РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ АСФИКСИИ У НОВОРОЖДЁННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА

Махмудова Зухра Маъмижон кизи
магистрант 2-го курса Андижанского
государственного медицинского института
oripovazuxra98@gmail.com
Абдумухтарова М. З.
доцент кафедры факультативной
педиатрии и неонатологии Андижанского
государственного медицинского института,
доктор философии (PhD) по медицинским наукам.
https://doi.org/10.5281/zenodo.23293793

Аннотация

Перинатальная асфиксия остаётся одной из ведущих причин неонатальной смертности и пожизненной неврологической инвалидности. Характер, выраженность и сроки развития её последствий существенно зависят от гестационного возраста, поскольку незрелый и зрелый организм по-разному отвечают на гипоксию–ишемию. Обобщить современные данные о ранних (неонатальных) и поздних (постнеонатальных) осложнениях перинатальной асфиксии у доношенных, поздних недоношенных и глубоко недоношенных детей, а также рассмотреть подходы к профилактике и лечению. У доношенных детей асфиксия проявляется преимущественно гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ) с судорогами и полиорганной дисфункцией. У недоношенных на первый план выходят внутрижелудочковые кровоизлияния, поражение белого вещества, респираторные и кишечные осложнения, а бремя отдалённых последствий растёт по мере снижения гестационного возраста. Терапевтическая гипотермия, начатая в первые 6 часов жизни, снижает частоту смерти и тяжёлой инвалидизации при ГИЭ средней и тяжёлой степени у доношенных и почти доношенных детей; для более ранних сроков доказательств недостаточно. Гестационный возраст должен определять стратификацию риска, мониторинг, нейропротективную тактику и интенсивность длительного наблюдения каждого ребёнка, перенёсшего перинатальную асфиксию.

Ключевые слова: перинатальная асфиксия; новорождённый; гестационный возраст; гипоксически-ишемическая энцефалопатия; терапевтическая гипотермия; недоношенные дети; нервно-психическое развитие.

1. Введение

Перинатальная асфиксия – нарушение газообмена в период родов, приводящее к гипоксемии, гиперкапнии и метаболическому ацидозу. По оценкам, на неё приходится около четверти всех случаев неонатальной смерти в мире [1]. Ежегодно более миллиона новорождённых заболевают неонатальной энцефалопатией, связанной с

интранатальными событиями, преимущественно в странах с низким и средним уровнем дохода, а значительная часть выживших имеет стойкие нарушения [2].

Органы новорождённого неодинаково уязвимы на разных сроках гестации. Мозг глубоко недоношенного ребёнка отличается хрупким герминальным матриксом и незрелой ауторегуляцией мозгового кровотока, тогда как мозг доношенного чаще страдает в коре, глубоких серых ядрах и стволе. Лёгкие, кишечник и почки также созревают с разной скоростью. Поэтому одно и то же асфиксическое воздействие приводит к разным ранним и поздним осложнениям в зависимости от гестационного возраста. Цель обзора – систематизировать эти различия и обозначить их клиническое значение.

2. Определение и диагностические критерии

Низкая оценка по шкале Апгар сама по себе неспецифична, поэтому диагноз требует сочетания признаков интранатальной гипоксии–ишемии и полиорганной дисфункции. Критерии Американской коллегии акушеров-гинекологов представлены в таблице 1 [3]. Тяжесть энцефалопатии принято оценивать по классификации Сарнат (лёгкая, средняя, тяжёлая) [4].

Таблица 1. Диагностические критерии перинатального гипоксически-ишемического события

Показатель	Критерий
Оценка по Апгар	Стойко низкая (≤5 баллов) на 10-й минуте жизни
Кислотно-основное состояние	pH артериальной крови пуповины <7,0 и/или дефицит оснований ≥12 ммоль/л
Неврологический статус	Неонатальная энцефалопатия: нарушение сознания, тонуса, рефлексов, судороги
Другие органы	Признаки полиорганного поражения (почки, печень, сердце, система крови)
Визуализация	Признаки острого повреждения мозга по данным МРТ или МР-спектроскопии

3. Эпидемиология

Частота неонатальной энцефалопатии, обусловленной интранатальной гипоксией–ишемией, в странах с высоким уровнем дохода составляет порядка одного–нескольких случаев на 1000 живорождённых и в несколько раз выше в условиях ограниченных ресурсов [5]. К факторам риска относятся отслойка плаценты, патология пуповины, разрыв матки, материнская гипотензия, выраженная задержка роста плода, затяжные или осложнённые роды. У недоношенных к ним добавляются инфекция, дыхательная недостаточность и нестабильная гемодинамика, поэтому «асфиксия» у такого ребёнка нередко имеет многофакторный характер.

