

Экспертная оценка ЭЭГ физиологического сна у недоношенных детей различного гестационного возраста с перинатальными поражениями ЦНС

М.Г.Дегтярева, С.О.Рогаткин, О.А.Ворон, Н.Н.Володин

Российский государственный медицинский университет, Москва

Известно, что активно созревающие клетки головного мозга обладают различной чувствительностью к воздействию повреждающих факторов на разных этапах развития. Поэтому и механизмы повреждения центральной нервной системы (ЦНС) у доношенных и недоношенных детей, рожденных на разных сроках гестации, также различаются. В основе использования электроэнцефалографии (ЭЭГ) для диагностики нарушения функционального состояния ЦНС лежит оценка соответствия общего паттерна биоэлектрической активности сна скорректированному возрасту ребенка. Для изучения диагностической и прогностической значимости ЭЭГ-характеристик паттерна сна в динамике в интервале от 36–40 до 44 нед от зачатия были обследованы 173 новорожденных ребенка различного гестационного возраста с перинатальными поражениями ЦНС. Комплексное клинко-инструментальное обследование включало оценку клинического состояния, неврологического статуса, динамическое нейросонографическое и электроэнцефалографическое исследование, с последующим катамнестическим наблюдением в течение первого года жизни. Показано, что диагностическая и прогностическая значимость степени нарушения функционального состояния головного мозга, оцененной по визуальным характеристикам ЭЭГ-паттерна сна, зависит от возраста проведения исследования и его кратности. При этом наличие у глубоко недоношенного ребенка выраженных нарушений функционального состояния ЦНС в возрасте от зачатия 36–40 нед могло свидетельствовать о выраженной незрелости вещества головного мозга и служить лишь дополнительным критерием тяжести церебрального поражения, что не позволяло надежно прогнозировать его исход. В то же время данные ЭЭГ, полученные в динамике в более старшем возрасте (44–46 нед), могли служить не только критерием тяжести перинатального поражения головного мозга, но и предиктором формирования тяжелых двигательных нарушений.

Ключевые слова: электроэнцефалография, недоношенные новорожденные, постгипоксическое поражение ЦНС, прогнозирование неврологических исходов

An expert evaluation of EEG of physiologic sleep in premature infants of different gestational age with perinatal pathologies of CNS

M.G.Degtyareva, S.O.Rogatkin, O.A.Voron, N.N.Volodin

Russian State Medical University, Moscow

As is known, actively maturing brain cells have different sensitivity to damaging factors at different stages of development. So the mechanisms of damaging the central nervous system (CNS) in mature and premature infants born at different stages of gestation are varied, too. The use of electroencephalography (EEG) to diagnose abnormalities of the functional state of the CNS is based on evaluation of correspondence of the general pattern of bioelectric activity of sleep to the adjusted age of the baby. To study the diagnostic and prognostic value of EEG characteristics of sleep pattern dynamically in the interval between 36–40 and 44 weeks from conception 173 neonates of different gestational age with perinatal affections of the CNS were examined. A complex clinicoinstrumental investigation included evaluation of the clinical state, neurological status, dynamic neurosonographic and electroencephalographic examination with a further observation during the first year. It was demonstrated that the diagnostic and prognostic significance of the severity of impairment of the brain's functional state evaluated by visual characteristics of EEG sleep pattern was dependable on the age of the subject and the number of examinations. The presence of marked disorders of the functional state of CNS in very premature infants at the age of 36–40 weeks from conception could be indicative of marked immaturity of the brain substance and be but a supplemental criterion of the severity of cerebral affection, which did not permit to reliably diagnose its outcome. At the same time, EEG data obtained dynamically at an older age (44–46 weeks) could both serve as a criterion of the severity of perinatal affection of the brain and predict the formation of severe motor disorders.

Key words: electroencephalography, premature neonates, post-hypoxic affection of CNS, prediction of neurologic outcomes

Для корреспонденции:

Дегтярева Мария Григорьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неонатологии Российского государственного медицинского университета
Адрес: 111538, Москва, ул. Косинская, д.10, кв.75.
Телефон: (495) 254-0523

Статья поступила 14.04.2006 г., принята к печати 12.09.2006 г.

Современные научные достижения в области перинатальных технологий позволили повысить уровень выживаемости недоношенных новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении и перейти к новым критериям живорожденности, рекомендуемым ВОЗ [1, 2, 3]. Вместе с тем это привело к росту перинатальной заболеваемости

мости и увеличению числа детей, имеющих тяжелые неврологические исходы [1–5]. По данным зарубежной литературы, выраженные нарушения со стороны нервной системы, а также функций зрения и слуха отмечаются у 10% глубоко недоношенных детей [6, 7]. По данным отечественных исследователей, среди детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и низкой массой тела (НМТ) число выживших приближается к 50%, в то время как число здоровых среди них не превышает 10–25%, а процент тяжелых инвалидизирующих неврологических отклонений составляет от 12 до 32% [1–5]. Таким образом, вопросы ранней диагностики, оценки степени тяжести церебрального поражения и прогноз последующих отклонений в развитии глубоко недоношенных детей приобретают еще большую значимость и в научном и, особенно, практическом аспектах.

Изучение патогенеза повреждения ЦНС плода и новорожденного показало, что активно дифференцирующиеся и созревающие клетки головного мозга имеют различную чувствительность к воздействию повреждающих факторов на разных этапах развития, что обуславливает различия в механизмах и локализации поражения ЦНС не только между доношенными и недоношенными детьми, но и между недоношенными детьми, рожденными на разных сроках гестации [8–11]. Это определяет разнообразие морфологических вариантов повреждения ЦНС у новорожденных детей различного гестационного возраста [6–10, 12–24].

Методы нейровизуализации, такие, как нейросонография (НСГ), компьютерная и магнитно-резонансная томография, позволяют диагностировать структурные повреждения головного мозга с первых дней жизни, однако в неонатальном периоде они обладают низкой чувствительностью при прогнозировании отдаленных неврологических исходов, что особенно справедливо в отношении детей с ЭНМТ и НМТ [1, 14, 16, 19, 23, 25]. Так, наличие выраженных изменений на НСГ у глубоко недоношенного ребенка чаще связано с незрелостью головного мозга, а не с повреждением, и потому не всегда коррелирует с тяжестью неврологического исхода [19]. Напротив, отсутствие структурных изменений головного мозга в периоде новорожденности не всегда позволяет надежно прогнозировать благоприятный исход. Этот факт можно объяснить, во-первых, механизмом пролонгированной гибели клеточных элементов головного мозга, что создает возможность нарастания степени его структурного поражения за пределами неонатального периода [9, 26]. Во-вторых, тяжелые функциональные нарушения ЦНС возможны и без грубых структурных изменений [16, 19, 25].

С этих позиций одним из возможных путей повышения точности и надежности прогноза перинатальных церебральных поражений является расширение практического использования нейрофизиологических методов исследования. К ним относят в первую очередь электроэнцефалографию (ЭЭГ), которая позволяет оценить не только степень нарушения функционального состояния головного мозга, вне зависимости от его этиологии, но и прогностическое значение данного нарушения [12, 27–34].

