

На правах рукописи

БЫБЧЕНКО ЕЛЕНА ГЕННАДЬЕВНА

**КЛИНИКО – ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ
БЕССИМПТОМНОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ
С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

14.01.08 – ПЕДИАТРИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

**Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Томск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор, зав. кафедрой
педиатрии ФПК и ППС ГБОУ
ВПО СибГМУ Минздрава России

Михалев Евгений Викторович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор кафедры
поликлинической педиатрии
с курсом пропедевтики детских
болезней ГБОУ ВПО СибГМУ
Минздрава России

Матковская Тамара Васильевна

доктор медицинских наук,
профессор, зав. кафедрой
неонатологии ГОУ ВПО НГМУ
Минздравразвития России

Белоусова Тамара Владимировна

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 14 декабря 2012 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Автореферат разослан « _____ » _____ 2012г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Недоношенность играет ведущую роль в формировании уровня детской смертности (Н.Н. Володин, 2008; Ю.И. Барашнев, 2001). По данным ВОЗ, смертность среди детей с массой менее 2500 г, родившихся живыми, составляет 14 на 1000. Из них около 2/3 умерших приходится на детей с массой тела при рождении менее 1500 гр (Ю.И. Барашнев, 2001; Г.М. Дементьева; И.И. Рюмина, М.И.Фролова, 2009; В.И. Кулаков, 2002). Недоношенные дети, объединяемые по принципу преждевременного рождения, представляют собой чрезвычайно неоднородную группу, а существующая угроза для их жизни и здоровья весьма неоднозначна (Ю.И. Барашнев, 2001, Н.Н. Володин, 2007, Т.М. Радаева, 2009). После рождения у 80 - 85% недоношенных новорожденных выявляются неврологические нарушения, при чем у недоношенных II - III степени эта цифра достигает 100%. Нередко церебральные нарушения у новорожденных детей сопровождаются развитием органических форм поражения центральной нервной системы (ЦНС), приводящих к ранней инвалидизации детей (Н.Н.Володин, 2010). Среди многих факторов, повреждающих головной мозг новорожденных, особо следует выделять гипоксию, которая может быть отнесена к универсальным повреждающим агентам. Асфиксия, регистрируемая у новорожденных, очень часто является лишь продолжением гипоксии, начавшейся еще во внутриутробном периоде. В 72,4% случаев гипоксия и асфиксия становится одной из главных причин гибели плода в родах или в раннем неонатальном периоде (Г.М. Бурдули, О.Г.Фролова, 2007). Гипоксия мозга занимает центральное место в этиологии и патогенезе различных поражений мозгового вещества. Гипоксические состояния пери- и интранатального периодов у новорожденных приводят как к ишемическим поражениям нервной ткани с развитием специфических некрозов, так и к геморрагическим повреждениям. Гестационный возраст ребенка обычно определяет возможный спектр гипоксически - ишемических повреждений, прежде всего по локализации (Ю.И. Барашнев, 2001). Формирование синдромов перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных протекает несколько иначе, чем у доношенных детей, что обусловлено своеобразием реагирования незрелых структур мозга на патологические перинатальные факторы. Особенно важным в этом плане является острый период перинатального поражения, когда происходит формирование нарушений, определяющее все последующее течение и исход заболевания (Hill A, 1993). Гипоксическое поражение ЦНС у новорожденных ведет к нарушению не только функции нервной системы, но и других физиологических систем, обеспечивающих гомеостаз организма, к которым относят, кроме нервной, эндокринную и иммунную системы (В.М. Студеникин, 2007). Течение адаптационных процессов в организме, особенно детском, в значительной степени зависит от гормонов надпочечников, гипофизарно -

тиреоидной системы (Weigent D.A., Blalock J.E., 1995). Немногочисленные работы посвящены исследованию нейро - эндокринных нарушений у новорожденных детей, подвергшихся гипоксическому воздействию в перинатальном периоде (Иванова В.В., 1993, Иванов Д.О., 2009).

Среди факторов, повреждающих головной мозг новорожденного, кроме гипоксии, особо выделяют одно из метаболических нарушений - гипогликемию. Нередко трудно с уверенностью говорить, что повреждение мозга у конкретного ребенка связано именно с неонатальной гипогликемией, ибо обычно у него в перинатальном периоде была и другая патология (ЗВУР, асфиксия, недоношенность и др.) (Н.П. Шабалов, 2006). Существуют определенные противоречия, касающиеся влияния гипогликемии на возникновение отдаленных психоневрологических расстройств, особенно это касается бессимптомной гипогликемии, то есть не имеющей выраженных клинических проявлений (Иванов Д.О., Евтюков Г.М., Санкт - Петербург, 2011). Гипогликемия чрезвычайно опасна в раннем неонатальном периоде для недоношенных детей еще и тем, что, вызывая компенсаторное повышение мозгового кровотока, она может способствовать возникновению и прогрессированию внутрижелудочковых кровоизлияний. В подавляющем большинстве случаев неонатальная гипогликемия протекает бессимптомно. Опасность гипогликемии заключается в генерализованном нарушении метаболических процессов вследствие дефицита энергии, что в дальнейшем может приводить к неврологическим нарушениям (Н.Н. Володин, М., 2007).

Цель исследования. Установить особенности развития, течения бессимптомной гипогликемии и влияние на нее гормональной адаптации у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы в неонатальном периоде, а так же оценить нервно-психическое развитие детей в возрасте до года.

Задачи:

1. Выявить особенности клинических проявлений гипоксических поражений центральной нервной системы у недоношенных новорожденных с бессимптомной гипогликемией в неонатальном периоде и оценить нервно-психическое развитие детей на протяжении первого года жизни.
2. Исследовать динамику концентрации гормонов: кортизола, адренкортикотропного гормона, инсулина, соматотропного гормона, тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина, свободного тироксина в сыворотке крови у недоношенных детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы различного срока гестации и оценить их вклад в

развитие бессимптомной гипогликемии в неонатальном периоде.

3. Определить уровень нейронспецифической енолазы в сопоставлении с состоянием мозгового кровообращения и морфологических структур мозга у детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы в зависимости от бессимптомной гипогликемии в неонатальном периоде.
4. Оценить влияние гормонозаместительной терапии тиреоидными препаратами на нервно - психическое развитие у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы, бессимптомной гипогликемией и транзиторным гипотиреозом в неонатальном периоде и в динамике до 1 года.

