

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕРЕБРОКУРИНА® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АСФИКСИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Т.К. ЗНАМЕНСКАЯ, В.И. ПОХИЛЬКО, Е.М. КОВАЛЕВА

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, кафедра пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с неонатологией, г. Киев
Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

Введение

Снижение смертности и обеспечение высокого качества жизни как детского, так и взрослого населения являются главными медицинскими и социальными задачами современного общества.

На протяжении последних лет в Полтавской области асфиксия занимает одно из первых мест в структуре заболеваемости новорожденных. Многочисленные научные работы доказывают влияние перинатальной асфиксии на дальнейшее развитие ребенка и инвалидизацию с детства более чем в 60 % случаев. К сожалению, клинические проявления гипоксического поражения ЦНС могут проявляться в более поздний период, когда уже произошли морфологические изменения, корректировать которые не всегда удается.

Нервная ткань имеет человека наиболее высокие энергетические потребности и особую чувствительность к изменениям энергообеспечения [3, 5]. Особую актуальность данная проблема приобретает у детей первого года жизни вследствие анатомо-физиологических особенностей функционирования нервной системы, в частности ее энергообмена. Так, потребности организма в энергии, которые обеспечиваются путем окислительного фосфорилирования, ограничены, поэтому мутации митохондриальной ДНК на первом году жизни клинически могут не проявляться. В дальнейшем, по мере возрастания относительного значения процессов тканевого дыхания и энергообеспечения происходит манифестация клинических проявлений, которая имеет место, например, при детском церебральном параличе [15].

С учетом необходимости активации энергетических, репаративных процессов в ЦНС новорожденного, особенно при гипоксических поражениях тяжелой степени, возникла необходимость проведения исследований, направленных на изучение энергообмена и способов активации энергетических, репаративных процессов в ЦНС при применении Цереброкурина®.

Цереброкурин® — препарат, который содержит комплекс свободных аминокислот, пептидов и низкомолекулярных продуктов контролируемого протеолиза белков головного мозга эмбрионов большого рогатого скота, генотип которых индифферентен для генотипа реципиента — человека.

Цель исследования — повысить качество лечения новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС путем разработки комплекса, включающего Цереброкурин®, на основе рандомизированного исследования, которое доказывает большую клиническую эффективность предложенного лечебного комплекса по сравнению со стандартным лечением.

План и дизайн исследования

Целью исследования было изучение клинической эффективности комплекса лечебных мероприятий с применением Цереброкурина® по сравнению со стандартной терапией. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Цереброкурин® назначался в дозе 0,5 мл в/м на 1-е, 3-и, 5-е сутки в дополнение к стандартной терапии, которая включала: инфузионную терапию с обеспечением физиологической потребности, калоража и с коррекцией водно-электролитных нарушений, симпатометическую поддержку при нестабильной гемодинамике, искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) при синдроме дыхательных расстройств III ст., антибактериальную терапию.

