

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол №1
от 21 января 2014 года

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Гипоксически-ишемическая энцефалопатия

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10:

P91 Другие нарушения церебрального статуса у новорожденного

P91.0 Ишемия мозга

P91.3 Церебральная возбудимость новорожденного

P91.4 Церебральная депрессия новорожденного

P91.5 Неонатальная кома

P91.8 Другие уточненные нарушения со стороны мозга у новорожденного

P91.9 Нарушения со стороны мозга у новорожденного неуточненные

4. Сокращения, используемые в протоколе:

ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия,

ЭН- энцефалопатия новорожденного,

РДС – респираторный дистресс синдром,

ВПС – врожденный порок сердца.

ГЗОАП – гемодинамически значимый открытый аортальный проток

ПФК – персистирующие фетальные коммуникации,

ЭЭГ – электроэнцефалограмма,

ИВЛ- искусственная вентиляция легких

СМА- средняя мозговая артерия,

ПМА- передняя мозговая артерия,

УЗИ- ультразвуковое исследование.

МРТ- магнитно-резонансная томография,

SaO₂- сатурация кислорода.

5. Дата разработки протокола: 2013 год.

6. Категория пациентов: новорожденные дети

7. Пользователи протокола: врачи неонатологи, неврологи, педиатры.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

ГИЭ – приобретенный синдром, характеризующийся клиническими и лабораторными признаками острого повреждения мозга после перенесенной перинатальной гипоксии и асфиксии в родах и проявляющийся нарушениями дыхания, угнетением физиологических рефлексов, снижением мышечного тонуса, нарушением сознания с частым возникновением судорог.

Механизм повреждения имеет гипоксическую/ишемическую природу, вследствие как недостаточного поступления кислорода в ткани мозга при его сниженном содержании в артериальной крови (гипоксемия), так и снижением мозгового кровотока (ишемия). Окончательная выраженность неврологического повреждения, прежде всего, зависит от длительности действия первичного фактора, вызвавшего гипоксию.

9. Клиническая классификация:

выделяют 3 степени тяжести ГИЭ (по Amiel-Tyson&Ellison и Sarnat&Sarnat):

- Легкая;
- Средней тяжести;
- Тяжелая.

10. Показания для госпитализации:

Новорожденные с умеренной и тяжелой энцефалопатией госпитализируются в родовспомогательные организации 3-го уровня.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий.

11.1 Основные диагностические мероприятия

А. Анализ факторов риска, способствующих развитию ГИЭ:

• антенатальные:

- тяжелые соматические заболевания матери, особенно в стадии декомпенсации: патология беременности (длительные токсикозы, угроза прерывания, переношенность и др.);
- эндокринные заболевания (сахарный диабет);
- инфекции различной этиологии, особенно во 2-3 триместрах беременности;
- вредные привычки матери (курение, алкоголизм, наркомания);
- генетическая, хромосомная патология;
- иммунологические отклонения в системе мать-плацента-плод;
- многоплодная беременность;

• интранатальные:

- аномальное предлежание плода;

- применение пособий в родах (акушерские щипцы, вакуум-экстрактор);
- острая гипоксия в родах у матери (шок, декомпенсация соматическая патология);
- расстройства плацентарно-плодового кровообращения (эклампсия, тугое обвитие пуповины, истинные узлы пуповины, выпадение петель пуповины, натяжение малой по длине пуповины и т.п.);
- стремительные, быстрые, затяжные роды;
- предлежание или преждевременная отслойка плаценты;
- дискоординация родовой деятельности;
- разрыв матки;
- кесарево сечение (особенно экстренное).

Б. Клинические проявления (по Amiel-Tyson & Ellison и Sarnat & Sarnat):

Легкая ГИЭ:

- Мышечный тонус слегка повышен, оживлены сухожильные рефлексы в течение первых нескольких дней после рождения.
- Могут наблюдаться преходящие поведенческие нарушения, такие как слабое сосание, раздражительность, беспокойство или сонливость.
- Спустя 3-4 дня неврологический статус приходит к норме.

