

УДК 616.831-053.31-06:]618.33+618.5]:612.232

Т.М. Клименко, І.В. Тарасова, С.М. Касян

**ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ ФОРМУВАННЯ НАСЛІДКІВ
ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГІПОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦНС У ДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ**

Сумський державний університет, медичний інститут

Харківська медична академія післядипломної освіти

Sumy State University, medical Institute

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Резюме. В динаміці першого року життя проведено спостереження за 73 дітьми, які перенесли перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС і мали віддалені наслідки цього захворювання. Встановлені предиктори розвитку наслідків перинатального гіпоксичного ураження ЦНС. Доведено, що ускладнення перинатального періоду є значимою прогностичною ознакою формування та несприятливого перебігу наслідків перинатального гіпоксичного ураження ЦНС.

Ключові слова: перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС, наслідки, прогноз.

Резюме. В динамике первого года жизни проведено наблюдение за 73 детьми, которые перенесли перинатальное гипоксическое поражение ЦНС и имели отдаленные последствия этого заболевания. Установлены предикторы развития последствий перинатального гипоксического поражения ЦНС. Доказано, что осложнения перинатального периода являются значимым прогностическим признаком формирования и неблагоприятного течения последствий перинатального гипоксического поражения ЦНС.

Ключевые слова: перинатальное гипоксическое поражение ЦНС, последствия, прогноз.

Summary. In the dynamics of the first year observation conducted in 73 children with perinatal hypoxic damage of the CNS and have long-term consequences of this disease. Established predictors of the effects of perinatal hypoxic CNS. Proved that perinatal complications are an

important predictor of poor prognosis in the formation and effects of perinatal hypoxic CNS.

Keywords: perinatal hypoxic damage of the CNS, the effects forecast.

ВСТУП

Період новонародженості є визначальним з погляду адаптації, виживання та наступної якості життя. У цьому віці патологічні синдроми, пов'язані з реалізацією негативного впливу факторів перинатального ризику [1,2]. Доведено, що ускладнення перинатального періоду негативно впливають на морфо-фенотип і адаптацію новонароджених, здоров'я дітей раннього та шкільного віку [3]. Перинатальні гіпоксичні ураження центральної нервової системи (ПГУ ЦНС) є найбільш частою причиною неврологічних відхилень у періоді новонародженості, суттєво впливають на подальший розвиток дитини та обумовлюють високі показники перинатальної патології та смертності [1,2]. За даними різних авторів [4,5], вони складають близько 65%-75% усіх захворювань нервової системи у дитячому віці. Як екзогенні так і ендогенні фактори з однаковою силою негативно впливають на процеси росту та загального розвитку дитини, зокрема на формування і вдосконалення мови, типологічні особливості вищої нервової діяльності, на розумову і м'язову працездатність [6]. Ступінь, перенесеної гіпоксії та толерантність нервової системи у кожного конкретного плоду, а потім новонародженого суто індивідуальна і залежить від конституціональних особливостей, а також від суми постійно мінливих в часі патологічних впливів. Дані обставини призводять до того, що практично однакові несприятливі фактори під час вагітності та пологів викликають абсолютно різні за тяжкістю та тривалістю прояви і наслідки церебральних порушень [6,7].

Високі компенсаторні можливості ЦНС на першому році і особливо в перший місяць життя напряму пов'язані з феноменом пластичності. З цим же феноменом пов'язують патофізіологічні механізми, що призводять до відстроченої ушкоджуючої дії, що реалізуює віддалений вплив гіпоксії [8]. Вплив негативних факторів, що діють під час вагітності та пологів, сприяють формуванню наслідків ПГУ ЦНС і є предикторами (прогностичними

факторами). Залишається невизначеним питання в якій мірі ці фактори дозволяють прогнозувати формування та перебіг наслідків гіпоксії.

Метою нашого дослідження було вивчення факторів ризику, які впливають на формування наслідків ПГУ ЦНС у доношених дітей.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом в динаміці першого року життя перебували 73 дитини, які народилися в 2011-2012 рр., знаходилися на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії та патології новонароджених Сумської обласної дитячої клінічної лікарні та перенесли ПГУ ЦНС і 20 здорових доношених новонароджених (ЗДН) без перинатальної патології в анамнезі.

Усі новонароджені з діагнозами ПГУ ЦНС народилися у стані асфіксії та відповідали розробленим критеріям включення: згідно з наказом № 312 МОЗ України «Про затвердження клінічного протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» від 8.06.2007 р. та за МКХ–10 [9,10]. З метою об'єктивізації клінічних ознак перинатального ураження ЦНС та спостереження за трансформацією виявлених структурних церебральних порушень усім новонародженим проводилася нейросонографія та доплерографія. Гестаційний вік обстежених складав 38 і більше тижнів. Критеріями виключення з дослідження були наявність вроджених вад розвитку та хромосомних захворювань.

