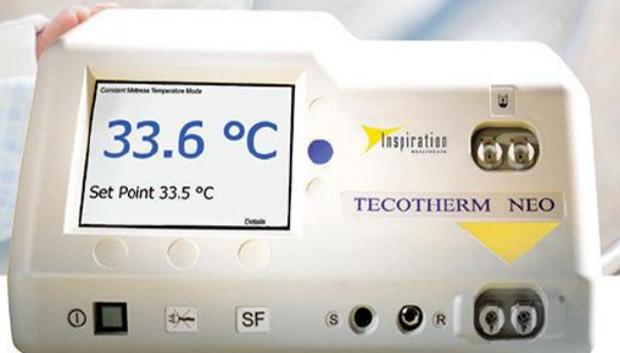
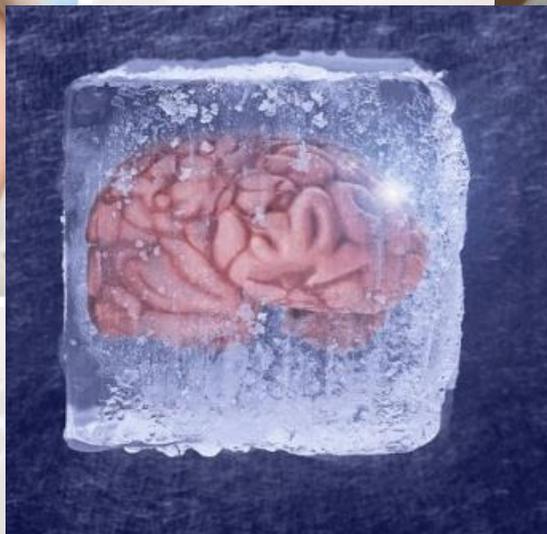


Асфиксия новорождённых и гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭП/НІЕ) – часть 1-а



Аверин А.П. 2022

Критерии оценки тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии (прогностическая шкала Sarnat H., 1976)

	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3
Уровень сознания	Возбудимость	Угнетение	Ступор или кома
Активность	Нормальная	Снижена	Отсутствует
Нервномышечный контроль			
Мышечный тонус	Нормальный	Легкая гипотония	Выраженная гипотония/атония
Поза	Легкое дистальное сгибание	Выраженное дистальное сгибание	Непостоянная децеребрационная ригидность
Сухожильные рефлексы	Повышены	Повышены	Снижены или отсутствуют
Вегетативные функции			
Зрачки	Норма	Миоз	Мидриаз или инанергия
ЧСС	Тахикардия	Брадикардия	Вариабельная
Судороги	Нет	часто	Редко

Критерии диагностики тяжёлой перинатальной асфиксии и последующей ГИЭП/НІЕ (ААР, 1993)

Критерии определения среднетяжелой и тяжелой энцефалопатии

Категория	Умеренная энцефалопатия	Тяжелая энцефалопатия
1. Уровень сознания	Летаргия	Ступор/кома
2. Спонтанная активность	Снижение активности	Нет активности
3. Поза	Дистальное сгибание, полное разгибание	Децеребрация (руки вытянуты и повернуты внутрь, ноги вытянуты, стопы находятся в вынужденном подошвенном сгибании)
4. Тон	Гипотония (очаговая, общая)	Вялый
5. Примитивные рефлексы		
сосать	Слабый	Отсутствует
Моро	Неполный	Отсутствует
6. Вегетативная система		
Зрачки	Ограниченный	Наклонное отклонение/дилатация/нереакция на свет
Частота сердечных сокращений (ЧСС)	Брадикардия	Переменная ЧСС
Дыхание	Периодическое дыхание	Апноэ

Классификация гипоксически-ишемической энцефалопатии – критерии «диагностики – стадии – степени» ГИЭ у доношенных детей (Sarnat H., Sarnat M., 1976, в модификации Stoll B., Kliegman R., 2004)

Показатель	Стадия I	Стадия II	Стадия III
Уровень сознания	Беспокойство	Летаргия	Ступор, кома
Мышечный тонус	Нормальный	Гипотония	Вялость
Поза	Лёгкая дистальная флексия	Значительная дистальная флексия	Децеребрация
Периостальные рефлексы	Повышены	Повышены	Снижены или угнетены
Миоклонусы	Есть	Есть	Отсутствуют
Рефлекс Моро	Сильный	Слабый	Отсутствует
Зрачки	Мидриаз	Миоз	Неадекватная реакция, сниженная фотореакция
Судороги	Нет	Фокальные, мультфокальные	При децеребрации
ЭЭГ	Нормальная	Низкоамплитудная-судорожная активность	Паттерн вспышка-подавление, позже-изоэлектрический
Продолжительность	Менее 24 часов	24 часа-14 дней	Часы –недели
Прогноз	Хороший	Вариабельный	Смерть, тяжёлые нарушения

Критерии диагностики тяжёлой перинатальной асфиксии и последующей ГИЭП/НIE (AAP, 1993)

- Смешанный или метаболический ацидоз в анализе из пупочной артерии (pH менее 7.0) сразу после рождения.
- Оценка по шкале Апгар 0–3 балла в течение не менее чем 5 минут.
- Неврологические проявления у новорожденного (судороги, кома, гипотония, церебральная депрессия).
- Поражение нескольких органов (СПОН): головной мозг, почки, сердце, легкие, печень, ЖКТ, кровь и/или органы кроветворения

Международные критерии асфиксии и ГИЭП (ILCOR, 1999)

Обязательные критерии:

- Метаболический ацидоз в пробах пупочной артерии плода или у новорожденного сразу после рождения ($\text{pH} < 7.00$, $\text{BE} \geq -12$ ммоль/л.
- Раннее начало тяжелой или среднетяжелой энцефалопатии у детей 34 недель гестации и старше
- ДЦП в виде спастической квадриплегии или дискинезии (**на долгосрочную перспективу**)

Международные критерии асфиксии и ГИЭП (ILCOR, 1999)