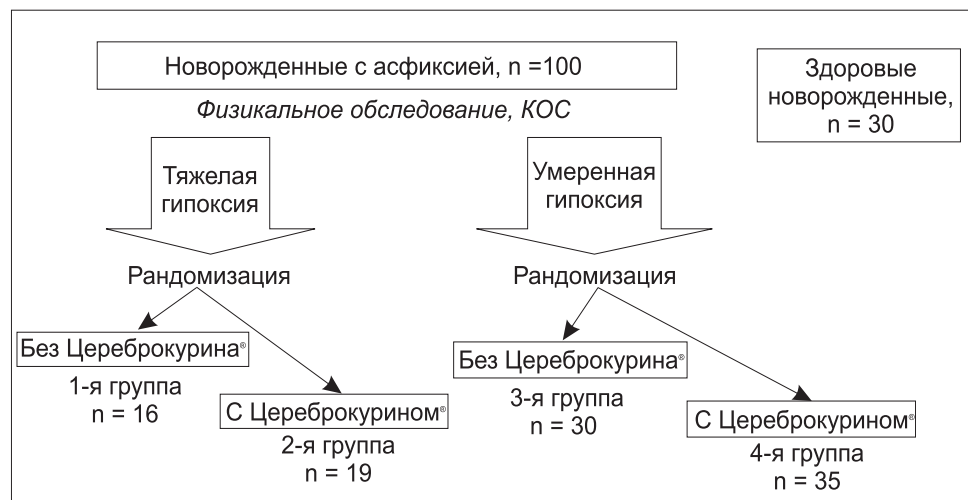


Рисунок 1. Методология проведения рандомизированного исследования

Клиническая эффективность Цереброкурина® исследовалась у новорожденных с умеренной и тяжелой асфиксией в течение первых трех месяцев жизни.

С учетом контингента обследованных детей исследование, соответственно, было слепым для пациентов, но не для исследователя. Контрольную группу составили новорожденные, которые получали стандартный комплекс лечения без применения Цереброкурина®. Схема исследований была параллельной.

Рандомизация проводилась случайным методом через 3–6 часов после рождения. Продолжительность периода до рандомизации — 3–6 часов, срок лечения — 5 суток, срок мониторинга после проведенного лечения — 3 месяца.

Мониторинг безопасности проводился по следующим критериям: изменения неврологического статуса, артериального давления, ЧСС, частоты дыхания; усвоение пищи; изменения характера стула, диуреза; изменения кожи, появление которых связано с введением Цереброкурина® и не обусловлено другими причинами.

Всем новорожденным исследуемых групп в динамике проводилось сканирование головного мозга (нейросонография) на ультразвуковом аппарате Sono-Diagnost-360 с конвексным датчиком 57 МГц по общепринятой методике.

У новорожденных исследуемых групп и группы сравнения на 1-е и 3-и сутки жизни определяли концентрацию нейронспецифической эналазы (НСЭ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Измерение концентрации НСЭ проводили методом иммуноанализа для количественного определения *in vitro* НСЭ человеческой сыворотки. Электрохемилюминисцентный иммуноанализ ЕСЛИА проводили на анализаторе «Елексис 2010» фирмы «Хоффманн-Ла Рош».

Общую активность лактатдегидрогеназы в сыворотке крови определяли с помощью набора реагентов «Филит-диагностика» кинетическим ультрафиолетовым методом, который базируется на оптимизированном стандартном методе в соответствии с требованиями DGKS (Немецкого общества клинической химии) и модифицирован согласно рекомендациям SCE (Скандинавского комитета по энзимам).

Новорожденным исследуемых групп на 1-е, 6-е сутки и в месячном возрасте были проведены исследования неврологического состояния по неврологической, поведенческой и стрессовой составляющим шкалы NNS (Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale) [5].

Контингент исследуемых пациентов

Критерии включения:

1. Гестационный возраст 37–41 неделя.
2. Наличие умеренной или тяжелой асфиксии.

Умеренную асфиксию определяли по следующим *клиническим критериям*: 1) не устанавливается нормальное дыхание на протяжении первой минуты после рождения; 2) ЧСС составляет 100 ударов или больше за 1 мин; 3) сниженный мышечный тонус, сниженный ответ на раздражение; 4) гипоксически-ишемическое повреждение ЦНС с синдромом угнетения или

возбуждения I–II степени; 5) постасфиксические ателектазы легких с дыхательной недостаточностью I–II степени; 6) язвенно-некротический энтероколит I–II степени; 7) олигурия (уменьшение диуреза в первый день до 0,5 мл/кг/час) и *параклиническим критериям*: 1) функциональная полицитемия с гематокритом 0,65–0,73 и началом свертывания крови на 3–4-й мин; 2) уровень общего белка 52–55 г/л; 3) уровень электролитов в крови: натрия — 130–135 ммоль/л, калия — 4,5–5,0 ммоль/л, ионизированного кальция — 0,9–1,0 ммоль/л; 4) декомпенсированный, преимущественно метаболический ацидоз: pH — 7,11–7,28, BE — 8,14 ммоль/л; 5) уровень мочевины в плазме — 7–10 ммоль/л, креатинина — 0,01–0,10 мкмоль/л.

