

Годованец Ю.Д., Кравченко Е.В.

Буковинская государственная медицинская академия

г.Черновцы

## Перинатальный гипоксический стресс: возможности антигемотоксической терапии в коррекции метаболических нарушений у новорожденных

### Резюме

Лечение последствий перинатальной гипоксии является актуальной проблемой перинатологии, неонатологии и педиатрии. Целью проведенного исследования была оценка эффективности антигемотоксических препаратов Лимфомиозот, Траумель С и Гепар композитум в метаболической коррекции у новорожденных при гипоксическом поражении организма и реализации факторов перинатального риска. Две основные группы пациентов включали 56 детей с клиническими проявлениями синдрома дизадаптации на 1-й неделе жизни. Обе группы были сравнимы по полу, гестационному возрасту при рождении (37-40 недель), данным физического развития при рождении, а также выявленной перинатальной патологии. Общепринятая схема метаболической коррекции применена у пациентов первой группы (n=28). Пациентам второй группы (n=28), в дополнение к общепринятой терапии, были назначены антигемотоксические препараты. В контрольную группу включены 65 здоровых новорожденных. Применение антигемотоксической терапии позволило значительно уменьшить количество используемых фармакологических средств и как следствие снизить риск их побочного действия. Антигемотоксические препараты способствовали более быстрой нормализации метаболических нарушений и стабилизацию гомеостаза у детей, родившихся в условиях гипоксии. Не выявлено негативных эффектов антигемотоксических препаратов Траумель С, Гепар композитум и Лимфомиозот. Схемы применения антигемотоксических препаратов у новорожденных должны быть индивидуальны, учитывать патогенетические механизмы заболевания и основные принципы антигемотоксической терапии. Учитывая важное значение патологии раннего неонатального периода, исследования по изучению особенностей применения антигемотоксических препаратов у детей этой возрастной категории должны быть продолжены.

### Введение

Адаптация организма новорожденного в условиях гипоксии, патологического ОС в родах является актуальной проблемой перинатологии, неонатологии и педиатрии. Гипоксия обуславливает нарушения развития внутриутробного плода, приспособления организма в момент родов, осложняет адаптацию новорожденного к новым условиям существования. Возникшие в перинатальном периоде функциональные расстройства в дальнейшем принимают форму стойких органических нарушений различных систем и органов, способствуют формированию хронических заболеваний, ухудшению качества жизни пациентов. Особенно это касается детей, рожденных в условиях тяжелой асфиксии, когда наблюдают тяжелое сочетанное поражение организма [1, 3, 4, 7, 12].

Основным этиологическим фактором гипоксии в антенатальном периоде является фетоплацентарная недостаточность (ФПН), обуславливающая нарушение всасывания и усвоения питательных веществ через плаценту, дефицит транспорта кислорода и углеводов. Это, соответственно, проявляется у плода признаками хронической внутриутробной гипоксии и задержки внутриутробного развития [5, 6, 8].

При кратковременной умеренной гипоксии включаются механизмы компенсации, направленные на поддержание полноценной оксигенации тканей и органов плода: увеличивается выброс глюкокортикоидов, количество циркулирующих эритроцитов, объем циркулирующей крови.

Dr.med. Godovanetz Yu.D., Kravchenko E.B.  
Bukovinskaya State Medical Academy, Chernivtsi

## PERINATAL HYPOXIC STRESS: POSSIBILITIES OF ANTIHOMOTOXIC THERAPY TO CORRECT METABOLIC DISORDERS IN NEWBORNS

### Summary

The treatment of perinatal hypoxia after-effects is an important problem of perinatology, neonatology and pediatry. The aim of the study was to examine the effectiveness of antihomotoxic Lymphomyosot, Traumeel S and Hepar compositum preparations in the metabolic correction of hypoxic damage and perinatal pathology in newborns. Two main therapeutic groups included 56 infants having clinical manifestations of disadaptation syndrome at first week of life. Groups were comparable by gender, gestational age (37-40 weeks), physical parameters at birth, as well as by observed perinatal pathology. A traditional scheme of metabolic correction was applied to first group patients (n=28). Patients of the second group (n=28), were prescribed, in addition to traditional medications, with antihomotoxic preparations. Control group was composed of 65 healthy newborns. The antihomotoxic therapy allowed to decrease the prescription of traditional medicines considerably and, as a result, to decrease the risk of the side-effects. Antihomotoxic preparations assisted in faster normalization of metabolic impairments and stabilization of homeostasis in perinatal hypoxia patients. There were no negative effects of antihomotoxic preparations Traumeel S, Hepar compositum and Lymphomyosot observed. Schemes of antihomotoxic medicine prescription should be individual for newborns taking into account pathogenetic mechanisms and general principles of antihomotoxic therapy. Suggesting the importance of early neonatal pathology the studies of effectiveness of antihomotoxic preparations in infants should be continued.

Продолжающаяся гипоксия способствует активации анаэробного гликолиза, перераспределению кровообращения с преимущественным кровоснабжением жизненно важных органов (головного мозга, сердца, надпочечников) при вынужденном ухудшении оксигенации печени, кишечника, почек, кожи; наблюдают усиление тканевого метаболического ацидоза.

Длительная тяжелая гипоксия обуславливает срыв механизмов компенсации, что сопровождается снижением функции симпат-адреналовой системы и коркового вещества надпочечников, артериальной гипотензией, брадикардией, коллапсом, повышением проницаемости стенки сосудов и клеточных мембран, гемоконцентрацией и сладж-синдромом, образованием внутрисосудистых тромбов, выходом жидкой части крови в интерстициальную ткань, гиповолемией, нарушением баланса электролитов [7, 10].

Немаловажную роль в процессах иммунобиологической адаптации организма

новорожденного к условиям внешней среды играет состояние ведущих систем регуляции - иммунной и антиоксидантной, компенсаторный баланс показателей которых поддерживает гомеостаз. На органном и системном уровнях ведущее значение имеет функциональная адаптация основных систем и органов.

