

Патогенетическое обоснование и опыт применения отечественного препарата Протефлазид в комплексном лечении гипоксического поражения организма новорожденных детей

Ю.Д. Годованец

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

В статье представлены патогенетическое обоснование и опыт применения отечественного препарата Протефлазид в комплексном лечении гипоксического поражения организма новорожденных. Результаты наблюдения за характером адаптации детей, родившихся в условиях гипоксии при реализации факторов ante-перинатального риска, свидетельствуют о положительном эффекте применения препарата, учитывая его антиоксидантное и иммуномодулирующее действие. Препарат хорошо сочетается с общепринятыми лечебными средствами, не выявляет какого-либо побочного эффекта, может быть рекомендован в качестве компонента метаболической коррекции при гипоксии новорожденного.

Ключевые слова: новорожденный, гипоксия, метаболическая терапия, Протефлазид.

Адаптация новорожденных детей, перенесших внутриутробную гипоксию, а также родившихся в условиях патологического «оксидативного стресса» (ОС) остается одной из наиболее актуальных проблем неонатологии. Внутриутробная гипоксия вызывает существенные нарушения развития внутриутробного плода, осложняет процесс приспособления организма во время родов и адаптацию ребенка на первой неделе жизни. Возникшие при рождении функциональные расстройства систем органов способствуют в дальнейшем формированию органической патологии, что приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов.

В соответствии с концепцией аварийного реагирования в условиях стрессовых ситуаций, к которым в значительной мере относится родовой ОС, организм вынужденно жертвует частью функций, требующих значительных энергетических затрат, ради спасения жизни. Наблюдается интенсификация как стресс-реализующих, так и стресс-лимитирующих систем, в том числе иммунного и антиоксидантного ответа организма для максимального использования основных ресурсов, сохранения гомеостаза и адаптации к новым условиям существования [2, 11].

Развитие патологического родового ОС на фоне реализации факторов ante-перинатального риска поддерживается нарушением в организме баланса прооксидантной системы (ПОС) и антиоксидантной системы защиты (АОСЗ). Вследствие активации окислительно-восстановительных реакций наблюдается повышенная генерация активных форм кислорода, имеющих высокую реакционную способность, вызывающих окислительную модификацию белков (ОМБ), перекисное окисление липидов (ПОЛ), нуклеино-

вых кислот и углеводов. Уровень активности ПОЛ и АОСЗ, по данным литературы, является маркером патогенетических проявлений перинатальной гипоксии у новорожденных детей [6-9, 13].

Перинатальная гипоксия имеет выраженное и подчас необратимое влияние на различные стороны жизнедеятельности, отрицательно влияя как на уровень функциональной адаптации каждой отдельно взятой системы органов, так и организма в целом. В этих условиях у новорожденных наблюдаются существенные дисметаболические изменения, требующие своевременной диагностики и лечения. Принимая во внимание основные звенья патогенеза гипоксии, с нашей точки зрения, в основе иммунобиологической адаптации новорожденного к условиям гипоксии лежит тот или иной уровень клеточного, органного и системного ответа при регулирующем действии компонентов иммунной и антиоксидантной систем организма.

Усовершенствование направлений метаболической коррекции должно быть с учетом изучения препаратов сочетанного регулирующего действия, имеющих наименьший порог токсичности для организма и максимально приближенных к натуральным природным ингредиентам. Учитывая вышеизложенное, наше внимание привлек препарат отечественного производства Протефлазид, имеющий в составе флавоноидные гликозиды, данные о клинических исследованиях которого в различных областях медицины все чаще встречаются в научно-практических публикациях последних лет [4, 12].

Выбор препарата при гипоксическом поражении организма новорожденных связан с комплексом физиологических, действующих в соответствии с биологическими законами, методов коррекции метаболизма, позволяющих направлять усилия на восстановление функции основных регулирующих звеньев иммунной и антиоксидантной систем, открывая путь к самовосстановлению организма.

