

Годованец Ю.Д.* , Шуцько Е.Е.**

* Буковинский государственный медицинский университет, г.Черновцы

** Национальная медицинская академия последипломного образования им.П.Л.Шупика, г.Киев

Применение антигомотоксического препарата Вибуркол при перинатальной патологии

Резюме

В статье представлены результаты исследования эффективности комплексной терапии, включавшей антигомотоксический препарат Вибуркол, в лечении перинатальной патологии у новорожденных. В исследовании приняли участие 56 детей (основная группа), рожденных в условиях гипоксии на фоне перинатальной патологии. Из них 28 перенесли гипоксию средней, а 28 - гипоксию тяжелой степени. Контрольную группу составили 65 детей, которые при рождении гипоксии не переносили. У детей при рождении и по окончании лечения определяли гемограмму. Пациентам основной группы в комплексе метаболической коррекции назначали препарат Вибуркол, по 1/4 суппозитория 4-6 раз в день per rectum. Показано, что комплексная терапия, включавшая препарат Вибуркол, способствовала активации моноцитарно-макрофагального звена. Отмечена необходимость дальнейшего изучения эффектов антигомотоксических препаратов на организм новорожденного ребенка в условиях патологического родового оксидативного стресса.

Введение

Процесс рождения связан со значительным стрессом, которому подвергается и мать, и ребенок. От того, насколько справится со стрессом организм новорожденного, зависит здоровье, а порой и сохранение жизни ребенка. На протяжении первых суток метаболизм новорожденного смещается в сторону катаболических реакций, а основные системы функционируют на пределе своих возможностей.

Процесс адаптации организма новорожденного к условиям внеутробного существования проходит в несколько этапов. Краткосрочная адаптация характеризуется мобилизацией уже существующих адаптивных механизмов. Несмотря на ограниченную эффективность, она позволяет организму функционировать до момента формирования новых механизмов. Начальная стадия адаптации характеризуется триадой: гиперфункцией системы, отвечающей за приспособление к изменившимся условиям, стресс-реакцией и нарушениями функций организма вследствие изменения гомеостаза.

Для стадии краткосрочной адаптации характерно усиление распада структур, отрицательный азотистый баланс, ферментемия, изменения клеточек, лабильность лизосом и очаговые микронекрозы в отдельных органах.

Переход от кратко- к долгосрочной адаптации характеризуется повышением синтетической активности клеточек, что приводит к гипертрофии и гиперплазии органов, увеличивает мощность доминирующей адаптационной системы и уменьшает стресс-реакцию. В ряде случаев переходная стадия затягивается. Причиной этого у новорожденных может стать перинатальная патология. В этом случае не только возникают нарушения гомеостаза, но и стресс-реакция превращается в истинно патологический процесс с формированием системного структурного следа, который клинически проявляется нозологической патологией.

Развитие долгосрочной адаптации сопровождается преобладанием функций одних систем органов над другими. Такое доминирование при снижении резерва составляет основу ус-

пешной, но специализированной адаптации, которая в определенных условиях может способствовать развитию патологии. При физиологических родах между внешней средой и ребенком устанавливаются гармоничные взаимоотношения. Если они нарушаются, развивается клиническая дизадаптация, при которой функции организма выходят за пределы физиологического диапазона.

Одной из основных проблем неонатологии является рождение детей в условиях гипоксии, воздействие которой в пре- и перинатальный период значительно осложняет адаптацию организма к условиям внеутробного существования и запускает механизмы патологического оксидативного стресса (Рис. 1). Кратковременная умеренная гипоксия вызывает включение механизмов компенсации, направленных на поддержание полноценной оксигенации тканей и органов плода - происходит выброс глюкокортикоидов, увеличивается число циркулирующих эритроцитов и объем крови.

Длительная гипоксия, напротив, приводит к активации гликолиза, изменению кровоснабжения жизненно важных органов при вынужденном ухудшении оксигенации печени, кишечника, почек и кожи, усилению тканевого ацидоза. Длительная тяжелая гипоксия приводит к срыву механизмов компенсации. Это сопровождается снижением функции симпатoadренальной системы и коры надпочечников, артериальной гипотензией, брадикардией, коллапсом, увеличением проницаемости сосудистой стенки и клеточных мембран, гемоконцентрацией и сладж-синдромом, образованием внутрисосудистых

тромбов, выходом жидкой составляющей крови в ткани, гиповолемией и дисэлектремией [1, 5, 9].

