 6 до 15 ч, после чего она переходит в состояние повторной декомпенсации, часто сопровождающейся развитием судорог, отека мозга и клеточным апоптозом, системными нарушениями, которые могут нарастать в течение первых 24–48 ч. Этот этап может сохраняться в течение нескольких дней до начала улучшения. При своевременном начале проведения терапевтической гипотермии (до начала повторной декомпенсации) этот каскад событий можно остановить, а именно в первые 6 ч, поскольку в период от 6 до 15 ч запускаются процессы декомпенсации. При раннем начале терапевтическая гипотермия уменьшает последствия гипоксически-ишемических повреждений

(в том числе за счет уменьшения клеточных метаболических потребностей и накопления свободных радикалов кислорода).

В терапии важное место занимает **коррекция ОЦК** за счет введения инфузионных растворов для поддержания мозгового кровообращения и гомеостаза. С этой целью в родильном зале вводится физиологический раствор 0,9% NaCl в дозировке 10–20 мл/кг, который не только восполняет ОЦК, но и уменьшает метаболический ацидоз за счет улучшения тканевой перфузии. При тяжелом метаболическом ацидозе ( $\text{pH} < 7$ ,  $\text{BE} > -12$ ) вводится 4% раствор гидрокарбоната натрия в дозе 4 мл/кг со скоростью 2 мл/кг/мин (но не быстрее, чем за 2 мин). Для коррекции гемодинамических нарушений, при артериальной гипотензии, нарушенной перфузии органов и тканей используют допамин, при этом эффекты зависят от вводимой дозы. В небольших дозах (2–4 мкг/кг/мин) он возбуждает допаминовые рецепторы сосудов, приводит к дилатации артериол и улучшает перфузию органов и тканей. В дозах 5–10 мкг/кг/мин эффект обусловлен возбуждением  $\beta_1$ -рецепторов миокарда, что приводит к инотропному действию без развития вазоконстрикции. Дозы свыше 10 мкг/кг/мин приводят к возбуждению и  $\alpha$ -адренорецепторов сосудов, повышая системное и легочное сосудистое сопротивление.

При необходимости проведения **антигеморрагической терапии** применяют: 1% раствор витамина  $\text{K}_1$ , в случае отсутствия – викасол ( $\text{K}_3$ ) 1 мг/кг/сут (0,1 мл/кг); дицинон 12,5 мг/кг (0,1 мл – 12,5 мг); 12,5% этамзилат (0,1 мл/кг) внутривенно или внутримышечно, СЗП 10–15–20 мл/кг, криопреципитат 1–1,5 дозы, октаплекс 25–30 ЕД/кг.

Терапия, направленная на **купирование отека мозга**, может включать: 1% лазикс 1–2 мг/кг, маннитол 250–500 мг/кг (0,25–0,5 г/кг) внутривенно капельно медленно. Также применяют 25% раствор магния сульфата (до 0,5 мл/кг), 10% раствор глюкозы (5 мл/кг).

Для **поддержания гомеостаза** пациентам с низким артериальным давлением (что может быть одним из ранних признаков надпочечниковой недостаточности) вводят глюкокортикоиды: дексаметазон 0,5 мг/кг 2 раза в сутки, преднизолон 1–2 мг/кг 3 раза в сутки, гидрокортизон 5 мг/кг 3 раза в сутки.

С первых дней жизни следует уделять внимание и **анаболическим процессам**, протекающим в структурах головного и спинного мозга.

**Терапевтическая гипотермия** с поддерживающей терапией в отделении интенсивной терапии новорожденных (ОИТН) (респираторная терапия, циркуляторная терапия, управление жидкостью и электролитами, почечная терапия, гематологическая терапия и последующее наблюдение за

перфузией) с поддерживаемым перфузионным давлением головного мозга) является единственным одобренным методом и служит золотым стандартом для доношенных новорожденных, страдающих ГИЭ средней и тяжелой степени [3, 4, 5]. К сожалению, этот метод лишь частично эффективен при тяжелых случаях ГИ [3, 6]. Несмотря на доказанную эффективность гипотермического лечения, которое включает охлаждение головы или всего тела новорожденного, оно не может полностью предотвратить неврологический дефицит [7, 8]. Таким образом, постоянно исследуются новые стратегии лечения, чтобы улучшить эффект лечения гипотермией (ГТ) на ГИЭ или определить новый эффективный подход к лечению.

В настоящее время разрабатываются и исследуются новые различные стратегии лечения ГИЭ. В таблице 4 представлены направления с применением лекарственных средств, которые находятся в исследованиях.

Таблица 4

## Перспективные направления лекарственных средств терапии ГИЭ

Препарат	Эффект (влияние)						
	Ингибировать эксайт- токсичность	Предотвратить окислительный стресс	Предотвратить сбой ВВВ	Предотвратить гибель клеток (некроз/апоптоз)	Противово- спалительное действие	Ангиогенез	Нейрогенез
НАС (НАК)		√			√		
Дефероксамин		√		√			
Эдаравон		√		√			
Ресвератрол		√		√	√		
ДГК (ДНА)	√			√	√		
АДНФ-9 и НАП	√	√					
Остеопонтин				√	√		√

Препарат	Эффект (влияние)						
	Ингибировать эксайт- токсичность	Предотвратить окислительный стресс	Предотвратить сбой ВВВ	Предотвратить гибель клеток (некроз/апоптоз)	Противово- спалительное действие	Ангиогенез	Нейрогенез
Интерферон $\beta$					✓		✓
Бутират натрия				✓	✓		✓
Азитромицин			✓		✓		
Метил- преднизолон		✓		✓	✓		
Лептин				✓	✓	✓	✓
Каннабиноидн ый агонист	✓	✓		✓			✓
Эритропоэтин	✓	✓		✓	✓	✓	✓
Мелатонин	✓	✓		✓	✓		
Аллопуринол		✓					
Ксенон	✓						
Аргон	✓						
MgSO <sub>4</sub>	✓	✓			✓		
Топирамат	✓			✓			

