

На правах рукописи

ХЛЫНИНА
Татьяна Николаевна

**НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ В КЛИНИКО-
МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ С
ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

14.00.09 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2008

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный
медицинский университет Росздрава

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Кондратьева Елена Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Кравец Елена Борисовна

доктор медицинских наук,
профессор

Ковалев Игорь Александрович

Ведущая организация: ГОУ ДПО Новокузнецкий
государственный институт усовершенствования врачей Росздрава.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2008г. в ___ часов
на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском
государственном медицинском университете (634050, г. Томск, ул.
Московский тракт,2)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской
библиотеке Сибирского государственного медицинского
университета

Автореферат разослан «___» _____ 2008г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Л.И. Тюкалова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Восстановление функции мозговой ткани вследствие гипоксического поражения ЦНС является актуальной проблемой педиатрии и детской неврологии. Высокая смертность и тяжесть медико-социальных последствий неврологических нарушений у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС заставляет искать новые подходы к раннему лечению поражений головного мозга у детей (Барашнев Ю.И., 1996; Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2001). Характер патологии восстановительного периода разнообразен и зависит от тяжести поражения, адекватности и полноты проведенного лечения в острой стадии болезни.

В большей степени церебральную патологию определяют недоношенные дети (Барашнев Ю.И., 2001; Дементьева Г.М., Рюмина И.Н., 2004). У недоношенных новорожденных с низкой массой тела отмечаются самые высокие показатели заболеваемости, связанные с внутриутробной гипоксией и асфиксией в родах (Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2006). Среди недоношенных детей с массой тела до 2000 грамм от 25% до 40% страдают умственной отсталостью, ДЦП, гидроцефалией, поражением органов зрения и слуха (Володин Н.Н., 2001; Савельева Г.М., 1999; Touven V.C.Z., Huisjes H.T., 1997).

Центральными звеньями патогенеза гипоксических поражений ЦНС являются метаболические нарушения и церебро-васкулярные расстройства. (Даурова И.Г., 1985; Желев В.А., 2005). К достаточно эффективным критериям, отражающим состояние деятельности мембран и клеток ЦНС, относятся процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), показатели активности нейронспецифической енолазы и изменение активности протеиназ (Рогаткин С.О., Володин Н.Н., 2001; Казанская Н.Н., 1994; Дубровин С.М. с соавт., 2000).

В этой связи применение церебропротекторных препаратов пептидной структуры является основой патогенетической коррекции нейрональных повреждений (Скоромец А.А., 2005; Рыжак Г.А., 2003; Румянцева С.А., 2000).

Цель исследования: Изучить влияние нейропротекторной терапии на клиническое течение и метаболическую адаптацию новорожденных детей различного срока гестации с гипоксическим поражением ЦНС.

Задачи исследования:

1. Изучить динамику клинического течения гипоксических поражений ЦНС у новорожденных различного срока гестации на фоне стандартной терапии и с применением церебропротекторных препаратов кортексина и актовегина.

2. Исследовать влияние церебропротекторной терапии на морфологические характеристики и состояние кровообращения головного мозга у детей различного срока гестации с гипоксическим поражением ЦНС.

3. Изучить влияние кортексина и актовегина у детей с гипоксическим поражением ЦНС на показатели процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы защиты, показатели ингибиторов протеолитических ферментов и нейронспецифической енолазы в течение первого года жизни.

4. Провести сравнительную характеристику разработанных схем реабилитации детей с поражением ЦНС по социальным и экономическим показателям.

Научная новизна

Впервые изучено влияние нейропротективной терапии на клиническое течение и процессы метаболической адаптации у новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС при пролонгированном наблюдении до одного года.

Получены новые данные о положительном действии актовегина, и в большей степени кортексина, на восстановление мозгового кровообращения и морфологической целостности мозговой ткани по данным инструментального обследования и динамики нейронспецифической енолазы.

Новыми являются результаты о влиянии кортексина на снижение активности процессов перекисного окисления липидов, активацию антиокислительной системы, нормализацию показателей ингибиторов протеолиза и нейронспецифической енолазы при гипоксическом поражении ЦНС у новорожденных с различным сроком гестации. Впервые показано действие актовегина на стабилизацию процессов перекисного окисления липидов в неонатальный период и активность нейронспецифической енолазы в течение первого года жизни.

Представлены новые данные о применении церебропротективных препаратов у детей с гипоксической энцефалопатией, позволяющие снизить осложнения и инвалидность в 2,7 раза.

Практическая значимость

В результате исследования представлена клиническая эффективность и определена безопасность схем терапии детей с гипоксическим поражением ЦНС, включающих препараты нейропротективной защиты кортексин и актовегин в неонатальный период в сравнении с традиционной схемой лечения, что позволило обосновать целесообразность использования данных препаратов в комплексной терапии новорожденных различного срока гестации. Включение в схемы лечения кортексина и актовегина не выявило побочных эффектов и осложнений.

Для оценки эффективности терапии детей с гипоксической энцефалопатией и прогноза заболевания рекомендуется проводить следующие инструментальные методы исследования: нейросонографию и доплерографию мозговых сосудов и определять активность нейронспецифической енолазы, ТБК-активных продуктов (МДА), ферментов антиоксидантной защиты, особенно на 7-10 сутки и в 1 месяц.

Включение в комплексную терапию кортексина и актовегина позволяет сократить сроки пребывания на койке у доношенных новорожденных на один койко-день, у недоношенных III-IV степени при лечении кортексином на 14,7 койко-дней, при лечении актовегином на 8,5 койко-дней за счет регрессии клинических симптомов заболевания, восстановления структур мозга и сосудистого кровотока по данным инструментального исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Включение в комплексную терапию церебропротекторных препаратов кортексин или актовегин в остром периоде гипоксического поражения ЦНС дает положительный клинический эффект, улучшает показатели нервно-психического развития в грудном возрасте, сокращает сроки стационарного лечения, приводит к снижению инвалидизации, особенно у недоношенных детей. Наибольший клинический и экономический эффект достигнут при использовании кортексина.

2. Механизм нейропротекторного действия кортексина и актовегина связан со снижением активности процессов перекисного окисления липидов, нормализацией активности нейронспецифической енолазы, ингибиторов протеолиза, ответственных за восстановление нарушенного мозгового кровообращения и морфологических структур мозга.

