

# CLINICAL CHARACTERISTICS OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN NEWBORNS DEPENDING ON SEVERITY LEVEL

Sh.Kh.Khodzhimetova<sup>1</sup>  M.A.Gulyamova<sup>1</sup>  F.F.Tursunbaeva<sup>1</sup> 

1. Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan.

## Abstract.

**Introduction.** Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in newborns is one of the most severe forms of perinatal central nervous system injury. This condition develops as a result of oxygen deficiency and impaired cerebral circulation during the intrauterine period, childbirth, or early postnatal stage. The severity of the disease is directly related to the duration and depth of hypoxia, which affects the expression of clinical symptoms, prognosis, and treatment outcomes. Studying the course and clinical manifestations of HIE according to its severity plays an important role in early diagnosis, prognosis assessment, and the selection of effective therapeutic strategies. **Objective of the study.** To study the clinical characteristics of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in newborns depending on the degree of severity. **Materials and methods.** The study included 110 newborns diagnosed with hypoxic-ischemic encephalopathy who were treated in the Department of Neonatal Pathology at City Children's Hospital No. 5. Group 1 consisted of 39 infants with stage I HIE, Group 2 included 36 infants with stage II HIE, and Group 3 comprised 35 infants with stage III HIE. Diagnosis was established based on clinical examination, neurological assessment, and neurosonography of the newborns. Statistical analysis of the obtained data was carried out using Microsoft Excel 2010 and Statistica 6 software packages. **Results.** The study results demonstrated that in moderate and severe forms of hypoxic-ischemic encephalopathy, the diversity of clinical symptoms may be associated with the dynamics of morphological changes in brain structures. It should be noted that regardless of the degree, nature, depth, and extent of morphological and functional insufficiency of the central nervous system, the similarity and generality of clinical manifestations often make diagnosis challenging.

**Key words:** preterm infants, hypoxic-ischemic encephalopathy, severity, autonomic disorders.

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга новорождённых относится к одной из важнейших проблем современной медицины. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) представляет собой совокупность неврологических симптомов, развивающихся у новорожденных в результате внутриутробной гипоксии. Несмотря на прогресс перинатальной медицины, гипоксически-ишемическая энцефалопатия остаётся важной причиной детской смертности и повреждения центральной нервной системы, приводящей к инвалидности детей [1,7,12]. Проблема ишемического поражения головного мозга плода и новорожденного по-прежнему актуальна в неонатологии и часто ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью [5,13,14].

**Цель.** Изучить особенности клинического течения гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей в зависимости от степени тяжести.

**Материалы и методы.** Обследовано 110 недоношенных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией, находящихся в отделении патологии новорожденных городской детской больницы №5: 1-ю группу составили 39 детей с ГИЭ 1 степени, 2-ю группу – 36 детей с ГИЭ 2 степени и 3-ю группу -35 детей с ГИЭ 3 степени. Для установления диагноза проводилось клиническое обследование новорожденных детей с оценкой неврологического статуса и нейросонографии. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакетов программ Microsoft Excel 2010, Statistica6.

**Результаты и обсуждения.** При неврологическом осмотре новорожденных детей было

выявлено, почти у половины детей с тяжелой степенью ГИЭ реакция на осмотр была вялая, что было достоверно выше ( $P < 0,001$ ), чем у детей со средне тяжелой и легкой степенью тяжести (табл.3.). У детей со средне тяжелой степенью ГИЭ вялая реакция на осмотр встречалась менее, чем у половины детей, но также была достоверно выше, чем у детей с легкой степенью тяжести ( $P < 0,001$ ), где данный признак отмечался почти у трети детей. Такие признаки, как вздрагивания и плач также с наибольшей достоверностью, чаще встречались у новорожденных детей с тяжелой степенью ( $P < 0,001$ ). Характерно было, что у детей с легкой степенью ГИЭ у половины новорожденных реакция на осмотр была адекватная (51,2%), что было достоверно выше, чем при средне тяжелой степени ( $P < 0,001$ ). При тяжелой степени тяжести ГИЭ детей с адекватной реакцией на осмотр не наблюдалось.

Одним из важных признаков, определяющих состояние ребенка, является характер крика. Наши исследования показали, монотонный крик наблюдается только среди детей с тяжелой степенью ГИЭ (37,1%). Мозговой крик в 5,1 раза чаще отмечался среди детей с тяжелой степенью ГИЭ ( $P < 0,001$ ), чем при средне тяжелой степени. При тяжелой степени более чем у трети детей (37,1%) определялся слабый крик и менее всего у них выявлялся громкий крик (11,4%), что было достоверно меньше, чем у детей с легкой и средне тяжелой степенью.

