

Клініко-лабораторні критерії ефективності раннього відновного лікування недоношених дітей із гіпоксичним ушкодженням центральної нервової системи

Ю.О. Кислова¹, О.В. Мазулов¹, Д.П. Сергета², О.Ю. Кондратюк²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

²Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня, м. Вінниця, Україна

Мета — оцінити ефективність комплексу ранніх профілактичних заходів із застосуванням нейропротекторної терапії (цитіколін) і стимулюючого масажу в недоношених дітей із гіпоксичним ушкодженням центральної нервової системи (ЦНС).

Пацієнти та методи. До групи дослідження увійшли 36 новонароджених дітей, які мали гестаційний вік менше 34 тижнів і гіпоксичне ушкодження ЦНС. Для лікування таких новонароджених використовувався препарат, спрямований передусім на нормалізацію функціонування клітинної мембрани нейронів, — цитіколін, а також ранній стимулюючий масаж. Ефективність раннього відновного лікування недоношених дітей оцінювали за рівнем психомоторного розвитку за шкалами тесту Бейлі в постконцептуальному віці 37 тижнів і при досягненні скоригованого віку 18 місяців і значенням у сироватці крові нейронспецифічної енолази (NSE) на 5–7-му добу життя та в динаміці, на 4-му тижні життя.

Результати. Встановлена медична ефективність раннього застосування нейропротекторної терапії в поєднанні з немедикаментозним впливом у недоношених дітей із гіпоксичним ушкодженням ЦНС, про що свідчить поліпшення неврологічної симптоматики, прискорення темпів психомоторного розвитку у скоригованому віці 18 місяців, зменшення рівня нейронспецифічної енолази як маркера деструкції нейронів.

Висновки. Введення до комплексу профілактичних заходів нейропротектору-цитіколіну, курсом 3 місяці водночас із проведенням раннього масажу (з 10-ї доби життя та/або досягнення недоношеними дітьми постконцептуального віку 32 тижні) сприяє поліпшенню показників неврологічного статусу.

Ключові слова: гіпоксичне ушкодження центральної нервової системи, недоношені діти, цитіколін, нейронспецифічна енолаза, тест Бейлі.

Вступ

Гіпоксичні ушкодження центральної нервової системи (ЦНС) у недоношених новонароджених та їх наслідки являють собою важливу медико-соціальну проблему, оскільки в подальшому вони приводять до різних за проявами і ступенем важкості неврологічних порушень: від легкої затримки психомоторного розвитку до розвитку інвалідності з дитинства, церебрального паралічу [3, 4, 5].

Незрілий організм недоношеної дитини, особливо нервова система, яка знаходиться в стадії бурхливого розвитку, наділена значною пластичністю, підвищеною толерантністю до гіпоксії, мінімізацією вогнища пошкодження за рахунок нейротрофічних факторів, тобто має ряд особливостей, що розцінюються як феномени самозахисту [2, 4, 7]. Однак паралельно ідуть процеси деградації гіпоксично змінених нейронів. Існуючі мета-аналізи та рандомізовані дослідження не дають чітких рекомендацій щодо профілактики та лікування даних станів у недоношених дітей.

Рання відновна терапія має бути направлена на збереження нейропластичності й посилення процесів репарації [1, 6, 8]. Надзвичайно висока пластичність незрілого мозку вступає в протистояння із процесами деструкції нейронів при важких гіпоксичних ушкодженнях, що диктує необхідність удосконалення терапії та реабілітації.

Мета роботи — оцінити ефективність комплексу ранніх профілактичних заходів із застосуванням нейропротекторної терапії (цитіколін) і стимулюючого масажу в недоношених дітей із гіпоксичним ушкодженням ЦНС.

Матеріали та методи дослідження

До групи дослідження увійшли 36 новонароджених дітей, які мали гестаційний вік менше 34 тижнів і знаходились на лікуванні у Вінницькому обласному неонатальному центрі (відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених та відділенні для недоношених дітей) із приводу гіпоксичного ушкодження ЦНС.

Для медикаментозного впливу в недоношених новонароджених із гіпоксичним ушкодженням ЦНС використовувався препарат, спрямований передусім на нормалізацію функціонування клітинної мембрани нейронів, — цитіколін, дозволений до застосування в новонароджених дітей (інструкція з медичного застосування та наказ МОЗ України від 19.04.2006 р. № 232, реєстраційне посвідчення № UA/4464/02/01).