Внедрение результатов работы в практику

На базе отделения патологии новорожденных и II-го этапа выхаживания недоношенных, поликлинического отделения №1, №2 МЛПУ ДБ №1, внедрено применение нейропротекторных препаратов кортексин и актовегин для реабилитации детей с гипоксическим поражением ЦНС. Результаты диссертационных исследований используются в учебном процессе на кафедре педиатрии ФПК и ППС и кафедре биохимии и молекулярной биологии ГОУ ВПО Сибирского государственного медицинского университета.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены на: областной научно-практической конференции «Недоношенные дети. Реабилитация на этапах выхаживания» (Томск, 2005), IV Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2005), научно-практической конференции «Роль здравоохранения в охране общественного здоровья» (Москва, 2005), Всероссийской научной конференции «Механизмы индивидуальной адаптации» (Томск, 2006), V Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2006), научно-практической конференции «Актуальные вопросы взрослой и детской неврологии» (Томск, 2007), международной научно-практической конференции «Роль здравоохранения в охране общественного здоровья» (Москва, 2007), XI конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2007).

Работа выполнялась в рамках подпрограммы «Здоровый ребенок» на 2004-2006 годы областной программы «Дети Томской области» на 2004-2006 годы. Пункт 2.4. «Разработка программы поиска и внедрения диагностических маркеров поражения ЦНС новорожденных и детей раннего возраста».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 203 страницах машинописного текста, состоит из введения, шести глав, включающих обзор литературы, характеристику групп наблюдений и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, приложения и библиографического справочника, включающего 155 отечественных и 59 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 4 рисунками и 56 таблицами.

Работа выполнена на базе кафедры педиатрии ФПК и ППС (зав. каф. – д-р мед. наук, профессор Кондратьева Е.И.) и кафедры биохимии и молекулярной биологии (зав. каф. – д-р мед. наук, профессор В.Ю.Серебров) ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под динамическим наблюдением находилось 199 новорожденных различного срока гестации с гипоксическим поражением ЦНС с 2004 по 2007 год. Из них 82 ребенка доношенных, 75 детей со сроком гестации 32-36 недель беременности, 32 ребенка, срок гестации которых при рождении составил 31 и менее недель беременности. В первую основную группу вошел 71 ребенок, в комплексной терапии дети данной группы получали кортексин. Вторую основную группу составили 67 детей, в комплексную терапию которых был включен актовегин. В группу сравнения вошел 61 ребенок, детям назначалась стандартная базисная терапия. Контрольную группу составили 17 доношенных новорожденных, имевших I и IIa группы здоровья. Данные о характеристике обследуемых групп приведены в таблице 1.

Обследование новорожденных проводилось на базе отделения патологии новорожденных, второго этапа выхаживания недоношенных детей, отделения интенсивной терапии и реанимации новорожденных и поликлинического отделения №1, №2 МЛПУ №1 г. Томска (главный врач В.А.Карташов).

Диагноз гипоксического поражения ЦНС устанавливался согласно классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных (Володин Н.Н., Петрухин А.С., 1999). Последствия перинатальных поражений нервной системы у детей первого года - в соответствии с классификацией 2005г., принятой на V съезде Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины.

Таблица 1

Количественная характеристика групп наблюдения

Срок гестации	I основная группа	II основная группа	Группа сравнения
Острый период			
Доношенные	26	27	29
Недоношенные I-II ст.	29	27	19
Недоношенные III-IV ст.	16	13	13
Всего	71	67	61
Ранний восстановительный период			
Доношенные	22	27	25
Недоношенные I-II ст.	27	27	14
Недоношенные III-IV ст.	16	13	13
Всего	65	67	52
Поздний восстановительный период			
Доношенные	21	21	21
Недоношенные I-II ст.	23	21	13
Недоношенные III-IV ст.	12	11	10
Всего	56	53	44

В соответствии с поставленной целью в качестве препаратов с нейропротективным действием нами были использованы активаторы метаболизма мозга: кортексин (регистрационный № 99/136/14 «Герофарм», Санкт-Петербург) и актовегин (регистрационный № 001049/02-2002, Никомед, Австрия). Выбор обусловлен свойствами препаратов увеличивать метаболизм в условиях неблагоприятных для клеточной жизнедеятельности, как гипоксия (Скоромец А.А., Дьяконов М.М., 2005; Румянцева С.А., 2002).

Дизайн исследования: простое сравнительное, пролонгированное. Согласно дизайна полное обследование ребенка проводили на 7-10 день (1 визит), в дальнейшем - на 1, 3, 6, 9 и 12 месяце жизни (2, 3, 4, 5 и 6 визиты).

Критериями для включения детей в исследуемые группы являлись: новорожденные различного срока гестации с гипоксическим поражением ЦНС, течение беременности у матерей без обострения хронических очагов инфекции и отсутствие данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса (сифилис, ЦМВИ, токсоплазмоз, хламидиоз, герпес). Отсутствие у новорожденных генетической патологии, врожденных пороков

развития, клинических и лабораторных признаков TORCH синдрома, клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии, отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления в общем и биохимическом анализах крови, наличие информированного согласия родителей.

Критерии исключения: возраст ребенка менее 7 дней, наличие у новорожденных индивидуальной непереносимости препаратов «Кортексин» или «Актовегин».

Методы исследования

1. Клинико-анамнестические: оценка биологического, акушерско-гинекологического анамнеза у матерей, данных течения беременности и родов, динамика клинического течения гипоксического поражения ЦНС у детей.
2. Для оценки двигательных, речевых и психических функций детей в возрасте 7 дней, 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев использовали метод Л.Т. Журбы (Методические рекомендации № 99/224 1999г.).
3. Инструментальные методы исследования: нейросонография, доплерометрия сосудов головного мозга ультразвуковым аппаратом "Алоса", с датчиком секторного сканирования с частотой 5,0 МГц.
4. Биохимические методы исследования: перекисное окисление липидов оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [Владимиров Ю.А., Арчаков А.К.1972], активности супероксиддисмутазы [Брусков О.С., Герасимов А.М. 1976], активности каталазы [Королюк М.А., Иванова Л.И. 1988], активности глутатион-пероксидазы [Моин В.М. 1986]. Активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) определяли энзимотическим методом (Нартикова В.Ф. и соавт., 1979), нейронспецифическая енолаза определялась иммуноферментным методом с помощью набора кат. № 420-10-96 тестов Canag Diagnostics производитель фирма CanAg. Всего проведено 7140 исследований (из них клинических осмотров - 2296, инструментальных - 946, биохимических - 3898).

