

**Діагностичне значення креатинфосфокінази та
лактатдегідрогенази у відновному періоді
гіпоксичної енцефалопатії у передчасно народжених
дітей**

Зміст

Вступ.....	3
Розділ 1. Сучасні підходи до термінології, класифікації, патогенезу та діагностики гіпоксично-ішемічного ушкодження ЦНС (огляд літератури).....	7
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження.....	11
Розділ 3. Особливості виникнення та клініко-параклінічної діагностики гіпоксичної енцефалопатії у передчасно народжених дітей.....	13
3.1. Чинники ризику виникнення гіпоксично-ішемічного ушкодження ЦНС у недоношених новонароджених.....	12
3.2. Особливості клініки та параклінічних даних у недоношених дітей в гострому та відновному періодах гіпоксичної енцефалопатії.....	15
3.3. Вміст та діагностичне значення ЛДГ та КФК у передчасно народжених дітей з гіпоксичною енцефалопатією у відновному періоді.....	18
Висновки.....	21
Література.....	22
Анотація.....	25

ВСТУП

Актуальність теми. Недоношені діти мають низку досі не вирішених проблем, які часто пов'язані з гіпоксичним ураженням організму під час перинатального розвитку. У всьому світі щороку народжується близько 1.15 млн. дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією [18]. Гіпоксично-ішемічне пошкодження центральної нервової системи (ГПІ ЦНС) — одна з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної неонатології. Це зумовлено як високим рівнем смертності немовлят з ГПІ ЦНС, так і значною питомою вагою цієї патології в структурі дитячої інвалідності. За частотою гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС займає перше місце не тільки серед уражень головного мозку, а й серед усіх патологічних станів новонароджених, особливо недоношених дітей. При дослідженні в популяції недоношених новонароджених дітей дана патологія зустрічається з частотою від 3 до 100%, при чому дані показники не зазнали суттєвих змін за останні 30 років. У його основі лежить, у першу чергу, антенатальне ураження плоду – хронічна фетоплацентарна недостатність, далі гіпоксія, пов'язана з характером пологів (передчасні пологи, слабкість пологової діяльності) і гострий розвиток гіпоксії в результаті відшарування плаценти. Крім цього, гіпоксичне ураження головного мозку може настати і в постнатальному періоді внаслідок неадекватного дихання, падіння артеріального тиску та інших причин.

Саме тому виявлення та відновлення порушень гомеостазу динамічних систем мозку, що виникають внаслідок дефіциту кисню є провідним питанням сучасної неонатології.

До теперішнього часу ще не розроблений чіткий діагностичний алгоритм, який би забезпечував своєчасну діагностику вказаної патології і саме тому число дітей з цим захворюванням не тільки не зменшується, але навпаки зростає. Сьогодні такі порушення діагностуються в старшому віці, коли відбулися незворотні зміни і сформувалася інвалідність внаслідок епілепсії, розумовної відсталості, дитячого церебрального паралічу та ін.. Тому зростає

інтерес до пошуку біохімічних маркерів, які дозволять клініцистам провести діагностику і виявити захворювання на ранніх стадіях, в період так званого діагностичного провалу, коли клінічні ознаки ураження нервової системи відсутні, а у фізичному та психомоторному розвитку спостерігається позитивна динаміка. В цей період ще зберігається актуальність профілактичних заходів, адже нервова система новонародженого має надзвичайно високу пластичність, а процеси деструкції на фоні гіпоксичного стану перетікають в'яло.

Найбільш суттєвим порушенням для нервової тканини при ГІЕ є недостатність кисню. Два основних механізми патогенезу ГІЕ – гіпоксія та ішемія – призводять до порушення обміну кисню і вуглекислоти, що в свою чергу викликає метаболічні розлади (зокрема ацидоз) й фізіологічне порушення збільшення церебральної перфузії [2]. З відомих механізмів, котрі лежать в дебюті уражень мозку при ГІЕ необхідно згадати: місцеве порушення в обміні макроергічних з'єднань, надмірне переокислення ліпідів і порушення Na^+K^+ -АТФазної активності, позаклітинне накопичення K^+ та внутрішньоклітинне накопичення Ca^{2+} , внутрішньоклітинний ацидоз, порушення обміну нейротрансмітерів [9].

Дефіцит кисню як акцептора електронів у тканинах спричиняє порушення транспорту в циклі лимонної кислоти, відновлення енергії шляхом збільшення мозкового кровообігу та анаеробного метаболізму. Тому для підтримання оптимального рівня енергії (АТФ) відбуваються витрати фосфокреатиніну, що викликає в свою чергу недостатність АТФазних механізмів, порушення Na^+K^+ насоса, деполяризацію пресинаптичних мембран, викиду збудливих амінокислот (глутамату, аспартату, цитруліну) та маркерів ураження мозку (нейрон-специфічна креатинфосфокіназа-КФК-ВВ, протеїн S-100В, нейрон-специфічна енолаза (НСЕ), інтерлейкін 6 та ін.) із пресинаптичного нейрона [11]. Тим самим дані ферменти, як показники цитолізу клітин головного мозку у новонароджених дітей, є перспективними в плані використання їх рівня з

метою діагностики гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС та можливості прогнозування віддалених ускладнень у зазначеної категорії дітей.

Мета дослідження. Підвищення ефективності діагностики гіпоксичної енцефалопатії у передчасно народжених дітей у відновному періоді на підставі дослідження ролі креатинфосфокінази (КФК) та лактат дегідрогенази (ЛДГ).

Завдання дослідження:

1. Встановити чинники ризику виникнення гіпоксичної енцефалопатії у передчасно народжених дітей.
2. Дослідити клінічну картину та дані нейросонографії дітей з гіпоксичною енцефалопатією, порівнюючи результати обстеження в неонатальному та відновному періодах (6 міс).
3. Встановити характер змін та діагностичне значення креатинфосфокінази (КФК) та лактат дегідрогенази (ЛДГ) у передчасно народжених дітей з гіпоксичною енцефалопатією у відновному періоді.

Об'єкт дослідження – гіпоксична енцефалопатія у недоношених новонароджених дітей у відновному періоді.

