

УДК:616.831-008.618.3-06..612.76]-053.31

**Г.А. Павлишин,
А.О. Сковронська,
В.В. Стеценко, Г.І. Недошитко**

Тернопільський державний медичний
університет ім. І.Я.Горбачевського
(м.Тернопіль, Україна)
КУТОР «Тернопільська обласна дитяча
клінічна лікарня»
(м.Тернопіль, Україна)

КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ СПІВСТАВЛЕННЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Ключові слова: гіпоксично-ішемічне ураження нервової системи, новонароджені, електроенцефалографія, викликані зорові та слухові потенціали, енергетичний обмін.

Резюме. В статті представлені методи ранньої діагностики перинатальних гіпоксичних уражень нервової системи у новонароджених на підставі оцінки результатів нейрофункціонального дослідження (запис електроенцефалограми, аналіз викликаних зорових та слухових потенціалів) в поєднанні з визначенням показників енергетичного обміну організму (рівень активності лактатдегідрогенази і сукцинатдегідрогенази у лімфоцитах). Застосування такого комплексного методу діагностики дозволяє своєчасно визначити глибину церебральних ушкоджень та удосконалювати принципи лікування та реабілітації дітей із гіпоксично-ішемічними ураженнями ЦНС.

Вступ

Одним з актуальних питань неонатології залишається діагностика важкості гіпоксичного ураження головного мозку новонародженого. Швидка динаміка неврологічних симптомів, відсутність «топічного» відзеркалення ушкоджень суттєво ускладнюють це завдання [1, 5]. Використання комплексу сучасних методів обстеження новонародженого дозволяє поліпшити ранню діагностику гіпоксичних уражень ЦНС у немовлят, однак, не дає чіткості глибини патологічних змін. Саме тому ведуться пошуки нових діагностичних напрямків для вирішення поставленого завдання [2, 4].

Основними біохімічними механізмами ушкодження головного мозку під час ішемії є: накопичення лактату, внутрішньоклітинний та позаклітинний ацидоз, результатом якого стає зниження продукції АТФ, що призводить до енергодефіциту клітини, тканин та всього організму. Вивчення активності цих ферментних систем дозволить оцінити вираженість енергодефіциту при різних ступенях важкості гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС (ГІУ ЦНС). Найбільш інформативним є визначення рівня сукцинатдегідрогенази та лактатдегідрогенази, оскільки ці ферменти є ключовими в процесах аеробного та анаеробного гліколізу, і зниження їх активності є маркером загальної мітохондріальної дисфункції [3, 6, 7].

© Г.А. Павлишин, А.О. Сковронська, В.В. Стеценко, Г.І. Недошитко

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Удосконалити ранню діагностику гіпоксично-ішемічних уражень нервової системи у новонароджених різного ступеня тяжкості на підставі аналізу клініко-анамнестичних особливостей, результатів нейро-функціональних методів дослідження та активності внутрішньоклітинних ферментів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилось 78 новонароджених з проявами гіпоксично-ішемічного ураження нервової системи та 31 здорових немовлят, які склали контрольну групу для порівняльної оцінки досліджуваних параметрів. Середній вік дітей складав $3,46 \pm 0,3$ днів. Усіх новонароджених із діагнозом гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС було розподілено на 3 групи залежно від важкості ураження нервової системи (за шкалою Н. Sarnat, М. Sarnat, 1976). Першу групу склали 19 дітей із легким ураженням нервової системи, другу – 42 із середньо-тяжким ураженням нервової системи та третю – 17 новонароджених із тяжким ураженням нервової системи. Стан здоров'я пацієнтів оцінювали за загальноприйнятою методикою клінічного обстеження, вивчалися особливості ранньої неонатальної адаптації. Комплекс додаткових та клінічних методів обстеження відповідав

наказу МОЗ України № 312 від 8.06.2007 р. Для вивчення стану енергетичного обміну в організмі проводилось визначення рівня активності внутрішньоклітинних ферментів – СДГ, ЛДГ у лімфоцитах периферичної крові за методикою А.Г. Everson Pearse (1957) в модифікації Нарцисова Р.П. (1986).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів «EXCELL FOR WINDOWS» та «STATISTICA 7.0. FOR WINDOWS». Для характеристики груп ознаки з розподілом, відмінним від нормального, визначали медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль). Для порівняння двох виборок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні та T-критерія Уїлкінсона. Для визначення діагностичної цінності обстеження було застосовано метод, що базується на узагальненій формулі Байеса.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених новонароджених із ураженням нервової системи практично однакова питома вага хлопчиків (57,7±5,7)% та дівчаток (42,3±5,6)% F=3,26, p>0,05. Однак, в групах дітей з середньо-важкими та важкими ураженням нервової системи переважає чоловіча стать, (66,7±7,4)% F=9,73, p<0,01 та (76,5±10,6)% F=10,60, p<0,01 відповідно, що, очевидно, пов'язано генетично зумовленою зниженою резистентністю саме хлопчиків.