Препарат	Эффект (влияние)						
	Ингибировать эксайт- токсичность	Предотвратить окислительный стресс	Предотвратить сбой ВВВ	Предотвратить гибель клеток (некроз/апоптоз)	Противово- спалительное действие	Ангиогенез	Нейрогенез
Моносиало- ганглиозид	√			√			√
Стволовые клетки				√	√	√	√

NAC – N-ацетил-L-цистеин, MgSO<sub>4</sub> – сульфат магния, ADNF-9 и NAP – активно-зависимый нейротрофический фактор 9 (ADNF-9) и новый ADNF-9-подобный активный пептид (NAP), DHA – докозагексаеновая кислота.

*N-ацетил-L-цистеин* (NAC) является антиоксидантом, пересекающим ГЭБ, предшественником глутатиона и поглотителем АФК. NAC уменьшает апоптозную гибель клеток, ингибирует выработку оксида азота (NO) и снижает образование связанных с воспалением цитокинов (например, TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ). Одним из основных механизмов нейропротекторного потенциала NAC является увеличение синтеза эритропоэтина (ЭПО) и переносчика глюкозы типа 3 посредством экспрессии HIF-1 $\alpha$ . В сочетании с гипотермической терапией (ГТ) NAC показал лучшие результаты во многих аспектах, таких как уменьшение объема инфаркта головного мозга и повышение двигательной активности у новорожденных крыс, подвергшихся гипоксии. Предполагают, что эффект NAC и NAC в сочетании с ГТ, частично зависит от пола (долгосрочные нейромоторные исходы) [9]. Необходимо провести дополнительные экспериментальные исследования и найти подходящую дозу, время и способ введения перед клиническим применением.

*Дефероксамин* (DF) представляет собой хелатор железа, проникающий через ГЭБ. Эта молекула может предотвратить образование гидроксильных радикалов из перекиси водорода с железом посредством реакции обнаружили, что DF уменьшает гибель нейронов. Эти исследователи предположили два механизма его нейропротекторного действия. Первым механизмом является путь HIF1- $\alpha$ , а вторым механизмом является улучшение выживаемости клеток. Предполагается, что DF снижает окислительный стресс не только как хелатор железа, но и может предотвращать снижение активности антиоксидантного фермента. Необходимо провести дополнительные экспериментальные

исследования и определить подходящую дозу, время и способ введения перед клиническим применением.

**Эдаравон** (3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-он, MCI-186) является поглотителем свободных радикалов, который реагирует с гидроксильными и пероксильными радикалами с образованием стабильных окислительных молекул. Кроме того, Эдаравон также ингибирует апоптоз нейронов [10], перекисное окисление липидов и синтез NO; предотвращает окислительное повреждение и защищает от перекисного окисления ДНК. Ясуока и др. обнаружили, что Эдаравон значительно снижает гибель нейронов, апоптоз и некроз при внутрибрюшинном введении (3,5 мг/кг до повреждения) новорожденным крысам и после ГИ повреждения мозга (3 мг/кг каждые 12 часов) [10]. Наибольший эффект наблюдался через 48 часов повторного приема Эдаравона [10]. В экспериментальных исследованиях показано, что комбинация ГТ и терапии Эдаравоном после ГИ приводит к значительно лучшему неврологическому исходу у новорожденных с перинатальной асфиксией. Значительное снижение гибели нейронов экспериментальных животных наблюдалось при обработке при температуре 32 °С (32–39 °С) в сочетании с 50 мкМ (0–50 мкМ) эдаравона. Некоторые исследования также показали способность эдаравона улучшать память и функцию обучения при введении через 24 часа после ГИ в дозе 9 мг/кг ежедневно в течение 2, 5 или 10 дней. На сегодняшний день клинических исследований Эдаравона у новорожденных детей с ГИЭ не проводилось (рассматриваются).

**Ресвератрол** – полифенол, вырабатываемый несколькими растениями (например, виноградной лозой, каперсами и гранатами), обладающий антиоксидантными, антиапоптотическими и противовоспалительными свойствами. Нейропротекторные механизмы ресвератрола включают уменьшение окислительного стресса (образование АФК и АРНК путем ингибирования ксантинооксидазы и снижение образования глутатиона). Ресвератрол может улучшать митохондриальную дыхательную активность и ингибировать процесс апоптоза [11]. Ресвератрол в сочетании с ГТ снижает окислительный стресс после ГИ [12], но необходимы дополнительные исследования для изучения времени приема и оптимальной дозы [1]. На сегодняшний день клинических испытаний ресвератрола у новорожденных с ГИЭ не проводилось.

**Докозагексаеновая кислота** (ДНА, ДГК) представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту с двойными связями, расположенными у третьего углерода от конца (омега-3 жирная кислота). Млекопитающие не способны синтезировать омега-3 жирные кислоты; поэтому млекопитающие получают его, потребляя морских животных и растения [1]. ДНА

продемонстрировала нейропротекторный эффект, уменьшая количество свободных радикалов, перекисное окисление амилоида и липидов, предотвращая гибель нейронов и воспаление при нейродегенеративных и неврологических расстройствах [13]. Однако нейропротекторные механизмы ДГК до конца не изучены. На крысиной модели продемонстрировали, что гипотермия в сочетании с ДГК (2,5 мг/кг) после ГИ значительно улучшала неврологическую функцию и уменьшала повреждение головного мозга по сравнению с одной ГТ. Лечение только ДГК не давало каких-либо значительных положительных результатов. С другой стороны, материнская диета, богатая ДГК, во время беременности и лактации оказывает нейропротекторное действие на мозг плода и новорожденных [14]. Клинических исследований ДГК для лечения НЭ не проводилось.

