

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГОМОТОКСИЧНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСІ МЕТАБОЛІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ГІПОКСИЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

А.Г.Бабінцева, Ю.Д.Годованець

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Проведений клініко-параклінічний аналіз ефективності використання антигомотоксичного препарату (АГТП) «Граумель С» фірми Heel (Німеччина) у комплексі лікування гіпоксичної енцефалопатії у недоношених дітей. Встановлений позитивний вплив даного препарату на метаболічні процеси організму, у тому числі на активацію системи антиоксидантного захисту та пригнічення окисної модифікації білків.

Ключові слова: недоношена новонароджена дитина, гіпоксична енцефалопатія, система антиоксидантного захисту організму, антигомотоксична терапія.

Вступ

Лікування гіпоксичної енцефалопатії у недоношених дітей повинно проводитися на основі цілеспрямованого стабілізування гомеостазу головного мозку, з урахуванням основних принципів метаболічної корекції зі збереженням щадного режиму та адекватним, патогенетично обґрунтованим фармакологічним втручанням [1,2,3,10]. Даним положенням, на нашу думку, відповідають антигомотоксичні препарати (АГТП) фірми Heel (Німеччина), дія яких спрямована на активацію та регуляцію захисних механізмів, підтримку та нормалізацію процесів авторегуляції в організмі. Препарати даної групи мають потужні біорегулювальні та моделювальні ефекти, повертають змінені показники до стану індивідуальної норми, у тому числі шляхом забезпечення додаткової імунологічної реакції, активізації ензимів та блокади вільних радикалів [3,10].

За даними літератури, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плоду являє собою аналог хронічного стресу, одним з патогенетичних механізмів якого є активація вільнорадикального окислення [12,13]. Виражені умови кисневої недостатності супроводжуються значною стимуляцією процесів пероксидації біомолекул, у тому числі ліпідів та білків, та суттєвим зниженням активності комплексного «антиоксидантного ефекту» [11,14,16]. Саме ефективність та сталість системи антиоксидантного захисту організму (АОСЗ) є одним з показників нормального гомеостазу, а її виснаження є важливою причиною порушення адаптаційних процесів у новонароджених дітей, особливо недоношених. Внаслідок цього стабілізація компонентів АОСЗ на фоні адекватної оксигенотерапії та забезпечення метаболічних потреб може стати провідним механізмом антигіпоксичного захисту головного мозку та цілого організму передчасно народжених дітей.

Метою дослідження було вивчення ефективності застосування АГТП у комплексі терапевтичної корекції гіпоксичної енцефалопатії у недоношених новонароджених дітей з урахуванням динаміки неврологічного статусу та показників системи антиоксидантного захисту організму.

Матеріал і методи дослідження

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження новонароджених дітей в ранньому неонатальному періоді. I-у групу дослідження склали 32 недоношені дитини, які мали клінічні прояви гіпоксичної енцефалопатії та отримували традиційне лікування. II-у групу дослідження склали відповідно 32 недоношені дитини з тим самим діагнозом, але які в комплексі корегувальної терапії отримували АГТП фірми Heel «Граумель С». За статтю, гестаційним віком, даними фізичного розвитку

при народженні групи дослідження були зіставними. Контрольну групу для порівняння параклінічних показників склали 30 здорових доношених новонароджених дітей.

Клінічні методи обстеження включали оцінку загального стану при народженні за шкалою Апгар та впродовж раннього неонатального періоду з урахуванням ступеня важкості неврологічної симптоматики і фонові патології. Оцінку неврологічного статусу проводили за модифікованою бальною шкалою «Оцінка неврологічного статусу недоношеного новонародженого» [9].