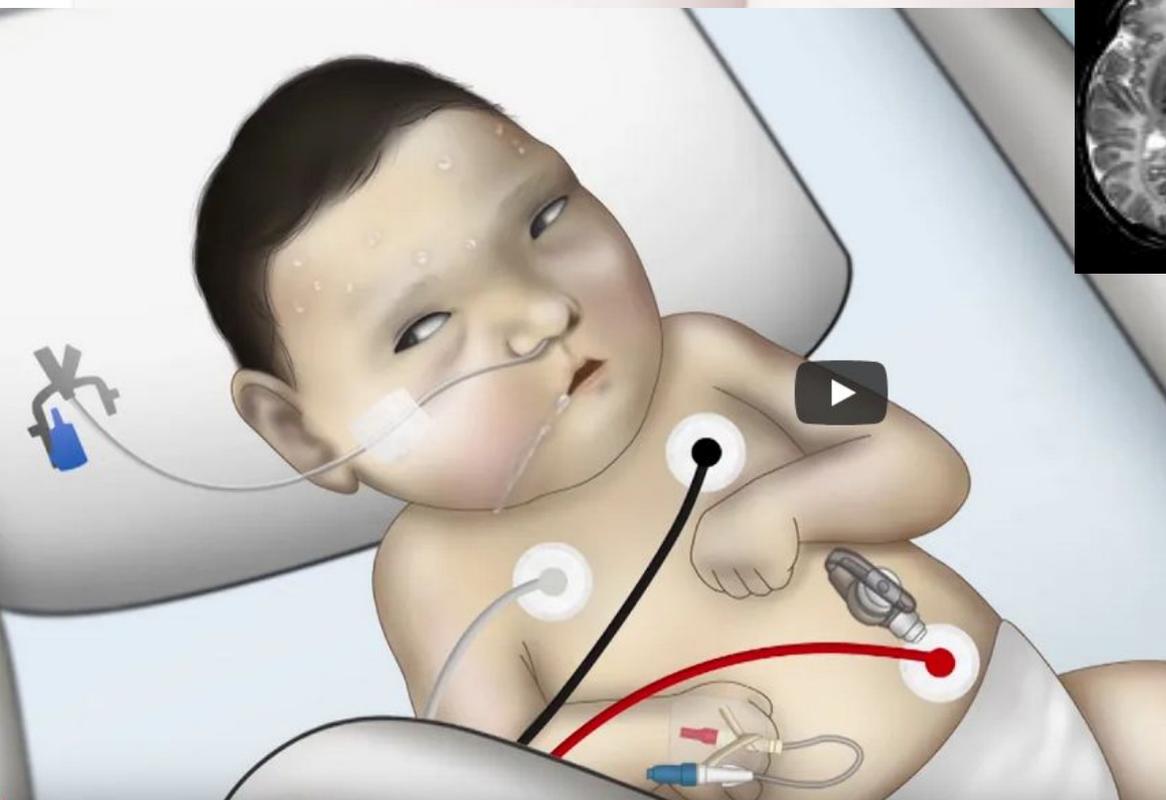
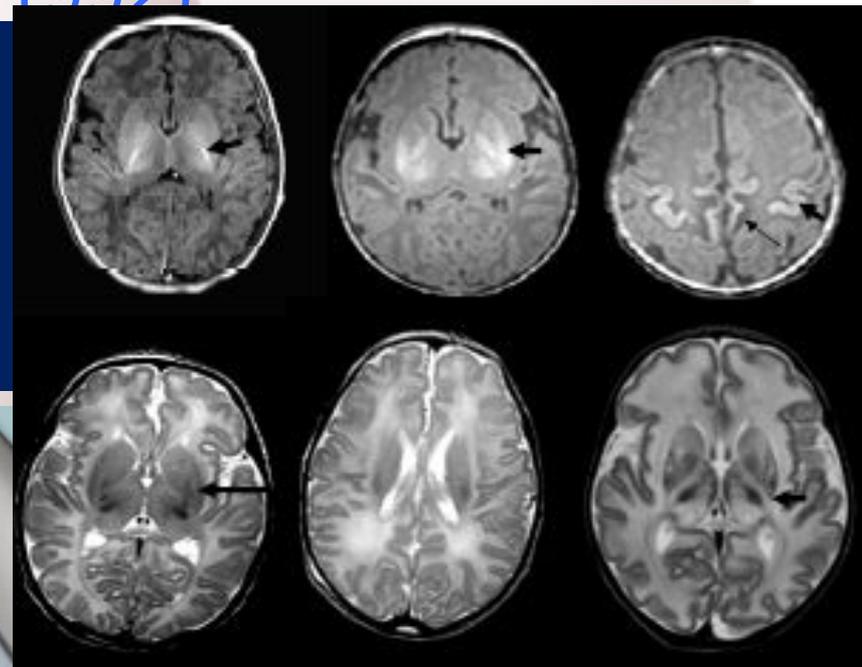
Необязательные (дополнительные) критерии:

- Гипоксический приступ возник перед самым началом или во время родов
- Внезапное, быстрое, продолжительное ухудшение сердечного ритма плода (в родах и/или в первые минуты после рождения).
- Оценка по Апгар 0–6 баллов более 5 минут.
- Рано возникшие полиорганные нарушения.
- Бесспорное раннее начало острого отека мозга (по данным УЗИ, КТ, ЯМРТ)

РН пуповинной крови (в род зале) и степень асфиксии (1992)

рН	7.0	6.9	6.8	6.7
ГИЭ (%)	12%	33%	60%	80%

Goodwin T. (1992)



Асфиксии новорождённых (терминология)

«Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям» Методическое письмо 2010

Сумма 8 баллов и более через 1 минуту – нет асфиксии

Сумма 4-7 баллов через 1 минуту – легкая и умеренная асфиксия

Сумма 1-3 баллов через 1 минуту – тяжелая асфиксия

Оценка по шкале Вирджинии Апгар была основным критерием для постановки диагноза асфиксия до середины 80-ых.

В МКБ X пересмотра не включена оценка, как критерий

Критерии диагноза асфиксия в России отличаются от зарубежных на 2010 год

Критерии диагностики (сопоставление)

Критерии тяжелой асфиксии при рождении : оценка по шкале Апгар согласно Методическим рекомендациям (Россия, 2019) в конце 1-й минуты жизни 3 балла и менее, в конец 5-й минуты жизни – менее 7 баллов;

- Метаболический ацидоз со снижением pH пуповинной крови менее 7,2 и/или повышение лактата в пуповинной крови более 2,0 ммоль/л:
- **Наличие или отсутствие ацидоза в крови должно быть подтверждено анализом пуповинной крови на КЩР в первые 30 минут после рождения (идеально в род. зале);**
- Если выполнить КЩР из пуповинной крови не представляется возможным, данное исследование необходимо провести из капиллярной (венозной, артериальной) крови ребенка в те же временные промежутки после рождения **(не позднее, чем через 40-60 минут после рождения);**
- Между временем поступления ребенка в ОРИТН после первичной реанимации и временем выполнения КЩР не должно быть разницы более 15-20 минут.

Критерии умеренной и легкой асфиксии при рождении: оценка по шкале Апгар согласно Методическим рекомендациям (2019) через 1 минуту после рождения 4-7 баллов.

Асфиксия по МКБ №10 (класс 16) по МКБ №11 (класс 19,
КВ31.0, КВ 31.1., КВ31.Y)

– диагноз 1-го дня в акушерском стационаре

Состояние, характеризующееся низкой оценкой по шкале Апгар и комплексов клинико-лабораторных признаков нарушения состояния ребёнка

- P21.0 – тяжёлая асфиксия при рождении
- P21.1. – средняя и умеренная асфиксия при рождении
- P21.9 – неуточнённая асфиксия при рождении

Рубрификация ГИЭП/НИЕ (по МКБ №10) по МКБ №11 (класс 19, КВ – 10...14, с дополнительными кодами)

Патогенетическая характеристика	Нозологическая форма	Основные клинические симптомы и синдромы
I. А) Р 91.0 Церебральная ишемия	Церебральная ишемия I степени (легкая)	Возбуждение и/или угнетение ЦНС (не более 5-7 суток)
	Церебральная ишемия II степени (средней тяжести)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Угнетение ЦНС и/или возбуждение (более 7 дней) 2. Судороги 3. Внутричерепная гипертензия 4. Вегетативно висцеральные нарушения
	Церебральная ишемия III степени (тяжелая)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Прогрессирующая потеря церебральной активности свыше 10 дней Угнетение-> кома Угнетение -> возбуждение -> судороги Угнетение-> судороги-> кома 2. Судороги (возможен эпистатус) 3. Дисфункция стволовых отделов мозга 4. Декортикация 5. Децеребрация 6. Вегетативно-висцеральные нарушения 7. Прогрессирующая внутричерепная гипертензия

Эпидемиология асфиксии и ГИЭП/НІЕ

Асфиксия

- Количество детей рожденных в состоянии асфиксии во всем мире примерно одинаково 1-5 на 1000 живорожденных

ГИЭП/НІЕ

- По оценке ВОЗ, от 0,5% до 3% живорождённых детей каждый год страдают асфиксией, это примерно 120 млн детей, и примерно 900 000 из этих детей умирают ежегодно, и примерно у такого же количества детей как следствие перенесенной асфиксии будут развиваться долгосрочные церебральные нарушения (двигательная и/или нейрокогнитивная дисфункция)

M. Vento PhD, **2010**. Delivery Room Management of the Newly Born Infant

Эпидемиология асфиксии и ГИЭП/НІЕ (по данным ВОЗ, 2012)

Асфиксия

- Вследствие асфиксии погибает от 0,7 до 1,2 млн. новорожденных детей.
- Асфиксия в родах остается одной из главных причин развития тяжёлых долгосрочных нейросенсорных нарушений и тяжелых форм инвалидности у детей в более старшем возрасте