Тяжелую асфиксию определяли по следующим *клиническим критериям*: 1) оценка по шкале Апгар 0–3 балла через 1 мин после рождения; 2) частота сердечных сокращений после рождения меньше 100 ударов за 1 мин; 3) дыхание отсутствует или наблюдаются одиночные вдохи; 4) кожа бледная; 5) мышечная атония; 6) развитие полиорганной недостаточности через 12–36 часов после рождения и *параклиническим критериям*: 1) тромбоцитопения (уменьшение количества тромбоцитов до 170 000 с нарушением свертывания крови (начало на 4–5-й мин); 2) наличие гипопроотеинемии (общий белок плазмы — меньше 50 г/л); 3) гипонатриемия (уровень натрия в плазме — меньше 130 ммоль/л); 4) гиперкалиемия (уровень калия в плазме — больше 6–7 ммоль/л); 5) гипокальциемия (уровень ионизированного кальция в плазме меньше 0,8 ммоль/л); 6) декомпенсированный смешанный ацидоз (pH < 7,10, BE — 15 ммоль/л, $\text{PaCO}_2 \geq 50$ мм рт.ст.); 7) азотемия (уровень мочевины в плазме >10 ммоль/л, повышение уровня креатинина в плазме — выше 0,17 ммоль/л).

Критерии исключения

Наличие врожденных пороков развития, внутриутробного инфицирования, гемолитической болезни, гестационный возраст меньше 37 недель, масса при рождении меньше 2500 г.

Лечение

Всем грудным детям сразу после рождения при оценке по шкале Апгар 6 баллов и меньше проводились мероприятия по первичной реанимации новорожденных в соответствии с Приказом № 194 МЗ Украины. После идентификации состояния новорожденного проводилось лечение, которое было направлено на стабилизацию гемодинамики, обеспечение адекватной вентиляции, грудным детям с умеренной асфиксией инфузионная терапия осуществлялась через периферический венозный доступ, детям с тяжелой асфиксией — через центральный венозный доступ. При нестабильной гемодинамике проводилась инфузия дофамина или добутамина в дозах, которые обеспечивали нормальное среднее артериальное давление, характерное для гестационного возраста. При необходимости проводилась ИВЛ в триггерных режимах с обеспечением физиологического дыхательного объема и минутного объема дыхания с соответствующим алгоритмом перевода ребенка на ИВЛ и прекращения ИВЛ. Инфузионная терапия

проводилась из расчета возрастной физиологической потребности с обеспечением калоража и белков. После рандомизации исследуемая группа дополнительно получала Цереброкурин® в дозе 0,5 мл/сутки внутримышечно на 1-е, 3-и, 5-е сутки жизни.

Метод распределения пациентов на группы

В отделениях, где проводилось лечение и обследование, новорожденные были распределены на группы методом рандомизации путем случайных чисел.

Показатели эффективности и безопасности

1. Продолжительность ИВЛ.
2. Продолжительность периода нестабильной гемодинамики, которая нуждалась в коррекции симпатомиметиками.
3. Продолжительность интенсивного лечения.
4. Увеличение количества типичных ответов при оценке по шкале NNNS.
5. Наличие судорог.
6. Улучшение лабораторных показателей, в частности снижение активности ЛДГ и НСЭ.
7. Продолжительность лечения.

Статистические методы

Рассчитывали среднее арифметическое, среднее квадратичное отклонение, доверительные интервалы, относительные риски, коэффициент соотношения шансов. Достоверность изменений в разных группах определяли с помощью Т-теста.

