

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

УДК: 616–07:616.152.21:616.8:616–053.32:616-084

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РАНЬОГО ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ З ГІПОКСИЧНИМ УШКОДЖЕННЯМ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова¹

Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня²

Резюме: Встановлена медична ефективність раннього застосування нейропротекторної терапії в поєднанні з немедикаментозним впливом у недоношених дітей з гіпоксичним ушкодженням центральної нервової системи, про що свідчить покращення неврологічної симптоматики, приріст темпів психомоторного розвитку у скоригованому віці 18 місяців, зменшення рівня нейронспецифічної енолази, як маркера деструкції нейронів.

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

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАННЕГО ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Ю.А. Кислова, А.В. Мазулов, Д.П. Сергета, Е.Ю. Кондратюк

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

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

CLINICAL-LABORATORY CRITERIA EFFECTIVE EARLY REHABILITATIVE TREATMENT OF PRETERM INFANTS WITH HYPOXIC DAMAGE OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Iu.A. Kyslova, A.V. Mazulov, D.P. Sergeta, E.Y. Kondratyuk

Summary: Medically effective early use of neuroprotective therapy in combination with non influence in preterm infants with hypoxic damage to the central nervous system, as evidenced by the improvement of neurological symptoms, the rate of increase in the improvement of psychomotor development at 18 months, reducing neuron-specific enolase as a marker of neuronal destruction.

Key words: hypoxic damage of central nervous system, preterm infants, citicoline, neuron-specific enolase, Bayley Scales of Infant Development-Second Edition.

Вступ

Гіпоксичні ушкодження центральної нервової системи (ЦНС) у недоношених новонароджених та їх наслідки являють собою важливу медико-соціальну проблему, оскільки в подальшому вони призводять до різних по проявам та ступені важкості неврологічних порушень: від легкої затримки психомоторного розвитку до розвитку інвалідності з дитинства, церебрального паралічу [2,4,5].

Незрілий організм недоношеної дитини, особливо нервова система, що знаходиться в стадії бурхливого розвитку, наділена значною пластичністю, підвищеною толерантністю до гіпоксії, мінімізацією вогнища пошкодження за рахунок нейротрофічних факторів, тобто володіють рядом особливостей, що розцінюються як феномени самозахисту [2,3,8].

Однак паралельно ідуть процеси деградації гіпоксично змінених нейронів. Існуючі мета-аналізи та рандомізовані дослідження не дають чітких рекомендацій щодо профілактики та лікування даних станів в недоношених дітей.

Рання відновна терапія повинна бути направлена на збереження нейропластичності і посилення процесів репарації [1,6,7]. Надзвичайно висока пластичність незрілого мозку вступає в протистояння з процесами деструкції нейронів при важких гіпоксичних ушкодженнях, що диктує необхідність удосконалення терапії та реабілітації.

Метою нашого дослідження було оцінити ефективність комплексу ранніх профілактичних заходів із застосуванням нейропротекторної терапії (цитіколін) та стимулюючого масажу у недоношених дітей з гіпоксичним ушкодженням ЦНС.

Матеріал і методи дослідження

В групу дослідження були включені 36 новонароджені дитини, які мали гестаційний вік менше 34 тижнів та знаходились на лікуванні у Вінницькому обласному неонатальному центрі (відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених та відділенні для недоношених дітей) з приводу гіпоксичного ушкодження ЦНС.

Для медикаментозного впливу у недоношених новонароджених з гіпоксичним ушкодженням ЦНС ми використовували препарат, дії якого спрямовані перш за все на нормалізацію функціонування клітинної мембрани нейронів. Цим вимогам відповідає препарат цитіколіну, який дозволений до застосування у 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 дозволяє здійснювати терапію з позиції цілісного організму. Тому у відновній терапії недоношених дітей з перинатальним гіпоксичним ушкодженням ЦНС, поряд із застосуванням лікарських препаратів нами були

застосовані немедикаментозним методам впливу, які проявляють свою дію на декілька функціональних систем або на організм в цілому, ранній стимулюючий масаж.

Основну групу склали 20 недоношених дітей з тяжким та середньої тяжкості гіпоксичним ушкодженням головного мозку, яким було призначено нейропротектор (цитіколін).