Целью исследования была оценка возможностей использования и эффективности применения Протефлазида в комплексе метаболической коррекции у детей в раннем неонатальном периоде, рожденных в условиях гипоксии при реализации факторов перинатального риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основные две группы сравнения для оценки эффективности применения препарата Протефлазид составили: I группу – 25 доношенных детей, получавших общепринятый курс лечения согласно тяжести состояния и нозологической патологии; II группу – 25 новорожденных, которым в ком-

плекс лечения был включен Протефлазид в дозе 0,005 мг/кг флавоноидов в сутки перорально. В 1 мл (23-24 капли) препарата Протефлазид содержится 0,32 мг флавоноидов в пересчете на рутин, 1 капля (0,0135 мг флавоноидов) разводится в 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводится в дозировке по 1 мл перорально 2-3 раза в сутки. Для сравнения дополнительных параклинических методов исследования были использованы данные 25 здоровых новорожденных детей.

По показателям физического развития при рождении, гестационному возрасту, перечню нозологических форм патологии раннего неонатального периода дети групп сравнения были сопоставимы. Масса тела у новорожденных I группы составляла $3552,2 \pm 117,85$ г, у детей II группы – $3572,1 \pm 121,08$ г ($p > 0,05$); длина тела – соответственно $53,2 \pm 0,26$ и $54,8 \pm 0,27$ см ($p > 0,05$). Мальчиков в группах сравнения было 20 (80,0%) и 19 (76,0%) человек ($p > 0,05$), девочек – 5 (20,0%) и 6 (24,1%) человек ($p > 0,05$). По результатам анализа соматического анамнеза, течения беременности и родов у матерей групп сравнения достоверных отличий не наблюдалось.

Эффективность использования в комплексе лечения новорожденных препарата Протефлазид оценивалась с учетом следующих критериев: общее состояние при рождении и в динамике на первой неделе жизни; длительность применения общепринятого комплекса фармацевтических препаратов; продолжительность оксигенотерапии и искусственной вентиляции легких; количество дней пребывания детей в режиме кувеза; количество койко-дней пребывания в палате интенсивной терапии детского отделения родильного дома.

Данные дополнительного лабораторного обследования включали общий анализ крови в динамике, а также определение некоторых показателей про- и антиоксидантной системы защиты организма, в том числе – уровня окислительной модификации белков (ОМБ), активности каталазы, уровня церулоплазмينا, HS-групп плазмы и эритроцитов крови. Оценку ОМБ проводили по принципу взаимодействия аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием производных 2,4-динитрофенилгидразона по методике Е.Е. Дубининой, С.О. Бурмистрова и соавт. (1995) в модификации И.Ф. Мещишена (1998). Содержание HS-групп в крови определяли при помощи реактива Элмана по методике И.Ф. Мещишена, Н.Г. Григорьевой (2002). Уровень церулоплазмينا (ЦП) – по способности окисления р-фенилендиамина по методике В.Г. Колб, В.С. Кавышников (1982). Определение активности каталазы проводили с использованием молибдата аммония по методике М.А. Королук и соавт. (1988). Анализы выполнялись на базе лаборатории кафедры медицинской химии Буковинского государственного медицинского университета.

В ходе обследования детей использовались специальные микрометодики, позволяющие проводить анализы при небольших объемах крови. Забор крови в пробирку осуществлялся в количестве 1,0 мл из периферической вены с добавлением 0,1 мл (500 Ед) гепарина, разведенного 0,4 мл 0,9% NaCl. Путем центрифугирования гепаринизированной крови при 3 тыс. оборотов в минуту отделяли плазму, которую замораживали в пластмассовых пробирках при температуре 12°C .

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statgraphics». Оценка отличий между относительными величинами проводилась по методу углового преобразования Фишера (Ф). Достоверность различий абсолютных величин изучалась по среднему арифметическому и среднеквадратическому отклонению для равновеликих рядов с использова-

нием t-критерия Стьюдента. Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Жизнедеятельность организма как «единого целого» в норме и при патологии осуществляется на основе относительно небольшого перечня основных принципов. Системный подход к патологии возможен лишь при наличии представлений о том, что происходит в организме при различных патологических процессах, а также о том, какие адаптивные механизмы составляют основу выживания.