**ADNF-9 и NAP.** Недавние исследования показали, что короткие пептиды, полученные из нейротрофического фактора, зависящего от активности (ADNF), и нейропротекторного белка, зависящего от активности, оказывают нейропротекторное действие на незрелый мозг. Наблюдалась защита от окислительного стресса, дофаминовой токсичности, истощения запасов глюкозы и токсинов, таких как N-метил-D-аспартат (NMDA) и  $\beta$ -амилоид. Кумрал и др. сравнили нейропротекторный эффект ADNF-9 и нового ADNF-9-подобного активного пептида (NAP) при лечении новорожденных крыс, пострадавших от НИ [15]. Внутрибрюшинное введение NAP и ADNF-9 в течение 2 часов после НИ приводило к нейропротекторным эффектам, включая ингибирование продукции оксида азота (RNS) и предотвращение гибели нейронов, апоптоза или некроза.

### **Противовоспалительные средства**

**Остеопонтин** (ОПН/OPN) представляет собой кислый гликопротеин, состоящий из 300 аминокислот. ОПН синтезируется не только остеобластами, преостеокластами и остеоцитами, но также дендритными клетками и макрофагами. ОПН индуцирует активацию макрофагов и дендритных клеток и секрецию альфа-интерферона и других цитокинов, которые регулируют Th17. OPN также регулирует пролиферацию и миграцию Th1-клеток. Все эти функции усиливают воспаление и реакцию заживления [16]. Некоторые экспериментальные исследования показали, что ОПН способен восстанавливать повреждение головного мозга после неонатальной ГИЭ, способствуя выживанию клеток головного мозга, а также пролиферации и дифференцировке олигодендроцитов и улучшая неврологический исход. К сожалению, нейропротекторный эффект при интраназальном или внутрибрюшинном введении ОПН не наблюдался на животных моделях после

ГИ [17]. Необходимо провести дополнительные исследования метода введения ОПН, времени введения и дозировки, прежде чем опробовать его в клинических испытаниях.

**Бета-интерферон (ИФН-β)** представляет собой полипептид, синтезируемый фибробластами. ИФН-β снижает антигенпрезентирующую активность макрофагов и клеток микроглии, предотвращает пролиферацию Т-клеток и увеличивает продукцию противовоспалительных цитокинов. IFN-β также обладает способностью индуцировать нейрогенез [18]. Несколько моделей на животных продемонстрировали нейропротекторный эффект IFN-β после инсульта НИ. Ряд авторов сообщили о значительном снижении частоты ишемии и отека головного мозга. Клинические исследования неонатальной ГИЭ, получавшей лечение IFN-β, не проводились.

**Бутират натрия (SB)** представляет собой ингибитор гистондеацетилазы, вырабатываемый в кишечнике в результате бактериальной ферментации пищевых волокон [19]. SB проявляет нейропротекторное действие у взрослых мышей после травмы головного мозга. Однако механизмы нейропротекторного действия SB остаются неясными [19]. Некоторые исследования предполагают, что SB снижает экспрессию провоспалительных медиаторов и преобразование клеток микроглии в противовоспалительные клетки [19]. Некоторые исследования подтвердили способность SB индуцировать нейрогенез и снижать апоптоз нейронов. Клинических исследований SB для лечения неонатальной ГИЭ еще не проводилось.

**Азитромицин** является антибиотиком группы макролидов. Азитромицин обладает противовоспалительным и противомикробным действием. Амантеа и др. сообщили о нейропротекторном эффекте внутрибрюшинного введения азитромицина у новорожденных крыс после ГИ [20]. Уменьшение инфаркта мозга, отека и неврологического улучшения было достигнуто только при дозе азитромицина 150 мг/кг. Положительный эффект обусловлен сохранением целостности ГЭБ и снижением инфильтрации воспалительных иммунных клеток [20]. Баркс и др. также выявили, что однократную дозу азитромицина (45 мг/кг) следует вводить менее чем через 4 часа после ГИ, чтобы добиться положительного эффекта. Кроме того, они обнаружили, что 3 дозы (45 мг/кг, 22,5 мг/кг и 22,5 мг/кг) азитромицина с 24-часовыми интервалами более эффективны, чем однократная доза, для уменьшения объема инфаркта [21]. Азитромицин изучался только экспериментально в качестве средства для лечения ГИЭ новорожденных [22].