В свете теории Г.-Г.Рекевега гипоксические проявления легкой степени соответствуют гуморальным фазам гомотоксикоза, а тяжелая гипоксия, сопровождающаяся нарушениями гомеостаза - гуморальной фазе (воспаления) и фазе матрикса (депонирования).

Целесообразность использования антигомотоксической терапии с целью метаболической коррекции при гипоксии подтверждена исследованиями последних лет, показавшими участие неспецифических регуляторных механизмов в патогенезе перинатальной патологии [2].

Современная терапия гипоксии включает респираторную поддержку, стабилизацию системной и церебральной гемодинамики, постоянный мониторинг и коррекцию метаболических нарушений с профилактикой отека мозга и судорожного синдрома. Коррекция метаболизма у новорожденных проводится, как правило, в соответствии принципами "заместительной терапии", что не всегда эффективно и входит в определенное противоречие с представлениями о патогенезе гипоксии. Возможно, поэтому в тяжелых случаях у новорожденных развивается синдром множественной недостаточности органов, который может приводить к гибели ребенка. В силу этого, в лечении гипоксии у новорожденных могут оказаться эффективными антигомотоксические препараты, действие ко-

торых направлено на активацию процессов саморегуляции и самовосстановления организма. Поэтому было предпринято исследование, цель которого состояла в изучении реакции макрофагально-моноцитарного звена у новорожденных при гипоксическом поражении на комплексную терапию с применением антигомотоксического препарата Вибуркол.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 56 детей, рожденных в условиях гипоксии при наличии перинатальных факторов риска. Эти пациенты сформировали основную группу. Из них 28 перенесли гипоксию средней, а еще 28 - гипоксию тяжелой степени на фоне перинатальной патологии. Контрольную группу составили 65 новорожден-



Рис. 1 Патогенетические звенья оксидативного стресса при патологии перинатального периода (АФК - активные формы кислорода).

ных, которые при рождении гипоксии не переносили. По полу, гестационному возрасту, данным физического развития при рождении, а также выявленной перинатальной патологии основная и контрольная группы были сопоставимы. Гестационный возраст детей обеих групп при рождении находился в диапазоне 37-40 недель. Масса новорождённых основной группы составляла 3569,6±75,1 г, а контрольной - 3478,6±59,9 г. У новорожденных определяли гемограмму при рождении и по окончании лечения. Пациентам основной группы в комплексе метаболической коррекции назначали антигемотоксический препарат Вибуркол, по 1/4 суппозитория 4-6 раз в день per rectum. Курс лечения определяли на индивидуальной основе. Зависимости между показателями гемограммы исследовали с помощью корреляционного анализа (при $p=0,05$).

Результаты и их обсуждение

Система крови играет важное значение в развитии компенсаторно-при-

способительных реакций в условиях гипоксии у новорожденных [4]. Показатели гемограммы, полученные в первый день жизни у пациентов основной группы, перенесших гипоксию средней степени, свидетельствуют о 5 % уменьшении уровня эритроцитов ($p<0,05$) и 5 % снижении содержания гемоглобина ($p>0,05$), а также о 66 % увеличении относительного количества палочкоядерных лейкоцитов ($p<0,05$), в сравнении с пациентами контрольной группы (Табл. 1). У детей, перенесших более тяжелую гипоксию, уровни эритроцитов и гемоглобина претерпевали еще большее падение - на 7 и 6 % от соответствующих уровней контроля (для обоих случаев $p<0,05$). В то же время уровень повышения относительного числа палочкоядерных лейкоцитов был равен 57 % ($p<0,05$) и незначительно отличался от такового у пациентов со средней степенью гипоксии. У новорожденных этой подгруппы вырос уровень нормобластов и стали появляться ретикулоциты.

Согласно данным литературы, изменения в популяции эритроцитов при адаптации организма в условиях гипоксии зависят от двух процессов. С одной стороны, это изменения циркулирующих в крови эритроцитов вследствие активации в них процессов гликолиза. С другой, это ускоренное созревание клеток эритроидного ряда в костном мозге и выход в кровоток молодых эритроцитов с высоким уровнем фетальной формы гемоглобина. Оба процесса способствуют формированию адаптационной реакции к гипоксии. Отклонения содержания гемоглобина в крови новорожденных детей могут быть обусловлены дефицитом железа или торможением синтеза глобина и лишь при наследственной патологии - нарушением синтеза гема.