Основным звеном реакции организма на гипоксию является медиаторная регуляция, агонисты и антагонисты компонентов медиаторного каскада которой являются наиболее эффективными способами патогенетического влияния на развивающийся процесс. Исходя из этого, в практике лечения тяжелой нозологической патологии, в патогенезе которой существенную роль играет гипоксия, использование препаратов антиоксидантного действия целесообразно и обосновано. Недостаточная эффективность указанной группы лечебных средств, как правило, обусловлена наличием в организме широких заместительных возможностей медиаторного каскада, что позволяет ему обходить определенные заблокированные звенья патологического процесса [11, 14].

Реакция каждой отдельно взятой системы органов в условиях гипоксии сопровождается активацией процессов, направленных на уменьшение повреждения и его последствий, а иначе – изменением ее функционального состояния. Совокупность таких реакций обеспечивает адаптацию органа-мишени к изменению условий существования. Комплекс ответных реакций делится на несколько групп, к которым относятся: компенсация нарушений энергетического обеспечения клеток; защита мембран и ферментов; уменьшение степени дисбаланса ионов в межклеточной жидкости и внутриклеточно; устранение нарушений в генетической программе клеток; компенсация расстройств механизмов внутриклеточных процессов и т. д. [1, 3, 13, 14].

Схожесть адаптивных, как и схожесть патологических процессов в периоде новорожденности, определяется как появление ответной реакции организма к изменившимся факторам среды, таким образом определяя характер адаптации. Приспособление новорожденных к новым условиям жизни сопровождается либо развитием стойкой и длительной адаптации, что соответствует транзиторным первичным нарушениям гомеостаза, либо возникновением тяжелой патологии раннего неонатального периода, которая в дальнейшем существенно влияет на формирование здоровья ребенка. Адаптация новорожденных групп перинатального риска – это сложная проблема, которая должна решаться, принимая во внимание как возможность появления синдромов дезадаптации на первой неделе жизни, так и развития болезней, причиной которых являются перинатальные проблемы, на протяжении последующих лет.

Тяжесть течения постреанимационного синдрома на фоне гипоксии у новорожденных обусловлена длительной ишемией органов, реперфузионным синдромом, в основе которого вспышка свободнорадикального окисления (респираторный взрыв), медиаторный взрыв, нарушения функций катионных насосов, внутрисосудистое тромбообразование и блок микроциркуляторного русла [5, 8, 10]. Благодаря интенсивной терапии у детей возможно до некоторой степени восстановить объем циркулирующей крови, улучшить сократительную функцию миокарда, уменьшить степень болевых раздражителей, но без использова-

ния антикоагулянтов, дезагрегантов, электролитов и гемодилуции невозможно достигнуть стабилизации микроциркуляторного русла, предупредить внутрисосудистое тромбообразование и восстановить функцию систем органов и организма "в целом".

Используя неспецифичность ответных адаптационных реакций организма новорожденного в условиях родового стресса, следует обращать внимание на содержание в сыворотке крови детей уровня продуктов свободнорадикального окисления и АОСЗ. По данным проведенных нами исследований отмечен существенный дисбаланс указанных показателей у детей, соответственно тяжести состояния, наличия или отсутствия синдромов дезадаптации либо нозологической патологии в раннем неонатальном периоде.

Комплекс терапевтической коррекции в условиях стрессовой ситуации, в отличие от лечения нозологических форм патологии, представляет значительные трудности, что связано с необходимостью одновременного воздействия на целый ряд патологических звеньев, задействованных в агрессии. Основными направлениями терапевтической коррекции, принятой в неонатологии, являются: восстановление объема циркулирующей крови, активация стресс-лимитирующих систем, в том числе, назначение препаратов антиоксидантного действия, дезагрегантов, антикоагулянтов; нормализация электролитного обмена. Кроме того, существенную роль в процессе лечения играет ликвидация последствий гипериммунной реакции – использование иммуноглобулинов и антилейкотриенов.

Задача врача-неонатолога, соответственно основным звеньям развития патологического родового ОС, найти тот необходимый минимум терапии, который показан для достижения адекватной адаптационной реакции организма ребенка, рожденного в условиях гипоксии при реализации факторов анте-перинатального риска. Смысл фармакологического действия выбранных препаратов состоит не только в необходимости помочь организму справиться с той или иной патологией, которая возникла в условиях гипоксии, но и повысить его адаптационные возможности, предупредить функциональные нарушения систем органов и возникновение тяжелой нозологической патологии, причиной которой является реализация неблагоприятного влияния гипоксии.