Известно, что поверхностная ЭЭГ отражает суммарные изменения соматодендритных потенциалов нейронов коры головного мозга, связанные с возбуждающими и тормозны-

ми влияниями, приходящими через интернейронные связи. Максимальный вклад в изменения суммарных потенциалов вносят нейроны III и V слоев неокортекса [28]. Становление и созревание биоэлектрической активности в онтогенезе генетически детерминировано, и с увеличением гестационного возраста ЭЭГ характеризуется принципиально более совершенной организацией. Нормальное развитие биоэлектрической активности в неонатальном периоде оценивается в сопоставлении со стадиями сна. Сон новорожденного ребенка состоит из двух специфических и хорошо организованных состояний: активированного сна (active sleep – AS) и спокойного сна (quite sleep – QS). Фазы активированного и спокойного сна чередуются, подчиняясь строгой закономерности, определяющей циклическую организацию сна.

В основе использования ЭЭГ для диагностики нарушения функционального состояния ЦНС лежит оценка соответствия общего паттерна биоэлектрической активности сна скорректированному возрасту ребенка; оценка топографического распределения активности и наличие аномальных графоэлементов. В частности, дельта-активность спокойного сна в норме имеет амплитудный максимум над окципито-париетальными областями коры. В наших предыдущих работах было показано, что нарушение топографического распределения биоэлектрической активности в возрасте от зачатия до 44-й нед служит надежным критерием тяжести и неблагоприятного исхода поражения ЦНС в отношении психомоторного развития на первом году жизни [12, 27].

Вместе с тем в настоящее время установлено, что строение коры головного мозга у новорожденных детей различного гестационного возраста имеет свои морфологические особенности. Гистологическое исследование моторной зоны коры, проведенное с целью изучения онтогенеза ЦНС, показало, что у преждевременно рожденных детей с ЭНМТ диагностируется патологическая незрелость коры головного мозга, проявляющаяся замедлением дифференцировки III–VI цитоархитектонических слоев неокортекса и 3–4-недельной задержкой созревания нейронов [13, 35]. Можно предполагать, что данные морфологические особенности отражаются на характеристиках биоэлектрической активности головного мозга глубоко недоношенного ребенка, что может быть использовано в клинической практике.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось изучение диагностической и прогностической значимости ЭЭГ-характеристик паттерна сна в динамике от 36–40 до 44-недельного возраста от зачатия у новорожденных детей различного гестационного возраста с перинатальными поражениями ЦНС.

Пациенты и методы

Проведено комплексное клинко-инструментальное обследование 173 новорожденных детей различного гестационного возраста, родившихся и получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, детских отделениях 2-го этапа выхаживания в структуре специализированного акушерского стационара городской клинической больницы №8 г. Москвы, с последующим катamnестическим наблюдением в течение первого года жизни. Гестационный возраст обследуемых детей составил от 23 до 41 нед, масса

Таблица 1. Распределение детей в группах сравнения по полу, массе тела при рождении и оценке по шкале Апгар

Показатели		I группа, n = 20, ГВ 23–27 нед		II группа, n = 71, ГВ 28–31 нед		III группа, n = 52, ГВ 32–36 нед		IV группа, n = 30, ГВ 37–41 нед	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол	мальчики	8	40,00	43	60,56	31	59,62	11	36,67
	девочки	12	60,00	28	39,44	21	40,38	19	63,33
Масса, г	Диапазон	580–1210		870–2100		1300–3020		2500–4530	
	M ± sd	895,75 ± 183,29		1374,77 ± 266,80		2050,51 ± 441,61		3440,95 ± 575,12	
Апгар, 1 мин	Диапазон	3–7		1–7		1–8		1–8	
Апгар, 5 мин	Диапазон	5–8		2–8		2–9		3–9	

Здесь и далее в таблицах ГВ – гестационный возраст.

тела – от 580 до 4530 г, длина тела – от 27 до 56 см. Мальчиков было 93, девочек – 80, двоен – 8, троен – 3.

Клиническое состояние детей оценивалось на основании данных осмотра, результатах лабораторных и инструментальных методов исследования. Неврологический статус оценивался синдромологически в соответствии с классификацией перинатальных поражений ЦНС у новорожденных [4]. Всем детям проводилось динамическое нейросонографическое исследование с целью объективизации клинических признаков перинатального поражения ЦНС и наблюдения за динамикой структурных нарушений. Таким образом, тяжесть поражения ЦНС оценивалась на основании длительности синдрома угнетения, наличия синдрома неонатальных судорог, наличия и динамики структурных изменений головного мозга по данным НСГ в соответствии с принятой методологией оценки [36].

На этапе пребывания в отделениях выхаживания и после выписки из стационара в возрасте от зачатия от 36–40 до 44 нед проводилось электроэнцефалографическое исследование. ЭЭГ регистрировалась в режиме мониторинга физиологического дневного сна. Продолжительность записи составила от 25 до 54 мин.

Для экспертной оценки общего ЭЭГ-паттерна сна и его прогностического значения в возрасте 1 мес мы использовали типологическую классификацию ЭЭГ, предложенную сотрудниками лаборатории возрастной физиологии НИИ мозга РАМН и лаборатории возрастной психогенетики ПИ РАО совместно с сотрудниками кафедры неонатологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета. Для экспертной оценки общего ЭЭГ-паттерна сна и его прогностического значения в возрасте 36–40 нед мы модифицировали типологическую классификацию ЭЭГ с учетом анализа онтогенетических маркеров созревания биоэлектрической активности мозга [28, 31].

Типологическая классификация ЭЭГ предусматривает 5 типов общего ЭЭГ-паттерна сна у детей с перинатальными поражениями ЦНС. В основу классификации положен принцип тяжести нарушений функционального состояния головного мозга. Совокупность 5 типов паттернов отражает последовательные градации тяжести функционального состояния мозга ребенка с нарастанием степени тяжести от I к V типу [27].

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы STATISTICA 6.0. Вычислялись средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (sd), достоверность различий между группами оценивали с использованием критерия χ^2 , применяли дисперсионный анализ [37].

Результаты исследования и их обсуждение

Группы сравнения были сформированы с учетом срока гестации. Распределение детей в группах сравнения по полу, массе тела при рождении и оценке по шкале Апгар представлено в табл. 1.

Сравнительный анализ возраста, характера гинекологической и экстрагенитальной патологии у матерей обследованных детей, течения беременности и интранатального периода показал, что факторы антенатального и интранатального риска чаще встречались у детей 1-й и 2-й групп (гестационный возраст – 23–27 и 28–31 нед соответственно) по сравнению с детьми 3-й и 4-й групп (32–36 и 37–41 нед соответственно). Сравнительный анализ течения периода ранней постнатальной адаптации показал, что тяжесть состояния детей была обусловлена сердечно-легочной недостаточностью различной этиологии в зависимости от гестационного возраста детей. Так, ее причинами у детей 1-й и 2-й групп чаще являлись внутриутробная пневмония, инфекции и функционирующий артериальный проток, что потребовало пролонгированной ИВЛ, тогда как у детей 3-й и 4-й групп развитие сердечно-легочной недостаточности было связано с асфиксией тяжелой степени в родах, синдромом дыхательных расстройств или меконияльно-аспирационным синдромом.