Научная новизна. Впервые изучена динамика концентрации гормонов в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением нервной системы, перенесших бессимптомную гипогликемию в неонатальном периоде. Получены новые данные о содержании уровня нейронспецифической енолазы в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с бессимптомной гипогликемией в неонатальном периоде в сочетании с показателями мозгового кровотока. Получены новые данные о влиянии бессимптомной гипогликемии, перенесенной в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных на нервно - психическое развитие детей в возрасте до 1 года. Дана характеристика состояния ряда желез внутренней секреции в зависимости от наличия гипогликемии (адренокортикотропный гормон - кортизол - гликемия, инсулин – гликемия, тиреотропный гормон – гликемия) в различные сроки гестации у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС.

Впервые проведена оценка нервно - психического развития у недоношенных новорожденных с перенесенной бессимптомной гипогликемией на фоне транзиторного гипотиреоза в зависимости от терапии L - тироксином.

Практическая значимость. В результате проведенного исследования выявлено, что бессимптомная гипогликемия, которая регистрируется при рождении и сохраняется до 5 суток жизни приводит к утяжелению степени гипоксического поражения центральной нервной системы в неонатальном периоде и развитию неблагоприятного прогноза для нервно - психического развития у недоношенных новорожденных в динамике до 1 года, а также требует своевременной коррекции согласно стандартным схемам. Недоношенным новорожденным с перинатальным поражением центральной нервной системы гипоксического генеза и перенесенной гипогликемией в неонатальном периоде для своевременного выявления нарушений мозгового кровотока, оценки эффективности проводимой терапии, необходимо проведение доплерографического исследования сосудов головного мозга.

Рекомендовано в схему диспансерного наблюдения дополнительно включение специалиста эндокринолога для проведения осмотра в сроки 3 – 6 - 9

– 12 месяцев недоношенных новорожденных, особенно детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, перенесших гипоксию, бессимптомную гипогликемию и транзиторный гипотиреоз в неонатальном периоде.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Бессимптомная гипогликемия у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы, перенесенная в неонатальном периоде и сохраняющаяся до 5 суток жизни на фоне транзиторного гипотиреоза, оказывает неблагоприятное воздействие на неврологический статус: усугубляет степень тяжести гипоксического поражения ЦНС и степень нарушения мозгового кровотока, а также вызывает задержку нервно - психического развития детей в возрасте до 1 года.
2. Дисрегуляция гормональной адаптации при гипоксическом поражении центральной нервной системы у недоношенных новорожденных регистрируется за счет снижения уровня гормонов надпочечников (кортизола) и повышения тиреотропного гормона сыворотки крови, которая зависит от срока гестации. Применение тиреоидных препаратов при комплексной терапии у недоношенных новорожденных, перенесших бессимптомную гипогликемию и транзиторный гипотиреоз в неонатальном периоде, улучшает прогноз в нервно - психическом развитии детей до 1 года.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты проведенного исследования в рамках диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, МБЛПУ «Детская городская больница №1», п/о №1; ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», МБЛПУ «Родильный дом №4».

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены на кафедре педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России; научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (2011, 2012) (г. Томск, г. Северск).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 статьи в журналах рекомендованных ВАК, тезисы.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, характеристику групп наблюдений и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, приложения и библиографического справочника, включающего 71 отечественных и 39 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 9 рисунками и 31 таблицами.

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2009 – 2011 г.г. под наблюдением находились 110 недоношенных детей с рождения до 1 года жизни с гипоксически - ишемической энцефалопатией (ГИЭ) различной степени тяжести. Работа проводилась на базе МБЛПУ «Родильный дом №4» г. Томска (главный врач Л.А. Агаркова), отделения патологии новорожденных и второго этапа выхаживания недоношенных, отделения интенсивной терапии и реанимации новорожденных и поликлинических отделений №1, МБЛПУ «Детская городская больница №1» (главный врач В.А. Карташов).

Диагноз ГИЭ был выставлен согласно классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных, разработанной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (2000 г).

Дети были разделены на следующие группы: первую группу составили 30 недоношенных новорожденных со сроком гестации 32 - 36 недель с выявленной бессимптомной гипогликемией, из них девочек - 17, мальчиков 13.; вторую группу составили 19 недоношенных новорожденных со сроком гестации 26 - 31 недель с выявленной бессимптомной гипогликемией (девочек 10, мальчиков – 9); третью группу составил 61 недоношенный новорожденный без выявленной бессимптомной гипогликемии со сроком гестации 26 - 36 недель, среди них девочек – 36, мальчиков - 25.

Четвертую группу исследования составили 48 недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением нервной системы со сроком гестации 26 - 36 нед.: подгруппа IV А – 28 недоношенных новорожденных с выявленной бессимптомной гипогликемией и получавшие терапию L-тироксином, подгруппа IV В – 21 недоношенный новорожденный с выявленной бессимптомной гипогликемией, не получавшие терапию тиреоидным препаратом.

Все дети имели гипоксическое поражение центральной нервной системы различной степени тяжести (среднетяжелое и тяжелое).

В контрольную группу вошли 25 доношенных новорожденных, имеющих I - II а группу здоровья и родившихся от матерей с физиологическим течением беременности и родов.

Критерии для включения детей в исследуемые группы: недоношенные новорожденные различного срока гестации с гипоксическим поражением ЦНС, наличие бессимптомной гипогликемии, наличие транзиторного гипотиреоза, течение беременности у матерей без обострения хронических очагов инфекции и отсутствия данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса (сифилис, ЦМВИ, токсоплазмоз, хламидиоз, герпес), отсутствие генетической патологии, отсутствие врожденных пороков развития, отсутствие клинических и лабораторных признаков TORCH синдрома, отсутствие клинических признаков гнойно-воспалительной патологии, отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления в общем и

биохимическом анализе крови, наличие информированного согласия родителей.