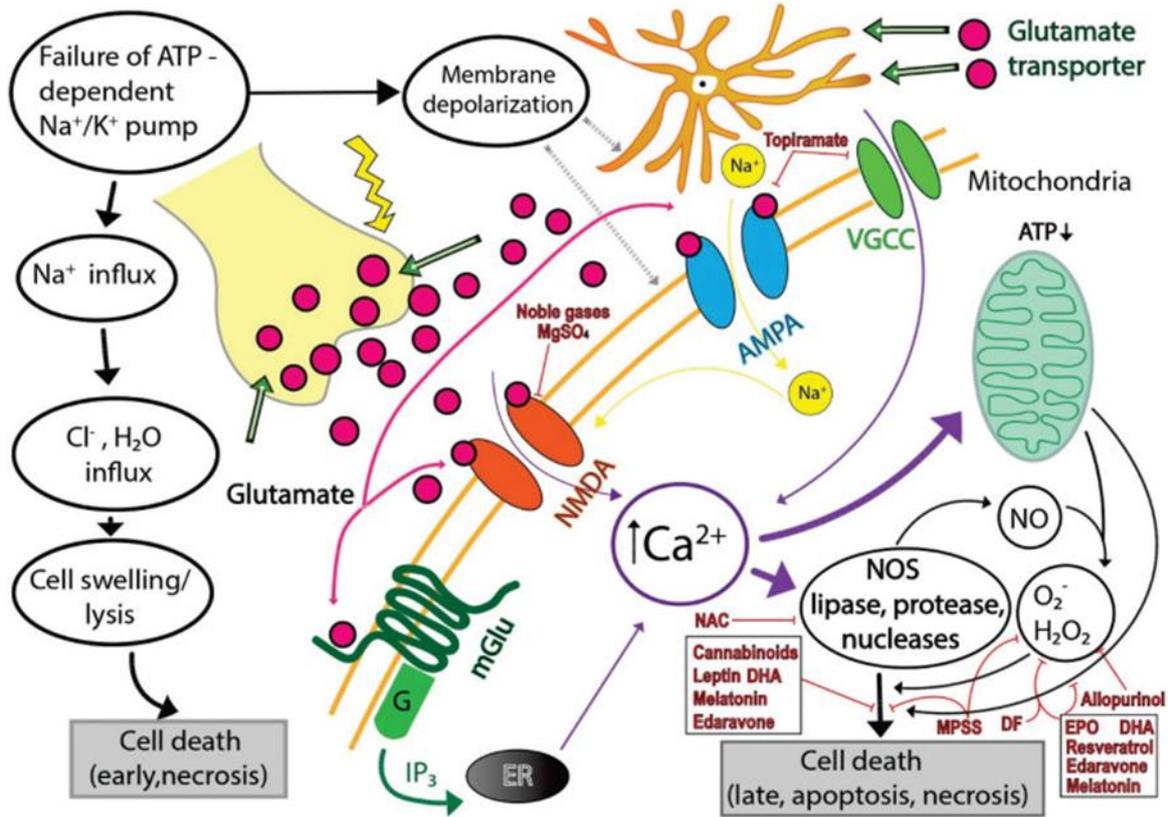
**Метилпреднизолон (MPSS)** представляет собой глюкокортикоид, который используется в качестве иммунодепрессанта и

противовоспалительного средства для лечения ряда заболеваний, таких как рассеянный склероз, системная красная волчанка, острая травма позвоночника и другие [23]. MPSS ингибирует перекисное окисление липидов; поэтому он может предотвратить апоптоз и воспаление [24]. Доклинические исследования показали, что MPSS обладает нейропротекторным эффектом после неонатального ГИ. На крысиной модели сообщили об уменьшении повреждения головного мозга при внутрибрюшинном введении 30 мг/кг MPSS вместе с витамином Е (100 мг/кг). Механизм MPSS не совсем ясен, но частично включает снижение провоспалительного эффекта и уровней цитокинов (CCL3, CCL5, IL18, TNF $\alpha$ ) после отсроченного лечения MPSS. Внутривенное введение 3 доз 30 мг/кг MPSS крысам через 13 дней после травмы НИ приводит к снижению провоспалительных цитокинов и хронического воспалительного повреждения головного мозга, усилению пролиферации популяций глиальных клеток и минимальной пролиферации популяции нейрональных клеток. Кроме того, наблюдалось улучшение двигательных функций. Необходимо провести дополнительные экспериментальные исследования с MPSS, прежде чем применять его в клинической практике [25].

*Лептин* представляет собой пептидный гормон, который в основном вырабатывается адипоцитами и регулирует массу тела, подавляя центры аппетита в гипоталамусе и стимулируя расход энергии. Лептин проявляет антиапоптотическую функцию и нейротрофические свойства, а также участвует в ангиогенезе, регуляции иммунной функции, подавлении Т-лимфоцитов, формировании костей и развитии мозга [14]. Наиболее эффективным было внутрибрюшинное введение лептина (0,5–8 мг/кг) животным во время реперфузии [14,15]. Клинических испытаний лептина у новорожденных с ГИЭ не проводилось.

#### **Антиэксайтотоксические агенты**

*Эритропоэтин (ЭПО)* – эндогенный гликопротеиновый гормон, необходимый для стимуляции эритропоэза. Помимо эритропоэза, ЭПО выполняет множество других функций, включая регулирование иммунной системы, действие вазоактивного агента, вмешательство в процесс апоптоза и эксайтотоксичность, обладание антиоксидантными свойствами и стимулирование ангиогенеза и нейрогенеза, рисунок 2.



**Рисунок 2. Клеточные изменения, вызванные НИ, и методы лечения для его предотвращения [26]**

МПСС – метилпреднизолон; ДФ – дефероксамин; ЭПО – эритропоэтин; ДГК – докозагексаеновая кислота; NAc – N-ацетил-1-цистеин; MgSO<sub>4</sub> – сульфат магния; NO – оксид азота; O<sub>2</sub><sup>-</sup> – супероксид; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – перекись водорода; синтаза оксида азота; Ca<sup>2+</sup> – кальций; Na<sup>+</sup> – Натрий; K<sup>+</sup> – калий, Cl<sup>-</sup> – хлорид; H<sub>2</sub>O – вода, IP<sub>3</sub> – инозитолтрифосфат; G – G-белок; ЭР – эндоплазматический ретикулум; NMDAR – рецептор N-метил-D-аспартата; AMPAR – рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты; VGCC – потенциалзависимые кальциевые каналы; mGluR – метаботропные глутаматные рецепторы.