Методы статистического анализа данных

Для статистической обработки материала использовали программное обеспечение SAS 8.0, Statistika 6.0 для Windows. Для количественных показателей рассчитывалось среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m). Для определения достоверности различий качественных признаков использовался анализ таблиц

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое течение гипоксических поражений ЦНС у доношенных новорожденных

В клинической картине гипоксических поражений ЦНС у доношенных новорожденных на 7-10 сутки жизни преобладал симптом возбуждения, который регистрировался в основных группах в 65,4% и 66,7% случаев, а в группе сравнения у 62,1% детей. Симптомы гипертензионно-гидроцефальный и вегето-висцеральных нарушений также были ведущими в клинической картине.

В возрасте одного месяца у доношенных новорожденных, получавших в комплексной терапии кортексин или актовегин, наблюдалось статистически значимое снижение числа детей с синдромом возбуждения: в 4,2 и 6 раз соответственно ($p < 0,001$). В группе детей, которые получали стандартную терапию снижение частоты данного синдрома отмечено в 3 раза. Снижение гипертензионно-гидроцефального синдрома в 2,6 раза произошло в I основной группе, в комплексную терапию которых был включен кортексин ($p < 0,001$) и в 1,3 раза у детей, получавших актовегин ($p < 0,05$). В группе детей, получавших базисную терапию, положительной динамики в течении гипертензионно-гидроцефального синдрома выявлено не было.

В возрасте одного года у 49,2% доношенных детей с гипоксическим поражением ЦНС сохранялись неврологические нарушения. В группах, получавших в комплексной терапии церебропротекторные препараты, число детей с полной компенсацией гипоксического поражения ЦНС составило 61,9% в группе, получавших кортексин, 57,1% - у получавших актовегин, и 33,3% - в группе сравнения (табл.2).

Проведено изучение показателей нервно-психического развития на протяжении первого года жизни по методу Журбы Л.Т. (1999). Результаты исследований показали, что средние показатели количественной оценки развития доношенных новорожденных, получавших в комплексной терапии кортексин или актовегин, в возрасте одного года были выше ($p < 0,05$), чем у детей, получавших базисную терапию $26,62 \pm 0,42$ (группа риска) и соответствовали показателям группы контроля $27,62 \pm 0,74$ (табл.2).

Клиническое течение гипоксических поражений ЦНС у новорожденных с I-II степенью недоношенности

В клинике гипоксических поражений ЦНС у недоношенных новорожденных в ранний неонатальный период ведущими клиническими синдромами являлись синдром возбуждения 51,7% и 51,9% в I и II основных группах и 52,6% в группе сравнения, синдром угнетения - 37,9%, 40,7% и 36,8% соответственно и синдром вегето-висцеральных дисфункций, который встречался в 89,6% и 92,6% случаев в основных группах и у 89,5% детей группы сравнения. Судорожный и гипертензионно-гидроцефальный синдромы с одинаковой частотой встречались во всех исследуемых группах у детей с тяжелым поражением ЦНС.

В возрасте одного месяца на фоне проводимого лечения симптом угнетения регистрировался в 3 раза реже в группе, получавших кортексин, и 1,9 раза реже в группе, получавших актовегин, чем в группе сравнения. Симптом вегето-висцеральных дисфункций отмечался значительно реже у детей основных групп - 13,8% и 22,2%, чем у детей группы сравнения 31,6%. Регистрировалось снижение гипертензионно-гидроцефального синдрома в 1,4 раза в группе детей, в комплексную терапию которых был включен кортексин ($p < 0,05$).

Последствия гипоксического поражения ЦНС регистрировались у 45,6% детей с недоношенностью I-II степени. Число детей с полной компенсацией гипоксического поражения ЦНС в I и II основных группах составило 60,9% и 61,9% соответственно, а в группе, получавших базисную терапию 30,8%. Детский церебральный паралич регистрировался в 3,5 раза чаще в группе детей, находившихся на базисной терапии. Кроме того, в группах, получавших церебропротекторы, инвалидность регистрировалась в 5,3 раза реже, чем в группе сравнения (табл.2).

Изучение нервно-психического развития показало, что у детей с недоношенностью I-II степени, получавших в комплексной терапии церебропротекторные препараты, в течение всего первого года жизни средние показатели количественной оценки развития соответствовали контрольным значениям и были выше показателей детей, получавших базисную терапию со статистически значимой разницей ($p < 0,05$).

Клиническое течение гипоксического поражения ЦНС у новорожденных с III-IV степенью недоношенности

Все дети данной группы имели тяжелое поражение ЦНС. Синдром угнетения, наблюдавшийся у всех детей, и вегетовисцеральные нарушения были ведущими в клинике гипоксических поражений ЦНС у глубоконедоношенных новорожденных в ранний неонатальный период (Антонов А.Г., Бурхова А.С., 1996; Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2006).

Динамика клинических симптомов на фоне проводимого лечения показала, что к месячному возрасту снижалось количество детей с синдромом угнетения, но он оставался ведущим. Так, в I основной группе данный показатель снизился до 43,8% ($p < 0,001$), во II основной группе - до 76,9%, а в группе сравнения - до 84,6%. В то же время в 2 раза увеличилось ($p < 0,01$) количество детей с судорожным синдромом в группе, получавших базисную терапию, и достигло 30,8% по сравнению с ранним неонатальным периодом. Гипертензионно-гидроцефальный синдром у недоношенных детей основных групп наблюдался в 1,7 раза реже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Самая высокая частота тяжелых органических поражений ЦНС отмечалась у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС. Детский церебральный паралич в этой группе был диагностирован у 12,1% детей, при этом, в основных группах он встречался в 2,2 раза реже, чем в группе сравнения. В возрасте одного года в группах, получавших в комплексной терапии кортексин или актовегин, полная компенсация гипоксического поражения ЦНС наблюдалась в 2,9 и 2,3 раза чаще, чем у детей находившихся на базисной терапии. Детей-инвалидов в группах, получавших церебропротекторные препараты, было в 3,3 раза меньше, чем в группе сравнения (табл.2).

