

## Применение мексидола у новорожденных детей с синдромом задержки внутриутробного развития при коррекции гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы

Дж.М.Аскерова

Азербайджанский медицинский университет, кафедра неонатологии  
Баку, Азербайджан

Целью исследования была оценка эффективности мексидола при гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. До и после назначения препарата в венозной крови определяли уровень ингибиторов апоптоза. На основании проведенных исследований выявлено, что введение в комплекс лечебных мероприятий препарата мексидол, обладающего широким спектром действия, позитивно влияет на лабораторные данные и, в свою очередь, предупреждает развитие остаточных неврологических расстройств.

**Ключевые слова:** новорожденные, гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы, антиоксидантная защита.

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной (ЦНС) системы чаще встречается у детей, рожденных с синдромом задержки внутриутробного развития (СЗВР). Лечение новорожденных детей этой группы является одним из наиболее важных направлений современной неонатологии [1, 2, 4].

В последние годы во многих направлениях медицины и в частности в неонатологии широко применяются препараты, положительно влияющие на оптимизацию метаболизма тканей мозга, функциональную активизацию поврежденных структур, предотвращающие церебральные повреждения и особенно усиливающие систему антиоксидантной защиты клеток.

Учитывая это, при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС у новорожденных детей с ЗВР с целью коррекции патологических изменений, выявленных в лабораторных показателях, отражающих повреждение нервных клеток, был использован препарат мексидол.

Мексидол-3-оксипиридина является синтетическим антиоксидантом, состоит из янтарной кислоты, из сукцината и соли эмоксипина. За счет янтарной кислоты, входящей в состав препарата, он активно действует на систему перекисидации липидов, усиливает антиоксидантные системы (супероксиддисмутаза, каталаза и др.) и в результате нейтрализует свободные радикалы [5, 6, 8, 11].

Наряду с антиоксидантными воздействиями препарат обладает еще и антигипоксическими свойствами, а это, в свою очередь, обусловлено непосредственным воздействием сукцината на эндогенную дыхательную цепь и на сукцино-оксидазные кольца цикла Кребса. Последняя составляющая препарата — эмоксипин — вместе с антиоксидантным воздействием, транспортируя сукцинат через клеточные мембраны, оказывает антигипоксический эффект. Воздействуя на дыхательную цепь, мексидол улучшает энергетический обмен нервных клеток в целом [5, 8, 11].

Вместе с перечисленными свойствами мексидол является еще и мембраностабилизатором. Данный препарат, восстанавливая ультраструктуру мембраны нервных клеток, одновременно позитивно воздействует и на физиологические функции клеток. Активизируя ионные каналы и мембранные ферменты и моделируя связь клеток с бензодиазепиновыми, ацетилхолиновыми и ГОМК-эргическими рецепторами, мексидол обеспечивает транспорт нейромедиаторов, передачу синаптических импульсов, улучшая тем самым пластические свойства нервных клеток [7, 11].

Таким образом, мексидол, являясь универсальным препаратом, обладающим широким спектром фармакологических эффектов, может широко использоваться в неонатологической практике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследования были отобраны 72 младенца (37 доношенных и 35 недоношенных), родившихся у матерей с отягощенным течением беременности, с ЗВР и гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. В соответствии с тактикой лечения новорожденные были разбиты на две группы. В 1 группу включены 42 (58,4%) новорожденных (22 доношенных и 20 недоношенных младенцев), которые наряду со стандартным курсом лечения получали мексидол. 2 группа составили 30 (41,6%) новорожденных (15 родившихся в срок и 15 недоношенных), которым применялся лишь стандартный метод лечения. Контрольная группа (здоровые младенцы) состояла из 20 (60,6%) детей, родившихся в срок, и 13 (39,4%) преждевременно родившихся детей.

При проведении данных исследований в качестве ингибиторов апоптоза были использованы маркеры BDNF и VEGF.

BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) — один из видов нейротрофинов, который является регуляторным белком нервной клетки [3, 9]. А васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF — Vascular Endothelial Growth Factor) выполняет функцию индуктора ангиогенеза [10]. Оба маркера, являясь факторами роста, одновременно ингибируют процесс физиологического уничтожения клеток. Эти маркеры были проверены дважды: первый раз — в начале назначения препарата и второй раз — после завершения всего курса лечения.

Препарат вводился в вену в течение 7-10 дней из расчета 0,1-0,2 мл/кг в сутки на растворе 10%-ой глюкозы. Мексидол был назначен в родильном доме наряду с базисной терапией. Данный препарат производится фирмой «Farma-Soft», и при лечении детей побочных явлений со стороны различных органов и систем не наблюдается. Если полученные конечные данные попадали в рамку  $p < 0,05$ , то результат считался достоверным.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После назначения препарата мексидол значительный положительный сдвиг был выявлен не только в клинических и инструментальных, но и в лабораторных показателях (табл. 1). Нужно отметить, что у новорожденных детей, находившихся на стандартном лечении, концентрация нейротрофического фактора в крови, взятой из вены пуповины, составляла  $4,72 \pm 0,29$  нг/мл, а в конце раннего неонатального периода в составе венозной крови концентрация его составила  $3,60 \pm 0,22$  нг/мл. Как видно из полученных результатов, уровень BDNF уменьшился на 23,7%. У новорожденных, получавших наряду с традиционным лечением мексидол, снижение концентрации данного показателя составило 14,3% (в 1,6 раза меньше). Менее выраженное снижение BDNF связано с его непосредственным ингибирующим воздействием на апоптозный процесс. Препарат мексидол, восстанавливая целостность мембран нервных клеток, одновременно предотвращает возможный апоптозный процесс в нейронах, что и объясняет более высокие концентрации BDNF у новорожденных, получавших данный препарат.

Для оценки эффективности проводимой нами коррекции у новорожденных с ЗВР на-

ТАБЛИЦА 1

Средние показатели в крови апоптозных маркеров в зависимости от применения препарата мексидол

Показатели	Пробы	Статистические параметры	1 группа (n=42)	2 группа (n=30)	3 группа (n=33)
BDNF, нг/мл	Первая проба (4-6 сутки)	M±m	$4,75 \pm 0,27^{***}$	$4,72 \pm 0,29^{***}$	$2,11 \pm 0,041$
		Min-max	(3,9-5,6)	(3,9-5,5)	(1,88-2,35)
	Вторая проба (14-16 сутки)	M±m	$4,07 \pm 0,19^{**0}$	$3,60 \pm 0,22^*$	$3,09 \pm 0,112$
		min-max	(3,1-4,8)	(2,7-4,6)	(2,55-4,3)
VEGF, нг/мл	Первая проба (4-6 сутки)	M±m	$186,1 \pm 3,8^{**}$	$182,2 \pm 3,9^{**}$	$208,5 \pm 3,495$
		Min-max	(151-223)	(150-221)	(186-226)
	Вторая проба (14-16 сутки)	M±m	$220,2 \pm 4,1^0$	$246,7 \pm 4,4^*$	$228,8 \pm 4,348$
		min-max	(181-243)	(203-277)	(200-249)

**Примечания:** статистическая достоверность в подгруппах здоровых детей: \*\*\* —  $p < 0,001$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \* —  $p < 0,05$ ; статистическая достоверность разности результатов основной группы и группы сравнения: <sup>0</sup> —  $p_{2a} < 0,05$ .

ряду с BDNF проводилось также определение васкулоэндотелиального фактора роста.

Анализ результатов проведенных исследований выявил повышение концентрации данного маркера в обеих группах. Однако у младенцев, получающих мексидол, уровень VEGF повышался не так интенсивно, как у новорожденных, находившихся на традиционном лечении (15,3% и 25,4% соответственно), что можно объяснить коррекцией гипоксического состояния на фоне применения этого препарата. Оказывая антиоксидантный, антигипоксический эффект на клетки организма, в том числе эндотелиоциты, мексидол в кратчайшие сроки устраняет кислородное голодание, и, таким образом, отпадает необходимость значительного повышения VEGF. Напротив, в группе сравнения для предотвращения последствий, возникающих вследствие гипоксически-ишемического поражения мозга происходит компенсаторная активация ангиогенеза за счет усиленного синтеза VEGF эндотелиальными клетками.

