

Обґрунтування призначення препарату Протефлазід у комплексі лікування гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей в ранньому неонатальному періоді

Ю.Д. Годованець, А.Г. Бабінцева

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

У статті наведено патогенетичне обґрунтування використання препарату Протефлазід у комплексі лікування гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей в ранньому неонатальному періоді. Показано позитивний вплив препарату на активацію системи антиоксидантного захисту організму та неспецифічний імунотропний ефект дії.

Ключові слова: недоношена дитина, гіпоксичне ураження ЦНС, антиоксидантна система захисту організму, імунна система, Протефлазід.

Одними з провідних механізмів гіпоксичного ураження ЦНС у новонароджених дітей, у тому числі недоношених, є зниження рівня макроергів, запуск реакцій патологічного оксидативного стресу та "медіаторний вибух" [9]. Надмірна продукція активних метаболітів кисню призводить до стимуляції процесів перекисидної ліпідів та білків, сприяє реалізації кальційзалежних механізмів, запускає апоптотичні зміни клітин, у тому числі нейронів [11]. Підвищене вироблення прозапальних цитокінів викликає порушення цілісності ендотелію судин, активацію формених елементів крові, змінює адекватне функціонування клітинної та гуморальної ланок імунітету [12]. У недоношених дітей представлені патологічні процеси поглиблюються на фоні виражених проявів морфофункціональної незрілості організму [7]. Вищевикладене зумовлює доцільність застосування у комплексі лікування гострого періоду гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей препаратів антиоксидантної та неспецифічної імунотропної дії. При цьому, вплив на дані патогенетичні ланки необхідно здійснювати одночасно внаслідок значних замісних можливостей медіаторного та респіраторного каскадів, що дозволяє їм легко обминати штучно заблоковані ланцюги [1, 13].

На нашу думку, у комплексі метаболічної корекції гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей доцільним є використання препарату Протефлазід, отриманого з диких злакових рослин *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L., що містить флавоноїдоподібні речовини у формі глікозидів (реєстраційне посвідчення № Р.02.01 02777).

Протефлазід має значну антиоксидантну активність, яка пов'язана з наявністю флавоноїдоподібних речовин. Важливою властивістю останніх є здатність до зворотного окислення, що зумовлює їх участь в окисно-відновних реакціях в якості донорів або акцепторів електронів та протонів [10]. Біофлавоноїди мають широкий спектр біологічної дії та справляють вплив на численні патогенетичні ланки гіпоксичного ураження нервової системи, у

тому числі запобігають блокаді судин мікроциркуляції лейкоцитарними пробками, пригнічують синтез лейкотрієнів з арахідонової кислоти, зменшують проникність капілярів, відновлюють чутливість тромбоцитів та збільшують тривалість їх дії, зменшують адгезивну активність елементів крові, захищають від ураження ендотеліоцитів, зменшують периваскулярний набряк головного мозку.

Протефлазід має виражені детоксикаційні властивості, позитивний вплив на стан шлунково-кишкового тракту, відновлення функцій печінки, зменшує прояви дискінезії жовчовивідних шляхів, порушення перистальтики, вегето-судинні порушення. Препарат підвищує неспецифічну резистентність організму до бактеріально-вірусної інфекції [4, 10].

Метою дослідження було встановлення ефективності застосування препарату Протефлазід у комплексі лікування гострого періоду гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей, враховуючи стан показників системи антиоксидантного захисту організму та деяких імунологічних показників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 54 недоношених дітей в ранньому неонатальному періоді. Першу групу дослідження склали 32 дітей, які мали клінічні прояви гіпоксичної енцефалопатії та отримували традиційне лікування; другу – 22 дитини з гіпоксичним ураженням ЦНС, але які в комплексі коригуючої терапії отримували Протефлазід. Контрольну групу для зіставлення параклінічних показників склали 30 здорових дітей, які народилися у фізіологічному терміні гестації.