Изучение нервно-психического развития показало, что с трех месячного возраста имело место увеличение показателей количественной оценки двигательных, речевых и психических функций, особенно у недоношенных III-IV степени, получавших кортексин, а в возрасте одного года они достигали уровня, который расценивался как вариант нормы. В группе же сравнения аналогичные показатели соответствовали $23,10 \pm 1,52$, что свидетельствовало о задержке нервно-психического развития детей.

Таблица 2

Характеристика последствий гипоксических поражений ЦНС

Группы детей		Показатели				
		Здоровые дети, %	Осложнения, %	ДЦП, %	Инвалидность, %	Оценка по методу Журбы
Доношенные	I основная группа	61,9% p<0,001	38,1% p<0,001	4,8%	4,8%	27,48±0,80 p<0,01
	II основная группа	57,1% p<0,001	42,9% p<0,01	4,8%	4,8%	27,62±0,74 p<0,01
	Группа сравнения	33,3%	66,7%	0	0	26,62±0,42
Недоношенные I-II степени	I основная группа	60,9% p<0,001	39,1% p<0,001	4,3% p<0,001	4,3% p<0,001	27,22±0,71 p<0,05
	II основная группа	61,9% p<0,001	38,1% p<0,001	0	0	27,43±0,53 p<0,05
	Группа сравнения	30,8%	69,2%	15,4%	23,1%	24,85±1,07
Недоношенные III-IV степени	I основная группа	58,3% p<0,001	41,7% p<0,001	8,3% p<0,001	8,3% p<0,001	27,00±0,73 p<0,05
	II основная группа	45,4% p<0,001	54,5% p<0,001	9,1% p<0,001	9,1% p<0,001	26,55±1,22 p<0,05
	Группа сравнения	20,0%	80,0%	20,0%	30,0%	23,10±1,52

Примечание: p- достоверность различий с группой сравнения

Положительное действие церебропротекторных препаратов нашло подтверждение при оценке морфологических изменений структур головного мозга (Ватолин К.В., 1995; Воеводин С.Н., Озерова О.Е., 1996). На фоне лечения происходит постепенное уменьшение признаков отека головного мозга, лизис субэпидемальных и внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК),

уменьшение дилатации желудочков мозга. Среди доношенных новорожденных в группе, получавших кортексин, в 1,4 раза увеличилось количество детей, у которых не регистрировались патологические изменения ультразвуковой картины головного мозга ($p < 0,001$). В основных группах новорожденных с недоношенностью I-II степени перивентрикулярный отек (ПВО) регистрировался в 2 раза реже, а ВЖК без положительной динамики отмечались так же в 2,4 - 3 раза реже по сравнению с детьми, находившимися на базисной терапии. Перивентрикулярный отек наблюдался у всех глубоконедошенных новорожденных в ранний неонатальный период. Однако через 1 месяц он регистрировался в 1,8 раза ($p < 0,001$) реже по сравнению с ранним неонатальным периодом в группе детей, получавших церебропротекторную терапию. В группе сравнения ПВО наблюдался ($p < 0,001$) в 1,6 - 1,7 раза чаще, чем у детей групп, получавших церебропротекторные препараты. Положительная динамика течения ВЖК имела место во всех группах новорожденных. В то же время, в группе детей, получавших кортексин, течение ВЖК без положительной динамики отмечалось в 3,2 раза реже, чем в группе сравнения, а у детей получавших актовегин ВЖК находились в стадии лизиса. Частота вентрикуломегалии в основных группах детей регистрировалась достоверно ($p < 0,05$) реже в сравнении с группой новорожденных, находившихся на базисной терапии.

По данным разных авторов 40-60% детей при нормальной эхографической картине мозга имеют неврологические отклонения, в основе которых лежат нарушения мозгового кровообращения (Дектерева Н.В., 1993; Попов С.В., 2003). Ультразвуковое доплерографическое исследование магистральных мозговых сосудов в раннем неонатальном периоде выявило достоверное снижение ($p < 0,001$) скоростей мозгового кровотока во всех исследуемых группах по сравнению с контрольными значениями. Самые низкие скорости мозгового кровотока были выявлены у новорожденных с недоношенностью III-IV степени (Зубарева Е.А., 2006; Сугак А.Б., 1999). К концу первого месяца жизни мозговой кровотоки в группе детей, получавших церебропротекторные препараты, отличался наибольшими значениями скоростей в передней мозговой и базилярной артериях. Так, у недоношенных III-IV степени в I и II основных группах скорость в передней мозговой

артерии соответствовала значениям $44,21 \pm 2,54$ и $58,84 \pm 4,13$, а в группе сравнения была ниже - $37,57 \pm 2,79$ со статистической значимой разницей ($p < 0,05$).

Метаболическая адаптация новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС

Метаболические нарушения являются одним из центральных звеньев патогенетической цепочки гипоксических поражений ЦНС у новорожденных (Барашнев Ю.И., 2001; Лукьянова Л.Д., 2000). Было изучено состояние процессов перекисного окисления липидов и ферментативной антиоксидантной системы защиты в крови у новорожденных различного срока гестации с гипоксическим поражением ЦНС. Показатели ТБК-активных продуктов у детей с гипоксическим поражением ЦНС представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели ТБК – активных продуктов (МДА) в сыворотке крови у новорожденных в зависимости от реабилитационной терапии, ($M \pm m$)

