

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ГИПОКСИЧЕСКИ-ОПОСРЕДОВАННЫХ НАРУШЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПУТЕМ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Тумаева Т.С., ¹ Балькова Л.А., Герасименко А.В., Ледяйкина Л.В.¹, Миллер Е.А. ¹

*ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр», г. Саранск
ФГБОУ ВПО ¹Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, e-mail: ledlv@list.ru*

С использованием клинко-инструментальных методов в раннем неонатальном периоде у детей, рожденных путем кесарева сечения, выявлены гипоксически-опосредованные нарушения процессов адаптации. Показана эффективность антигипоксантов мексидола (7,5 мг-кг-сут.) и актовегина (0,2 мл-кг-сут.) в коррекции неврологических и сердечно-сосудистых дизадаптационных расстройств. Мексидол более эффективен по сравнению с актовегином, нивелирует транзиторную легочную гипертензию и нарушение систолической и диастолической функций миокарда; уменьшает выраженность дисфункции синусового узла и ишемических расстройств; нормализует биоэлектрическую активность мозга и показатели церебрального кровотока; предупреждает судорожный синдром и улучшает клиническое состояние детей, рожденных путем кесарева сечения.

Ключевые слова: кесарево сечение, новорожденные, синдром дизадаптации, мексидол, актовегин.

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF HYPOXIA-INDUCED DISTURBANCES OF CENTRAL NERVOUS AND CARDIOVASCULAR SYSTEMS IN CHILDREN BORN BY CESAREAN SECTION

Tumaeva T.S., Balykova¹L.A., Gerasimenko A.V., Ledyaikina¹L.V., Miller¹I.A.

*The Mordovian Republican Clinical Perinatal Center, Saransk,
The Mordovian N.P.Ogaryov State University, Saransk e-mail: ledlv@list.ru*

The hypoxia-induced disturbances of adaptation processes in children born by Cesarean in the early neonatal period was revealed by clinical examination and instrumental methods. Efficacy antihypoxants mexidol (7,5mg-kg-d) and actovegin (0,2ml-kg-d) in correction neurologic and cardiovascular adaptation disorders were proved. Mexidol was more effective, in comparison with actovegin, eliminated transitional pulmonary hypertension and disturbance of systolic and diastolic myocardial function, reduced expression of sinus node dysfunction and ischemic disorders, normalized bioelectric activity of the brain and cerebral blood flow, prevented convulsive syndrome and improved clinical condition in children born by Cesarean section.

Key words: Cesarean section, newborns, dysadaptation syndrome, mexidol, actovegin.

Введение. В рамках реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» перинатальная охрана плода и новорожденного становится основой долговременной социальной политики государства, поскольку перинатальная патология во многом определяет структуру и уровень детской заболеваемости, инвалидности и смертности, формируя здоровье не только сегодняшнего, но и будущих поколений. На фоне отчетливой тенденции к увеличению частоты кесарева сечения (КС) внимание специалистов привлекает изучение здоровья детей, рожденных оперативным путем. Совершенно очевидно, что, сокращая родовый травматизм, КС не устраняет всех последствий внутриутробного страдания плода и не всегда позволяет предупредить

влияние острой асфиксии, начавшейся в родах, поэтому во многом именно перинатальной патологией, а также самым оперативным пособием определяется состояние детей, рожденных абдоминальным путем [3].

В основе патогенеза перинатальной гипоксии лежат нарушения в цикле аэробно-окислительного фосфорилирования с развитием оксидантного стресса, которому наиболее подвержены клетки миокарда и головного мозга (вследствие высокой интенсивности окислительного метаболизма и незначительного содержания природных антиоксидантов). Гипоксия нарушает процессы энергообеспечения, синтеза медиаторов и нейротрансмиттеров, целостность клеточных мембран, приводя к развитию функциональных расстройств центральной нервной (ЦНС) и сердечно-сосудистой систем (ССС) [2].