В начале плодного периода ЭПО синтезируется в печени; однако позже, во время внутриутробного развития, место его синтеза смещается в почки [27, ]. ЭПО также может быть синтезирован в нейрональной и глиальной ткани в астроцитах после травмы головного мозга [27]. Когда возникает ГИЭ, концентрация ЭПО увеличивается в спинномозговой жидкости (СМЖ) с увеличением плотности рецепторов ЭПО в нервной ткани. В физиологических условиях ЭПО может транспортироваться через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ); однако этот транспорт ограничен из-за его относительно больших размеров. Следовательно, только 1% циркулирующего ЭПО

проникает через ГЭБ путем диффузии [28]. Введение низких доз экзогенного ЭПО (например, используемого при лечении анемии) не увеличивает концентрацию ЭПО в спинномозговой жидкости, и для регистрации значительного повышения концентрации ЭПО в спинномозговой жидкости требуются значительно более высокие дозы. С другой стороны, в условиях ГИ ГЭБ становится более проницаемым, позволяя ЭПО диффундировать в больших концентрациях. Многообещающие результаты применения ЭПО отдельно [29] или в сочетании с лечением гипотермией требуют дальнейших исследований относительно корректировки оптимальной дозы и времени введения. В настоящее время ЭПО эффективен у новорожденных, страдающих легкой ГИЭ, без каких-либо явных побочных эффектов.

**Мелатонин** – это эндогенный гормон, который секретируется шишковидной железой и регулирует циркадный ритм. Мелатонин проявляет нейропротекторное действие в качестве антиапоптотического агента, уменьшает воспаление, снижает эксайтотоксичность и оказывает антиоксидантное действие. Кроме того, благодаря своей способности проникать через ГЭБ, мелатонин широко тестируется на животных моделях. Изучались сроки, дозы и частоту введения мелатонина и оценивали краткосрочные и долгосрочные эффекты лечения мелатонином у крыс. Значительное уменьшение объема ишемического повреждения мозга с улучшением когнитивных способностей было продемонстрировано после предварительного лечения (5 мг/кг или 15 мг/кг) и после лечения (15 мг/кг) мелатонином. Три разных исследования поддерживают данные результаты, но с введением высокой однократной дозы мелатонина (100 мг/кг) до или после лечения [30]. Клинические исследования показали, что комбинация мелатонина (5–10 мг/кг ежедневно в течение 3–5 дней) с ГТ приводит к значительному улучшению выживаемости без каких-либо краткосрочных и долгосрочных неврологических последствий у новорожденных с перинатальной асфиксией. Для подтверждения этих результатов необходимо провести дополнительные рандомизированные испытания.

#### **Антиоксиданты**

**Аллопуринол** является ингибитором ксантиноксидазы и поглотителем свободных радикалов. Ксантиноксидаза представляет собой фермент, который превращает гипоксантин в ксантин и ксантин в мочевую кислоту. Во время ГИ повреждения происходит накопление гипоксантина. Во время фазы реперфузии и реоксигенации гипоксантин окисляется и производит молекулу супероксида [1]. Многообещающие исследования демонстрируют уменьшение объема инфаркта у крыс, если аллопуринол вводят вместе с ГТ. Однако клинические исследования аллопуринола у новорожденных не

выявили ни снижения смертности. Продолжаются дальнейшие клинические исследования на людях [31].

### **Антиэксайтотоксические агенты**

**Благородные газы**, такие как ксенон и аргон, благодаря своим характеристикам являются отличными кандидатами для лечения перинатальной гипоксии. Ксенон и аргон могут проникать через ГЭБ и взаимодействовать с рецепторами NMDA нервных клеток, индуцируя антиапоптотические сигналы с последующим снижением высвобождения нейротрансмиттеров. Таким образом, эти газы могут уменьшить последствия процесса эксайтотоксичности [32]. Экспериментальные исследования предполагают уменьшение объема инфаркта в коре головного мозга крыс после введения ксенона. Однако в клинических испытаниях с участием новорожденных, страдающих перинатальной ГИЭ, ксенон в сочетании с ГТ не приводил к значительному улучшению. Однако аргон проявляет положительный эффект при использовании с ГТ и способен уменьшать повреждение нервной ткани [32]. Важным преимуществом введения аргона является то, что его можно применять с помощью простого аппарата ИВЛ. Однако использование инертных газов остается спорным [33]. Ксенон в клинических исследованиях не продемонстрировал ни улучшения неврологического статуса, ни смертности. В настоящее время клинические исследования неонатальной ГИЭ с использованием аргона не проводились.

**Сульфат магния.** Ион магния является блокатором рецепторов NMDA, который предотвращает эксайтотоксичность [34]. Он стабилизирует клеточные мембраны и ингибирует образование АФК. Кроме того, он может уменьшить воспалительные реакции, связанные с повреждением головного мозга [35]. Галинский и др. рассмотрели использование сульфата магния ( $MgSO_4$ ) при лечении ГИЭ; однако их обзор показывает противоречивые результаты в отношении его нейропротекторного эффекта [36]. Также клинические исследования демонстрируют противоречивые результаты, и необходимо провести дополнительные экспериментальные и клинические исследования.

**Топирамат (ТОР)** – противоэпилептический препарат. Он ингибирует натриевые и кальциевые потенциалзависимые каналы и модулирует рецепторы  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Он также блокирует рецепторы глутамата, что приводит к подавлению возбудимости нейронов. Кроме того, ТОР также способен увеличивать выживаемость олигодендроцитов, снижать апоптоз нейронов и ингибировать активацию микроглии. Эти свойства подтверждают гипотезу о том, что ТОР может быть

потенциальным нейропротекторным средством. В эксперименте животные, получавшие TOP, демонстрируют значительное уменьшение повреждения белого и серого вещества после поражения НИ [37], и он оказывает лучший нейропротекторный эффект в сочетании с ГТ. Клинические испытания показали, что применение ТОП без ГТ безопасно, но не оказывает положительного влияния на смертность или неврологические симптомы [38]. В настоящее время проводится одно клиническое испытание (номер клинического испытания NCT01765218), в котором изучается влияние TOP на новорожденных, и оно должно быть завершено в 2022 году.