В соответствии с концепцией "аварийного" реагирования в условиях стрессовой ситуации, которой является и патологический родовой ОС, организм вынужденно жертвует частью функций, требующих значительных энергетических затрат. Возникает интенсивный иммунный и антиоксидантный ответ для максимального использования основных ресурсов ради спасения жизни и постоянства внутренней среды.

Патологический родовой ОС поддерживается также нарушением баланса прооксидантной системы (ПОС) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Вследствие активации окислительно-восстановительных реакций увеличи-

вается образование активных форм кислорода, имеющих высокую реакционную способность, обуславливающих окислительную модификацию белков (ОМБ), перекисное окисление липидов (ПОЛ), а также нуклеиновых кислот и углеводов. Активность ПОЛ и АОЗ, по данным литературы, является маркером патологических проявлений перинатальной гипоксии у новорожденных [2, 5, 8].

Таким образом, перинатальная гипоксия оказывает выраженное и подчас необратимое влияние на различные механизмы жизнедеятельности организма, в частности, на уровень функциональной адаптации как каждой системы органов, так и организма в целом. В таких условиях следует ожидать существенных нарушений метаболизма, требующих своевременной диагностики и коррекции.

Общепринятые принципы коррекции метаболических нарушений в раннем неонатальном периоде предполагают в основном заместительное направление - коррекцию изменений уровня белка, альбуминов, глюкозы; детоксикационное направление - снижение уровня билирубина; по показаниям используют антиоксидантные препараты, при необходимости, по строгим показаниям - иммуномодуляторы.

Принимая во внимание основные звенья патогенеза гипоксии, с нашей точки зрения, именно субклеточный, клеточный, органнй и системный ответ наряду с регулирующим действием иммунной и антиоксидантной систем лежит в основе иммунобиологической адаптации новорожденного к условиям гипоксии. Поиск и совершенствование направлений метаболической коррекции должны быть направлены на изучение препаратов, обладающих сочетанным регулирующим действием, имеющих наименьший порог токсического влияния на организм, максимально приближенных к натуральным природным компонентам.

В целях совершенствования направлений метаболической коррекции гипоксии у новорожденных мы применили

## Перинатальный гипоксический стресс: возможности антигемотоксической терапии в коррекции метаболических нарушений у новорожденных

АГТП фирмы Neel, которые практикующие врачи Украины около 10 лет используют для лечения различных заболеваний.

Основой применения АГТП является глубокое понимание патогенетических механизмов заболевания и целостный подход к лечению организма. Выбор наиболее физиологичных, действующих в соответствии с биологическими законами, методов коррекции позволяет направлять усилия, в первую очередь, на восстановление функции основных регулирующих систем, открывая путь к самовосстановлению организма.

Антигемотоксическая терапия объединяет многовековые традиции врачебной мысли, опыт врачей, а также передовые знания и достижения биологической и медицинской науки. АГТП обладают сочетанным антиоксидантным, иммуномодулирующим, мембраностабилизирующим и детоксикационным действием. Они не оказывают дополнительной фармакологической нагрузки на организм, практически не имеют противопоказаний и побочных эффектов, что немаловажно для использования их у детей периода новорожденности.

### Цель исследования

оценка возможностей использования, схем и эффективности применения АГТП Лимфомиозот, Траумель С и Гепар композитум в комплексе метаболической коррекции у детей в раннем неонатальном периоде, родившихся в условиях гипоксии, при реализации факторов перинатального риска.

### Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клиничко-пαραклиническое обследование новорожденных на 1-й неделе жизни. Две основные группы составляли 56 детей, родившихся в условиях гипоксии. Общепринятая схема метаболической коррекции применена у 28 новорожденных (I группа), у 28 - в комплексе лечения использовали АГТП (II группа). В контрольную группу для сравнительной оценки параклинических по-

казателей включены 65 здоровых новорожденных.

По полу, гестационному возрасту, данным физического развития при рождении, а также выявленной перинатальной патологии группы были сопоставимы. Гестационный возраст детей при рождении составлял 37-40 недель. Масса тела новорожденных I группы составляла в среднем  $(3569,6 \pm 75,1)$  г, II группы -  $(3478,6 \pm 59,90)$  г. Мальчиков в группах было соответственно 20 (68,8%) и 19 (65,7%), девочек - 8 (31,29%) и 9 (34,3%).

Новорожденным I группы проведен курс общепринятого лечения с учетом основного и сопутствующих заболеваний, детям II группы дополнительно в комплексе метаболической коррекции назначали АГТП **Траумель С**, **Гепар композитум** и **Лимфомиозот**.

**Траумель С** применяют внутривенно струйно в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида по следующей схеме: 0,2-0,3 мл для недоношенных, 0,6 мл для доношенных детей 1 раз в сутки ежедневно в течение 5 сут, затем 1 раз в 3 дня. Длительность курса индивидуальна, зависит от конкретной клинической ситуации, как правило, 2 недели.

При назначении препарата в виде "питьевых ампул" суточную дозу препарата разводят в 2-5 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутрь. После открытия ампул содержимое сохраняется в шприце в темном месте при комнатной температуре.

Принимая во внимание способность препарата Траумель С тормозить прогрессирование отека и кровоизлияний в области поражения мягких тканей, купировать болевой синдром, повышать тонус кровеносных сосудов, снижать проницаемость их стенки, способствовать остановке кровотечения, препарат используют местно при наличии кефалогематомы у новорожденных в виде примочки или мази.

**Гепар композитум** используют внутривенно струйно в 1 мл изотони-

ческого раствора натрия хлорида по следующей схеме: 0,2-0,3 мл для недоношенных, 0,6 мл - для доношенных новорожденных 1 раз в сутки ежедневно на протяжении 5 суток, затем 1 раз в 3 дня. Длительность курса индивидуальна, зависит от клинической ситуации, в основном по показаниям до 2 недель.