Параклінічні методи включали дослідження системи антиоксидантного захисту сироватки крові: рівня церулоплазміну [4], вмісту HS-груп у плазмі крові [7], активності каталази плазми крові [5]. Оцінку окисної модифікації білків (ОМБ) проводили за методикою Є.Є. Дубініної, С.О. Бурмістрова та співавт. (1995) у модифікації І.Ф. Мецишнена [6]. Дослідження проводилися на базі біохімічної лабораторії кафедри медичної хімії Буковинського державного медичного університету (зав. — проф. Мецишнен І.Ф.).

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою комп'ютерної програми «STAT-GRAPHICS» (С.Петербург, 1992) з використанням загальноприйнятих методів дослідження [8].

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз ante- та перинатальних факторів ризику гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей показав відсутність достовірної різниці між групами дослідження. Так, загроза переривання вагітності зустрічалася у 50,0% жінок I-ої групи (16 осіб) та у 62,5% жінок II-ої групи (20 осіб), $p>0,05$; анемія вагітних — у 50,0% жінок в кожній групі (по 16 осіб). Запальні процеси уrogenітальної сфери були діагностовані у 21,9% (7 осіб) жінок I-ої групи та у 28,1% (9 осіб) II-ої групи, $p>0,05$; TORCH-інфекції — у 21,9% (7 осіб) та 34,4% (11 осіб) випадків відповідно, $p>0,05$. ХФПН була відмічена у 28,1% жінок I-ої групи (9 осіб) та у 37,5% (12 осіб) жінок II-ої групи, $p>0,05$. Екстрагенітальна патологія в групах дослідження була діагностована у 21,9% (7 осіб) та 34,4% (11 осіб) жінок відповідно, $p>0,05$. У 37,5% випадків пологів I-ої групи та 34,4% випадків пологів II-ої групи відбувся тривалий безводний період (більше 24 годин), $p>0,05$.

Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя у дітей I-ої групи дослідження склала в середньому $6,4 \pm 1,15$ бала, у дітей II-ої групи дослідження — $6,1 \pm 1,20$ бала, $p>0,05$ на п'ятій хвилині життя — відповідно $6,9 \pm 0,64$ бала та $7,1 \pm 0,08$ бала, $p>0,05$.

Клінічні прояви гіпоксичного ураження ЦНС в обох групах дослідження були порівнянними. Високі ступеня відмічалися у 9 дітей I-ої групи (28,1%) та у 6 дітей

Таблиця 1
Показники прооксидантної та антиоксидантної систем крові у дітей I-ої групи дослідження на першому тижні життя

Показники	Контрольна група (n=30)	I доба життя (n=32)	VII доба життя (n=32)
	M±m	M±m	M±m
Каталаза плазми крові, (Е/хв.г білка)	1,54±0,1	2,6±0,26*	1,2±0,08#
Церулоплазмін (Е/г білка)	43,6±3,6	38,9±2,64	25,2±1,24#
НС-групи плазми (мкмоль/г білка)	1,87±0,13	1,1±0,07*	0,8±0,05#
Окисна модифікація білків (Е/1г білка)	73,4±2,86	81,9±3,38*	106,9±2,79#

Примітки: * – достовірність різниці порівняно з контрольною групою, p<0,05; # – достовірність різниці порівняно з I-ою добою життя, p<0,05.

II-ої групи дослідження (28,1%), p>0,05; середнього ступеня важкості – у 13 дітей (40,6%) та у 11 дітей (34,4%) відповідно, p>0,05; важкого ступеня – у 10 дітей I-ої групи (31,3%) та у 12 дітей II-ої групи дослідження (37,5%), p>0,05. Синдром церебрального пригнічення був діагностований у 21 дитини I-ої групи (65,6%) та у 27 дітей II-ої групи дослідження (84,4%), p>0,05; синдром церебрального збудження – у 6 дітей (18,8%) та у 7 дітей (21,9%) відповідно, p>0,05; синдром вегетативних дисфункцій – у 4 дітей (12,5%) та у 1 дитини (3,1%) відповідно, p>0,05. Крім того, у 20 дітей I-ої групи дослідження (62,5%) та у 13 дітей II-ої групи (40,6%) спостерігалися ознаки респіраторного дистресу, p>0,05. Прояви кон'югаційної жовтяниці відмічалися у дітей I-ої групи у 62,5% випадків, у дітей II-ої групи – у 75,0% випадків, p>0,05.