**Моносиалоганглиозид** представляет собой ганглиозид. Ганглиозиды представляют собой сфинголипиды, обнаруживаемые преимущественно в мембранах нейронов. Моносиалоганглиозид играет важную роль в поддержании целостности клеточной мембраны, регуляции развития мозга, нейропластичности и формировании памяти. После НИ происходит снижение концентрации моносиалоганглиозидов. Терапия моносиалоганглиозидами обеспечивает защиту от апоптотического повреждения, предотвращение нейротоксичности и уменьшение повреждения головного мозга. Ряд авторов оценили 12 экспериментальных исследований и показали улучшение прогноза для новорожденных с ГИЭ, получавших лечение моносиалоганглиозидом, и стимуляцию выздоровления. Sheng and Li (2017) оценили 10 клинических испытаний новорожденных, которым вводили моносиалоганглиозид. Наблюдалось снижение риска серьезных нарушений развития нервной системы, таких как церебральный паралич и умственная отсталость. Однако оптимальная доза, безопасность и долгосрочный результат лечения моносиалоганглиозидами до настоящего времени не исследовались [39].

### **Агенты нейрогенеза**

**Стволовые клетки** способны дифференцироваться в несколько типов клеток из одного и того же зародышевого листка (мультипотентность), подвергаться самообновлению и образовывать идентичные дочерние клетки путем клеточного деления. В исследованиях неонатальной ГИЭ использовали несколько источников нейрональных стволовых клеток (НСК): мезенхимальные стволовые клетки (МСК), индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), стволовые клетки пуповины и клетки пуповинной крови. НСК обнаруживаются в головном мозге взрослых и новорожденных в основном в гиппокампе и субвентрикулярной зоне и могут дифференцироваться в функциональные клеточные подтипы, такие как нейроны, астроциты и олигодендроциты [40]. ЭСК происходят из бластоцисты и являются хорошим источником стволовых клеток; однако ESCs образуют тератомы после

трансплантации *in vivo*. Можно очистить опухолевые клетки; однако оставшиеся клетки не образуют NSC. iPSCs являются соматическими клетками, которые терминально дифференцированы и обнаруживают ядерное перепрограммирование [41]. Этот метод позволяет получать аутоотрансплантатные стволовые клетки без реакции «трансплантат против хозяина» [40]. МСК обнаруживаются в костном мозге, плаценте и стромах пуповины и способны дифференцироваться в мезодермальные ткани, такие как кость, хрящ и жир [42]. МСК с отсутствием молекул главного комплекса гистосовместимости II (МНСII) проявляют низкую иммуногенность и обладают иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. Кроме того, эти клетки стимулируют нейрогенез, ангиогенез, синаптогенез и пролиферацию астроцитов; усиливают ремиелинизацию; и проявляют антиапоптозную функцию. Все эти особенности МСК предполагают, что МСК представляют собой потенциальное средство для лечения ГИЭ [43,44]. НСК необходимо вводить непосредственно в ткань головного мозга, тогда как МСК можно вводить внутривенно [40]. Интраназальное введение – новый метод введения стволовых клеток; следовательно, MSCs могут пересекать решетчатую пластинку и мигрировать в мозг. Стволовые клетки следует вводить в период от 4 до 48 часов после НИ. Однако позднее введение (10 дней) также продемонстрировало значительное положительное влияние на новорожденных животных. Дозирование стволовых клеток важно из-за возможной токсической реакции, которая может развиваться в результате воспалительной реакции или развития новообразования. Экспериментальные исследования показали снижение гибели клеток нейронной ткани и улучшение поведения, например, улучшение когнитивных функций после лечения стволовыми клетками после ГИ. Несмотря на то, что терапия стволовыми клетками демонстрирует хорошие результаты на животных моделях, в исследованиях все еще необходимо изучить, какая клетка подходит для лечения, влияние на новорожденных по сравнению со взрослыми, способ введения, правильное время, оптимальную дозу и безопасность этого лечения [39]. В настоящее время проводится девять клинических испытаний, в которых в основном изучается безопасность этой терапии [45].

Таким образом, в настоящее время ГТ является золотым стандартом лечения ГИЭ у доношенных новорожденных.

В восстановительном периоде НЭ и ГИЭ применяется **синдромальный подход** (противосудорожная терапия при судорогах, седативная при синдроме возбуждения, дегидратирующая – при гидроцефальном синдроме и т.д.). Оптимально не назначать новорожденному одновременно более двух лекарственных средств, а продолжительность курсов этой терапии

планировать не более 1 месяца с обязательным перерывом в медикаментозном лечении от 1 до 6 месяцев (если нет показаний к постоянному приему).

Лечебные мероприятия в неонатальном периоде проводят на всех этапах оказания помощи – в отделении патологии новорожденных, в перинатальном центре, амбулаторно, по индивидуальной программе, которая включает:

- медикаментозную (патогенетическую и посиндромную) терапию;
- рациональное вскармливание;
- ЛФК, массаж, физиотерапию;
- ортопедическую коррекцию;
- логопедическую поддержку.

При отсутствии противопоказаний допускается применять лекарственные средства, обладающие нейропротекторным, метаболическим и антигипоксанта́нным действием: цитофлавин, фармакологические эффекты которого обусловлены комплексным действием входящих в него компонентов, вводится в дозе 1–2 мл/кг/сут внутривенно капельно медленно после разведения в 5% глюкозе (в соотношении не менее 1:5) через систему инфузионного насоса со скоростью от 1 до 3 мл/ч, средний курс – 5 сут; алмibu (левокарнитин для внутривенного введения с неонатального периода, в том числе у недоношенных с массой тела 2 кг и более) в дозе 50–100 мг/кг/сут; гопанте́новую кислоту (пантогам, сироп 100 мг/мл); лиофилизат (кортексин) 0,5 мг/кг/сут внутримышечно курсом 5–10 инъекций и др.