ГИЭП/НІЕ

- ГИЭП отмечается с частотой 2 – 3 случая на 1000 живых доношенных детей в развитых странах и с более высокой частотой (до 5 – 8) в менее развитых странах

Эпидемиология ГИЭП/НIE (сводные данные)

- **Общая смертность среди детей с ГИЭП** составляет 15 – 25%, у выживших детей в 25% – 50% имеются тяжелые долгосрочные нарушения развития и инвалидизация.
- **Из них, среди новорожденные с умеренной ГИЭП летальность** может достигать 10%, среди выживших грубые неврологические расстройства и риск инвалидизации может составлять 25% – 30%.
- **Среди новорожденных с тяжелой ГИЭП летальность** достигает 60%, у выживших в 50 – 75% имеются серьезные долгосрочные неврологические проблемы и инвалидизация

Причины (этиологические факторы) острой интранатальной асфиксии (сводные данные)

Основные



Дополнительные: клинически узкий таз/вклинение/дистоция плечиков, травматичные акушерские пособия, тугое обвитие пуповины вокруг шеи, сдавление пуповины, дискоординация родовой деятельности

Патофизиология ГИЭП/НІЕ

Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

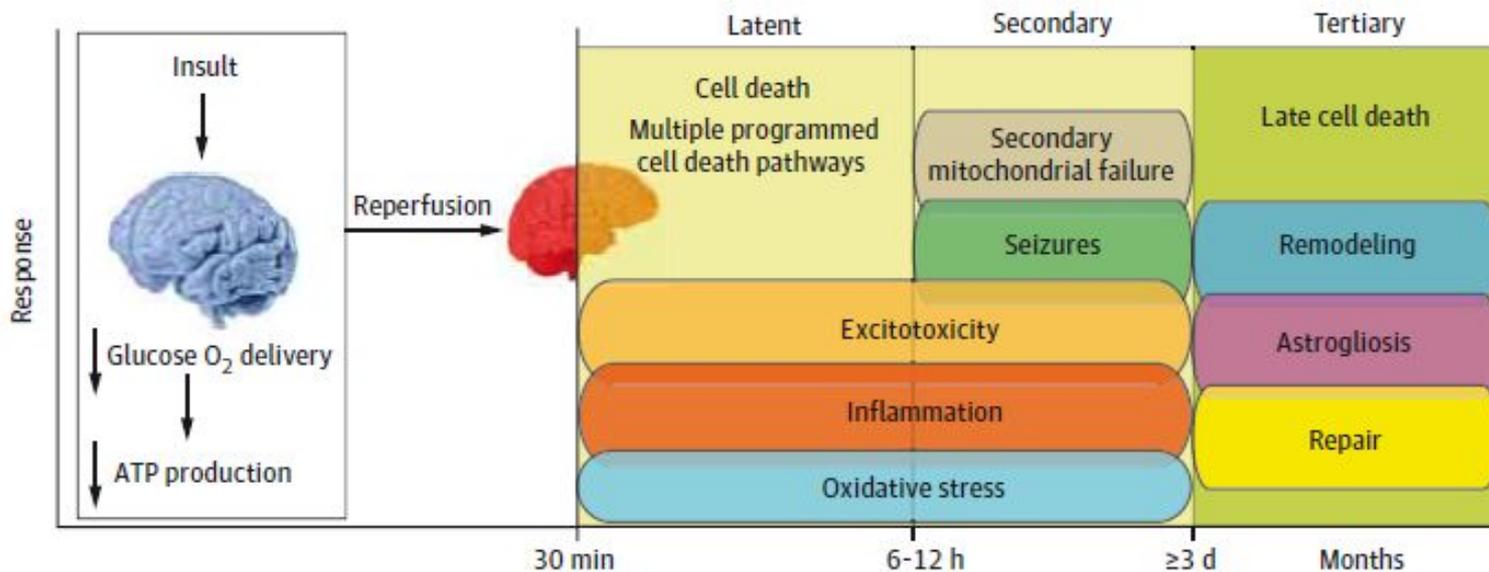
A Review for the Clinician

Martha Douglas-Escobar, MD; Michael D. Weiss, MD

JAMA Pediatr. doi:10.1001/jamapediatrics. 2014.3269

Published online February 16, **2015.**

Figure 1. Schematic Overview of the Pathophysiological Features of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy



ATP indicates adenosine triphosphate; O₂, oxygen.

Патофизиология ГИЭП/НІЕ

Причина

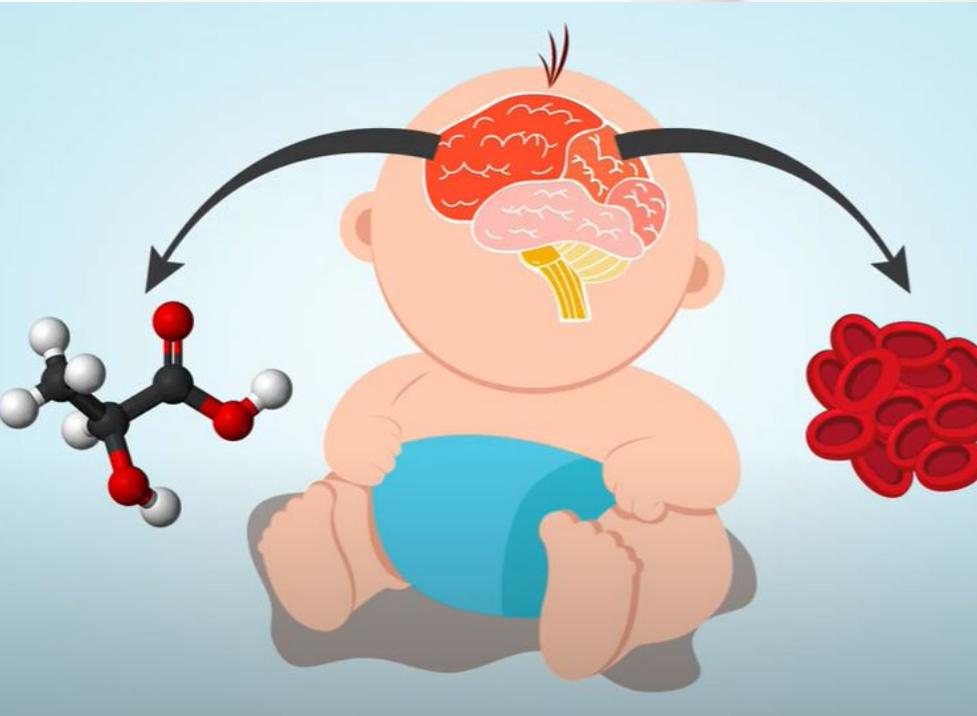
Восстановление функций органов и систем после клинической смерти/после оживления – всегда сопровождается

РЕПЕРФУЗИОННЫМ СИНДРОМОМ!!!

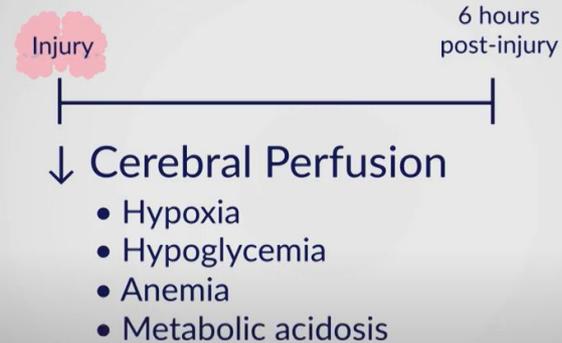
1. Гипоксемия – гипероксемия (оксидативный стресс)!!!
2. Гиперкапния – гипокапния (дискапния)!!!
3. Ацидоз – алкалоз!!!
4. Метаболический дистресс с разнонаправленным действием!!!