У переважній більшості немовлят спостерігалися несприятливі чинники в анте- та інтра-

натальному періодах, найчастішими серед яких були загроза переривання вагітності (30,8±5,3)%, інфекції групи TORCH (32,1±5,3)%, дисфункція плаценти (30,8±5,3)%, багатоводдя, маловоддя (26,9±5,1)%, гестози (20,5±4,6)%, що вимагає певного скерування профілактичної роботи акушер-гінекологічної служби щодо оздоровлення вагітних жінок. Особливо тяжкі ураження нервової системи у новонароджених спричинюються поєднаним впливом гострої та хронічної гіпоксії, зумовлюючи виснаження компенсаторно-приспосовувальних реакцій з формуванням тяжкого ушкодження ЦНС. Так, у групі новонароджених із важким ураженням нервової системи поєднання факторів ризику антенатального та інтранатального періодів мало місце у (52,9±12,5)% жінок (рис.1).

Погіршення стану новонароджених найчастіше відбувалися в перші 2 доби життя за рахунок неврологічної симптоматики та дихальних розладів. Домінуючими неврологічними синдромами у цей період стали синдром пригнічення та судомний у випадках середньо-важких ((30,9±7,2)% та (21,4±6,4)%, p<0,05, відповідно) та важких уражень нервової системи ((29,4±11,4)% та (64,7±11,9)%, p<0,05, відповідно).

Впродовж першого тижня життя відбувається трансформація виявлених неврологічних синдромів, яка свідчить на користь прогресивного перебігу гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку та продовження каскаду патологічних реакцій навіть після припинення дії несприятливого чинника (рис.2).

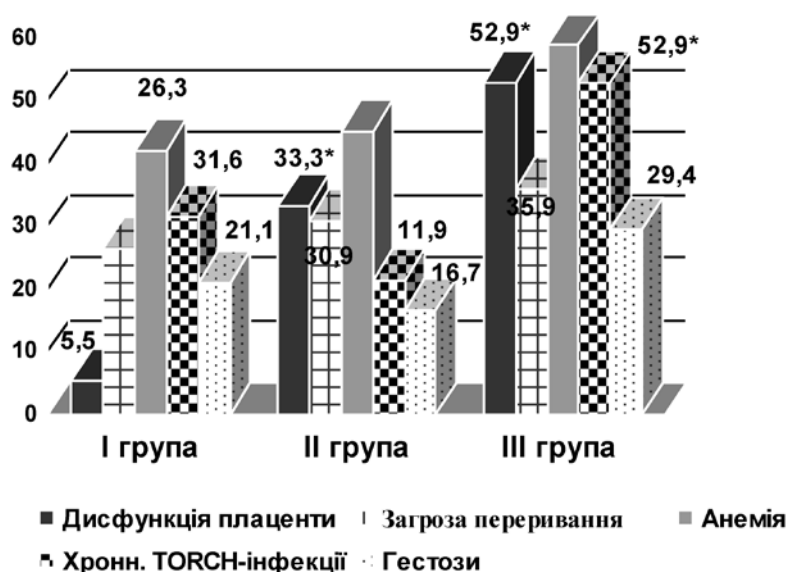


Рис. 1. Прогностично значимі несприятливі фактори ризику у спостережуваних групах

Примітка: * – статистично значуща різниця з I групою, p<0,05,
– статистично значуща різниця з II-III групою, p<0,05.