Возможно применение препарата в виде "питьевых ампул". Суточную дозу препарата разводят в 2-5 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутрь. Содержимое ампул хранят в шприце в темном месте при комнатной температуре.

Рекомендованная доза препарата **Лимфомиозот** для новорожденных составляет 1 капля на 1 кг массы тела в сутки однократно либо на 2-3 введения в 3-5 мл дистиллированной воды внутрь. Содержимое открытого флакона хранят в темном месте при комнатной температуре.

Для сравнительной оценки эффективности лечения новорожденных использовали следующие критерии:

1. Клинические параметры состояния детей при рождении и в динамике на 1-й неделе жизни.
2. Виды фармакологических препаратов и длительность их применения во время лечения, продолжительность инфузионной терапии.
3. Продолжительность пребывания новорожденных в отделении интенсивной терапии, длительность выхаживания в кувезе и оксигенотерапии.
4. Общеклинический анализ крови в динамике наблюдения.
5. Биохимические исследования сыворотки крови после рождения с использованием биохимического анализатора "ULTRA" фирмы "Kone" (Финляндия, реактивы фирмы) и аппарата для электрофореза "PARAGON" фирмы "Бекман" (Австрия, реактивы фирмы) в условиях областного диагностического центра.

6. Исследование перекисного окисления белков (ПОБ) и АОЗ в 1-е сутки и перед выпиской проводили с использованием общепринятых методик (О.В. Травина, 1955; И.М. Андреева, 1988; М.А. Королук, 1988; И.Ф. Мешишен, 1988, 2002).

Выбор комплекса обследования мотивирован анализом результатов клинических и экспериментальных исследований, подтверждающих участие указанных показателей в патогенезе метаболических нарушений в организме в условиях гипоксии.

При обследовании детей использовали специальные микрометодики, позволяющие проводить анализы в небольшом объеме крови. Кровь забирали в количестве 1 мл из периферической вены, добавляли 0,1 мл (500 ЕД) гепарина, разведенного 0,4 мл изотонического раствора натрия хлорида (соотношение 1:4). Путем центрифугирования гепаринизированной крови при скорости 3000 об./мин отделяли плазму, которую замораживали в пластмассовых пробирках при температуре -12°C.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ "Statgraf", достоверность различий изучали с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимой считалась 95% вероятность различий (P<0,05).

### Результаты и их обсуждение

Большинство детей основных групп рождены от первой беременности и первых родов - соответственно по 18 (64,3%). У остальных женщин было от двух до пяти беременностей.

Соматический анамнез матерей представлен в Табл. 1.

В обеих группах отмечено преобладание диффузного зоба, нейроциркуляторной дистонии, хронического пиелонефрита и хронического холецистита, носительства токсоплазмы и стафилококка.

Особенности акушерско-гинекологического анамнеза, а также течения

**Таблица 1. Соматический анамнез женщин основных групп наблюдения**

Нозологические формы	Число наблюдений в группах			
	абс.	(M±m)(%)	абс.	(M±m)(%)
Нейроциркуляторная дистония	3	10,7±5,85	9	32,1±8,82
Болезни сердца и крупных сосудов	2	7,1±4,87	2	7,1±4,87
Диффузный зоб	9	32,1±8,82	6	21,4±7,75
Ожирение	1	3,6±3,51	5	17,9±7,24
Хронический пиелонефрит	9	32,1±8,82	3	15,5±1,17
Хронический панкреатит	-	-	1	3,6±3,51
Хронический холецистит	5	17,9±7,24	2	7,1±4,87
Хронический гастрит	1	3,6±3,51	-	-
Хронический бронхит	1	3,6±3,51	2	7,1±4,87
Хронический дерматит	1	3,6±3,51	1	3,6±3,51
Варикозное поражение вен	1	3,6±3,51	1	3,6±3,51
Поливалентная аллергия	2	7,1±4,87	-	-
Носительство HBS-антигена	-	-	3	15,5±1,17
Носительство ЦМВ	-	-	1	3,6±3,51
Носительство токсоплазмы	3	15,5±1,17	5	17,9±7,24
Носительство стафилококка	3	15,5±1,17	3	15,5±1,17
Носительство простого герпеса	-	-	1	3,6±3,51
Носительство микоплазмы	1	3,6±3,51	-	-
Носительство уреоплазмы	2	7,1±4,87	-	-
Неврит преддверно-улиткового нерва	-	-	1	3,6±3,51
Миопия, близорукость	2	7,1±4,87	1	3,6±3,51
Сотрясение мозга	-	-	1	3,6±3,51
ОРВИ	-	-	4	14,3±6,61
Острый бронхит	-	-	1	3,6±3,51

*Примечание:* ЦМВ - цитомегаловирус; ОРВИ - острые респираторные вирусные инфекции.

данной беременности у матерей I и II групп представлены в Табл. 2.

Наиболее частые осложнения во время беременности у женщин были связаны с наличием анемии, хронической ФПН и, соответственно, хронической внутриутробной гипоксии плода (ХВУГП), гестозом, в родах - преждевременным разрывом плодных оболочек.

Физиологическое течение родов отмечено у 12 (42,9%) женщин I группы и у 15 (53,6%) - II группы, у остальных женщин роды по разным причинам проведены путем кесарева сечения.

Продолжительность 1-го периода родов у женщин I группы составляла в среднем 7,6 ч, 2-го периода - 25,9 мин, безводный промежуток - 6,5 ч. У женщин II группы - соответственно 7,5 ч, 25,9 мин, 7,5 ч.

У женщин II группы несколько чаще, чем женщин I группы, отмечали осложнения и акушерские вмешательства в родах. Так, у 5 (17,9%) из них обнаружено обвитие пуповины вокруг шеи плода, у 4 (14,3%) - слабость родовой деятельности, у 3 (10,7%) - прогрессирующая гипоксия плода. В I группе в 4 (14,3%) наблюдениях было обвитие пуповины вокруг шеи плода, в 2 (7,1%) - прогрессирующая гипоксия плода.