Целью работы было изучение эффективности препаратов антигипоксанта и антиоксиданта действия Мексидола (Фармасофт, Россия) и Актовегина (Nucomed, Австрия) в коррекции ишемически-опосредованных дизадаптационных расстройств ЦНС и ССС. Выбор мексидола обусловлен хорошо известными церебропротекторными и вазоактивными свойствами препарата, неоднократно доказанными у пациентов с ишемическим инсультом, вегето-сосудистой дистонией, черепно-мозговыми травмами, а также кардиоцитопротекторной активностью [1,8]. Актовегин выбран с учетом его известных антигипоксических свойств и положительного опыта использования в акушерстве и неонатологии [4,6].

Материал и методы. Исследование проведено на базе отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ГУЗ ДРКБ № 1 (г. Саранск). В исследование включены 100 новорожденных (52 мальчика и 48 девочек), рожденных путем операции КС и имевших в анамнезе указания на перенесенную перинатальную гипоксию. Дети были разделены на 3 группы, сопоставимые по степени недоношенности, половому составу, среднему весу при рождении и возрасту при поступлении в стационар. Различия касались степени перенесенной церебральной ишемии (ЦИ): в первой группе преобладали дети с легкой степенью ЦИ (количество детей с ЦИ I, II, и III степени составило 50 %, 34,4 % и 15,6 % соответственно); во второй – преобладали пациенты со среднетяжелой ЦИ (28 %, 53,5 % и 18,5 % детей соответственно), а в третьей группе большинство составляли дети в тяжелом состоянии (24 %, 36 % и 40 % соответственно). Пациенты 1 группы получали общепринятую медикаментозную и немедикаментозную терапию, дифференцированную с учетом степени тяжести ЦИ (охранительный режим, массаж, ноотропы, сосудистые по показаниям). Тяжесть состояния пациентов 2 и 3 групп послужила основанием для дополнения стандартной схемы лечения препаратами: актовегин (0,2 мл-кг-сут. в/в

капельно в течение 10 дней с переходом на прием внутрь до месяца) и мексидол (7,5 мг-кг-сут. по аналогичной схеме). Из исследования исключались дети с органическими заболеваниями ЦНС и ССС, а также с клинически значимой сопутствующей патологией.

Эффективность лечения оценивали методами электрокардиографии в 12 стандартных отведениях и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием алгоритмов анализа, предложенных Л.М. Макаровым (2008 г.). Эхокардиографию проводили методом спектральной доплерографии и цветового картирования, оценивая размеры полостей сердца по весо-ростовым показателям. Инструментальное обследование ЦНС включало нейросонографию (НСГ), доплерографию церебральных сосудов по общепринятым методикам. Для оценки функционального состояния ЦНС проводилась электроэнцефалография (ЭЭГ) в состоянии естественного безмедикаментозного сна с модифицированной международной схемой с уменьшенным количеством электродов. Для визуальной оценки ЭЭГ-паттерна недоношенных детей в возрасте 24–40 недель от зачатия применялся алгоритм Эллинсона; для доношенных – использовался алгоритм анализа Строгановой Т.А. и соавторов (2005 г.).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами « χ^2 -квадрат», t -критерия и парного t -критерия Стьюдента при 5 % уровне значимости с помощью пакета прикладных программ «Statistica». Корреляционный анализ проводился с использованием критерия линейной корреляции Пирсона в случае, если обе выборки имели нормальное распределение и линейную зависимость. В противном случае использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение. У 69 % детей, рожденных оперативным путем, констатировано наличие в перинатальном анамнезе указаний на перенесенную хроническую внутриутробную гипоксию и / или острую асфиксию в родах, что позволило рассматривать этих новорожденных как угрожаемых по формированию перинатальной патологии. Комплексное обследование позволило диагностировать у них ЦИ I, II, III степени в 31 %, 44 % и 25 % соответственно, а также постгипоксические изменения ССС различной выраженности. Ранний неонатальный период у детей, рожденных путем КС, по сравнению с перенесшими перинатальную гипоксию, но рожденными естественным путем, характеризовался большей выраженностью дизадаптационных постгипоксических расстройств: более частым выявлением признаков электрической нестабильности миокарда, нарушения циркадной организации ритма и дисфункции синусового узла, систолической и диастолической функций сердца, персистирования фетальных коммуникаций и транзиторной легочной гипертензии, а также структурных и функциональных изменений головного мозга (сочетательных ишемически-