Критерии исключения: доношенные новорожденные, недоношенные новорожденные с инфекционным поражением ЦНС различного генеза (внутриутробной и постнатальной), новорожденные дети с врожденными пороками развития, наличие генетической патологии.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

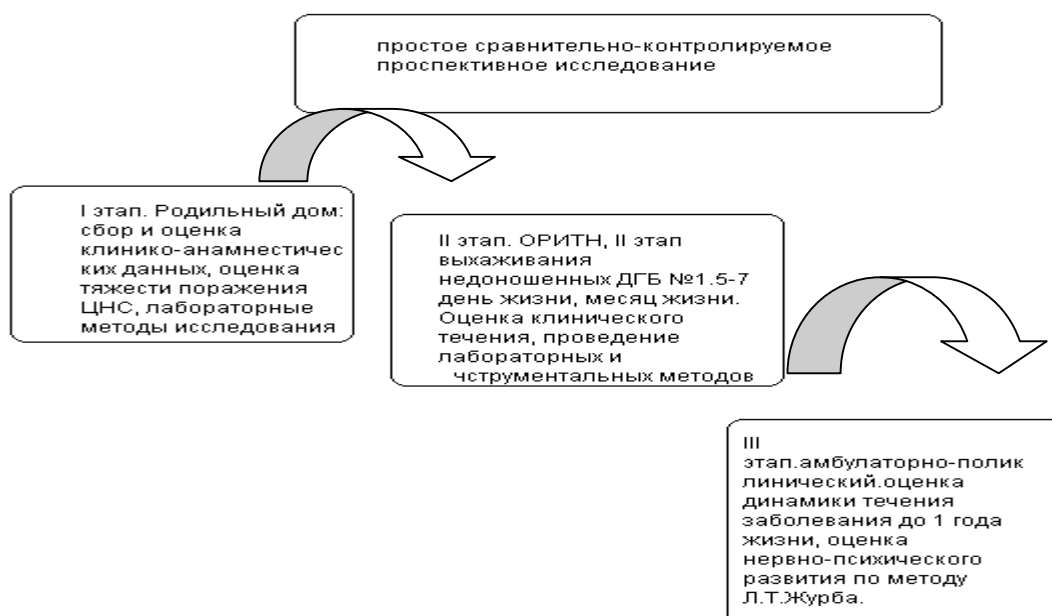


Рисунок 1 . Дизайн исследования

Методы исследования

Клинико - лабораторные. Обследование новорожденных детей исследуемой и контрольной группы проводилось в несколько этапов.

На I этапе (родильный дом) проводился сбор и оценка биологического, акушерско-гинекологического анамнеза у матерей, сбор данных об истории течения беременности и родов. Оценивали общее состояние ребенка при рождении, гестационный возраст, пол, антропометрические показатели, оценку по шкале Апгар и необходимый объем реанимационных мероприятий. Проводили лабораторные методы исследования в фиксированные сроки (сразу после рождения проводился забор пуповинной крови объемом 5 мл для определения уровня гормонов (АКТГ, инсулина, кортизола, СТГ, ТТГ, Т3, Т4), нейрон - специфической енолазы; на 7 - 10 сутки жизни для определения вышеперечисленного была использована венозная кровь (1 - 3мл). Определение

уровня гликемии при рождении, на 2 – 5 сутки, 7 - 10 сутки жизни проводилась глюкометром фирмы OneTouch (часы определения гликемии: 6.00, 15.00, 21.00).

На II этапе (отделение реанимации и интенсивной терапии, отделение патологии и II этап выхаживания недоношенных) оценивали динамику симптомов и синдромов заболевания, проводили лабораторные и инструментальные методы исследования.

На III этапе (амбулаторно - поликлиническом) оценивали динамику течения заболевания, общее состояние ребенка в возрасте до 1 года с оценкой нервно - психического статуса, двигательных, речевых функций согласно метода Л.Т. Журбы.

На всех этапах исследования проводилась оценка физического развития согласно диаграммам роста для недоношенных детей (Королевский Колледж Педиатрии и Детского Здоровья Великобритании, 2009г.); нейросонография и доплерография сосудов головного мозга (7 - 10 сутки жизни и 1 мес.), рентгенография черепа, шейного отдела позвоночника, органов грудной клетки. Осмотр узкими специалистами (невропатолог, окулист, хирург, отоларинголог) проводили на II и III этапе согласно стандартам. По показаниям на II этапе наблюдения с лечебно-диагностической целью проводилась люмбальная пункция по общепринятой методике.

Биохимические методы. Определение содержания в сыворотке крови адренокортикотропного гормона, кортизола, инсулина, соматотропного гормона, тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина, свободного тироксина и нейронспецифической енолазы в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Определение гликемического профиля осуществлялось с помощью глюкометра, забор крови для определения гормонального статуса и нейронспецифической енолазы на 7 - 10 сутки жизни, 1 мес. проводился из локтевой вены объемом 1 - 2 мл.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов Statistica 6 Microsoft Excel 2007; статистический анализ данных методом параметрического и непараметрического анализа – Стьюдента, U – тест Манна- Уитни, корреляционный, регрессивный, дискриминантный анализы.

Для определения достоверности различий качественных признаков использовался анализ таблиц сопряженностей с вычислением точного значения критерия X^2 и точного критерия Фишера (Лакин Г.Ф., 1983). При анализе количественных признаков при сравнении двух независимых выборок применяли критерий Манна-Уитни, при сравнении трёх и более выборок – Н-критерий Краскола-Уолисса. При достоверности межгрупповых различий проводились попарные сравнения с использованием Z-критерия Краскола-Уолисса с поправкой на множественные сравнения (Гланс С., 1999). При сравнении двух и более зависимых выборок – Q-критерий Фридмана; для попарных сравнений использовали критерий Ньюмена-Кейлса. Связь между