Патофизиология церебральных нарушений при асфиксии и ГИЭП/НІЕ

Hassell KJ, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed
2015; 100: F541 – F552. doi:10.1136/archdischild-2014-306284



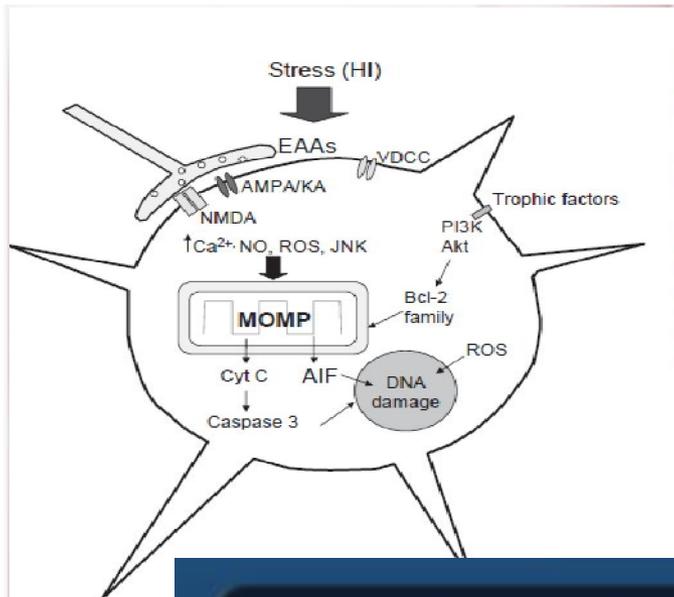
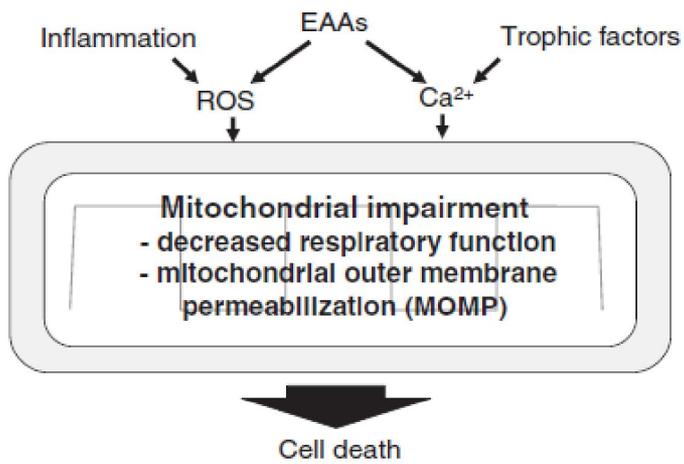
Primary Energy Failure



Multisystem Involvement from HIE

- Respiratory depression and hepatic impairment such as DIC.
 - Cardiac dysfunction
 - Pulmonary hypertension
 - Renal impairment
-oliguria → high-output tubular failure
 - Electrolyte derangement
 - Hepatic impairment
-
- A list of multisystem involvement from HIE. Each item is accompanied by a small icon: lungs for respiratory depression, heart for cardiac dysfunction, kidneys for renal impairment, and Na+, Cl-, and K+ ions for electrolyte derangement. A liver icon is shown at the bottom, corresponding to hepatic impairment. A small box on the right side of the list contains the text 'and hepatic impairment such as DIC.'

Патофизиология ГИЭП/НГЕ



Анаэробный гликолиз

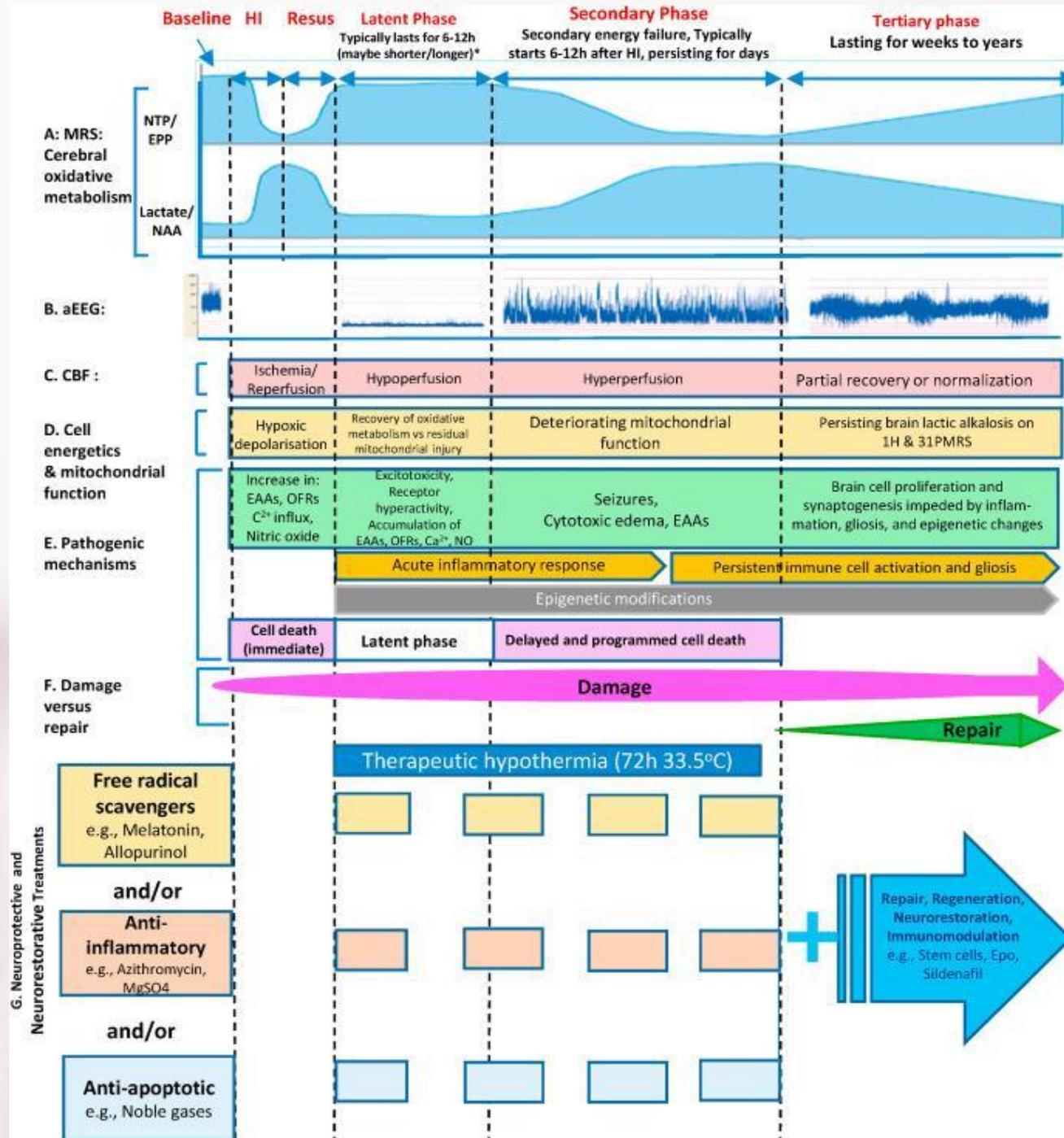
Снижение запасов АТФ

Выброс аминокислот аспартат и глутамат
Эксайтотоксичность

Стимуляция рецепторов NMDA, AMPA
постсинаптического нейрона

Открытие Na, K, Ca каналов

Попадание электролитов внутрь нейрона и его гибель



Патофизиология церебральных нарушений при асфиксии и ГИЭП/НІЕ

Hassell KJ, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed
2015; 100: F541 – F552. doi:10.1136/archdischild-2014-306284