Однак медикаментозне лікування не дає змоги проводити терапію з позиції цілісного організму. Тому у відновній терапії недоношених дітей із перинатальним гіпоксичним ушкодженням ЦНС, поряд із застосуванням лікарських препаратів, застосовувалися немедикаментозні методи впливу на декілька функціональних систем або на організм у цілому, а також ранній стимулюючий масаж.

Основну групу становили 20 недоношених дітей із тяжким і середньої тяжкості гіпоксичним ушкодженням головного мозку, яким призначили нейропротектор (цитіколін).

Групу порівняння склали 16 дітей із гіпоксичним ушкодженням головного мозку, аналогічної тяжкості за даними клініки та нейросонографії (НСГ), які отримували базову терапію.

Ефективність раннього відновного лікування недоношених дітей оцінювалася за рівнем психомоторного розвитку за шкалами тесту Бейлі в постконцептуальному віці 37 тижнів і при досягненні скоригованого віку 18 місяців і значенням у сироватці крові нейронспецифічної енолази (NSE) на 5–7-му добу життя та в динаміці, на 4-му тижні життя.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням програмного пакету «Microsoft Excel XP», методів варіаційної статистики. За допомогою методів параметричної статистики здійснювалася перевірка гіпотез щодо рівності генеральних середніх із використанням t-критерію Стьюдента; генеральних дисперсій — із використанням критерію Фішера з рівнем значущості, прийнятим у медицині (0,05).

Значення нейронспецифічної енолази (NSE) в сироватці крові недоношених дітей із гіпоксичним ушкодженням центральної нервової системи, M±m (нг/мл)

Група спостереження	Значення NSE	
	5–7-ма доба	28-ма доба
Основна група, n=20	18,0±4,2**	4,1±0,4*
Група порівняння, n=16	8,8±1,9	4,5±1,1

Примітки: * – достовірність різниці показників в межах групи, p<0,01; ** – достовірність різниці показників із групою порівняння, p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі стану здоров'я дітей основної групи встановлено, що в середньому діти були народжені в терміні гестації 29,7±0,63 тижня, з масою тіла 1472,3±75,7 г. За клінічними проявами гіпоксичного ушкодження головного мозку в дітей основної групи переважав синдром пригнічення (70,0%), у 20,0% дітей – синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, в 1 дитини – судоми. За даними НСГ, на 1-му тижні життя у 35,0% дітей встановлено перивентрикулярну гіперехогенність, у 45,0% дітей – ознаки набряку мозку, у 15,0% дітей – внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК), у тому числі у 10,0% розвивалася вентрикуломегалія, у 5,0% – кістозна перивентрикулярна неоднорідність.

У дітей групи порівняння термін гестації в середньому становив 29,7±0,56 тижня (p>0,05), а маса тіла при народженні – 1321,8±81,9 г (p>0,05). Серед клінічних проявів гіпоксичного ушкодження ЦНС були: синдром пригнічення – у 55,4%, синдром м'язової дистонії – у 27,8%, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості – у 16,8%. Нейровізуалізація на 1-му тижні дала змогу виявити в дітей групи порівняння ознаки набряку мозку (62,5%), ВШК (25,0%, зокрема, I ст. – у 6,25%, II ст. – у 12,5%, III ст. – у 6,25%), перивентрикулярну гіперехогенність – у 12,5%.

Таким чином, за антропометричними показниками і даними клініко-інструментального дослідження групи були порівнюваними.

Показники нейронспецифічної енолази (NSE) в перші доби життя та на 4-му тижні наведено в таблиці 1.