ГИЭ средней тяжести:

- Новорожденный находится в состоянии летаргии: вял, сонлив, с симптомами мышечной гипотонии и значительным снижением сухожильных рефлексов.
- Рефлексы новорожденного, такие как хватательный, сосательный и Моро могут быть резко сниженными или отсутствовать.
- Новорожденный может испытывать периоды кратковременных апноэ.
- Судороги могут появиться в первые сутки жизни.
- Полное неврологическое восстановление возможно в течение 1-2 недель, что ассоциируется с хорошим отдаленным прогнозом.
- После начального периода благополучия может последовать внезапное ухудшение, что обычно свидетельствует о реперфузионных нарушениях.
- В течение этого периода может увеличиться интенсивность судорог.

Тяжелая ГИЭ:

- Типичны ступор или кома. Новорожденный может не реагировать на физические раздражители.
- Дыхание может быть нерегулярным, и такой ребенок обычно нуждается в аппаратной поддержке дыхания.
- Во всех случаях отмечается диффузная гипотония мышц и выраженное снижение сухожильных рефлексов.
- Рефлексы новорожденного (сосательный, глотательный, хватательный, Моро) отсутствуют.
- Во время исследования функции черепно-мозговых нервов можно выявить глазодвигательные нарушения, такие как нистагм, экзофтальм и отсутствие симптома «кукольных глаз» (то есть, отсутствие содружественных движений глазных яблок).
- Зрачки могут быть широкими, не реагировать или слабо реагировать на свет.

- Ранние и частые судороги вначале могут быть резистентными к стандартной терапии. Судороги обычно носят генерализованный характер, и их частота может увеличиваться в последующие 2-3 дня, коррелируя с фазой реперфузионного повреждения.

- По мере прогрессирования повреждения, судороги спадают и ЭЭГ может стать изоэлектрической или на ней появляется подавление паттерна. В это же время может нарастать угнетение сознания, и появляться напряжение родничка, свидетельствующее о нарастании отека мозга.

- Типичным для периода реперфузионных повреждений является нестабильность сердечного ритма и АД, и наступление смерти от кардиореспираторных нарушений.

11.2 Дополнительные диагностические мероприятия

• Для подтверждения тяжести перенесенной гипоксии в течение первых 30 минут после рождения у ребенка от матери с вышеперечисленными факторами риска проводится забор артериальной крови из пережатой пуповины для определения ее газового состава (стабильность газового состава забранной крови сохраняется в пластиковом шприце в течение 30 минут!).

Маркерами перенесенной тяжелой перинатальной гипоксии (асфиксии) являются:

- выраженный метаболический ацидоз (в артериальной крови пуповины $pH < 7,0$ и дефицит оснований $BE \geq 12$ ммоль/л);
- оценка по шкале Апгар 0-3 балла на 5-й минуте;
- клинические неврологические расстройства, проявляющиеся в ранние сроки после рождения (судороги, гипотония, кома – энцефалопатия новорожденных (ЭН));
- признаки полиорганного повреждения в ранние сроки после рождения.

12. Диагностические критерии

12.1 Жалобы и анамнез матери:

- анализ данных об особенностях течения беременности и родов, их осложнениях, позволяющих установлению причины неврологических нарушений у новорожденного.

12.2 Физикальное обследование (дети с перинатальной гипоксией имеют высокий риск полиорганного повреждения, что определяет необходимость тщательного мониторинга функции жизненно важных систем и неврологического статуса для своевременной диагностики и адекватного лечения):

- анализ состояния новорожденного при рождении, потребность в реанимационных мероприятиях и их эффективность;
- мониторинг клинического состояния и неврологического статуса новорожденного, обращая особое внимание на:
 - нестабильность температуры тела
 - частоту и характер дыхания
 - частоту и характер сердечных сокращений
 - цвет кожных покровов и слизистых
 - активность (судороги, угнетение, неврологический статус)

- диурез.

12.3. Лабораторные исследования (в динамике пребывания ребенка в стационаре):

- газы крови;
- уровень гликемии;
- электролитный состав сыворотки крови;
- уровни мочевины, креатинина;
- печеночные ферменты;
- оценка гематологических показателей и свертывающей системы крови (по показаниям)
- насыщение крови кислородом (при возможности)
- артериальное давление (при возможности).