- Интегрированная а-ЭЭГ, показывающая нормальный след на базовой линии, плоский тракт после НІЕ, паттерн подавления всплесков в латентной фазе, появление судорог во вторичной фазе и нормализация с циклическим переходом сон-бодрствование в третичной фазе (С)
- После возникновения НІЕ наблюдается период гипоперфузии, связанный с гипометаболизмом во время латентной фазы, за которым следует относительная гиперперфузия во вторичной фазе. (D)
- Клеточная энергетика и митохондриальная функция отражается в двухфазном отклике, показанном на магнитно-резонансной спектроскопии (A), с периодом восстановления в скрытой фазе с последующим ухудшением во вторичной фазе

Патофизиология церебральных нарушений при асфиксии и ГИЭП/НІЕ

Hassell KJ, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed
2015; 100: F541 – F552. doi:10.1136/archdischild-2014-306284

Принципиальная схема, иллюстрирующая различные патологические фазы черепно-мозговой травмы после церебральной НІЕ

- Первичная фаза (**острый НІЕ**), латентный период, фаза вторичной энергетической недостаточности и фаза третичной травмы головного мозга (**A**)
- Спектры магнитного резонанса, показывающие двухфазную картину снижения NTP/EPF и увеличения лактата/NAA во время первичной и вторичной фаз после инсульта при НІЕ
- **Персистирующий лактат-цидоз, алкалоз проявляется в третичной фазе. (B)**

Патофизиология церебральных нарушений при асфиксии и ГИЭП/НІЕ

Hassell KJ, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed
2015; 100: F541 – F552. doi:10.1136/archdischild-2014-306284

- Частичное восстановление происходит в третичной фазе. (E)
- Наиболее важные патогенные изменения показаны для каждой фазы, включая образование токсичных видов свободных радикалов, накопление ЕАА, цитотоксический отек, судороги и воспаление.
- Лизис клеток происходит сразу после НІЕ, в то время как запрограммированная гибель клеток происходит во вторичной фазе
- Латентная фаза обеспечивает терапевтическое окно. Сохраняющееся воспаление и эпигенетические изменения препятствуют длительному восстановлению. (F)

Патофизиология церебральных нарушений при асфиксии и ГИЭП/НІЕ

Hassell KJ, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed
2015; 100: F541 – F552. doi:10.1136/archdischild-2014-306284

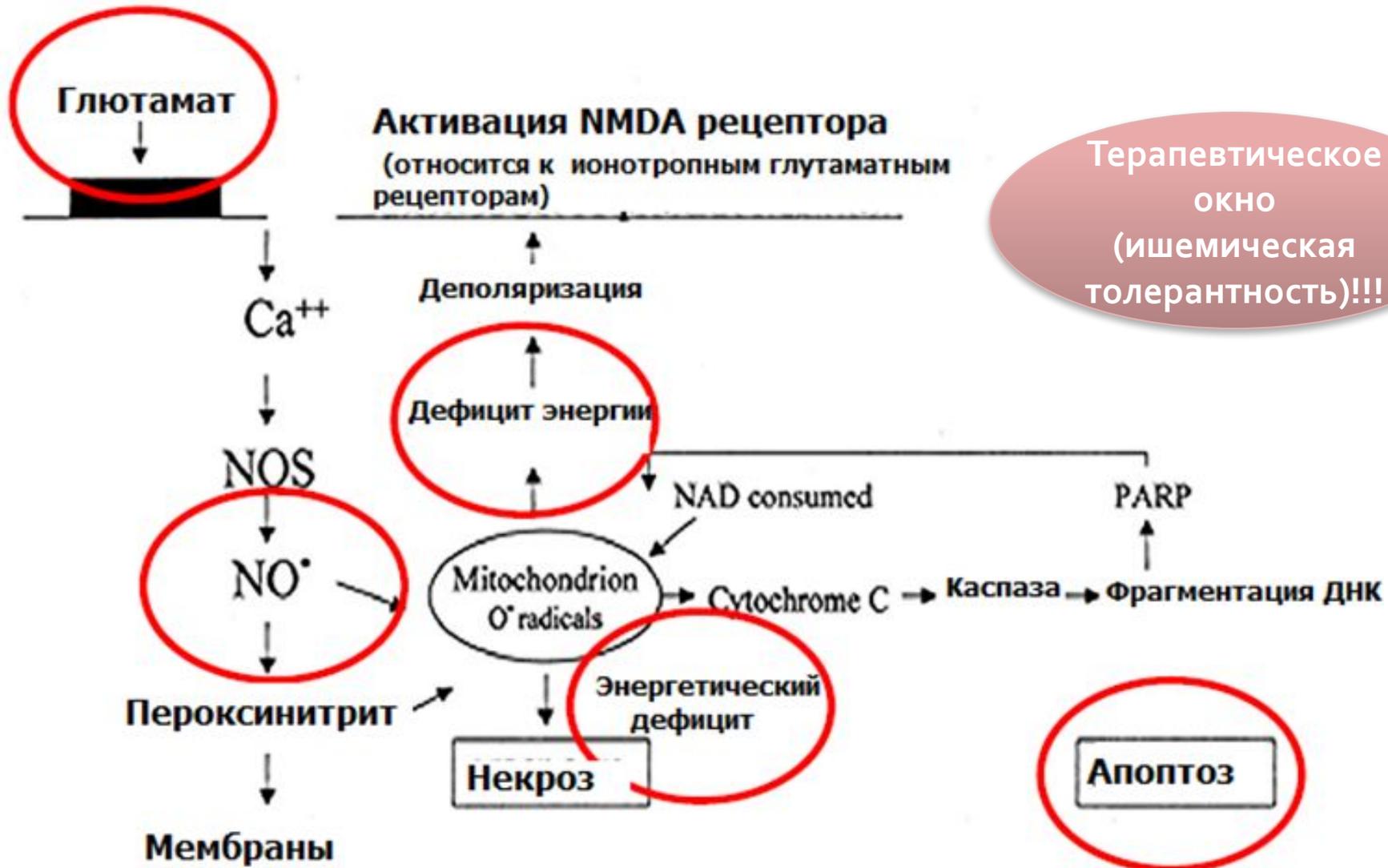
- Урон максимален во вторичной фазе и сохраняется в третичной фазе по мере развития воспаления и глиоза. (G)

Перспективные направления купирования НІЕ

- В будущем нейропротекторное лечение может включать коктейль из методов лечения, которые следует использовать во время самих родов, в латентной фазе НІЕ, чтобы предотвратить вторичную энергетическую недостаточность, и через вторичную и третичную фазы, чтобы компенсировать развивающиеся повреждения