При легкой степени тяжести примерно с одинаковой частотой у новорожденных с ГИЭ выявлялся громкий (51,2%) и слабый крик (48,7%). У детей со среднетяжелой степенью ГИЭ более чем у 2/3 новорожденных выявлялся слабый крик (63,9%), а у трети (33,3%) отмечался громкий крик и лишь у 2,8% был выявлен мозговой крик. Важное значение при определении неврологического статуса имело место определение состояния большого родничка. При тяжелой степени ГИЭ у более половины детей (57,1%) наблюдалось напряжение большого родничка.

Таблица-1

**Клинические проявления гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей в зависимости от степени тяжести**

Клинические признаки	1 группа n –39, абс/%		2 группа n –36, абс/%		3 группа n –35, абс/%	
Реакция на осмотр:						
Вялая	11	28,2±1,2	16	44,4±1,4**	17	48,6±1,4**^^
вздрагивания	5	12,8±0,9	8	22,2±1,4**	11	31,4±1,4**^^
плач	3	7,7±0,7	5	13,9±1,0**	7	20,0±1,1**^^
адекватная	20	51,2±1,3**	7	19,4±1,1	-	-
Крик:						
монотонный	-	-	-	-	13	37,1±1,4
мозговой	-	-	1	2,8±0,5	5	14,3±1,0^^
громкий	20	51,2±1,3**	12	33,3±1,3**^^	4	11,4±0,9
слабый	19	48,7±1,3**	23	63,9±1,3**^^	13	37,1±1,4
Большой родничок:						
напряжен	1	2,6±0,4	11	30,6±1,3**	20	57,1±1,4***^
выбухает	-	-	2	5,6±0,6	10	28,6±1,3^^
пульсирует	-	-	1	2,8±0,5	5	14,3±1,0^^
Позы новорожденного:						
поза эмбриона	27	69,2±1,2**	19	52,8±1,4^^	1	2,9±0,5
головка слегка запрокинута	1	2,6±0,4	4	11,1±0,9**	14	40,0±1,4***^
поза лягушки	11	28,2±1,2	13	36,1±1,3**	15	42,9±1,4***^
опистотонус	-	-	-	-	4	11,4±0,9
Осмотр глаз (сочетанные синдромы):						
нистагм	3	7,7±0,7	9	25,0±1,2**	18	51,4±1,4***^
плавающий взгляд	5	12,8±0,9	7	19,4±1,1**	10	28,6±1,3***^

симптом «заходящего солнца»	-	-	1	2,8±0,5	7	20,0±1,1^^
кровоизлияние в склеру	-	-	3	8,3±0,8	9	25,7±1,2^^
глаза приоткрывает, взор фиксирует	37	94,9±0,6**	30	83,3±1,0^^	13	37,1±1,4
глаза приоткрывает, взор не фиксирует	1	2,6±0,4	3	8,3±0,8**	4	11,4±0,9***^
глазки не открывает	-	-	1	2,8±0,5	10	28,6±1,3^^
глазки открывает редко	1	2,6±0,4	2	5,6±0,6**	8	22,9±1,2***^^
Мышечный тонус:						
гипотония	14	35,9±1,2	13	36,1±1,3	17	48,6±1,4***^^
гипертонус	5	12,8±0,9	8	22,2±1,4**	8	22,9±1,2**
дистония	6	15,4±0,9	8	22,2±1,4**	10	28,6±1,3***^
Сухожильные рефлексы:						
оживлены	5	12,8±0,9*	5	13,9±1,0^	2	5,7±2,0
снижены	14	35,9±1,2	18	50,0±1,4**	23	65,7±1,4***^^
не вызываются	-	-	1	2,8±0,5	8	22,9±1,2^^
Физиологические рефлексы:						
вызываются	19	48,7±1,3**	14	38,9±1,4^^	3	8,6±0,8
вялые	14	35,9±1,2**	11	30,6±1,3*^^	7	20,0±1,1
быстро угасают	6	15,4±0,9	9	25,0±1,2**	11	31,4±1,4***^
отсутствуют	-	-	2	5,6±0,6	14	40,0±1,4^^
Судороги	1	2,6±0,4	2	5,6±0,6**	9	25,7±1,2***^^
Псевдобульбарные нарушения	-	-	-	-	14	40,0±1,4
Двигательные нарушения	-	-	2	5,6±0,6	12	34,3±1,4^^
Уровень сознания:						
гипервозбудимость	5	12,8±0,9	8	22,2±1,4**	11	31,4±1,4***^^
летаргия	-	-	-	-	1	2,9±0,5
кома	-	-	-	-	2	5,7±2,0