Определение количества пациентов, подлежащих исследованию

С учетом специфики обследования новорожденных и небольшого количества новорожденных с асфиксией исследованию подлежали все дети, которые соответствовали критериям включения и лечились в отделениях интенсивной терапии Полтавской области. Таким образом, исследуемую группу составили 35 новорожденных с умеренной асфиксией и 19 грудных детей с тяжелой асфиксией, которые получали Цереброкурин® в комплексном лечении. 30 новорожденных с

умеренной асфиксией и 16 грудных детей с тяжелой асфиксией получали стандартный комплекс лечения. Группу сравнения составили 30 здоровых новорожденных детей.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка эффективности

Анализ перинатального онтогенеза исследуемых грудных детей представлен в табл. 1.

Как свидетельствуют результаты, приведенные в табл. 1, перинатальный анамнез у грудных детей исследуемых групп достоверно не отличался, т.е. сформированные группы были сопоставимыми.

Анализ перинатального анамнеза с расчетом коэффициента отношения шансов (КОШ), который в нашем случае свидетельствует о возможной связи между действием какого-то перинатального фактора и нарушением состояния здоровья ребенка, выявил следующее. Наличие у матери во время беременности угрозы прерывания (КОШ = 1,4), токсикоза (КОШ = 0,62), анемии (КОШ = 0,99), фетоплацентарной недостаточности (КОШ = 0,59), многоводия (КОШ = 0,36), кольпита (КОШ = 1,05) не влияет на будущее состояние здоровья ребенка. Более детальный анализ факторов риска течения родов выявил такие закономерности: первые роды у матери — КОШ = 1,34, слабость родовой деятельности — КОШ = 1,05, операция кесарева сечения — КОШ = 0,95, наложение щипцов — КОШ = 0,57, преждевременное излитие околоплодных вод — КОШ = 0,85, обвитие пуповины вокруг шеи ребенка — КОШ = 0,92, преэклампсия — КОШ = 0,62, т.е. эти особенности родовой деятельности не влияют на дальнейшее развитие ребенка. В то же время стимуляция родовой деятельности (КОШ = 3,19), отслойка плаценты (КОШ = 6,72) существенно повышают шансы развития у ребенка хронических заболеваний. Оценка по шкале Апгар < 3 баллов на 1-й минуте (КОШ = 2,11), тяжелая асфиксия (КОШ = 2,43), наличие патологических движений глаз (КОШ = 2,34) позволили с умеренной вероятностью отнести ребенка к III–V группам здоровья. В то же время масса при рождении свыше 4 кг (КОШ = 1,66), искус-

Таблица 1. Особенности перинатального анамнеза у грудных детей исследуемых групп

Показатели	Новорожденные с асфиксией			
	Тяжелая асфиксия		Умеренная асфиксия	
	1-я группа, n = 16	2-я группа, n = 19	3-я группа, n = 30	4-я группа, n = 35
Количество осложнений во время беременности на одну женщину	3,60 ± 1,25	3,68 ± 1,04	3,58 ± 0,98	3,43 ± 1,13
Соматические заболевания, n (%)	2 (18,75)*	3 (15,78)*	5 (16,66)	4 (11,42)
Предыдущие беременности, n (%):				
— выкидыши	2 (12,5)	2 (10,52)	4 (13,13)	6 (17,14)
— аборты	3 (18,75)	4 (21,05)	4 (13,13)	7 (20)
ФПН, n (%)	10 (62,5)	12 (63,15)	19 (63,33)	23 (65,71)
Гестоз, n (%)	1 (6,25)	1 (5,26)	2 (6,66)	3 (8,57)
Многоводие, n (%)	2 (12,5)	2 (10,52)	4 (13,13)	3 (8,57)
Инфекции, n (%)	4 (25)	4 (21,05)	7 (23,23)	8 (22,85)
Кесарево сечение, n (%)	10 (62,5)	12 (63,15)	18 (60)	20 (57,14)
Безводный период, ч	8,40 ± 1,01	9,03 ± 0,96	10,13 ± 1,24	9,54 ± 1,63
Масса при рождении, г	3780 ± 921	3521 ± 1089	3483 ± 1145	3256 ± 1002
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	2,1 ± 0,3	2,2 ± 0,4	4,8 ± 1,2	4,9 ± 1,1
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	2,6 ± 0,4	2,7 ± 0,2	5,4 ± 0,6	5,3 ± 0,7

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с детьми, которые не получали Цереброкурин.