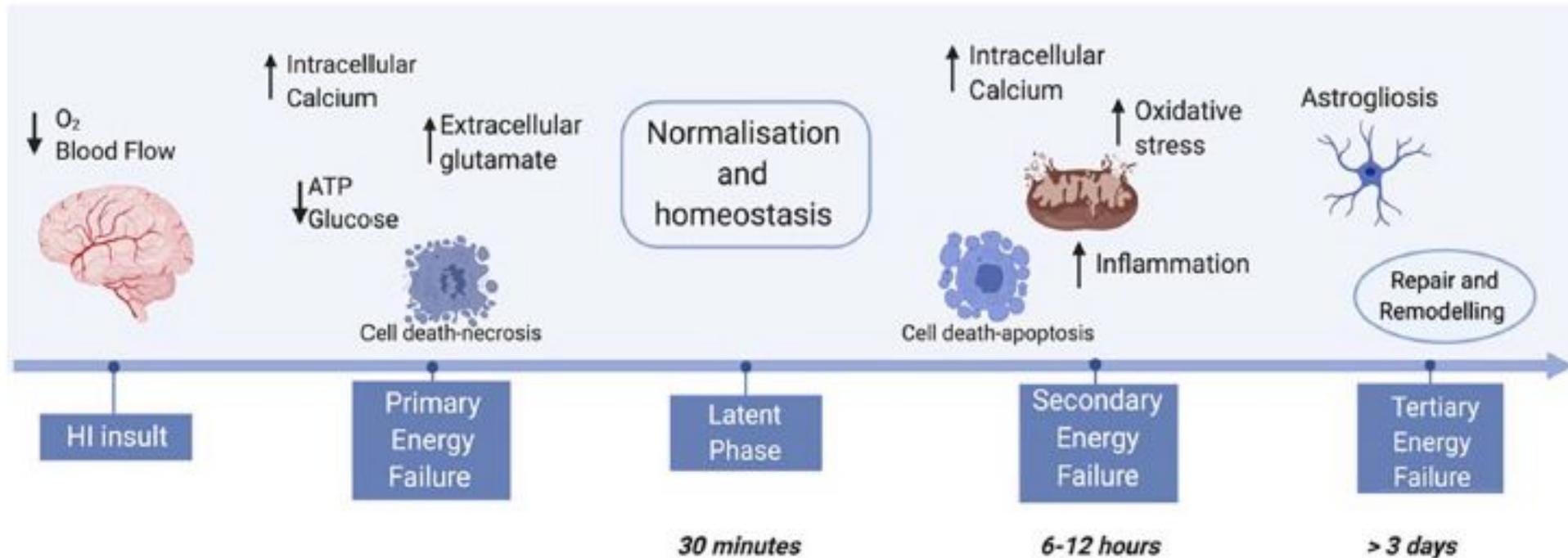
Пояснения по аббревиатурам: НІЕ, гипоксия-ишемия; **EAAs**, возбуждающие аминокислоты; **EPP**, обменный фосфатный пул; **NAA**, N-ацетиласпартат; **NO**, оксид азота; **NTP**, нуклеозидтрифосфат (это в основном АТФ); **OFRs**, свободные радикалы кислорода; **RI-PostC**, отсроченное ишемическое посткондиционирование.

Патофизиология церебральных нарушений при асфиксии и ГИЭП/НГЕ



Патофизиология ГИЭП/НІЕ

Pathological development of HI brain injury



Tetorou K., C. Sisa, A. Iqbal, K. Dhillon and M. Hristova* Perinatal Brain Repair Group, Department of Maternal and Fetal Medicine, UCL Institute for Women's Health, London, United Kingdom/
Current Therapies for Neonatal Hypoxic-Ischaemic and Infection-Sensitised Hypoxic-Ischaemic Brain Damage.//Frontiers in Synaptic Neuroscience | www.frontiersin.org 1
August 2021 | Volume 13 | Article 709301. **REVIEW published: 24 August 2021** doi:
10.3389/fnsyn.2021.709301

Патофизиология ГИЭП/НІЕ (основные факторы)

- НІЕ инициируется уменьшением притока крови и кислорода к мозгу плода, что приводит к первичной недостаточности энергии.
- Основные события этой фазы включают снижение АТФ и глюкозы, увеличение внутриклеточного кальция и увеличение внеклеточного глутамата.
- Это приводит к гибели клеток – некрозу.
- После реоксигенации начинается латентная фаза, когда организм возвращается в «нормальное» состояние.
- Вторичная энергетическая недостаточность может иметь место через 6-12 часов после НІЕ, когда последующая и более сильная волна гибели клеток поражает мозг,
- Стимулируется воспаление, окислительный стресс и повреждение митохондрий.
- В зависимости от тяжести поражения может возникнуть третичная энергетическая недостаточность, которая может сохраняться в течение нескольких месяцев и характеризуется ремоделированием восстановления мозга, а также астроглиозом.

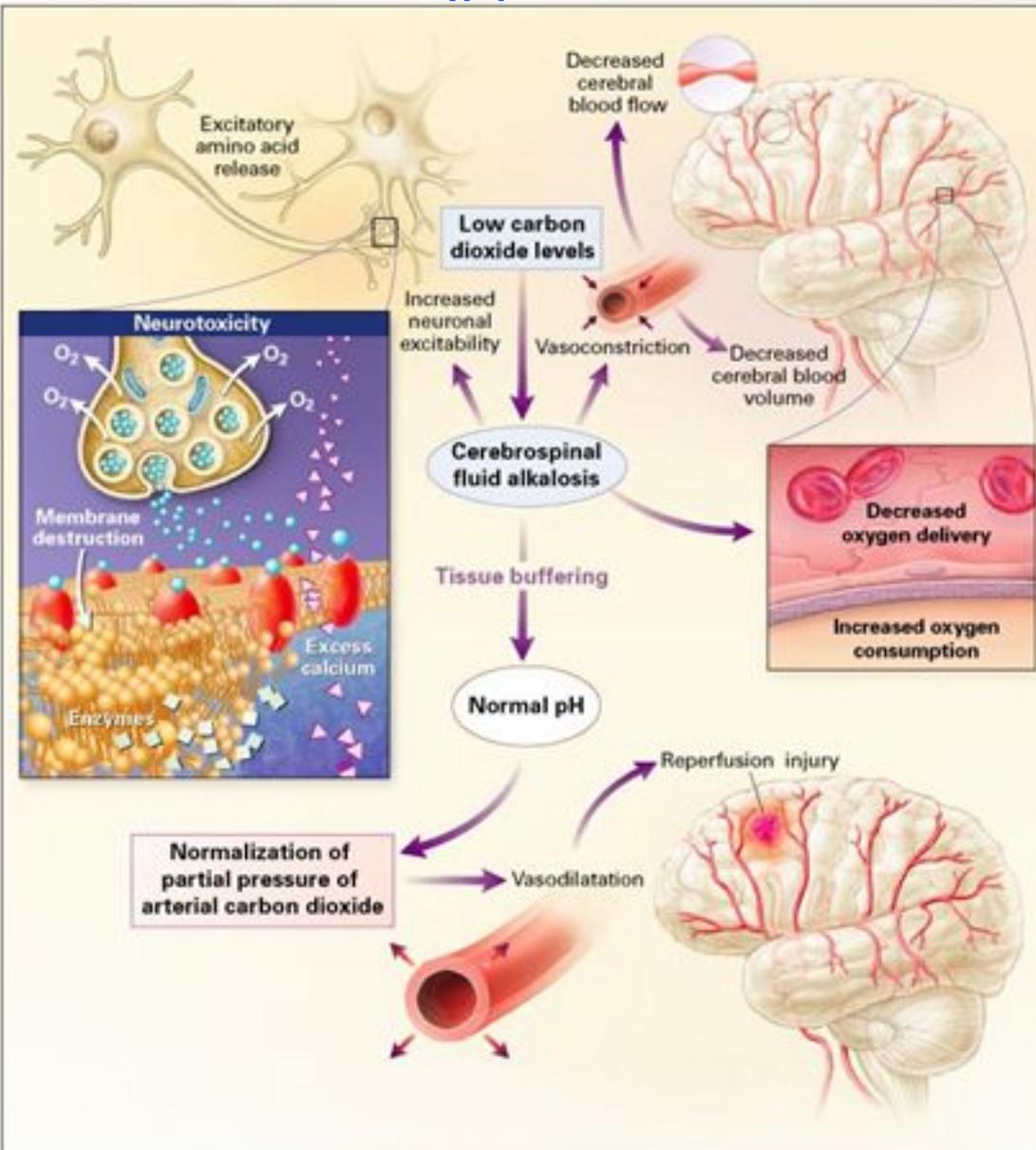
Патофизиология ГИЭП/НIE (основные факторы)

- **Потеря церебральной «вторичной энергии»**
 - МРТ-спектроскопия показывает, что метаболизм мозга **может быть в норме в течение нескольких часов** после асфиксии при рождении перед дальнейшим ухудшением его состояния
 - Степень ранних изменений коррелирует с отдаленным исходом
- Гибель нейронов**
- **Нейротоксическое действие ионизированного Са**
 - **Смерть нервных клеток при гипоксической ишемии индуцируется возбуждающим нейротрансмиттером (глутамат)**
 - Повреждение клеток уменьшается при блокировании N-метил-D-аспаратного рецептора