Срок гестации	Сроки наблюдения	Группы наблюдения			
		Контрольная группа	Группа сравнения	I основная группа	II основная группа
Доношенные	7-10 дней	$2,75 \pm 0,01$	$3,97 \pm 0,26^{***}$	$3,77 \pm 0,15^{***}$	$4,47 \pm 0,26^{***}$
	1 месяц	$*2,58 \pm 0,21$	$**3,01 \pm 0,19$	$**3,01 \pm 0,14$	$***2,97 \pm 0,15$
	3 месяца	$*2,21 \pm 0,22$	$**2,90 \pm 0,32$	$**2,89 \pm 0,32$	$***2,88 \pm 0,25$
	Один год	$*1,93 \pm 0,43$	$**2,64 \pm 0,44$	$**2,60 \pm 0,47$	$***2,11 \pm 0,09$
Недоношенные I-II степени	7-10 дней	$2,75 \pm 0,01$	$4,60 \pm 0,31^{***}$	$4,72 \pm 0,28^{***}$	$4,56 \pm 0,39^{**}$
	1 месяц	$*2,58 \pm 0,21$	$**3,51 \pm 0,18^{**}$	$***2,96 \pm 0,12$	$***3,26 \pm 0,18^*$
	3 месяца	$*2,21 \pm 0,22$	$**2,61 \pm 0,17$	$***2,50 \pm 0,22$	$***2,71 \pm 0,18$
	Один год	$*1,93 \pm 0,43$	$**2,00 \pm 0,41$	$***2,08 \pm 0,24$	$***2,26 \pm 0,27$
Недоношенные III-IV степени	7-10 дней	$2,75 \pm 0,01$	$4,44 \pm 0,28^{***}$	$4,26 \pm 0,29^{***}$	$3,79 \pm 0,28^{**}$
	1 месяц	$*2,58 \pm 0,21$	$*3,40 \pm 0,25^*$	$**3,19 \pm 0,17^*$	$3,21 \pm 0,31^*$
	3 месяца	$*2,21 \pm 0,22$	$**2,46 \pm 0,18$	$**2,81 \pm 0,28$	$2,88 \pm 0,35$
	Один год	$*1,93 \pm 0,43$	$*2,52 \pm 0,27$	$**2,52 \pm 0,57$	$**2,60 \pm 0,23$

Примечание: достоверность различий внутри групп до- и после лечения слева от значений *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$
достоверность различий с группой контроля справа от значений *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$
достоверность различий межгрупповая с группой детей, получавших базисную терапию •- $p < 0,05$; ••- $p < 0,01$; •••- $p < 0,001$

Во всех группах новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в возрасте 7-10 дней показатели ТБК-активных продуктов (МДА) превышали показатели группы контроля ($p < 0,01$). На фоне лечения кортексином и актовегином снижение концентрации ТБК-активных продуктов было значительным в возрасте одного месяца. У глубоко недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС отмечалась более высокая активность перекисного окисления липидов, которая сохранялась на протяжении первого года жизни, что могло свидетельствовать о длительной метаболической дизадаптации в данной группе детей.

Активность процессов перекисного окисления липидов во многом определяется состоянием системы антиоксидантной защиты (Камипов Ф.Х., Ахмедеева Э.Н., 1999; Сидорова И.С., Барсель В.Н., 2001). Содержание супероксиддисмутазы (СОД) у новорожденных всех исследуемых групп в возрасте 7-10 дней жизни существенно не отличалось от показателя группы контроля. Повышение активности СОД отмечено в основных группах в возрасте одного года, что можно оценивать как положительную реакцию действия нейропротекторных препаратов.

Изменение активности каталазы в динамике носило фазный характер. В возрасте одного месяца в группах доношенных детей активность каталазы была ниже контрольных значений со статистически значимой разницей ($p < 0,05$). В возрасте двенадцати месяцев активность каталазы превышала контрольные значения в группе доношенных детей, получавших кортексин ($p < 0,05$) и в группе недоношенных I-II степени, принимавших актовегин ($p < 0,05$).

Содержание глутатионпероксидазы (ГП) на момент начала лечения у доношенных новорожденных достоверно не отличалось от значений контрольной группы. В группах недоношенных детей активность ГП была достоверно ниже по отношению к контрольным значениям ($p < 0,01$). На фоне лечения кортексином и актовегином происходило достоверное повышение активности ГП ($p < 0,05$) у доношенных детей и детей с недоношенностью I-II степени в возрасте одного месяца, но контрольных значений показатели достигали в возрасте одного года. В группах глубоко недоношенных детей в течение всего первого года жизни активность ГП оставалась ниже контрольных показателей, что связано с незрелостью ферментативной системы.

Таким образом, для детей различного срока гестации с гипоксическими поражениями центральной нервной системы характерно повышение активности процессов ПОЛ, что приводило к повышению проницаемости клеточных мембран, развитию отека мозга и некрозу тканей. Одновременно у доношенных и недоношенных I-II происходила компенсаторная активация некоторых ферментов антиоксидантной защиты. При этом под действием нейропротекторов повышалось содержание супероксиддисмутазы. У глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС следует констатировать несовершенство ферментативной антиоксидантной системы, что могло свидетельствовать о длительной метаболической дизадаптации (Желев В.А., 2005).

Проведено изучение у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС нейронспецифической енолазы (НСЕ) на фоне лечения церебропротекторными препаратами (рис.1).

