

КОРТЕКСИН КАК КОМПОНЕНТ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.Н.ШМАКОВ, Д.И.ГАЛИУЛЛИНА, С.В.ДАНЧЕНКО

Cortexine as a component of intensive care in children with acute cerebral insufficiency

A.N.Smakov, D.I.Galiullina, S.V.Danchenko

Новосибирский государственный медицинский университет,
Новосибирская областная клиническая больница

Анализируются результаты применения кортексина при острой церебральной недостаточности у детей от 0 до 3-х лет, которые подтверждают стресс-лимитирующий эффект препарата, снижение под его влиянием напряженности сердечного ритма, мобилизацию эндогенного кортизола, нормализацию потребления глюкозы тканями головного мозга.

Ключевые слова: кортексин, острая церебральная недостаточность, стресс-лимитирующий эффект, дети

In this article we show the results of studies of Cortexine use in children from 0 to 3 years, who have acute cerebral insufficiency. Results of studies confirm that Cortexine has a stress-limiting effect, reduces the cardiac rhythm exposure. It has an effect of mobilization of endogenous cortisol and normalization of brain tissues glucose consumption.

Key-words: cortexine, acute cerebral insufficiency, stress-limiting effect, children

Минимизация программ интенсивной терапии критических состояний у детей, направленная на максимальную унификацию протоколов лечения, является основным направлением нашей работы с 1995 года [11]. Существенным компонентом оптимизации интенсивной терапии мы считаем исследование эффективности отдельных медикаментозных препаратов, проводимые с максимально возможной в условиях практической интенсивной терапии рандомизацией и формированием групп, репрезентативных по тяжести состояния, отличающихся только применением исследуемого препарата [4]. Под термином «эффективность» мы понимаем положительное влияние на конечный прямой результат лечения (или существенного этапа лечения), значимое статистически [1]. В 2001-2005 гг. изучена возможность применения при критических состояниях у детей, главным образом новорожденных, препарата кортексин. Декларируемые свойства кортексина (стресс-лимитирующий эффект; влияние на уровень сознания; влияние на белковый и углеводный обмен) привлекательны [3,8], но не подтверждались достаточным количеством доказательных публикаций.

Цель: получение статистически убедительных доказательств или опровержений гипотезы об эффективности применения препарата кортексин у детей с острой церебральной недостаточностью в периоде новорожденности и в раннем возрасте.

Материал и методы

Все исследования выполнялись проспективно, в

условиях двойного слепого метода под контролем плацебо. Кортексин вводили из расчета 0,5 мг/кг (12 мг/м^2) в мышцу. В качестве плацебо в мышцу вводили равное по объему количество изотонического раствора натрия хлорида. Рандомизация достигалась случайной выборкой групп методом конвертов. Формирование групп проводили после получения результатов. Критерии исключения: смерть больных в пределах 48 часов с момента начала применения препарата или на этапах исследования; некритическая исходная тяжесть состояния менее 8 баллов по шкале SOFA, величина оригинального [6] «критерия выбора тактических решений» (КТР) менее 4,2. Основным признаком выделения в группы считали ведущий синдром критического состояния, в данном случае – острую церебральную недостаточность. Оцениваемые конечные результаты: время нахождения на ИВЛ, длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии для выживших новорожденных и количество летальных исходов.

Результаты и обсуждение

Для выявления адаптирующего влияния кортексина на стресс транспортировки всем эвакуированным на ИВЛ новорожденным вводили за 30 минут до эвакуации кортексин (97 больных) или плацебо (122 больных). Однократное введение кортексина перед транспортировкой не влияло на выживаемость эвакуированных детей, но у выживших новорожденных значимо сокращало время ИВЛ ($p < 0,02$) и, соответственно, пребывания в отделении реанимации и ин-

тенсивной терапии ($P<0,001$), что связано с **практически универсальной встречаемостью церебральной недостаточности** при любой патологии неонатального периода.