Эпизиотомия и амниотомия в родах осуществлены у 4 (14,3%) женщин II группы; акушерские щипцы наложены у 1 (3,6%) женщины I группы и у 2 (7,1%) - II групп; ручное отделение последа осуществлено у 1 (3,6%) женщины I группы и 2 (7,1%) женщин II группы.

У 18 (64,3%) женщин I группы околоплодные воды были чистые, у 10 (35,7%) - воды с примесью мекония; во

II группе - соответственно у 16 (57,1%), и 12 (42,9%).

Оценка по шкале Апгар у новорожденных I группы на 1-й минуте жизни составляла в среднем 4,8 балла, на 5-й минуте - 5,7 балла; у детей II группы - соответственно 4,9 и 5,7 балла. Общее состояние детей при рождении расценено как тяжелое у 16 (57,1%) в I группе и у 13 (46,4%) во II группе; средней тяжести - соответственно у 12 (42,9%) и 15 (53,6%) новорожденных.

Тяжесть состояния детей на 1-й неделе жизни обусловлена тяжелой и средней тяжести асфиксией - по 14 (50,0%); аспирационным синдромом - по 2 (7,1%); гемолитической болезнью новорожденных по системе ABO - по 6 (21,4%); гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы (ЦНС) у 3 (10,7%) детей I группы и 2 (7,1%) - II группы; гипоксически-травматическим поражением ЦНС - у 2 (7,1%) детей I группы и у 1 (3,6%) - II группы; судорожным синдромом - у 4 (14,3%) детей I группы и 3 (10,7%) - II группы; синдромом дыхательных расстройств - у 6 детей (21,4%) I группы и 1 (3,6%) - II группы. У 2 (3,6%) детей в каждой группе обнаружено внутриутробное инфицирование, клиническим проявлением которой была внутриутробная пневмония. У 2 (7,1%) детей I группы и 6 (21,4%) - II группы выявлена кефалогематома; у 3 (10,7%) новорожденных I группы и 6 (21,4%) - II группы предположено наличие внутричерепного кровоизлияния.

По данным динамического наблюдения за особенностями течения патологических состояний у новорожденных в раннем неонатальном периоде установлен неспецифический характер реакции основных систем и органов в условиях гипоксии, независимо от нозологической формы, но прямо коррелирующий с тяжестью состояния ребенка. Это подтверждено результатами дополнительных методов исследования, в том числе данными общего анализа крови, биохимического исследования, показателей ПООС и системы АОЗ организма.

**Таблица 2.** Акушерско-гинекологический анамнез, особенности течения данной беременности у женщин основных групп наблюдения

Нозологические формы	Число наблюдений в группах			
	I		II	
	абс.	(M±m)(%)	абс.	(M±m)(%)
Хронический аднексит	3	10,7±5,85	4	14,3±6,61
Кольпит	3	10,7±5,85	3	10,7±5,85
Папилломатоз влагалища	-	-	1	9,2±0,90
Бактериальный вагиноз	1	9,2±0,90	-	-
Бесплодие	1	9,2±0,90	-	-
Угроза прерывания беременности	12	42,9±9,35	13	46,4±9,42
Хроническая ФПН, хроническая ВУГП	16	56,3±1,72	13	46,4±9,42
Преэклампсия	2	7,1±4,87	4	14,3±6,61
Маловодие, многоводие	3	10,7±5,85	2	7,1±4,87
Анемия	18	64,3±9,06	11	39,3±9,23
Отеки беременных	7	25,0±8,18	4	14,3±6,61
Крупный плод	1	9,2±0,90	3	10,7±5,85
Общеравномерносуженный таз	-	-	3	10,7±5,85
Изосенсибилизация по системе ABO	4	14,3±6,61	6	21,4±7,75
Гестоз	5	17,9±7,24	4	14,3±6,61
Преждевременный разрыв плодных оболочек	5	17,9±7,24	2	7,1±4,87
Отягощенный акушерский анамнез (аборт, выкидыш)	5	17,9±7,24	-	-

**Таблица 3.** Показатели общего анализа крови новорожденных в норме и при перинатальной патологии в 1-е сутки жизни

Показатель	Величина показателя в группах (M±m)	
	контрольной	основных
Эритроциты $\times 10^{12}$ в 1 л	5,5±0,07	5,2±0,13
Гемоглобин, г/л	185,4±2,30	187,8±4,47
Цветной показатель	1,0±0,06	1,1±0,02
Тромбоциты $\times 10^9$ в 1 л		241,0±7,7
Лейкоциты $\times 10^9$ в 1 л	19,1±0,72	19,9±1,49
палочкоядерные, %	7,3±0,35	13,9±1,65*
сегментоядерные, %	64,2±1,07	54,8±2,52*
лимфоциты, %	23,9±1,02	25,9±2,78*
моноциты, %	2,3±0,23	5,1±0,61
эозинофилы, %	2,8±0,29	2,5±0,44
миелоциты, %		1,5±0,5
нормобласты, %	1,8±0,54	5,1±1,33
ретикулоциты, %		6,0±1,0

*Примечание:* \* - различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контроле.

Результаты общего анализа крови у детей основных и контрольной групп представлены в Табл. 3.

Патологические состояния в раннем неонатальном периоде у детей характеризуются умеренным сдвигом лейкоцитарной формулы влево в общем ана-

лизе крови, что свидетельствует об активации некоторых ростков кроветворения на фоне гипоксии.

Данные биохимического анализа крови у детей, родившихся в условиях гипоксии при реализации факторов перинатального риска, представлены в Табл. 4.