геморрагических нарушений и их последствий, признаков незрелости и церебральной дисциркуляции). Эти нарушения имели сильную положительную связь со степенью тяжести ЦИ.

Таким образом, на предварительном этапе нами было установлено, что оперативное родоразрешение не предупреждает негативных последствий перинатальной гипоксии и не защищает от формирования структурно-функциональных нарушений постнатальной адаптации [3,5,10]. Поскольку каскад ишемически-опосредованных патологических процессов происходит в органах и тканях не только в момент гипоксии, но и в период восстановления оксигенации [7,9], несомненна теоретическая обоснованность использования антигипоксантов и антиоксидантов в коррекции дизадаптационных расстройств ЦНС и ССС у детей, рожденных оперативным путем.

На фоне естественных процессов созревания ЦНС регресс неврологической симптоматики более эффективно происходил при дополнительном использовании мексидола. Полная редукция синдрома угнетения и восстановление двигательной активности во всех трех группах были достигнуты к 3 месяцам, но наиболее динамично (с 80 % до 0 %, $p=0,05$) этот процесс происходил у детей 3 группы. Купирование судорожного синдрома и вегетативно-висцеральных дисфункций также быстрее (к 3 месяцам против 6 в контрольной группе) происходила у детей, получавших мексидол.

Параллельно улучшению неврологического статуса происходила нормализация функции ССС. При исходно более тяжелом состоянии частота регистрации приглушенности сердечных тонов и тахипноэ уменьшилась у детей 2 и 3 групп на 45,5–60,5 % ($p=0,023$ и $0,041$) уже к концу периода новорожденности. Выявляемость цианоза носогубного треугольника / акроцианоза статистически значимо уменьшилась с 76–80 % до 18,5–20 % к 1 месяцу при дополнительном лечении актовегином и к 3 месяцам – при лечении мексидолом. В тоже время у детей, получавших стандартную терапию, динамика этого признака к месяцу была менее значима и составила 12,4 % против 37,5 % исходно ($p=0,059$). К 6 месяцам полный регресс всех симптомов (за исключением систолического шума, обусловленного персистированием фетальных коммуникаций) был достигнут только у пациентов, получавших дополнительно актовегин и мексидол.

Восстановление электрофизиологических параметров миокарда также более динамично происходило у детей 3 группы. В первую очередь это касалось регресса ST–T нарушений, которые при максимально высокой исходной выявляемости в 3 группе полностью нивелировались к полугоду (с 84 % до 0 %, $p=0,0001$), в то время, как в отсутствие медикаментозной терапии и при дополнительном лечении актовегином, эти ЭКГ–нарушения сохранялись и в 6 месяцев ($p=0,005$ и $p=0,001$). Амплитуда суммарного

отклонения зубца Т (ПСО–Т) и сегмента ST (ПСО–ST) от изолинии в грудных отведениях также более эффективно уменьшалась на фоне дополнительного лечения мексидолом (таблица 1). В этой группе существенные отличия ПСО–Т от исходного уровня были достигнуты уже к 1 месяцу и значительно отличались от двух других групп. Выраженная динамика ПСО–ST отмечена к 3 месяцам у детей, получавших дополнительно актовегин и мексидол, в то время, как на фоне стандартной терапии и естественного течения процессов адаптации, даже к полугоду значимых отличий от исходного уровня не получено.