Ранние неонатальные судороги встречались у детей 1-й группы в 80% случаев, у детей 2-й группы – в 71,83% и у больных 3-й группы – в 57,69%, достоверно чаще ($p < 0,05$) по сравнению с детьми 4-й группы (26,67%) (рис. 1).

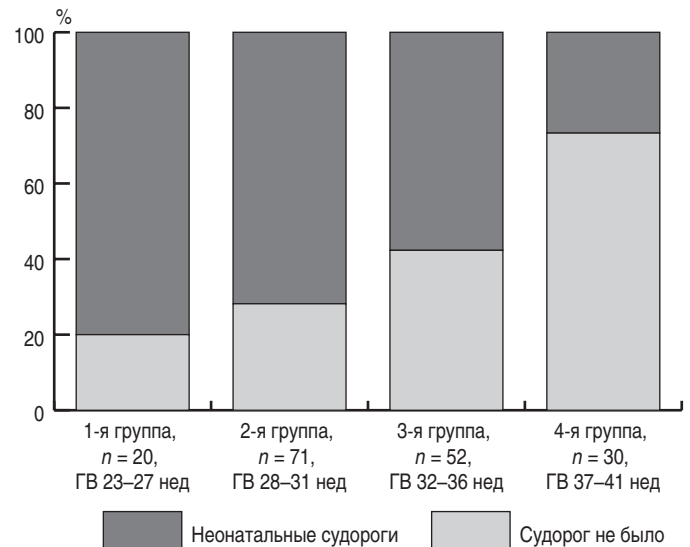


Рис. 1. Частота встречаемости синдрома ранних неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста.

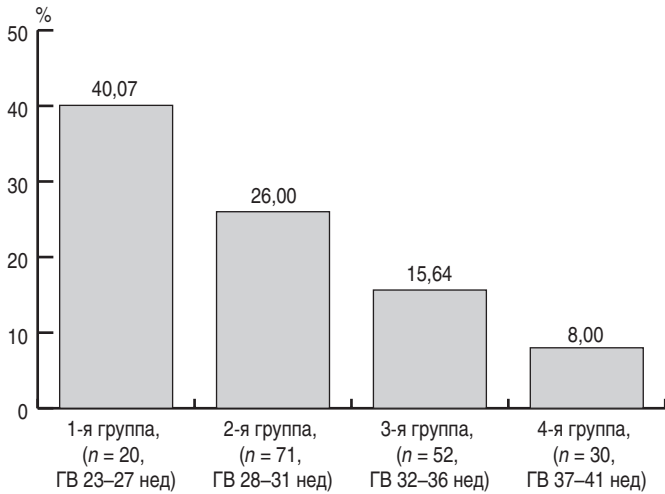


Рис. 2. Длительность синдрома угнетения ЦНС у детей различного гестационного возраста с перинатальными поражениями ЦНС.

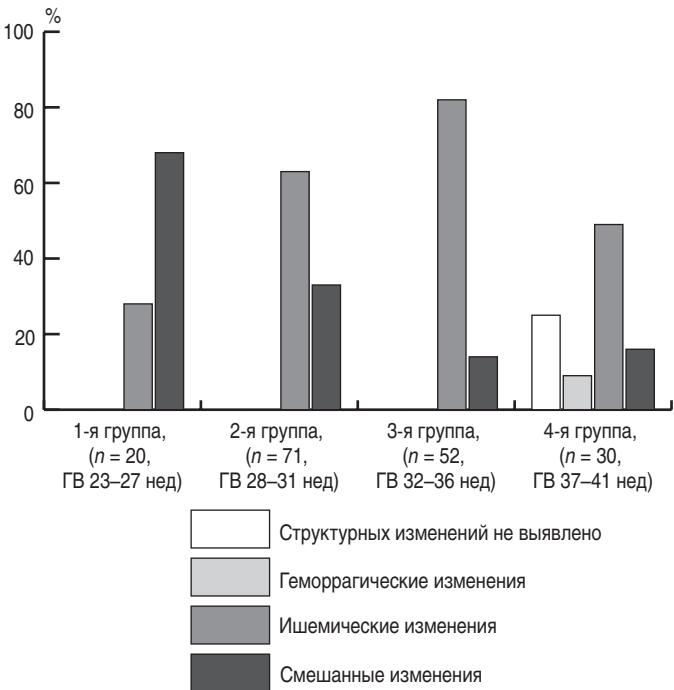


Рис. 3. Характер и частота структурных изменений ЦНС в раннем неонатальном периоде у детей различного гестационного возраста.

Длительность синдрома угнетения ЦНС в группах сравнения была обратно пропорционально сроку гестации (рис. 2). Однако следует отметить, что при подборе режимов ИВЛ у подавляющего большинства детей применялась медикаментозная седация, что существенно затрудняло клиническую диагностику как неонатальных судорог, так и выраженность и длительность синдрома угнетения ЦНС.

При нейросонографическом исследовании в первые дни жизни ($2,63 \pm 2,03$ сут жизни) в 56,64% случаев были выявлены ишемические изменения, в 1,16% – геморрагические изменения, в 40,46% – смешанные ишемически-геморрагические изменения. В 1,73% случаев патологии выявлено не было. Частота встречаемости и характер структурных изменений в группах сравнения представлены на рис. 3.

Из представленных данных следует, что у детей 1-й группы достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечались смешанные ише-

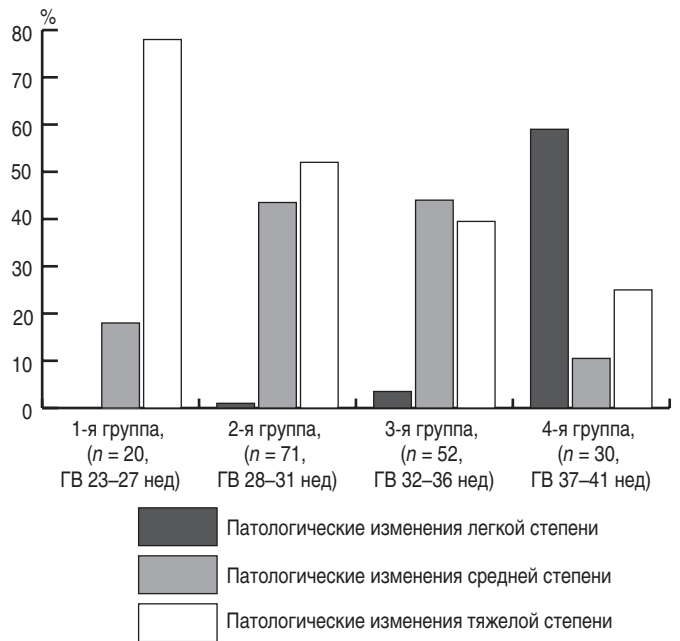


Рис. 4. Степень структурных изменений, выявленных методом нейросонографии, в раннем неонатальном периоде у детей различного гестационного возраста.