Недоношеним дітям I-ої групи дослідження з метою лікування гіпоксичної енцефалопатії був проведений комплекс загальноприйнятої терапії. Діти II-ої групи дослідження з метою метаболічної корекції додатково отримували АГТП фірми Heel «Траумель С». Основними напрямками дії даного препарату є протинабряковий ефект, підвищення тону судин та зниження їх проникливості, усунення венозного застою, покращення процесів клітинного метаболізму та окисно-відновних реакцій. Крім того, препарат має протизапальну, знеболювальну дію, сприяє зупинці артеріальних та венозних кровотеч [3].

Препарат «Траумель С» застосовувався у дозі 0,15–0,2 мл/кг на 1,0 мл 0,9%-го розчину натрію хлориду один раз на добу внутрішньовенно струминно або перорально, залежно від важкості клінічних проявів захворювання. Оцінка клінічної ефективності АГТП фірми Heel «Траумель С» показала певний позитивний вплив даного препарату на перебіг ранньої постнатальної адаптації та динаміку неврологічної симптоматики у недоношених дітей. Стабілізація загального стану відмічалася у 24 дітей, лікування яких включало АГТП (75,0%), та у 15 дітей, які отримували загальноприйнятту терапію (46,9%), p<0,05. У дітей, які отримували АГТП «Траумель С», порівняно з дітьми, яким було проведено традиційне лікування, відмічався достовірно нижчий рівень геморагічного ураження ЦНС (у 15,6% та у 43,8% випадків відповідно, p<0,05) та тенденція до зниження частоти проявів вегетативних дисфункцій (у 3,1% та у 12,5% випадків відповідно, p<0,05). Порівняно з недоношеними дітьми, які отримували загальноприйнятту терапію, за умов використання «Траумель С» у новонароджених вірогідно частіше спостерігалося покращання комунікабель-

ності та реакції на зовнішні подразники (у 46,9% та у 75,0% випадків відповідно, p<0,05), позитивні зміни характеру та сили крику (у 31,3% та 56,3% випадків відповідно, p<0,05), тенденція до зменшення гіперестезії шкіри (у 18,8% та у 40,6% випадків відповідно, p<0,05). Позитивна динаміка соматичного та неврологічного станів, у тому числі поживлення смоктального рефлексу, дозволила призначити виключно грудне вигодовування у 18 дітей II-ої групи дослідження в середньому на 4-ту добу, у 18 дітей I-ої групи – на 9-ту добу. Недостатня вираженість зрушень у відновленні неврологічних функцій недоношених новонароджених на першому тижні життя, на нашу думку, може вказувати на необхідність використання АГТП «Траумель С» у комплексі лікування дітей на подальших етапах виходжування.

Аналіз загального фармакологічного навантаження показав тенденцію до скорочення тривалості використання комплексу загальноприйнятих препаратів на тлі призначення «Траумель С». У дітей II-ої групи дослідження, порівняно з дітьми I-ої групи, була виявлена тенденція до скорочення терміну використання допаміну (відповідно 3 та 4,1 доби) та плазми (відповідно 1,4 та 2,1 доби). На фоні призначення «Траумель С» встановлена достовірно знижена частота використання сульфату магнію – у 4 дітей II-ої групи дослідження (12,5%) та у 12 дітей I-ої групи (37,5%), p<0,05. Сібазон та ГОМК були використані лише у 4 дітей I-ої групи дослідження.