В ходе проведенных исследований по изучению эффективности препарата Протефлазид проанализированы особенности клинической адаптации новорожденных групп сравнения, начиная с момента рождения. Оценка по шкале Апгар у новорожденных I группы на первой минуте жизни составляла в среднем $4,9 \pm 0,42$ балла, на пятой минуте – $5,8 \pm 0,46$ балла; у детей II группы – соответственно $4,8 \pm 0,35$ и $5,6 \pm 0,42$ балла ($p > 0,05$). Значительная тяжесть состояния при рождении наблюдалась у 14 (56,0%) детей I группы и у 15 (60,0%) детей II группы ($p > 0,05$).

Нарушения общего состояния новорожденных в группах наблюдения были обусловлены асфиксией тяжелой степени (соответственно в 52,0 и 48,0% случаев, $p > 0,05$); асфиксией средней степени тяжести (16,0 и 12,0%, $p > 0,05$); аспирационным синдромом (8,0 и 8,0%); гемолитической болезнью новорожденных (16,0 и 12,0%, $p > 0,05$); гипоксически-травматическим поражением центральной нервной системы (8,0 и 20,0% случаев, $p > 0,05$).

Перечень соматической патологии у женщин групп сравнения был представлен такими заболеваниями, как нейрциркуляторная дистония, диффузный зоб, анемия, хронический пиелонефрит и хронический холецистит. Осложнения гестационного периода были связаны с хронической фетоплацентарной недостаточностью, угрозой прерывания бере-

менности и гестозами. В значительном проценте случаев у женщин наблюдалась контаминация организма условно-патогенной микрофлорой. Существенных отличий у матерей представленных групп по перечню соматических заболеваний не наблюдалось. Роды у женщин в большинстве случаев протекали физиологическим путем; лишь у 10 женщин I группы и у 9 женщин II группы (40,0 и 36,0%, $p > 0,05$) была проведена операция кесарева сечения. У 12 (48,0%) женщин I группы и у 13 (52,0%) – II группы были отмечены околоплодные воды с примесью мекония ($p > 0,05$).

Новорожденным обеих групп проводился общепринятый комплекс лечения, направленный на восстановление объема циркулирующей крови, микроциркуляции, стабилизацию артериального давления, восстановление белкового обмена и процессов энергообеспечения. Всем детям, учитывая высокий риск реализации внутриутробного инфицирования, была назначена антибактериальная терапия. Для усиления системы антиоксидантной защиты организма у новорожденных II группы был использован Протефлазид.

Динамическое наблюдение за новорожденными в раннем неонатальном периоде показало, что у детей, которым проводилась метаболическая коррекция с применением препарата Протефлазид, отмечалось более быстрое обратное развитие клинических симптомов заболеваний, вследствие чего имели место различия длительности и объема общепринятой лекарственной терапии.

Данные дополнительных методов обследования новорожденных, в том числе общего анализа крови, показали нормализацию показателей у детей обеих групп. Результаты исследования общего анализа крови у детей I группы в динамике первой недели жизни представлены в таблице 1.

Приведенные данные показывают, что позитивная динамика клинического течения заболеваний у новорожденных I группы на фоне лечения сопровождалась стабилизацией показателей общего анализа крови, приближаясь к норме для данной возрастной категории детей. У новорожденных II группы, получавших в комплексе лечения Протефлазид, по мере улучшения общего состояния в конце первой недели

Таблица 1

Показатели общего анализа крови у новорожденных I группы в динамике на первой неделе жизни в сравнении с детьми контрольной группы, М±m