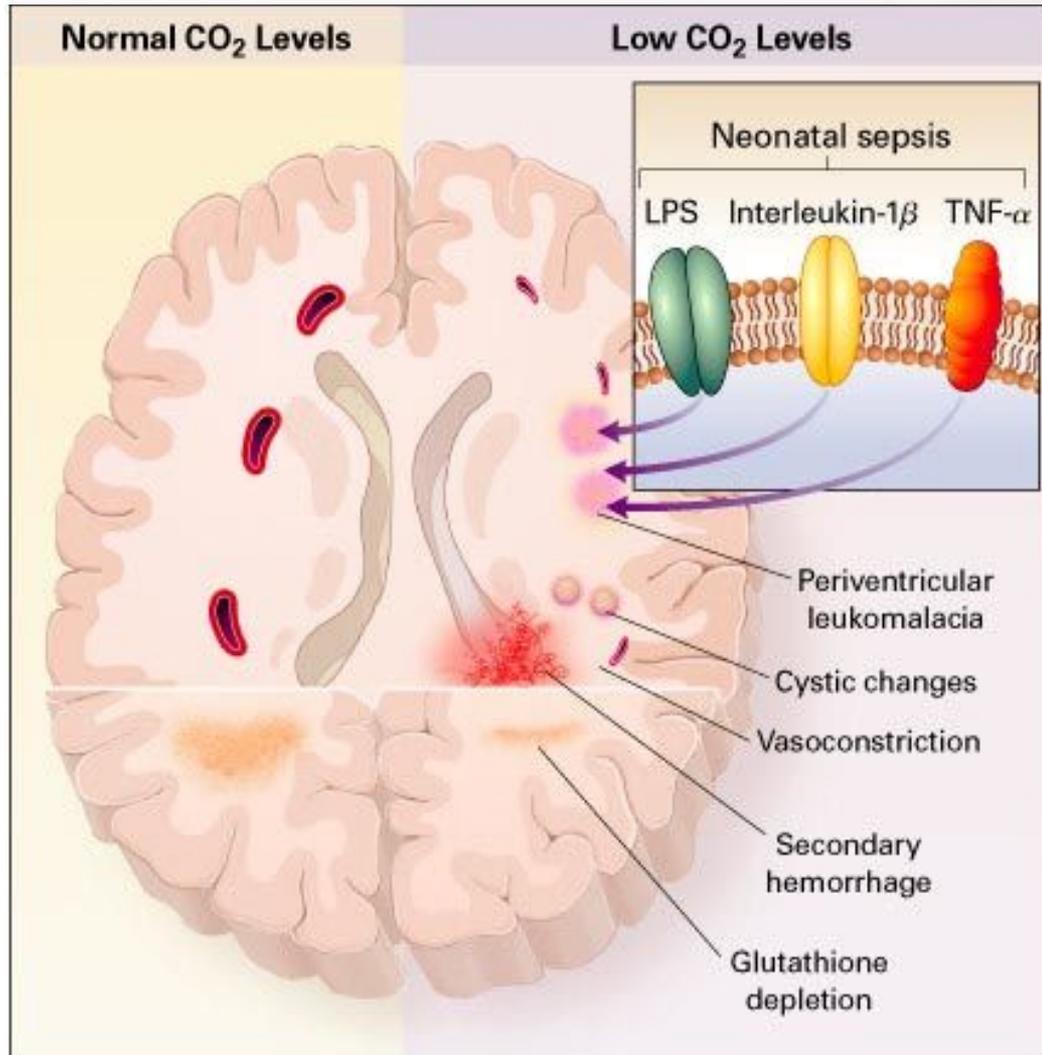
Патофизиология ГИЭП/НИЕ (дополнительные факторы)

Laffey J.G. Kavanagh B.P.
/Hypocapnia //N.Eng.J of Med,
2002, N.1; Vol.347:43-53.

**Гиперкапния –
гипокапния!!!**



Патофизиология ГИЭП/НІЕ (дополнительные факторы)



Laffey J.G. Kavanagh B.P.
/Hypocapnia //N.Eng.J of Med,
2002, N.1; Vol.347:43-53.

**Гиперкапния –
гипокапния!!!**
+
**Оксидативный
стресс!!!**

Патофизиология ГИЭП/НIE (дополнительные факторы)

Laffey J.G. Kavanagh B.P. /Hypocapnia //N.Eng.J of Med, 2002, N.1; Vol.347:43-53.

Гиперкапния – гипокапния!!!

- **Гипокапния** поражает белое вещество мозга и другие структуры, вызывая ПВЛ и возможные ВЖК у недоношенных и инсульты у доношенных
- При нормальном содержании уровня CO₂ (левая сторона рисунка), мозговой кровоток определяется местными метаболическими потребностями (спросом).
- Пролонгированная гипокапния индуцирует стойкую церебральную вазоконстрикцию, ведущей к ишемии, особенно в областях и сосудистых бассейнах с изначально низкой перфузией (**правая сторона фигуры**). Ишемия может вызывать разрушение белого вещества мозга.
- Депрессия и/или незрелость антиоксидантной системы и провоспалительные агенты – **LPS** и **цитокины**, вырабатываемые и циркулирующие в ответ на стресса – **IL1 β** и **TNF- α** , потенцируют нейротоксический повреждающий процесс
- При восстановлении нормального CO₂, вновь возникает церебральная вазодилатация, которая может вызвать или ускорить развитие инсульта

Патофизиология ГИЭП/НІЕ

Laffey J.G. Kavanagh B.P. /Hypocapnia //N.Eng.J of Med, 2002, N.1; Vol.347:43-53.

Гиперкапния – гипокапния!!!

- **Системная гипокапния** вызывает в цереброспинальной жидкости алкалоз, который уменьшает мозговой кровоток, адекватную доставку кислорода к мозгу, и объём церебральной крови
- **Снижение интракраниального давления** может быть защитной реакцией у тех пациентов, у которых это давление было изначально повышено (выраженная внутричерепная гипертензия).
- **Мозг, скомпрометированный гипокапнией и ишемией**, может реагировать вазоконстрикцией (вредной для церебральной перфузии), ограничением или снижением отдачи O₂ от Hb, и увеличением нестабильности нейронов, **с выработкой нейротоксичных агентов – экзотоксинов и глутамата.**
- Цереброспинальная жидкость и РН и мозговой кровоток затем постепенно возвращается к нормальному. **Однако последующая нормализация парциального давления артериального CO₂ приводит к церебральной hyperemia (инсульт),** вызывая реперфузионные осложнения в предварительно ишемизированных участках мозга

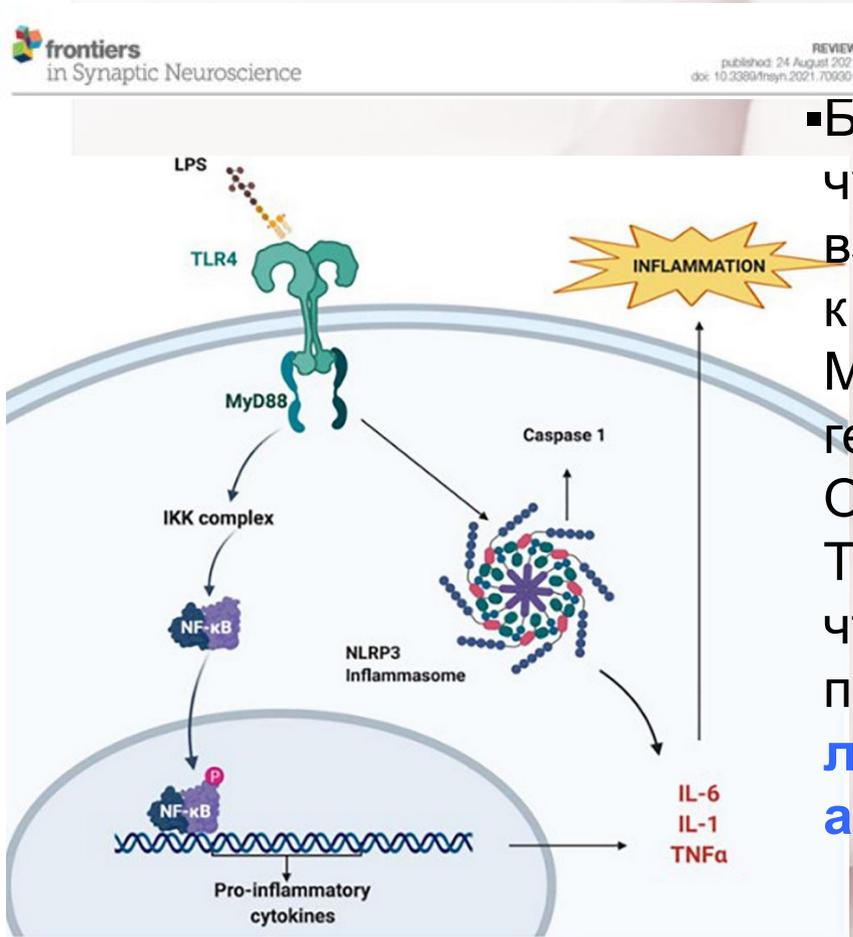
Патофизиология ГИЭП/НІЕ (дополнительные факторы)