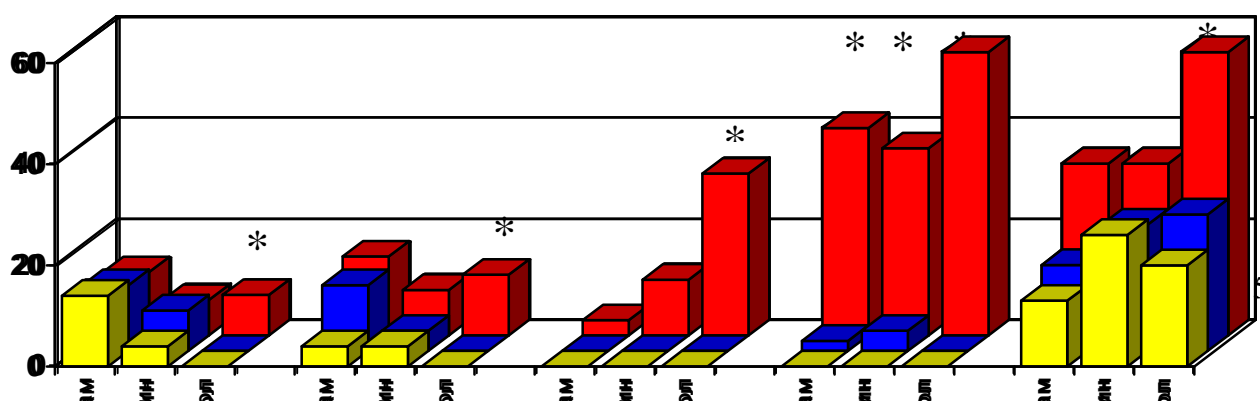
Таблица 1

Динамика амплитуды суммарного отклонения зубца Т (ПСО–Т) и сегмента ST (ПСО–ST) у детей, рожденных оперативным путем, при различных вариантах фармакотерапии

Показатель	до лечения	1 мес.	3 мес.	6 мес.
ПСО–Т, мм:				
стандартная схема	2,64±0,25	2,34±0,17	2,09±0,3*	1,48±0,25*
+актовегин	2,82±0,43	2,3±0,06	1,8±0,03*	1,1±0,17*
+мексидол	3,7±0,69#	2,38±0,07*	1,76±0,08*#	0,88±0,28*#
ПСО–ST, мм:				
стандартная схема	0,09±0,02	0,06±0,03	0,04±0,01	0,04±0,01
+актовегин	0,11±0,13	0,08±0,4	0,05±0,07*	0,05±0,07*
+мексидол	0,4±0,13	0,2±0,3	0,06±0,07*	0,06±0,07*

Примечание: *– отличия от исходного уровня достоверны при $p \leq 0,05$; # – отличия от стандартной схемы достоверны при $p \leq 0,05$.