Для новорожденных в первые сутки жизни характерен физиологический лейкоцитоз, который имеет тенденцию к уменьшению на протяжении неонатального периода. В условиях патологии активированные лейкоциты выделяют целый ряд факторов - лизосомальных ферментов и активных молекул кислорода, способных повреждать эндотелий сосудов, повышая проницаемость стенок сосудов и, как следствие, миграцию через них нейтрофилов. Адгезии лейкоцитов к стенке микрососудов при ишемии и реперфузии может способствовать также снижение перфузионного давления в дистальных отделах сосудов и образование лейкоцитарных пробок. Таким образом, возникает порочный круг: активация продукции ишемизированными тканями хемотаксических факторов, накопление полиморфноядерных лейкоцитов и других клеток крови, активация в них липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты с высвобождением лейкотриенов. Это, в свою очередь, приводит к дальнейшему развитию патологических изменений в органах [6].

У детей сразу после рождения нейтрофилы составляют значительную часть популяции лейкоцитов. У новорожденных наблюдаются нарушения функций этих клеток: адгезии, агрегации,

Таблица 1. Показатели общего анализа крови у новорожденных основной и контрольной групп в первые сутки жизни.

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	
		Средняя гипоксия	Тяжелая гипоксия
Эритроциты ($10^{12}/л$)	5,6±0,1	5,3±0,1*	5,2±0,1*
Гемоглобин (г/л)	194,1±2,9	188,7±0,8	182,8±2,3*
Цветной показатель	1,00±0,01	1,00±0,01	1,00±0,01
Тромбоциты ($10^9/л$)	-	232,5±18,8	251,0±6,8
Лейкоциты ($10^9/л$)	19,1±0,6	18,3±0,8	19,0±0,6
Базофилы (%)	-	2,0±0,2	1,3±0,1
Эозинофилы (%)	2,7±0,3	2,0±0,2	2,2±0,2
Миелоциты (%)	-	1,3±0,3	1,2±0,1
Юные (%)	-	-	-
Палочкоядерные (%)	7,3±0,4	12,1±1,1*	11,5±0,67*
Сегментоядерные (%)	62,3±1,0	58,8±1,9	58,6±1,1*
Лимфоциты (%)	25,0±1,0	23,7±1,2	24,8±1,0
Моноциты (%)	2,6±0,2	2,9±0,3	3,6±0,3*
Нормобласты (%)	-	1,9±0,2	3,4±0,3#
Ретикулоциты (%)	-	-	0,5±0,2

* $p<0,05$ в сравнении с показателем контрольной группы,

$p<0,05$ в сравнении с показателем другой подгруппы.

фагоцитоза, механизмов внутреннего обезвреживания, системы передачи сигналов [8, 12]. Стресс умеренной интенсивности вызывает также перераспределение лимфоцитов [10].

Вследствие дегрануляций тканевых базофилов нарушается проницаемость стенок сосудов с выходом в ткани клеточных элементов и жидкой составляющей крови, что приводит к отекам и гиперемии кожи. Тканевые базофилы способствуют стимуляции или торможению процессов свертывания крови, фибринолізу, запуску каликреин-кининовой системы, а также активации тромбоцитов за счет продукции специфического фактора [3].

В условиях гипоксии, которая провоцирует процессы перекисидации на фоне пониженной функции антиоксидантной защиты, нарушаются функции мембран тромбоцитов. Это способствует нарастанию их тромбопластической активности, изменениям реологических свойств крови и запуску каскадов, которые приводят к гиперкоагуляции, образованию микротромбов и нарушению трофики тканей, преимущественно мозга, с развитием кровоизлияний и ишемической энцефалопатии [7].