12.4. Инструментальные исследования:

- УЗИ головного мозга;
- доплерография средней мозговой (СМА) и передней мозговой артерий (ПМА) в первые 48 часов; стойкие изменения в базальных ганглиях или нарушение в бассейне средней мозговой артерии являются характерными признаками неблагоприятного нейромоторного исхода;
- МРТ у детей с умеренной и тяжелой ГИЭ в возрасте одной недели; симметричные поражения базальных ганглиев и таламуса, а также патологические изменения задней ножки внутренней капсулы являются предикторами неблагоприятного исхода;
- стандартная ЭЭГ при умеренной и тяжелой энцефалопатии или при судорогах;
- амплитудно-интегрированная ЭЭГ (при возможности) может использоваться для мониторинга церебральной активности, выявления судорог и прогнозирования исхода.

12.5. Консультации специалистов:

- невролог,
- нейрохирург,
- окулист,
- кардиолог.

12.6. Дифференциальный диагноз:

- Воздействие наркотических средств, abstinence syndrome.
- Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).
- Нейромышечные заболевания, включая неонатальные миопатии.
- Опухоли головного мозга.
- Инфекции.
- Перинатальный инсульт.
- Внутричерепное кровоизлияние.
- Врожденные пороки развития мозга.
- Врожденные нарушения обмена веществ.
- Генетические синдромы.

13. Цели лечения: *Обеспечить оптимальные условия выхаживания и проведение вмешательств, которые обеспечат минимизацию неблагоприятных исходов и качество жизни.*

14. Тактика лечения

- *Проведение адекватной терапии дыхательных нарушений.*
- *Поддержание стабильного уровня системной и церебральной гемодинамики.*
- *Постоянный мониторинг и коррекция биохимических отклонений.*
- *Профилактика и лечение судорог.*

14.1 Принципы ухода и лечения новорожденных с ГИЭ

- *Оптимальная температура воздуха в палате (не ниже 25°C).*
- *Удобная поза ребенка в кувезе; создать «гнездышко» со свободным расположением рук и ног (не использовать тугое пеленание).*
- *Избегать чрезмерного освещения в палате (накрыть инкубаторы, использовать источники концентрированного света).*
- *Соблюдать тишину (разговаривать тихо; не хлопать дверьми или дверцами инкубатора, др.).*
- *При необходимости частого забора крови установить венозный катетер (но не использовать постоянно установку пупочного катетера в вену пуповины).*
- *Обеспечить адекватное обезболивание: контакт «кожа к коже» с матерью (если позволяет состояние ребенка).*
- *Привлекать мать или семью оставаться с ребенком и участвовать в уходе за ним (разговаривать с ребенком, дотрагиваться до него, помогать переодевать и кормить его).*
- *Если наблюдаются дыхательные расстройства, обеспечить вспомогательную вентиляцию или оксигенацию.*
- *Обеспечить надлежащее питание и/или назначение жидкости внутривенно для профилактики или лечения гипогликемии или других метаболических нарушений.*
- *Как только состояние ребенка улучшится, начинать энтеральное кормление: сцеженное материнское молоко альтернативным методом. Если ребенок хорошо усваивает пищу и у него не возникает никаких проблем, продолжать увеличивать количество молока, одновременно уменьшая количество жидкости, вводимой внутривенно, поддерживая общий суточный объем в соответствии с суточной потребностью ребенка. Кормить ребенка каждые три часа или чаще.*
- *Отменить внутривенное введение жидкостей, если ребенок получает более двух третей суточного объема жидкости перорально, и у него нет рвоты и вздутия живота.*

14.2 Оксигенотерапия при дыхательных расстройствах

- Определить метод подачи кислорода, оценив все преимущества и недостатки каждого метода. Для использования нужной концентрации кислорода необходимы источник сжатого воздуха и газовый смеситель.
- Использовать пульсоксиметр, чтобы быть уверенным, что ребенок получает соответствующую концентрацию кислорода. Если пульсоксиметр отсутствует, следует наблюдать за признаками оксигенации, оценивая у ребенка наличие дыхательных расстройств или центрального цианоза (синюшность языка и губ).

14.3 Инфузионная терапия:

- Определить необходимый объем инфузии согласно массе тела и возрасту ребенка.
- В первые три дня жизни ребенка используется 10% раствор глюкозы. Если диурез достаточный, с 4-го дня жизни при наличии показаний добавить к 10% раствору глюкозы натрий из расчета 3 ммоль/кг массы тела и калий из расчета 2 ммоль/кг массы тела.