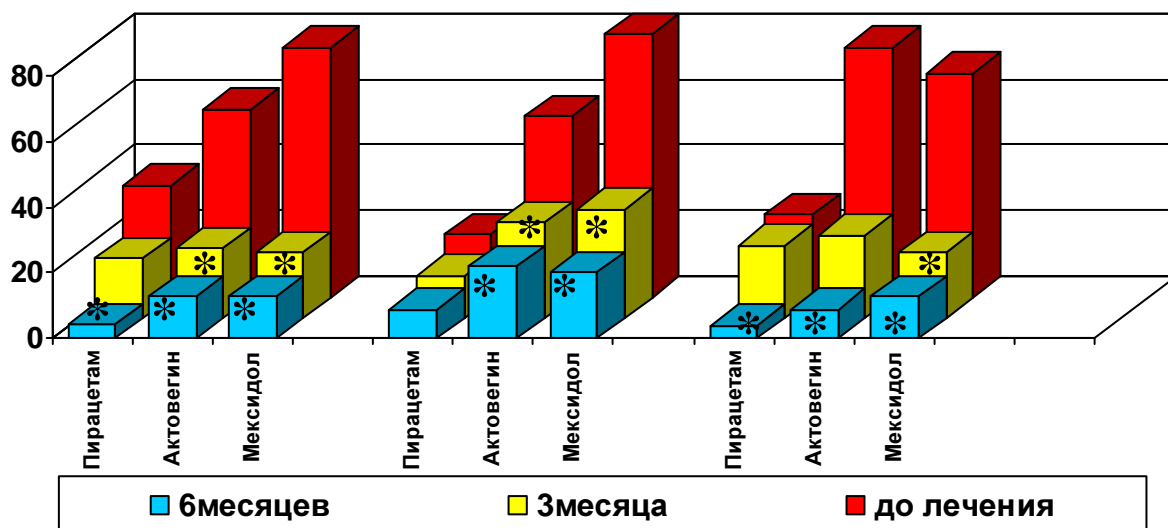
Положительный эффект мексидола проявлялся также более быстрым восстановлением функции синусового узла с редукцией брадикардии ($p=0,008$) и исчезновением экстрасистолии ($p=0,0093$). В тоже время, в двух других группах динамика аритмий была замедлена и даже к полугоду существенных различий с исходом не имела (рисунок 1). Восстановление средней продолжительности интервала QTc к 1 месяцу произошло у всех детей, но наибольший эффект отмечен в 3 группе, где исходный уровень выявляемости замедления интервала QTc составил 36 %, тогда как в других группах таких пациентов было лишь 9,4–21 %. Данный эффект может быть обусловлен прямым вегетотропным действием мексидола и его антигипоксантами свойствами [8].



парасимпатического отдела) не происходило увеличения продолжительности пауз ритма и представленности СА блокады, а к 6 месяцам эпизоды СА блокады не регистрировались совсем и средняя продолжительность пауз ритма была минимальной. Лишь при использовании антигипоксантов к 3 месяцам происходила некоторая стабилизация циркадной организации ритма сердца (ЦИ составил $1,16 \pm 0,01$ и $1,17 \pm 0,01$ против $1,13 \pm 0,02$ и $1,11 \pm 0,02$ соответственно, $p=0,046$ и $0,032$), однако полная нормализация этого показателя была достигнута к полугоду только у детей, получавших мексидол.

Восстановление эхокардиографических показателей также происходило быстрее у детей, получавших дополнительную терапию актовегином и мексидолом (рисунок 2). Это касалось, прежде всего, регресса транзиторной легочной гипертензии. Средний градиент давления в легочной артерии у детей, получавших дополнительно актовегин, снизился за 6 месяцев на $2,9 \pm 0,43$ мм рт. ст., а у пациентов, лечившихся дополнительно мексидолом – на $6,0 \pm 0,25$ мм рт. ст. В тоже время у детей, получавших стандартную терапию, при исходном градиенте давления $9,9 \pm 1,11$ мм рт. ст. его снижение до уровня аналогичного 2–3 группам ($8,1$ – $8,4$ мм рт. ст.) было отмечено лишь к 6 месяцам. Качественно подобное происходило и с явлениями систолической дисфункции ЛЖ: к полугоду ее выявляемость во 2 и 3 группах редуцировалась на 75 % и 60 % соответственно ($p=0,045$, $p=0,05$), в то время как у детей, получавших стандартную терапию, к 6 месяцам достоверной разницы с исходным уровнем получено не было.

Стабилизация размеров полостей сердца более динамично происходила при дополнительном использовании мексидола. Выявляемость данного признака уменьшилась с 68 % исходно до 20 % к 3 месяцам ($p=0,035$), а в двух других группах статистически значимые различия с исходом получены только к 6 месяцам. Интересно, что восстановление диастолической функции желудочков и закрытие фетальных коммуникаций у всех детей происходило без существенных различий.