4. Патофизиология

Гипоксия–ишемия запускает двухфазный процесс повреждения (рисунок 1). Первичная энергетическая недостаточность связана с истощением АТФ, нарушением работы ионных насосов и цитотоксическим отёком. После частичного восстановления

(латентная фаза, определяющая «терапевтическое окно» для охлаждения) через несколько часов развивается вторичная энергетическая недостаточность: эксайтотоксичность глутамата, перегрузка клеток кальцием, образование свободных радикалов, митохондриальная дисфункция, воспаление и апоптоз [6, 7]. Третичная фаза – глиоз, нарушение миелинизации и перестройка нейрональных связей – может продолжаться месяцами и годами.



Рисунок 1. Фазы гипоксически-ишемического повреждения мозга (схема).

Гестационный возраст изменяет этот каскад. У недоношенных особенно уязвимы преолигодендроциты и нейроны субплейта, а внутриутробная инфекция и цитокины могут усиливать эффект гипоксии–ишемии [8]. У доношенных повреждение преимущественно затрагивает парасагиттальную кору, базальные ганглии и таламус в зависимости от того, была ли гипоксия длительной частичной или острой тяжёлой.

5. Ранние осложнения

Ранние осложнения возникают в первые часы–дни жизни и затрагивают несколько систем органов (рисунок 2, таблица 2) [7].

5.1 Центральная нервная система

Основное раннее осложнение – гипоксически-ишемическая энцефалопатия: угнетение сознания, мышечная гипотония или другие нарушения тонуса, ослабление или отсутствие врождённых рефлексов, судороги, наиболее частые в первые 24–72 часа. У недоношенных судороги нередко стёрты и выявляются лишь при ЭЭГ-мониторинге. Отёк мозга достигает максимума примерно к 48–72 часам.

5.2 Дыхательная система

У доношенных и переношенных детей ведущими осложнениями являются лёгочная гипертензия новорождённых и синдром аспирации мекония. У недоношенных на это накладывается респираторный дистресс-синдром вследствие дефицита сурфактанта, повышающий риск хронической болезни лёгких.

5.3 Сердечно-сосудистая система

Ишемия миокарда может приводить к транзиторной сердечной дисфункции, артериальной гипотензии и повышению уровня тропонина; у недоношенных колебания

артериального давления и мозговой перфузии дополнительно усугубляют повреждение мозга.

5.4 Почки, печень, желудочно-кишечный тракт и обмен веществ

Острое повреждение почек – одно из самых частых внемозговых осложнений; далее следуют дисфункция печени с коагулопатией и ишемия кишечника с непереносимостью питания. У недоношенных особую опасность представляет некротизирующий энтероколит. Часто встречаются гипогликемия, гипокальциемия, гипонатриемия и лактат-ацидоз, требующие тщательного контроля.