Примечание: \* - достоверность данных между группами по сравнению с 1-ой группой (\* - P <0,01; \*\* - P<0,001); ^ - достоверность данных между 2 группой по сравнению с 3-ей группой (^ - P <0,01; ^^ - P<0,001);

В 28,6% случаев у них определялось выбухание большого родничка, а у 14,3% новорожденных – пульсация большого родничка, чем у детей со среднетяжелой степенью (P<0,001). При среднетяжелой степени ГИЭ у трети детей (30,6%) определялся напряженный родничок, а выбухание и пульсация родничка были замечены в единичных случаях. У детей с легкой степенью тяжести ГИЭ состояние большого родничка не имело патологических изменений, только лишь у 1 больного было выявлено напряжение большого родничка.

При тяжелой степени ГИЭ в 42,9% случаев выявлялась поза лягушки, у 40,0% детей отмечалась слегка запрокинутая назад головка, у 4-х детей (11,4%) был зафиксирован опистотонус. При легкой и среднетяжелой степени ГИЭ наблюдалась поза эмбриона у 69,2% и 52,8% соответственно новорожденных. В позе лягушки находились почти треть детей 1-й группы (28,2%), но меньше, чем во 2-й (36,1%). Запрокинутая назад головка у детей 2-й группы отмечалась достоверно чаще, чем у детей 1-й группы(P<0,001).

Исследование глазной симптоматики показало яркую выраженность всех патологических проявлений у детей с тяжелой степенью ГИЭ и значения достоверно более высокие, чем у детей 1-й и 2-й группы. У большей половины детей 3-й группы (51,4%) отмечался нистагм, почти у трети (28,6%) –плавающий взгляд, у четверти детей (25,7%) выявлялся симптом «заходящего солнца», у 1/5 (25,7%) – кровоизлияния в склеру, 28,6% не открывали глаза, а 22,9,2%

детей редко открывали глаза. Среди детей с легкой и средней тяжестью ГИЭ преобладали дети, которые открывали глаза и фиксировали взгляд (94,9% и 83,3±1,0% соответственно), при тяжелой степени таких детей было значительно меньше (37,1±1,4%). Среди патологических проявлений при среднетяжелой степени ГИЭ чаще встречались нистагм (25,0%) и плавающий взгляд (9,4%), что было достоверно больше, чем при легкой степени, соответственно - 7,7% и 12,8% (P<0,001). Остальные признаки встречались в единичных случаях.

У новорожденных детей с ГИЭ наблюдалось преобладание мышечной гипотонии, которая нарастала с увеличением степени тяжести (P<0,001) соответственно при легкой - 35,9%, средней - 36,1%, тяжелой - 48,6%. Также выявлено нарастание дистонии по мере увеличения тяжести состояния, так при легкой степени дистония отмечена у - 15,49%, при среднетяжелой – у 22,2%, при тяжелой – у 28,6 детей. Гипотония при легкой степени ГИЭ отмечалась у 12,8% детей, а при среднетяжелой и тяжелой степени она выявлялась значительно чаще и с одинаковой частотой 22,2% и 22,9%.

С нарастанием тяжести ГИЭ также было выявлено увеличение количества детей со сниженными сухожильными рефлексам. В группе детей с тяжелой степенью у большей части детей (65,7%) сухожильные рефлекс были снижены, а в 22,9% случаев вовсе не вызывались. При легкой степени у трети детей (35,9%) сухожильные рефлекс снижены, а при средне тяжелой степени – у половины детей (50,0±1,4%). Физиологические рефлекс также с нарастанием степени тяжести ГИЭ быстро угасали, так, при тяжелой степени в 31,4±1,4% случаев, было достоверно выше по сравнению с легкой и среднетяжелой степенью (P<0,001; P<0,01) и у 40,0% детей вовсе не вызывались. При тяжелой степени ГИЭ у четверти больных с достоверно большей частотой выявлялись судороги (P<0,001).

В наших исследованиях у детей с ГИЭ при тяжелой степени в 40,0% случаев наблюдались псевдобульбарные нарушения в виде отсутствия сосательного и глотательного рефлексов, а также у 34,3% детей развились двигательные нарушения. При средне тяжелой ГИЭ двигательные нарушения наблюдались лишь в 5,6% случаев.

Определение уровня сознания у новорожденных с ГИЭ показало, что при легкой степени у 12,8% детей отмечалась гипервозбудимость, при средне тяжелой – у 1/5 части (22,2%), а при тяжелой ГИЭ – у 1/3 (31,4%). Вместе с тем, при тяжелой степени ГИЭ в 2,9±0,5% случаев у новорожденных выявлена летаргия и у 5,7% - кома, чего не наблюдалось среди детей 2-ой и 1-ой группы.