Примечание: * – достоверность отличий от исходного уровня при $p \leq 0,05$; 1 – транзиторная легочная гипертензия; 2 – систолическая дисфункция; 3 – дилатация полостей сердца.

Рис. 2. Динамика эхокардиографических показателей у детей, рожденных путем кесарева сечения, при различных вариантах фармакологической коррекции

Проводимая терапия способствовала стабилизации состояния ЦНС. По данным НСГ, наиболее динамично происходило созревание структур головного мозга, и к 3 месяцам признаки незрелости не регистрировалась ни в одной группе. На фоне использования мексидола выявляемость ишемических нарушений достоверно уменьшилась уже к 3 месяцам, а резидуальные проявления (в виде единичных или множественных кист, расширения межполушарной щели) к 6 месяцам редуцировались наполовину, сохраняясь у 1/3 детей. В тоже время в двух других группах к полугоду наметилась только тенденция к регрессу резидуальных ишемических нарушений (которые сохранялись в 43 % и 52 %). Ни одна из предложенных схем лечения не оказала значимого эффекта на формирование осложнений сочетанных ишемически-геморрагических поражений головного мозга (вентрикуломегалии), хотя их исходная представленность была выше в 3 группе (28 % против 13 % во 2-ой группе и 3 % – в 1-ой группе, $p=0,05$).

У детей, рожденных оперативным путем, в восстановительном периоде перенесенной перинатальной гипоксии происходили закономерные фазовые изменения мозгового кровотока. Основные гемодинамические эффекты антигипоксантов достигнуты в «фазе восстановительных явлений» к полугоду. На фоне дополнительного лечения актовегином и, особенно, мексидолом происходило приближение основного показателя эффективности мозгового кровотока – индекса резистентности артериальных сосудов – RI (составившего $0,65 \pm 0,01$ и $0,67 \pm 0,02$ соответственно) к показателям здоровых детей ($0,66 \pm 0,02$), тогда как у детей контрольной группы RI был значимо ниже ($0,63 \pm 0,01$). Это позволяет констатировать стойкое резидуальное изменение церебрального кровотока у пациентов, не получавших дополнительно антигипоксантной и антиоксидантной терапии.

Напротив, скорость оттока по вене Галена с возрастом во всех исследуемых группах прогрессивно нарастала, что свидетельствовало о формировании венозной дисциркуляции, обусловленной выраженными структурными нарушениями головного мозга в виде прогрессирования вентрикуломегалии, вследствие перенесенных в перинатальном периоде ишемически-геморрагических нарушений. Данный факт диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении и делает актуальным

изучение возможности более раннего назначения антиоксидантов (в том числе в период внутриутробного развития) для предупреждения формирования серьезных осложнений.

По данным ЭЭГ в восстановительном периоде после перенесенной перинатальной гипоксии у детей, рожденных путем КС, выявлялось нарушение реализации онтогенетической программы формирования биоэлектрической активности головного мозга в цикле сна, вероятно, вследствие пролонгированного влияния гипоксии на функциональное состояние головного мозга. В отличие от других вариантов фармакотерапии, дополнительное использование мексидола способствовало более эффективному созреванию биоэлектрической активности мозга, и признаки задержки последней к 6 месяцам сохранялись лишь у 13 % детей (против 40 % исходно, $p=0,044$). Проводимая терапия способствовала купированию судорожного синдрома к 3 месяцам во всех исследуемых группах, но только у детей, получавших дополнительно мексидол, эта динамика была статистически значима по сравнению с исходными данными (28 % $p=0,04$).

Таким образом, дополнительное использование у пациентов с ЦИ II–III ст., рожденных путем кесарева сечения, антиоксидантов актовегина и мексидола способствовало более быстрой и полной коррекции клинико-инструментальных проявлений ишемически-опосредованных дисфункций организма. Применение антиоксидантов, особенно мексидола, оптимизировало функционирование ССС и ЦНС у детей, рожденных оперативным путем, в более ранние сроки по сравнению со стандартной терапией.

