

## ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦНС ПЛОДА: ПРОФИЛАКТИКА И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРИОД РАННЕЙ НОВОРОЖДЕННОСТИ

Академик НАН Украины В.И. ГРИЩЕНКО, д.м.н. О.В. МЕРЦАЛОВА, д.м.н. В.В. ЛАЗУРЕНКО

*Харьковский государственный медицинский университет*

**Представлены данные о патогенезе, диагностике и путях снижения частоты и последующих осложнениях перинатальных гипоксических поражений ЦНС плода у беременных с высоким риском их возникновения. Разработаны схемы профилактического лечения беременных, тактика ведения беременности и родов, нейрореабилитационной терапии новорожденных.**

Перинатальная охрана здоровья плода и новорожденных сохраняет свое значение одного из важнейших направлений современной медицины. По данным ВОЗ 1992 г., перинатальная патология занимает 4-е место среди причин смертности населения. Основным источником перинатальной патологии является беременность высокого риска. Согласно статистическим данным беременности высокого риска в общей популяции составляют приблизительно 10%, а в специализированных стационарах или перинатальных центрах может достигать 90%. Значительные успехи в разработке проблем перинатологии в целом не снижают необходимости в дальнейшем изучении различных ее аспектов, в том числе в Украине, где одновременно со снижением рождаемости растет частота перинатальных поражений ЦНС детей [1–5]. Особенно актуальна проблема перинатальных поражений плода, которые занимают одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости как по частоте, так и по значимости для дальнейшей жизни человека. Их тяжелые последствия приводят к развитию инвалидности с детства более чем в 60% случаев.

Из всех заболеваний нервной системы детей 2/3 берут свое начало в антенатальный период [1]. При этом большая часть антенатальных поражений ЦНС плода возникает у женщин, у которых беременность и роды относятся к категории высокого риска, т.е. весь период внутриутробного развития плода протекает на фоне мультифакториальных негативных воздействий на плод, каждое из которых в отдельности или в комплексе с другими может нарушить физиологическую или анатомическую связь беременной и плода. Наиболее частым проявлением нарушения этой связи является развитие гипоксии плода — ведущего этиологического фактора антенатальных поражений его ЦНС [5]. Анализ данных современных работ, касающихся рассматриваемой проблемы, свидетельствует о том, что, несмотря на значительные успехи в изучении проблемы в целом, ряд ее аспектов исследован недостаточно [2–4]. Не решен, в частности, вопрос об оценке степени риска развития гипоксии плода; не определены качественные и количественные показатели метаболических и гемодинамических нарушений в системе мать — плацента — плод, возникающих в ответ на гипоксию и определяющих формирование

патологии ЦНС плода [6]; отсутствуют надежные диагностические критерии его гипоксических поражений [7; 8]. Далеки от своего решения и вопросы выбора наиболее щадящей тактики родоразрешительной терапии неврологических нарушений в период ранней новорожденности. В связи с этим сохраняют свою актуальность поиски оптимальных путей снижения антенатальных гипоксических поражений ЦНС плода и задача снижения постнатальных психоневрологических расстройств, решение которой имеет не только медицинскую, но и социальную значимость.

Наш опыт комплексного обследования 245 беременных с высоким риском развития антенатального поражения ЦНС плода убедительно доказывает его гипоксическую этиологию.

При анализе особенностей течения беременности у обследованных женщин были выделены следующие факторы высокого риска развития гипоксических антенатальных поражений ЦНС плода: возраст матери 30 лет и более; воспалительные заболевания гениталий; наличие у беременной артериальной гипертензии, сахарного диабета, ревматизма; сочетание двух и более видов экстрагенитальной патологии; мертворождения в анамнезе; угроза прерывания беременности; привычное невынашивание в анамнезе; иммунологический конфликт по резус-фактору; плацентарная недостаточность; синдром задержки развития плода; гестоз средней и тяжелой степеней; наличие одновременно 7 и более факторов риска. Именно суммарное выражение вероятности неблагоприятного влияния этих факторов приводило к развитию гипоксии плода, что было подтверждено характером метаболических и гемодинамических нарушений у обследованных беременных.

Изучение метаболических нарушений у беременных с высоким риском антенатального гипоксического поражения ЦНС плода позволило установить снижение показателей объемного транспорта кислорода; явления метаболического ацидоза и гиперкапнии; повышение вязкости крови (до  $10,3 \pm 2,4$  сПз), высокие ( $39,1 \pm 1,7$ ) показатели гематокрита (облигатные признаки наличия гипоксии плода). Исследование состояния ферментативных систем окисления выявило снижение интенсивности процессов трансаминирования и дефосфорилирования аминокислот, падение

интенсивности процессов аэробного гликолиза и активацию анаэробного гликолиза. Выявленный фон состояния окислительно-восстановительных реакций у обследованных беременных высокого риска с высокой степенью вероятности подтверждал наличие у них гипоксии плода.

