

УДК [616.831-005.4-053.2:618.5-06]-085

ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКАЯ ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У ДЕТЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

И.А. Афанасьева, М.А. Кириченко, А.А. Юзва, Н.В. Хайтович
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца,
г. Киев, Украина

Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy in children: possible corrections

Afanasieva I.A., Kirichenko M.A., Yuzva A.A., Khaytovych N.V.

Bogomolets National Medical University city of Kyiv, Ukraine

Aim of this study was to evaluate the frequency, effectiveness and safety of application of neuroprotectants in children of the first year of life, who underwent perinatal hypoxic-ischemic central nervous system injury.

Material and methods of examination. The examination was conducted on the basis of out-patient department of Children's Clinical Hospital No.6 of Shevchenkivskiy District of the city of Kyiv. Randomly were selected infant records of 30 children with hypoxic-ischemic central nervous system injury in the age from 1 month to 14 years. Among the examined, 19 children (63,3%) were younger than 1 year; others – 11 (36,7%) – older than 1 year. The complex of children's examination included medical history, objective examination by neurologist, neurosonography. There were studied the frequency of etiologic factors of hypoxic-ischemic central nervous system injury, clinical manifestations after birth (Apgar scale) and during examination, including under the influence of complex therapy.

Results: Hypoxic-ischemic central nervous system injury was diagnosed in 28 children (93,3%) by neurologist at the age of 3 months, in remaining 2 children – older than 3 months but under 1 year. Pathological manifestations on the side of central nervous system in children older than 1 year were observed in 91%. Main changes during neurosonography included the extension of liquor ways, cysts and immaturity of brain structures. All children were prescribed the complex of non-pharmacological therapy, and 40% of children within 45 days were taking medication Citicoline in age dosage (100 mg 2 times a day). Noted disappearance of the symptoms of anxiety in 4 out of 8 children, trembling of chin in 5 out of 6 children, marbling – in 2 out of 3 children, vomiting – in 3 out of 5 children. There were no adverse reactions while taking Citicoline.

Conclusion: The use of Citicoline in children of younger age is safe and accelerates the reduction of symptoms of central nervous system injury.

Keywords: children, perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy, Citicoline.

Гипоксически-ишемическая перинатальная энцефалопатия у детей: возможности коррекции

Афанасьева И.А., Кириченко М.А., Юзва А.А., Хайтович Н.В.

**Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца,
г. Киев, Украина**

Целью данной работы было оценить и изучить частоту, эффективность и безопасность применения нейропротекторов у детей 1-го года жизни, перенесших перинатальное ГИП ЦНС.

Материал и методы исследования. Обследование проводилось на базе поликлинического отделения ДКБ №6 Шевченковского района г. Киева. Случайным методом отобраны истории развития 30 детей с ГИП ЦНС в возрасте от 1 месяца до 14 лет. Среди обследованных 19 детей (63,3%) были в возрасте до 1 года; остальные – 11 (36,7%) старше 1 года. Комплекс обследования детей включал сбор анамнеза, объективное исследование неврологом, нейросонографию. Изучалась частота этиологических факторов ГИП ЦНС, особенности клинических проявлений сразу после рождения (по шкале Апгар) и на протяжении наблюдения, в том числе под влиянием комплекса терапии.

Полученные результаты: Диагноз ГИП ЦНС у 28 детей (93,3%) был выставлен неврологом в возрасте до 3 месяцев, у остальных 2 детей – в возрасте старше 3 месяцев, но младше 1 года. Патологические проявления со стороны ЦНС у детей старше 1 года отмечены у 91%. Основными изменениями при нейросонографии были расширение ликворных путей, кисты и незрелость структур головного мозга. Всем детям был назначен комплекс немедикаментозной терапии, а 40% детей в течение 45 дней принимали препарат цитиколин в возрастной дозировке (по 100 мг 2 раза в день). Отмечено исчезновение симптомов беспокойства у 4 из 8 детей, дрожание подбородка у 5 из 6 детей, мраморности – у 2 из 3 детей, срыгивания – у 3 из 5 детей. Не было отмечено побочных реакции при приеме цитиколина.

Выводы: Использование цитиколина у детей раннего возраста безопасно и способствует ускорению редукции симптомов поражения ЦНС.