явлениями (признаками) оценивалась по коэффициенту корреляции: параметрическому - Пирсона, непараметрическому - Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период с 2009 – по 2011 г. под динамическим наблюдением находилось 110 недоношенных новорожденных с рождения до 1 года жизни с гипоксическим поражением центральной нервной системы различного срока гестации. Проведенный анализ клинико – анамнестических данных показал, что в большинстве случаев у матерей, родивших недоношенных детей, выявлялась соматическая патология; они чаще, чем женщины, родившие здоровых детей, страдали неспецифическими заболеваниями женской половой сферы. У матерей во всех группах исследования по данным акушерского анамнеза с высокой частотой регистрировался аборт, что является фактором риска для невынашивания беременности. По данным исследования, средние показатели физического развития у недоношенных детей несколько ниже по сравнению с физическим развитием доношенных новорожденных. Во всех исследуемых группах выявлялась задержка внутриутробного развития I – II степени примерно с одинаковой частотой. В 1 год физическое развитие у детей всех исследуемых групп соответствовало постконцептуальному возрасту. Перинатальное поражение центральной нервной системы средней степени тяжести выявлялись во всех исследуемых группах: I - 25 (83,3%), II - 3 (15,7%), III - 53 (86,8%). Примерно с одинаковой частотой - 86,6% данная патология регистрировалась в I и III группах детей. Гипоксическое поражение ЦНС тяжелой степени во II группе (глубоконедоношенные дети с выявленной бессимптомной гипогликемией) составляло 16 (84,2%), что значительно превышало аналогичные показатели в других группах обследованных: I – 5 (16,6%), III - 8 (13,1%) (таблица 1).

Таблица 1

Показатели степени тяжести поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных

Степени тяжести	Группы наблюдения n(%)		
	I n = 30	II n = 19	III n = 61
Средне - тяжелая	25 (83,3%)	3 (15,7%)***	53 (86,8%)
Тяжелая	5 (16,6%)	16 (84,2%)***	8 (13,1%)

Примечание: достоверность различий II-III групп недоношенных новорожденных по сравнению с I группой: ***p<0,001

Перинатальное поражение нервной системы тяжелой степени чаще регистрировалось у новорожденных в группах с перенесенной бессимптомной гипогликемией в зависимости от срока гестации при рождении. Ведущим в клинической картине гипоксических поражений нервной системы тяжелой степени у недоношенных новорожденных являлся синдром угнетения 84,2%,

который в большинстве случаев проявлялся сниженным мышечным тонусом, арефлексией, патологической глазной симптоматикой (горизонтальный нистагм, сходящееся косоглазие и др.), снижением или полным отсутствием сосательного рефлекса (таблица 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика гипоксически - ишемической энцефалопатии у недоношенных детей в первый месяц жизни

Клинические синдромы	Группы наблюдения n(%)		
	I группа, n=30	II группа, n=19	III группа, n=61
Синдром угнетения	10(33,3%)	16(84,2%) ^{***}	20(33,0%)
Судорожный синдром	1(3,3%)	6(31,5%) ^{***}	5(8,1%)
Синдром возбуждения	13(43,3%)	4(21,1%) ^{**}	33(54,1%)
Гипертензионный синдром	10(33,3%)	1(5,2%) ^{***}	3(4,9%) ^{***}
Синдром двигательных нарушений	10(33,3%)	0	8(13,1%) ^{***}
Гидроцефальный синдром	0	0	1(1,6%) [■]
Вегетативно-висцеральные нарушения	2(6,6%)	1(5,2%)	3(4,9%)

Примечание: достоверность различий II-III групп недоношенных новорожденных по сравнению с I группой: [■]p<0,05, ^{**}p< 0,01, ^{***}p<0,001

Чаще всего данный синдром встречался в группе новорожденных со сроком гестации 31 - 26 недель с выявленной бессимптомной гипогликемией, по сравнению с группой недоношенных детей без выявленной гипогликемии 33 (54,1%). Синдром возбуждения с одинаковой частотой встречался в I и II исследуемых группах 20 (33,0%), гипертензионный и синдром двигательных нарушений преобладали в I группе 10 (33,3%). Судорожный синдром преобладал в группе недоношенных со сроком гестации 31 - 26 недель с выявленной бессимптомной гипогликемией 6 (31,5%); синдром вегето-висцеральных нарушений с одинаковой частотой (5,2 - 6,6%) выявлялись во всех исследуемых группах. В возрасте одного года у 29,0% недоношенных детей сохранялись клинические признаки последствий перинатального поражения нервной системы гипоксического генеза. Наиболее тяжелые осложнения, такие как детский церебральный паралич 2 (1,8%), гидроцефалия 1 (0,9%) отмечались во второй группе (глубоконедоношенных с перенесенной бессимптомной гипогликемией в неонатальном периоде) новорожденных. В других исследуемых группах в структуре неврологических нарушений преобладало гиперактивное поведение у 17 (15,4%) детей, но чаще регистрировалось в

группах детей с перенесенной бессимптомной гипогликемией в неонатальном периоде.

Данные исследования показали, что нарушение обмена глюкозы (гипогликемия) было выявлено у 49 (44,5%) исследуемых недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы (таблица 3).

Таблица 3

Содержание глюкозы в капиллярной крови у новорожденных исследуемых групп в течение первых 10 дней жизни, М±m

Группы	Глюкоза крови, ммоль/л		
	При рождении	2-5 сутки	7-10 сутки
Группа контроля n=25	3,60± 0,13	3,43± 0,08	3,82± 0,11
I группа n=30	2,23 ±0,08***	1,94 ±0,03***	3,83 ±0,14
II группа n=19	2,18± 0,10***	2,15± 0,10▪	3,88 ±0,20
III группа n=61	3,49± 0,07	3,66± 0,08	3,72 ±0,07

Примечание: достоверность различий групп недоношенных новорожденных (I–III) по сравнению с группой контроля: ▪p<0,05, ***p<0,001

Диагноз симптоматической гипогликемии недоношенным детям I и II групп не был поставлен. Средние значения глюкозы крови при рождении у недоношенных новорожденных в исследуемых I и II группах были достоверно ниже, чем в контрольной группе: 2,23 ± 0,08 ммоль/л и 2,18 ± 0,10 ммоль/л соответственно (p<0,001). Выявленная бессимптомная гипогликемия у новорожденных I и II групп носила затяжной характер и регистрировалась до пятых суток жизни: 1,94 ±0,03 ммоль/л (p<0,001), 2,15 ± 0,10 ммоль/л (p<0,05) соответственно.