Клінічні методи обстеження включали оцінку загального стану дітей при народженні за шкалою Апгар та впродовж першого тижня життя з урахуванням ступеня тяжкості неврологічної симптоматики та соматичної патології. Оцінку ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей проводили з використанням модифікованої бальної шкали "Оцінка неврологічного статусу недоношеного новонародженого".

Параклінічні методи включали дослідження системи антиоксидантного захисту сироватки крові: рівня церулоплазміну [2]; вмісту HS-груп у плазмі крові [6]; активності каталази плазми крові [3]. Оцінку окисної модифікації білків (ОМБ) проводили за методикою Є.Є. Дубініної, С.О. Бурмістрова та співавт. (1995) у модифікації І.Ф. Мешишена [5]. Дослідження проводилися на базі біохімічної лабораторії кафедри медичної хімії Буковинського державного медичного університету.

ЙОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний

Статистичну обробку отриманих результатів було проведено за допомогою комп'ютерної програми "STAT-GRAPHICS" (Санки-Петербург, 1992) з використанням загальноприйнятих методів дослідження [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних соматичного та гінекологічного станів здоров'я матерів, особливостей перебігу вагітності та пологів показав, що групи дослідження є порівнюваними. Так, ХФПН було відмічено у 9 (28,1%) жінок першої групи, у 8 (36,4%) – другої групи ($p>0,05$). Запальні процеси урогенітальної сфери діагностовано у 7 (21,9%) та 6 (27,3%) жінок, відповідно ($p>0,05$); TORCH-інфекції – у 7 (21,9%) та 7 (31,8%) пацієнток ($p>0,05$). Екстрагенітальну патологію в групах дослідження було діагностовано відповідно у 7 (21,9%) та 8 (36,4%) жінок ($p>0,05$). В 37,5% випадків пологів в першій групі та у 18,2% в другій групі відмічався високий рівень тривалого (понад 24 години) безводного проміжку ($p>0,05$). Шляхом кесарева розтину проведено 15,6% пологів в першій групі дослідження та 13,8% – в другій ($p>0,05$). Наведені патологічні стани спричинили численні порушення у функціональній системі мати-плацента-плід, зумовили погіршення забезпечення кисневого та метаболічного запитів головного мозку плода та, як наслідок, сприяли формуванню гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей.

За гестаційним віком та антропометричними даними при народженні групи дослідження були також порівнюваними. Так, I ступінь недоношеності було діагностовано у 22 (68,8%) дітей першої групи та у 15 (68,2%) – другої ($p>0,05$); II ступінь – відповідно у 6 (18,8%) та 4 (18,2%) дітей ($p>0,05$); III ступінь – у 4 (12,5%) та 3 (13,6%) дітей ($p>0,05$). Середня маса тіла при народженні у дітей першої групи складала $2088,5+64,97$ г, другої – $2105,5+77,3$ г ($p>0,05$).

Середня оцінка за шкалою Апгар на 1-ій хвилині життя у дітей першої групи дослідження складала $6,4\pm 0,15$ бала, другої – $6,3+0,19$ бала ($p>0,05$). Дана оцінка на 5-ій хвилині життя дорівнювала відповідно $6,9\pm 0,04$ та $6,9+0,12$ бала ($p>0,05$).