**Перинатальный гипоксический стресс: возможности антигемотоксической терапии в коррекции метаболических нарушений у новорожденных**

**Таблица 4. Показатели общего анализа крови новорожденных в норме и при перинатальной патологии на 1-е сутки жизни**

Показатель	Величина показателя в группах (M±m)	
	контрольной	основных
Общий белок, г/л	60,4±1,7	54,0±1,5*
Альбумины, г/л	34,4±1,1	29,9±1,0*
Билирубин общий, мкмоль/л	37,7±4,5	117,7±16,2*
Билирубин прямой, мкмоль/л	9,4±0,4	13,7±0,9*
АлАТ, Ед/л	18,6±2,0	27,7±4,0*
АсАТ, Ед/л	33,4±2,3	45,9±3,7*
Глюкоза, ммоль/л	3,9±0,2	3,1±0,2*
Мочевина, ммоль/л	3,7±0,3	5,2±0,4*
ЛДГ, ед/л	575,0±20,9	966,7±62,5*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	281,6±16,3	304,6±16,9*
ГГТ, ед/л	88,0±3,2	68,7±6,9*
Холестерин, ммоль/л	1,6±0,1	2,2±0,2*
Триглицериды, ммоль/л	0,4±0,1	0,8±0,1*
Мочевая кислота, мкмоль/л	286,4±20,39	400,5±4785*

*Примечание:* \* - различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контроле.

**Таблица 5. Показатели ПОБ и АОЗ в сыворотке крови новорожденных в норме и при перинатальной патологии**

Показатель	Величина показателя в группах (M±m)	
	контрольной	основных
ПОБ, Ед/г белка	73,4±2,86	82,6±1,31*
Каталаза, Ед/мин x 1г белка	1,54±0,16	4,5±0,06*
Церулоплазмин, Ед/г белка	43,6±3,64	35,6±0,16*
HS-группы плазмы, мкмоль/г белка	1,87±0,13	1,0±0,05*

*Примечание:* \* - различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контроле.

Следовательно, синдромы дизадаптации у новорожденных в раннем неонатальном периоде сопровождаются выраженными нарушениями метаболизма, требующими коррекции. У них выявляют недостаточность белоксинтезирующей, гликогенсинтезирующей, липидной, детоксикационной и антиоксидантной функций печени, повышение активности внутриклеточных ферментов. По данным литературы, указанные изменения обусловлены активацией механизмов регуляции, что способствует обеспечению стабильности гомеостаза и, соответственно, улучшению адаптации новорожденного к условиям внешней среды. При патологических синдромах компенсаторное звено является аварийным, его деятельность характеризуется недостаточностью энергетического обеспечения и нестабиль-

ностью структуры, что сопровождается соответствующими биохимическими сдвигами [2,13].

В условиях патологического родового ОС наблюдают активацию процессов ПОЛ и ОМБ при недостаточности механизмов антиоксидантной защиты [1]. Результаты исследования показателей системы ПОБ и АОЗ у детей основных групп, по сравнению таковыми в контроле, представлены в Табл. 5.

Представленные данные свидетельствуют, что в состоянии патологического родового ОС, принимая во внимание функциональную и морфологическую незрелость, свойственную периоду новорожденности, в организме детей отмечена более выраженная денатурация белка с разрушением ферментных систем и лизисом клеток, что

при несовершенстве механизмов АОЗ обуславливает повышение проницаемости клеточных мембран, инактивацию ферментов, ингибирование митоза клеток и запуск синдрома питолиза.

Сочетанные органные нарушения сопровождаются структурно-функциональными изменениями на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях при наличии клинических признаков дисфункции ЦНС. Наблюдаются централизация кровообращения, нарушение ликвороциркуляции и функции гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников, повышение проницаемости клеточных мембран, стенки сосудов и гематоэнцефалического барьера. Морфологически при тяжелом течении процесса выявляют апоптоз/некроз [14, 17].

Необходимость применения антигемотоксической терапии, с нашей точки зрения, на современном этапе развития отечественной неонатологии обусловлена научными данными последних лет об участии неспецифических регуляторных процессов в патогенезе гипоксического поражения организма ребенка в условиях родового ОС, когда на фоне тяжелых перинатальных факторов риска он становится патологическим, а подчас и необратимым.

Гипоксия, с учетом типов (циркуляторная, гемическая и гистотоксическая), лежит в основе патогенеза практически всех патологических состояний периода новорожденности [7].

Принципы системного подхода к лечению гипоксии на современном этапе включают такие моменты как адекватное обеспечение вентиляции легких, поддержание стабильного уровня системной и церебральной гемодинамики, постоянный мониторинг и коррекция метаболических нарушений, профилактика отека мозга и судорожного синдрома.

Метаболическая коррекция у новорожденных предполагает в основном принцип заместительной терапии, что в некоторой степени обеспечивает

## Перинатальный гипоксический стресс: возможности антигемотоксической терапии в коррекции метаболических нарушений у новорожденных

нормализацию обмена веществ, но не всегда дает возможность поддерживать гомеостаз. Немаловажное значение имеет и то, что принцип замещения при проведении метаболической коррекции недостаточен с точки зрения влияния на основные звенья патогенеза гипоксии. Видимо поэтому при сочетанном тяжелом гипоксическом поражении организма не удается обеспечить адекватность функций основных систем и органов, поддерживающих стабильность гомеостаза, вследствие чего наступает гибель организма.

Основные принципы антигемотоксической терапии, направленные на коррекцию процессов ауторегуляции в организме, могут быть эффективно использованы для совершенствования основных принципов лечения гипоксии у новорожденных. Использование АГТП, обладающих комплексным механизмом действия, позволяет действовать одновременно в нескольких направлениях - в целях достижения антиоксидантного, детоксикационного, иммуномодулирующего и мембраностабилизирующего эффектов. Не менее важен и тот факт, что АГТП не оказывают дополнительной фармакологической нагрузки на организм, практически не имеют противопоказаний и побочных эффектов, что также свидетельствует о необходимости их изучения в целях возможности применения у новорожденных.

Комплекс АГТП выбирают в зависимости от ведущих патогенетических звеньев патологии перинатального периода, с учетом основных принципов применения антигемотоксической терапии.