Показатели	Контрольная группа (n=25)	I группа (n=25)	
		1 сутки	5-7 сутки
Эритроциты (Т/л)	$5,6 \pm 0,06$	$50,2 \pm 0,12^*$	$4,7 \pm 0,15^{**}$
Гемоглобин (Г/л)	$194,1 \pm 2,88$	$179,2 \pm 4,44^*$	$168,29 \pm 5,26$
Цветной показатель	$1,0 \pm 0,01$	$1,02 \pm 0,01$	$1,03 \pm 0,02$
Тромбоциты (Г/л)	-	$273,4 \pm 17,83$	$261,9 \pm 19,43$
Лейкоциты (Г/л)	$19,1 \pm 0,64$	$23,2 \pm 1,64$	$13,5 \pm 1,23^{**}$
Палочкоядерные (%)	-	$19,2 \pm 2,17$	$9,8 \pm 1,36^{**}$
Сегментоядерные (%)	$2,7 \pm 0,27$	$58,9 \pm 2,14^*$	$55,7 \pm 2,84$
Лимфоциты (%)	-	$21,7 \pm 2,04$	$28,3 \pm 2,52$
Моноциты (%)	-	$3,2 \pm 0,50$	$3,2 \pm 0,59$
Эозинофилы (%)	$7,3 \pm 0,36$	$2,1 \pm 0,23^*$	$3,4 \pm 0,52^{**}$
Миелоциты (%)	$62,3 \pm 1,00$	$1,3 \pm 0,25^*$	-
Нормобласты (%)	$25,0 \pm 1,00$	$3,5 \pm 0,71^*$	-
Ретикулоциты (%)	$2,6 \pm 0,24$	$0,61 \pm 0,21^*$	-

Примечание: * – достоверное отличие в сравнении с контролем; ** – достоверное отличие в динамике наблюдения

Таблица 2
Показатели общего анализа крови у новорожденных II группы в динамике в сравнении с детьми контрольной группы, M±m

Показатели	Контрольная группа (n=25)	I группа (n=25)	
		1 сутки	5-7 сутки
Эритроциты (Т/л)	5,6±0,06	5,1±0,13*	4,8±0,21**
Гемоглобин (Г/л)	194,1±2,88	186,9±4,37*	167,8±4,55
Цветной показатель	1,0±0,01	1,1±0,02	1,0±0,02
Тромбоциты (Г/л)	-	239,0±7,67	235,7±10,32
Лейкоциты (Г/л)	19,1±0,64	25,9±1,42	12,6±0,88**
Палочкоядерные (%)	-	15,9±1,55	10,7±1,88**
Сегментоядерные (%)	2,7±0,27	55,8±2,51*	45,0±3,15
Лимфоциты (%)	-	25,8±2,76	23,7±2,67
Моноциты (%)	-	5,1±0,51	5,3±0,65
Эозинофилы (%)	7,3±0,36	2,5±0,44*	4,4±0,49**
Миелоциты (%)	62,3±1,00	1,5±0,10*	-
Нормобласты (%)	25,0±1,00	6,2±1,0*	-
Ретикулоциты (%)	2,6±0,24	5,1±1,23*	-

Примечание: * – достоверное отличие в сравнении с контролем; ** – достоверное отличие в динамике наблюдения

жизни также была отмечена нормализация показателей общего анализа крови, что представлено в таблице 2.

Полученные сравнительные данные общего анализа крови у новорожденных групп сравнения не имеют достоверного отличия в процессе наблюдения в зависимости от применявшихся препаратов метаболической коррекции, что подтверждает тот факт, что улучшение показателей может характеризовать только динамику клинического состояния ребенка на фоне лечения.

Изучение ОМБ и АОСЗ в группах наблюдения свидетельствовало о значительной активации системы показателей сразу после рождения у детей, имевших клинические признаки синдромов дезадаптации либо нозологическую патологию в раннем неонатальном периоде. Сразу после рождения у детей I и II групп, в сравнении с показателями контрольной группы, наблюдалось существенное повышение уровня ОМБ. По данным литературы, у новорожденных может наблюдаться тенденция как к повышению, так и снижению уровня ОМБ [6, 15]. Принимая во внимание разнообразие функций белка в организме, в том числе в отношении активности белковозависимых ферментов, следует обратить внимание на то, что повышение этого показателя у детей, имеющих клинические проявления дезадаптации на фоне перинатальной патологии, видимо, свидетельствует о высокой ферментативной активности в организме новорожденного на фоне гипоксии. Снижение активности ферментов, ухудшение каталитической и транспортной функций белка является причиной снижения онкотического давления плазмы крови, появления отеков, вызывает недостаточность процессов инактивации эндотоксинов. Заместительная коррекция препаратами крови, столь популярная при лечении новорожденных с перинатальной патологией, не может полностью решить возникшие проблемы. При этом, нет гарантии быстрого и полного восстановления белкового обмена в организме с учетом основных звеньев патогенеза гипоксии, остается высоким риск передачи трансмиссивных инфекций. Путь решения проблемы видится, в частности, в восстановлении белковосинтезирующей функции печени, причиной