Клінічні прояви гіпоксичного ураження ЦНС легкого ступеня відмічалися у 9 (28,1%) дітей першої групи та у 6 (27,3%) – другої ($p>0,05$); середнього ступеня тяжкості – відповідно у 13 (40,6%) та 8 (36,3%) дітей ($p>0,05$); тяжкого ступеня – у 10 (31,3%) та 8 (36,3%) пацієнтів ($p>0,05$). Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС було діагностовано у 18 (56,3%) дітей першої групи та у 16 (72,7%) – другої групи ($p>0,05$); геморагічне ураження ЦНС – відповідно у 14 (43,8%) та 6 (27,2%) дітей ($p>0,05$). При цьому, синдром церебрального пригнічення спостерігався у 21 (65,6%) та 13 (59,1%) дітей відповідно ($p>0,05$); синдром церебрального збудження – у 6 (18,8%) та 6 (27,3%) дітей ($p>0,05$). Синдром вегетативних дисфункцій діагностовано у 4 (12,5%) та 2 (9,1%) пацієнтів ($p>0,05$); судомний синдром – у 2 (6,3%) та 1 (4,5%) дитини ($p>0,05$). Перебіг постнатальної адаптації у недоношених дітей був ускладнений також розвитком респіраторного дистресу у 20 (62,5%) дітей першої групи та у 11 (50,0%) – другої групи ($p>0,05$). Прояви кон'югаційної жовтяниці відмічалися в першій групі в 62,5% випадків, в другій – в 50,0% ($p>0,05$). Природжені вади розвитку було діагностовано у однієї дитини першої групи та у однієї – в другій групі.

Діти першої групи дослідження з метою лікування

гіпоксичного ураження ЦНС отримували традиційний комплекс медикаментозної терапії на першому тижні життя. Новонародженим другої групи у комплексі метаболічної корекції гіпоксичної енцефалопатії в ранньому неонатальному періоді додатково призначали препарат Протефлазид згідно з рекомендованою дозою: $0,005$ мг/кг (1 крапля – $0,0135$ мг біофлавоноїдів) у розведенні на $2,0$ мл $0,9\%$ розчину натрію хлориду перорально по $1,0$ мл 1 раз на добу.

Оцінка клінічної ефективності Протефлазиду показала позитивний вплив даного препарату на перебіг ранньої постнатальної адаптації дітей, які народилися раніше фізіологічного терміну гестації. Так, стабілізація загального стану дітей впродовж першого тижня життя відмічалася у 21 (95,5%) дитини, лікування яких включало Протефлазид, та у 15 (46,9%) дітей, які отримували загальноприйнятту терапію ($p<0,05$).

У дітей, які отримували у комплексі метаболічної корекції Протефлазид, порівняно з дітьми, яким було проведено традиційне лікування, відмічалася певна позитивна динаміка неврологічного статусу, у тому числі тенденція до зменшення частоти геморагічного ураження ЦНС та проявів синдрому вегетативних дисфункцій.

Незважаючи на відсутність значних зрушень у відновленні неврологічних функцій у недоношених дітей на першому тижні життя, за умов використання Протефлазиду відмічалася достовірне зменшення частоти екстракраніальних проявів гіпоксії, що опосередковано має позитивний вплив на роботу головного мозку новонароджених. Так, пригнічення перистальтики спостерігалася у 1 (2,5%) дитини другої групи та у 14 (43,8%) дітей першої групи ($p<0,05$); збільшення розмірів печінки – відповідно у 2 (9,1%) та 21 (65,6%) дитини ($p<0,05$). Позитивна динаміка соматичного та неврологічного станів, у тому числі активація смиктального та ковтального рефлексів, дозволила призначити виключно грудне вигодовування у 10 дітей другої групи в середньому на 5-ту добу, а у 18 дітей першої групи – на 9-ту добу життя.