Как показали полученные данные, при гипоксии плода снижается доставка к плоду фракций высокоэнергетических липидов (ЛПВП<sub>2B</sub>). Эти фракции принимают на себя менее энергетические субстраты липопротеинов (ЛПОНП и ЛПНП), а также эфиры холестерина. Кроме того, для гипоксии плода характерно также увеличение содержания насыщенных жирных кислот с одновременным уменьшением содержания полиненасыщенных жирных кислот.

При наличии указанных выше факторов риска у беременных происходит угнетение антиоксидантной системы, что обуславливает повреждающий характер действия продуктов свободнорадикального окисления на структуры биологических мембран, как в организме матери, так и в организме плода. Полученные данные позволяют прийти к заключению, что под влиянием комплекса неблагоприятных факторов течения беременности у плода развивается хроническая гипоксия.

Характер патологического влияния хронической внутриутробной гипоксии на состояние ЦНС плода впервые был исследован нами с помощью метода магниторезонансной томографии (МРТ). Все используемые в настоящее время методы антенатальной диагностики гипоксических поражений ЦНС плода являются косвенными, тогда как МРТ дает возможность визуализации изучаемого органа с 98% анатомического совпадения. В ходе МРТ исследований были определены величины показателей объема внешних и внутренних ликворосодержащих пространств. В норме они составляли  $5,31 \pm 0,01$  см<sup>2</sup> и  $1,42 \pm 0,01$  см<sup>2</sup> соответственно. Увеличение этих показателей на 2% диагностировали как минимально выраженную гидроцефалию, на 3–5% — как умеренно выраженную и более чем на 5% — как выраженную гидроцефалию. Наличие минимальной и умеренно выраженной гидроцефалии, отмеченное в 21,6% случаев, определялось как функциональное гипоксическое поражение.

В 19,2% случаев было выявлено гипоксическо-ишемическое поражение головного мозга плода, в 12,7% — гипоксическо-геморрагическое и в 16,3% случаев — гипоксическое поражение головного мозга плода имело сочетанный характер. У 30,2% беременных с диагностированной гипоксией плода при МРТ исследовании поражение ЦНС плода не было выявлено. Полученные данные позволили разработать рабочую классификацию гипоксических поражений ЦНС плода: 1) функциональные гипоксические поражения; 2) ишемические гипоксические поражения; 3) геморрагические поражения; 4) сочетанные поражения.

Проведенные доплерометрические исследования, с одной стороны, верифицировали гипоксическую этиологию поражения ЦНС плода у обследованных беременных, а с другой — позволили судить о степени его тяжести. Было установлено, что реализация повреждающего действия гипоксии

на ЦНС плода не является специфической, а связана прежде всего с нарушением функции фетоплацентарной системы, возникающим в ответ на гипоксические нарушения кровообращения в системе мать — плацента — плод. При этом разные варианты поражения ЦНС плода имеют свои особенности: при функциональных вариантах — в основном нарушение кровотока в маточной артерии; при ишемических вариантах — сочетанное нарушение кровотока в маточной и пуповинной артериях; при геморрагических и сочетанных вариантах — снижение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, как правило, сочетается с повышением мозгового кровотока плода. При анализе показателей биофизического профиля плода оказалось, что количественная представленность нарушений этих показателей (от  $9,6 \pm 0,04$  до  $5,2 \pm 0,6$  балла) нарастает от функциональных поражений ЦНС плода к сочетанным их формам. Полученные данные позволяют определить степень тяжести состояния плода при разных вариантах гипоксических поражений его ЦНС: функциональные — легкая степень тяжести, ишемические — умеренная степень; геморрагические и сочетанные — тяжелая степень поражения плода.

В соответствии с установленными патогенетическими механизмами и клиническими проявлениями гипоксического поражения ЦНС плода разработана тактика ведения беременности и родов, направленная как на снижение частоты их возникновения, так и на предупреждение развития тяжелых его форм в раннем неонатальном периоде. Она предусматривает профилактическое лечение беременных с высоким риском рассматриваемой патологии, включающее терапию экстрагенитальных и акушерских осложнений, нормализацию метаболических нарушений, коррекцию нарушений кровообращения в системе мать — плацента — плод. Учитывая выявленные у этой группы беременных нарушения липидного обмена (выраженное снижение полиненасыщенных жирных кислот) и изменения реологических свойств крови, в профилактическое лечение следует включать препараты  $\omega$ -3-полиненасыщенных жирных кислот. При определении выбора тактики ведения родов необходимо учитывать как акушерскую ситуацию, так и, особенно, преморбидное состояние плода. При гипоксическом поражении легкой степени допускается проведение самопроизвольных родов, при средней и тяжелой степени предпочтение отдается плановому кесареву сечению, которое, существенно не влияя на частоту перинатальных гипоксических поражений ЦНС плода, позволяет в значительной мере предупредить развитие тяжелых форм их клинического проявления у новорожденных.

Разработанная ранняя (буквально с первых дней жизни) объективная диагностика церебральных расстройств позволяет сразу же проводить патогенетически обоснованную терапию. Основная стратегия лечебных мероприятий состоит в том, чтобы терапия начиналась в фазе обратимых нарушений и, таким образом, удалось минимизировать очаг поражения и сохранить возможно большее количество функционирующих нервных клеток.