14.4 Поддержка гемодинамики:

- Необходимо контролировать частоту сердечных сокращений и артериальное давление.
- Если у ребенка низкое давление или наблюдаются признаки шока (кожа холодная на ощупь, положительный симптом «белого пятна», частота сердечных сокращений больше 180 ударов в минуту, отсутствие сознания и т.д.), но нет признаков кровотечения, необходимо ввести физиологический раствор (0,9% раствор хлорида натрия) внутривенно по 10-20 мл/кг, если исключена дисфункция миокарда.
- Если после введения физиологического раствора не удалось удовлетворительно повысить артериальное давление, необходимо ввести допамин (2-20 мкг/кг/мин).
- Если сохраняется низкий системный кровоток или необходимо лечить дисфункцию миокарда, следует использовать добутамин (5-20 мкг/кг/мин в качестве препарата 1-й линии и адреналин в качестве препарата 2-й линии (0,01-1,0 г/кг/мин).
- В случаях рефрактерной гипотензии, когда традиционная терапия не дает эффекта, следует использовать гидрокортизон (1 мг/кг каждые 8 часов).

14.5 Лечение судорог

Если у ребенка начались судороги, необходимо определить уровень глюкозы крови:

- при ее уровне меньше, чем 2,6 ммоль/л, следует ввести 10% раствор глюкозы из расчета 2 мл/кг массы тела в/в медленно в течение 5 минут (болюсно) и продолжить внутривенное капельное введение 10% раствора глюкозы в поддерживающем объеме согласно возрастной физиологической потребности в жидкости;
- если, через 30 минут после болюсного введения глюкозы, ее уровень в крови не повысился и даже стал ниже 1,4 ммоль/л, следует повторить болюсное

введение глюкозы в той же дозе внутривенно в течение 5 минут и и продолжать инфузию;

- продолжить измерение уровня глюкозы крови, пока он не достигнет 1,4 ммоль/л во время двух повторных измерений;
- при уровне глюкозы крови 1,4 ммоль/л продолжить инфузию и повторять измерение ее уровня каждые три часа, пока он достигнет 2,6 ммоль/л или выше за два последующих измерения;
- в последующие несколько дней уровень глюкозы крови измеряется каждые 12 часов;
- следует увеличить частоту измерений, если клинические признаки гипогликемии не исчезают.

Если уровень глюкозы находится в пределах нормы или судороги не прекращаются после внутривенного введения раствора глюкозы, показано введение фенобарбитала:

- фенобарбитал вводится внутривенно медленно в течение 5 минут из расчета 20 мг/кг массы тела;
 - если нет возможности внутривенного введения, возможно одноразовое внутримышечное введение медленно в дозе 20 мг/кг;
 - если судороги не прекратились через 30 минут после введения фенобарбитала, следует повторить его медленное внутривенное введение в течение 5 минут из расчета 10 мг/кг массы тела;
 - при необходимости повторить еще раз.

Если судороги продолжаются или возобновляются в течение 6 часов, назначить фенитоин:

- фенитоин вводится в дозе 20 мг/кг массы тела только внутривенно после разведения рассчитанной дозы препарата в 15 мл физиологического раствора натрия гидрокарбоната со скоростью 0,5 мл/мин в течение 30 минут.

14.6 Индуцированная терапевтическая гипотермия проводится новорожденным со среднетяжелой и тяжелой ГИЭ строго в соответствии с протоколом:

А. Показания для проведения гипотермии (должны соблюдаться все критерии):

- гестационный возраст ≥ 36 недели;
- постнатальный возраст ≤ 6 ч;
- рН $< 7,00$ и дефицит оснований ВЕ ≥ 12 ммоль/л (на 1-й минуте жизни);
- оценка по шкале Апгар < 5 через 10 мин.,
- или потребность в ИВЛ с положительным давлением через 10 мин после рождения;
- клинические признаки энцефалопатии.

Б. Противопоказания к проведению гипотермии:

- гестационный возраст < 36 недель;
- постнатальный возраст > 6 часов;
- серьезные врожденные пороки развития;

– кровоизлияния.

В. Начало гипотермии

Наиболее целесообразно начинать гипотермию как можно раньше:

- выключить обогреватель в родильном зале;
- поддерживать температуру ребенка на уровне 33,5–34,5°C в течение 72 часов, обложив его пакетами с сухим льдом, или использовать специальное оборудование для гипотермии;
- проводить непрерывный мониторинг ректальной температуры;
- через 72 часа (трое суток) начинать медленное согревание ребенка (по 0,5°C в час).