Ефективність використання препарату Протефлазид у комплексі метаболічної корекції гіпоксичної енцефалопатії у недоношених дітей було підтверджено також результатами параклінічних методів дослідження. Аналіз показників загального аналізу крові (ЗАК) свідчив про певний позитивний вплив Протефлазиду на стимуляцію механізмів адаптації недоношеної дитини з боку системи крові за гіпоксичних умов. Необхідно відмітити, що на 1-ій добі життя у дітей другої групи, порівняно з пацієнтами першої групи, спостерігався достовірно більший рівень еозинофілів (відповідно $2,8\pm 0,44$ та $1,71+0,22\%$, $p<0,05$), паличкоядерних нейтрофілів ($15,3+2,37$ та $10,8+1,0\%$, $p<0,05$) та моноцитів ($6,9\pm 0,9$ та $4,2\pm 0,64\%$, $p<0,05$). Це може бути розцінено як прояв загальної відповіді організму на більш тяжке гіпоксичне ураження. Але у динаміці спостереження відмічалася відсутність достовірної різниці між кількісними характеристиками наведених показників крові у дітей, які отримували Протефлазид, порівняно з дітьми, яким було застосовано традиційний комплекс лікування: рівень еозинофілів – відповідно $4,7+0,6$ та $3,1+0,52\%$ ($p>0,05$), паличкоядерних нейтрофілів – $10,4\pm 1,16$ та $8,9\pm 0,81\%$ ($p>0,05$), сегментоядерних нейтрофілів – $47,1\pm 2,81$ та $53,3\pm 3,27\%$ ($p>0,05$). Крім того, наприкінці 1-го тижня життя кількість моноцитів у дітей другої групи достовірно перевищувала даний показник у дітей першої групи (відповідно $7,8+1,22$ та $4,3\pm 0,59\%$, $p<0,05$). Наведені результати аналізу показ-

ТАРДИФЕРОН – золотий стандарт ВОЗ в ліченні залозодефіцитної анемії

ПЕДИАТРИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Таблиця 1

Показники прооксидантної та антиоксидантної систем крові у дітей першої групи на 1-му тижні життя

Показники	Контрольна група (n=30)	1-ша доба життя (n=32)	7-ма доба життя (n=32)
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*
HS-групи плазми (мкмоль/г білка)	1,87±0,13	1,1±0,07*	0,8±0,05*
ОМБ (Е/1г білка)	73,4±2,86	81,9±3,38*	106,9±2,79*

Примітка: * – достовірна відмінність порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$; # – достовірна відмінність порівняно з 1-ою добою життя, $p < 0,05$

Таблиця 2

Показники прооксидантної та антиоксидантної систем крові у дітей другої групи дослідження в динаміці на першому тижні життя

Показники	Контрольна група (n=30)	1-ша доба життя (n=32)	7-ма доба життя (n=32)
Каталаза плазми крові (Е/хв/1 г білка)	1,5±0,1	2,7±0,32*	1,7±0,11#
ЦП (Е/1 г білка)	43,6±3,6	40,5±2,94	46,8±1,27
HS-групи плазми (мкмоль/г білка)	1,9±0,13	1,1±0,05*	1,7±0,03#
ОМБ (Е/1г білка)	73,4±2,86	82,7±3,13*	70,6±1,88*

Примітка: * – достовірна відмінність порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$; # – достовірна відмінність порівняно з 1-ою добою життя, $p < 0,05$

ників ЗАК можуть вказувати на те, що Протефлазид у комплексі коригуючої терапії сприяє певній активації власних імунологічних механізмів захисту за рахунок стимуляції моноцитарно-макрофагальної ланки та допомагає відновити гомеостатичну рівновагу цілого організму недоношеної дитини, незважаючи на прояви більш тяжкого гіпоксичного ураження ЦНС при народженні.

Враховуючи важливу роль реакцій оксидативного стресу у формуванні як компенсаторних, так і патологічних механізмів постнатальної адаптації недоношеної дитини, особливо за умов гіпоксії, нами вивчено стан показників прооксидантної та антиоксидантної систем захисту у дітей груп дослідження.

Аналіз показників антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) організму дітей першої групи при народженні показав дисбаланс її компонентів на фоні підвищення ступеня окисної модифікації білків (ОМБ). При цьому, проведення загальноприйнятої корекції гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей супроводжувалося виснаженням представлених антиоксидантних компонентів та подальшою інтенсифікацією ОМБ у динаміці спостереження. На нашу думку, це може зумовити прогресивне погіршення як загального стану, так і неврологічного статусу дітей, з розвитком патологічних процесів у пізньому неонатальному періоді. Результати визначення показників ОМБ та АОСЗ організму дітей першої групи в динаміці спостереження наведено в таблиці 1.