Терапевтические мероприятия острой фазы должны быть нацелены прежде всего на восстановление наиболее уязвимых систем организма, обеспечивающих его функционирование (легкие, сердце, почки). После прохождения острой фазы стратегия терапии носит нейропротекторный и стимулирующий характер (церебролизин, пирацетам, ГАМК, трентал, энцефабол и т.п.).

Исходя из необходимости активации репаративных процессов в ЦНС новорожденного, особенно при гипоксических поражениях ЦНС плода тяжелой степени, под руководством академика В.И. Грищенко разработан принципиально новый метод лечения этой патологии, основанный на использовании фетальных нервных клеток мозга человека. Применяемый для лечения субстрат содержит широкий спектр биологически активных веществ (нейротрофины, гормон роста, ферменты, нейрогуморальные факторы, нейромедиаторы и др.), которые оказывают мощное влияние на процессы регенерации аксонов и проводящих путей, метаболизм головного мозга, а также симпатические и парасимпатические рецепторы мембран. Первый опыт использования фетальной ткани мозга человека у 11 новорожденных с неврологическими последствиями антенатального гипоксического поражения ЦНС умеренной и тяжелой степени показал, что терапевтический эффект их имплантации наиболее выражен при лечении последствий тяжелого поражения ЦНС, когда традиционная терапия малоэффективна. В менее тяжелых ситуациях лечебный эффект традиционной медикаментозной и фетальной терапии был практически одинаковым и достаточно высоким в обоих случаях.

Имплантация 3–5 мл суспензии фетальной ткани производилась в подкожный жировой слой брюшной

стенки новорожденного один раз в неделю; на курс 10–12 имплантаций. Положительный эффект лечения, как правило, можно было отметить через 2–3 дня после первого введения препарата. Клинически он проявлялся в повышении двигательной активности, мышечного тонуса и рефлекторной деятельности новорожденного.

Убедительным доказательством положительного влияния фетальной терапии было улучшение функциональной активности ЦНС по данным ЭЭГ. На 5–10-й день после имплантации фетальных нервных клеток картина биоэлектрической активности (резкое угнетение биоэлектрической активности головного мозга, межполушарная асимметрия, пароксизмальные гиперсинхронные разряды, выраженная  $\delta$ -активность) изменялись в сторону улучшения, вплоть до нормализации ЭЭГ.

В целом результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы: гипоксия является универсальным фактором поражения головного мозга при самых разнообразных патологических состояниях, возникающих в антенатальном периоде беременности высокого риска; существуют пределы «безопасности» метаболических и гемодинамических нарушений, возникающих в ответ на гипоксию, превышение которых обуславливает развитие патологии ЦНС плода разного типа и степени тяжести; стратегия терапии гипоксических поражений ЦНС плода в ранний период новорожденности должна предусматривать использование фетальной ткани мозга человека, которая позволяет в значительной степени повысить эффективность общепринятой нейропротекторной и стимулирующей терапии, направленной на повышение защитных свойств мозга новорожденного.

#### Л и т е р а т у р а

1. Бадалян Л.О. Детская неврология.— М.: Медицина, 1984.— 260 с.
2. Вовк І.Б. Сучасні проблеми планування сім'ї в Україні // Перинатол. та педіатр.— 1999.— № 1.— С. 8–9.
3. Грищенко В.И., Щербина Н.А. Состояние и проблемы современной перинатальной медицины // Харьк. мед. журн.— 1996.— № 1–2.— С. 8–10.
4. Гойда Н.Г., Сулима О.Г. Перинатальна патологія у новонароджених на сучасному етапі // ПАГ.— 1999.— № 4.— С. 15.
5. Лук'янова Е.М. Современные возможности перинатальной диагностики врожденной патологии плода // Перинатол. та педіатр.— 1999.— № 1.— С. 5–7.
6. Rumack C., Jonson M. Perinatal and infant brain imaging.— Chicago: Year Book Med. Publishers, 1984.— 124 p.
7. Low J.A. Severe fetal asphyxia associated with neuropathology // Am. J. Obst. Gynecol.— 1996.— Vol. 175, № 5.— P. 1383–1385.
8. Briely J.B., Meldrum B.S. Brain hypoxia // Obst. and Gynecol.— 1997.— Vol. 72, № 5.— P. 762–766.

Поступила 24.12.2003

#### PERINATAL HYPOXIC LESIONS OF THE FETUS CNS: PREVENTION AND REHABILITATION THERAPY IN EARLY NEWBORN PERIOD

V.I. Grischenko, O.V. Mertsalova, V.V. Lazurenko

#### S u m m a r y

The authors present the data about the pathogenesis, diagnosis and ways to reduce the incidence and further complications of perinatal hypoxic lesions of the fetus CNS in high-risk pregnant women. The protocols of preventive treatment, tactics of pregnancy and delivery management, neurorehabilitation therapy of the newborns have been worked out.