Разумеется, летальность эвакуированных больных нелогично объяснять преимущественным влиянием вредных факторов транспортировки [9]. Вместе с тем, повышение упорядоченности сердечного ритма в виде снижения стандартного отклонения при вычислении среднего арифметического значения длительности кардиоинтервалов R-R при записи ЭКГ признается достаточным признаком стрессогенного воздействия [5,13]. В уже описанных группах выполнена запись 100 кардиоинтервалов сразу после транспортировки (этап 1) и через 6 часов (этап 2) с последующим сравнением разницы величин стандартных отклонений среднего (в миллисекундах) на этапах по критерию Уилкоксона (табл. 1). Стандартное отклонение в вариационных рядах кардиоинтервалов на 2 этапе значимо повысилось у детей, получивших перед эвакуацией кортексин, в группе «плацебо» сохранялся монотонный сердечный ритм. Таким образом, можно предположить, что даже однократное введение кортексина снижает адренергические влияния на сердечный ритм.

Таблица 1. Стандартные отклонения (мс) при записи 100 кардиоинтервалов у эвакуированных детей в динамике за 6 часов, $M\pm\sigma$

Тесты	Новорожденные (N=219)	
	Кортексин (n=97)	Плацебо (n=122)
Этап 1	10,63±2,181	10,83±1,849
Этап 2	20,36±7,98	10,86±1,884
p	<0,02	>0,05

В группе «плацебо» 4 больных исключены из дальнейшей разработки (умерли до 48 часов после транспортировки). Остальные 215 человек разделены на 2 группы: 1-я – 101 больной, которому проведен курс лечения кортексином 7 инъекций; 2-я – 114 больных, которым продолжено введение плацебо. При таком распределении выявлена разница в летальности (табл. 2).

Стресс-лимитирующий эффект кортексина при тяжелой черепно-мозговой травме, как причине церебральной недостаточности, исследовали при лечении детей в возрасте 0–3 года, поскольку в раннем неонатальном периоде этиология внутричерепных кровоизлияний или комбинирована или вероятна. Критерием тяжести служила необходимость замещения функции дыхания и оценка уровня сознания ниже 45 баллов по шкале А.Р. Шахновича [9]. В условиях двойного слепого метода выделены группы: основная (кортексин) и контрольная (плацебо). Остальные компоненты лечения иден-

тичны. Определяли концентрацию кортизола в плазме на этапах: 1 – исходный, 2 – через 24 часа после первого введения кортексина (плацебо), 3 – через 24 часа после второго введения кортексина (плацебо) (табл. 3).

Таблица 2. Показатель летальности в сравниваемых группах

Группа	Выжи- ли	Умер- ли	Леталь- ность, %
1-я, n=101	91	10	9,9
2-я, n=114	97	17	14,9
Всего, n=215	188	27	12,6

Таблица 3. Динамика содержания кортизола в плазме у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой, $M\pm\sigma$

Этапы	Кортизол в плазме, нмоль/л	
	кортексин, n=10	плацебо (n=15)
1-й	464±104,1	409,3±102,8
2-й	235,1±63,4 ^{аб}	428,4±122
3-й	206,3±49,5 ^{аб}	301,3±57,8 ^а

Примечание: а - существенное различие с этапом 1 данной группы ($p<0,05$); б - существенное различие с аналогичным этапом группы «плацебо» ($p<0,05$). Критерий Ньюмена – Кейлса.

Из таблицы 3 следует, что кортексин сокращал адренергическую стадию травматического стресса. Выживаемость в группах не различалась: из пролеченных с применением кортексина умерли 3, в группе «плацебо» - 6 ($p<0,05$).