Залежно від отриманих результатів оцінки когнітивного та моторного розвитку у віці 12 місяців, дітей розподілили на три групи: I група – 38 дітей із тяжкими ушкодженнями ЦНС (оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв. життя менше 4 балів), яке клінічно маніфестувало у вигляді дитячого церебрального паралічу (ДЦП); II група - 35 дітей із ушкодженням ЦНС середньої важкості (оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв. життя 4-6 балів), яке клінічно маніфестувало у вигляді затримки когнітивного та моторного розвитку; III група (контрольна) - 20 дітей, без ПГУ ЦНС в анамнезі, у яких когнітивний та моторний розвиток відповідав віку та не було хронічних захворювань.

Вивчались особливості перебігу вагітності та пологів у матерів досліджуваних дітей. Визначення індексу інформативності (І) та прогностичних коефіцієнтів (ПК) вихідних даних по відношенню до прогнозу формування віддалених наслідків ПГУ ЦНС проводили за допомогою неоднорідною послідовної статистичної процедури Вальда у модифікації А.А.Генкіна та Е.В.Гублера [11]. Статистична обробка результатів проводилася з використанням пакета програм Microsoft Excel, Windows XP. Для оцінки вірогідності різниць середніх величин розраховувався критерій Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 подана перинатальна характеристика новонароджених дітей досліджуваних груп. При аналізі гестаційного віку, маси тіла при народженні, статевого розподілу було виявлено, що дані показники статистично відрізнялися ($p > 0,001$) від ЗДН. Встановлено, що тяжкість стану асоціювалася з чоловічою статтю та меншою масою тіла при народженні - в групі дітей, у яких у подальшому сформувався ДЦП, маса тіла при народженні була найменшою та переважали хлопчики. При аналізі стану, в якому діти народилися, було виявлено, що в усіх них спостерігалася асфіксія в пологах. Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв., вірогідно відрізнялися між групами дітей, в яких сформувалися наслідки ПГУ ЦНС, та контрольною групою ($p < 0,001$). Причому найнижчі показники за шкалою Апгар мали діти з гіпоксією тяжкого ступеня (табл. 1). При тяжкій асфіксії у пологах в подальшому у дітей формувались найбільш суттєві наслідки ПГУ ЦНС.

Таблиця 1

Перинатальна характеристика новонароджених в обстежених групах

Показники		I-ша група n=38	II-га група n=35	III-тя група n=20
Стать чоловіча	n	22	21	8
	M±m,%	57,9±8,12*	60,0±8,4*	40,0±11,2*
Стать жіноча	n	16	14	12
	M±m,%	42,1±8,12	40,0±8,4	60,0±11,2
Гестаційний вік, тижні	M	38,44**	38,80**	39,75
	m	0,12	0,16	0,16
Оцінка за шкалою	M	2,84**	5,37**	8,35

Апгар: на 1 хв.	m	0,09	0,14	0,10
Оцінка за шкалою	M	4,05**	6,21**	8,60
Апгар: на 5 хв.	m	0,09	0,09	0,11

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з жіночою статтю;

** – $p < 0,001$ порівняно з групою контролю.

Вивчення перинатального анамнезу у дітей із наслідками ПГУ ЦНС дозволило встановити, що соціальне неблагополуччя, у тому числі нутритивна недостатність мала місце у 24,6% (18), професійні шкідливості відмічені у 19,2% (14) випадків. Фактор сильного психоемоційного навантаження (тяжка хвороба або смерть близьких, конфлікти у сім'ї, розлучення) виявлявся у 38,3% (28) випадків. При дослідженні вікових показників жінок, які народили дітей з гіпоксією встановлено, що 13,7% (10) були у віці до 18 років, а після 30 річного віку було 27,3% (20). Звертає на себе увагу значна кількість вагітних, що страждали на нікотинову (43,8%) та алкогольну (4,1%) залежність. Несприятливий акушерсько-гінекологічний анамнез мала кожна третя жінка (31,4%), а саме: самовільні аборти - 9,6% (7), народження дітей з низькою масою - 13,6% (10), передчасні пологи – 2,7% (6), мертвонародження - 4,1% (3), народження дітей з вродженими вадами розвитку було у 1,4% (1) жінок. Акушерський анамнез був обтяженим медичними абортами у 26,0% матерів, які народили дітей у асфіксії. В досліджуваних групах частка сільських мешканок складала 64,3% (47) проти 25% (5) у контролі, а частка домогосподарок та жінок без спеціальної освіти 61,6% (45) проти 20% (4) у контролі.