Моноциты/макрофаги непосредственно участвуют в защите организма от вредных факторов, главным образом, за счет фагоцитоза, зависящего и независимого от антител. С другой стороны, эти клетки обладают способностью представлять чужеродные антигены для распознавания Т-лимфоцитам и продуцировать цитокины. Они также секретируют ферменты, компоненты комплемента, ингибиторы ферментов, реакционноспособные метаболиты кислорода и биоактивные липиды. Одной из основных функций тканевых макрофагов является фагоцитоз. Фагоцитарная активность моноцитов, механизмы образования ферментов, кислородных радикалов и обезвреживания бактерий у новорожденных подобны взрослым. Однако миграция моноцитов в очаги воспаления снижена. Моноциты новорожденного имеют пониженную спо-

собность к синтезу цитокинов, в том числе, IL1, IL6 и TNF- α . Это приводит к нарушениям воспалительной реактивности и часто объясняет пониженную фебрильную реакцию новорожденного [11].

В данном исследовании зависимость между показателями гемограммы изучали с помощью корреляционного анализа. Показано, что корреляционные связи между показателями новорожденных контрольной группы существенно отличаются от таковых у детей основной группы. У представителей группы контроля существенная корреляция была показана лишь для пары гемоглобин - цветной показатель ($r=0,59$). Для пациентов основной группы, перенесших гипоксию средней степени, заметная корреляция была отмечена между уровнем гемоглобина и числом лимфоцитов ($r=0,71$), количеством эритроцитов и уровнем гемоглобина ($r=0,74$), содержанием палочко- и сегментоядерных лейкоцитов ($r=-0,90$), сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов ($r=-0,82$). Для детей, перенесших гипоксию тяжелой степени, была характерна заметная корреляция между уровнем гемоглобина и количеством сегментоядерных лейкоцитов ($r=0,55$), уровнем гемоглобина и числом моноцитов ($r=0,65$), количеством эритроцитов и моноцитов ($r=0,64$), числом сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов ($r=-0,77$).

Появление новых корреляционных связей среди показателями гемограммы у новорожденных, перенесших гипоксию в раннем неонатальном периоде, свидетельствует о возникшем дисбалансе звеньев врожденного иммунитета. До определенной степени это характеризует ответную реакцию организма в условиях патологического родового оксидативного стресса и может быть причиной развития синдромов дизадаптации при перинатальной патологии.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у новорожденных, по мере улучшения их состояния, показатели гемограммы приходили к норме (Табл. 2). В частности, на про-

тяжении недели терапии несколько снизились уровни эритроцитов и гемоглобина (в обоих случаях $p<0,05$), существенно, на 33 %, упал уровень лейкоцитов ($p<0,05$), уменьшилось относительное количество сегментоядерных лейкоцитов ($p<0,05$). Наибольший интерес, однако, вызывает 200 % рост относительного содержания моноцитов, который был отмечен у пациентов основной группы, получавшей в схеме комплексной терапии антигомтоксический препарат Вибуркол. Данный факт свидетельствует об активации моноцитарно-макрофагального звена и представляет безусловный интерес в рамках усилий по усилению адаптационных резервов организма новорожденных. Представляется необходимым проведение дальнейших экспериментальных и клинических исследований для изучения влияния антигомтоксической терапии на состояние иммунной системы новорожденных при перинатальной патологии.

Антигомтоксический препарат Вибуркол обладает комплексным обезболивающим, спазмолитическим, седативным и дезинтоксикационным действием, способен активировать иммунную функцию. Препарат способен поддерживать естественные защитные реакции организма, при полном отсутствии побочных эффектов. Терапевтическое действие препарата определяется его составляющими, которые имеют различное происхождение - Chamomilla D1, Belladonna D2, Dulcamara D4, Plantago major D3, Pulsatilla D2, а также Calcium carbonicum Hahnemanni D8. Данное лекарство рекомендовано в качестве препарата резерва при асфиксии новорожденных, респираторном дистрессе, черепно-мозговой и спинальной травме, внутриутробных инфекциях и др. Особое значение Вибуркол имеет для детей, родившихся с малой массой тела, поскольку он обладает антиоксидантным и иммунокорригирующим действием и позволяет расширить резервы адаптивных возможностей организма новорожденного.

Таблица 2. Показатели общего анализа крови у новорожденных основной группы, в комплексное лечение которых был включен препарат Вибуркол, в динамике наблюдения.