Г. Потенциальные побочные эффекты и их решение:

- синусовая брадикардия;
- легочная гипертензия;
- тромбоцитопения;

В большинстве случаев временное повышение температуры тела на 0,5-1°C купирует указанные нарушения.

Д. Питание при гипотермии

Во время гипотермии новорожденным проводится парентеральное питание в виду слабой кишечной перфузии. Нельзя допускать появления дрожания у младенца, так как это может стимулировать мозговую активность и метаболизм. При появлении дрожания рекомендуется непрерывная инфузия морфина.

14. Профилактика: обеспечение здоровья женщине до и во время беременности, дифференцированный антенатальный и интранатальный уход (согласно выявленной патологии), адекватная стабилизация состояния новорожденного в родильной палате и постнатальном периоде.

Прогноз:

- наличие судорог является угрожающим симптомом, риск неврологического отставания у таких детей заметно выше, особенно если судорожные приступы частые и плохо купируются;
- патологические неврологические симптомы (мышечная гипотония, гипертонус, снижение рефлексов), сохраняющиеся после двух недель, обычно указывают на плохой прогноз.

15. Индикаторы эффективности лечения:

новорожденные, у которых неврологические нарушения исчезают через 1-2 недели, в дальнейшем развиваются нормально;

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

Чувакова Тамара Курмангалиевна, д.м.н., АО «Медицинский университет Астана», профессор, заведующая курсом неонатологии при кафедре акушерства и гинекологии факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензенты:

Павловец Лариса Павловна, врач неонатолог высшей квалификационной категории, главный врач ГДБ №1, главный внештатный неонатолог УЗ г.Астана.

19. Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола производится не реже, чем 1 раз в 3 года, либо при поступлении новых данных, связанных с применением данного протокола.

20. Список использованной литературы:

- 1) Amiel-Tison C, Gosselin J. Clinical assessment of the infant nervous system. In: Levene MI and Chervenak FA. Fetal and neonatal neurology and neurosurgery, 4th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier, 2009:128–154.
- 2) Barnett A et al. Neurological and perceptual-motor outcome at 5-6 years of age in children with neonatal encephalopathy: relationship with neonatal brain MRI. *Neuropediatrics*, 2002, 33(5):242–248.
- 3) Cowan F et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet*, 2003, 361(9359):736–742.
- 4) Edwards AD et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *British Medical Journal*, 2010, 340:1–7.
- 5) Ellis M et al. Outcome at 1 year of neonatal encephalopathy in Kathmandu, Nepal. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 1999, 41:689.
- 6) Finer NN et al. Hypoxic-ischaemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. *Journal of Pediatrics*, 1981, 98:112.
- 7) Guidelines for Perinatal Care. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists, 1997.
- 8) Levene M.I. and de Vries LS. Hypoxic-ischaemic encephalopathy. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant, 9th ed. St Louis, Elsevier Mosby, 2011:952–976.
- 9) Low JA et al. The relationship between perinatal hypoxia and newborn encephalopathy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1985, 152:256.
- 10) Marlow N et al. Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 2005, 90:F380.
- 11) Miller SP et al. Clinical signs predict 30-month neurodevelopmental outcome after neonatal encephalopathy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004, 190:93.

- 12) Moster D et al. Joint association of APGAR scores and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 2002, 86:F16.
- 13) Murray DM et al. The predictive value of early neurological examination in neonatal ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2010, 52(2):e55–e59.
- 14) Robertson C and Finer NN. Term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 1985, 27:473.
- 15) Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neurology*, 1976, 33:696–705.
- 16) Thompson CM et al. The value of a scoring system for hypoxic-ischaemic encephalopathy in predicting neuro-developmental outcome. *Acta Paediatrica*, 1997, 86:757.
- 17) Volpe JJ. *Neurology of the newborn*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995.
- 18) Volpe JJ. *Neurology of the newborn*, 5th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008.
- 19) de Vries LS, Toet MC. Amplitude integrated electroencephalography in the full-term newborn. *Clinics in Perinatology*, 2006, 33:619–632.
- 20) Wall SN et al. Reducing intrapartum-related neonatal deaths in low- and middle-income countries – what works? *Seminars in Perinatology*, 2010, 34:395–407.