

Клиническое значение использования реамберина в профилактике церебральных и сердечно-сосудистых осложнений у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела

О.В. Лебедева, Н.С. Черкасов, В.М. Чечухин

Clinical significance of Reamberin use in the prevention of cerebral and cardiovascular complications in very low and extremely low birth weight neonates

O.V. Lebedeva, N.S. Cherkasov, V.M. Chechukhin

Астраханская государственная медицинская академия; Клинический родильный дом, Астрахань

Проведено исследование значения отечественного метаболического препарата реамберин в профилактике церебральных и сердечно-сосудистых осложнений у 52 новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Группу сравнения составили 66 детей, не получавших данный препарат в составе базовой интенсивной терапии. Установлено, что применение реамберина с первых часов жизни способствует нормализации показателей газового состава крови и кислотно-щелочного состояния. Доказана его эффективность в профилактике тяжелых гипоксически-ишемических повреждений мозга и сердца у глубоко недоношенных новорожденных. Рекомендовано более широкое применение данного препарата в неонатологии в качестве цитопротектора.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, перивентрикулярная лейкомаляция, ишемия миокарда, янтарная кислота, реамберин.

The value of the Russian metabolic drug Reamberin in the prevention of cerebral and cardiovascular events was studied in very low and extremely low birth weight neonates (n = 52). A control group comprised 66 children who did not receive this drug as part of basic intensive care. The use of Reamberin within the first hours of life was found to contribute to the normalization of blood gas composition and acid-base balance. There was evidence for its efficacy in preventing severe hypoxic-ischemic damages to the brain and heart in extremely premature neonatal infants. The more extensive use of this agent in neonatology as a cytoprotector is recommended.

Key words: premature neonates, periventricular leukomalacia, myocardial ischemia, succinic acid, reamberin.

Выхаживание новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела является приоритетным направлением современной неонатологии [1–5]. Дети, рожденные с крайней степенью морфофункциональной незрелости, испытывают колоссальное напряжение, касающееся практически всех систем организма. Гипоксия различной степени является одним из главных повреждающих факторов перинатального периода. А органы обеспечения, такие как головной мозг и сердце, наиболее чувствительны к ее воздействию [6–8]. Дальнейшее качество жизни новорожденных во многом зависит от тяжести

перинатальных осложнений, возникающих в первые часы и дни жизни [2]. В связи с этим предотвращение и своевременная коррекция данных нарушений является чрезвычайно актуальной проблемой.

Отечественный метаболический препарат реамберин, содержащий янтарную кислоту (натрия сукцинат), является универсальным дополнительным энергосубстратом клетки в условиях гипоксии и ацидоза. Янтарная кислота увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях, снижает концентрацию лактата в клетке при гипоксии и увеличивает объем энергии, необходимый для синтеза АТФ [9–11]. Перечень фармакологических препаратов, применяемых в раннем неонатальном периоде, достаточно ограничен. Поэтому очень важным и патогенетически обоснованным является использование данного препарата именно с первых часов жизни глубоко-недоношенного ребенка, что позволяет предотвратить тяжелые и необратимые изменения в клетках.

Целью исследования стало изучение клинического значения реамберина в профилактике церебральных и

© Коллектив авторов, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 2:19–24

Адрес для корреспонденции: Лебедева Оксана Вячеславовна — к.м.н., асс.

кафедры неонатологии с курсом общего ухода за детьми АГМА

Черкасов Николай Степанович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии АГМА

414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

e-mail: agma@astranet.ru

Чечухин Виктор Михайлович — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Клинического родильного дома

сердечно-сосудистых осложнений у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено у 118 недоношенных новорожденных, находившихся на лечении в родильных домах Астрахани, а также в городской детской клинической больнице № 1. Критериями отбора были масса тела при рождении ≤ 1500 г, гестационный возраст < 32 нед. В исследование не включались новорожденные с генетической патологией, врожденными аномалиями развития, гестационным возрастом < 25 нед.

В 1-ю группу вошли 52 ребенка, получавших в комплексном лечении реамберин, во 2-ю — 66 детей, получавших только базовую терапию (группа сравнения). Рандомизация не проводилась, группы детей формировались по критериям отбора в двух родильных домах, в одном из которых препарат назначался в первые часы после рождения, в другом учреждении он не применялся.

Помимо недоношенности, основной патологией в обеих группах были респираторные нарушения. В неврологическом статусе детей с рождения преобладали признаки угнетения ЦНС (92,3 и 94,2% соответственно)¹, по данным нейросонографии в 1—2-е сутки жизни регистрировались признаки перивентрикулярной ишемии (59,9 и 50%) и/или внутрижелудочковые кровоизлияния I—II степени (44,2 и 38% соответственно). В табл. 1 представлена сравнительная характеристика изучаемых групп новорожденных. Таким образом, дети обеих групп по гестационному возрасту, массе тела, состоянию при рождении и тяжести респираторных и неврологических нарушений были сравнимы.