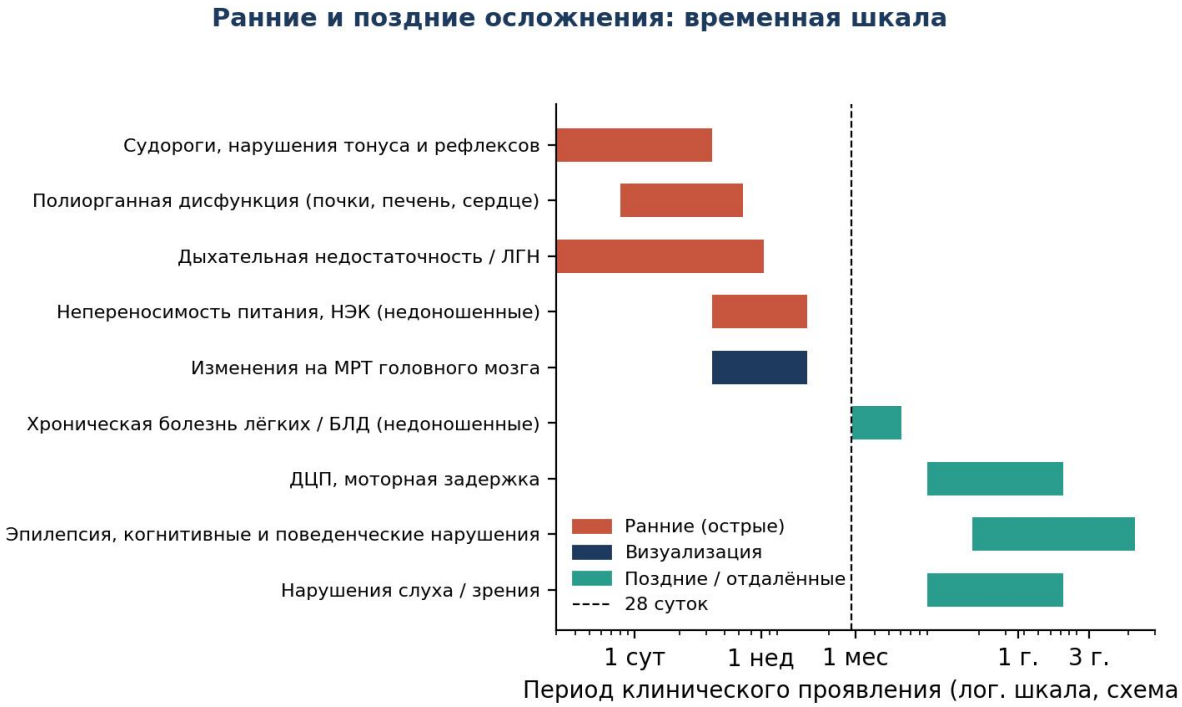


Рисунок 2. Временная шкала ранних и поздних осложнений после перинатальной асфиксии (схема по клиническим описаниям).

6. Осложнения в зависимости от гестационного возраста

6.1 Доношенные и переношенные дети (≥37 недель)

У доношенных асфиксия классически проявляется ГИЭ, степень которой оценивают по классификации Сарнат. При средней и тяжёлой степени часто поражаются почки, печень и лёгкие. Лёгкая ГИЭ обычно разрешается, хотя всё чаще описываются незначительные когнитивные и поведенческие трудности, тогда как тяжёлая ГИЭ сопровождается высокой летальностью, а у выживших – детским церебральным параличом, эпилепсией и когнитивными нарушениями.

6.2 Поздние недоношенные (32–36 недель)

Для поздних недоношенных характерны незрелость терморегуляции, метаболической адаптации и дыхательной функции, поэтому помимо энцефалопатии у них высок риск гипогликемии, респираторного дистресса и гипербилирубинемии. ГИЭ у таких детей может недооцениваться из-за стёртой клинической картины, а критерии,

валидированные у доношенных, не всегда применимы. Данные о возможности и краткосрочной безопасности охлаждения у детей 34–35 недель имеются, однако рандомизированных доказательств эффективности пока нет [9].

6.3 Глубоко и экстремально недоношенные (<32 недель)

У самых маленьких детей преобладают внутрижелудочковые кровоизлияния и поражение белого вещества, включая перивентрикулярную лейкомаляцию. Это связано с хрупким герминальным матриксом, пассивной зависимостью мозгового кровотока от давления и высокой чувствительностью преолигодендроцитов к гипоксии и воспалению [6]. Дополнительный вклад в заболеваемость вносят респираторный дистресс, бронхолёгочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, ретинопатия недоношенных и сепсис. В крупных популяционных когортах выживаемость и выживаемость без тяжёлой заболеваемости резко возрастают с каждой дополнительной неделей гестации [10].