З аналізу значення NSE в сироватці крові недоношених дітей на 5–7-му добу життя встановлено, що показники були вищими в дітей основної групи та в 2 рази перевищували значення дітей групи порівняння (18,0±4,2 нг/мл, p<0,05). На 4-му тижні життя показник NSE зменшився в дітей обох груп. Так, у дітей основної групи значення NSE зменшилось в 4,4 рази порівняно зі значенням на 5–7-му добу життя (4,1±0,45 нг/мл, p<0,01), хоча достовірно не відрізнялося від показника NSE дітей групи порівняння. У дітей групи порів-

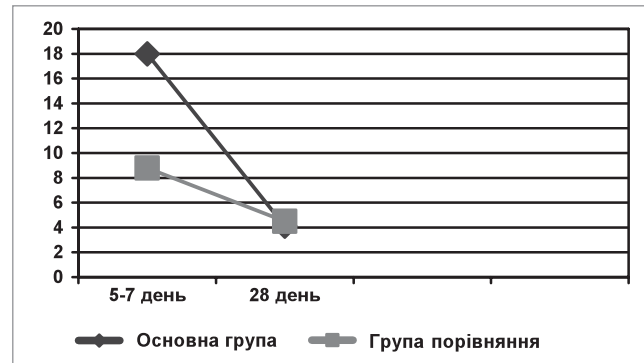


Рис. Показники NSE (нг/мл) у недоношених новонароджених значення NSE зменшилось у 2 рази і становило 4,5±1,1 нг/мл (рис.).

Під час аналізу показників когнітивного розвитку в постконцептуальному віці 37 тижнів виявлено, що 90% дітей основної групи мали затримку когнітивного розвитку (КР), причому 70,0% дітей значно відставали в когнітивному розвитку (КР), у 10,0% дітей КР відповідав віку. Аналогічними були показники КР у дітей групи порівняння: у 93,7% дітей затримка становлення когнітивної функції, у тому числі у 56,2% дітей індекс когнітивного розвитку (ІКР) <69 і лише в 1 дитини КР відповідав постконцептуальному віку 37 тижнів.

За показниками моторного розвитку виявлено затримку моторики у 100,0% дітей основної групи. Значне відставання у показниках моторного розвитку (МР) діагностовано у 85,0% недоношених дітей цієї групи. У групі порівняння лише в 1 дитини МР відповідав віку, у 25,0% дітей мала місце затримка становлення моторних навиків, у 68,7% – значне відставання МР (табл. 2).

Через 3 тижні після початку комплексу відновного лікування у 80,0% дітей основної групи відмічено позитивну динаміку в показниках МР: поліпшився контроль голови, рухи китиць рук, позитивна тенденція в нормалізації м'язового тону, збільшився об'єм спонтанної рухової активності. Більш виразний прогрес спостері-

Показники індексів когнітивного та моторного розвитку недоношених дітей у постконцептуальному віці 37 тижнів, абс. %

Група	Показник індексів когнітивного та моторного розвитку							
	індекс когнітивного розвитку				індекс моторного розвитку			
	115 і більше	85–114	70–84	69 і нижче	115 і більше	85–114	70–84	69 і нижче
Основна група, n=20	0	2 (10,0)	4 (20,0)	14 (70,0)	0	0	3 (15,0)	17 (85,0)
Група порівняння, n=16	0	1 (6,3)	6 (37,5)	9 (56,2)	0	1 (6,3)	4 (25,0)	11 (68,7)

Примітка: * – достовірна різниця показників із групою порівняння (p<0,05).

Показники індексів когнітивного та моторного розвитку недоношених дітей у скоригованому віці 18 місяців, абс. %

Група	Показники індексів когнітивного та моторного розвитку							
	ІКР				ІМР			
	115 і більше	85–114	70–84	69 і нижче	115 і більше	85–114	70–84	69 і нижче
Основна група, n=20	0	12 (60,0)	3 (15,0)*	5 (25,0)	0	11 (55,0)	1 (5,0)*	7 (35,0)
Група порівняння, n=16	0	6 (37,5)	8 (50,0)	2 (12,5)	0	6 (37,5)	6 (37,5)	4 (25,0)

Примітка: * – достовірна різниця показників з групою порівняння ($p < 0,05$).

гався з боку когнітивної сфери: діти ставали більш комунікабельні, емоційними, з'явилась реакція на голос, поліпшилась концентрація уваги, зорове зосередження на обличчях, іграшках, діти почали вокалізувати 2–3 різні звуки.

Дослідження показників когнітивного розвитку у скоригованому віці 18 місяців показало, що в основній групі переважали діти з нормальними значеннями ІКР, що в 1,6 разу більше, ніж у дітей групи порівняння (60,0 проти 37,5%, $p > 0,05$). Затримку КР діагностовано в 15,0% дітей основної групи проти 50,0% дітей групи порівняння ($p < 0,05$). Значне відставання у розвитку мало місце у 25,0% дітей основної групи.