Аналіз показників АОСЗ організму дітей, які в комплексі коригуючої терапії отримували Протефлазид, показав нормалізацію представлених компонентів АОСЗ у динаміці спостереження, що супроводжувалося достовірним пригніченням інтенсивності ОМБ. Вказані зрушення, на нашу думку, можуть мати позитивний вплив на стабілізацію метаболічних процесів та сприяти відновленню фізіологічної рівноваги прооксидантної та антиоксидантної ланок. Результати дослідження наведено в таблиці 2.

Слід зазначити, що наприкінці раннього неонатального періоду у дітей, які отримували в комплексі лікування Протефлазид, порівняно з дітьми, яким було призначено традиційне лікування, відмічалася достовірно

більш висока активність каталази плазми крові (відповідно 1,7±0,11 проти 1,2±0,08 Е/хв.1 г білка, $p < 0,05$), рівень церулоплазміну складав відповідно 46,8±1,08 та 25,2±1,24 Е/1 г білка ($p < 0,05$), рівень HS-груп плазми – 1,7±0,03 та 0,8±0,05 мкмоль/1 г білка ($p < 0,05$). При цьому, у дітей другої групи відмічалася достовірне зниження інтенсивності процесів ОМБ (70,6±1,88 Е/1 г білка), порівняно з дітьми першої групи (106,9±2,79 Е/1 г білка, $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

На нашу думку, у комплексі метаболічної корекції гострого періоду гіпоксичного ураження ЦНС середнього та тяжкого ступенів у недоношених дітей є доцільним використання препарату Протефлазид, враховуючи широкий спектр його біологічної дії, у тому числі антиоксидантний та імунокоригуючий вплив, що сприяє блокуванню численних патогенетичних ланок патології.

Перспективи подальшого дослідження повинні бути спрямовані на поглиблене вивчення ефектів дії препарату Протефлазид у комплексі лікування недоношених дітей, у тому числі впливу на інші імунологічні ланки: реакції цитокінового каскаду, компоненти клітинного та гуморального імунітету.

Обоснование назначения препарата Протефлазид в комплексе лечения гипоксического поражения ЦНС у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде

Ю.Д. Годованец, А.Г. Бабинцева

В статье приведено патогенетическое обоснование применения препарата Протефлазид в комплексе лечения гипоксического поражения ЦНС у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде. Показано положительное влияние препарата на активацию системы антиоксидантной защиты организма и неспецифический иммунокорректирующий эффект действия.

Ключевые слова: недоношенный ребенок, гипоксическое поражение ЦНС, антиоксидантная система защиты организма, иммунная система, Протефлазид.

ЙОДОМАРИН – ефективне средство для профилактики йоддефицитных заболеваний

Substantiation of prescribing the Proteflazidum drug in multimodality treatment of CNS hypoxic lesion in premature infants at an early stage of the neonatal period

Yu.D. Hodovanets, A.G. Babintseva

The paper deals with a pathogenetic substantiation of prescribing the Proteflazidum drug in multimodality treatment of CNS hypoxic lesion in premature infants at an early stage of the neonatal period. A positive effect of the drug on the activation of the system of the organism's antioxidant protection and nonspecific immunocorrecting effect of its action have been demonstrated.

Key words: premature newborn infant, CNS hypoxic lesion, antioxidant defence system, immune system, Proteflazidum.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кижяева Е.С., Закс И.О. Полиорганная недостаточность в интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии 2004; 1: 14–18.
 2. Колб В.Г., Кавышников В.С. Справочник по клинической биохимии. Минск; 1982.
 3. Королюк М.А., Иванова Л.И., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело 1988; 1: 16–19.
 4. Крючко Т.О., Ткаченко О.Я. Досвід комплексного застосування специфічної алерговакцинації та індуктора синтезу ендогенного інтерферону у лікуванні дітей, хворих на атонічну

бронхіальну астму. Перинатологія та педіатрія 2004; 4: 45–48.

5. Мешишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові. Буковинський медичний вісник 1998; 2 (1): 156–158.

6. Мешишен І.Ф., Григор'єва Н.П. Метод кількісного визначення НS-груп у крові. Буковинський медичний вісник 2002; 6 (6): 190–192.

7. Мороз Т.Ю., Сизякина Л.П. Особенности иммунной системы недоношенных новорожденных в период ранней адаптации. Аллергология и иммунология 2003; 4 (3): 118–121.

8. Пакет прикладных программ "STATGRAPHICS" на персональном компьютере: Практик. пособие по обработке результатов медико-биологических исследований. Григорьев С.Г., Левандовский В.В., Перфилов А.М. и др. (ред.). СПб; 1992.

9. Шунько Е.Е., Кончаковська Т.В.

Сучасні погляди на пноксичне-ішемічне ураження центральної нервової системи новонароджених. Український медичний часопис 2001; 24 (4): 81–86.

10. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. Донецк: Регина; 2005.

11. Rogers S., Witz G., Anwar M., et al. Antioxidant capacity and oxygen radical diseases in the preterm newborn. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2000; 154: 544–548.

12. Foster-Barber A., Dickens B., Ferriero D.M. Human perinatal asphyxia: correlation of neonatal cytokines with MRI and outcome. Dev. Neurosci. 2001; 23 (3): 213–8.

13. Phelar J.P., Ahn L. Korst, et al. Intrapatum fetal asphyxial brain injury with absent multiorgan system dysfunction. Journal of Maternal-Fetal Medicine 1998; 1 (7): 19–22.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЧАШКА ЧАЯ В ДЕНЬ СНИЖАЕТ РИСК РАКА ЯИЧНИКОВ НА 24%

Согласно результатам исследования, опубликованного в Archives of Internal Medicine, регулярное употребление чая резко снижает риск развития рака яичников у женщин.

В ходе широкомасштабной исследовательской работы, проведенной шведскими учеными, были изучены привычки и кулинарные предпочтения более 60 тысяч жительниц Швеции в возрасте от 40 до 76 лет. Исследовательская работа, включавшая анкетирование и медицинское обследование испытуемых, с небольшими перерывами проводилась в период с 1987 по 2004 годы. У 304 прошедших медицинское обследование женщин был выявлен рак яичников.

По словам организаторов исследовательского

проекта Сусанны Ларссон (Susanna Larsson) и Алисии Волк (Alicja Wolk), у женщин, выпивавших более двух чашек чая в день, рак встречался на 46% реже. Каждая новая чашка чая в день снижала риск рака на 18%. Женщины, выпивавшие всего по одной чашке, болели раком на 24% реже чем те, кто вообще отказывался от чая.

Медикам давно известно о способности чая предотвращать развитие различных злокачественных заболеваний, однако проведенное в Швеции исследование является первой попыткой сопоставить количество употребляемого чая и заболеваемость конкретной формой рака. Целебные свойства чая обычно объясняются по-

вышенным содержанием в нем антиоксидантов - веществ, замедляющих процессы перерождения здоровых клеток организма. Антиоксиданты содержатся во всех разновидностях чая, но их содержание резко снижается с каждой новой стадией промышленной обработки. Самым полезным как правило признается зеленый чай, который обрабатывается менее жестко по сравнению с другими сортами этого напитка.

Рак яичников является одним из самых распространенных и опасных раковых заболеваний у женщин. Как правило, эта форма рака диагностируется на поздних стадиях развития, что резко снижает вероятность выздоровления пациенток.

ТАРДИФЕРОН – золотой стандарт ВОЗ в лечении железодефицитной анемии