мически-геморрагические изменения, у детей 2-й и 3-й групп – изолированные ишемические изменения ($p < 0,05$), тогда как у детей 4-й группы достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались изолированные геморрагические изменения. Отсутствие структурных изменений на НСГ так же достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечалось у детей 4-й группы.

Частота встречаемости структурных изменений головного мозга различной степени тяжести в зависимости от гестационного возраста представлена на рис. 4. Патологические изменения тяжелой степени достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлялись у детей 1-й группы по сравнению с детьми 3-й и 4-й групп. Структурные изменения средней степени достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались у детей 3-й группы по сравнению с 1-й группой, тогда как изменения легкой степени достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечались у детей 4-й группы.

Однако следует отметить, что структурные патологические изменения ишемического характера и степень этих изменений при использовании методов нейровизуализации, в частности НСГ, у детей с ЭНМТ и НМТ при рождении крайне трудно дифференцировать с выраженной незрелостью головного мозга, что подтверждается данными зарубежной литературы [36]. Этот факт может служить одним из объяснений тому, что у детей 1-й группы структурные изменения головного мозга, выявляемые методом НСГ, в 80% случаев могли трактоваться как тяжелые, при этом клиническое состояние соответствовало принятым критериям поражения ЦНС тяжелой степени лишь у 45% детей этой группы.

Таким образом, за время пребывания в стационаре всем детям были проведено комплексное клинико-инструментальное обследование, по результатам которого было диагностировано поражение ЦНС легкой степени у 26 детей (15,02%), средней степени тяжести – у 91 ребенка (52,6%) и тяжелой степени – у 56 детей (32,37%). Сравнительная частота встречаемости поражений ЦНС различной степени тя-

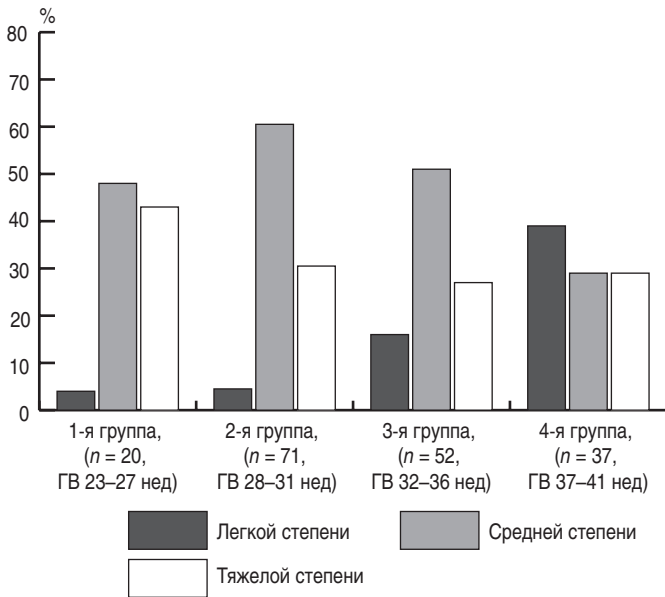


Рис. 5. Частота встречаемости перинатального поражения ЦНС различной степени тяжести в группах сравнения.

жести в зависимости от гестационного возраста представлена на рис. 5.

Поражение ЦНС легкой степени тяжести достоверно чаще ($p < 0,05$) встречалось у детей 4-й группы (40%), по сравнению с детьми других групп (5; 5,63 и 17,31% соответственно). Поражение ЦНС средней степени тяжести чаще встречалось у детей 1–3-й групп (50; 61,97 и 53,85% соответственно), по сравнению с детьми 4-й группы (30%), при этом различия между 2-й, 3-й и 4-й группами достоверны ($p < 0,05$). Поражение ЦНС тяжелой степени тяжести чаще встречалось у детей 1-й группы (45%), по сравнению с детьми 2–4-й групп (32,39; 28,85 и 30% соответственно), однако различия не достигли степени статистической значимости.

Общая характеристика детей, обследованных методом ЭЭГ в возрасте до 40 нед от зачатия, представлена в табл. 2. Дети 4-й группы в раннем неонатальном периоде не были обследованы в силу тяжести их состояния.

Известно, что основной характеристикой при визуальной оценке паттерна спокойного сна служит топографическое распределение медленноволновой активности, формирующей данную фазу сна. Частота встречаемости нормального топографического распределения медленноволновой активности с максимальной амплитудой ее над задними областями коры больших полушарий в группах сравнения была сопоставима и составила 25; 22,92 и 18,52% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Выявленная сглаженность (отсутствие) градиента активности преобладала в 1-й и 3-й группах (50 и 40,74% соответственно) по сравнению со 2-й группой, однако различия не

Таблица 2. Краткая характеристика детей, обследованных методом ЭЭГ, в возрасте от зачатия 36–40 нед

	I группа, n = 12	II группа, n = 48	III группа, n = 27
Пол, мал./дев.	7/5	26/22	14/13
ГВ, нед, (M ± sd)	25,83 ± 1,27	29,31 ± 1,07	33,74 ± 1,23
Хронологический возраст, мес (M ± sd)	3,38 ± 0,57	2,21 ± 0,59	1,32 ± 0,48
Скорректированный возраст, нед (M ± sd)	39,63 ± 1,62	38,17 ± 2,35	39,09 ± 1,45

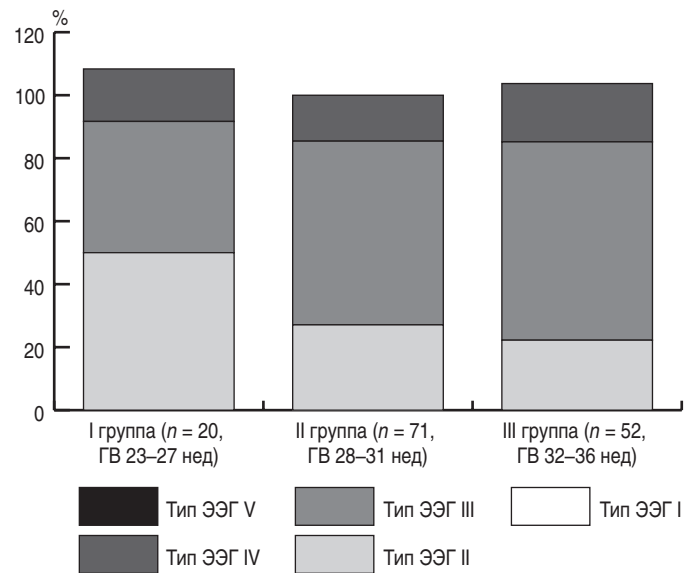


Рис. 6. Характеристика типа паттерна медленноволнового сна у детей в возрасте от зачатия 36–40 нед в группах сравнения.