Current Therapies for Neonatal Hypoxic–Ischaemic and Infection-Sensitised Hypoxic–Ischaemic Brain Damage/K. Teterou, C. Sisa, A. Iqbal, K. Dhillon and M. Hristova* Perinatal Brain Repair Group, Department of Maternal and Fetal Medicine, UCL Institute for Women’s Health, London, United Kingdom

Frontiers in Synaptic Neuroscience | www.frontiersin.org 1 August 2021 | Volume 13 | Article 709301

Повышение чувствительности к липополисахаридам

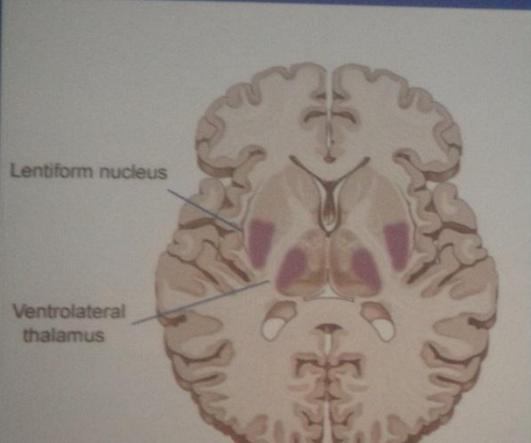
- Бактериальная инфекция делает мозг чувствительным к НІЕ через взаимодействие LPS и TLR4. Это приводит к интернализации NF-κB, опосредованной MyD88. NF-κB активирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов. Одновременно взаимодействие ЛПС с TLR4 активирует инфламмасому NLRP3, что также способствует повышению уровня провоспалительных цитокинов и лавинообразному прогрессированию апоптозу



Патофизиология церебральных нарушений при асфиксии и ГИЭП/НІЕ

II: "Acute near-total asphyxia"

University Medical Center
Eberach



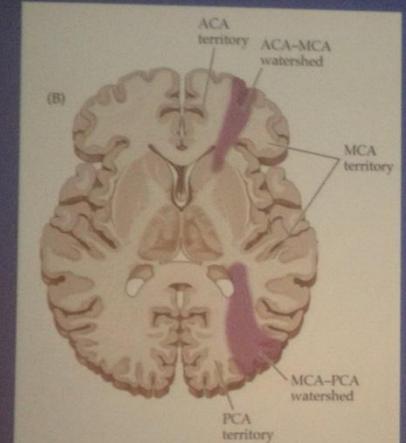
Lentiform nucleus
Ventrolateral thalamus

Injury typically seen following sentinel event

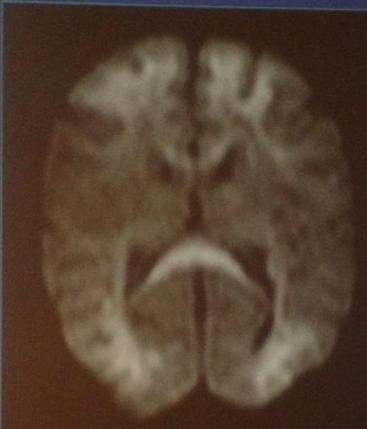
Also involvement perirolandic gyrus in more severe cases

II: "Subacute Partial Asphyxia"

University Medical Center
Eberach

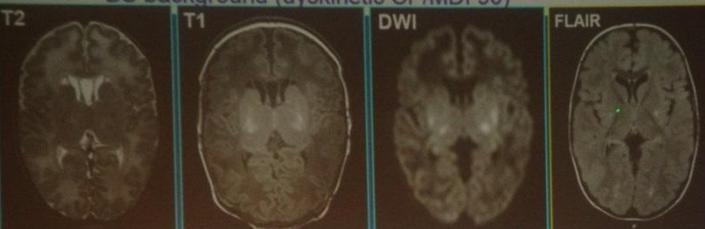


ACA territory
ACA-MCA watershed
MCA territory
MCA-PCA watershed
PCA territory

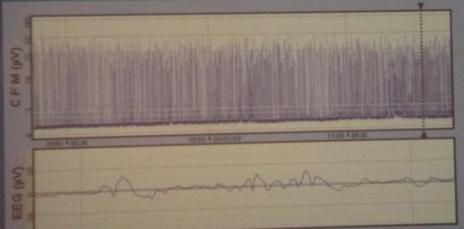


BS background (dyskinetic CP/MDI 90)

University Medical Center
Eberach



T2
T1
DWI
FLAIR

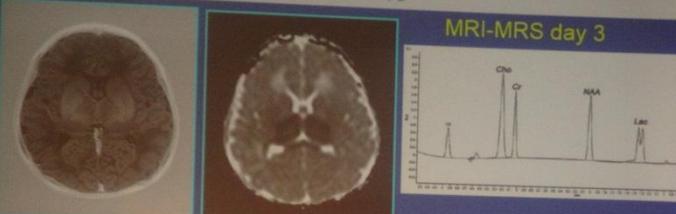


CFM (µV)
EEG (µV)

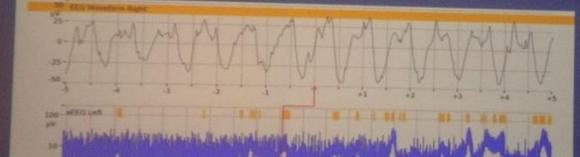
GA 42-BW 4835; planned home delivery Schouderdystocia, Apgar 0/1 Thompson score 15

University Medical Center
Eberach

MRI-MRS day 3



Cho
Cr
NAA
LAD



MRS Spectroscopy Report
EEG (µV)

КРИТИЧЕСКАЯ ОШИБКА
ПЕРЕЗАГРУЗИТЬСЯ!

1



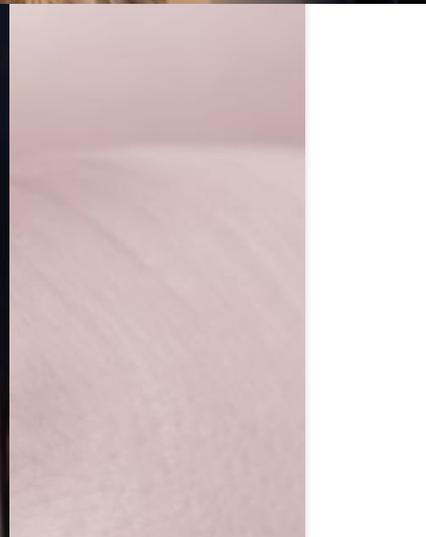
沉迷烫头



沉迷烫头



沉迷烫头



Спасибо за внимание