На грудном вскармливании с рождения в первой группе наблюдалось лишь 4 (13,3%) ребенка, на смешанном питании находились 6 (20%) новорожденных. Ведущим видом вскармливания в данной исследуемой группе являлось искусственное питание специализированными, адаптированными для недоношенных молочными смесями, которое получали 20 (61,6%) детей. Во второй группе преобладающим видом вскармливания являлось смешанное 17 (89,4%) по сравнению с другими группами обследованных детей. На естественном вскармливании детей в данной группе не было выявлено. Остальные новорожденные получали искусственное вскармливание - 2 (10,5%). В третьей группе исследования у детей без выявленной бессимптомной гипогликемии на естественном вскармливании находилось 49 (80,3%) новорожденных по сравнению с первой и второй группами; на смешанном вскармливании - 5 (8,1%) детей, а на искусственном – только 7 (11,4%) недоношенных новорожденных. Полученные данные исследования позволяют сделать вывод, что достоверно чаще в группах детей с выявленной

бессимптомной гипогликемией преобладающим видом вскармливания является искусственное вскармливание и /или смешанное питание, особенно у глубоконедоношенных новорожденных.

Впервые проведено исследование гормонального профиля у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением нервной системы в зависимости от уровня гликемии и установлена взаимосвязь оси АКТГ – кортизол - гликемия, инсулин - гликемия; тиреотропный гормон - гликемия у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы различного срока гестации в неонатальном периоде (рисунок 2). Содержание уровня инсулина в сыворотке крови при рождении у недоношенных новорожденных исследуемых групп имело отрицательную корреляционную зависимость от уровня глюкозы крови при рождении и на 1-3 сутки жизни ($r = -0,65$, $r = -0,66$), а на 7-10 сутки жизни регистрировалась положительная линейная зависимость данных показателей ($r = 0,18$).

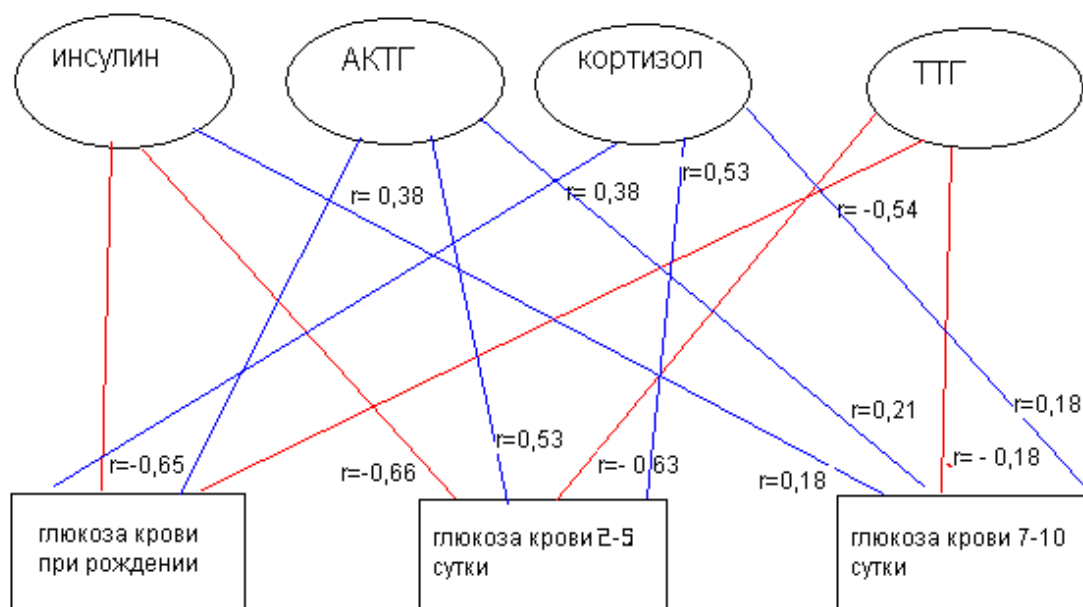


Рисунок 2. Корреляционные взаимосвязи по Спирмену (при $p < 0,05$) между уровнем содержания глюкозы крови и кортизолом, инсулином, АКТГ, ТТГ в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением нервной системы в зависимости от суток жизни.

Условные обозначения:

- отрицательная корреляционная связь
- положительная корреляционная связь

Содержание тиреотропного гормона в сыворотке крови у детей исследуемых групп имел отрицательную корреляционную зависимость от уровня гликемии в указанные сроки ($r = -0,54$, $r = -0,63$, $r = -0,18$). Показатели уровня кортизола, адренокортикотропного гормона в сыворотке крови находились в прямой корреляционной зависимости от уровня глюкозы крови. У

новорожденных в группах с бессимптомной гипогликемией содержание СТГ достоверно ниже в 2 раза, чем в группе III и в контрольной группе ($p < 0,001$). Уровень СТГ в сыворотке крови находился в прямой зависимости ($r = 0,6$; $p < 0,05$) от гестационного возраста и зрелости морфофункциональных систем недоношенных новорожденных. Таким образом, у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением нервной системы и бессимптомными гликемиями регистрировалась дисрегуляция гормональной адаптации, проявляющаяся повышением уровня тиреотропного гормона и секреции инсулина, снижением уровня кортизола, адренокортикотропного и соматотропного гормонов в сыворотке крови, которая была более выраженной у недоношенных детей со сроком гестации менее 31 недели. По данным литературы у недоношенных детей транзиторный гипотиреоз диагностируется в возрасте до 2 месяцев у 62% при сроках гестации 28 – 32 недели и у 23% при сроках гестации 33 – 36 недель. В формировании транзиторного гипотиреоза большое значение имеет тяжелая перинатальная гипоксия.

Результаты исследования аналогичным образом показывают, что у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением нервной системы средней степени и тяжелых формах изменения в системах «гипофиз — щитовидная железа — кора надпочечников — поджелудочная железа — гликемия» проявляются, как правило, транзиторным гипотиреозом и угнетением глюкокортикоидной функции коры надпочечников в неонатальном периоде. Транзиторный гипотиреоз, как правило, способствует более длительному течению гипогликемии. Выявленная бессимптомная гипогликемия у новорожденных I и II групп исследования носила затяжной характер и регистрировалась до пятых суток жизни: $1,94 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$), $2,15 \pm 0,10$ ммоль/л ($p < 0,05$) соответственно. Затяжное течение неонатальной желтухи (более первого месяца жизни) отмечалось у недоношенных новорожденных различного срока гестации, что, как правило, является проявлением транзиторного гипотиреоза.