Ключевые слова: дети, гипоксически-ишемическая перинатальная энцефалопатия, цитиколин.

Адреса для корреспонденции:

Афанасьева Инна Александровна – канд.мед.наук, кафедра клинической фармакологии и клинической фармации,

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца; г. Киев, ул. Терещенковская, 23-25, тел. (044)2346144, +38(050)4696848;

E-mail: afanasevainna@meta.ua

Известно, что ежегодно в мире рождается около 78 млн детей с патологией центральной нервной системы (ЦНС), что нередко оканчивается в первые годы жизни психо-моторной задержкой или слабоумием [11].

Заболевания нервной системы, приводящие к инвалидизации и дезадаптации детей, в 70-80% случаев обусловлены перинатальными факторами [1, 14]. Наиболее частой причиной перинатальных повреждений ЦНС являются гипоксически-ишемические поражения мозга (ГИП) – отмечаются в 47% случаев [1, 16].

С перинатальным поражением мозга могут быть ассоциированы и менее тяжелые заболевания, но в значительной степени определяющие его биологическую и социальную дезадаптацию [3, 8]. Это, в первую очередь, касается синдрома дефицита внимания и гиперактивности, встречающегося у 2-30% детей школьного возраста [8, 11].

В Европе ежегодно тратится около 75 млрд евро на лечение нарушений когнитивных функций с использованием ноотропных средств [5]. Применение нейропротекторов особенно актуально в практической педиатрии и детской неврологии [2, 3, 14].

К ноотропным препаратам с доминирующим мнестическим эффектом (cognitive enhancers) в первую очередь относятся холинергические вещества, которые обеспечивают усиление синтеза ацетилхолина и его выброса (фосфатидилсерин, лецитин, цитиколин).

Целью данной работы было оценить и изучить частоту, эффективность и безопасность применения нейропротекторов у детей 1-го года жизни, перенесших перинатальное ГИП ЦНС.

Материал и методы исследования. Обследование проводилось на базе поликлинического отделения ДКБ №6 Шевченковского района г. Киева. Случайным методом отобраны истории развития 30 (17 мальчиков и 13 девочек) детей с ГИП ЦНС в возрасте от 1 месяца до 14 лет. Среди обследованных 19 детей (63,3%) были в возрасте до 1 года; остальные – 11 (36,7%) – старше 1 года. Комплекс обследования детей включал сбор анамнеза, объективное исследование неврологом, нейросонографию.

Изучалась частота этиологических факторов ГИП ЦНС, особенности клинических проявлений сразу после рождения (по шкале Апгар) и на протяжении наблюдения, в том числе под влиянием комплекса терапии.

Результаты обследования и обсуждение. Диагноз ГИП ЦНС у 28 детей (93,3%) был выставлен в возрасте до 3 месяцев, у остальных 2 детей – в возрасте старше 3 месяцев, но младше 1 года.

В анамнезе у 4 (13,3%) детей было обвитие пупови-

ной; недоношенность, внутриутробное инфицирование и угроза прерывания беременности – с одинаковой частотой отмечалось у 3 (10%) детей, кесарево сечение – 2 (6,7%) детей, персистирующее фетальное кровообращение – у 1 (3,3%) ребенка. У 46,7% детей причина ГИП ЦНС осталась неизвестной (рис. 1).