Предмет дослідження – клінічні і нейросонографічні показники гіпоксичної енцефалопатії у новонароджених недоношених дітей у віці 6 місяців, вміст креатинфосфокінази (КФК) та лактат дегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові.

Методи дослідження: загальні методи дослідження: анамнез життя і анамнез хвороби дітей; фізикальний огляд дітей; оцінка фізичного розвитку; біохімічні дослідження крові: показники лактат дегідрогенази та креатинфосфокінази; інструментальні методи: нейросонографія.

Наукова новизна: Вперше показано діагностичне значення біохімічних маркерів креатинфосфокінази (КФК) та лактат дегідрогенази (ЛДГ) у передчасно народжених дітей з гіпоксичним ураженням нервової системи у відновному періоді. Встановлено кореляційний зв'язок між вище вказаними маркерами та змінами на НСГ.

Доповнено дані щодо чинників ризику, симптоматики, нейросонографічних даних у неонатальному періоді та відновному періоді у віці 6 місяців у передчасно народжених дітей з гіпоксичною енцефалопатією.

Практичне значення: Отримані клініко-лабораторні та інструментальні результати дослідження у передчасно народжених дітей дозволить лікарям своєчасно діагностувати дану патологію та проводити профілактичні заходи важких деструктивних змін нервової системи.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРМІНОЛОГІЇ, КЛАСИФІКАЦІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ТА ДІАГНОСТИКИ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО УШКОДЖЕННЯ ЦНС (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Впродовж останніх десятиліть змінювались уявлення науковців та практичних лікарів щодо термінології та класифікації патологічного стану, сутністю якого є ушкодження головного мозку внаслідок дії гіпоксії-ішемії/реперфузії в анте-, інтра- та ранньому постнатальному періодах. 30 років тому такий стан називали «порушенням гемо-ліквородинаміки» чи «порушенням мозкового кровообігу» (Хазанов А.И., 1987). На зміну прийшов термін «перинатальна енцефалопатія», який потім замінили на «перинатальне ушкодження ЦНС» (Шабалов Н.П., 1988; 1999; 2004). Останнім часом термін «перинатальне» не використовується. У доношених дітей та недоношених новонароджених >34 тижнів гестації в перші дні життя користуються терміном «неонатальна енцефалопатія», який згодом замінюють терміном «гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС» (Наказ МОЗ України №484 від 21.08.2008). У недоношених новонароджених з терміном гестації <32 тижнів гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС супроводжується виникненням в перші дні життя пери-інтравентрикулярних крововиливів різного ступеня важкості та перивентрикулярної лейкомаляції, які часто поєднуються і значною мірою обумовлюють прогноз нервово-психічного розвитку цієї дитини в подальшому [2].

До моменту народження головний мозок дитини є не є достатньо розвиненим, особливо великі півкулі. Найбільш високі компенсаторні можливості має саме незрілий мозок, що знаходиться на стадії бурхливого розвитку. Головним патогенетичним фактором у цієї категорії дітей є гіпоксія, яка призводить як до гіпоксемії, так і до ішемії мозку і є головним чинником, що повертає до розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Гостра важка асфіксія в основному викликає зміни в стовбурових структурах, менш виражена тривала асфіксія – дифузні коркові порушення. [6]

Роль і взаємодія метаболічних маркерів у патогенезі ГПЕ вивчено недостатньо. Гіпоксія-ішемія (ГІ) провокує каскад метаболічних порушень в мозку новонародженого, включаючи ексайтотоксичність, окислювальний стрес та недостатність мітохондрій. Дослідження останніх років метаболізму мозку після гіпоксії виявили цілий ряд змін: після ГІ спостерігається тривала депресія метаболізму мітохондрій; пошкоджені астроцити не можуть активізувати поглинання надлишкового лактату та глутамату, сприяючи ексайтотоксичності. Крім того, нейрони залежать від синтезу нейротрансмітерів в астроцитах. Знижується активність пентозофосфатного шляху (альтернативний шлях окислення глюкози), що може підвищити сприйнятливність мозку новонароджених до окислювального стресу. Порушення роботи антиоксидантних систем і пошкодження клітин мозку можуть призводити до таких ускладнень, як церебральний параліч і /або епілепсія. [13]

Внаслідок довготривалої гіпоксії в нервовій тканині відбувається ряд нейрохімічних зрушень в основі яких лежать такі механізми: 1. Дефіцит кисню викликає недостатність АТФазних механізмів, порушення Na-K-насосу, викід збуджуючих амінокислот із пресинаптичного нейрону. 2. Глутамат-кальцієвий каскад. Підвищення постсинаптичної концентрації глутамату активує рецептори та призводить до подальшого збільшення внутрішньоклітинного Ca, який активуючи NO-синтетазу, циклооксигеназу і ліпоксигеназу, сприяє утворенню вільних радикалів та викликає перекисне окислення ліпідів клітинної мембрани. Крім того, підвищується концентрація внутрішньоядерного Ca, що є чинником активації протоапоптінних генів, а також призводить до активації ендонуклеаз і фрагментації ДНК. 3. Апоптоз (аутоліз нейрону мікроглією), що супроводжується виділенням значної кількості ЛДГ та КФК-ВВ, як найчутливіших маркерів для виявлення асфіксії, що не супроводжується специфічними ознаками [21].

Лікувальна тактика для новонароджених з ризиком розвитку гіпоксично-ішемічного ушкодження ЦНС повинна включати адекватну перфузію та постачання поживних речовин до головного мозку, підтримання гомеостазу

глюкози. Ефективність лікування і важкість наслідків гіпоксично-ішемічного ушкодження головного мозку залежать також від своєчасної і достатньої доставки кисню до тканин головному мозку, тому у гострому періоді захворювання важливим компонентом лікування є адекватна респіраторна підтримка, в т.ч. штучна вентиляція легень. Інші додаткові стратегії знаходяться на стадії дослідження на тваринних моделях і не використовувались щодо немовлят, такі як використання інгібіторів вільних радикалів кисню, антагоністів амінокислот, фактора росту, запобігання утворенню окису азоту і блокування апоптозу.