Схема патогенеза бессимптомной гипогликемии и гипоксической энцефалопатии у недоношенных новорожденных представлена на рисунке 3.

Опасность гипогликемии заключается в генерализованном нарушении метаболических процессов вследствие дефицита энергии, что в дальнейшем может приводить к неврологическим нарушениям. Согласно результатам исследования, бессимптомная гипогликемия, перенесенная в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с гипоксически - ишемической энцефалопатией, усугубляет степень тяжести гипоксического поражения ЦНС и степень нарушения мозгового кровотока. Определение уровня нейронспецифических белков в сыворотке крови является методом оценки степени тяжести поражения ЦНС у новорожденных детей. В неонатальном периоде у недоношенных новорожденных исследуемых групп с ГИЭ регистрировался высокий уровень нейронспецифической енолазы в сыворотке крови на фоне нарушения мозгового кровотока (снижение скорости кровотока в

магистральных артериях сосудов головного мозга и скорости венозного оттока), что отражало степень тяжести гипоксического поражения ЦНС ($p < 0,001$) (рисунок 4).

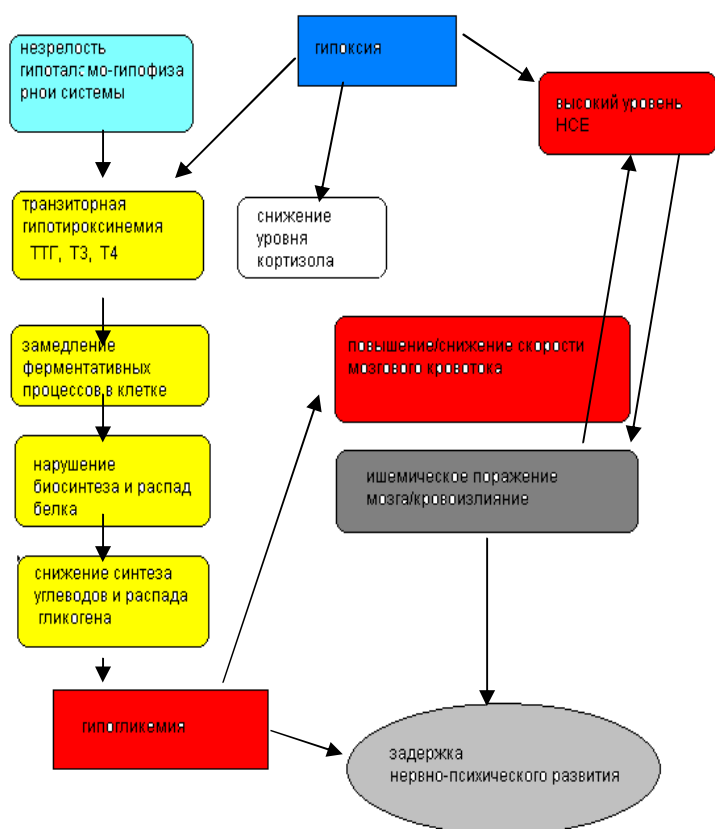
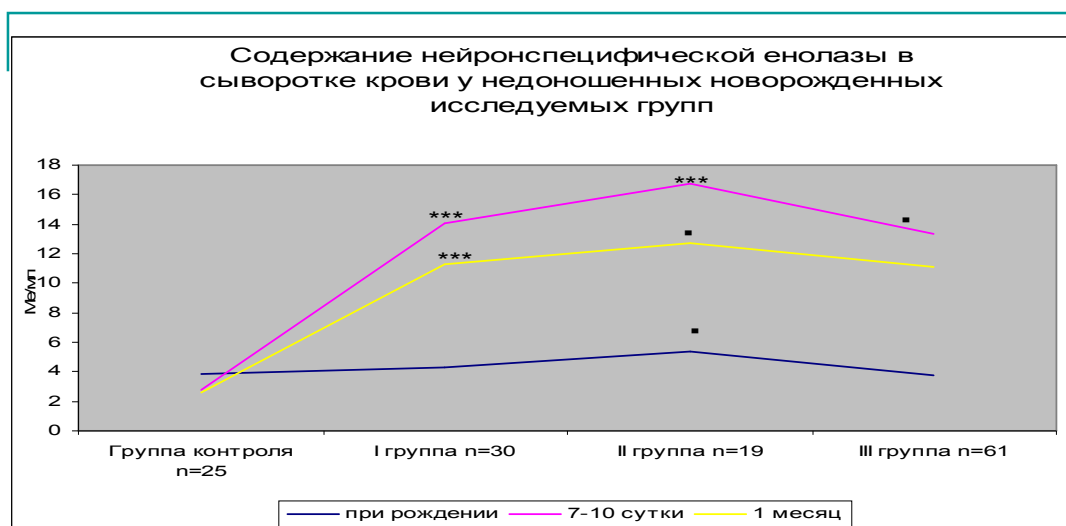


Рисунок 3. Схема патогенеза бессимптомной гипогликемии и гипоксической энцефалопатии у недоношенных новорожденных



Примечание: *р - критерий Краскелла – Уоллиса,
 *** р - критерий Манна - Уитни, р< 0,0125

Рисунок 4. Содержание НСЕ в сыворотке крови у недоношенных новорожденных исследуемых групп.

Наиболее высокие показатели НСЕ выявлялись на 7 - 10 сутки жизни у детей исследуемых групп с выявленной бессимптомной гипогликемией по сравнению с группой контроля и составляли: I - $14,08 \pm 0,72$, II - $16,78 \pm 0,92$. По данным нейросонографии перивентрикулярный отек головного мозга умеренной степени, который возникает в результате перенесенной внутриутробной или интранатальной гипоксии, чаще выявлялся у недоношенных детей в группах с бессимптомной гипогликемией: I - 23 (76,6%), II – 11 (57,8%), III - 29 (47,5%). Плотный перивентрикулярный отек головного мозга имел достоверно высокий процент в группе глубоконедоношенных детей с выявленной гипогликемией и составлял 5 (26,3%), являясь неблагоприятным фактором в нервно-психическом развитии. По результатам нашего исследования, перивентрикулярное кровоизлияние I – II степени регистрировалось во всех группах обследованных детей: в I - 5 (16,6%), во II – 2 (10,5%) и III группе – 20(32,7%). Наиболее высокий процент внутривентрикулярного кровоизлияния был выявлен у глубоконедоношенных детей с бессимптомной гипогликемией - 1(5,2%) по сравнению с детьми без гипогликемии 1 (1,6%).