Принципы терапии *судорожных, эпилептических и пароксизмальных состояний* у младенцев отличаются от более старших возрастных периодов. Противосудорожным препаратом выбора считают фенobarбитал в дозе 3–5 мг/кг/сут, леветирацетам в стартовой дозе 20 мг/кг в сутки, карбамазепин в дозе 10–20 мг/кг/сут. Курс терапии является непрерывным, длительность, коррекция дозировки осуществляются по мере прибавки массы тела ребенком.

При регистрации нарушений моторного развития предпочтение отдают массивным курсам лечебной гимнастики, кинезиотерапии, курсам массажа и двигательной реабилитации. При патологическом гипертонусе используют лекарственные средства, снижающие тонус мышц, однако следует помнить, что к медикаментозной коррекции мышечного тонуса у детей до года нужно подходить осторожно. При выявлении задержки становления навыков психо-предречевого развития в первую очередь акцент ставится на развивающие методики в общении с малышом, которым активно обучают родственников, а также стимулирующим курсам физиотерапии.

## 10. ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА

Клиническая симптоматика первых недель жизни не всегда отражает истинную тяжесть и степень поражения ЦНС, что обусловлено значительным резервом нейропластичности у детей. Большинство исследователей полагают, что оценивать исход заболевания, в том числе и неблагоприятный, можно не ранее 9–12 месяцев жизни.

В настоящее время проведены многочисленные про- и ретроспективные исследования, касающиеся исходов и осложнений перинатальной патологии ЦНС в зависимости от степени тяжести заболевания в остром периоде, ведущих клинических синдромов и морфологических изменений в церебральных структурах. Показано, что ГИЭ легкой степени имеет благоприятный прогноз с регрессом неврологической симптоматики без выраженных остаточных явлений. Тяжелая ЭН чаще имеет неблагоприятный прогноз с формированием двигательных нарушений – до 70% случаев, причем отмечается высокая частота сочетания с псевдобульбарными расстройствами и судорогами. Задержка нервно-психического развития и нарушения формирования речи определяются более чем у 80% детей.

Отмечают, что при изолированных и небольших по объему гипоксических кровоизлияниях дети полностью выздоравливают даже без специфической терапии и к школьному возрасту имеют нормальное интеллектуальное и физическое развитие. В то же время при оценке состояния нервной системы в периоде последствий у всех пациентов, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния, зафиксировано, что к году 20% имели стойкие двигательные дефекты, 4,9% – симптоматическую эпилепсию, 71% – задержку психомоторного развития, 4,1% – гидроцефалию с атрофией вещества мозга.

**Профилактика** НЭ включает комплекс мероприятий по антенатальной охране плода, оптимальному ведению родов, ранней диагностике и рациональному лечению гипоксических, травматических состояний плода и новорожденного.

## 11. ЛИТЕРАТУРА

1. Role of antioxidants in neonatal hypoxic-ischemic brain injury: new therapeutic approaches / O. Arteaga [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 265.
2. Preterm Hypoxic–Ischemic Encephalopathy / K. R. Gopagondanahalli [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2016. – Vol. 4. – P. 114.
3. Hypothermia for acute brain injury-mechanisms and practical aspects / H. A. Choi, N. Badjatia, S. A. Mayer // *Nat Rev Neurol.* – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 214–222.
4. Therapeutic hypothermia in neonatal intensive care unit: challenges and practical points / E. Ergenekon // *J Clin Neonatol.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 8–17
5. The severity of hypoxic-ischemic encephalopathy correlates with multiple organ dysfunction in the hypothermia era / M. Alsina [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2017.– Vol. 18, № 3. – P. 234–240.
6. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy - where to from here? / J. O. Davidson [et al.] // *Front Neurol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 198.
7. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data / A. D. Edwards [et al.] // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. 363.
8. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / G. Wassink [et al.] // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2019. – Vol. 19, № 2. – P. 2.
9. Sex-specific effects of N-acetylcysteine in neonatal rats treated with hypothermia after severe hypoxia-ischemia / X. Nie [et al.] // *Neurosci Res.* – 2016. – Vol. 108. – P. 24–33.
10. Neuroprotection of edaravone on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats / N. Yasuoka [et al.] // *Brain Res Dev Brain Res.* – 2004. – Vol. 151, № 1–2. – P. 129–139.
11. Resveratrol exerts its neuroprotective effect by modulating mitochondrial dysfunctions and associated cell death during cerebral ischemia / S. Yousuf [et al.] // *Brain Res.* – 2009. – Vol. 1250. – P. 242–53.
12. Neuroprotective strategy in an experimental newborn rat model of brain ischemia and hypoxia: effects of resveratrol and hypothermia / A-M. Toader [et al.] // *Clujul Med.* – 2013. – Vol. 86, № 3. – P. 203–207.
13. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA / S. C. Dyall // *Front Aging Neurosci.* – 2015. – Vol. 7. – P. 52.