Показатели	1 сутки жизни		5-7 сутки жизни	
	n	M±m	n	M±m
Эритроциты (10 ¹² /л)	28	5,2±0,1	24	4,7±0,1*
Гемоглобин (г/л)	28	182,8±2,3	24	166,7±4,8*
Цветной показатель	26	1,00±0,01	21	1,00±0,02
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	15	251,0±6,8	15	234,7±11,3
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	28	19,0±0,6	24	12,7±1,0*
Палочкоядерные (%)	28	11,5±0,7	24	10,8±1,8
Сегментоядерные (%)	28	58,6±1,1	24	46,0±3,2*
Лимфоциты (%)	28	24,8±1,0	24	24,7±2,8
Моноциты (%)	27	3,6±0,3	24	11,0±1,7*
Эозинофилы (%)	16	2,5±0,4	20	4,4±0,6*
Нормобласты (%)	13	3,4±0,3	-	-
Ретикулоциты (%)	2	0,5±0,2	-	-

* p<0,05 в сравнении с показателем в первые сутки жизни.

Следовательно, можно сделать заключение о том, что применение антигемотоксического препарата Вибуркол в комплексной терапии новорожденных, перенесших в процессе родов гипоксию средней и тяжелой степени, позволило достичь активации моноцитарно-макрофагального звена и тем самым заложить основы для эффективного преодоления дизадаптационного синдрома. Представляется необходимым проведение дальнейших экспериментальных и клинических исследований для изучения влияния антигемотоксической терапии на состояние иммунной системы новорожденных при перинатальной патологии.

Выводы

1. Применение антигемотоксического препарата Вибуркол в комплексной

терапии перинатальной патологии у новорожденных способствует активации эффекторного моноцитарно-макрофагального звена.

2. Использование антигемотоксических препаратов позволяет воздействовать на организм "в целом", активируя и регулируя механизмы самовосстановления и саморегуляции, повышая резервы адаптации новорожденных детей. Эти лекарства не оказывают дополнительной фармакологической нагрузки на организм, практически не имеют противопоказаний и побочных эффектов.

Литература

1. Вахитова ЛФ. Влияние перинатальной гипоксии на показатели мембранолиза у ново-

рожденных. Казанский мед. журнал, 2004, 85: 33-35.

- Волосовец ОП, Кривоустов СП, Дзюба ОЛ, Корнейчук ОВ, Лельчук ЄГ, Гричин ЛМ, Райш ВМ, Ващенко НФ. Досвід внутрішньовенного застосування антигемотоксичного препарату Траумель С при комплексній патогенетичній терапії гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у відділенні реанімації та інтенсивної терапії новонародженого. Тези доп. науково-практ. симпозіуму: Перспективи застосування антигемотоксичних препаратів в клініці нервових хвороб, Київ, 2004, 14-18.
- Дранник ГН. Современные представления о строении и функции иммунной системы. Сучасні інфекції, 2000, 2: 85-101.
- Ковальчук ЛВ, Ганковская ЛВ. Отсутствие прайминга лейкоцитов новорожденных. Иммунология, 2000, 3: 12-14.
- Лукьянова ЛД. Современные проблемы гипоксии. Вестник РАМН, 2000, 9: 3-11.
- Никонов ВВ. Стресс: современный патофизиологический подход к лечению. Харьков: Консум, 2002.
- Петрушина АД, Левитина ЕВ, Халитов МШ. Роль структурно-функциональных нарушений клеточных мембран в клинико-патогенетических проявлениях перинатальной гипоксии у новорожденных, пути коррекции. Рос. вестник перинатол. педиатр., 2000, 1: 22-23.
- Понякина ИД. Активация апоптоза нейтрофилов периферической крови как показатель аутоинтоксикации организма. Клинико-лабор. диагностика, 2003, 2: 44.
- Соколова НА, Маслова МВ, Маклакова АС, Ашпарин ИП. Пренатальный гипоксический стресс: физиологические и биохимические последствия, коррекция регуляторными пептидами. Усп. физиол. наук, 2002, 33: 56-67.
- Хаитов РМ, Лесков ВП. Иммуитет и стресс. Рос. физиол. журн., 2001, 87: 1060-1071.
- Reichert T, De Bruyere M, Deneys V et al. Lymphocyte subset reference ranges in adult Caucasians. Clin. Immunol. Immunopathol, 1991, 60: 190-208.
- Stiehm ER. Immunologic disorders in infants and children. Philadelphia: Saunders, 1996.

БІБЛІОТЕКА
БУКОВИНСЬКОГО
МЕДУНІВЕРСИТЕТУ