Данные исследования показали, что у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и перенесенной бессимптомной гипогликемией в неонатальном периоде в течение первого года жизни отмечалось достоверное снижение показателей количественной оценки: в возрасте одного месяца $24,90 \pm 0,26$ и $22,47 \pm 0,67$ балла соответственно; шестого месяца: $25,60 \pm 6,78$ и $22,11 \pm 0,84$, девятого месяца $24,53 \pm 0,57$ и $21,95 \pm 1,101$ баллов по сравнению с группой сравнения (р<0,001), что

соответствовало задержке нервно-психического развития детей в данных группах (таблица 4).

Таблица 4

Показатели количественной оценки нервно-психического развития недоношенных новорожденных, $M \pm m$, баллы

Возраст	Контрольная группа n=25	I группа, n=30гр	II группа, n=19	III группа, n=61
1 месяц	27,40 ± 0,10	24,90 ± 0,26 [■]	22,47 ± 0,67 [■]	25,84 ± 0,27 [■]
6 месяц	27,64 ± 0,98	25,60 ± 6,78	22,11 ± 0,84 [■]	26,70 ± 0,33
9 месяц	28,00 ± 0,15	24,53 ± 0,57 [■]	21,95 ± 1,10 [■]	27,25 ± 0,49
1 год	28,68 ± 0,09	27,67 ± 0,23	26,95 ± 0,34 [■]	27,00 ± 0,30

Примечание: [■] $p < 0,05$ - достоверность различий групп недоношенных новорожденных (I–III) по сравнению с контрольной группой

В возрасте 1 года у глубоконедоношенных детей с перенесенной гипогликемией показатели количественной оценки составили $26,95 \pm 0,34$ баллов ($p < 0,05$), что достоверно ниже аналогичных показателей в других группах и соответствовало группе риска (24 - 26 баллов).

В рамках проводимого исследования был проанализирован исход нервно - психического развития недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением нервной системы в зависимости от терапии тиреоидным препаратом в группе с перенесенной бессимптомной гипогликемией и в группе без гипогликемии. Среди IV А группы мальчиков было – 12 (42,8%), девочек – 16 (57,4%), в IV В группе мальчиков – 7 (33,3%), девочек – 14 (66,6%). Таким образом, в обследованных группах преобладали девочки (рисунок 5).

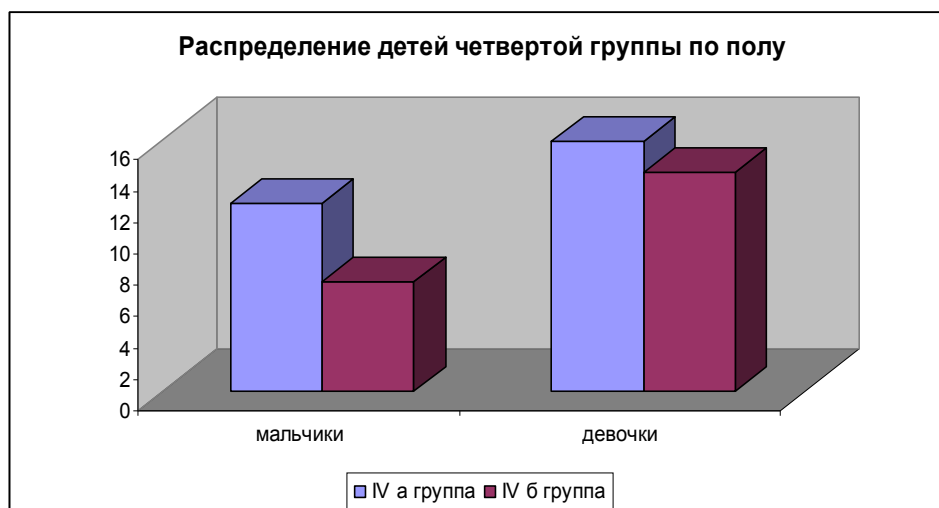


Рисунок 4. Распределение детей четвертой группы по полу

Проведенный анализ показал, что в возрасте одного месяца недоношенные новорожденные с перенесенной бессимптомной гипогликемией в

неонатальном периоде и получавшие терапию по поводу транзиторного гипотиреоза имели показатели оценки НПР согласно метода Журбы $24,35 \pm 0,52$ балла, что превышало показатели НПР IV В группе $20,33 \pm 0,38$ балла ($p < 0,05$). В возрасте шести месяцев данные показатели в IV А группе соответствовали норме: $26,21 \pm 0,33$ балла, по сравнению со в IV В группой, в которой данные показатели были ниже - $21,00 \pm 0,43$ балла ($p < 0,05$). В девять месяцев и в возрасте 1 года показатели нервно-психического развития детей IV А исследуемой группы соответствовали норме: $26,50 \pm 0,35$ и $27,89 \pm 0,34$ балла соответственно ($p < 0,05$), а в IV В группе данные показатели составили: $20,52 \pm 0,27$ и $21,19 \pm 0,47$ балла ($p < 0,05$).

Таким образом, своевременное назначение тиреодных препаратов при транзиторном гипотиреозе у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением нервной системы и перенесенной гипогликемией в неонатальном периоде, значительно улучшает прогноз в нервно-психическом развитии детей в возрасте до 1 года.