достигали статистической значимости. Извращение топографического градиента медленноволновой активности чаще отмечалось у детей 2 и 3-й групп (47,92 и 44,44% соответственно) по сравнению с детьми 1-й группы (25%), однако различия также не достигали величин статистической достоверности.

При анализе характеристик паттернов патологической активности, регистрируемой в фазе спокойного сна, в 60,92% случаях встречалось сочетание двух патологических паттернов: ритмичные дельта-волны (регистрируемые генерализованно и в передних отделах полушарий) и эпилептиформная активность (единичные фокальные и мультифокальные острые волны, полифазные дельта-волны с крутым фронтом нарастания, спайки). Изолированные ритмичные дельта волны встречались у 26 детей (29,89%). Изолированная эпилептиформная активность не встречалась ни в одной записи. При этом изолированные ритмичные дельта-волны чаще регистрировались в 1-й и 2-й группах (33,33 и 35, 42% соответственно) по сравнению с детьми 3-й группы (18,52%). Сочетание патологических паттернов чаще встречалось у детей 3-й группы (74,07%), по сравнению с детьми 1-й и 2-й групп (50 и 56,25% соответственно). Однако достоверных различий выявлено не было.

При оценке общего ЭЭГ-паттерна сна в возрасте от зачатия до 40 нед в соответствии с типологической классификацией достоверных различий между группами выявлено не было. Вместе с тем следует отметить, что первый тип ЭЭГ-паттерна («норма») не встречался ни в одном случае. Второй тип («задержка созревания») наиболее часто отмечался у детей 1-й группы (50%) по сравнению с детьми 2-й и 3-й групп (27,08 и 22,22% соответственно). Третий тип («нарушение созревания») несколько чаще встречался у детей 3-й группы (62,96%) по сравнению с детьми 1-й и 2-й групп (41,67 и 58,33%, соответственно). Частота встречаемости четвертого типа («патология») в группах сравнения была сопоставима и составила 16,67; 14,58 и 18,52% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Пятый тип («угнетение биоэлектрической активности») также не встречался ни в одном случае (рис. 6).

Таблица 3. Краткая характеристика детей, обследованных методом ЭЭГ, в возрасте от зачатия 44–46 нед

	I группа, n = 14	II группа, n = 57	III группа, n = 40	IV группа, n = 27
Пол, мальчики/девочки	5/9	35/22	25/15	11/16
ГВ, нед ($M \pm sd$)	25,78 \pm 1,31	29,49 \pm 1,05	33,23 \pm 1,07	39,55 \pm 1,12
Хронологический возраст, мес ($M \pm sd$)	4,87 \pm 0,61	4,01 \pm 0,57	3,06 \pm 0,60	1,44 \pm 0,53
Скорректированный возраст, нед ($M \pm sd$)	45,21 \pm 2,00	45,73 \pm 2,08	45,48 \pm 1,85	45,24 \pm 2,29

Повторное электроэнцефалографическое обследование проводилось в возрасте от зачатия 44–46 нед. Общая характеристика детей, обследованных в динамике, представлена в табл. 3.

Частота встречаемости нормального топографического распределения медленно-волновой активности в 1-й и 2-й группах (85,71 и 50,88% соответственно) отмечалась достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в 3-й и 4-й группах (22,5 и 25,93% соответственно). Выраженная сглаженность (отсутствие) градиента активности достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечалась в 3-й и 4-й группах (67,5 и 48,15% соответственно) по сравнению с 1-й и 2-й группами (0 и 29,82% соответственно). Извращение градиента активности с большей частотой отмечалось у детей 4-й группы (25,93%) по сравнению с детьми 1-й, 2-й и 3-й групп (14,29; 19,3 и 10% соответственно), однако различия не достигали величин статистической достоверности.

При анализе характеристик патологической активности, регистрируемой в фазе спокойного сна также наиболее часто встречалось сочетание двух патологических паттернов: ритмичных дельта-волн и эпилептиформной активности (фокальные и мультифокальные острые волны, полифазные дельта-волны с крутым фронтом нарастания, спайки, комплексы типа острая–медленная волна, спайк-волна). Изолированная эпилептиформная активность не встречалась ни в одной записи. При сравнительном анализе, ритмичные дельта-волны как единственный тип патологической активности несколько чаще регистрировались у детей 4-й группы (25,93%), тогда как в 1-й, 2-й и 3-й группах данный патологический паттерн отмечался в 21,34; 21,05 и 10% случаев соответственно. Сочетание патологических паттернов несколько чаще встречалось у детей 3-й группы (90,0%), по сравнению с детьми 1-й, 2-й и 4-й групп, в которых данный показатель был сопоставим (71,43; 64,9 и 66,7% соответственно). Однако различия между сравниваемыми группами не были статистически достоверными.

Сравнительная характеристика оценок общего типа ЭЭГ-паттерна сна в скорректированном возрасте 44–46 нед представлена на рис. 7. Из приведенных данных следует, что первый тип ЭЭГ-паттерна («норма») достоверно чаще встречался ($p < 0,05$) у детей 4-й группы, по сравнению с детьми 3-й группы (11 и 0% соответственно). В 1-й группе I тип также не встречался (0%), во 2-й группе – в 3,5% случаев, однако различия не достигали статистической значимости. Второй тип («задержка созревания») достоверно чаще отмечался ($p < 0,05$) у детей 1-й, 2-й и 3-й групп (78,57;

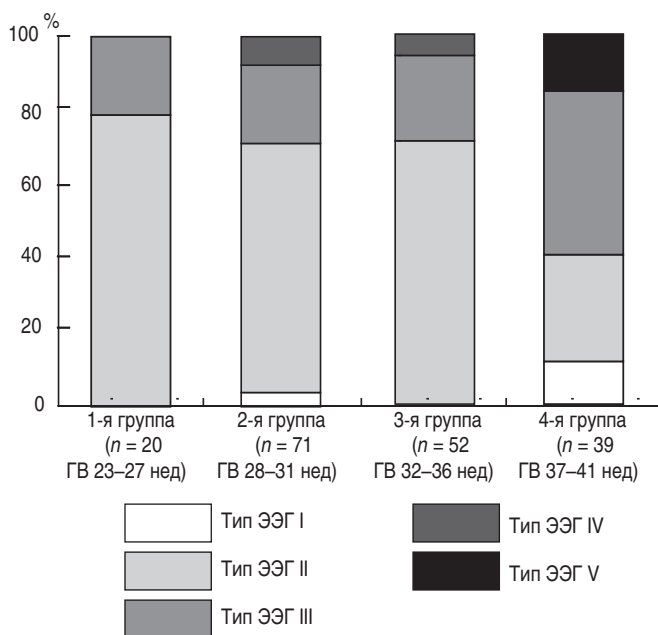


Рис. 7. Характеристика типа паттерна медленно-волнового сна у детей в возрасте от зачатия 44–46 нед в группах сравнения.