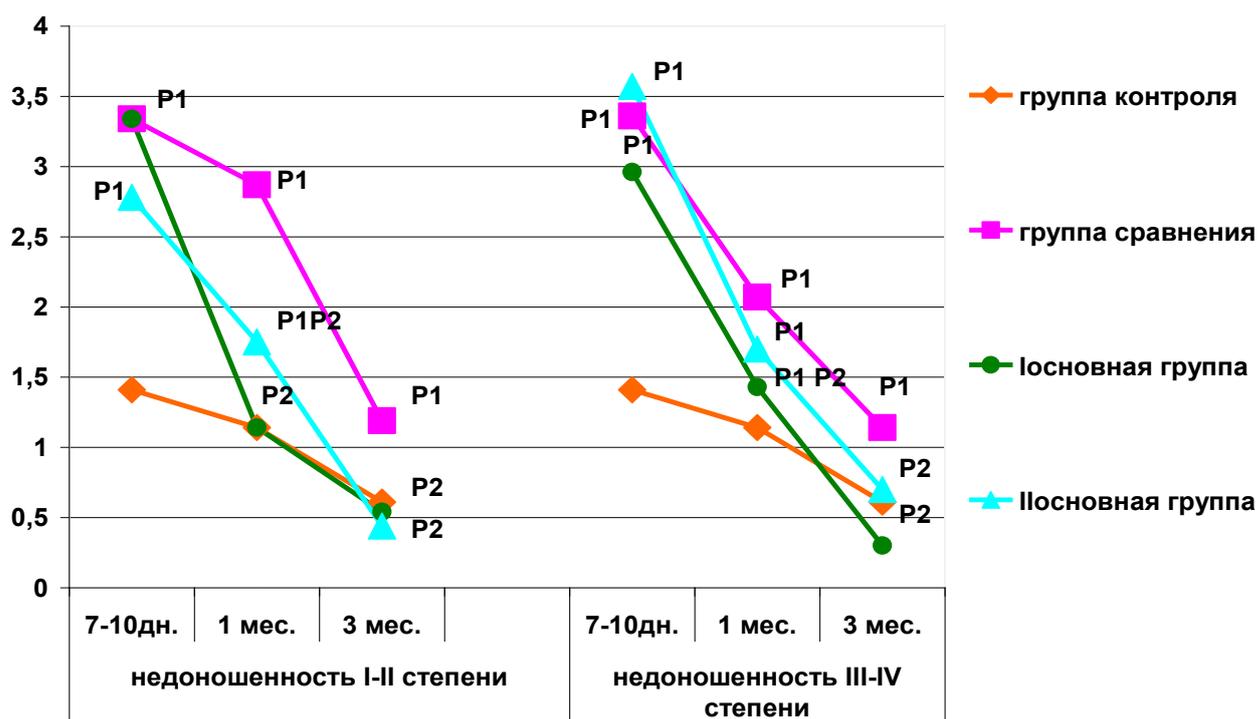


Рис.1 Показатели нейронспецифической енолазы (мкг/л) в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в зависимости от вида терапии

Примечание: p1- достоверность различий с группой контроля; p2- достоверность различий с группой сравнения.

Анализ полученных данных показал, что у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС содержание НСЕ в сыворотке крови на 7-е сутки жизни превышало в 2 – 2,4 раза аналогичные показатели здоровых новорожденных ($p < 0,01$). У детей, в комплексную терапию которых были включены церебропротекторные препараты, концентрация НСЕ снижалась до уровня здоровых новорожденных в возрасте трех месяцев, а у недоношенных I-II степени, получавших кортексин, уже в возрасте одного месяца. При этом у недоношенных новорожденных группы сравнения в возрасте трех месяцев содержание НСЕ превышало показатели детей контрольной группы в 1,9 раза ($p < 0,01$).

В регуляции сосудистого тонуса принимают участие вазоактивные системы, контроль над которыми осуществляют ингибиторы протеолитических ферментов (Дубровин С.М., Муровцев А.В., 2000; Казанская Н.Ф., 1994; Birkenmeier G., 2001).

В раннем неонатальном периоде число детей с нормальным содержанием α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) не зависело от срока гестации. В результате проведенного лечения увеличилось число детей с нормальными показателями α_1 -ПИ и α_2 -МГ к концу первого года жизни, особенно в группах, получавших кортексин, и было выше, чем в группе сравнения со статистически значимой разницей ($p < 0,05$) (рис.2).

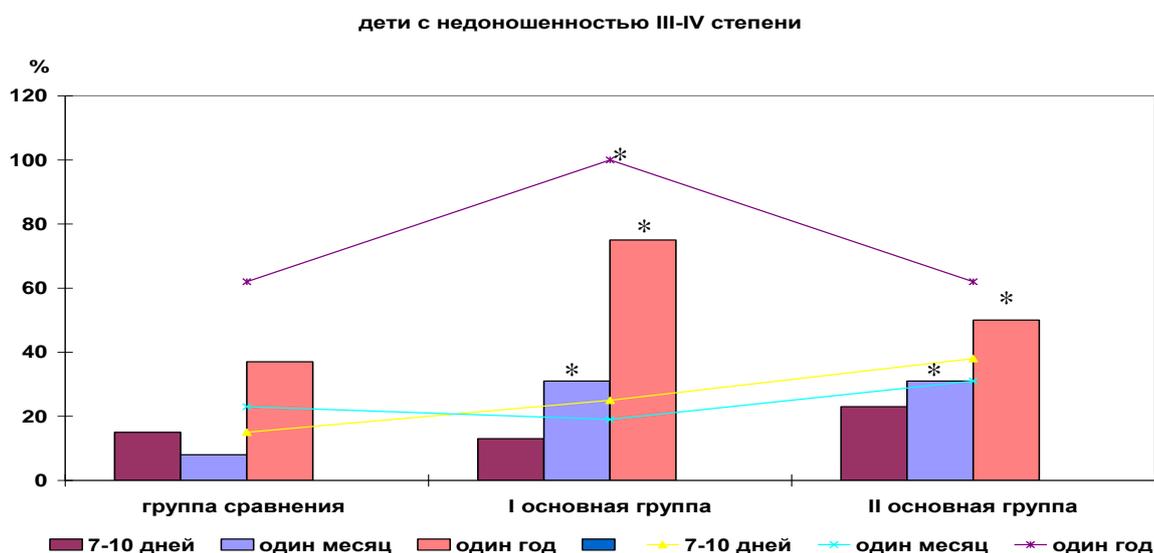


Рис.2 Число детей (%) с гипоксическим поражением ЦНС у недоношенных III-IV степени с нормальной активностью α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макроглобулина в сыворотке крови в зависимости от реабилитационной терапии

Примечание: *- достоверность различий с группой сравнения

Вероятно, нейропротективные препараты влияют на ингибиторы протеолиза, увеличивая их активность, тем самым ограничивают уровень кининообразующих ферментов, контролируя вазоактивные системы.

Экономическая эффективность и последствия гипоксического поражения ЦНС к первому году жизни

Использование нейропротективной терапии у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС показало не только клинический эффект, хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов, но и экономическую целесообразность в виде сокращения сроков стационарного лечения детей с ранними сроками гестации (рис.3).