Реамберин назначался с первых часов жизни в дозе 5 мл/кг в сутки внутривенно капельно в 10% растворе глюкозы, в течение 5—7 дней на фоне базовой интенсивной терапии и респираторной поддержки [12].

¹ Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей в наблюдавшихся группах < 100 .

Таблица 1. Сравнительная характеристика наблюдавшихся групп новорожденных

Признаки	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=66)
Масса тела при рождении, г	1251±197	1262±237*
Гестационный возраст, нед	29,4±1,8	29,9±2,3*
Число детей с массой тела при рождении < 1000 г, абс. (%)	9 (17)	11 (16,6)
Оценка по шкале Апгар, баллы		
на 1-й минуте жизни	5,3±1,6	5,5±1,7*
на 5-й минуте жизни	6,5±0,8	6,4±1,1*
Число детей, получавших искусственную вентиляцию легких, абс. (%)	26 (50)	30 (48)*

Примечание: * — $p > 0,05$ между 1-й и 2-й группой.

Оценка эффективности лечения проводилась на 5—7-е сутки жизни. Известно, что цитопротективный эффект сукцинатов сопровождается снижением концентрации лактата, накапливающегося в клетках на ранних стадиях гипоксии [9, 10, 13]. В связи с этим биохимическими критериями эффективности проводимой терапии являлись показатели газового состава и кислотно-щелочного состояния капиллярной крови. Кроме того, оценивалась динамика неврологического статуса и выраженности сердечно-сосудистых нарушений, данных нейросонографии и электрокардиографии.

Обработка результатов проводилась с помощью программного пакета статистической обработки данных «Microsoft Excel» с использованием критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность реамберина в профилактике тяжелых ишемических повреждений мозга и сердца у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела была установлена на основании данных клинического и инструментального обследования. В первые дни жизни у подавляющего большинства новорожденных преобладала клиника угнетения ЦНС, свидетельствующая о незрелости коры и подкорковых центров. В связи с этим оценить степень церебральных нарушений в первые дни жизни клинически было достаточно сложно. Однако в динамике на 5—7-е сутки жизни у 2 (3%) детей 2-й группы отмечалось развитие судорожного синдрома, у 5 (7,6%) — признаки внутричерепной гипертензии. Как представлено в табл. 2, на 3-м месяце жизни у детей 2-й группы чаще констатировалось длительно сохранявшееся угнетение ЦНС (у 50 против 42% в 1-й группе), вегетативно-висцеральные нарушения, а также задержка психомоторного развития (15,1 и 5,7% соответственно). Полученные данные могут свидетельствовать о более тяжелых гипоксически-ишемических повреждениях ЦНС у детей 2-й группы, не получавших реамберин в первые дни жизни.

РЕАМБЕРИН®

в новой полимерной упаковке

контейнеры по 250 и 500 мл

Оригинальный, сбалансированный, осмолярный солевой раствор с активным детоксицирующим действием

Доказанная эффективность, хорошая переносимость и безопасность применения



- Современная безопасная полимерная упаковка, не содержащая хлора и пластификаторов
- Комфорт при использовании: прочный, удобный для транспортировки, хранения и утилизации самоспадающийся контейнер

• Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС-2010)

• Включен в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств

• Разрешен к применению в детской практике с первого года жизни



мы создаем
УНИКАЛЬНОЕ

 ПОЛИСАН

ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»
г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 112,
тел. (812) 710-82-25
www.polysan.ru

В связи с неспецифичностью неврологической симптоматики более информативными и достоверными у глубоко недоношенных новорожденных являются данные ультразвукового исследования головного мозга. На 5–7-е сутки жизни перивентрикулярная лейкомаляция была диагностирована у 6 (9%) детей 2-й группы и только у 1 ребенка 1-й группы. Как следует из табл. 3, в динамике на 2–3-й неделе жизни частота перивентрикулярной лейкомаляции была достоверно выше у новорожденных, не получавших лечения реамберином (18% против 5,7% в 1-й группе).

Таким образом, максимальная частота тяжелых структурных изменений ЦНС нарастала к 3–4-й неделе жизни. В связи с этим можно рекомендовать использование реамберина не только сразу после рождения, но и в динамике в комплексе с другими ноотропными препаратами.