68,42 и 70,0% соответственно) по сравнению с детьми 4-й группы (29,63%). Третий тип («нарушение созревания») несколько чаще встречался у детей 4-й группы (44,44%) по сравнению с детьми 1-й, 2-й и 3-й групп (21,43; 21,05 и 22,5% соответственно), однако достоверные различия ($p < 0,05$) имели место лишь между детьми 2-й и 4-й групп. Четвертый тип («патология») встречался только у детей 2-й и 3-й групп сравнения (7,02 и 5% соответственно). Пятый тип («угнетение биоэлектрической активности») встречался только у детей 4-й группы (14,81%) достоверно чаще ($p < 0,05$) по сравнению с детьми 2-й и 3-й групп.

Проведение дальнейшего катамнестического наблюдения за обследованными детьми позволило оценить исходы перенесенных перинатальных поражений ЦНС к концу первого года жизни. Нормальный уровень психомоторного развития чаще встречался у детей 4-й группы (63,64%), по сравнению с детьми других групп (46,15; 53,66 и 51,61% соответственно). Темповая задержка психомоторного развития чаще встречалась у детей 1-й группы (38,46%) по сравнению с детьми других групп (17,07; 25,81 и 13,64% соответственно). Детский церебральный паралич (ДЦП) чаще встречался у детей 2-й группы (29,27%) по сравнению с детьми других групп (15,38; 19,35 и 18,18% соответственно). Однако различия между сравниваемыми группами не достигали величин статистической достоверности (рис. 8).

Мы рассмотрели соотношение типов ЭЭГ в возрасте от зачатия 36–40 нед и в скорректированном возрасте 44–46 нед и характера и степени тяжести структурных повреждений головного мозга, а также интегральной оценки клинической тяжести поражения ЦНС и исходов к концу 1-го года жизни. При дисперсионном анализе тип ЭЭГ-паттерна рассматривали как зависимую переменную (тяжесть нарушения функционального состояния головного мозга) с диапазоном вариаций от 1 до 5 в соответствии с определенным экспертным типом ЭЭГ у каждого ребенка. Определенные по данным НСГ характер поражения (ишемия,

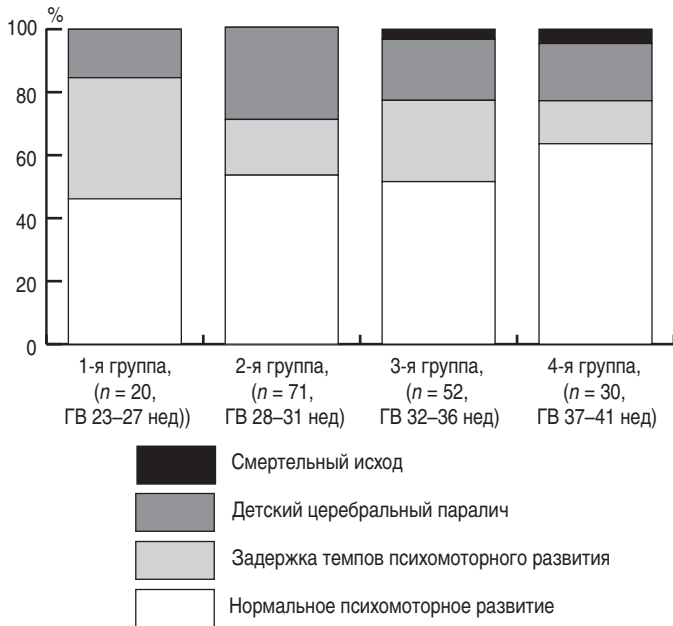


Рис. 8. Характеристика исходов перинатальных поражений ЦНС к возрасту 1 г. в группах сравнения.

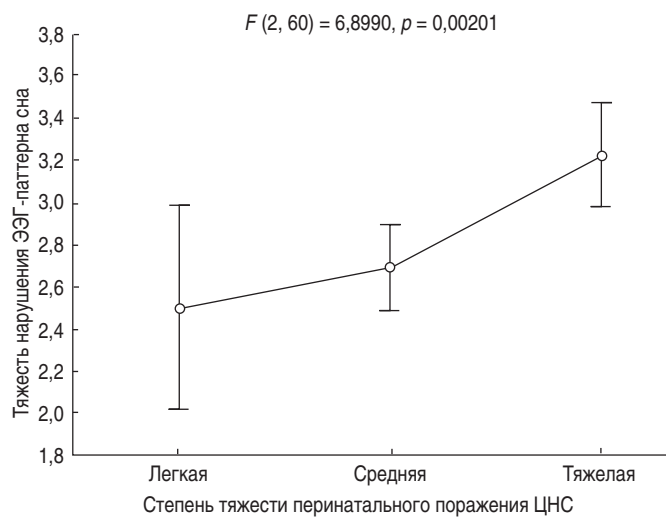


Рис. 9. Зависимость тяжести нарушения ЭЭГ-паттерна в возрасте от зачатия 36–40 нед от степени тяжести перенесенного перинатального поражения ЦНС. (Вертикальными линиями на графике обозначен 95% доверительный интервал значений).

геморрагия, сочетанное ишемически-геморрагическое), и его степень, клиническая тяжесть поражения ЦНС и неврологические исходы к 1-году жизни выступали как независимые переменные в каждом из проведенных анализов.

Весьма неожиданным оказался факт, что характер структурного поражения ЦНС у детей в возрасте от зачатия 36–40 нед не имел достоверного влияния на степень нарушения ЭЭГ-паттерна сна. Вместе с тем, имела место прямая линейная зависимость тяжести нарушения функционального состояния головного мозга, оцененной по типу ЭЭГ-паттерна, от клинической тяжести перинатального постгипоксического поражения ЦНС ($F(2, 60) = 6,89, p = 0,002$), рис. 9. При этом достоверной взаимосвязи последующих неврологических исходов со степенью наруше-

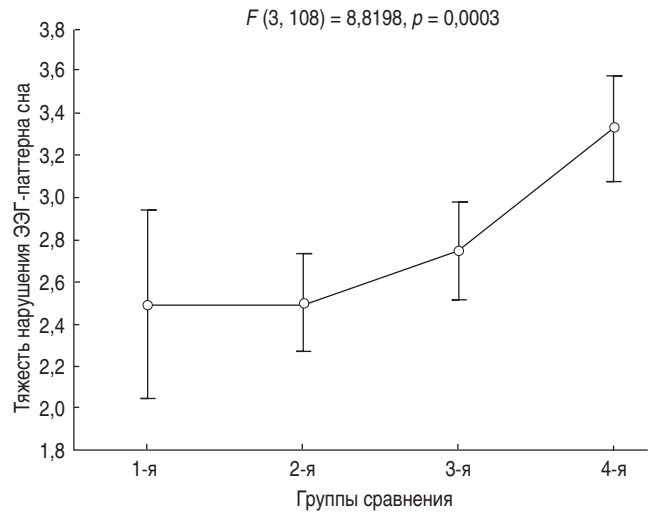


Рис. 10. Зависимость тяжести нарушения ЭЭГ-паттерна в скорректированном возрасте 44–46 нед от гестационного возраста у детей с перинатальным поражением ЦНС (вертикальными линиями на графике обозначен 95% доверительный интервал значений).