При обследовании новорожденных детей с ГИЭ обращали внимание на цвет кожных покровов. У новорожденных детей при тяжелой степени ГИЭ отмечалась бледность (40,0%), у трети детей - отмечалась субиктеричность (31,4%), у подавляющего большинства детей выявлялся пероральный цианоз (85,7%), дистальный цианоз (40,0%), что было достоверно выше, чем при легкой и среднетяжелой степени (P<0,001).

При исследовании состояния вегетативной нервной системы (табл.2). было выявлено: мраморность кожного покрова и акроцианоз, которые достоверно чаще (P<0,001) наблюдались при тяжелой степени ГИЭ, чем при легкой и среднетяжелой степени. Вегетативные нарушения со стороны сердца с нарастанием степени тяжести ГИЭ были достоверно более выражены, особенно при тяжелой степени, причем наличие и тахикардии и брадикардии у этих детей превышало таковое, чем в 1-й и во 2-й группе (P<0,001). Для детей с ГИЭ легкой и среднетяжелой степени было характерно преобладание детей с тахикардией, а при тяжелой степени чаще встречалась брадикардия, которая выявлялась более, чем у половины детей (54,2%), что свидетельствовало о наличии у них гиперпарасимпатикотонии и у 42,9% детей тахикардия.

Со стороны дыхательной системы во всех группах было отмечено преобладание детей с тахипноэ, число которых увеличивалось по мере увеличения степени тяжести. Так, у детей со среднетяжелой (30,6±1,3%) и тяжелой (45,7±1,4%) ГИЭ тахипноэ выявлялось достоверно чаще (P<0,001), чем у детей с легкой степенью (23,0±1,0%). Следует отметить, что наибольшее число детей, у которых выявлялось брадипноэ, наблюдалось среди новорожденных с тяжелой степенью ГИЭ, что в 7,1 раза больше, среди детей с легкой степенью ГИЭ и в 4,5 раза больше, чем у детей со средне тяжелой степенью.

**Таблица-2**

**Вегетативные нарушения и состояние кожных покровов у новорожденных детей с ГЭИ в зависимости от степени тяжести**

Клинические признаки	1 группа n –39, абс/%		2 группа n –36, абс/%		3 группа n –35, абс/%	
Цвет кожных покровов:						
розовый	14	35,9±1,2**	9	25,0±1,2	-	
бледный	3	7,7±0,7	3	8,3±0,8	14	40,0±1,4**^
субиктеричный	4	10,3±0,8	7	19,4±1,1**	11	31,4±1,4**^
пероральный цианоз	20	51,2±1,3	21	58,3±1,4**	30	85,7±1,3**^
дистальный цианоз	-	-	1	2,8±0,5	14	40,0±1,4^
мраморность	6	15,9±0,9	6	16,7±1,0	9	25,7±1,2**^
акроцианоз	3	7,7±0,7	5	13,9±1,0**	8	22,9±1,2**^
Тоны сердца:						
тахикардия	7	17,9±0,9	11	30,6±1,3**	15	42,9±1,4**^
брадикардия	2	5,1±0,6	4	11,1±0,9**	19	54,2±1,4**^
Дыхание:						
тахипноэ	9	23,0±1,0	11	30,6±1,3**	16	45,7±1,4**^
брадипноэ	2	5,1±0,6	3	8,3±0,8*	13	37,1±1,4**^
приступы апноэ	-		2	5,6±0,6	11	31,4±1,4^
Функциональные нарушения ЖКТ (сочетание):						
метеоризм	23	58,9±1,3	29	80,6±1,0**	31	88,6±0,9**^
рвота и срыгивания	14	35,9±1,2	18	50,0±1,4**	22	54,2±1,4**^
запор	3	7,7±0,7	5	13,9±1,0**	8	22,9±1,4**^
диарея	9	23,0±1,0	11	30,6±1,3**	16	45,7±1,4**
Нарушение терморегуляции	12	30,8±1,2	16	44,4±1,4**	24	68,6±1,3**^

Примечание: \* - достоверность данных между группами по сравнению с 1-ой группой (\* -  $P<0,01$ ; \*\* -  $P<0,001$ ); ^ - достоверность данных между 2 группой по сравнению с 3-ей группой (^ -  $P<0,001$ );

Приступы апноэ при тяжелой степени ГИЭ встречались у трети (31,4%) больных новорожденных, что было в 5,6 раза больше, чем у детей со средне-тяжелой формой. При легкой степени ГИЭ в наших наблюдениях апноэ у детей не встречалось.