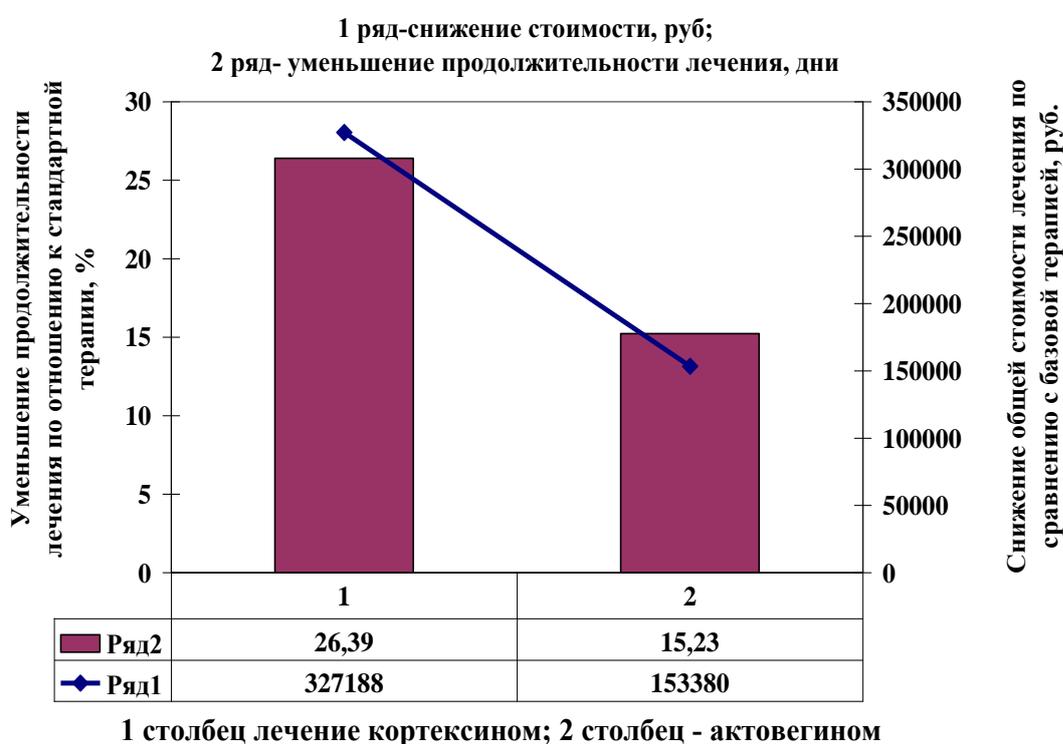


Рис.3. Показатели экономической эффективности использования кортексина и актовегина при лечении глубоконедоношенных детей с гипоксическим поражением ЦНС.

Наибольший экономический эффект от применения кортексина и актовегина был достигнут при лечении глубоконедоношенных детей. Так курс терапии недоношенных новорожденных III-IV степени, получавших кортексин, уменьшился на 14,7 койко-дней, а стационарное лечение детей, получавших актовегин, - на 8,5 койко-дня

В проспективном наблюдении до одного года выявлено, что у новорожденных различного срока гестации, в комплексную терапию

которых были включены церебропротекторные препараты, в дальнейшем отмечалось более быстрое нервно-психическое развитие по сравнению с детьми, получавшими базисную терапию. Однако самым значимым является оценка состояния здоровья детей в возрасте одного года. В группах детей, в терапии которых в неонатальный период использовались нейропротекторы, было выше число здоровых, реже встречались последствия заболевания, в том числе ДЦП (табл. 2). Применение кортексина и актовегина у детей с гипоксической энцефалопатией привело к снижению инвалидности в 3 раза (4,6% против 13,6% в группе, получавших базисную терапию).

Таким образом, применение кортексина и актовегина в схемах комплексной терапии новорожденных детей с гипоксической энцефалопатией способствовало быстрой регрессии симптомов заболевания, восстановлению морфологической структуры мозга и сосудистого кровотока, снижению продолжительности выхаживания детей, последствий заболевания и инвалидности.

Выводы

1. Дети с гипоксической энцефалопатией, получавшие церебропротекторные препараты, характеризовались ускоренной регрессией патологической симптоматики, хорошей динамикой нервно-психического развития на протяжении первого года жизни, высокой частотой полной компенсации патологического процесса - 58,7% по сравнению с 29,6% детей, получавшими базисную терапию.

2. В основе положительного клинического эффекта применения церебропротекторных препаратов в комплексном лечении гипоксического поражения ЦНС лежали структурные изменения головного мозга, которые характеризовались уменьшением в 2 раза выраженности перивентрикулярного отека, снижением количества детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, не имеющими признаков рассасывания (13,7% против 52,4% у пациентов на базисной терапии).

3. Включение в комплексную терапию церебропротекторных препаратов способствовало быстрой метаболической адаптации, которая характеризовалась изменением неврологического статуса за счет снижения активности процессов перекисного окисления липидов и повышения антиоксидантной защиты, увеличения активности ингибиторов протеолиза, уменьшения уровня нейронспецифической енолазы.

4. Применение церебропротекторных препаратов кортексина и актовегина сопровождалось снижением инвалидности в изучаемых группах с 13,6% до 4,6% по сравнению со стандартной терапией, сокращением сроков пребывания в стационаре, особенно среди глубоко недоношенных новорожденных: на 14,7 койко-дней в группе, получавших кортексин, и на 8,5 койко-дней, у получавших актовегин.

Практические рекомендации

1. В комплексную терапию гипоксических поражений ЦНС у новорожденных различного срока гестации рекомендуется включение кортексина с 7-10-го дня жизни, в дозе 0,5 мг/кг массы тела, внутримышечно, курсом 10 дней, так как назначение препарата приводит к улучшению характеристик неврологического здоровья и сокращает сроки пребывания в стационаре. Кортексин рекомендуется преимущественно назначать в комплексной терапии гипоксических поражений ЦНС при наличии гипертензионно-гидроцефального синдрома, а также новорожденным с ранними сроками гестации.

2. Актовегин рекомендуется к применению в составе комплексной терапии новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС с 7-10-го дня жизни, в дозе 20 мг/кг массы тела, внутривенно капельно в течение 10 дней. Назначение препарата сокращает сроки стационарного лечения и снижает детскую инвалидность.

3. Для оценки терапевтической эффективности у детей с гипоксическим поражением ЦНС и прогноза заболевания рекомендуется проводить следующие инструментальные методы исследования: нейросонографию и доплерографию мозговых сосудов и определять активность нейронспецифической енолазы особенно на 7-10 сутки и в 1 месяц.