ВЫВОДЫ:

1. Бессимптомная гипогликемия при уровне глюкозы крови от 1,9 до 2,6 ммоль/л, регистрирующаяся при рождении и сохраняющаяся до 5 суток жизни у недоношенных новорожденных усугубляет течение гипоксической энцефалопатии за счет судорожного синдрома и синдрома общего угнетения в неонатальном периоде, а также вызывает задержку нервно-психического развития детей в течение первого года жизни.
2. Дисрегуляция гормональной адаптации у недоношенных новорожденных с гипоксически - ишемической энцефалопатией и бессимптомными гипогликемиями в виде повышения секреции инсулина, тиреотропного гормона; снижения секреции кортизола, адренкортикотропного, соматотропного гормона и повышении/снижении секреции свободных фракций трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови зависит от гестационного возраста и выражена у детей со сроком гестации менее 31 нед.
3. Бессимптомная гипогликемия, перенесенная в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с гипоксически - ишемической энцефалопатией, сопровождается высоким уровнем нейронспецифической енолазы в сыворотке крови на фоне нарушения мозгового кровотока.
4. Назначение препаратов тиреоидных гормонов в дозе 1-2 мкг/кг курсом 10 дней при транзиторном гипотиреозе у недоношенных новорожденных с перенесенной гипогликемией в неонатальном периоде улучшает прогноз в нервно - психическом развитии недоношенных детей в возрасте до 1 года.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем недоношенным новорожденным с перинатальным поражением центральной нервной системы гипоксического генеза и перенесенной

гипогликемией в неонатальном периоде для своевременного выявления нарушений мозгового кровотока, оценки эффективности проводимой терапии необходимо проведение доплерографического исследования сосудов головного мозга.

2. В схему диспансерного наблюдения рекомендовано дополнительно включение специалиста эндокринолога для проведения осмотра в сроки 3 – 6 - 9 – 12 месяцев недоношенных новорожденных, особенно детей с ЭНМТ при рождении, перенесших гипоксию, бессимптомную гипогликемию и транзиторный гипотиреоз в неонатальном периоде.
3. Применение тиреоидных препаратов в дозе 1-2 мкг/кг курсом 10 дней при комплексной терапии у недоношенных новорожденных, перенесших гипогликемию в неонатальном периоде, улучшает прогноз в нервно-психическом развитии детей до 1 года.
4. Естественное вскармливание способствует профилактике и раннему купированию эпизодов гипогликемии в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ:

1. Особенности двигательных навыков и умений у детей дошкольного возраста с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы [Текст]/ С.А. Соловьева, Е.Г. Быбченко// Сборник научных трудов по итогам VII межрегиональной научно-практической конференции студентов, интернов, ординаторов и молодых ученых-педиатров, 2009, г. Томск.-С.-102-104.
2. Гормональная регуляция гликемии в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы [Текст]/ Е.Г. Быбченко, Е.В. Михалев, Т.С. Кривоногова // **Врач-аспирант. - 2012. - № 3.1 (52). - С. 198 - 204**
3. Перинатальные поражения центральной нервной системы в структуре заболеваемости новорожденных детей г. Томска [Текст] /Е.В. Михалев, Т.С. Кривоногова, Е.Г. Быбченко// **Мать и дитя в Кузбассе. - 2011. -№4 (47). - С.40-43**
4. Оптимизация нейропротекторной терапии при церебральных нарушениях у детей [Текст]/ Т.С. Кривоногова, Е.В. Михалев, Е.Ю. Тютеева, Е.Г. Быбченко, Ю.А. Бабикина// Актуальные вопросы педиатрии: сб. тезисов.- Томск , 18.11.2011 .
5. Оздоровительные технологии в перинатальной педиатрии/ Т.С. Кривоногова, Е.В. Михалев, Н.А. Рыжакова, Е.Г. Быбченко, Ю.А. Бабикина, А.А. Терентьева [Текст]// Актуальные вопросы педиатрии: сб. тезисов.- Томск , 18.11.2011
6. Профилактика гипоксических и травматических поражений центральной нервной системы и их последствий у детей [Тезисы]/ Е.В. Михалев, Т.С. Кривоногова, С.А. Соловьева, Ю.А. Бабикина, Е.Г. Быбченко // Сб. материалов научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии».- Казань.- 2011. – С. 104.
7. Современные аспекты развития бессимптомной гипогликемии у недоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы [Тезисы] / Е.В. Михалев, Т.С. Кривоногова, Е.Г. Быбченко, Ю.А. Бабикина, С.А. Соловьева// Сб. материалов научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии».- Северск.- 2011. – С. 72-73.

8. Способ антенатального прогнозирования последствий перинатальных поражений нервной системы у детей/ Т.С. Кривоногова, Е.В. Михалев, Г.Ф. Парамонова, Е.Г. Быбченко, О.М. Гергет, С.А. Соловьева/ Бюллетень № 12, 27.04.2012 (№ 2449287, заявка № 20111110173, дата выдачи 27 апреля 2012 г.
9. Нервно-психическое развитие недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы в возрасте 1 года, перенесших бессимптомную гипогликемию в неонатальном периоде [Текст] / Е.Г. Быбченко, Е.В. Михалев, Т.С.Кривоногова , Н.Г. Белова, Ю.А. Бабилова / **Врач-аспирант.-2012.-№ 5.(54).- С. 82 – 88**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения
- НСЕ** - нейрон - специфическая енолаза
- АКТГ** – адренкортикотропный гормон
- ТТГ** – тиреотропный гормон
- F T3** – свободный трийодтиронин
- F T4** – свободный тироксин
- СТГ** – соматотропный гормон
- НСГ** – нейросонография
- ПВО** – перивентрикулярный отек
- ПВЛ** – перивентрикулярная лейкомаляция
- РДСН** – респираторный дистресс- синдром новорожденных
- ЗВУР** – задержка внутриутробного развития
- ЦНС** – центральная нервная система
- ЛАП** - лейцин – аминопептидазы
- ВПС** – врожденный порок сердца
- КТ** – компьютерная томография
- ВЖК** – внутрижелудочковое кровоизлияние
- ЭНМТ** – экстремально низкая масса тела
- ОАП** – открытый артериальный проток
- НМТ** – низкая масса тела
- ОНМТ** – очень низкая масса тела
- N CPAP** – респираторная поддержка с постоянным положительным давлением на выдохе
- ГИЭ** – гипоксически - ишемическая энцефалопатия
- ППЦНС** – перинатальное поражение центральной нервной системы
- МКБ** – международная классификация болезней
- ИВЛ** – искусственная вентиляция легких

Подписано в печать 13.11.2012

Усл.печ.листов 0,6. Печать на ризографе.

Отпечатано в лаборатории полиграфии СибГМУ

634050, г. Томск, Московский тракт, 2, тел. 53-04-08

Заказ № 246

Тираж 100 экземпляров