Отже, дана когорта вагітних характеризується низьким соціально-економічним статусом та наявністю шкідливих звичок, що може бути віднесено до факторів ризику виникнення наслідків ПГУ ЦНС.

Діти, що народилися в асфіксії ще до народження зазнали негативного впливу, який поглиблювався ускладненим перебігом вагітності та пологів. Патологічний перебіг вагітності у матерів дітей досліджуваних груп був обумовлений погрозою переривання вагітності, преєклампсією, багатоводдям, хронічною фетоплацентарною недостатністю (ХФПН), анемією вагітних (табл. 2). За даними літератури, анемія, яка розвинулась під час вагітності

порушує імунну рівновагу в системі „мати-плацента-плід”, провокує гестоз та призводить до розвитку анемії та хронічної гіпоксії плода [13].

У матерів дітей, у яких сформувалася наслідки ПГУ ЦНС, вірогідно частіше ($P < 0,05$) порівняно з контрольною групою траплялися загострення хронічних інфекційних захворювань під час вагітності у $(39,5 \pm 8,04) \%$ жінок у першій групі та у $(28,6 \pm 7,70) \%$ - у другій групі. Серед гінекологічних ускладнень превалювали інфекційно-запальні захворювання геніталій $((28,6 \pm 7,70) \%$ - $(39,5 \pm 8,04) \%$) та захворювання, що передаються статевим шляхом, у тому числі бактеріальний вагіноз та кольпіт $(28,57 \pm 7,75) \%$ (табл. 2).

Таблиця 2

Ускладнення перебігу вагітності та пологів, абс. (%)

Показник	I-ша група, n=38		II-га група, n=35		III-тя група, n=20	
	n	M ± m, %	n	M ± m, %	n	M ± m, %
Погроза переривання вагітності	12	36,6±7,64*	8	22,9±7,20*	2	10,00±6,88
Інфекційно-запальні захворювання геніталій	16	42,1±8,12*	13	37,1±8,29*	2	10,00±6,88
Анемія вагітних	34	89,5±5,05*	32	91,4±4,80*	10	50,00±11,50*
Загострення хронічних запальних захворювань:	15	39,5±8,04*	10	28,6±7,70*	1	5,00±5,00
ХФПН	16	42,1±8,12*	12	26,67±6,67*	1	5,00±5,00
Багатоводдя	7	18,4±6,37*	4	11,4±5,46*	0	
Прееклампсія	8	21,1±6,70*	6	17,1±6,46*	0	
Відшарування плаценти	7	18,4±6,37*	4	11,4±5,46*	0	
Кесарський розтин	8	21,1±6,70*	6	17,1±6,46*	0	
Стрімкі пологи	12	36,6±7,64*	9	25,7±7,50*	2	10,00±6,88

Примітки: * – $p < 0,01$ порівняно з групою контролю;

Відомо, що у разі хронічного запалення статевих органів у вагітної жінки порушуються процеси імплантації і плацентації. Досить велике значення у цих процесах належить інфекційно-запальному фактору, який впливає на перебіг вагітності та характеризує стан специфічного і неспецифічного імунітету. Патогенні імунні комплекси, які формуються у відповідь на наявність інфекційного агента, призводять до ХФПН та перинатальної патології [14].

Привертає до себе увагу достовірно більший показник ускладнень у матерів, що народили малюків із гіпоксичними ураженнями ЦНС, у вигляді стрімких пологів, прееклампсії, відшарування плаценти, та пов'язаного з цим кесаревого розтину порівняно з матерями ЗДН.

Слід відмітити, що матері, які народили дітей із перинатальною патологією, на відміну від матерів ЗДН, мали, як правило, поєднання ускладненого перебігу вагітності та пологів.

Таким чином, аналіз пренатального анамнезу матерів досліджених груп дозволив встановити, що в розвитку гіпоксичних уражень ЦНС найбільшу питому вагу займає внутрішньоутробна та гостра гіпоксія плода, до розвитку якої призводять такі ускладнення вагітності та пологів як анемія, пізній гестоз, погроза переривання вагітності, ХФПН, хронічні запальні захворювання внутрішніх статевих органів, в тому числі бактеріальний вагіноз, кольпіт та багатоводдя. Етіологія ПГУ ЦНС новонароджених, на наш погляд, є багатофакторною. Причому можливі фактори ризику розвитку даного захворювання пов'язані між собою й ушкоджуючий вплив одного з них залежить від наявності іншого.