ственное вскарммливание (КОШ = 0,55), проведение ИВЛ в ранний неонатальный период (КОШ = 1,5), наличие синдрома угнетения (КОШ = 0,27) и судорог (КОШ = 0,55) не имели существенного влияния на дальнейшее развитие ребенка. Таким образом, наше исследование свидетельствует о том, что в настоящее время не существует доступных критериев прогнозирования дальнейшего развития грудных детей, т.е. невозможно оценить степень влияния гипоксии на ребенка лишь по особенностям перинатального онтогенеза, оценке по шкале Апгар и наличию неврологических симптомов. Причиной этого, вероятно, являются индивидуальная чувствительность ЦНС новорожденного к гипоксии и значительные компенсаторные механизмы у грудного ребенка.

Как свидетельствуют результаты исследования, наблюдаются достоверное уменьшение продолжительности ИВЛ ($p < 0,05$), симпатомиметической поддержки при тяжелой гипоксии ($p < 0,05$), сокращение срока интенсивного лечения при тяжелой асфиксии ($p < 0,05$) и продолжительности лечения как при умеренной ($p < 0,05$), так и при тяжелой асфиксии ($p < 0,05$).

Нейроповеденческий мониторинг грудных детей с асфиксией осуществлялся при помощи шкалы NNNS, которая позволяет оценить:

- сохранность функций ЦНС и головного мозга грудных детей;
- адаптационно-компенсаторную способность ребенка справляться со стрессовыми факторами;
- взаимосвязь и взаимозависимость разных систем и функций нервной системы;
- профиль зрелости и развития ребенка;
- количественно-динамические и качественные изменения в состоянии ребенка;
- результаты лечения.

Как свидетельствуют результаты нейроповеденческого мониторинга, у новорожденных с умеренной асфиксией и тех, которые лечились Цереброкурином®, на 6-е сутки отмечался достоверно меньший процент

атипичных реакций по сравнению с детьми, которые получали стандартное лечение. Подобные изменения констатированы и у новорожденных с тяжелой асфиксией. То есть применение Цереброкурина® в комплексном лечении асфиксий способствует лучшему восстановлению функции центральной нервной системы у грудных детей, особенно это касается такого паттерна, как успокоение, когда при умеренной асфиксии количество атипичных ответов в течение первой недели снижается с 3,5 до 0,5 %, $p < 0,05$. В то время как у детей, которые не получали Цереброкурин®, эти цифры составляют соответственно 2,80 и 1,55 %, $p \geq 0,05$.

В последние годы проведены различного рода интересные исследования, которые были посвящены определению так называемых биохимических маркеров поражения ЦНС при травматических, гипоксических и ишемических поражениях, оценке их уровня в разных биологических жидкостях: крови, ликворе, моче, пуповинной крови, плаценте. Однако прогностическая ценность биохимических маркеров довольно вариабельна [3, 7].

Нейросонография дает недостаточно данных для определения долгосрочного прогноза и достоверности отклонений, которые могут стать основой инвалидизации. По данным В.А. Тищенко, Т.К. Мавропуло, А.И. Седых, у 13 % детей, которые перенесли гипоксию, но имели нормальные показатели нейросонографии, в дальнейшем развилась клиника инвалидирующих поражений ЦНС. Вышеуказанное диктует необходимость поиска маркеров структурно-функциональной недостаточности ЦНС. Они существуют уже в неонатальном периоде, но находятся вне клинических проявлений вследствие незрелости мозга. В связи с этим представляет интерес изучение нейроспецифических белков, а также антител к ним в крови и ликворе.