Ефективність використання АГТП фірми Heel «Траумель С» у комплексі метаболічної корекції гіпоксичної енцефалопатії у недоношених дітей було підтверджено також результатами параклінічних методів дослідження. Аналіз показників АОСЗ організму дітей I-ої групи при народженні показав дисбаланс її компонентів на тлі підвищення інтенсивності ОМБ. При проведенні загальноприйнятої корекції гіпоксичного ураження ЦНС у дітей в динаміці спостереження відмічалася виснаження компонентів даної системи на тлі подальшої інтенсифікації ОМБ (табл. 1).

Результати дослідження показали, що у недоношених дітей з проявами гіпоксичної енцефалопатії, які отримували загальноприйняте лікування, відмічалася достовірне зниження активності каталази плазми крові в динаміці спостереження. Виснаження даного компоненту АОСЗ призводить до накопичення пероксиду водню, який інгібує супероксиддисмутазу та спричинює окислення гемоглобіну в метгемоглобін. Це зумовлює лабілізацію клітинних мембран

Таблиця 2
Показники прооксидантної та антиоксидантної систем крові у дітей II-ої групи дослідження на першому тижні життя

Показники	Контрольна група (n=30)	I доба життя (n=32)	VII доба життя (n=32)
	M±m	M±m	M±m
Каталаза плазми крові, (Е/хв. 1 г білка)	1,5±0,1	2,9±0,3*	1,7±0,09#
Церулоплазмін (Е/г білка)	43,6±3,6	40,3±2,5	47,2±1,08#
НС-групи плазми (мкмоль/1 г білка)	1,9±0,13	1,1±0,07*	1,7±0,03#
Окисна модифікація білків (Е/1г білка)	73,4±2,86	83,2±2,51*	68,9±0,86#

Примітки: * – достовірність різниці порівняно з контрольною групою, p<0,05; # – достовірність різниці порівняно з I-ою добою життя, p<0,05.

еритроцитів, їх гемоліз та, відповідно, поглиблення умов гіпоксії [12,14]. У недоношених дітей на тлі проведення традиційних лікувальних заходів також встановлено вірогідне зниження рівня церулоплазміну в динаміці спостереження. Даний антиоксидант виконує роль універсальної позаклітинної пастки активних метаболітів кисню, бере участь у дисмутації супероксидного аніон-радикала та окисленні вільних іонів заліза. Недостатній рівень церулоплазміну зумовлює підвищену чутливість клітинних мембран, у тому числі нейронів, до пероксидної дії, що також спричинює розвиток гіпоксичного ураження головного мозку [12,14].

У дітей I-ої групи в динаміці спостереження відмічалось достовірне зниження рівня HS-груп плазми, які є одними з потужних гідрофільних антиоксидантів організму та відіграють важливу роль у проявах функціональної активності білків (каталітичної, рецепторної, функціонування мембранних структур, поділу клітин). Зниження їх рівня в плазмі крові може свідчити про дисбаланс білкового обміну та порушення відповідних функцій у недоношених дітей з проявами гіпоксичної енцефалопатії, незважаючи на проведення загальноприйнятого лікування [7]. Результати дослідження ОМБ у дітей, які отримували комплекс традиційного медикаментозного лікування, показали прогресуюче зростання його інтенсивності в динаміці. Це може зумовити також порушення білкового обміну з розвитком негативного азотистого балансу, пригніченням ферментативної активності, порушенням рецепторних функцій, руйнуванням структур ДНК і спричинити процеси демієлінізації та клітинної смерті нейронів [6,12,15].