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

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 та значенням в сироватці крові нейронспецифічної енолази (NSE) на 5-7 добу життя та в динаміці, на 4 тижні життя.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програмного пакету «Microsoft Excel XP», застосовуючи методи варіаційної статистики. За допомогою методів параметричної статистики здійснювали: перевірку гіпотез щодо рівності генеральних середніх з використанням t-критерію Стьюдента; генеральних дисперсій – із використанням критерію Фішера з рівнем значимості, прийнятим у медицині (0,05).

Результати досліджень та їх обговорення

Аналізуючи стан здоров'я дітей основної групи ми встановили, що в середньому діти були народжені в терміні гестації – $29,7 \pm 0,63$ тижнів, з масою тіла – $1472,3 \pm 75,7$ г. За клінічними проявами гіпоксичного ушкодження головного мозку у дітей основної групи переважав синдром пригнічення (70,0 %), у 20,0 % дітей було діагностовано синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості та у 1 дитини мали місце судоми. За даними НСГ на 1 тижні життя у 35,0 % дітей встановлено перивентрикулярну гіперехогенність, у 45,0 % дітей - ознаки набряку мозку, у 15,0 % дітей візуалізувались

внутрішньошлуночкові крововиливи, в тому числі у 10,0 % - з розвитком вендрикуломегалії та у 5,0 % дітей – кістозна перивентрикулярна неоднорідність.

У дітей групи порівняння, термін гестації в середньому складав $29,7 \pm 0,56$ тижнів ($p > 0,05$), а маса тіла при народженні була $1321,8 \pm 81,9$ г ($p > 0,05$). Серед клінічних виявів гіпоксичного ушкодження ЦНС було діагностовано: у 55,4 % - синдром пригнічення, у 27,8 % - синдром м'язевої дистонії та у 16,8 % дітей синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості. Нейровізуалізація на 1 тижні дозволила виявити у дітей групи порівняння у 62,5 % - ознаки набряку мозку, у 25,0 % дітей внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК I ст. у 6,25 % дітей, ВШК II ст. у 12,5 % та у 6,25 % - ВШК III ст.), у 12,5% - перивентрикулярну гіперехогенність.

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

Показники нейронспецифічної енолази (NSE) в перші доби життя та на 4 тижні наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Значення нейронспецифічної енолази (NSE) в сироватці крові недоношених дітей з гіпоксичним ушкодженням ЦНС, $M \pm m$ (нг/мл)

Групи спостереження	Значення NSE	
	5-7 доба	28 доба
Основна група, n=20	$18,0 \pm 4,2^{**}$	$4,1 \pm 0,4^*$
Група порівняння, n=16	$8,8 \pm 1,9$	$4,5 \pm 1,1$

Примітки: * - достовірність різниці показників в межах групи, $p < 0,01$;

** - достовірність різниці показників з групою порівняння, $p < 0,05$.

Аналіз значення NSE в сироватці крові недоношених дітей на 5-7 добу життя встановив, що показники були вищими у дітей основної групи та в 2 рази перевищували значення дітей групи порівняння ($18,0 \pm 4,2$ нг/мл, $p < 0,05$). На 4 тижні життя відбулося зменшення показника NSE у дітей обох груп. Так, у дітей основної групи значення NSE зменшилось в 4,4 рази у порівнянні з значенням на 5-7 добу життя ($4,1 \pm 0,45$ нг/мл, $p < 0,01$), хоча достовірно не відрізняється від показника NSE дітей групи порівняння. У дітей групи порівняння значення NSE зменшилось у 2 рази і складає – $4,5 \pm 1,1$ нг/мл (рис. 1).

