

УДК 616831-053-308

Т.К.Знаменська, В.І.Похилько, О.М.Ковальова*, О.О.Лошак*****ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ГІПОКСИЧНИХ УРАЖЕНЬ МОЗКУ У ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ У СТАНІ АСФІКСІЇ**

Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, м. Київ
*ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава
**Ужгородський міський перинатальний центр

Резюме. Досліджено ефективність лікувального комплексу Цереброкуруину® зі стандартним лікуванням у новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією внаслідок перинатальної асфіксії. Включення Цереброкуруину® до стандартного комплексу лікування вірогідно зменшує тривалість штучної вентиляції легень, інотропної підтримки при тяжкій асфіксії; скорочує термін інтенсивного лікування при тяжкій асфіксії та тривалість лікування взагалі як при помірній, так і при

тяжкій асфіксії. У немовлят із помірною асфіксією, які отримували Цереброкуруин®, спостерігається вірогідне зниження активності лактатдегідрогенази (ЛДГ), рівня неспецифічної енолази (НСЕ) відносно першої доби, тоді як рівень НСЕ та активність ЛДГ на третю добу залишалися високими і не мають тенденції до зниження.

Ключові слова: асфіксія, новонароджені, неспецифічна енолаза, лактатдегідрогеназа, Цереброкуруин®.

Вступ. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія внаслідок перинатальної асфіксії залишається однією з основних причин інвалідизації дітей. Існуючі метааналізи та рандомізовані дослідження не дають чітких рекомендацій щодо профілактики й лікування даної патології в новонароджених. В останні роки доведена недоцільність застосування багатьох препаратів метаболітної дії, суперечливими є рекомендації щодо обсягів інфузійної терапії та доз препаратів інотропної підтримки при лікуванні гіпоксичних уражень центральної нервової системи (ЦНС). Тому перспективними є дослідження щодо застосування нових методик, котрі ґрунтуються на патогенетичних аспектах перинатальної асфіксії.

Наші попередні експериментальні дослідження показали, що в шурят за умови створення експериментальної моделі гіпоксії спостерігаються значні порушення енергетичного метаболізму, зокрема, зменшується кількість мітохондрій на тлі різкого зростання пошкоджених органел у нейроцитах стовбура мозку, визначається так званий «структурний дистрес» мітохондрій, який характеризується відсутністю юних форм цих органел. Крім того, під дією гіпоксії відбувається мозаїчне руйнування мієліну [1]. З метою корекції зазначених змін в експериментальних тварин застосований Цереброкуруин®. Цереброкуруин® - препарат, який містить комплекс вільних амінокислот, пептидів та низькомолекулярних продуктів контрольованого протеолізу білків головного мозку ембріонів великої рогатої худоби, генотип яких індіферентний до генотипу реципієнта людини. Подальші дослідження показали, що застосування Цереброкуруину® в експериментальних тварин нормалізує енергообмін нейроцитів стовбура мозку, а саме збільшується кількість мітохондрій на тлі зменшення числа пошкоджених органел та відновлюються мієлінові оболонки [1].

Мета дослідження. Оцінити клінічну ефективність лікувального комплексу з Цереброкуруином® порівняно зі стандартним лікуванням у но-

вонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією внаслідок перинатальної асфіксії.