При гіпоксично-ішемічному ушкодженні ЦНС важливим механізмом є ексайтотоксичність, обумовлена діяльністю глутаматних рецепторів олігодендроцитів AMPA і NMDA підтипів, таким чином, захистом може служити блокада AMPA-кінатних рецепторів.

Ефективні стратегії нейропротекції включають в себе або запобігання смерті нейронів, або індукції їх регуляторних клітинних білків.

За даними вітчизняної літератури виділяють гіпоксично-ішемічне і гіпоксично-геморагічне ушкодження ЦНС. Гіпоксично-ішемічне ушкодження головного мозку може бути трьох ступенів важкості з можливим розвитком перивентрикулярної лейкомаляції, селективного некрозу нейронів і фокального чи мультифокального церебрального некрозу. Гіпоксично-геморагічне ушкодження ЦНС проявляється у вигляді внутрішньошлуночкових, виутрішньомозкових (паренхіматозних), субарахноїдальних крововиливів і крововиливів в задню черепну ямку [4].

Китайські вчені вважають, що діагностичні критерії гіпоксично-ішемічного ушкодження головного мозку для доношених і недоношених дітей мають бути різними. Для постановки діагнозу гіпоксично-ішемічного ушкодження головного мозку у передчасно народжених дітей треба враховувати наступні критерії: 1) докази гіпоксії; 2) наявність неврологічних симптомів; 3) візуалізація результатів за допомогою інструментальних

досліджень; 4) виключення ушкодження ЦНС в результаті інфекції, електролітних порушень та вроджених хвороб обміну речовин [18].

Інструментальними методами візуалізації топіки ушкодження головного мозку є нейросонографія, магнітно-резонансна томографія і спектрографія. Останні мають значні переваги щодо уточнення локалізації і характеру патології ЦНС через можливість отримання відображення в будь-якій площині і кількох проекціях, хорошій диференціації анатомічних структур, білої і сірої речовини головного мозку [1].

Важливо пам'ятати, що гіпоксія у недоношених новонароджених не збільшує кровообіг головного мозку, як це відбувається у доношених дітей, а основна циркуляція крові в білу речовину мозку є низькою. Зниження системного артеріального тиску призводить до гіпоперфузії мозку перш за все в зонах суміжного кровообігу між вентрикулофугальними і вентрикулопетальними гілками артерій у так званій watershed-ділянці на відстані 3-10 мм від стінок бокових шлуночків, частіше в тім'яній ділянці. Мозок хворого недоношеного новонародженого часто показує сповільнення цереброваскулярної ауторегуляції у відповідь на зміни кров'яного тиску [3]. Мозкова циркуляція стає інертною. В результаті, нездатність підтримувати мозковий кровообіг в умовах навіть незначного зниження системного артеріального тиску (що часто відбувається у недоношених немовлят) може призвести до ішемії у вразливих артеріальних кінцевих і пограничних зонах, які зазначені вище [22].

Згідно вищеописаних даних, для ранньої діагностики гіпоксично-ішемічного ушкодження ЦНС можна використовувати моніторинг змін центральної гемодинаміки за допомогою імпульсного доплерівського ультразвукового дослідження [23].

У новонароджених з важкими проявами гіпоксично-ішемічної енцефалопатії протягом перших днів після асфіксії тимчасово спостерігається висока середня швидкість мозкового кровообігу, а зниження швидкості загального кровообігу розвивається у віці 21-59 днів [22].

На підставі проведеного огляду літератури були виявлені основні патогенетичні, клінічні та діагностичні ознаки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії недоношених новонароджених дітей. Отримані дані свідчать про утрудненість діагностики даної патології через відсутність яскраво вираженої клінічної симптоматики та специфічних лабораторних ознак, які дозволили б виявити гіпоксично-ішемічну енцефалопатію на ранніх етапах розвитку. Тому зростає інтерес до пошуку біохімічних маркерів, які дозволять клініцистам провести діагностику і виявити захворювання на ранніх стадіях, коли ще зберігається актуальність профілактичних заходів.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 26 новонароджених недоношених дітей, які знаходяться на лікуванні у відділенні недоношених дітей ВОДКЛ. Спостереження після виписки зі стаціонару проводили у кабінеті катамнезу поліклініки ВОДКЛ. Критеріями включення до основної групи дослідження були: недоношеність (гестаційний вік менше 35 тижнів, маса тіла менше 2,5 кг), гіпоксична енцефалопатія при народженні. Критеріями виключення із дослідження були: вроджені аномалії розвитку, внутрішньоутробні інфекції, затримка внутрішньоутробного розвитку. На основі вище вказаних даних, а також результатів клінічного обстеження недоношених новонароджених дітей було поділено 2 групи:

1. Основна група, до якої увійшло 18 дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією при народженні.
2. Група контролю, до якої залучено 8 дітей, які народилися без ознак гіпоксично-ішемічного ураження нервової системи.

В ході роботи використані такі методи дослідження: клініко-анамнестичні (дані об'єктивного обстеження), лабораторні (біохімічні), інструментальні (нейросонографія).

Проби крові для визначення біохімічних показників були отримані на 6 місяці життя дітей при проведенні протокольних обстежень шляхом пункції периферичних вен у кількості 0,5 мл, що не загрожувало здоров'ю та життю дитини. Всі маніпуляції проводили після отримання по інформованій згоді матері дитини.