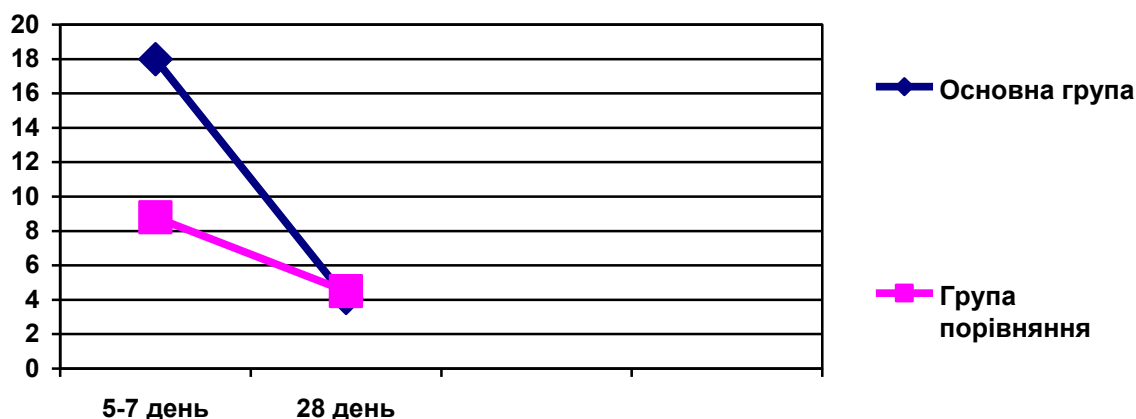


Рис. 1. Показники NSE (нг/мл) у недоношених новонароджених

Аналіз показників когнітивного розвитку в постконцептуальному віці 37 тижнів встановив, що 90,0 % дітей основної групи мали затримку когнітивного розвитку (КР), причому у 70,0 % дітей було діагностовано значне відставання когнітивної сфери та у 10,0 % дітей КР відповідав віку. Аналогічними були показники КР у дітей групи порівняння: у 93,7 % дітей затримка становлення когнітивної функції, в тому числі у 56,2 % дітей індекс когнітивного розвитку (ІКР) < 69 і лише у 1 дитини КР відповідав постконцептуальному віку 37 тижнів.

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

Таблиця 2

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

Групи спостере ження	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	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 з групою порівняння ($p < 0,05$).

Через 3 тижні після початку комплексу відновного лікування у 80,0 % дітей основної групи ми відмітили позитивну динаміку у показниках моторного розвитку: покращився контроль голови, рухи китиць рук, позитивна тенденція у нормалізації м'язевого тону, збільшився об'єм спонтанної рухової активності. Більш виразний прогрес спостерігався зі сторони когнітивної сфери: діти ставали більш комунікабельні,

емоційні, з'явилась реакція на голос, покращилась концентрація уваги, зорове зосередження на обличчях, іграшках, діти почали вокалізувати 2-3 різних звуки.

Дослідження показників когнітивного розвитку у скоригованому віці 18 місяців показало, що у основній групі переважають діти з нормальними значеннями ІКР, що в 1,6 рази більше ніж у дітей групи порівняння (60,0 проти 37,5 %, $p>0,05$). Затримку КР діагностовано у 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 вказують на позитивну динаміку моторного розвитку у дітей основної групи. Так, в 1,5 рази частіше в співставленні з групою порівняння, діти основної групи мали нормальні значення ІМР (55,0 %) та у меншій кількості дітей цієї групи було діагностовано затримку МР (5,0 проти 37,5 % дітей групи порівняння, $p<0,05$) (табл. 3).

Таблиця 3

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

Групи спостереження	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 ($p < 0,05$).

За результатами оцінки стану здоров'я недоношених дітей основної групи у скоригованому віці 18 місяців ми встановили: кожна друга дитина була здоровою (60,0 %), 15 % дітей мали затримку когнітивного та моторного розвитку, у 20,0 % дітей – ДЦП та у 1 дитини - прогресуюча гідроцефалія.

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

Перспективи подальших досліджень ми вбачаємо в подальшому динамічному спостереженні за недоношеними дітьми з гіпоксичним ушкодженням ЦНС.

Висновки

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

Значення NSE у недоношених дітей з гіпоксичним ушкодженням ЦНС після проведення профілактичних заходів зменшується в 4,4 рази, що свідчить про стабілізацію гемодинаміки та зниження деструкції нейронів.

Своєчасне відновне лікування дозволяє оптимізувати темпи психомоторного розвитку (відповідність когнітивного, моторного розвитку віку – 55,0 та 60,0 % відповідно) 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. Черний // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 2 (9). – С. 48–52.
2. Яцык Г. В. Выхаживание и ранняя реабилитация детей / Г. В. Яцык, Е. П. Бомбардинова, О. В. Тресорукова // Лечащий врач. – 2007. – № 7. – С. 35–38.
3. 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.
4. Проблемы ранней диагностики и профилактики отдаленных последствий перинатального поражения центральной нервной системы / Е. А. Бочарова, Н. Г. Корытова, Л. В. Труфанова [и др.] // Российский педиатрический журнал – 2003. – № 3. – С. 52–54.
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. 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.
8. 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.