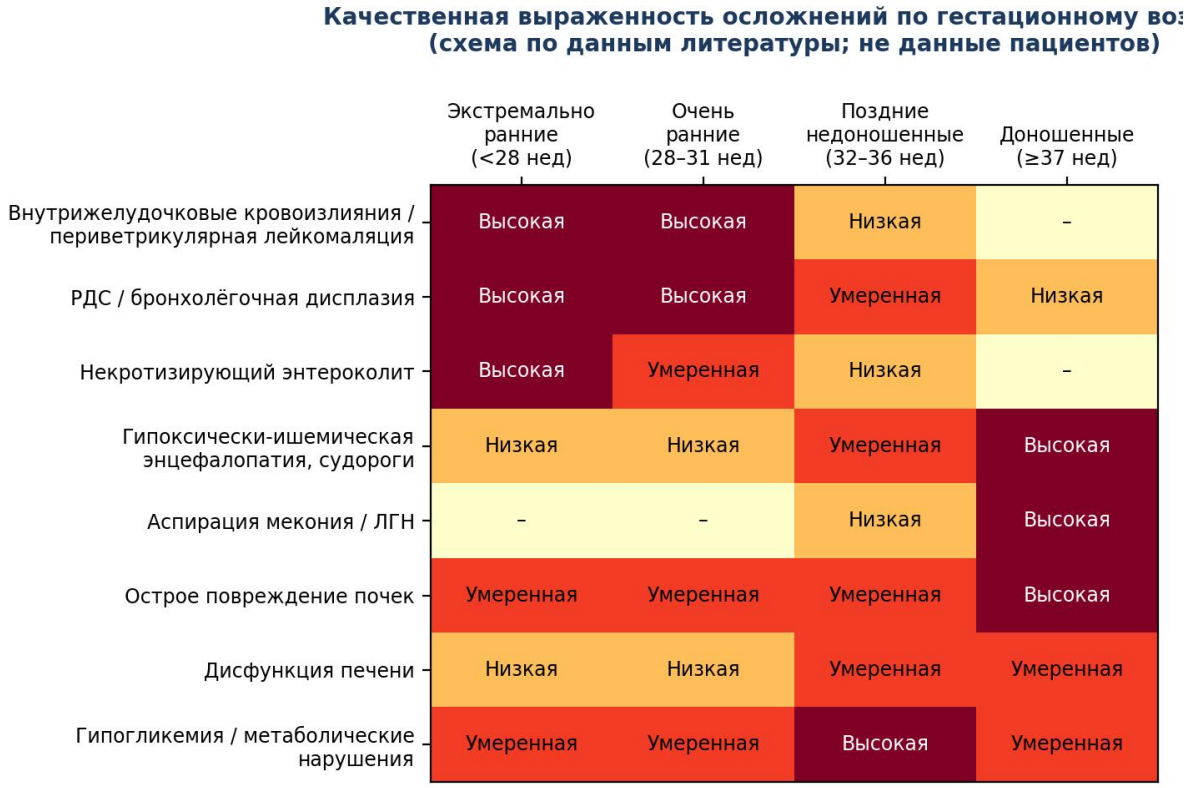


Рисунок 3. Качественная выраженность осложнений по группам гестационного возраста (схематический синтез данных литературы; не данные отдельных пациентов).

Таблица 2. Ранние и поздние осложнения в зависимости от гестационного возраста

Гестационный возраст	Преобладающие ранние осложнения	Преобладающие поздние осложнения
Доношенные (≥37 нед)	ГИЭ, судороги, ЛГН/САМ, ОПП, дисфункция печени и сердца, гипогликемия	ДЦП, эпилепсия, когнитивные и поведенческие нарушения, дефицит слуха и зрения
Поздние недоношенные (32–36 нед)	Стёртая энцефалопатия, РДС, гипогликемия, гипербилирубинемия, проблемы вскармливания	Моторные и обучающие трудности; риск выше, чем у доношенных
Глубоко и экстремально недоношенные (<32 нед)	ВЖК, ПВЛ, РДС, НЭК, сепсис, гипотензия	ДЦП, БЛД, ретинопатия недоношенных, когнитивные, поведенческие и сенсорные нарушения