О состоянии углеводного обмена в структурах головного мозга судили на основании индекса «глюкоза в ликворе / гликемия», определяемом при спинномозговых пункциях [2,7,10]. Исследование выполнялось в случайной выборке из 87 детей в возрасте 0–3 года с менингоэнцефалитами нетравматического генеза. Этапы исследования: 1-й – исходный; 2-й – через 24 часа лечения; 3-й – через 72 часа лечения. В 1-ю группу вошли 52 больных, получавших кортексин с первого дня лечения; 2-я – контрольная (кортексин не применяли). По остальным параметрам программы лечения в обеих группах идентичны. Результаты исследования приведены в таблице 4.

Данные таблицы иллюстрируют быстрое восстановление соотношения концентраций глюкозы в ликворе и капиллярной крови до нормального на фоне применения кортексина. Конечный результат лечения в данном исследовании отличался от результата применения кортексина при черепно-мозговой травме. В 1-й группе умерли 7 человек (13,5%), во 2-й – 13 (37,1%). Различие статистически достоверно ($\chi^2 = 5,357$; $p<0,05$).

Таблица 4. Динамика индекса «глюкоза в ликворе / гликемия» у детей с менингоэнцефалитами ($M \pm \sigma$)

Этап	Индекс «глюкоза в ликворе / гликемия»	
	Кортексин, n=52	Ронтроль, n=35
1-й	0,48±0,097	0,50±0,11
2-й	0,76±0,093 ^{аб}	0,56±0,098 ^{аб}
3-й	0,81±0,12 ^{аб}	0,63±0,11 ^{аб}

Примечание: а - существенное различие с этапом 1 данной группы ($p < 0,05$); б - существенное различие с аналогичным этапом контрольной группы ($p < 0,05$). Критерий Ньюмена-Кейлса.

Таким образом, выявлена связь между углеводным обменом в головном мозге и исходом воспалительных заболеваний центральной нервной системы у детей.

Исследование азотистого баланса определением стандартного клиренса мочевины по методике Вельтищева Ю.Е., проведено у 25 человек в возрасте от 0 до 3 лет с исходной оценкой уровня сознания 45 и менее баллов по А.Р.Шахновичу. Группа сравнения – 15 человек. К 20 дню лечения у 10 из них отмечен благоприятный исход (восстановление сознания), у 5 сохранилось апаллическое состояние. Стандартный клиренс мочевины определяли на 3-и сутки с момента травмы и через 7 суток после первого определения. У больных с последующим благоприятным исходом стандартный клиренс мочевины незначительно снизился в течение 7 суток с $59,14 \pm 6,163$ до $55,79 \pm 5,309$ мл/мин ($M \pm \sigma$), а у больных с последующим неблагоприятным исходом существенно вырос от $58,6 \pm 4,037$ до $91,6 \pm 9,839$ мл/мин ($p < 0,05$). 10 больных получали кортексин 0,5 мг/кг (12 мг/м^2) в сутки 7 дней, в апаллическом состоянии к 20 дню оставалось двое. При исходных оценках, сопоставимых со значениями в группе сравнения, к седьмым суткам с момента первого определения клиренс мочевины у больных, получавших кортексин, составил $55,45 \pm 7,853$ мл/мин ($p < 0,001$). Число больных в апаллическом состоянии к 20 дню лечения в обеих группах различалось статистически недостоверно. Таким образом, обнаружена связь пролонгированного белкового катаболизма с длительностью посттравматического апаллического состояния у детей, причем кортексин оказал анаболический эффект. Влияния препарата на темп выхода больных из апаллического состояния выявить не удалось из-за недостаточного числа наблюдений.

Выводы:

1. Кортексин оказывает стресс-лимитирующий эффект при лечении детей раннего возраста с острой церебральной недостаточностью.

2. При острой церебральной недостаточности у новорожденных и детей раннего возраста Кортексин демпфирует патофизиологические реакции, активируемые симпатической системой, что доказывается снижением под его влиянием напряженности сердечного ритма у новорожденных, мобилизации эндо-

генного кортизола и выражается в нормализации потребления глюкозы тканями головного мозга.