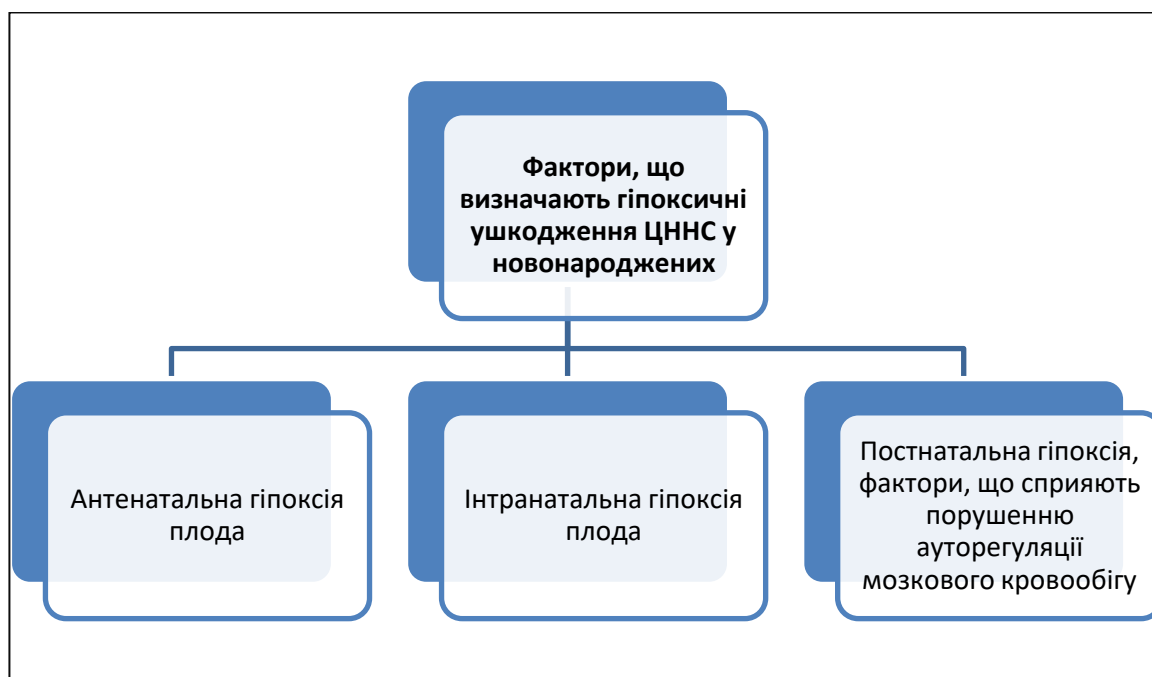
Спеціальні біохімічні дослідження включали визначення рівня лактат дегідрогенази та креатинфосфокінази у сироватці крові досліджуваних дітей. Для визначення рівня креатинфосфокінази та лактат дегідрогенази у сироватці крові використовували кінетичний UV-тест. Для визначення показників використовували аналізатор Cobas 6000 та тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). В якості транспортного середовища був використаний вакунайзер з антикоагулятором та гелевою фазою.

Статистичну обробку всіх здобутих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням статистичної програми Microsoft Excel Windows 7. Обробка даних проводилась методом варіаційної статистики шляхом обчислення таких статистичних величин, як середня арифметична статистичної сукупності (M), середня помилка середньої арифметичної (m). Оцінка достовірності різниці між двома величинами визначалась за критерієм Стьюдента, між двома відносними величинами – за методом кутового перетворення Фішера. Для опису кількісних ознак були представлені медіани і межі інтерквартильного відрізка. Достовірність різниці порівнюваних величин вважалась значущою у випадку $p < 0,05$. Для встановлення зв'язку між досліджуваними показниками використовувався кореляційний аналіз з обчисленням рангової кореляції Спірмена.

РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ВИНИКНЕННЯ ТА КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ГІПОКСИЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

3.1. Чинники ризику виникнення гіпоксично-ішемічного ушкодження ЦНС у недоношених новонароджених

На виникнення гіпоксично-ішемічного ушкодження ЦНС у недоношених дітей впливають численні фактори антенатального та інтранатального періодів через складні патогенетичні механізми, які діють при формуванні ВШК та ПВЛ (таблиця 1).



Таблиця 1. Фактори, що зумовлюють гіпоксичне ушкодження нервової системи у новонароджених

З метою визначення чинників ризику формування гіпоксично-ішемічного ушкодження головного мозку ми проаналізували дані про стан здоров'я, особливості перебігу вагітності і пологів у матерів недоношених дітей, які були включені в наше дослідження.

При аналізі віку матерів недоношених новонароджених основних груп і групи порівняння достовірної різниці не встановлено. Слід зазначити, що

в групах дітей з ВШК та ПВЛ всі матері, старші 35 років, також переважали в групі дітей, народжених до 32 тижнів гестації.

Шкідливі звички (паління) мали 57,1% батьків дітей, у яких виникли ВШК, що достовірно більше, ніж у батьків дітей групи порівняння, - 25% ($p < 0,05$). У батьків дітей з ПВЛ батьки зловживали алкоголем у 28,5% випадків, а у дітей групи порівняння – 12,5 ($p > 0,05$).

Існує тісний зв'язок між жінкою та дитиною як до її народження, так і після. Тому стан здоров'я матері визначає розвиток плода внутрішньоутробно і має суттєвий вплив на стан дитини після народження.

Як свідчить аналіз даних про здоров'я матерів дітей всіх досліджуваних груп, вони мали обтяжений соматичний анамнез. У матерів дітей з ПВЛ достовірно частіше діагностовано захворювання сечостатевої системи: хронічний аднексит (7%, $p < 0,05$), кольпіт (21,4%, $p < 0,05$), хронічний пієлонефрит (28,2%) і цистит (3,5%, $p < 0,05$) тоді як в групі порівняння – хронічний пієлонефрит – у 12,5%.

При аналізі екстрагенітальної патології матерів виявлено ендокринну патологію. Дифузний нетоксичний зоб мав місце у 7% матерів дітей з ПВЛ, на ожиріння страждали 3,5% матерів дітей з ПВЛ проти відсутності цієї патології у матерів дітей групи порівняння ($p < 0,05$). Різною була також частота серцево-судинних захворювань у матерів дітей, які знаходились під спостереженням. Гіпертонічна хвороба була у 7% матерів дітей з ПВЛ, а у матерів дітей групи порівняння гіпертонічна хвороба не було діагностовано.

Аналіз даних анамнезу про перебіг попередніх вагітностей виявив порушення репродуктивної функції матерів у вигляді мимовільних викиднів і штучних абортів. У дітей, які народились з гіпоксично-ішемічним ураженням нервової системи матері мали мимовільні викидні у 2 рази частіше (38,9%), ніж у групі порівняння ($p > 0,05$). У 2 рази частіше також були штучні аборти у матерів дітей, які народились з гіпоксично-ішемічним ураженням нервової

системи (33,3%), проти (12,5%) матерів дітей групи порівняння, але достовірної різниці не спостерігалось ($p > 0,05$).