снижения которой является нарушение функционального состояния органа на фоне патологического родового ОС. В этом аспекте усиление антиоксидантной защиты организма играет не последнюю роль.

В состав многих биологически активных соединений входят HS-группы. Сюда относятся: белки, пептиды, восстановленный глутатион, цистеин, липоевая кислота, гомоцистеин и т. д. HS-группы также важны для функциональной активности белков, стабилизации мембранных структур, взаимодействия с внутриклеточной средой, различных видов активного транспорта, деятельности цитоскелета и деления клеток. Уровень HS-групп плазмы крови у детей, имеющих тяжелую перинатальную патологию, по нашим данным значительно снижен, в сравнении с показателями здоровых новорожденных. При этом значительно снижаются резервные возможности организма, ухудшается защитная функция системы глутатиона и глутатион-зависимых ферментов.

В ходе проведенного исследования у новорожденных выявлено снижение уровня церулоплазмينا и достоверное повышение активности каталазы в плазме крови, что свидетельствует об активации данных звеньев АОСЗ в организме детей в условиях родового ОС. Следует отметить, что проведенные нами ранее наблюдения свидетельствуют о том, что общее состояние средней тяжести у детей сопровождается, как правило, умеренными изменениями вышеуказанных показателей, усугубление тяжести состояния – значительными отклонениями от нормы.

Полученные результаты ОМБ и АОСЗ у новорожденных I группы, в сравнении с показателями группы контроля, представлены в таблице 3.

Представленные данные показывают, что на фоне лечения по мере стабилизации общего состояния у новорожденных отмечается снижение уровня ОМБ, нормализация показателей системы антиоксидантной защиты.

Результаты уровня ОМБ и АОСЗ в группе новорожденных, которые в комплексе лечения в качестве метаболической коррекции получали препарат Протефлазид (II группа), приведены в таблице 4.

Анализируя динамику показателей на фоне применения препарата Протефлазид, следует отметить, что у новорожденных этой группы так же, как и у детей I группы, улучшение общего состояния сопровождалось стабилизацией функций АОСЗ.

Сравнительная оценка активности показателей АОСЗ у детей обеих групп наблюдения в динамике показала, что в конце первой недели жизни на фоне лечения у детей II группы наблюдался более низкий уровень ОМБ (68,1±1,05 Е/1 г

Таблица 3
Показатели ОМБ и АОСЗ у новорожденных I группы в динамике в сравнении с детьми контрольной группы, M±m

Показатели	Контрольная группа (n=25)	I группа (n=25)	
		1 сутки	5-7 сутки
ОМБ (Е/г белка)	73,4±2,86	83,5±2,17*	74,6±0,33**
Каталаза (Е/мин на 1г белка)	1,5±0,17	4,3±0,04*	1,7±0,05**
Церулоплазмин (Е/1 г белка)	43,6±3,64	34,2±0,05*	45,3±0,46**
HS-группы плазмы (мкмоль/ 1 г белка)	1,9±0,13	1,3±0,10*	1,8±0,01**

Примечание: * – достоверное отличие в сравнении с контролем; ** – достоверное отличие в динамике наблюдения

ПОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний

Таблица 4

Показатели ОМБ и АОСЗ у новорожденных II группы в динамике в сравнении с детьми контрольной группы, M±m

Показатели	Контрольная группа (n=25)	I группа (n=25)	
		1 сутки	5-7 сутки
ОМБ (Е/г белка)	73,4±2,86	84,4±0,42*	69,2±0,35**
Каталаза (Е/мин на 1г белка)	1,5±0,17	5,5±0,08*	1,7±0,01**
Церулоплазмин (Е/1 г белка)	43,6±3,64	32,7±0,15*	44,2±0,41**
HS-группы плазмы (мкмоль/ 1 г белка)	1,9±0,13	0,8±0,04*	1,9±0,01**