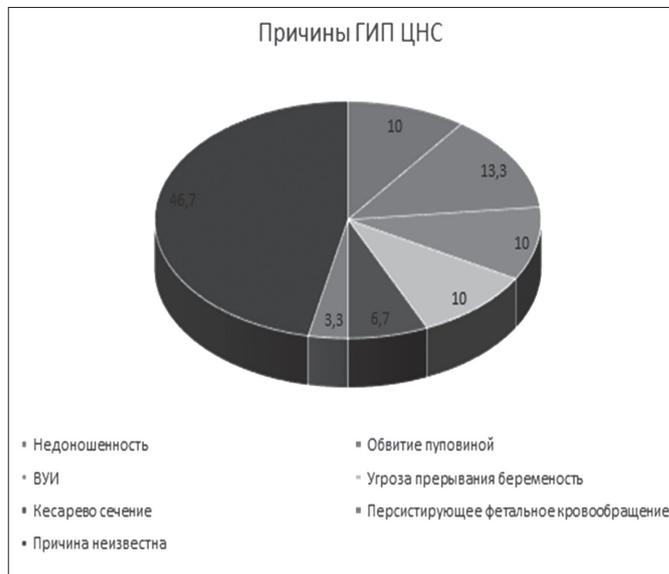


Рис. 1. Возможные этиологические факторы развития ГИП ЦНС

Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-ой минуте ниже 3 баллов отмечена у 1 (3,3%) ребенка, 3-7 баллов – у 13 (43,3%) детей, больше 7 баллов – у 16 (53,3%) детей; на 5-й минуте – соответственно у 3,3%, 33,3% и 63,3 % детей.

Таблица 1

Оценка новорожденных по шкале Апгар

Показатель	> 7 баллов		от 7 до 3 баллов		< 3 баллов	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 мин	13	43,3	16	53,3	1	3,3
5 мин	19	63,3	10	33,3	1	3,3

Обследование неврологом в первые месяцы жизни позволило выявить у 16 (53,3%) детей синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (ПНРВ). При этом у детей отмечалось беспокойство, частые срыгивания, плохой сон, дрожание подбородка. У 7 детей отмечалось только повышение тонуса конечностей, оживление рефлексов.

У 8 (26,7%) детей диагностирован синдром ликвородинамических нарушений (ЛДН). Отмечалось беспокойство и плохой сон, повышение тонуса конечностей. У 3-х детей было прогрессирование ЛДН и формирование гипертензионно-гидроцефального синдрома.

У 3-х (10%) детей отмечался синдром вегетативных нарушений – выявлена мраморность кожных покровов, беспокойство, повышенный тонус конечностей.

Еще у 3-х (10%) детей выявлен синдром двигательных нарушений (изолированная мышечная дистония).



Рис. 2. Частота встречаемости различных клинических форм ГИП ЦНС

Патологические проявления со стороны ЦНС у детей старше 1 года отмечены у 10 (91%): у 4-х детей это проявлялось недоразвитием речи, у 4-х детей – астеновегетативным синдромом, 2-х детей – судорожным синдромом, у 2-х детей – детским церебральным параличом.

Основными изменениями при нейросонографии были расширение ликворных путей, кисты и незрелость структур головного мозга.

В таблице 3 приведены результаты терапии 12 детей, которые в комплексе с немедикаментозным лечением (общий массаж, плавание, ванны с седативными фитопрепаратами) в течение 45 дней принимали препарат цитиколин в возрастной дозировке (по 100 мг 2 раза в день). Отмечено исчезновение симптомов беспокойства у 4 из 8 детей, дрожание подбородка у 5 из 6 детей, мраморности – у 2 из 3 детей, срыгивания – у 3 из 5 детей. Не было отмечено побочных реакции при приеме цитиколина.

Таблица 3

Частота встречаемости симптомов ГИП ПЭП у детей до и после комплекса лечения с включением цитиколина

Симптомы ГИП ПЭП	% встречаемости	
	До лечения	После лечения
Беспокойство	69	33,3
Дрожание подбородка	50	8,3
Срыгивание	41,6	16,6
Мраморность кожных покровов	25	8,3

Как известно, цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин) состоит из рибозы, пиродифосфата, цитозина (азотистое основание) и холина и является предшественником фосфатидилхолина (лецитина) – основного структурного компонента всех клеточных мембран, включая нейрональные и таким образом способствует восстановлению поврежденных мембран клеток.

Препарат усиливает ресинтез фосфолипидов клеточной мембраны (мембранотропное действие), способствуя репарации и стабилизации мембран нейронов и их органелл, прежде всего митохондрий, способствуя восстановлению уровня других фосфолипидов клеточных мембран (возможно, за счет снижения высвобождения арахидоновой кислоты и предотвращения активации фосфолипазы А2). Это препятствует избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. Кроме того, цитиколин способствует повышению уровня глутатиона и активности глутатионредуктазы, усиливая активность антиоксидантных систем. Снижая проницаемость гемато-энцефалического барьера цитиколин способствует уменьшению выраженности отека мозга. Цитиколин, являясь донором холина для синтеза нейротрансмиттера ацетилхолина, влияет на центральные механизмы, вовлеченные в когнитивное поведение посредством холинергического действия. Препарат восстанавливает активность ацетилхолинэстеразы и Na⁺/K⁺ насосов в гиппокампе, что повышает его функциональную активность и способствует улучшению мнестических процессов, улучшает внимание, обучение и память [2, 5, 8, 19].