14. Neuroprotective effects of leptin against ischemic injury induced by oxygen-glucose deprivation and transient cerebral ischemia / F. Zhang [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38, № 8. – P. 2329–2336.
15. Effect of leptin treatment on neonatal hypoxic-ischemic brain injury / A. Kumral [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 141–146.
16. The role of osteopontin in inflammatory processes / S. A. Lund, C. M. Giachelli, M. Scatena // *J Cell Commun Signal*. – 2009. – Vol. 3–4. – P. 311–322.
17. The neonatal brain is not protected by osteopontin peptide treatment after hypoxia-ischemia / H. J. Bonestroo [et al.] // *Dev Neurosci*. – 2015. – Vol. 37, № 2. – P. 142–152.
18. Interferon-beta: mechanism of action and dosing issues / C. E. Markowitz // *Neurology*. – 2007. – Vol. 68. – P. S8–S11.
19. The potential neuroprotective role of a histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, after neonatal hypoxia-ischemia / J. Jaworska [et al.] // *J Neuroinflammation*. – 2017. – Vol. 14, № 10. – P. 34.
20. Azithromycin protects mice against ischemic stroke injury by promoting macrophage transition towards M2 phenotype / D. Amantea [et al.] // *Exp Neurol*. – 2016. – Vol. 275, № 1. – P. 116–125.
21. Repurposing azithromycin for neonatal neuroprotection / J. D. Barks [et al.] // *Pediatr Res*. – 2019. – Vol. 86, № 4. – P. 444–451.
22. Birth asphyxia-induced brain damage: the long road to optimal reduction and prevention! / F. van Bel, F. Groenendaal // *Pediatr Med*. – 2020. – Vol. 3. – P. 3.
23. Transfer of methylprednisolone into breast milk in a mother with multiple sclerosis / S. D. Cooper [et al.] // *J Hum Lact*. – 2015. – Vol. 31, № 2. – P. 237–239.
24. Corticosteroids and perinatal hypoxic-ischemic brain injury / K. R. Concepcion, L. Zhang // *Drug Discov Today*. – 2018. – Vol. 23, № 10. – P. 1718–1732.
25. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: emerging therapeutic strategies based on pathophysiologic phases of the injury / Q. Wang [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2019. – Vol. 32, № 2. – P. 3685–3692.
26. Current and emerging therapies in the management of hypoxic ischemic encephalopathy in neonates / Nair J, Kumar VH. // *Children* 5: 99, 2018.
27. Hypoxic ischemic encephalopathy: pathophysiology and experimental treatments / K. A. Allen, D. H. Brandon // *Newborn Infant Nurs Rev*. – 2011. – Vol. 11, № 3. – P. 125–133.
28. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury / M. L. Brines [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2000. – Vol. 97, № 19. – P. 10526–10531.

29. Neuroprotective properties and mechanisms of erythropoietin in in vitro and in vivo experimental models for hypoxia/ischemia / M. A. van der Kooij [et al.] // *Brain Res Rev.* – 2008. – Vol. 59. – P. 22–33.
30. Modulations of behavioral consequences of minor cortical ischemic lesion by application of free radicals scavengers / K. Deykun [et al.] // *Gen Physiol Biophys.* – 2011. – Vol. 30, № 3. – P. 263–270.
31. Effect of allopurinol in addition to hypothermia treatment in neonates for hypoxic-ischemic brain injury on neurocognitive outcome (ALBINO): study protocol of a blinded randomized placebo-controlled parallel group multicenter trial for superiority (phase III) / C. A. Maiwald [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 210.
32. Melatonin protects from the long-term consequences of a neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats / K. D. Broad [et al.] // *J Pineal Res.* – 2008. – Vol. 44. – P. 157–164.
33. Xenon combined with hypothermia in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a noble gas, a noble mission / A. R. Amer, D. E. Oorschot // *Pediatr Neurol.* – 2018. – Vol. 84. – P. 5–10.
34. Possible neuroprotective effects of magnesium sulfate and melatonin as both pre-and post-treatment in a neonatal hypoxic-ischemic rat model / M. Cetinkaya [et al.] // *Neonatology.* – 2011. – Vol. 99. – P. 302–310.
35. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism / J. Sugimoto [et al.] // *J Immunol.* – 2012. – Vol. 188, № 12. – P. 6338–6346.
36. A systematic review of magnesium sulfate for perinatal neuroprotection: what have we learnt from the past decade? / R. Galinsky [et al.] // *Front Neurol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 449.
37. Neuroprotective effect of topiramate on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats / M-R. Noh [et al.] // *Exp Neurol.* – 2006. – Vol. 201, № 2. – P. 470–478.
38. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeonATI): a feasibility study / L. Filippi [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31. – P. 973–980
39. Stem cell therapy for neonatal disorders: prospects and challenges / Y. S. Chang [et al.] // *Yonsei Med J.* – 2017. – Vol. 58, № 2. – P. 266–271.
40. Stem cell therapy for neonatal brain injury: perspectives and challenges / L. Titomanlio [et al.] // *Ann Neurol.* – 2011. – Vol. 70, № 5. – P. 698–712.
41. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells / J. Yu [et al.] // *Science.* – 2007. – Vol. 318. – P. 1917–1920.

42. Novel sources of fetal stem cells: where do they fit on the developmental continuum? / K. I. Pappa, N. P. Anagnou // *Regen Med.* – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. 423–433.
43. Immunomodulatory activity of mesenchymal stem cells / J. M. Kaplan, M. E. Youd, T. A. Lodie // *Curr Stem Cell Resher.* – 2011. – Vol. 6, № 4. – P. 297–316.
44. Stem cell therapy to protect and repair the developing brain: a review of mechanisms of action of cord blood and amnion epithelial derived cells / M. Castillo-Melendez [et al.] // *Front Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P. 194.
45. Stem cell therapy for preventing neonatal diseases in the 21st century: Current understanding and challenges / C. R. Nitkin [et al.] // *Pediatr Res.* – 2020. – Vol. 87, № 2. – P. 265–276.

Учебное издание

**Шалькевич** Леонид Валентинович  
**Жевнеронок** Ирина Владимировна  
**Лемеш** Ольга Юрьевна  
**Лебедева** Светлана Константиновна

## **НЕОНАТАЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 22.06.2023. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,75. Уч.- изд. л. 2,22. Тираж 50. Заказ 144.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3.

ISBN 978-985-584-896-8



9 789855 848968