Матеріал і методи. Зважаючи на специфіку обстеження новонароджених немовлят та малу кількість новонароджених дітей з асфіксією, дослідженню підлягали усі діти, які відповідали критеріям включення та лікувались у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених Полтавської області впродовж 2006-2007 років. Розподіл немовлят з асфіксією на групи відбувався наприкінці третьої доби після оцінки клінічних та параклінічних критеріїв і встановлення діагнозу. Таким чином, дослідну групу склали 35 новонароджених із помірною асфіксією та 19 немовлят із тяжкою асфіксією, які отримували в комплексному лікуванні Цереброкуруин®. Тридцять новонароджених із помірною асфіксією та 16 немовлят із тяжкою асфіксією відповідно отримували стандартний комплекс лікування. Групу порівняння склали 30 здорових новонароджених дітей. Критерії включення в дослідну групу: гестаційний вік 37-41 тиждень, наявність помірної або тяжкої асфіксії. Критерії невключення до цієї групи: наявність уроджених вад розвитку, внутрішньоутробне інфікування, будь-які підвищення білірубіну в перші 24 години життя, маса при народженні менше 2500 г. Перинатальний анамнез у немовлят дослідних груп вірогідно не відрізнявся, тобто сформовані групи були однорідними. Цереброкуруин® призначали в дозі 0,5 мл внутрішньом'язово на першу, третю та п'яту доби додатково до стандартної терапії, яка включала: інфузійну терапію із забезпеченням добової потреби рідини, калорій та корекцією водно-електролітних порушень, інотропну підтримку при нестабільній гемодинаміці, штучну вентиляцію легень (ШВЛ) при синдромі дихальних розладів III ст., антибіотикотерапію. Рандомізація відбувалася випадковим методом через 3-6 годин після народження. Тривалість періоду до рандомізації – 3-6 годин, термін лікування п'ять днів, термін моніторингу після проведеного лікування – три місяці. Моніторинг безпеки відбувався за наступними критеріями:

наявність внутрішньошлуночкового крововиливу будь-якого ступеня, зміни неврологічного статусу, артеріального тиску, ЧСС, частоти дихання; засвоєння їжі; зміни характеру випорожнення, діурезу; зміни на шкірі, поява яких пов'язана з уведенням Церebroкуруину® і не зумовлена іншими причинами.

У новонароджених дослідних груп та контрольної групи на першу та третю добу життя визначали концентрацію неспецифічної енoлази (НСЕ) та активність лактатдегідрогенази (ЛДГ). Вимірювання концентрації НСЕ проводили методом імуноаналізу для кількісного визначення *in vitro* НСЕ людської сироватки. Електрохемилюмінесцентний імуноаналіз «ECLIA» проводили на аналізаторі Елексис 2010.

Визначали загальну активність ЛДГ у сироватці крові за допомогою набору реагентів «Філіт-діагностика» кінетичним ультрафіолетовим методом, що базується на оптимізованому стандартному методі відповідно до вимог DGKS (Німецького Товариства Клінічної Хімії) і модифікований відповідно до рекомендацій SCE (Скандинавського комітету по ензимам).

Новонародженим дослідних груп на першу, шосту добу та в місячному віці проведено дослідження неврологічного стану за неврологічною, поведінковою та стресовою складовими шкали NNNS [2].

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження показало, що в новонароджених, які отримували Церebroкуруин®, спостерігається вірогідне зменшення тривалості ШВЛ, (відповідно $6,68 \pm 1,04$ проти $8,6 \pm 1,25$ діб, $p < 0,05$), тривалості інотропної підтримки при тяжкій асфіксії (відповідно $4,61 \pm 2,04$ проти $5,6 \pm 1,25$, $p < 0,05$), менший термін інтенсивного лікування при тяжкій асфіксії (відповідно $18,12 \pm 4,7$ проти $25,67 \pm 3,5$ діб, $p < 0,05$) та менша тривалість лікування як при помірній ($p < 0,05$), так і при тяжкій асфіксії ($p < 0,05$), порівняно з дітьми, які отримували стандартне лікування.

Як свідчать результати нейроповедінкового моніторингу, у новонароджених немовлят із помірною асфіксією, які лікувалися Церebroкуруином®, на 6-у добу спостерігається вірогідно менший відсоток атипових реакцій порівняно з дітьми, які отримували стандартне лікування. Подібні зміни констатовані й у новонароджених із тяжкою асфіксією. Тобто, застосування Церebroкуруину® в комплексному лікуванні асфіксії сприяє кращому відновленню функції нервової системи в немовлят, особливо це стосується такого патерну, як заспокоєння, коли при помірній асфіксії кількість атипових відповідей упродовж першого тижня знижується з 3,5 % до 0,5 %, $p < 0,05$. Водночас у дітей, які не отримували Церebroкуруину®, ці цифри становлять відповідно 2,8 % та 1,55 %, $p \geq 0,05$.