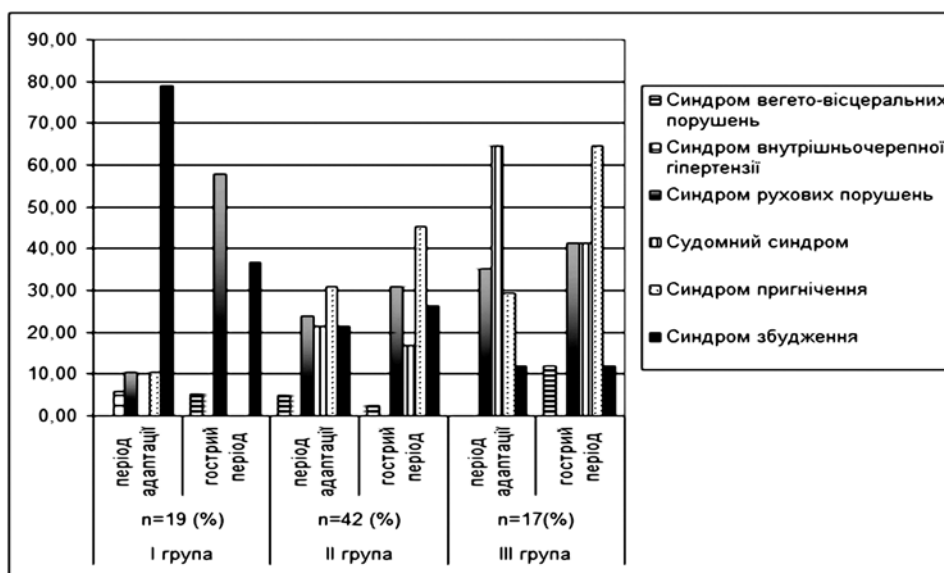


Рис. 2. Порівняння частоти окремих неврологічних синдромів раннього адаптаційного та гострого періоду

Нейрофізіологічне обстеження новонароджених, зокрема проведення доплерографії судин головного мозку, виявило дисоціацію гемодинамічних розладів з боку обстежуваних судин. Слід зазначити, що у новонароджених із важким ураженням нервової системи домінували розлади кровопостачання за вазодилатаційним типом, які розцінювалися як прояв декомпенсації з боку ауторегуляції судинного тону. У дітей із легким та середньо-важким ураженням – зміни гемодинаміки відбувалися за типом вазоконстрикції, що, можливо є компенсаторною реакцією у відповідь на ішемію (табл.1).

Основними патологічними патернами біопотенціалів головного мозку стали зниження амплітуди та реактивності ЕЕГ, частота та вираженість яких

збільшуються при тяжкості ураження нервової системи. Це обумовлено первинним пошкодженням кори головного мозку, як найбільш чутливого до гіпоксії органу. Пошкодження кори викликає іритацію серединних структур, порушуючи баланс синхронізуючих та десинхронізуючих впливів, та зумовлює зростання частоти патерну епілептиформної активності у новонароджених із важким ураженням нервової системи. Виявлення вищеведених симптомів у новонароджених з легким та середньо-важким ураженням ЦНС вимагає більш ретельного їх обстеження та призначення ранньої відновної терапії, оскільки свідчить про невідповідність реального впливу пошкоджуючого фактору на головний мозок наявній клінічній картині (рис.3).

Таблиця 1

Характер зв'язку між ступенем ураження нервової системи і частотою визначення різних патернів мозкового кровотоку у спостережуваних новонароджених

Патерни мозкового кровотоку	Кількість новонароджених, які мають відповідні паттерни мозкового кровотоку (абс.)			Статистичні показники
	I група n=19	II група n=42	III група n=17	
<i>Передня мозкова артерія справа</i>				
Нормальний кровотік	7	13	4	K=0,49115 $\chi^2=75,26$ df=12 p<0,001
Вазодилатація	2	10	9	
Вазоконстрикція	10	19	4	
<i>Передня мозкова артерія зліва</i>				
Нормальний кровотік	5	12	5	K=0,552371 $\chi^2=96,42$ df=12 p<0,001
Вазодилатація	7	8	11	
Вазоконстрикція	7	22	1	
<i>Базиллярна артерія</i>				
Нормальний кровотік	4	10	4	K=0,805682 $\chi^2=202,53$ df=12 p<0,001
Вазодилатація	2	4	11	
Вазоконстрикція	13	28	2	

Примітки: K – поліхоричний показник зв'язку ; χ^2 - критерій Пірсона для оцінки статистичної значущості K; df – кількість ступенів волі; p – рівень статистичної значущості.

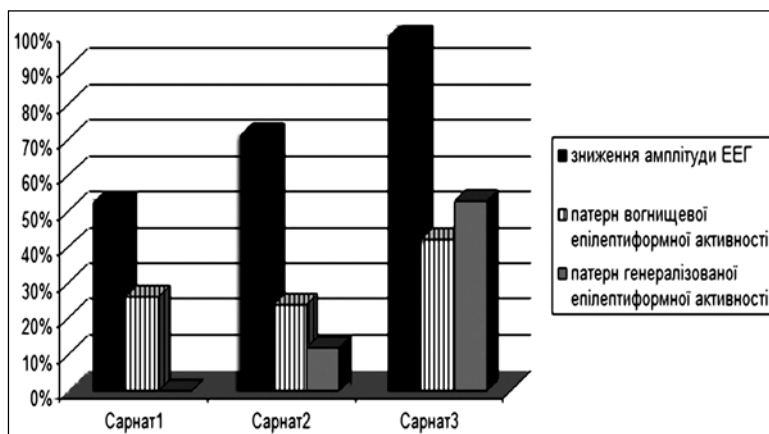


Рис. 3 Аналіз біоелектричної активності у спостережуваних групах

Примітки: 1 – достовірна різниця з показником I групи ($p < 0,05$);
2 – достовірна різниця з показником II групи ($p < 0,05$);
3 – достовірна різниця з показником III групи ($p < 0,05$).