3. При заболеваниях, проявляющихся генерализованным поражением головного мозга воспалительного и реперфузионного характера (поражения центральной нервной системы в периоде новорожденности, нейроинфекции) Кортексин улучшает конечный результат лечения. При заболеваниях, начинающихся с локального повреждения головного мозга, влияние Кортексина на конечный результат неочевидно и требует исследования в больших группах.

Проведенное исследование позволяет обозначить круг перспективных направлений изучения Кортексина, как средства, применяемого в интенсивной терапии критических состояний: изучение влияния Кортексина на азотистый баланс, углеводный обмен, основной обмен, конечный результат лечения.

Литература

1. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Буркова А.С. Основные причины и пути преодоления полипрагмазии при критических состояниях у новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2001; 6: 12–15.
2. Вельтищев Ю.Е. Водно-солевой обмен ребенка. М Медицина 1967; 325.
3. Грузман А.Б., Хапий Х.Х. Углеводный обмен в головном мозге при коматозных состояниях. Механизмы глюконеогенеза. Анест и реаниматол 1991; 3: 17–21.
4. Гусейнов Т.Ю. Углеводный обмен мозга в условиях гипоксии. Анест и реаниматол 1991; 3: 14–17.
5. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца. Челябинск 1998; 244.
6. Кохно В.Н., Шмаков А.Н., Левин О.Б. и др. Критерии тактического решения у новорожденных в критическом состоянии. Анест и реаниматол 2005; 1: 44–46.
7. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. СПб.: Наука 1998; 310.
8. Шмаков А.Н., Салов П.И. Факторы риска транспортировки грудных детей на ИВЛ. Педиатрическая анестезиология, реанимация и интенсивная терапия. Материалы Рос. конгресса. М 2001; 239–240.
9. Шмаков А.Н., Юданов А.В., Яковлев Е.А. и др. Анализ качества неотложной медицинской помощи детям в Новосибирской области. Сиб консилиум 2004; 11: 50–53.
10. Шмаков А.Н., Кохно В.Н., Валеева В.А. и др. Эффективность Кортексина при лечении грудных детей с внутричерепными кровоизлияниями. Актуальные вопросы обезболивания и интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы: Материалы Всерос. конф. Новокузнецк 2003; 94–96.
11. Шахнович А.Р., Томас Д.Г., Дубова С.Б. К оценке

- коматозных состояний. Журн невропатол и психиатр 1986; 6: 873–879.
12. Glantz S.A. Primer of Biostatistics. NY: McGraw-Hill Inc. 1994; 459.
13. Laborit H. Bases physiobiologiques et principes generaux reanimation. Paris: Masson, 1958; 272.
14. Schwartz P.J., Garson A., Paul T. et al. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. Europ Heart J 2002; 23: 1329–1344.
-

Контакт: Предствительство компании
ROS FARM TUR в Узбекистане.
Ташкент, ул. З.Кобилова, 19
тел.: +99871-241-6257, 241-6259
E-mail: vladislav_gor@rosfarmtur.uz
www.rosfarmtur.ru

**ЎТКИР ЦЕРЕБРАЛ ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЎЛГАН
БОЛАЛАРДА КОРТЕКСИННИ ИЗЧИЛ ДАВОНИНГ
КОМПОНЕНТИ СИФАТИДА ҚЎЛЛАШ**

А.Н.Шмаков, Д.И.Галиуллина, С.В.Данченко
Новосибирск давлат тиббиёт университети,
Новосибирск вилоят клиник шифохонаси

Маколада ўткир церебрал етишмовчилиги бўлган 0-3 ёшдаги болаларда Кортексин дори моддасини қўллаш натижалари келтирилган. Ўтказилган кенг қамровли тадқиқотлар Кортексиннинг стрессни чегараловчи таъсирини ҳамда унинг юрак уриши ритминини қисқартириши, эндоген кортизолни мобилизациялаши ва бош миё тўқимасининг глюкозани сингдиришини меъёрлашувини тасдиқлади.