Выводы.

1. В раннем неонатальном периоде у детей, рожденных путем КС, выявляются гипоксически-опосредованные дизадаптационные нарушения в виде: аритмий, признаков электрической нестабильности миокарда, нарушения циркадной организации ритма, систолической и диастолической функций сердца, персистирования фетальных коммуникаций и транзиторной легочной гипертензии, структурных и функциональных изменений головного мозга (признаков незрелости, нарушения биоэлектрической активности мозга в цикле сна, срыва ауторегуляции церебральной гемодинамики).
2. Антигипоксанты, мексидол и актовегин, в дополнение к стандартной схеме лечения способствуют более значимому улучшению клинического состояния детей, рожденных КС, быстрому и эффективному регрессу постгипоксических кардиальных нарушений в виде восстановления вегетативной регуляции сердечного ритма и его циркадной организации, регресса признаков электрической нестабильности миокарда, стабилизации размеров полостей сердца, оптимизации его систолической и диастолической функций.

3. Мексидол и актовегин улучшали морфо-функциональное состояние ЦНС у детей, рожденных КС, снижая выявляемость последствий гипоксически-ишемических поражений головного мозга, признаков задержки созревания его функциональной активности, стабилизируя уровень церебрального кровотока по сосудам артериального русла и способствуя полному купированию судорожного синдрома.

4. Мексидол более эффективно, по сравнению с актовегином, нивелировал транзиторную легочную гипертензию и нарушение систолической и диастолической функции миокарда, уменьшал выраженность дисфункции синусового узла и ишемических расстройств, нормализовал биоэлектрическую активность мозга и показатели церебрального кровотока и улучшал клиническое состояние детей, рожденных путем кесарева сечения.

Список литературы.

1. Балыкова Л.А. Опыт применения мексидола для лечения нарушений ритма и проводимости у детей / Л.А. Балыкова, В.П. Балашов, Л.Д. Смирнов и др. // Труды нац. научно-практ. конф. с междуна. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С. 264-266.
2. Воробьева О.В. Оксидантный стресс, ассоциированный с цереброваскулярной дисфункцией: возможности терапии / О.В. Воробьева // Фарматека. – 2010. – № 5. – С.1-5.
3. Ипполитова Л.И. Кесарево сечение: ранняя адаптация и мониторинг развития детей / Л.И. Ипполитова, И.И. Логвинова, Е.Я. Каледина. – Воронеж, 2010. – 208с.
4. Коптырева Т.В. Актовегин в фармакотерапии плацентарной недостаточности при угрозе невынашивания беременности / Т.В. Коптырева. – Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2007. – 23с.
5. Кравцова Л.А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / Л.А. Кравцова, Е.Г. Верченко, М.А. Школьников, Л.М. Макаров // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / Под ред. Школьниковой М.А., Кравцовой Л.А. – М.: ИД «Медпрактика», 2002. – С.21-46.
6. Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата актовегина. Актовегин. Новые аспекты клинического применения / Б. Нордвик. – М., 2002. – С. 18-24.
7. Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – С-Пб.: Питер., 2004. – 224с.
8. Смирнов Л.Д. Современные средства и методы антиоксидантной фармакотерапии. Клиническое применение гетероароматических антиоксидантов / Л.Д. Смирнов // Энциклопедия инженера-химика. – 2007. – № 6. – С. 15-27.
9. Fanafoff A.A. Neonatal-Perinatal Medicine (Diseases of the Fetus and Infant) / A.A.Fanafoff, R.J.Martin. – Mosby, – 2002. – P. 732-740.
10. Walsh M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Rational therapy based on pathophysiology/ M.Walsh, E.Stork // Clin Perinatol – 2001. – V. 28. – № 3. – P. – 609-627.

Рецензенты:

Пешев Л.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Инчина В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Работа получена 21.11.2011.