Согласно данным современной литературы, в периоде ранней постнатальной адаптации кардиальные

расстройства вносят существенный вклад в развитие критических состояний у новорожденных с тяжелой респираторной патологией [7, 8, 14]. Транзиторная ишемия миокарда характеризуется неспецифичностью и полиморфностью симптомов, особенно у недоношенных новорожденных [7]. В нашем исследовании спектр сердечно-сосудистых расстройств был достаточно широк — от минимально выраженных до симптомов недостаточности кровообращения без достоверных различий у детей обеих групп. Клинически чаще отмечались изменения звучности тонов, систолический шум, тахикардия, бледность, акроцианоз, сосудистая лабильность, у части детей наблюдались признаки недостаточности кровообращения (табл. 4).

На ЭКГ наиболее часто у детей обеих групп регистрировались различные по степени выраженности нарушения процесса реполяризации в виде изменений конечной части желудочкового комплекса ST–T и нарушения ритма — ригидность ритма и синусовая

Таблица 2. Динамика неврологических синдромов у детей 1-й и 2-й групп

Клинические синдромы	Количество детей			
	1-я группа, абс. (%)		2-я группа абс. (%)	
	5–7-е сутки жизни	3-й месяц жизни	5–7-е сутки жизни	3-й месяц жизни
Угнетение	45 (86,5)	22 (42,3)	9 (86,3)	33 (50)
Возбуждение	5 (9,6)	7 (13,4)	7 (10,6)	7 (10,6)
Внутричерепная гипертензия	1 (1,9)	0	5 (7,6)	5 (7,6)
Вегетативные нарушения	14 (26,9)	10 (16,1)	18 (27,2)	14 (26,9)
Судороги	0	0	2 (3,0)	0
Двигательные нарушения	0	14 (26,9)	0	20 (30)
Задержка психомоторного развития	0	3 (5,7)	0	10 (15,1)*

Примечание: Здесь и в табл. 3, 5, 6: * — $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группой обследования.

Таблица 3. Изменения по данным нейросонографии у новорожденных 1-й и 2-й групп

Данные нейросонографии	Количество детей			
	1-я группа, абс. (%)		2-я группа, абс. (%)	
	5–7-е сутки жизни	3–4-я неделя жизни	5–7-е сутки жизни	3–4-я неделя жизни
Перивентрикулярная ишемия	20 (38,4)	0	24 (36,3)	0
Перивентрикулярная ишемия +ВЖК 1-й степени	22 (42,3)	2 (3,8)	15 (22,7)	0
Перивентрикулярная ишемия +ВЖК 2-й степени	5 (9,6)	0	6 (9,0)	0
Постгеморрагическая вентрикуломегалия	5 (9,6)	5 (9,6)	6 (9,0)	6 (9,0)
Перивентрикулярная лейкомаляция	1 (1,9)	4 (5,7)	6 (9,0)*	12 (18,1)*
Субэпидимальные кисты (постгеморрагические)	0	22 (42,3)	0	24 (36,3)
Перивентрикулярные кисты, кальцификаты	0	6 (11,5)	0	1 (1,5)

Примечание: ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние.

Таблица 4. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных 1-й и 2-й групп (5–7-е сутки жизни)

Клинические признаки	Количество детей	
	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)
Приглушенность тонов сердца	34 (65,4)	39 (59,0)
Тахикардия	12 (23,7)	16 (24,2)
Систолический шум	15 (28,8)	18 (27,2)
Мраморный рисунок кожи	28 (53,8)	28 (42,4)
Бледность, акроцианоз	10 (19,2)	9 (13,6)
Недостаточность кровообращения	6 (19,2)	9 (13,9)

Таблица 5. ЭКГ-изменения у новорожденных 1-й и 2-й групп (5–7-е сутки жизни)

Данные ЭКГ	Количество детей	
	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)
Изменения конечной части желудочкового комплекса (<i>ST—T</i>):	18 (34,6)	27 (40,9)
Снижение, инверсия зубца <i>T</i>	16 (30,7)	19 (27,2)
Смещение интервала <i>S—T</i> ниже изолинии, уширение зубца <i>q</i>	2 (3,8)	9 (13,5)*
Нарушение автоматизма:	46 (88,6)	57 (86,3)
В том числе:		
ригидный ритм	24 (46,1)	27 (40,9)
синусовая тахикардия	22 (42,3)	30 (45,4)
Перегрузка отделов	7 (13,4)	11 (16,6)

тахикардия (табл. 5). Более выраженные изменения отмечались у новорожденных 2-й группы. Так, субэндокардиальная ишемия и очаговые некрозы встречались у этих детей достоверно чаще (13,5% против 3,8% в 1-й группе). Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о противоишемическом и кардиопротективном эффекте реамберина, который новорожденные 1-й группы получали в течение первых 5–7 дней жизни.