В экспериментальных исследованиях на животных выявлено эффективность цитиколина в предупреждении бронхопульмональной дисплазии [13], некротического энтероколита [14]. В исследованиях *in vitro* [17] и на экспериментальных животных [16] доказано, что цитиколин оказывает нейропротективное действие через уменьшение апоптоза нейроцитов в условиях глутаматной эксайтотоксичности, дозозависимо снижая активацию каспазы-3 и экспрессию Hsp70 при ишемии мозга [16].

В некоторых исследованиях показано эффективность применения цитиколина у детей первого года жизни с поражением ЦНС [2, 5, 12, 13, 15, 18]. Включение цитиколина в стандартный комплекс лечения в позднем неонатальном периоде новорожденных с ГИП ЦНС после перенесенной перинатальной асфиксии улучшает адаптационно-компенсаторную способность ребенка справляться со стрессовыми факторами и способствует более быстрому восстановлению в них активного и пассивного тонуса [7]. Включение цитиколина в комплекс ранней реабилитации детей с органическими поражениями ЦНС позволяет уменьшить речевые, когнитивные и двигательные нарушения, качество жизни ребенка и его социальную адаптацию [4, 10].

Результаты нашего исследования показали, что только в половине случаев (у 53,3%) у детей с ГИП ЦНС удастся выявить в анамнезе этиологический фактор. У 43,3% новорожденных с ГИП ЦНС на 1 минуте, а у

63,3% на 5 минуте по шкале Апгар не выявлено признаков асфиксии. Наиболее часто ГИП ЦНС проявляется синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, хотя достаточно часто (у 26,7%) встречается и синдром ликвородинамических нарушений, а у 6,7% – детский церебральный паралич.

Только 40% детей лечились с использованием нейротропектора (в данном лечебно-профилактическом учреждении применялся цитиколин). Комплекс терапии, включающий цитиколин в течение 1,5 месяца, способствовал практически исчезновению таких симптомов, как тремор подбородка и мраморность кожных покровов, у большинства детей при повторном исследовании не отмечались симптомы беспокойства и срыгивание. Препарат хорошо переносился.

Таким образом, перинатально обусловленные гипоксически-ишемические повреждения ЦНС в половине случаев диагностируются только благодаря объективному неврологическому исследованию и нейросонографии. Меньше половины детей с данной патологией в первые месяцы жизни получают адекватную медикаментозную нейротропекцию. Использование цитиколина у детей раннего возраста безопасно и способствует ускорению редукции симптомов поражения ЦНС.