Отримані стандартні оцінки за тестом Бейлі в скоригованому віці 18 місяців вказали на позитивну динаміку МР дітей основної групи. Так, діти основної групи в 1,5 разу частіше порівняно з групою порівняння мали нормальні значення ІМР (55,0%) та значно рідше – затримку МР (5,0% проти 37,5% дітей групи порівняння, $p < 0,05$), (табл. 3).

За результатами оцінки стану здоров'я недоношених дітей основної групи у скоригованому віці 18 місяців встановлено: кожна друга дитина була здоровою (60,0%), 15% дітей мали затримку КР і МР, в 20,0% дітей відмічалось ДЦП, в 1 дитини – прогресуюча гідроцефалія.

Дослідження стану здоров'я дітей групи порівняння в скоригованому віці 18 місяців дало змогу діагностувати у 2 (12,5%) дітей ДЦП, у 8 (50,0%) – затримку когнітивного та моторного розвитку, а 6 (37,5%) дітей були здоровими.

Перспективи подальших досліджень полягають у динамічному спостереженні за недоношеними дітьми з гіпоксичним ушкодженням ЦНС.

Висновки

Доповнення комплексу профілактичних заходів несприятливих наслідків у недоношених дітей із гіпоксичним ушкодженням ЦНС призначенням нейропротектору – цитіколіну, курсом 3 місяці водночас із проведенням раннього масажу (з 10-ї доби життя та/або досягнення недоношеними дітьми постконцептуального віку 32 тижні) сприяє поліпшенню показників неврологічного статусу.

Значення NSE в недоношених дітей із гіпоксичним ушкодженням ЦНС після проведення профілактичних заходів зменшується в 4,4 разу, що свідчить про стабілізацію гемодинаміки і зниження деструкції нейронів.

Своєчасне відновне лікування дає змогу оптимізувати темпи психомоторного розвитку (відповідність КР, МР до віку – 55,0% і 60,0%) та зменшити частоту несприятливих віддалених наслідків (60,0% здорових дітей) у скоригованому віці 18 місяців.

ЛІТЕРАТУРА

1. Островая Т.В. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины / Т.В. Островая, В.И. Черный // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 2 (9). — С. 48–52.
2. Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных / В.П. Чехонин, С.В. Лебедев, Д.В. Блинов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 50–61.
3. Проблемы ранней диагностики и профилактики отдаленных последствий перинатального поражения центральной нервной системы / Е.А. Бочарова, Н.Г. Корытова, Л.В. Труфанова и др. // Рос. педиатрический журнал. — 2003. — № 3. — С. 52–54.
4. Яцык Г.В. Выживание и ранняя реабилитация детей / Г.В. Яцык, Е.П. Бомбардинова, О.В. Тресорукова // Лечащий врач. — 2007. — № 7. — С. 35–38.
5. Distefano G. Actualities on molecular pathogenesis and repairing processes of cerebral damage in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy / G. Distefano, A.D. Pratico // Italian Journal of Pediatrics. — 2010. — № 36. — P. 387–398.
6. Msall M.E. The Limits of Viability and the Uncertainty of Neuroprotection: Challenges in Optimizing Outcomes in Extreme Prematurity / M.E. Msall // Pediatrics. — 2007. — Vol. 119, № 1. — P. 158–160.
7. Neuron-Specific Enolase and S100B in Cerebrospinal Fluid After Severe Traumatic Brain Injury in Infants and Children / R.P. Berger, M.C. Pierce, St.R. Wisniewski et al. // Pediatrics. — 2002. — № 109 (2). — P. 331–338.
8. Reported Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Data From a Large National Data / R.H. Clark [et al.] // Pediatrics. — 2006. — № 117. — P. 1979–1987.

Клинико-лабораторные критерии эффективности раннего восстановительного лечения недоношенных детей с гипоксическим повреждением центральной нервной системы

Ю.А. Кислова¹, А.В. Мазулов¹, Д.П. Сергета², Е.Ю. Кондратюк²

¹Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, г. Винница, Украина

²Винницкая областная детская клиническая больница, г. Винница, Украина

Цель — оценить эффективность комплекса ранних профилактических мероприятий с применением нейропротекторной терапии (цитиколин) и стимулирующего массажа у недоношенных детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы (ЦНС).