ния ЭЭГ-паттерна сна в возрасте 36–40 нед также не было выявлено.

В то же время при обследовании детей в динамике в скорректированном возрасте 44–46 нед имела место достоверная взаимосвязь степени нарушения функционального состояния головного мозга и характера структурного поражения ЦНС ($F(2, 117) = 13,05, p = 0,005$), при этом наиболее тяжелые изменения имели место у детей с ишемическими поражениями, что согласуется с полученными нами ранее данными [13]. Сохранялась прямая линейная зависимость тяжести нарушения функционального состояния головного мозга, оцененной по типу ЭЭГ-паттерна, от клинической тяжести перинатального постгипоксического поражения ЦНС ($F(2, 117) = 11,044, p = 0,00004$).

Кроме того, была выявлена взаимосвязь степени нарушения ЭЭГ-паттерна сна с ГВ обследованных детей ($F(3, 108) = 8,82, p = 0,00003$), при этом наиболее тяжелые нарушения были отмечены в 4-й группе сравнения, то есть среди детей, рожденных на 37–41 нед гестации (рис. 10).

Неврологические исходы к концу 1-го года жизни имели достоверную взаимосвязь со степенью нарушения ЭЭГ-паттерна сна в возрасте 44–46 нед, ($F(4, 75) = 5,75, p = 0,0004$), рис. 11. Как следует из представленных данных, наличие нарушений функционального состояния головного мозга ассоциировалось с последующим неблагоприятным исходом перинатального поражения ЦНС – формированием ДЦП. Следует также отметить, что нами не было выявлено достоверной взаимосвязи исходов перинатального поражения ЦНС с гестационным возрастом обследованных детей.

Полученные нами данные свидетельствуют, что диагностическая и прогностическая значимость степени нарушения функционального состояния головного мозга, оцененной по визуальным характеристикам ЭЭГ-паттерна сна при обследовании детей в возрасте от зачатия 36–40 нед и в 44–46 нед, существенно различается. При этом наличие у глубоко недоношенного ребенка выраженных нарушений

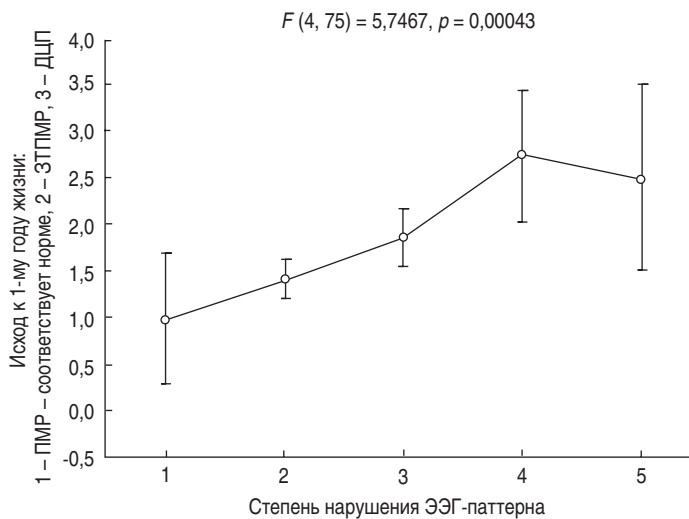


Рис. 11. Взаимосвязь исходов перинатальных поражений ЦНС и тяжести нарушений функционального состояния головного мозга, оцененного по ЭЭГ-паттерну, в скорректированном возрасте 44–46 нед (Вертикальными линиями на графике обозначен 95% доверительный интервал значений).

функционального состояния ЦНС в возрасте от зачатия 36–40 нед может лишь служить дополнительным критерием тяжести церебрального поражения, но не позволяет надежно прогнозировать его исход. В то же время данные ЭЭГ, полученные в динамике в более старшем возрасте (44–46 нед), могли служить не только критерием тяжести перинатального поражения головного мозга, но и предиктором формирования тяжелых двигательных нарушений (ДЦП). Эти данные согласуются с полученными нами ранее сведениями о прогностической ценности ЭЭГ в скорректированном возрасте 1 мес, а также с имеющимися в зарубежной литературе сведениями о том, что прогностической ценностью у глубоко недоношенных младенцев обладают лишь серийные записи ЭЭГ [29, 30, 32–34].

Одно из возможных объяснений этого факта следует из результатов сравнительного анализа характера патологической активности при динамическом ЭЭГ-обследовании. Нами было выявлено, что ритмичные дельта-волны как основной (или даже единственный) тип патологических графоэлементов в передних отделах полушарий при первичном электроэнцефалографическом обследовании с более высокой частотой регистрировались у детей, рожденных до 31 нед гестации (то есть в 1-й и 2-й группах), тогда как при обследовании в динамике у детей 1-й, 2-й и 3-й групп изолированные ритмичные дельта-волны стали встречаться реже. Кроме того, данный патологический паттерн к 44–46 нед в сочетании с извращением градиента активности достоверно чаще встречался у детей 4-й группы и приобретал неблагоприятное прогностическое значение. Можно предположить, что в основе генерации фронтальной дельта-активности у глубоко недоношенных детей в возрасте от зачатия 36–40 нед имеют место принципиально иные механизмы, в первую очередь связанные с незрелостью фронтальной коры [13, 35]. В качестве подтверждения этого предположения может рассматриваться снижение частоты встречаемости фронтальных ритмичных дельта-волн к 44–46 нед у детей 1-й и 2-й групп, тогда как

наличие данного патологического паттерна и сохранение его в динамике у более зрелых детей может свидетельствовать о функциональном нарушении ЦНС, обусловленном структурными нарушениями вещества головного мозга. Эти результаты согласуются с полученными нами ранее данными, позволившими предположить, что в основе появления «фронтальной» дельта-активности медленно-волнового сна у ребенка с гипоксически-ишемическими нарушениями мозга в возрасте 1 мес лежат грубые повреждения подкоркового белого вещества, в том числе вызванные кистами, локализованными в белом веществе, приводящие к глубокой патологической деафферентации коры мозга [3, 10].

Таким образом, нарушение топографического распределения биоэлектрической активности в возрасте от зачатия 36–40 нед у детей с ЭНМТ и НМТ при рождении может быть обусловлено как перинатальным церебральным поражением, так и выраженной незрелостью коры больших полушарий головного мозга. В последующем по мере структурно-функционального созревания головного мозга в постнатальном онтогенезе характеристики ЭЭГ-паттерна могут иметь выраженную положительную динамику, приближаясь к нормативным. В связи с этим, заключение о прогнозе исхода перинатального поражения ЦНС у глубоко недоношенного ребенка может быть сделано только при проведении исследования в динамике к скорректированному возрасту 44–46 нед, тогда как однократное ЭЭГ-обследование в возрасте от зачатия до 40 нед может служить лишь дополнительным критерием тяжести церебрального поражения. Это диктует необходимость динамического контроля за функциональным состоянием головного мозга в восстановительном периоде перинатального поражения ЦНС для максимально раннего прогнозирования и выявления отклонений в развитии глубоко недоношенных детей.