Установлено, что раннее применение реамберина способствует коррекции метаболического ацидоза и более быстрой нормализации показателей газов крови. В 1-й группе новорожденных, получавших препарат, значения газового состава крови и кислотно-щелочного состояния на 5-е сутки жизни были достоверно выше (табл. 6). Важным, на наш взгляд, фактом явилось благоприятное действие реамберина на содержание глюкозы в крови. Полученные данные свидетельствуют, что в группе детей, получивших

лечение реамберинем, эпизоды снижения уровня глюкозы на 5-е сутки жизни (<2,2 ммоль/л) встречались значительно реже, чем в группе сравнения (1,9 и 12,1% соответственно). В связи с этим можно также предположить влияние изучаемого препарата на углеводный обмен и участие в поддержании энергетического потенциала клетки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительное распространение у глубоко недоношенных новорожденных разнообразных факторов риска и связанных с ними перинатальных осложнений диктует необходимость поиска эффективных и безопасных способов их коррекции. Являясь универсальным цитопротектором, отечественный метаболический препарат реамберин отвечает всем необходимым требованиям для широкого применения в неонатологии. Патогенетически обоснованно ис-

Таблица 6. Показатели кислотно-щелочного состояния и газового состава крови у новорожденных 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=66)
pH	7,36±0,07	7,32±0,09*
pO ₂	54,5±12,1	51,4±13,1*
pCO ₂	45,2±12,1	48,6±12,05*
BE	-2,3±3,7	-3,6±3,9*
St	85,9±8,4	82,4±13,2*

пользование препарата с рождения, что доказывает его положительным влиянием на параметры газов крови и кислотно-щелочное состояние у наблюдавшихся новорожденных.

Проведенными исследованиями доказана эффективность реамберина в профилактике тяжелых гипоксически-ишемических повреждений мозга и сердца у глубоконедоношенных новорожденных. На 5–7-е сутки жизни частота развития перивентрикулярной лейкомаляции и очаговых ишемических

повреждений миокарда была достоверно ниже у детей, получавших реамберин. На 3–4-й неделе жизни признаки перивентрикулярной лейкомаляции реже отмечались у детей, в комплексном лечении которых применялся реамберин. Перспективным, на наш взгляд, является дальнейшее изучение клинической эффективности препарата на основе исследования энергетического потенциала клетки с определением активности ключевых ферментов окислительно-восстановительных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Современная концепция организации перинатальной помощи в России // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2006. № 6. С. 19–22.
2. Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Фролова М.И. Выхаживание глубоконедоношенных детей: современное состояние проблемы // Педиатрия. 2003. № 3. С. 60–66.
3. Кулаков В.И., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2006. № 4. С. 8–11.
4. Kusuda S. Morbidity and Mortality of Infants Weigh Very Low Birth Weight in Japan: Center Variation // Pediatrics. 2006. Vol. 118. P. 1130–1138.
5. Callaghan W.M. The Contribution of Preterm Birth to infant Mortality in the United States // Pediatrics. 2006. Vol. 118. P. 1566–1573.
6. Michael J. Increasing Prevalence of Cerebral Palsy Among Very Preterm Infants: A Population-Based Study // Pediatrics. 2006. Vol. 118. P. 1621–1626.
7. Крючко Д.С., Мурашко Е.В., Антонов А.Г., Байбарина А.Н. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных с респираторной патологией // Вопр. практич. педиат. 2008. № 5. С. 92–97.
8. Seri I. Тактика при гипотензии и низком системном кровотоке у новорожденных с экстремально низкой массой тела на первой неделе постнатального возраста // J. Perinatol. 2006. Vol. 26. Suppl. 1. S. 8–13.
9. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк): пособие для врачей. Ст-Петербург, 2005. 44 с.
10. Исаков В.А., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Реамберин в терапии критических состояний: руководство для врачей. Ст-Петербург, 2001. 156 с.
11. Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Нарушения клеточного энергообмена у детей. М.: АТЕС Медика софт, 2004. 79 с.
12. Рогаткин С.О., Людковская Е.В., Володин Н.Н. Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в периоде ранней адаптации // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005. № 3. С. 37–43.
13. Рогаткин С.О., Воронцова Ю.Н., Серова Н.Д. и др. Способ коррекции лактат ацидоза у новорожденных недоношенных детей при проведении интенсивной терапии / Материалы III Ежегодного конгресса и VI Съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. М., 2008. С. 44.
14. Шилко В.И., Гальшева Н.В., Никулина Е.В. Количественное определение кардиомаркера тропонина I в диагностике постгипоксических повреждений миокарда у новорожденных детей // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2009. № 2. С. 13–17.

Поступила 25.09.09