Выявленные нами вегетативные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, в виде метеоризма, рвоты, срыгивания, запоров, диареи, также по мере увеличения степени тяжести ГИЭ нарастали. Так, наличие метеоризма у детей при среднетяжелой (80,6%) и тяжелой степени (88,6%) наблюдалось у подавляющего большинства новорожденных и, было достоверно больше, чем при легкой степени ГИЭ ( $P<0,001$ ). Рвота и срыгивание при среднетяжелой (50,0%) и тяжелой (54,2%) степени было более, чем у половины детей, а при легкой степени ГИЭ – более, чем у трети новорожденных (35,9%). Диспепсические расстройства в виде диареи и запоров также у детей со среднетяжелой и тяжелой степенью встречались с достоверно большей частотой, чем при легкой степени ( $P<0,001$ ).

Одним из важных показателей состояния ребенка является нарушение терморегуляции, которое при легкой степени отмечалось у трети больных детей (30,8%), при средне тяжелой у 44,4% и тяжелой у 68,6% и по мере увеличения степени тяжести ГЭИ количество этих детей достоверно увеличивалось ( $P<0,001$ ).

**Выводы:** Таким образом разновидность проявлений клинической картины ГЭИ со средне тяжелым и, особенно с тяжелым течением, вероятно, связана с динамикой морфологических изменений в тканях различных структур головного мозга. Следует отметить, что морфофункциональная незрелость ЦНС часто обуславливает однотипность и генерализованность клинических проявлений, независимо от степени, характера, глубины и распространенности внутримозговых повреждений, что затрудняет их диагностику.

**List of references**

- [1] Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. Москва: 2001.
- [2] Гулямова М.А., Ходжиметова Ш.Х., Турсунбаева Ф.Ф., Кобильжанова Ш. Перинатальные поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных при осложненном течении родов в зависимости от способа родоразрешения. Педиатрия (Узбекистан). 2021;(1):41–6.
- [3] Гулямова М.А., Ходжиметов Х.А., Абдурахманова М.А., Турсунбаева Ф.Ф., Кулмирзаева Д.Ш. Клинико-диагностические особенности перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей, родившихся от матерей с невынашиванием. Педиатрия (Узбекистан). 2020;(2):11–7.
- [4] Гулямова М.А., Ходжиметова Ш.Х., Турсунбаева Ф.Ф. Клинико-диагностические особенности перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных новорожденных детей. Педиатрия (Узбекистан). 2019;(3):44–9.
- [5] Девялтовская М.Г. Связи между уровнем развития психоневрологических функций и содержанием антител к нейроспецифическим белкам у детей с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга. Наука о жизни и здоровье. 2015;(1–2):18–23.
- [6] Клименко Т.М., Тарасова И.В., Касян С.Н. Перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы: современный взгляд на проблему. Вопросы практической педиатрии. 2013;8(4):40–5.
- [7] Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. Москва: МЕДпресс-информ; 2013.
- [8] Ходжиметова Ш.Х., Гулямова М.А., Турсунбаева Ф.Ф., Лутфуллаева С.А. Перинатальные поражения нервной системы новорожденных, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами. Педиатрия (Узбекистан). 2021;(1):34–40.
- [9] Ходжиметова Ш.Х., Гулямова М.А., Рахманкулова З.Ж., Кучкарова И. Клинико-диагностические особенности перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей с диабетической фетопатией. Педиатрия (Узбекистан). 2022;(3):130–7.
- [10] Ходжиметова Ш.Х., Гулямова М.А., Турсунбаева Ф.Ф., Тухтаева У.Д. Перинатальные поражения нервной системы новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией. Педиатрия (Узбекистан). 2020;(2):18–23.
- [11] Ходжамова Н.К., Рахманкулова З.Ж. Особенности клинического течения гипоксически-ишемических поражений ЦНС у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Медицинский журнал Узбекистана. 2017;(1):23–5.
- [12] Шабалов Н.П. Неонатология. Т. 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
- [13] Mosher A.A, Fiscella K, Wing D.A, Al-Hendy A. Prostaglandin E2 represses interleukin 1 beta-induced inflammatory mediator output from pregnant human myometrial cells through the EP2 and EP4 receptors. Biol Reprod. 2012;87(1):7, 1–10. doi:10.1095/biolreprod.112.100099
- [14] Pin T.W, Eldridge B, Galea M.P. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. Eur J Paediatr Neurol. 2009;13(3):224–34. doi:10.1016/j.ejpn.2008.05.001