## ВЫВОД

Таким образом, включение мексидола в комплекс лечебных мероприятий у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы является целесообразным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебрального расстройства и поиск методов лекарственной терапии // Росвест-перинатал. и педиатрии/ — 2002. — №1. — С. 6-13.
2. Басаргина Т.В. Диагностика и коррекция метаболических нарушений у новорожденных детей при задержке внутриутробного развития. — М., 2004. — 56 с.
3. Боброва Е.А. Клинико-функциональная характеристика неврологических нарушений и оценка эффективности восстановительного лечения у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением головного мозга на первом году жизни: Автореф. дис ... к.мед.н. — 2007. — 20 с.
4. Бомбардинова Е.П., Яцык Г.В., Степанов А.А. Лечение и реабилитация перинатальных поражений нервной системы у детей первых месяцев жизни // Лечащий врач. — 2005. — №2. — С. 67-70.
5. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горейнова И.И. Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии // Мат. научно-практ. конф. по неврологии. — М., 2000. — С. 18-25.
6. Горенкова Н.А., Назаренко И.В., Смирнов Л.Д. и др. Влияние мексидола на процессы восстановления функций ЦНС после 12-минутной остановки сердца // Труды нац. научно-практ. конф. с международным участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». — Смоленск, 2001. — С. 210-212.
7. Крыжановский Г.Н. Пластичность в патологии нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова-2001 - №2 -с.4-7.
8. Левитина Е.В. Влияние мексидола на клинико-биохимические проявления перинатальной гипоксии у новорожденных детей // Эксперим. и клин. фармакология. — 2001. — Т.64, №5. — С. 34-36.
9. Марченко В.И. Нейротрофические факторы: характеристика и предполагаемые области медицинского применения // Иммунология. — 2005. — №6. — С. 338-341.
10. Парфенов Е.В., Ткачук В.А. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы, перспективы // Кардиологический вестник. — 2007. — Т.02, №2.
11. Четет И.В., Четет О.Ю., Кузин В.Б. Реакции свободно-радикального окисления, их участие в патогенезе некоторых заболеваний и возможности ингибирования производными 3-оксипиридина // НМЖ. — 2006. — №7. — С. 93-99.

*Дж.М.Аскерова. Застосування мексидолу у новонароджених дітей із синдромом затримки внутрішньотробного розвитку при корекції гіпоксично-ішемічних уражень центральної нервової системи. Баку, Азербайджан.*

**Ключові слова:** новонароджені, гіпоксично-ішемічні ураження центральної нервової системи, антигіпоксичний захист.

Метою дослідження була оцінка ефективності мексидолу при гіпоксично-ішемічних ураженнях центральної нервової системи у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку. До та після призначення препарату у венозній крові визначали рівень інгібіторів апоптозу. На підставі проведених досліджень виявлено, що введення у комплекс лікувальних заходів препарату мексидол, який володіє широким спектром дій, позитивно впливає на лабораторні дані і, у свою чергу, попереджає розвиток остаточних неврологічних розладів.

*Dj.M.Askerova. Application of mexidol in newborn infants with the syndrome of intrauterine growth retardation in the correction neonatal hypoxic ischemic lesions of the central nervous system. Baku, Azerbaijan.*

**Key words:** newborns, hypoxic-ischemic injury of central nervous system, antioxidant defence.

The aim of this work to estimate the effectiveness of mexidol hypoxic-ischemic injury of central nervous system in infants with delayed intrauterine growth. Apoptosis inhibitors were determined in peripheral blood before and after mexidol therapy. Our results confirmed that implementation of mexidol into complex therapy makes positive changes on laboratory results which can prevent from future neurological disturbances.

Надійшла до редакції 03.03.2011 р.