Литература

1. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н. Принципы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2003; 2(2): 64–9.
2. Шалина Р.И., Выхристюк Ю.В., Кривоножко С.В. Перинатальные исходы у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2004; 3(4): 57–63.
3. Шалина Р.И., Херсонская Е.Б., Карачунская Е.М., Виркеман А.Л. Преждевременные роды и перинатальные исходы. Акушерство и гинекология 2003; (2): 21–5.
4. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Особенности психомоторного развития недоношенных детей, рожденных с массой тела менее 1000 г. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2002; 4: 20–4.
5. Самсыгина Г.А. Гипоксическое поражение центральной нервной системы у новорожденных детей. Клиника, диагностика, лечение. Педиатрия 1996; 5.
6. Dammann O. Antecedents of Cerebral Palsy in very Low-Birth Weight Infants. Clinics in Perinatology. 2000; 27(2): 285–303.
7. Nicholas S., Wood M.B., Ch.B., Neil Marlow, D.M., Kate Costeloe, M.B., B.Chir., Alan T. Gibson, Ph.D., Andrew R. Wilkinson, M.B., Ch.B., for The EPICure Study Group Neurologic and Developmental Disability after Extremely Preterm Birth. 2000; 343: 378–84.

8. Back S.A., Gan X., Li Y., Rosenberg P.R., Volpe J.J. Maturation-dependent vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion. *J Neurosci.* 1998; 18: 6241–53.
9. Baud O., Haynes R.L., Volpe J.J., Rosenberg P.A. Developmental upregulation of manganese superoxide dismutase (MnSOD) expression in oligodendrocytes (OLs) confers resistance to nitric oxide toxicity. *Abstr Soc Neurosci.* 2003.
10. Inder T.E., Huppi P.S., Warfield S., et al. Periventricular white matter injury in the premature infant is associated with a reduction in cerebral cortical gray matter volume at term. *Ann Neurol.* 1999; 46: 755–60.
11. Johnston M.V., Trescher W.H., Ishida A., et al. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatr. Res.* 2001; 49(6): 735–41.
12. Володин Н.Н., Строганова Т.А., Дегтярева М.Г., Рогаткин С.О. Спектральные характеристики ЭЭГ спокойного сна у детей первого месяца жизни как критерии тяжести и прогноза исходов перенесенного перинатального поражения ЦНС. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2005; 4(5–6): 34–44.
13. Проценко Е.В., Философова М.С., Перетятко Л.П. Морфологические особенности центральной нервной системы у плодов и новорожденных с массой тела до килограмма. *Сб.тр. М., 1998; 278–80.*
14. Barcovich A.J., Hajnal B.L., Vigneron D., et al. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia – evaluation of MR scoring systems. *Am. J. Neuroradiol.* 1998; 19: 143–9.
15. Barkovich A.J., Westmark K., Partridge C., et al. Perinatal asphyxia – MR findings in the first 10 days. *Am. J. Neuroradiol.* 1995; 16: 427–38.
16. Blankenberg F.G., Loh N.N., Bracci P., et al. Sonography, C.T., and MR imaging – a prospective comparison of neonates with suspected intracranial ischemia and hemorrhage. *Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21: 213–8.
17. d'Allest A.M., Navelet Y., Nedelcoux H., et al. Intraventricular hemorrhage and parenchymatous ischemia in the newborn at term. *Neurophysiol. Clin.* 1997; 27(2): 129–38.
18. Hoon A.H., Reinhardt E.M., Kelley R.I., et al. Brain MRI in suspected extrapyramidal cerebral palsy – observations in distinguishing genetic-metabolic from acquired causes. *J. Pediatr.* 1997; 131: 240–5.
19. Inder T.E., Anderson N.J., Spencer C., Wells S.J., Volpe J. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial ultrasound and MRI at term. *AJNR.* 2003.
20. Maalouf E.F., Duggan P.J., Counsell S., et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics.* 2001; 107: 719–27.
21. Mailer A.I., Hankins L.L., Yeakley J.W., et al. Rolandic-type cerebral palsy in children as a pattern of hypoxic-ischemic injury in the full-term neonate. *J. Child. Neurol.* 1998; 13: 313–21.
22. Marret S., Zupan V., Gressens P., et al. Periventricular leukomalacia and brain protection. *Diagnosis, sequelae and neuroprotection.* *Arch. Pediatr.* 1998; 5(5): 538–45.
23. Menkes J.H., Curran J. Clinical and MR correlates in children with extrapyramidal cerebral palsy. *Am. J. Neuroradiol.* 1994; 15: 451–7.
24. Rutherford M.A., Pennock J.M., Counsell S.J., et al. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 1998; 102: 323–8.
25. Зубарева Е.А., Дворяковский И.В. и др. Допплерография перинатальных поражений головного мозга. М.: Видар, 1999; 96.
26. Raff M.C., Barres B.A., Burne J.F., et al. Programmed cell death and the control of cell survival – lessons from the nervous system. *Science.* 1993; 262: 695–700.
27. Дегтярева М.Г., Строганова Т.А., Рогаткин С.О., Володин Н.Н. Клинико-нейрофизиологические аспекты оценки тяжести перинатального постгипоксического поражения ЦНС у новорожденных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2005; 4(1): 57–66.
28. Строганова Т.А., Дегтярева М.Г., Володин Н.Н. Электроэнцефалография в неонатологии. Под общей редакцией академика РАМН Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2005.
29. Douglass L.M., Wu J.Y., Rosman N.P., et al. Burst suppression electroencephalogram pattern in the newborn: Predicting the outcome. *J Child Neurol* 2002; 17: 403–8.
30. Holmes G.L., Lombroso C.T. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *Clin Neurophysiol* 1993; 10: 323–52.
31. Mizrahi E.M., Hrachovy R.A., Kellaway P. Atlas of Neonatal Electroencephalography. Third Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2004.
32. Tharp B.R., Scher M.S., Clancy R.R. Serial EEGs in normal and abnormal infants with birth weights less than 1200 grams: A prospective study with long term follow-up. *Neuropediatrics* 1989; 20: 64–72.
33. Watanabe K., Hayakawa F., Okumura A. Neonatal EEG: A powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain Dev* 1999; 21: 361–72.
34. Zeinstra E., Fock J.M., Begeer J.H., et al. The prognostic value of serial EEG recordings following acute neonatal asphyxia in full-term infants. *Eur J Paediatr Neurol* 2001; 5: 155–60.
35. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990; 384.
36. Классификация перинатальных поражений нервной системы. Методические рекомендации №99/34. М., 2000; 34.
37. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Издательство Медиа Сфера, 2006; 161–5. [195].