При аналізі особливостей перебігу теперішньої вагітності було встановлено, що переважна більшість матерів мали ускладнений перебіг вагітності. Основними патологічними станами, які ускладнили перебіг вагітності, були загроза переривання вагітності, прееклампсія, гестози першої та другої половини вагітності.

Вивчення особливостей перебігу пологів показало, що серед ускладнень пологів у матерів недоношених дітей переважають тривалий безводний проміжок, стрімкі пологи, передчасне відшарування плаценти.

На основі аналізу отриманих даних ми встановили наявність значного впливу стану здоров'я матері дитини на формування патології ЦНС, несприятливий перебіг вагітності та пологів. Перинатальний анамнез недоношених новонароджених основних груп дослідження був обтяжений. Батьки дітей, у яких розвинулись ВШК і ПВЛ, частіше мали шкідливі звички. Діти з ВШК і ПВЛ частіше народжувались від матерів з наявністю в анамнезі запальних захворювань сечостатевої системи, ендокринологічної патології, ускладнень вагітності у вигляді загрози переривання, тривалого безводного проміжку, ускладнень пологів.

3.2. Особливості клініки та параклінічних даних у недоношених дітей в гострому та відновному періодах гіпоксично-ішемічної енцефалопатії

Нами було обстежено 26 новонароджених недоношених дітей, які спостерігалися в кабінеті катамнезу Обласної дитячої клінічної лікарні. Залежно від патології діти були поділені на 2 групи. Першу групу склало 18 дітей, які мали гіпоксично-ішемічну енцефалопатію при народженні. До другої групи, яка виступає в ролі порівняння, увійшло 8 дітей, які не мали гіпоксично-ішемічних патологій нервової системи, проте перебували на обліку з приводу патологій інших систем, таких як неонатальні жовтяниця. Діти з вродженими

вадами розвитку, внутрішньоутробними інфекціями та затримкою внутрішньоутробного розвитку не були залучені до дослідження.

Середній гестаційний вік новонароджених з основної групи становив 32,9 +/-1 тиждень. Маса тіла при народженні становила 1929,0 ± 149,0 г. У гендерному співвідношенні переважали дівчатка 55% до хлопчики 45%. При цьому по шкалі Апгар на 1 хвилині діти з цієї групи отримали по 2-4 бали. Аналогічні дані зібрані і у дітей з групи контролю. Отримано такі результати: середній гестаційний вік - 33,25 +/-1 тижнів, маса тіла при народженні - 1887,5 ± 143,75г. У гендерному співвідношенні також переважали дівчатка і співвідношенні 87,5% до 12,5%. При цьому при народженні за шкалою Апгар діти з цієї групи отримали 7-9 балів.

При проведенні комплексного об'єктивного обстеження недоношених дітей, залучених у дослідження, ми визначали такі основні клінічні та параклінічні зміни на протязі двох періодів життя: в неонатальному віці та у відновному періоді, який за даними літератури [Pierrat V., 2015] припадає на 3-6 місяць життя дитини.

У всіх недоношених дітей, які склали основну групу в неонатальному періоді спостерігалось зниження м'язового тону. У даної групи новонароджених вроджені рефлекси (пошуковий, смоктальний, долонно-ротний, назопальпебральний, нижній хапальний, рефлекс Моро, перехресний розгинальний рефлекс, кроковий та захисний рефлекси) були суттєво знижені у 100% випадках. При цьому патологічні рефлекси виявлені не були. До того ж спостерігалось значне зниження спонтанної рухової активності дітей. Досліджуючи дані НСГ у даної групи хворих в неонатальному періоді були виявлені такі зміни: перивентрикулярна гіперехогенність у 27% новонароджених, субепендимальна кіста була виявлена 15% дітей, а у 60% досліджуваних було знайдено зниження пульсації магістральних судин.

У відновному періоді клінічні показники у дітей основної групи не відрізнялися від аналогічних показників дітей групи порівняння. Активність дитини, м'язів тону та вираженість вроджених рефлексів були в межах

вікової норми. Було виявлено лише неспецифічні зміни НСГ, такі як розширення субарахноїдального простору та міжпівкульової щілини.

Особливості неврологічного статусу дітей залучених у дослідження наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Особливості неврологічного статусу дітей залучених у дослідження

Клінічні/параклінічні зміни	Неонатальний період	Відновний період
Тонус м'язів	↓	N
Вроджені рефлекси	↓	N
Патологічні рефлекси	-	-
Активність	↓	N
Дані НСГ	<ul style="list-style-type: none"> • Перивентрикулярна гіперехогенність – 27%; • Субependимальна кіста – 15%; • Зниження пульсації – 60%; 	<ul style="list-style-type: none"> • Розширення субарахноїдального простору; • Розширення міжпівкульової щілини;

Більшість дітей основної групи потребувала проведення повного або часткового комплексу первинних реанімаційних заходів згідно з Наказом МОЗ України №484 від 21.08.2008.

Важкість стану при народженні була обумовлена не лише неврологічною симптоматикою, але й дихальними розладами. Аналіз оцінки за шкалою

Downess показав, що у дітей з гіпоксично-ішемічними розладами нервової системи мали місце і респіраторні розлади. При цьому респіраторна підтримка за допомогою штучної вентиляції легень проводилась у 64% відсотків дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією ($p < 0.05$).

При вивченні проявів гіпоксично—ішемічного ушкодження ЦНС в гострому періоді було встановлено, що переважав синдром пригнічення ЦНС зі зниженням спонтанної рухової активності, м'язовою гіпотонією та ослабленими, швидко виснажливими вродженими безумовними рефлексами, який було діагностовано у 85,7% дітей основної групи. У 28,5% недоношених новонароджених синдром пригнічення ЦНС в подальшому змінився синдромом м'язової дистонії.

Судомний синдром було діагностовано у 7,1% недоношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, який клінічно проявлявся посіпуванням повік, оральним автоматизмом, короткочасною зупинкою дихання.

Синдром нервово-рефлекторної збудливості зустрічався значно рідше. Його було діагностовано у 5,5% дітей з гіпоксично—ішемічним ушкодженням ЦНС. При цьому діти були неспокійні, спостерігалось підвищення м'язового тону та вроджених рефлексів, тремор кінцівок, спонтанний рефлекс Моро. Така ж кількість дітей мала синдром вегето-вісцеральних порушень

При дослідженні неонатального періоду було встановлено, близько половини дітей у всіх групах перенесли неонатальні жовтяницю.