Аналіз нейроспецифічного маркера НСЕ свідчить, що в дітей основної групи з помірною

або тяжкою асфіксією на перший день обстеження не спостерігається вірогідного збільшення рівня НСЕ відносно групи здорових новонароджених. Так, у немовлят, які перенесли помірну асфіксію, рівень НСЕ становив $50,59$ (95 % ДІ $45,86-55,32$) нг/мл, тяжку асфіксію – $51,94$ (ДІ $47,50-56,37$) нг/мл. У дітей контрольної групи даний показник становив $48,11$ (ДІ $43,73-52,5$) нг/мл, $p \geq 0,05$. Однорідність отриманих результатів в обстежених групах свідчить, напевно, про те, що в першу добу адаптація дитини із зовнішнім середовищем іде з однаковим навантаженням як у дітей з асфіксією, так і без неї, а компенсаторні механізми АОЗ та ПОЛ знаходяться в стані однакової напруги.

У динаміці (на третю добу від народження) неонатального періоду в здорових дітей рівень НСЕ порівняно з першою добою вірогідно знизився і становив $37,31$ нг/мл (95 % ДІ $33,9-40,71$, $p < 0,05$). Водночас у дітей, які перенесли помірну асфіксію, рівень НСЕ залишається на тому ж рівні, що і в першу добу ($54,62$ (95 % ДІ $48,99-60,26$) нг/мл, $p \geq 0,05$) та вірогідно вище, ніж у немовлят здорової групи на третю добу, ($p < 0,05$). У новонароджених із тяжкою асфіксією рівень НСЕ на третю добу вірогідно збільшився і становив $65,09$ (95 % ДІ $59,06-71,11$) нг/мл, $p < 0,05$. Згідно з отриманими даними, підвищення рівня НСЕ на третю добу життя дає підстави припустити, що саме в цей період відбуваються органічні зміни в нейронах, зумовлені асфіксією, порушується енергообмін мітохондрій, який ми спостерігали в експериментальних тварин за умови гіпоксії.

У новонароджених дітей із помірною асфіксією, які отримували Церebroкуруин® у комплексному лікуванні, ресструється вірогідне зниження рівня НСЕ порівняно з першою добою відповідно з $46,42$ (95 % ДІ $39,99-50,16$) нг/мл, $p < 0,05$) до $37,31$ (95 % ДІ $35,81-39,06$) нг/мл, $p < 0,05$). Водночас у дітей із тяжкою асфіксією подібних змін не виникало. Рівень НСЕ на третю добу залишався високим і не мав тенденції до зниження. Нами отримані високі кореляційні зв'язки між рівнем НСЕ та іншими метаболічними показниками, що характеризують тяжкість ураження ЦНС. Зокрема, отримані високі прямі кореляційні зв'язки між рівнем НСЕ на третю добу і рівнем глюкози ($r = 0,80$, $p < 0,05$), рівнем натрію у сироватці крові ($r = 0,52$, $p < 0,05$) та високі зворотні кореляційні зв'язки між НСЕ та білком ($r = -0,83$, $p < 0,05$), калієм ($r = -0,67$, $p < 0,05$), хлором ($r = -0,53$, $p < 0,05$). На нашу думку, ці зв'язки свідчать про рівень ураження клітини та ступінь метаболічних змін.

У немовлят із помірною асфіксією, які отримували Церebroкуруин®, спостерігається вірогідне зниження активності ЛДГ з $373,33 \pm 121,05$ до $293,33 \pm 99,45$ Е/л, $p < 0,05$. Водночас у новонароджених, які отримували стандартне лікування, даний показник на 3-ю добу вірогідно збільшується з $263,33 \pm 105,4$ до $435 \pm 120,13$ Е/л, $p < 0,05$.

Висновки

1. Ключовою характеристикою гіпоксично-ішемічної енцефалопатії внаслідок перинатальної асфіксії є недостатність клітинного енергообміну.