7. Поздние осложнения

Отдалённые исходы определяются тяжестью первичного повреждения, гестационным возрастом и качеством неонатальной помощи. Выжившие после ГИЭ средней и тяжёлой степени имеют риск детского церебрального паралича, эпилепсии, интеллектуальной недостаточности, нарушений речи и обучения, дефицита внимания и поведенческих проблем, а также нарушений зрения и слуха. У детей, рождённых преждевременно, моторные и когнитивные нарушения, бронхолёгочная дисплазия и ретинопатия недоношенных формируют тем большее бремя инвалидности, чем ниже гестационный возраст, а асфиксия на фоне недоношенности усугубляет этот риск. Поскольку дефицит может проявиться лишь в школьном возрасте, всем детям с выраженной перинатальной асфиксией рекомендуется структурированное наблюдение не менее чем до школьного возраста [17].

8. Профилактика и лечение

8.1 Реанимация и поддерживающая терапия

Основа помощи – своевременная реанимация новорождённого в соответствии с современными рекомендациями, исключение как гипероксии, так и гипоксии, поддержание нормальной температуры, уровня глюкозы, артериального давления и электролитов [11]. Судороги подлежат лечению, функцию мозга по возможности контролируют методом ЭЭГ.

8.2 Терапевтическая гипотермия

Общее или краниоцеребральное охлаждение до 33–34 °C в течение 72 часов, начатое в первые 6 часов жизни, – единственный доказанный нейропротективный метод для детей ≥36 недель с ГИЭ средней и тяжёлой степени [11, 12]. Крупные рандомизированные исследования показали снижение частоты комбинированного исхода «смерть или тяжёлая инвалидизация» [13–15] (рисунок 4); число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода, составляет около 7–8 [12]. Для детей младше 36 недель вне клинических исследований

охлаждение следует рассматривать с осторожностью из-за ограниченной доказательной базы.

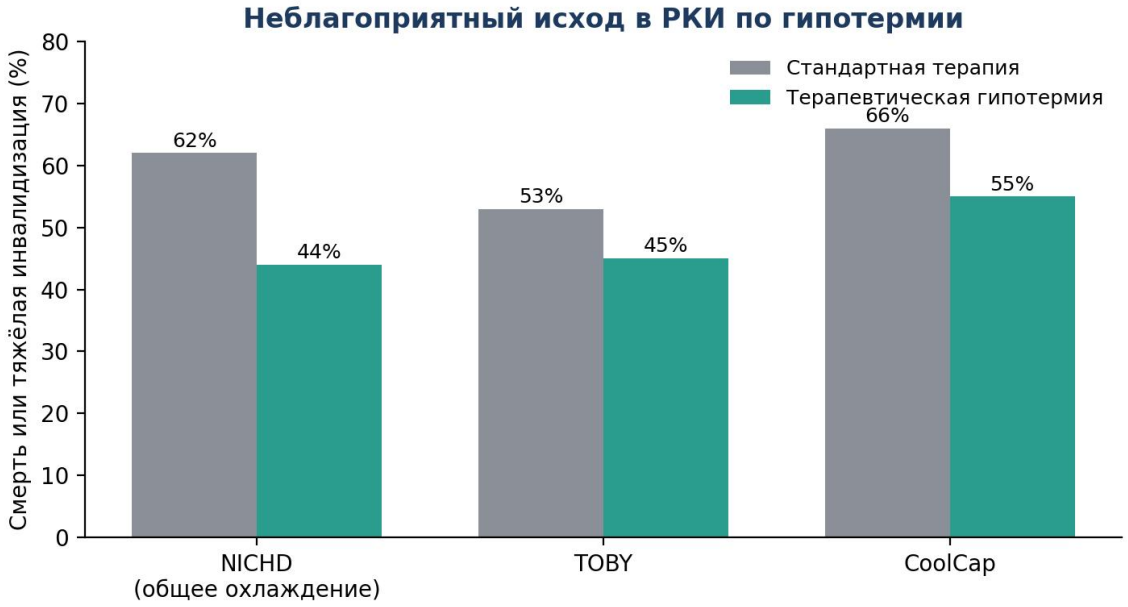


Рисунок 4. Доля детей со смертью или тяжёлой инвалидизацией в рандомизированных исследованиях гипотермии (определения первичного исхода различаются) [13–15].