При аналізі особливостей клініки та параклінічних даних встановлено, що недоношені новонароджені, які увійшли в основну групу дослідження потребували проведення повного або часткового комплексу реанімаційних заходів, через низьку оцінку за шкалою Апгар. У половини дітей з гіпоксично-ішемічними розладами нервової системи мали місце і респіраторні розлади, потребуючи респіраторної підтримки за допомогою апарата штучної вентиляції легень.

При аналізі особливостей клініки встановлено, що гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС у гострому періоді проявлялось переважно синдромом пригнічення. Інструментальний метод дослідження – НСГ показав такі зміни, як перивентрикулярна гіперехогенність, субependимальна кіста, зниження пульсації магістральних судин.

Спостерігаючи даних дітей у відновному періоді було виявлено нормалізацію всіх показників ураження нервової системи. Результати НСГ у цьому віці показали неспецифічні зміни, такі як розширення субарахноїдального простору та міжпівкульової щілини.

3.3. Вміст та діагностичне значення ЛДГ та КФК у передчасно народжених дітей з гіпоксичним ураженням нервової системи у відновному періоді

Неспецифічність клінічних проявів гіпоксичної енцефалопатії у новонароджених вимагає пошуку нових більш інформативних діагностичних критеріїв та тестів, які б вказували на розвиток патологічного процесу в нервовій тканині. На сьогоднішній день не існує чітких пре дикторів ушкодження нервової системи у новонароджених. Тому у складі комплексного обстеження дітей нами було здійснено біохімічне дослідження крові для пошуку маркерів гіпоксичного ураження нервової системи. Забір крові був здійснений у періоді 6 місяців, який клінічно не проявлявся будь-якими змінами з боку нервової системи. У пошуках ідеального маркера для оцінки анатоμο-функціональної цілісності нервової системи ми зупились на лактат дегідрогеназі (ЛДГ) та креатинфосфокінази (КФК). Ці ферменти відіграють одну із найважливіших ролей в процесі анаеробного метаболізму нервової тканини недоношеної дитини, що виникають в наслідок недостатнього надходження кисню. Саме тому ми обрали їх як кандидатів в маркери гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених недоношених дітей.

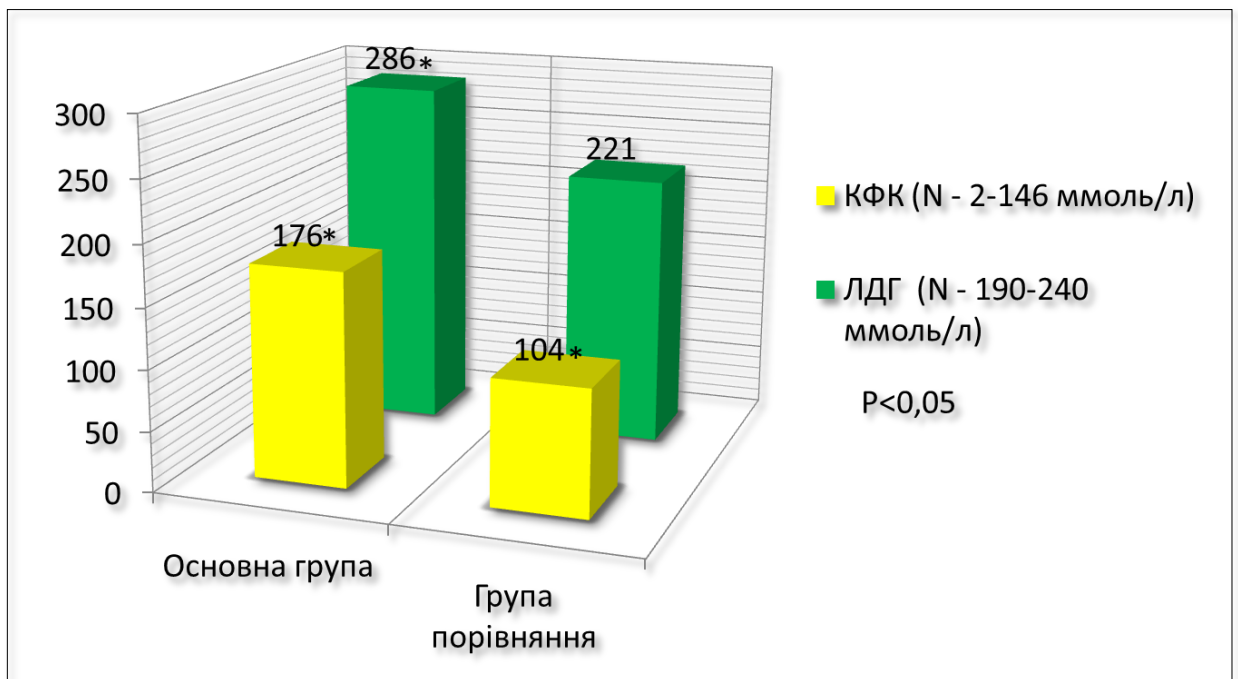


Рис. 1 Рівень лактат дегідрогенази та креатин фосфокінази в сироватці крові дітей у віці 6 місяців

У результаті отримали, що рівень КФК у дітей основної групи у віці 6 місяців становив 176 ммоль/л, у дітей групи порівняння – 104 ммоль/л. Враховуючи дані рекомендовані лабораторіями міста Вінниці, що нормальний рівень КФК у крові новонародженої недоношеної дитини становить 2-146 ммоль/л, можна сказати, що показник КФК у дітей основної групи суттєво перевищує не лише показники групи порівняння, а й норму. Разом з тим, рівень ЛДГ у крові дітей з основної групи становив 286 ммоль/л, а у немовлят з групи порівняння – 221 ммоль/л. Враховуючи нормальні показники ЛДГ, які становлять 190-240 ммоль/л, можна сказати що вміст ЛДГ у дітей основної групи статистично достовірно перевищує норму та показники дітей з групи порівняння ($P<0,05$). Дані представлені на рисунку 1.