На основі визначення індексу інформативності (I) та розрахунку прогностичних коефіцієнтів (ПК) різних факторів були визначені найбільш інформативні ($I > 0,25$), які увійшли до прогностичних таблиць. Доведено, що предикторами формування наслідків ПГУ ЦНС є професійні шкідливості (ПК=+3,6), шкідливі звички (ПК=+2,1), стресові ситуації (ПК=2,5) у матерів під час вагітності, анемія вагітних (ПК=+5,2), ХФПН (ПК=+6,0), прееклампсія (ПК=+4,5), пологи шляхом кесарева розтину (ПК=+7,0).

Таким чином, ускладнений перинатальний анамнез дозволяє припустити високий рівень ризику формування наслідків ПГУ ЦНС.

Висновки

1. Ускладнений перинатальний анамнез є значимим прогностичним фактором по відношенню формування та перебігу наслідків перинатального гіпоксичного ураження ЦНС.

2. Встановлені вірогідні відмінності між особливостями перебігу перинатального періоду даної категорії дітей порівняно з контрольною групою. Так, діти, в яких сформувалася наслідки ПГУ ЦНС, народилися від матерів, які мали в анамнезі найвищий відсоток загострення хронічних інфекцій, анемії вагітних, ХФПН, прееклампсії, пологів шляхом кесарева розтину.

3. Профілактичні заходи, які будуть направлені на запобігання формування перинатальної патології в певній мірі будуть сприяти попередженню розвитку наслідків перинатального гіпоксичного ураження ЦНС.

Перспектива подальших досліджень полягає у вивченні генетичних і біохімічних предикторів формування ПГУ ЦНС та його наслідків з метою розробки ефективних методів лікування і профілактики захворювання.

Література

1.Знаменская Т.К. Основные проблемы и направления развития неонатологии на современном этапе развития медицинской помощи в Украине/ Т.К. Знаменская // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. - 2011. - №1. - Т1.- С. 5-9.

2.Шуцько Е.Е. Впровадження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні/ Е.Е. Шуцько // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. - 2011. - №1. - Т1.- С. 10-15.

3.Турчина С.И. Патология перинатального периода как значимый прогностический фактор формирования и течения диффузного нетоксического зоба у детей / Турчина С.И. // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. - 2012. - №4(6). – Т2.- С. 175-179.

4. Шайтор В.М. Отдаленные последствия перинатального повреждения нервной системы у детей (нейрофизиологические механизмы, ранняя диагностика и лечение): дис.

доктора мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия” / Шайтор Валентина Мироновна. - Санкт-Петербург, 2008. - 296 с.

5. Сміян І.С. Нейрофункціональні методи дослідження та оцінка метаболічного обміну в діагностиці гіпоксичних уражень нервової системи у новонароджених / І.С.Сміян, Г.А.Павлішин, А.О.Сковронська // Перинатология и педиатрия. – 2010. - № 3(43). - С.11-13.

6. Нечитайло Ю.М. Особливості периферичної мікроциркуляції та показників електроенцефалографії у дітей дошкільного віку з перинатальною патологією в анамнезі / Ю.М. Нечитайло, Д.Ю. Нечитайло // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. - 2011. - №1. - Т1.- С. 94-96.

7. Холичев Д.А. Клинико-лабораторные проявления воспалительной реакции у новорожденных с церебральной ишемией : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия”/ Д.А. Холичев - Хабаровск, 2008. – 21 с.

8. Дегтярева М.Г. Нейро-физиологические аспекты оценки степени тяжести и прогнозирование исходов перинатального постгипоксического поражения головного мозга у детей различного гестационного возраста при лонгитудинальном наблюдении: автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.00.09 “Педиатрия”/ М.Г. Дегтярева-Москва, 2009. – 48 с.

9. Міжнародна статистична класифікація хвороб МКХ-10. (Короткий адаптований варіант для використання в Україні). Центр медичної статистики МОЗ України.- Київ, 1998.- 307с.

10. Наказ № 312 від 8.06. 07 р. МОЗ України «Про затвердження клінічного протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим» від 8.06.2007 р. - К., 2008. - 36 с.

12. Гублер. Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин – Л.: Медицина, 1973. – 144 с.

13. Мікроелементна забезпеченість у системі мати-плацента-плід-новонароджений / В.Е.Маркевич, В.І.Тарасова, Л.О.Турова [та ін.] // Вісник СумДУ. – 2007. - №1. – С.52-58.

14. Показатели иммунитета беременных в раннем прогнозе развития фетоплацентарной недостаточности / А.А.Останин, С.М.Кустов, Т.В.Тыринова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. - №1. – С.33-38.

Клименко Т.М. Дослідження предикторів формування наслідків перинатального гіпоксичного ураження ЦНС у доношених новонароджених/ Т.М.Клименко, І.В.Тарасова, С.М.Касян// Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2013. - №1 (11). - С.175-178