2. Включення цереброкуруину до стандартного комплексу лікування вірогідно зменшує тривалість штучної вентиляції легень, інотропної підтримки та скорочує термін інтенсивного лікування новонароджених при тяжкій асфіксії.

3. У немовлят із помірною асфіксією, які отримували Цереброкуруин[®], спостерігається вірогідне зниження активності лактатдегідрогенази, рівня неспецифічної ендолази порівняно з першою добою, у той час як у дітей, які не отримували препарату, подібних змін не відмічається.

4. У немовлят із тяжкою асфіксією рівень неспецифічної ендолази та активність лактатдегідрогенази на третю добу залишаються високими і не мають тенденції до зниження.

Перспективи подальших досліджень. Отримані попередні результати щодо застосування

Цереброкуруину[®] в новонароджених з асфіксією потребують подальшого вивчення та аналізу, створення рекомендацій для впровадження у практику охорони здоров'я.

Література

1. Знаменська Т.К., Похилько В.І., Розова К.В., Ковальова О.М. Морфофункціональні зміни мітохондрій нейронів стовбура мозку шурів в умовах експериментальної моделі гіпоксії та її корекції цереброкуруином і ліпіном // Перинатол. і педіатрія. – 2006. – № 4 (28). – С. 83-86.
2. Zachariah Boukydis C.F., Rosemarie Bigsby, Barry M. Lester. Clinical Use of the Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale // PEDIATRICS. – 2004. – V. 113, № 3. – P. 679-689.
3. Zachariah Boukydis C.F., Rosemarie Bigsby, Barry M. Clinical use of the Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale // PEDIATRICS. – 2004. – V. 113, № 3. – P. 679-689.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ В СОСТОЯНИИ АСФИКСИИ

Т.К.Знаменская, В.И.Похилько, О.М.Ковалёва, О.О.Лошак

Резюме. Проведено исследование эффективности лечебного комплекса Цереброкуруина[®] со стандартным лечением у новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией вследствие перинатальной асфиксии. Включение Цереброкуруина[®] в стандартный комплекс лечения достоверно уменьшает длительность ИВЛ, инотропной поддержки при тяжёлой асфиксии; сокращает срок интенсивного лечения при тяжёлой асфиксии и длительность лечения в целом как при умеренной, так и при тяжёлой асфиксии. У новорождённых с умеренной асфиксией, получавших Цереброкуруин[®], наблюдается достоверное снижение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровня неспецифической эндолазы (НСЭ) в первые сутки, при том что уровень НСЭ и активность ЛДГ на третьи сутки остаются высокими и не имеют тенденции к снижению.

Ключевые слова: асфиксия, новорождённые, неспецифическая эндолаза, лактатдегидрогеназа, Цереброкуруин[®].

SPECIFIC CHARACTERISTICS OF TREATING HYPOXIC AFFECTIONS OF THE BRAIN IN INFANTS BORN IN AN ASPHYXIAL CONDITION

T.K.Znamens'ka, V.I.Pokhyl'ko, O.M.Loshak, O.O.Kovaliova

Abstract. The efficacy of the medicinal Cerebrocurin[®] complex with standard treatment in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy in consequence of perinatal asphyxia has been studied. The inclusion of Cerebrocurin[®] into the standard multimodality treatment reliably diminishes the duration of artificial pulmonary ventilation (APV), inotropic support in severe asphyxia; shortens the term of intensive treatment in severe asphyxia and the period of treatment generally both in case of moderate and serious asphyxia. A reliable decrease of the activity of lactatedehydrogenase (LDG), the level of nonspecific enolase (NSE) in relation to the first 24-hour period is observed, whereas the NSE level and LDG activity by the third 24-hour period remain high and have no tendency towards a decrease.

Key words: asphyxia, newly-born infants, nonspecific enolase, lactatedehydrogenase, Cerebrocurin[®].

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of Ukraine's AMS (Kyiv)
Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava)
Municipal Perinatal Centre (Uzhhorod)

Рецензент – д.мед.н. Ю.Д.Годованець

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 1.–P. 16-18

Надійшла до редакції 22.01.2008 року