Анализ нейроспецифического маркера НСЭ свидетельствует, что у детей основной группы с умеренной или тяжелой асфиксией в первый день обследования не наблюдается достоверного увеличения уровня НСЭ

Таблица 2. Исследуемые показатели эффективности предложенного метода лечения асфиксии у новорожденных

Показатели	Новорожденные с асфиксией			
	Тяжелая асфиксия		Умеренная асфиксия	
	1-я группа, n = 16	2-я группа, n = 19	3-я группа, n = 30	4-я группа, n = 35
Продолжительность ИВЛ, сутки	8,60 ± 1,25	6,68 ± 1,04*	3,48 ± 0,78	3,41 ± 1,12
Продолжительность периода нестабильной гемодинамики, которая нуждалась в коррекции симпатомиметиками, сутки	5,60 ± 1,25	4,61 ± 2,04*	1,41 ± 0,58	1,22 ± 0,54
Продолжительность интенсивного лечения, сутки	25,67 ± 3,50	18,12 ± 4,70*	5,35 ± 5,50	4,36 ± 4,28
Продолжительность лечения, сутки	64,12 ± 6,30	51,23 ± 7,10*	27,56 ± 4,24	21,0 ± 5,12*

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с детьми, которые не получали Цереброкурин®.

Таблица 3. Показатели нейроповеденческого развития новорожденных по шкале NNNS

	Новорожденные с асфиксией							
	Тяжелая асфиксия				Умеренная асфиксия			
	1-я группа, n = 16		2-я группа, n = 19		3-я группа, n = 30		4-я группа, n = 35	
	1-е сутки	1-й месяц	1-е сутки	1-й месяц	1-е сутки	1-й месяц	1-е сутки	1-й месяц
Атипичные ответы, %	63,36	22,70	63,25	11,62*	42,34	15,24	51,90	0,70*
Субтипичные ответы, %	8,56	28,10	7,40	10,95	27,28	19,24	31,15	11,30
Типичные ответы, %	7,68	29,80	6,43	21,52	16,62	45,22	15,60	58,20

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой детей, которые не получали Цереброкурин®.

Таблица 4. Уровень ЛДГ (ед./л) у грудных детей исследуемых групп

Здоровые новорожденные		Новорожденные с асфиксией							
		Тяжелая асфиксия				Умеренная асфиксия			
		1-я группа, n = 16		2-я группа, n = 19		3-я группа, n = 30		4-я группа, n = 35	
1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки	1-е сутки	3-и сутки
265,0 ± 15,2	230,0 ± 13,38	355,0 ± 254,2	315,0 ± 289,3	680,0 ± 301,1	830,0 ± 290,4	263,33 ± 105,4	435,0 ± 120,13*	373,33 ± 121,05	293,33 ± 99,45*

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателем у грудных детей в 1-е сутки жизни.

по сравнению с группой здоровых новорожденных. Так, у грудных детей, которые перенесли умеренную асфиксию, уровень НСЭ составил 50,59 нг/мл (95% ДИ 45,86–55,32), тяжелую асфиксию — 51,94 нг/мл (95% ДИ 47,50–56,37) и у детей группы сравнения данный показатель составлял 48,11 нг/мл (95% ДИ 43,73–52,50), $p \geq 0,05$. Однородность полученных результатов в обследованных группах свидетельствует, вероятно, о том, что в первые сутки адаптация ребенка к внешней среде происходит с одинаковой нагрузкой как у детей с асфиксией, так и без нее, а компенсаторные механизмы антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов находятся в состоянии одинакового напряжения.

В динамике (на 3-и сутки от рождения) неонатального периода у здоровых детей уровень НСЭ по сравнению с 1-ми сутками достоверно снизился и составил 37,31 нг/мл (95% ДИ 33,90–40,71, $p < 0,05$). В то же время у детей, которые перенесли умеренную асфиксию, уровень НСЭ остается таким же, как и в 1-е сутки, и составляет 54,62 нг/мл (95% ДИ 48,99–60,26, $p \geq 0,05$), и он достоверно выше, чем у грудных детей здоровой группы на 3-и сутки ($p < 0,05$). У новорожденных с тяжелой асфиксией уровень НСЭ на 3-и сутки достоверно увеличился и составил 65,09 нг/мл (95% ДИ 59,06–71,11, $p < 0,05$). Согласно полученным данным, повышение уровня НСЭ на 3-и сутки жизни дает основания предполагать, что именно в этот период происходят органические изменения в клетках нейроцитов, обусловленные перенесенной асфиксией.