Литература/References

1. Гипоксическая ишемическая энцефалопатия у новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – 4-е изд., испр и доп. – М.: МЕД-пресс-информ, 2013. – 228 с.
2. Гвасалия Г.М. Фармакологическая характеристика ноотропного лекарственного средства цитиколин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. - № 3 (часть 1) – С. 98-99.
3. Дюсенова С.Б. Последствия постгипоксических изменений головного мозга у детей: клинические особенности и диагностика / С.Б. Дюсенова, Е.А. Корнеева, И.Л. Домбровская // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 7. – С. 9-11.
4. Евтушенко С.К. Цераксон как эффективный нейротропектор в лечении и реабилитации детей первого года жизни с органическими поражениями ЦНС / С. К. Евтушенко, Н. В. Яновская, О. С. Евтушенко [та ін.] // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 3 (13). – С. 21–25. <http://www.mif-ua.com/archive/article/116>
5. Евтушенко И.С. Ноотропы и нейротропекторы в современной клинической нейрофармакологии// МНЖ. – 2013. – № 3 (57). – С. 20-26.
6. Знаменська Т.К., Ковальова О.М., Похилько В.І. Оцінка ефективності нейротропекторної терапії у новонароджених, які перенесли асфіксію. Международный неврологический журнал. 2010. №6(36): 72-74.
7. Знаменська Т.К. Гіпоксія плода та асфіксія новонародженого: монографія / Т.К. Знаменська, В.І. Похилько, В.В. Подольський [та ін.]. – Київ, 2011. – 451 с.
8. Маньковский Н.Б., Кузнецова С.М. Возрастные изменения нейротрансмиттерных систем мозга как фактор риска цереброваскулярной патологии // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. – 2013. - № 2. – С. 5 – 13.
9. Пальчик А.Б. Гипоксическая ишемическая энцефалопатия у новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – 4-е изд., испр. и доп. – М. : МЕД-пресс-информ, 2013. – 288 с.
10. Похилько В.И., Ковалева Е.М., Калюжка Е.А., Коробка О.В., Чернявская Ю.И. Оценка эффективности нейротропекторной терапии у новорожденных которые перенесли асфиксию. Мир медицины и биологии. 2012; №2(33), 60-62
11. Снопков В.Н. Математический прогноз развития гипоксически – ишемической энцефалопатии у новорожденных детей / В.Н. Снопков, А.П. Яковлев, Л.В. Шульга, Г.И. Кислюк // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармація. – 2013. - №11 (154). – Выпуск 22-1. – С. 168 – 171.
12. Судакова Н.П. Фармакоэкономические аспекты лечения детей с перинатальной энцефалопатией в условиях стационара / Н.М. Судакова, Н.И. Гривенцева, И.В. Карцева, О.М. Зубов // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Выпуск № 1. Том 9. – С. 9 – 15.
13. Cetinkaya M. Cytidine 5'-diphosphocholine ameliorates hyperoxic lung injury in a neonatal rat model / M. Cetinkaya, M. Cansev, I.M. Kafa, C. Tayman et al. // Epub. – 2013. -74 (1). – С. 26 - 33.
14. Cetinkaya M. CDP-choline reduces severity of intestinal injury in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis / M. Cetinkaya, M. Cansev, F. Cekmez, C. Tayman et al. // Epub. – 2012. – 183 (1). – С. 119 – 128.
15. Cobo E. Boosting the chances to improve stroke treatment / Cobo E., Secades J.J., Miras F. et al. // Stroke. – 2010. – No 41. – С. 143-150.
16. Fiedorowicz M. CDP-choline (citicoline) attenuates brain damage in a rat model of birth asphyxia CDP-choline (citicoline) attenuates brain damage in a rat model of birth Asphyxia /M. Fiedorowicz, D. Makarewicz, K.I. Staczak-Mrozek, P. Grieb // Acta Neurobiol Exp (Wars). – 2008. – 68 (3). – С. 389 – 397.
17. Matyja E1, Taraszewska A, Naga ska E, Grieb P, Rafa owska J. CDP-choline protects motor neurons against apoptotic changes in a model of chronic glutamate excitotoxicity in vitro. Folia Neuropathol. 2008;46(2):139-48.
18. Rubtsova I.I. Study of efficiency of ceraxon in the treatment of lag psychomotor development of children with hypoxic-ischemic lesions of central nervous system /

I.I. Rubtsova, T.M. Klimova, KhA Hechko // Wiad Lek. – 2014. - №67 (2 Pt 2). – 248 – 250.

19. Tang Y. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with acupuncture combined with acupoint injection: a randomized controlled trial / Y. Tang, Q. Shang // Zhongguo Zhen. – 2015. - № 35 (7). – С. 641-646.

Сведения об авторах:

Хайтович Николай Валентинович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и клинической фармации Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. 01004, г. Киев, ул. Терещенковская, 23-25; e-mail: nik3061@gmail.com

Афанасьева Инна Александровна – к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. 01004, г. Киев, ул. Терещенковская, 23-25; e-mail: afanasevainna@meta.ua

Кириченко Мария Александровна – студентка 6 курса медицинского факультета №3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13; e-mail: mariya_94@ukr.net

Юзва Александр Александрович – врач невролог; 01004, г. Киев, ул. Терещенковская, 23-25.

© И.А. Афанасьева, М.А. Кириченко, А.А. Юзва, Н.В. Хайтович, 2017