Пациенты и методы. В группу исследования вошли 36 новорожденных детей, которые имели гестационный возраст менее 34 недели и гипоксическое поражение ЦНС. Для лечения таких новорожденных применялся препарат, направленный прежде всего на нормализацию функционирования клеточной мембраны нейронов, — цитиколин, а также ранний стимулирующий массаж. Эффективность раннего восстановительного лечения недоношенных детей оценивалась по уровню психомоторного развития по шкалам теста Бейли в постконцептуальном возрасте 37 недель и при достижении скорректированного возраста 18 месяцев и значением в сыворотке крови нейронспецифической эналазы (NSE) на 5–7-е сутки жизни и в динамике, на 4-ю неделю жизни.

Результаты. Установлена медицинская эффективность раннего применения нейропротекторной терапии в сочетании с немедикаментозным влиянием у недоношенных детей с гипоксическим повреждением ЦНС, о чем свидетельствует улучшение неврологической симптоматики, прирост темпов психомоторного развития в скоррегированном возрасте 18 месяцев, снижение уровня нейронспецифической эналазы, как маркера деструкции нейронов.

Выводы. Введение в комплекс профилактических мероприятий нейропротектора — цитиколина, курсом 3 месяца одновременно из проведением раннего массажа (с 10-х суток жизни и/или достижения недоношенными детьми постконцептуального возраста 32 недели) способствует улучшению показателей неврологического статуса.

Ключевые слова: гипоксическое повреждение центральной нервной системы, недоношенные дети, цитиколин, нейронспецифична эналаза, тест Бейли.

Clinical and laboratory criteria for the efficiency of early rehabilitation treatment in preterm infants with hypoxic damage of the central nervous system

Y.A. Kislova¹, A.V. Mazulov¹, D.P. Sergeta², E.Yu. Kondratyuk²

¹ M.I. Pirogov Vinnitsya National Medical University, Vinnitsya, Ukraine

² Vinnitsya Regional Children's Clinical Hospital, Vinnitsya, Ukraine

Objective — to evaluate the effectiveness of the complex of early preventive measures with the use of neuroprotective therapy (citicoline) and stimulating massage in preterm infants with hypoxic damage of the central nervous system (CNS).

Patients and methods. In the study group were included 36 infants with gestational age less than 34 weeks with the presence of hypoxic damage of the CNS. For the treatment of these infants was used preparation citicoline, designed primarily to normalize the functioning of the cell membrane of neurons and also early stimulating massage. The effectiveness of early rehabilitation treatment in preterm infants was evaluated by the level of psychomotor development by Bailey test scales in the post-conceptual age of 37 weeks and up to the age of 18 months and with the value of neuron specific enolase (NSE) in the blood serum on 5-7th day of life and in the dynamics of the 4th week of life.

Results. Established medical efficacy of early application of neuroprotective therapy in combination with not medical influence in preterm infants with hypoxic damage of the CNS as evidenced by the improvement of neurological symptoms, an increase in the rate of psychomotor development in the corrected age of 18 months, the decline in the level of neuron specific enolase as a marker of neuronal destruction.

Conclusions. Introduction of neuroprotectant — citicoline to the complex of preventive measures by the course of 3 months additionally with conducting of early massages (from the 10th day of life and / or up to post-conceptual age of 32 weeks in preterm infants) promotes improvement of the rate of neurological status.

Key words: hypoxic damage of the central nervous system, premature infants, citicoline, neyronspetsifichna enolase, Bailey test.

Сведения об авторах:

Кислова Юлия Алексеевна — канд. мед. н., ассистент кафедры педиатрии №1 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Мазулов Александр Васильевич — ассистент кафедры педиатрии №1 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Сергета Дина Петровна — ассистент каф. педиатрии №2 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова; зав. педиатрического отделения для недоношенных детей Винницкой областной детской клинической больницы. Адрес: г. Винница, Хмельницкое шоссе, 108; тел. 0432-502007

Кондратюк О.Ю. — врач Винницкой областной детской клинической больницы. Адрес: г. Винница, Хмельницкое шоссе, 108; тел. 0432-502007.

Статья поступила в редакцию 17.04.2013 г.