4. В связи с положительным клиническим эффектом применения кортексина и актовегина и сокращением сроков пребывания в стационаре рекомендовать соответствующие изменения в действующие стандарты лечения гипоксического поражения ЦНС.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Роль заболеваний центральной нервной системы в структуре смертности новорожденных детей г. Томска /Т.Е. Тропова, Т.Н. Хлынина, К.Н. Абдулов, В.В. Горев и др. // Сборник научных статей, посвященных 60-летию педиатрического факультета. -Томск, 2004.- С.170-173

2. Протеолитические системы крови недоношенных новорожденных детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы /Т.Е. Гунбина, Е.И. Кондратьева, Т.Е. Тропова, Г.А. Суханова, Т.Н. Хлынина и др. // Вопросы современной педиатрии: Сборник материалов X съезда педиатров России. «Пути повышения эффективности медицинской помощи детям», 2005. т.4. прилож.1.- С.133
3. Антиоксиданты и ингибиторы протеиназ крови недоношенных новорожденных /В.В. Горев, Е.И. Кондратьева, Г.А. Суханова, Т.Е. Тропова, Т.Н. Хлынина и др. // Вопросы современной педиатрии: Сборник материалов X съезда педиатров России. «Пути повышения эффективности медицинской помощи детям», 2005. т.4. прилож.1.- С.128
4. Значение патологии центральной нервной системы в структуре неонатальной смертности /Т.Е. Тропова, Т.Н. Хлынина, Т.С. Кривоногова, А.М. Кочетова // Вопросы современной педиатрии: Сборник материалов X съезда педиатров России. «Пути повышения эффективности медицинской помощи детям», 2005. т.4. прилож.1.- С.536
5. Калликреин-кининовая и ренингиотензиновая системы у новорожденных детей с гипоксической энцефалопатией /Т.Е. Гунбина, Ю.С. Никифорова, В.В. Горев, Т.Н. Хлынина // Актуальные проблемы патофизиологии: Материалы XI Межвузовской конференции молодых ученых.-Санкт-Петербург, 2005. - Ч.1. - С.11-12.
6. Регуляция вазоактивных ферментов плазмы крови новорожденных детей с гипоксической энцефалопатией /Т.Е. Гунбина, Д.С. Ожегова, Ю.С. Никифорова, М.Ю. Кузьмина, И.В. Салтыкова, В.В. Горев, Т.Н. Хлынина //Науки о человеке: материалы VI конгресса молодых ученых и специалистов. -Томск: СибГМУ, 2005. - С.30-31
7. Роль систем протеолиза в развитии сосудистых осложнений при гипоксической энцефалопатии новорожденных детей /Т.Е. Гунбина, Е.И. Кондратьева, Г.А. Суханова, В.В. Горев, Т.Н. Хлынина // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы IV Российского конгресса. М., 2005. - С.138-139.
8. Прогнозирование перинатальной заболеваемости по адаптационным стратегиям у беременных женщин /Т.С. Кривоногова, О.М. Гергет, Т.Е. Тропова, Т.Н. Хлынина // Современные технологии

в педиатрии и детской хирургии: материалы IV Российского конгресса. М., 2005. - С.266-267.

9. Анализ состояния здоровья населения и деятельности системы здравоохранения в Томской области /С.М. Хлынин, Л.А. Мочалина, Е.В. Новицкий, Т.Н. Хлынина и др. //Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья. - М., - 2005. - №6. - С.173-175.

10. Хлынина Т.Н. Место перинатальных поражений центральной нервной системы в структуре смертности новорожденных детей г. Томска / Т.Н. Хлынина, Т.Е. Тропова, Т.С. Кривоногова //Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья. – М., - 2005. - №4. - С.139-140.

11. Применение кортексина при перинатальном поражении ЦНС у недоношенных новорожденных /Т.Н. Хлынина, В.В. Горев, Е.И. Кондратьева, Т.Е. Тропова и др. //Научно-практический журнал Союза педиатров России. Вопросы современной педиатрии. – М., «Гэотар-Медиа». - 2006. – т.5, - №1. - С.616-617.

12. Гунбина Т.Е. Влияние кортексина на состояние протеолитических систем крови при гипоксической энцефалопатии новорожденных детей /Т.Е. Гунбина, В.В. Горев, Т.Н. Хлынина //Науки о человеке: материалы VII конгресса молодых ученых и специалистов. - Томск: СибГМУ, - 2006. - С.32-33.

13. Роль систем протеолиза в диагностике гипоксического поражения ЦНС новорожденных детей / Т.Е. Гунбина, В.В. Горев, Т.Н. Хлынина и др. //Всероссийская университетская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов по медицине. - Тула, - 2006. -С.78-79

14. Использование кортексина у глубоко недоношенных новорожденных. /В.В. Горев, Т.Н. Хлынина, Е.И. Кондратьева и др. //Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы V Российского конгресса. - М., 2006. - С. 226-227

15. Варианты реагирования системы протеолиза крови новорожденных при гипоксически-ишемической энцефалопатии /Т.Е. Гунбина, Г.А. Суханова, Е.И. Кондратьева, В.В. Горев, Т.Н. Хлынина //Вестник Томского государственного университета. Сборник материалов всероссийской научной конференции «Механизмы индивидуальной адаптации» №21. - 2006. - С. 39-41

16. Модель прогнозирования последствий поражений центральной нервной системы у детей / Т.С. Кривоногова, О.М. Гергет, Т.Е. Тропова, Т.Н. Хлынина // Сборник материалов XI конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». –М., - 2007. - С.349-350.

17. Мониторинг вазоактивных систем у детей с гипоксическим поражением ЦНС /Т.Е. Тропова, Т.Е. Гунбина, В.В. Горев, Г.А. Суханова, В.А. Желев, Т.Н. Хлынина //Сборник материалов XI конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., - 2007. - С.676-677.

18. Кортексин в комплексной терапии гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных детей /Т.Н. Хлынина, В.В. Горев, Е.И. Кондратьева, Т.Е. Гунбина //Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья. Материалы международной научно-практической конференции «Роль здравоохранения в охране общественного здоровья». - 2007. - С.151-154.

19. Активность калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем крови у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией /Г.А. Суханова, Е.И. Кондратьева, Т.Е. Гунбина, В.В. Горев, Т.Н. Хлынина //Бюллетень Сибирской медицины. - 2007. - Т.6, №2. - С.114-117

Список сокращений, используемых в автореферате

ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния

ГП – глутатионпероксидаза

ДЦП- детский церебральный паралич

МДА – малоновый диальдегид

НСЕ – нейронспецифическая енолаза

ПВО- перивентрикулярный отек

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СОД – супероксидитсмутаза

α_2 – МГ- α_2 – Макроглобулин

α_1 – ПИ- α_1 – протеиназный ингибитор