Наступним етапом роботи було встановлення взаємозв'язків між змінами отриманими за допомогою НСГ та вмістом маркерів у крові досліджуваних дітей. У ході аналізу встановлено, що ЛДГ та КФК мають сильний прямий кореляційний зв'язок з результатами НСГ, а саме $r_{xy}=0,6$ та $r_{xy}=0,55$ відповідно. Дані представлені на рисунку 2.

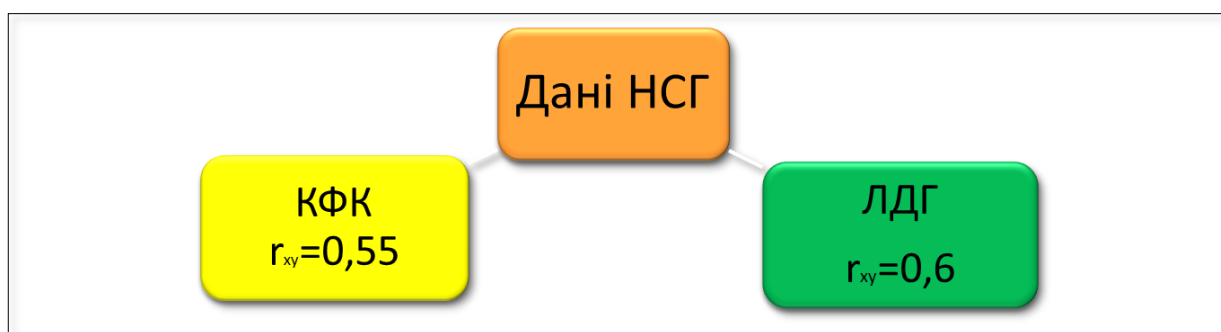


Рис. 2 Кореляційний зв'язок між маркерами та змінами на НСГ

Прогноз виживання та профілактики необоротних змін нервової системи недоношених дітей, які зазнали впливу гіпоксії, є досить складним завданням для клініцистів, головним чином, головним чином через відсутність науково обґрунтованих прогностичних критеріїв. Тому ми використали статистичні підходи, дослідили діагностичну цінність КФК та ЛДГ за критеріями чутливості та специфічності. Встановлено, що КФК має показник чутливості 88,8% та специфічності 44,3%, ЛДГ показник чутливості 88,8% та специфічності 56%. Дані представлені у таблиці 3.

Показник	Чутливість, %	Специфічність, %
КФК	88,8	44,3
ЛДГ	88,8	56,0

Таб. 3 Діагностична цінність показників КФК та ЛДГ у відновному періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатію новонароджених недоношених дітей

Таким чином, здобуті нами дані свідчать про те, що вміст КФК та ЛДГ у сироватці крові недоношених новонароджених дітей на 6 місяці життя є чутливими маркерами гіпоксично-ішемічного ушкодження нервової системи.

В перспективі ці маркери можуть застосовуватися для діагностики та вирішення питання подальшої лікувальної тактики дітей, що народилися передчасно і перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію.

ВИСНОВКИ

У науковій роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективності діагностики гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у недоношених новонароджених дітей у відновному періоді шляхом оцінки особливостей клінічного перебігу, результатів інструментальних методів дослідження та визначення діагностичної цінності показників лактат дегідрогенази та креатин фосфокінази в сироватці крові.

1. Чинниками ризику гіпоксичної енцефалопатії у недоношених дітей є поганий стан здоров'я матерів, шкідливі звички обох батьків, низька оцінка за Апгар на 1 хвилині життя.

2. Встановлено, що у недоношених дітей, які перенесли гіпоксичну енцефалопатію в неонатальному періоді, у віці 6 міс відсутні клінічні симптоми ураження мозку. При проведенні нейросонографії у новонароджених недоношених дітей були виявлені неспецифічні зміни: перивентрикулярна гіперехогенність – 27%, субependимальна кіста – 15%, зниження пульсації – 60% у неонатальному періоді та розширення субарахноїдального простору і розширення міжпівкульової щілини у відновному періоді.

3. У дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією вміст креатин фосфокінази на 70% вищий в порівнянні з контрольною групою, а вміст лактат дегідрогенази на 30% вищий. При цьому, дані біохімічні маркери мають сильний прямий кореляційний зв'язок із змінами на нейросонографії, високу чутливість, а лактат дегідрогеназа має ще й високу специфічність.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Завгородня Н.І. Результати використання методу нейросонографії у діагностиці внутрішньошлуночкових крововиливів у недоношених новонароджених. *Медицина сьогодні і завтра*. 2010. №1(46). С. 107-112.
2. Знаменская Т.К., Шевченко Л.И., Розова Е.В. Влияние гипоксии на развитие плода и новорожденного. *Перинатология и педиатрия*. 2006. №2(26). С. 105-108.
3. Неонатологія: навчальний посібник. За редакцією Т. К. Знаменської. Київ: Асоціація неонатологів України, 2012. 880 с.
4. Перинатальні ураження нервової системи у дітей: клініка, діагностика, рання медико-соціальна реабілітація/ В. Ю. Мартинюк, Р. О. Моїсеєнко, Л. О. Панасюк та ін. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2013. Вип. 22(3). С. 217-223.
5. Наказ МОЗ України №484 від 21.08.2008 "Клінічний протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами"
6. Шабалов Н.П. *Неонатология : Учебн. пособие*: В 2 т. Т. I. 3-е изд., испр. и доп. М. : МЕДпресс-информ, 2004. 608 с.
7. Perinatal biomarkers in prematurity: Early identification of neurologic injury / M. Andrikopoulou, A. Almalki, A. Farzin et al. *Int J Dev Neurosci*. 2014 Aug. 0: 25–31.
8. Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes / Azzopardi D. et al. July 10, 2014 *N Engl J Med* 2014. 371:140-149 DOI: 10.1056/NEJMoa1315788.
9. Assessing blood granulocyte colony-stimulating factor as a potential biomarker of acute traumatic brain injury in mice and humans / Banks W. A., Dohi K., Hansen K. et al. *Brain, Behavior, and Immunity*. Volume 52, February 2016, Pages 81-87.