Рассматривая ведущие звенья патогенеза гипоксии в свете теории Г-Г. Рекевега, можно предположить, что проявления гипоксии легкой степени соответствуют стадии экскреции и умеренного воспаления гуморальной фазы гомотоксикоза, что подтверждается феноменом регрессивной викариации симптомов при своевременной начатой терапии.

Более выраженные клинические симптомы, наблюдающиеся у новорожденных в условиях длительной внутриутробной гипоксии на фоне ФПН, обусловлены стадией воспаления гуморальной фазы с переходом в стадию депонирования матричной фазы.

Тяжесть состояния ребенка в условиях гипоксии интранатально и после рождения обусловлена выраженной дисфункцией основных систем и органов, что сопровождается стойкими метаболическими нарушениями, не всегда поддающимися коррекции с помощью общепринятых методов. Видимо, это связано со значительными изменениями внутриклеточного обмена и неадекватной реакцией основных регулирующих систем.

Динамическое наблюдение за детьми групп сравнения показало, что у новорожденных, которым проводили антигемотоксическую терапию, клинические симптомы заболевания исчезали на 2-3 дня раньше, чем у детей, у которых применяли общепринятую схему лечения.

Восстановление первоначальной массы тела у большинства детей II группы отмечали на 1 день раньше, что свидетельствовало о переходе катаболической направленности обмена веществ на анаболический тип.

Длительность инфузионной терапии составляла 5 суток у детей обеих основных групп.

При анализе препаратов, применявшихся для внутривенного введения у новорожденных II группы, установлено:

- значительно реже для коррекции белкового дефицита использовали плазму - соответственно у 6 (21,4%) детей и у 10 (35,7%) I группы;
- достоверно реже требовалось введение дофамина - соответственно у 5 (17,9%) детей и у 10 (35,7%) I группы;
- реже вводили дексаметазон - соответственно у 4 (14,3%) и 6 (21,4%) детей;

- реже для увеличения диуреза применяли лазикс - соответственно у 9 (32,1%) и у 12 (42,9%) детей;
- значительно реже применяли магнезии сульфат - соответственно у 12 (42,9%) и у 22 (78,6%) детей;
- значительно реже требовалось дополнительное внутривенное введение витаминов: пиридоксин вводили соответственно 6 (21,4%) и 23 (82,1%) новорожденным; аскорбиновую кислоту - соответственно 3 (10,7%) и 21 (75,0%); токоферол - 6 (21,4%) детям I группы;
- цитохром С применяли у 4 (14,3%) II группы и у 6 (21,4%) детей I группы.

У 13 новорожденных I группы и 15 II группы применяли седативные препараты. Однако детям, которым применяли АГТП, в основном было достаточно поддерживающей дозы фенобарбитала внутрь. **Лишь у 6 новорожденных II группы (21,4%)** применяли внутривенно ГАМК или сибазон. В I группе **10 (35,7%)** детям внутривенно назначали ГАМК, сибазон или седуксен.

Антибактериальную терапию проводили всем детям, длительность применения препаратов не различалась. Усиление курса с применением более активных антибиотиков ряда цефалоспоринов в связи с наличием стойких клинических симптомов заболевания потребовалось **12 (42,9%) детям I группы и 10 - II (35,7%) группы.**

Режим кувеза при выхаживании новорожденных II группы применяли в среднем в течение 4,9 суток, у I группы - 5,5 суток; оксигенотерапию применяли соответственно в течение 4,4 и 5,3 дней.

Искусственную вентиляцию легких проводили у новорожденных II группы в среднем в течение 2,4 суток, I группы - 4,3 суток.

Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии новорожденных обеих основных групп существенно не различалась и составляла:

ла в среднем 6,4 суток - в I группе, 6,3 суток - во II группе.

В комплексе дополнительных параклинических обследований проведена оценка гемограммы в динамике, а также изучены показатели ПОВ и системы АОЗ после рождения и при окончании лечения.

Сравнительные результаты общего анализа крови у детей I группы представлены в Табл. 6.

Данные таблицы свидетельствуют, что улучшение состояния сопровождается стабилизацией показателей общего анализа крови, которые приближаются к возрастной норме для таких детей.

Показатели общего анализа периферической крови у новорожденных, которым в комплексе метаболической коррекции назначали АГТП, представлены в Табл. 7.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что у новорожденных II группы по мере улучшения состояния, показатели общего анализа крови также приходят к норме. Однако, на фоне применения АГТП повышается количество моноцитов в крови в сравнении с детьми I группы, получавшими стандартный комплекс лечения (соответственно  $11,0 \pm 1,68\%$  и  $3,3 \pm 0,57\%$ ,  $p < 0,05$ ), что видимо свидетельствует о повышении функции клеток моноцитарно-макрофагального ряда. Учитывая выявленный факт, представляется необходимым проведение дальнейших экспериментальных и клинических исследований для изучения влияния антигемотоксической терапии на состояние иммунной системы новорожденных.

При сравнительном анализе показателей общего анализа крови у детей обеих групп достоверные различия не отмечены.

Изучение показателей ПОВ и АОЗ в группах сравнения свидетельствовало об активации системы сразу после рождения у детей с клиническими признаками синдромов дизадаптации в

**Таблица 6. Показатели общего анализа крови у новорожденных I группы с перинатальной патологией**

Показатель	Величина показателя в группах (M±m)	
	в 1 сутки	на 5-7 сутки
Эритроциты, $\times 10^{12}$ в 1 л	5,1±0,10	4,8±0,15
Гемоглобин, г/л	179,1±4,43	166,2±5,16
Цветной показатель	1,03±0,01	1,03±0,02
Тромбоциты, $\times 10^9$ в 1 л	274,8±17,43	261,9±18,44
Лейкоциты, $\times 10^9$ в 1 л	19,2±1,54	13,3±1,24*
палочкоядерные, %	14,3±2,27	9,9±1,26
сегментоядерные, %	59,0±2,24	55,8±2,94
лимфоциты, %	22,7±2,24	28,3±2,62
моноциты, %	3,2±0,60	3,3±0,57
эозинофилы, %	2,1±0,33	3,4±0,51
Миелоциты, %	1,3±0,25	-
Нормобласты, %	3,8±0,81	-
Ретикулоциты, %	0,57±0,20	-

*Примечание:* \* - различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до начала лечения ( $P < 0,05$ ).