Зміни з боку викликаних потенціалів відбувалися у вигляді подовження латентностей та зниження амплітуд компонентів. Найбільш виражені зміни стосувалися дітей із важким ураженням ЦНС, зокрема відсутність диференціації зорових потенціалів спостерігалися у (17,6±9,5)%, що в майбутньому загрожує розвитку повної чи часткової атрофії зорових нервів. Зміни слухових потенціалів вказували на сповільнення проведення імпульсу у стовбурових шляхах слухової аферентації (64,7±11,9)%, що є свідченням порушення процесів мієлінізації.

Оцінка показників енергообміну, проведена у спостережуваних групах, виявила наявність енергодефіциту у всіх немовлят із гіпоксично-ішемічним ураженням нервової системи. Окрім того, відслідковується залежність зниження рівня мітохондріальних ферментів лімфоцитів периферичної крові від важкості ураження нервової системи за шкалою Сарнат (табл. 2).

При визначенні діагностичної цінності результатів досліджень у новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС за формулою Байеса, встановлено, що на кожному етапі ураження нервової системи діагностичної цінності набувають ті ознаки, які відображають провідні патологічні процеси не тільки в розрізі еволюції розвитку захворювання, але й на різних рівнях формування: організменному, системному, орган-

ному, клітинному, субклітинному. Отримані результати щодо визначення діагностичної цінності досліджень при гіпоксично-ішемічному ураженні нервової системи стали підґрунтям для розробки алгоритму діагностики.

Таким чином, діагностично-значимими критеріями ідентифікації легкого ступеня гіпоксично-ішемічного ураження нервової системи рекомендується вважати наступні клініко-параклінічні ознаки: зниження амплітуди та реактивності ЕЕГ, сповільнення проведення імпульсу зорових викликаних потенціалів в ділянці медіальних колінчастих тіл, зміна співвідношення V/I компонентів викликаних слухових потенціалів $< 0,5$, наявність цитоенергетичного дисбалансу (зниження активності СДГ, ЛДГ) на фоні ускладненого перебігу вагітності.

Діагностично-значимими критеріями ідентифікації середньо-тяжкого ступеня гіпоксично-ішемічного ураження нервової системи рекомендуються такі клініко-параклінічні ознаки: зниження амплітуди II ст., генералізована епілептиформна активність на ЕЕГ, зміна співвідношення V/I компонентів викликаних слухових потенціалів $< 0,5$ та сповільнення проведення імпульсу у проекції ядер таламусу, стріарного комплексу, порушення мозкової гемодинаміки з переважанням вазоконстрикції, дефіцит внутрішньоклітинних ферментів: зниження СДГ нижче 13,20 гр./кліт., ЛДГ нижче 14,78 гр./кліт.

Таблиця 2

Показники активності мітохондріальних ферментів у спостережуваних групах новонароджених (Me(Lq;Uq))

Фермент, (гр/кліт)	Група контролю (n=31)	Сарнат1 (n=19)	Сарнат2 (n=42)	Сарнат3 (n=17)
СДГ	13,78 (14,78;17,92)	12,01 (10,36;12,79) *	11,16 (9,125;12,78)*«	9,12 (8,23;9,09)*«
ЛДГ	15,43 (13,20;14,90)	8,26 (7,87;9,78)*	13,34 (11,79;15,04)*	10,63 (9,87;12,56)*«

Примітка: Me – медіана; Lq – нижній кuartиль; Uq – верхній кuartиль; Рівень статистичної значущості, згідно поправки Бонферроні, при порівнянні показників груп з контролем, був обраний $p < 0,017$.

* – результат статистично значимий при порівнянні з групою контролю,

« – результат статистично значимий при проведенні порівняння між виділеними групами.

Діагностично-значимими критеріями ідентифікації тяжкого ступеня гіпоксично-ішемічного ураження нервової системи доцільно вважати наступні ознаки: синдром пригнічення, важкі дихальні розлади в ранньому неонатальному періоді, відсутність чи зниження реактивності, амплітуди ЕЕГ, наявність вогнищевих змін та ознаки вазодилатації базилярної, передньо-мозкових артерій.