10. Innate defense regulator peptide 1018 protects against perinatal brain injury / Bolouri H, Sävman K, Wang W. et al. *Ann Neurol.* 2014 Mar.75(3):395-410. doi: 10.1002/ana.24087. Epub 2014 Mar 7.
11. Bonifacio SL, deVries LS, Groenendaal F. Impact of hypothermia on predictors of poor outcome: how do we decide to redirect care? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015 Apr.20(2):122-7. doi: 10.1016/j.siny.2014.12.011. Epub 2015. Jan 7.
12. Boukydis CF, Bigsby R, Lester BM Clinical use of the Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale. *Pediatrics.* 2004 Mar. 113(3 Pt 2): 679-89.
13. Glucose and Intermediary Metabolism and Astrocyte-Neuron Interactions Following Neonatal Hypoxia-Ischemia in Rat / Brekke E, Berger HR, Widerøe M et al. *Neurochem Res.* 2017. Vol. 42, N1. P.115-132. doi: 10.1007/s11064-016-2149-9.
14. Brain barrier properties and cerebral blood flow in neonatal mice exposed to cerebral hypoxia-ischemia / Ek CJ, D'Angelo B, Baburamani AA et al. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015 May;35(5):818-27. doi: 10.1038/jcbfm.2014.255. Epub 2015 Jan 28.
15. Biomarkers of Brain Function and Injury: Biological and Clinical Significance / D. Gazzolo, G. LiVolti, A.W.D. Gavilanes et al. Volume 2015 (2015), Article ID 389023, 2 pages.
16. Blood Biomarkers for Evaluation of Perinatal Encephalopathy / E. M. Graham, I. Burd, A.D. Everett et al. *Front Pharmacol.* 2016. 7:196. Published online 2016 Jul 13. doi:10.3389/fphar.2016.00196.
17. Hagberg H, David Edwards A, Groenendaal F. Perinatal brain damage: The term infant. *Neurobiol Dis.* 2016 Aug.92 (Pt A) 102-12. doi: 10.1016/j.nbd.2015.09.011. Epub 2015 Sep 25.
18. Protective effects of IGF-1 on cortical nerve cells of neonatal rats under oxidative stress / Liu W., Li WB, Chen ZJ et al. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics.* 01 Feb 2014. 16(2):203-207.

19. Merhar S. Biomarkers in Neonatal Posthemorrhagic Hydrocephalus. *Neonatology*. 2011 Dec. 101(1): 1–7.
20. Emerging Biomarkers and Metabolomics for Assessing Toxic Nephropathy and Acute Kidney Injury (AKI) in Neonatology / M. Mussap, A. Noto, V. Fanos et al. *BioMed Research International*. Volume 2014, Article ID 602526, 16 pages.
21. Reddy S., Dutta S. and Narang A. From the Newborn Unit, Department of Pediatrics, Postgraduate Institute of Medical Education and Research. *Chandigarh* 160 012. India. 2015.
22. Low cerebral blood flow velocity and head circumference in infants with severe hypoxic ischemic encephalopathy and poor outcome / P. Ilves, M. Lintrop, I. Talvik [et al.] // *Acta paediatrica*. – 2009. - №98 (3). Pages 459-465
23. Rasulo F.A. Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care / F.A. Rasulo, E. De Peri, A. Lavinio // *European journal of anaesthesiology*. Supplement. – 2008. - №42. – P. 167-173.

АНОТАЦІЯ

Актуальність: Недоношені діти мають низку досі не вирішених проблем, які часто пов'язані з гіпоксичним ураженням організму під час перинатального розвитку. Це призводить до стійкого прогресуючого ураження нервової системи, серцево-судинної, опорно-рухової та інших систем. Сьогодні такі порушення діагностуються в старшому віці, коли відбулися незворотні зміни і сформувалася інвалідність. Тому зростає інтерес до вивчення питань патогенезу, клінічного перебігу та діагностики гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у недоношених новонароджених дітей у відновному періоді.

Мета: Підвищення ефективності діагностики гіпоксичної енцефалопатії у передчасно народжених дітей у відновному періоді на підставі дослідження ролі креатинфосфокінази (КФК) та лактат дегідрогенази (ЛДГ).

Матеріали та методи: Обстежено та проведено біохімічне дослідження крові 18 дітей гестаційного віку 32,9 +/-1 тижнів, з середньою масою тіла при народженні 1929,0 +/- 149,0 г, які в неонатальному періоді перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію. Контрольну групу склали 8 дітей аналогічного віку та маси тіла, які не мали ушкодження ЦНС. шляхом оцінки особливостей клінічного перебігу, результатів інструментальних методів дослідження та визначення діагностичної цінності показників ЛДГ та КФК в сироватці крові дітей, які зазнали впливу перинатальної гіпоксії

Результати: При проведенні нейросонографії у новонароджених недоношених дітей були виявлені лише неспецифічні зміни, такі як перивентрикулярна гіперехогенність – 27%, субependимальна кіста – 15%, зниження пульсації – 60% у неонатальному періоді та розширення субарахноїдального простору і розширення міжпівкульової щілини у відновному періоді. Доведено, що у дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією вміст КФК на 70% вищий в порівнянні з контрольною

групою, а вміст ЛДГ на 30% вищий. При цьому, дані біохімічні маркери мають сильний прямий кореляційний зв'язок із змінами на НСГ, високу чутливість, а ЛДГ має ще й високу специфічність.

Висновки: Підвищення ефективності діагностики гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у недоношених новонароджених дітей у відновному періоді ході є актуальним науковим завданням. Встановлено, що чинниками ризику гіпоксичної енцефалопатії у недоношених дітей є поганий стан здоров'я матерів, шкідливі звички обох батьків, низька оцінка за Апгар на 1 хвилині життя. Дослідження показало, що у недоношених дітей, які перенесли гіпоксичну енцефалопатію в неонатальному періоді, у віці 3-6 міс відсутні клінічні симптоми ураження мозку. В той же час вони мають достовірно вищі рівні ЛДГ і КФК, що є об'єктивними показниками ураження нервової системи і можуть використовуватись як маркери її гіпоксичного ураження.

Результати досліджень опубліковані у тезах, 2017 р.