Примечание: * – достоверное отличие в сравнении с контролем; ** – достоверное отличие в динамике наблюдения

белка) в сравнении с детьми I группы (74,5±0,43 Е/1 г белка, $p<0,05$) и более значительное повышение активности каталазы плазмы крови (1,7±0,01 и 1,6±0,04 Е/мин на 1 г белка, $p<0,05$). Учитывая механизм действия Протефлазида, с нашей точки зрения, у детей на фоне тяжелой патологии раннего неонатального периода было бы целесообразно более длительное применение препарата.

Несмотря на отсутствие видимых различий в ходе дополнительного параклинического исследования, отмечена существенная разница курсов лечения новорожденных соответственно группам наблюдения. Установлено, что при общей длительности применения инфузионной терапии (соответственно до 4-х суток) имело существенные отличия у детей количество дней использования общепринятых фармацевтических препаратов. Так, у новорожденных II группы, в сравнении с детьми I группы, значительно реже в комплексе лечения использовалась плазма – соответственно у 5 (20,0%) и 12 (48,0%) пациентов ($p<0,05$); достоверно меньшее количество раз требовалось введение допамина – у 5 (20,0%) и 10 (40,0%) детей ($p<0,05$); реже в ходе терапии назначался дексаметазон – у 4 (16,0%) и 6 (24,4%) пациентов ($p>0,05$); реже применялся лазикс – у 9 (36,0%) и 12 (48,0%) детей ($p>0,05$); значительно меньшее количество детей II группы получали сернокислую магнезию – 12 (48,0%) против 22 (88,0%) в I группе ($p<0,05$).

У 13 (52,0%) новорожденных I группы и у 14 (56,0%) – II группы использовались препараты седативного действия ($p>0,05$). Однако у детей, которые получали Протефлазид, преимущественно была достаточной поддерживающая доза фенobarбитала *per os* – 9 (36,0%) человек, и только у 5 (20,0%) детей была необходимость в применении таких препаратов, как сибазон или ГОМК. Частота использования седативных препаратов для внутривенного введения у новорожденных I группы была значительно больше и требовала у 10 (40,0%) из них назначения таких препаратов, как ГОМК, сибазон или седуксен. Антибактериальная терапия в ходе лечения проводилась всем детям; длительность использования препаратов не имела достоверной разницы в группах сравнения.

Длительность выхаживания новорожденных в режиме кувеза во II группе составляла 5,0±0,46 суток; в I группе – 5,2±0,47 суток ($p>0,05$). Необходимость применения оксигенотерапии при лечении детей была в первом случае на протяжении 4,5±0,40 суток, во втором – 5,1±0,52 суток ($p>0,05$). Искусственная вентиляция легких проводилась у новорожденных II группы в среднем в течение 2,3±1,12 суток; I группы – 4,2±2,1 суток ($p>0,05$).

Сроки пребывания в отделении интенсивной терапии детского отделения родильного дома у новорожденных обеих групп существенно не отличались и в среднем составили 6,2±0,39 суток у детей I группы и 6,1±0,42 суток у детей II группы ($p>0,05$), что объясняется стабильными сроками перевода детей на последующие этапы лечения.

Учитывая положительную клинко-параклиническую динамику заболеваний новорожденных детей, выявленные отличия в характере терапии, в том числе уменьшение длительности применения и перечня общепринятых фармацевтических препаратов, патогенетическую направленность биофлавоноида Протефлазида в качестве дополнительной коррекции метаболических нарушений в организме на фоне гипоксии, использование вышеуказанного препарата при лечении патологии раннего неонатального периода, с нашей точки зрения, может быть рекомендовано в современной практике врача-неонатолога.

ВЫВОДЫ

1. У новорожденных детей, родившихся на фоне гипоксии при реализации перинатальных факторов риска, наблюдаются существенные изменения свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты.

2. Проведение метаболической коррекции в комплексе лечения гипоксического поражения организма является обоснованным, позволяет усилить одно из стресс-лимитирующих направлений в условиях родового стресса.