Необхідно відмітити, що, незважаючи на проведення загальноприйнятої медикаментозної терапії гіпоксичної енцефалопатії, у недоношених дітей відмічалось прогресивне виснаження певних компонентів АОСЗ на тлі збільшення ступеня ОМБ. Це зумовлює проградієнтне погіршення як загального стану, так і неврологічного статусу дітей, з розвитком патологічних процесів у пізньому неонатальному періоді.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2002. — №1. — С.6–13.
2. Гіпоксичні ушкодження головного мозку у новонароджених: Навч.-метод. посіб. / С.К. Євтушенко, О.П. Шестова, Т.М. Морозова та інш. — К.: Інтермед, 2003. — 104с.
3. Досвід внутрішньовенного застосування антигемоксичного препарату Траумель S при комплексній патогенетичній терапії гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у відділенні реанімації та інтенсивної терапії новонароджених / О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, О.Л. Дзюба та ін. // Тези доп. наук.-практ. симп. "Перспективи застосування антигемоксичних препаратів в клініці нервових хвороб", 2004. — С.14–18.
4. Колб В.Г., Кавышников В.С. Справочник по клинической биохимии. — Минск, 1982. — 311с.
5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. — 1988. — №1. — С.16–19.
6. Мещишен І.Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Буковинський мед. вісн. — 1998. — Т.2, №1. — С.156–158.
7. Мещишен І.Ф., Григор'єва Н.П. Метод кількісного визначення HS-груп у крові // Буковинський мед. вісн. — 2002. — Т.6, №6. — С.190–192.
8. Пакет прикладних програм "STATGRAPHICS" на персональному комп'ютері: Практ. посібник по обробці результатів медико-біологічних ис-

Аналіз показників АОСЗ організму у дітей, які в комплексі корегувальної терапії отримували АГТП «Траумель С», показав позитивні зміни рівня представлених компонентів в динаміці спостереження і достовірне зниження ступеня ОМБ (табл. 2). Слід зауважити, що наразі в першому тижня життя у новонароджених II-ої групи дослідження, порівняно з дітьми I-ої групи, відмічалась достовірно вища активність каталази плазми крові (відповідно $1,7 \pm 0,09$ Е/хв.1г білка та $1,2 \pm 0,08$ Е/хв.1г білка, $p < 0,05$), рівень церулоплазміну (відповідно $47,2 \pm 1,08$ Е/1г білка та $25,2 \pm 1,24$ Е/1г білка, $p < 0,05$) та рівень HS-груп плазми (відповідно $1,7 \pm 0,03$ мкмоль/1г білка та $0,8 \pm 0,05$ мкмоль/1г білка, $p < 0,05$). При цьому у дітей II-ої групи дослідження, порівняно з дітьми I-ої групи, визначався достовірно менший ступінь ОМБ (відповідно $68,9 \pm 0,96$ Е/1г білка та $106,9 \pm 2,79$ Е/1г білка, $p < 0,05$). Встановлені зміни показників прооксидантної та антиоксидантної системи, на нашу думку, сприяють позитивній динаміці у відновленні неврологічних функцій та дозріванні структур головного мозку у недоношених дітей.

Висновки

Застосування АГТП фірми Heel «Траумель С» з метою лікування гіпоксичної енцефалопатії у недоношених новонароджених дітей в ранньому неонатальному періоді є патогенетично обґрунтованим, що пов'язано з його комплексним механізмом дії, у тому числі антиоксидантним ефектом. Включення даного препарату в терапію гіпоксичного ураження ЦНС передчасно народжених дітей дозволить покращити процеси клінічної адаптації, прискорити відновлення неврологічних функцій та зменшити фармакологічне навантаження на організм.

Подальші дослідження повинні бути спрямовані на поглиблене вивчення механізмів дії АГТП фірми Heel з урахуванням основних механізмів гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей, особливо впливу на ланки системи імунітету.

9. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: Рук-во для врачей. — СПб.: Изд-во "Питер", 2000. — 224с.
10. Соколова Л.И. Возможности антигемоксической терапии в лечении болевой нервной системы // Тези доп. наук.-практ. симпозиума "Перспективи застосування антигемоксичних препаратів в клініці нервових хвороб", 2004. — С.7–9.
11. Шаповал Г.С., Громова В.Ф. Механизмы антиоксидантной защиты организма при действии активных форм кислорода // Укр. біохім. журн. — 2003. — Т.75, №2. — С.5–13.
12. Dirnagl U., Ladecola C., Moskowitz M.A. Pathobiology of ischemic stroke: an integrated view // Trends Neurosci. — 1999. — Vol.22. — P.391–397.
13. Cornette L., Levene M. Post-resuscitative management of the asphyxiated term and preterm infant // Semin Neonatol. — 2001. — Vol.6, №3. — P.271–82.
14. Dugan L.L., Choi D.W. Hypoxic-Ischemic Brain injury and Oxidative Stress. In: Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular and Medical Aspects. Sixth Edition. — 1999. — 412p.
15. Principles of perinatal-neonatal metabolism / Richard M. Connett, editor. — 1991. — 774p.
16. Rogers S., Wiltz G., Anwar M. Antioxidant capacity and oxidative stress in the preterm newborn // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2000. — Vol.154. — P.544.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИГОМОТОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

А.Г.Бабинцева, Ю.Д.Годованец

Резюме. Проведен клинико-параклинический анализ эффективности применения антигомтоксического препарата (АГТП) «Траумель С» Фирмы Хеел (Германия) в комплексе лечения гипоксической энцефалопатии у недоношенных детей. Установлено позитивное влияние данного препарата на метаболические процессы организма, в том числе на активацию системы антиоксидантной защиты и угнетение окислительной модификации белков.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный ребенок, гипоксическая энцефалопатия, система антиоксидантной защиты организма, антигомтоксическая терапия.

THE USE OF ANTIHOMOTOXIC THERAPY IN A COMPLEX OF METABOLIC CORRECTION OF HYPOXIC ENCEPHALOPATHY IN PRETERM NEWBORN INFANTS

A.G. Babintseva, Yu.D. Hodovanets

Summary. The paper deals with a clinico-paraclinical analysis of using the antihomotoxic "Traumeel S" medication of Heel's firm in a course of multimodality therapy of hypoxic encephalopathy in premature infants. A positive effect of this remedy on the metabolic processes of the organism has been shown, including an activation of the system of the antioxidant defence and a suppression of protein peroxidation.

Key words: premature newborn infant, hypoxic encephalopathy, chronic intrauterine hypoxia, the system of antioxidant defence of the organism, the antihomotoxic therapy.

НОВОСТИ

Развитие педиатрии не снижает уровня смертности новорожденных

С 1970 года было разработано множество различных методик лечения и ухода за новорожденными, включая вентиляторы для преждевременно рожденных детей и препараты, способствующие развитию легких плода. По мнению исследователей Дартмутской медицинской школы (Dartmouth Medical School) Ганновера (Hanover), избыток специалистов в области педиатрии является не только напрасной тратой денег, но и подвергает ребенка большому числу ненужных процедур.

Педиатры, обладая данными о недостатке специализированной педиатрической помощи в некоторых районах США, решили выявить зависимость уровня детской смертности от объема и качества предоставляемых медицинских услуг. — Исследователи хотят опровергнуть существующее общественное мнение, что «больше всегда лучше», — сообщил доктор Келвин Грумбах (Kelvin

Grumbach), исследователь здравоохранения Калифорнийского университета в Сан-Франциско.

Оказалось, что в районах с плохо развитой педиатрической помощью (число педиатров составляло 2,7 на 10 000 новорожденных) смертность новорожденных была на 7% выше, чем в районах, где было достаточное количество специалистов. Однако в областях, где число специалистов колебалось от 4,3 до 11,6 на 10 000 новорожденных, уровень смертности был практически одинаков. Более того, большое количество аппаратов для интенсивного ухода за новорожденными практически не влияло на уровень смертности младенцев.

Исследователи полагают, что многие дети подвергаются ненужным медицинским процедурам, которые иногда вызывают побочные эффекты, наносящие вред их здоровью.

Источник: mednovosti.ru