У новорожденных детей с умеренной асфиксией, которые получали Цереброкурин® в комплексном лечении, наблюдается достоверное снижение уровня НСЭ по сравнению с 1-ми сутками с 46,42 нг/мл (95% ДИ 39,99–50,16, $p < 0,05$) до 37,31 нг/мл (95% ДИ 35,81–39,06, $p < 0,05$). В то время как у детей с тяжелой асфиксией подобных изменений не наблюдалось. Уровень НСЭ на 3-и сутки оставался высоким и не имел тенденции к снижению.

Нами получены подтверждения высоких корреляционных связей между НСЭ и другими метаболическими показателями, которые характеризуют тяжесть поражения ЦНС. В частности, подтверждены высокие прямые корреляционные связи между уровнем НСЭ на 3-и сутки и уровнем глюкозы ($r = 0,80$, $p < 0,05$), уровнем натрия в сыворотке крови ($r = 0,52$, $p < 0,05$) и высокие обратные корреляционные связи между НСЭ и белком ($r = -0,83$, $p < 0,05$), калием ($r = -0,67$, $p < 0,05$), хлором ($r = -0,53$, $p < 0,05$). На наш взгляд, эти связи отражают уровень поражения клетки и степень метаболических изменений. Результаты исследования свидетельствуют о том, что уровень нейроспецифических белков находится в тесной корреляции с

тяжестью перинатальных поражений ЦНС и этиологическими факторами. Изменения уровня нейроспецифических белков коррелируют с формированием стойких нарушений функции ЦНС и инвалидизации и могут быть использованы как маркеры церебральной патологии и состояния гематоэнцефалического барьера.

Изменения уровня ЛДГ представлены в табл. 4.

Как свидетельствуют результаты в табл. 4, у грудных детей с умеренной асфиксией, которые получали Цереброкурин®, наблюдается достоверное снижение активности ЛДГ, $p < 0,05$. В то же время у новорожденных, которые получали стандартное лечение, данный показатель на 3-и сутки достоверно увеличился, $p < 0,05$. То есть клинический эффект, который наблюдался у грудных детей с асфиксией, получавших Цереброкурин®, подтверждается и лабораторными данными.

Выводы

1. Проведенное исследование свидетельствует об увеличении асфиксий с тяжелым течением на фоне синдрома полиорганной недостаточности. Степень влияния гипоксии нельзя определить лишь путем анализа перинатального онтогенеза, по результатам оценки по шкале Апгар или наличию неврологических симптомов. Причиной этого, вероятно, является индивидуальная чувствительность ЦНС новорожденного к гипоксии и значительные компенсаторные механизмы у грудного ребенка.

2. У новорожденных на фоне лечения Цереброкурином® наблюдается достоверное уменьшение продолжительности искусственной вентиляции легких, симпатомиметической поддержки при тяжелой асфиксии, сокращение срока интенсивного лечения при тяжелой асфиксии и продолжительности лечения как при умеренной, так и при тяжелой асфиксии.

3. Результаты нейроповеденческого мониторинга у новорожденных с умеренной и тяжелой асфиксией, которых лечили Цереброкурином®, показали, что в конце неонатального периода у них наблюдается достоверно меньший процент атипичных реакций по сравнению с детьми, получавшими стандартное лечение.

4. У грудных детей с умеренной асфиксией, которые получали Цереброкурин®, наблюдалось достоверное снижение активности лактатдегидрогеназы. В то же время у новорожденных, которые получали стандартное лечение, данный показатель на 3-и сутки достоверно увеличивался.