8.3 Дополнительные методы

Изучались и другие нейропротекторы в сочетании с гипотермией. Однако крупное рандомизированное исследование эритропоэтина не выявило снижения частоты смерти или нарушений развития к двум годам [16], что подчёркивает необходимость дальнейших исследований. Наиболее эффективными остаются профилактика преждевременных родов, адекватный интранатальный мониторинг и своевременное акушерское вмешательство.

9. Обсуждение

Рассмотренные данные показывают, что гестационный возраст – ключевой фактор, определяющий и характер, и сроки осложнений после асфиксии. Во-первых, профиль ранних осложнений меняется от преимущественно энцефалопатического и полиорганного у доношенных до геморрагического, белого вещества и связанного с незрелостью органов у недоношенных. Во-вторых, диагностические критерии и нейропротективная терапия валидированы главным образом для доношенных и почти доношенных детей, что оставляет пробел для поздних и глубоко недоношенных. В-третьих, отдалённый исход формируется совместным влиянием асфиксии и последствий недоношенности, поэтому отнести стойкий дефицит к единственной причине часто трудно.

Практические выводы: (i) настороженность в отношении стёртой энцефалопатии и гипогликемии у поздних недоношенных; (ii) ранняя нейросонография и, по возможности, МРТ для выявления кровоизлияний и поражения белого вещества у недоношенных; (iii) полиорганный скрининг при значимой асфиксии; (iv)

своевременное направление на терапевтическую гипотермию при соответствии критериям; (v) длительное наблюдение с учётом степени риска. Ограничения обзора – его нарративный характер и неоднородность определений асфиксии в разных исследованиях. Рисунки 1–3 являются концептуальной схемой по данным литературы и не представляют собственных количественных данных.

10. Заключение

Осложнения перинатальной асфиксии существенно зависят от гестационного возраста. У доношенных преобладает гипоксически-ишемическая энцефалопатия с полиорганной дисфункцией; у недоношенных – геморрагическое и белое вещество поражение в сочетании с осложнениями незрелости. Терапевтическая гипотермия изменила прогноз доношенных и почти доношенных детей с ГИЭ средней и тяжёлой степени, но нейропротекция для недоношенных остаётся нерешённой задачей. Индивидуальная тактика с учётом гестационного возраста и длительное наблюдение необходимы для улучшения исходов.

Список литературы

1. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? where? why? Lancet. 2005;365(9462):891–900.
2. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. Pediatr Res. 2013;74(Suppl 1):50–72.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Neonatal Encephalopathy. Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome. 2nd ed. Obstet Gynecol. 2014;123(4):896–901.
4. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. 1976;33(10):696–705.
5. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic–ischaemic encephalopathy. Early Hum Dev. 2010;86(6):329–338.
6. Volpe JJ. Neurology of the Newborn. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
7. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic–ischemic encephalopathy: a review for the clinician. JAMA Pediatr. 2015;169(4):397–403.
8. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. Pediatr Res. 1997;42(1):1–8.
9. Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SL, Smyser CD, Mathur AM. Safety and short-term outcomes of therapeutic hypothermia in preterm neonates 34–35 weeks gestational age with hypoxic–ischemic encephalopathy. J Pediatr. 2017;183:37–42.
10. Ancel PY, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. JAMA Pediatr. 2015;169(3):230–238.
11. Wyckoff MH, Wyllie J, Aziz K, et al. Neonatal life support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Circulation. 2020;142(16 Suppl 1):S185–S221.

12. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(1):CD003311.
13. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. N Engl J Med. 2005;353(15):1574–1584.
14. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. N Engl J Med. 2009;361(14):1349–1358.
15. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. Lancet. 2005;365(9460):663–670.
16. Wu YW, Comstock BA, Gonzalez FF, et al. Trial of erythropoietin for hypoxic–ischemic encephalopathy in newborns. N Engl J Med. 2022;387(2):148–159.
17. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017;102(4):F346–F358.