Висновки

1. Зміни з боку нейрофункціональних методів діагностики займають високі рейтингові місця при ураженні нервової системи у новонароджених. Для підвищення діагностичної цінності досліджень хворих на різних етапах клінічного менеджменту до схеми загально клінічного обстеження доцільно включити нейрофункціональні методи – ЕЕГ, ВЗП, ВСП,

доплерографію судин головного мозку та визначення стану енергообміну.

2. Гіпоксично-ішемічне ураження нервової системи у новонароджених характеризується дефіцитом активності внутрішньоклітинних ферментів – сукцинатдегідрогенази (СДГ $H=40,82, p=0,000$), лактатдегідрогенази (ЛДГ $H=43,85, p=0,000$), при чому рівень активності досліджених ферментів залежить від тяжкості ураження ЦНС.

ПЕРСПЕКТИВИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продолжение данного исследования предполагает дальнейший набор материала для получения статистически значимой выборки, что позволит выработать соответствующие рекомендации по усовершенствованию диагностики и лечения ГИП ЦНС у недоношенных детей в отделениях интенсивной терапии новорождённых.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю. И. Новые технологии в репродуктивной и перинатальной медицине: потребность, эффективность, риск, этика и право / Ю. И. Барашнев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 1. – С. 6-11.
2. Гойда Н. Г. Стан та перспективи розвитку перинатальної допомоги на етапі реформування здоров'я в Україні / Н. Г. Гойда // Перинатологія та педіатрія. – 1999. – № 1. – С. 3-4.
3. Знаменська Т. К. Особливості цитоенергетичного метаболізму у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією внаслідок асфіксії / Т. К. Знаменська, В. І. Похилько, О. М. Ковальова // Лікарська справа. – 2007. – №8. – С.40-44.
4. Клінічні рекомендації до стандартів діагностики, лікування та реабілітації новонароджених (недоношених, доношених) з ураженням нервової системи / [В. В. Бережний, Є. Є. Шунько, В. Ю. Мартинюк та інш.]. – Соціальна педіатрія і реабілітологія (Випуск 4). – Київ: Інтермед. – 2007. – С.27-33.
5. Основи медико-соціальної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи Навчально-методичний посібник / За ред. В. Ю. Мартинюка, С. М. Зінченко – К.: Інтермед. – 2005. – С. 416.
6. Особливості лікування гіпоксичних уражень мозку у дітей, народжених у стані асфіксії / Т. К. Знаменська, В. І. Похилько, О. М. Ковальов, О. О. Лошак // Буковинський медичний вісник. – 2008. – №1. – С.16-18.
7. Сухоруков В.С. Нарушение клеточного энергообмена у детей / В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – №5. – С.44-50.

КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Г.А. Павлишин, А.О. Скворонская, В.В. Стеценко, Г.И. Недошитко

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского (г. Тернополь, Украина)
КУТОР «Тернопольская областная детская клиническая больница» (г. Тернополь, Украина)

Резюме. В статье представлены методы ранней диагностики перинатальных гипоксических поражений нервной системы у новорожденных на основании оценки результатов нейрофункционального исследования (запись электроэнцефалограммы, анализ вызванных зрительных и слуховых потенциалов) в сочетании с определением показателей энергетического обмена организма (уровень активности лактатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах). Применение такого комплексного метода диагностики позволяет своевременно определить глубину церебральных повреждений и совершенствовать принципы лечения и реабилитации детей из гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическое поражение нервной системы, новорожденные, электроэнцефалография, вызванные зрительные и слуховые потенциалы, энергетический обмен.

CLINIC-PARACLINIC COMPARISON IN NEWBORN WITH HIPOXIC-ISCHEMIC INJURING OF THE NERVOUS SYSTEM

H.A. Pavlishin, A.O. Skovronska, V.V. Stecenko, H.I. Nedoshitko

I.Ya. Horbachevsky
Ternopil State Medical University (Ukraine Ternopil)
Ternopil child's regional clinical hospital (Ukraine Ternopil)

Summary. The article presents methods of early diagnosis of perinatal hypoxic injuring of the nervous system in newborns based on the evaluation results of neurofunctional research (EEG recording, analysis of visual and auditory evoked potentials) in combination with the determination of energy metabolism of the organism (the level of activity of intracellular enzymes). Application of such complex diagnostic method allows time to determine the depth of cerebral damage and improve the principles of treatment and rehabilitation of children with hypoxic-ischemic injuring of the CNS

Key words: hypoxia, nervous system, newborns, electroencephalography, visual and auditory caused potential, energy metabolism.

Рецензент: Завідувач кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова д.м.н., професор Яблонь О.С.