3. Препарат Протефлазид является одним из возможных эффективных препаратов коррекции метаболических нарушений при гипоксии новорожденных на фоне перинатальной патологии.

Дальнейшие исследования предполагают изучение иммуномодулирующего действия препарата, учитывая один из механизмов его действия – усиление продукции эндогенного α - и γ -интерферонов.

Патогенетичне обґрунтування та досвід використання вітчизняного препарату Протефлазид у комплексному лікуванні гіпоксичного ураження організму новонароджених дітей

Ю.Д. Годованець

У статті наведено патогенетичне обґрунтування та досвід використання вітчизняного препарату Протефлазид у комплексному лікуванні гіпоксичного ураження організму новонароджених. Результати спостереження за характером адаптації дітей, які народилися за умов гіпоксії при реалізації факторів анте-перинатального ризику, свідчать про позитивний ефект застосування препарату, враховуючи його антиоксидантну та імуномодулюючу дію. Препарат добре поєднується із загальноприйнятими лікувальними засобами, не виявляє якої-небудь побічної дії. Може бути рекомендований у якості компонента метаболічної корекції при гіпоксії новонародженого.

Ключові слова: новонароджений, гіпоксія, метаболічна терапія, Протефлазид.

Pathogenetic substantiation and experience of using the domestic bioflavonoid Proteflazid in multimodality treatment of hypoxic lesions of neonates' organisms

Yu. D. Hodovanets

The paper presents a pathogenetic substantiation and experience of using the domestic bioflavonoid Proteflazid in a course of multimodality therapy of a hypoxic lesion of neonates' organisms. The result of a follow-up of the character of infants' adaptation born

under hypoxic conditions in the process of the realization of anteprenatal risk factors are indicative of a positive effect of applying the agent, taking into account its antioxidant and immunomodulating effect. The remedy under study is associated well with conventional therapeutic agents, it has not exerted any side effect and may be recommended as a component of metabolic correction in case of neonatal hypoxia.

Key words: *neonate, hypoxia, metabolic therapy, Proteflazid.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Антенатальная диагностика и коррекция нарушений развития плода. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1999; 3: 6–11.
2. Алимов А.В. Характеристика адаптивных реакций у новорожденных с токсико-септическими состояниями, перенесшими перинатальную гипоксию. Педиатрия 2003; 4: 115.
3. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалёва Т.Г. и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. СПб: Нордмед; 2002.
4. Атаманюк В.П., Новик А.М. Протефлазид: Информационные материалы по свойствам и методикам применения. К; 2002: 68.
5. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2002; 1: 6–13.
6. Басараба Н.М. Окисна модифікація білків плазми у новонароджених від матерів з преєклампсією. Перинатологія та педіатрія 2002; 2: 25–26.
7. Бурмистров С.О., Дубинина Е.Е., Арутюнян А.В. Перекисное окисление липидов, белков и активность антиоксидантной системы сыворотки крови новорожденных и взрослых. Акушерство и гинекология 1997; 6: 36–40.
8. Вахитова Л.Ф. Влияние перинатальной гипоксии на показатели мембранолиза у новорожденных. Казанский медицинский журнал 2004; 85 (1): 33–35.
9. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного. Степанковская Г.К. (ред.). Кишинёв; 2000.
10. Грищенко В.І., Мерцалова О.В. Патологічні аспекти гіпоксичних уражень ЦНС плода та вагітних високого ризику. Запорозький медичний журнал 2002; 3: 25–27.
11. Никонов В.В. Стресс: современный патофизиологический подход к лечению. Харьков: Консум; 2002.
12. Юлиш Е.И., Волосовец А.П. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. Донецк: Регина; 2005.
13. Gutteridge J.M., Halliwell B. Antioxidants in nutrition, Health and disease. Oxford: Oxford University Press; 1994: 110–125.
14. Huertas J.R., Palomino N., Ochoa J.J., et al. Lipid peroxidation and antioxidants in erythrocyte membranes of full term and preterm newborns. BioFactors 1998; 8: 133–137.
15. Huertas J.R., Palomino N., Carasco R., et al. Lipid peroxidation and antioxidants in newborns. Mol. Aspects Med. 1997; 18: 229–232.