**Таблица 7. Показатели общего анализа крови у новорожденных II группы с перинатальной патологией**

Показатель	Величина показателя в группах (M±m)	
	в 1 сутки	на 5-7 сутки
Эритроциты, $\times 10^{12}$ в 1 л	5,2±0,13	4,7±0,11*
Гемоглобин, г/л	187,8±4,47	166,7±4,75*
Цв. пок.	1,1±0,02	1,0±0,02
Тромбоциты, $\times 10^9$ в 1 л	241,0±7,7	234,7±11,32
Лейкоциты, $\times 10^9$ в 1 л	19,9±1,49	12,7±0,98*
палочкоядерные, %	13,9±1,65	10,8±1,78
сегментоядерные, %	54,8±2,52	46,0±3,15*
лимфоциты, %	25,9±2,78	24,7±2,77
моноциты, %	3,5±0,61	11,0±1,68*
эозинофилы, %	2,5±0,44	4,4±0,59*
Миелоциты, %	1,5±0,5	-
Нормобласты, %	5,1±1,33	-
Ретикулоциты, %	6,0±1,0	-

*Примечание:* \* - различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до начала лечения ( $P < 0,05$ ).

раннем неонатальном периоде. Под влиянием лечения по мере стабилизации общего состояния функциональное напряжение системы приходило к физиологической норме. Полученные в ходе динамического наблюдения показатели у детей I группы представлены в Табл. 8.

Представленные результаты показывают, что сразу после рождения у детей существенно (по сравнению с контролем) повышен уровень ПОВ. Учитывая разнообразие функций

белка в организме, следует обратить внимание на то, что гипоксический фон способствует снижению активности ферментов, гормонов, биогенных аминов; ухудшению процессов инактивации эндотоксинов; нарушению каталитической, транспортной функций белка, снижению онкотического давления плазмы, появлению склонности к отекам. Заместительная коррекция с использованием препаратов крови не обеспечивает быстрого восстановления белкового обмена в организме, а также чревата



## Перинатальный гипоксический стресс: возможности антигомотоксической терапии в коррекции метаболических нарушений у новорожденных

риском передачи трансмиссивных инфекций.

В состав многих биологически активных соединений входят HS-группы. По данным литературы, к ним относятся белки, пептиды, восстановленный глутатион, цистеин, липоевая кислота, гомоцистеин и др. [9]. Они также играют важную роль в функциональной активности белков: каталитической, рецепторной, функционирования мембранных структур, взаимодействия с внутриклеточной средой, различных видов активного транспорта, деятельности цитоскелета и деления клеток [11].

Уровень HS-групп в плазме крови у детей с тяжелой перинатальной патологией, по нашим наблюдениям, значительно снижен по сравнению с нормой, что, соответственно, уменьшает резервные возможности организма, ухудшает защитную функцию системы глутатиона.

Нами выявлено снижение уровня церулоплазмينا и достоверное повышение активности каталазы в плазме крови, что подтверждало реакцию адаптации АОЗ в условиях ОС в родах. В проведенных нами ранее исследованиях установлено, что состояние средней тяжести у детей сопровождается умеренно выраженными нарушениями указанных показателей, тяжелое состояние - значительными отклонениями от нормы.

Полученные результаты исследования уровня ПОБ и АОЗ во II группе детей представлены в Табл. 9.

Анализируя динамику показателей на фоне применения АГТП, следует отметить, что, как и у новорожденных I группы, улучшение общего состояния сопровождается стабилизацией функций системы АОЗ.

При сравнительной оценке активности АОЗ у детей обеих групп в конце лечения у детей II группы отмечены более низкие показатели ПОБ по сравнению с таковыми у детей I группы ( $P < 0,05$ ) и более высокая актив-

Таблица 8. Показатели ПОБ и АОЗ у новорожденных I группы в динамике наблюдения

Показатель	Величина показателя в контрольной группе (M±m)	Величина показателя в группах (M±m) основных	
		1-е сутки	5-7-е сутки
ПОБ, Е/г белка	73,4±2,86	82,6±2,18*	74,5±0,43
Каталаза, Е/мин x 1г белка	1,5±0,17	4,4±0,04*	1,6±0,04
Церулоплазмин x Е/1г белка	43,6±3,64	35,3±0,06*	44,3±0,44
HS-группы плазмы, мкмоль/1г белка	1,9±0,13	1,3±0,03*	1,9±0,01

Примечание: \* - различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контроле ( $P < 0,05$ ).

Таблица 9. Показатели ПОБ и АОЗ у новорожденных II группы в динамике наблюдения

Показатель	Величина показателя в контрольной группе (M±m)	Величина показателя в группах (M±m) основных	
		в 1-е сутки	на 5-7-е сутки
ПОБ, Е/г белка	73,4±2,86	82,5±0,43*	68,1±0,25*
Каталаза, Е/мин 1г белка	1,54±0,16	4,5±0,08*	1,7±0,01*
Церулоплазмин, Е/1г белка	43,6±3,64	35,8±0,25*	44,1±0,40
HS-группы плазмы, мкмоль/1г белка	1,87±0,13	0,7±0,04*	1,8±0,01*

Примечание: \* - различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контроле ( $P < 0,05$ ).

ность каталазы, однако эти различия по сравнению с контролем недостоверны.

Возможно, учитывая механизм действия антигомотоксической терапии, следует подумать о более длительном применении АГТП. Поскольку общее количество использованных препаратов у детей II группы уменьшилось, это существенно не скажется на общей стоимости лечения. Немаловажным является установление клинической эффективности применения препаратов в остром периоде заболеваний, что подтверждает целесообразность их включения в комплекс лечения патологии раннего неонатального периода.