5. У новорожденных с умеренной асфиксией, которые получали Цереброкурин® в комплексном лечении, наблюдается достоверное снижение уровня нейроспецифической энзимы по сравнению с 1-ми сутками, в то время как у детей, которые не получали Цереброкурин®, подобных изменений не наблюдалось. У грудных детей

с тяжелой асфиксией уровень нейронспецифической энтолазы на 3-и сутки оставался высоким и не имел тенденции к снижению. Существуют тесные корреляционные связи между уровнем нейронспецифической энтолазы и другими метаболическими показателями, которые можно использовать для раннего прогнозирования тяжести гипоксического поражения при асфиксии.

6. Побочных реакций на введение Цереброкурина® у новорожденных не наблюдалось.

7. Мы считаем целесообразным создание детской формы Цереброкурина® — 0,5 мл, поскольку данная доза экономически выгодна для пациента и удобна при введении.

Литература

1. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б., Коваленко В.Н. Клинические исследования лекарств. — К.: МОРИОН, 2006. — 455 с.
2. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / Под ред. М.М. Середенко. — К.: Наукова думка, 1987. — 200 с.
3. Карупу В.Я. Электронная микроскопия. — К.: Вища школа, 1984. — 208 с.
4. Владимиров Ю.А. Биологические мембраны и незапрограммированная смерть клетки // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — Т. 6, № 9. — С. 2-9.
5. Zachariah Boukydis, Rosemarie Bigsby, Barry M. Lester. Clinical Use of the Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale // *Pediatrics*. — 2004 March. — Vol. 113, № 3. — P. 679-689.
6. Судакова Ю.В., Бакеева Л.Е., Цыпенкова В.Г. Энергозависимые изменения ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца // *Архив патологии*. — 1999. — № 2. — С. 15-20.
7. Сиротюк М.В. Цереброкурин в лечении органической патологии центральной нервной системы // *Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы госпитальной медицины», Севастополь, 2005.* — С. 75-78.
8. Вельтищев Ю.Е. Место и значение нарушения биоэнергетики организма в патологии детского возраста // *Клинические и патогенетические проблемы нарушений клеточной энергетики (митохондриальная патология).* — М., 1999. — С. 3-4.
9. Евтушенко О.С. Результаты проведения клинической апробации препарата цереброкурин в Донецком областном детском клиническом центре нейрореабилитации детей с органическими заболеваниями нервной системы // *Цереброкурин.* — К., 2006. — С. 23-34.
10. Ключников С.О. Возможности метаболической коррекции при различных заболеваниях у детей // *Сборник тезисов докладов Всеукраинского научного форума «Здоровье женщины и ребенка».* — Киев. — 2006. — С. 27-28.
11. Karbowski M., Youle R.J. Dynamics of mitochondrial morphology in healthy cells and during apoptosis // *Cell Death and Differentiation*. — 2003. — № 10. — P. 870-880.
12. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. Анатомия крысы. — СПб: ЛАНБ, 2001. — 464 с.
13. Kiningham K.K., Oberley T.D., Lin S.-M. et al. Overexpression of manganese superoxide dismutase protects against mitochondrial-initiated poly(ADP-ribose)polymerase-mediated cell death // *FASEB J.* — 1999. — № 13. — P. 1601-1610.
14. Vera Y., Dias-Romero M., Rodrigues S. et al. Mitochondria-Dependent Pathway Is Involved in Heat-Induced Male Germ Cell Death: Lessons from Mutant Mice // *Biol. Reproduction*. — 2004. — Vol. 70, № 14. — P. 1534-1540.
15. Мартынюк Ю.В. К вопросу об эффективности медикаментозной терапии перинатальных поражений нервной системы у детей в раннем восстановительном периоде // *Матеріали науково-практичної школи-семінару «Сучасні принципи інтенсивної терапії та виходжування новонароджених»*, Судака, 2005. — С. 29-34. □