Таким образом, использование АГТП в комплексе коррекции метаболических нарушений у новорожденных на фоне перинатальной патологии на 1-й неделе жизни свидетельствует об их эффективности.

Несмотря на некоторые отличительные черты в динамике заболевания у

детей основных групп, проведение антигомотоксической терапии способствовало значительному уменьшению количества использованных фармакологических средств, риска их побочного действия.

Уменьшение частоты и длительности применения общепринятых препаратов на фоне антигомотоксической терапии свидетельствует о более быстрой нормализации метаболизма и стабилизации гомеостаза у новорожденных в условиях гипоксического стресса. Это дает дополнительный шанс выживания и качественно улучшает иммунобиологическую адаптацию организма новорожденного в условиях патологического ОС в родах, снижает риск тяжелых последствий гипоксии.

### Выводы

1. Тяжелые формы сочетанного поражения организма детей, родившихся в условиях патологического ОС, обусловлены выраженными метаболическими изменениями и нестабильностью гомеостаза.

## Перинатальный гипоксический стресс: возможности антигипоксической терапии в коррекции метаболических нарушений у новорожденных

2. Своевременная диагностика и коррекция нарушений на субклеточном уровне позволяют избежать органных и системных расстройств, улучшая адаптацию новорожденных.

3. Новым направлением коррекции метаболических изменений является антигипоксическая терапия, позволяющая за короткий срок в остром периоде заболевания без вреда для организма вмешаться в глубинные механизмы патологии путем нормализации основных регулирующих звеньев патогенеза.

4. Эффект АГТП несомненен, их применение позволяет уменьшить количество и длительность применения аллопатических лекарственных средств.

5. Отрицательные эффекты при использовании у новорожденных АГТП **Траумель С, Гепар композитум и Лимфомиозот** не выявлены.

6. Схемы применения АГТП у новорожденных индивидуальны, с учетом патогенетических механизмов заболевания и основных принципов антигипоксической терапии.

Учитывая тяжесть патологии раннего неонатального периода, отсутствие четких данных, касающихся функционального состояния основных регулирующих систем организма новорожденного, в частности, иммунной, эндокринной, нервной и системы АОЗ, исследования по изучению особеннос-

тей применения АГТП у детей этой возрастной категории должны быть продолжены.

По материалам научных исследований подготовлены и утверждены для внедрения РПК Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины информационные письма:

• Ю.Д.Годованець, О.П.Волосовець, С.П.Кривопустов, А.Г.Бабінцева, О.В.Корнійчук, Б.К.Шамугія "Спосіб лікування гіпоксичного ураження центральної нервової системи у новонароджених дітей" (2004).

• Ю.Д.Годованець, Т.І.Батюкевич, С.В.Шаповалова, Л.В.Аршинська "Спосіб корекції функціональних розладів гепатобілярної системи у новонароджених дітей" (2004).

### Литература

1. Алимов А.В. Характеристика адаптивных реакций у новорожденных с токсико-септическими состояниями, перенесшими перинатальную гипоксию // Педиатрия. - 2003. - №4. - С.115.
2. Бережанская С.Б., Лукьянова Е.А. Особенности метаболизма биогенных аминов у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2001. - Т.46, №1. - С.62.
3. Вахитова Л.Ф. Влияние перинатальной гипоксии на показатели мембранолиза у новорожденных // Казан. мед. журн. - 2004. - Т.85, №1. - С.33-35.
4. Володин Н.Н., Дегтярева М.В. Иммунология перинатального периода: проблемы и перспективы // Педиатрия. - 2001. - №4. - С.4-8.
5. Гайструк Н. Дослідження рівня плацентарних білків у вагітних із фетоплацентарною недос-

татністю, внутрішньоутробною гіпоксією плода в III триместрі // Ліки України. - 2003. - №7-8. - С.28-29.

6. Грищенко В.І., Мерцалова О.В. Патологічні аспекти гіпоксичних уражень ЦНС плода у вагітних високого ризику // Запорозьк. мед. журн. - 2002. - №3. - С.25-27.
7. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестн. РАМН. - 2000. - №9. - С.3-11.
8. Мерцалова О.В. Перинатальні гіпоксичні ураження центральної нервової системи плода у вагітних високого ризику (діагностика, прогноз наслідків, оптимізація ведення вагітності та пологів) // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2002. - №2. - С.88-91.
9. Мешишен І.Ф., Григор'єва Н.П. Метод кількісного визначення НS-груп у крові // Буковин. мед. вісн. - 2002. - Т.6, №2. - С.190-192.
10. Соколова Н.А., Маслова М.В., Маклакова А.С., Ашпарин І.П. Перинатальний гіпоксичний стресс: фізіологічні та біохімічні наслідки, корекція регуляторними пептидами // Успехи фізіол. наук. - 2002. - Т.33, №2. - С.56-67.
11. Шпаков А.О. Роль сульфгидрильних груп в функціонуванні аденилатциклазної сигнальної системи // Журн. еволюційної біохімії та фізіології. - 2002. - Т.38, №1. - С.97-107.
12. Berger R., Garnier Y. Perinatal brain injury // Perinat. Med. - 2000. - V.28, № 4. - P.261-185.
13. Biochemistry / Ed. G. Zubay. - 3rd ed. - London: W.C. Brown Publ., 1993. - 1024 p.
14. Bowen I.D., Bowen S.M. Mitosis and Apoptosis // New Book Information. - 1997. - V.10. - P.8-10.
15. Dring H.F., Fisher D.E. Mechanisms of p53-mediated apoptosis // Crit. Rev. Oncol. - 1998. - V.9. - P.83-96.
16. Kaplowitz N. Mechanisms of cell injury // J. Hepatol. - 2000. - V.32, suppl.1 - P.39-47.
17. Kroemer G., Zamzami N., Susin S.A. Mitochondrial control of apoptosis // Immunol. Today. - 1997. - V.18. - P.44-51.