

КОРТЕКСИН КАК КОМПОНЕНТ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А. Н. Шмаков, Д. И. Галиуллина, С. В. Данченко

Новосибирский государственный медицинский университет

В ходе проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований авторы доказали, что применение кортексина при острой церебральной недостаточности у детей в возрасте от 0 до 3 лет является стресс-лимитирующим мероприятием, приводящим к снижению монотонности сердечного ритма, снижению уровня эндогенного кортизола, нормализации метаболизма азота и глюкозы. У больных менингоэнцефалитами и у новорожденных применение кортексина ассоциировалось с повышением выживаемости.

Совершенствование программ интенсивной терапии критических состояний у детей, направленное на максимальную унификацию протоколов лечения, является основным направлением нашей работы с 1995 года [11]. Существенным компонентом данного способа оптимизации интенсивной терапии мы считаем исследования 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 [12]. Под термином «эффективность» мы понимаем положительное влияние на конечный прямой результат лечения (или существенного этапа лечения), значимое статистически [1]. В 2001–2005 годах мы изучали возможности 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) являются привлекательными [6, 9], но не подтверждены достаточным количеством доказательных исследований.

Цель исследования: 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все исследования выполнялись проспективно в условиях двойного слепого метода под контролем плацебо. Кортексин вводили из расчета 0,5 мг/кг (12 мг/м²) в мышцу. В качестве плацебо вводили в мышцу рав-

ное 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 ч с момента начала применения препарата или на этапах исследования; некритическая исходная тяжесть состояния: менее 8 баллов по шкале SOFA, величина оригинального [5] «критерия выбора тактических решений» 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 искусственной вентиляции легких (ИВЛ), длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии для выживших новорожденных и количество летальных исходов.

Для выявления адаптирующего влияния кортексина на стресс транспортировки всем эвакуированным на ИВЛ новорожденным вводили за 30 мин до эвакуации кортексин (97 больных) или плацебо (122 больных). В группах выполнена запись 100 кардиоинтервалов сразу после транспортировки (этап 1) и через 6 ч (этап 2) с последующим сравнением разницы величин стандартных отклонений среднего (в миллисекундах) на этапах по критерию Уилкоксона. В группе с плацебо 4 больных исключены из дальнейшей разработки (умерли до 48 ч после транспортировки). Оставшиеся 215 больных распределены в 2 группы: I — больные, которым проведен курс лечения кортексином — 7 инъекций (101 человек); II — больные, которым должно введение плацебо (114 человек).

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 вероятностна. Критерием тяжести служила необходимость замещения функции дыхания и оценка уровня сознания ниже 45 баллов по шкале А.Р. Шахновича [8]. В условиях двойного слепого метода выделены группы: основная (кортексин) и контрольная (плацебо). Остальные компоненты лечения были идентичными. Набор групп проводили до 10 больных в основной группе. Определяли концентрации кортизола в плазме на этапе 1 — исходный, 2 — через 24 ч после первого введения кортексина или плацебо, 3 — через 24 ч после второго введения кортексина или плацебо.

О состоянии углеводного обмена в структурах головного мозга судили на основании индекса «глюкоза в ликворе/гликемия», определяемом при спинномозговых пункциях [3, 4, 13]. Данное исследование выполнялось в случайной выборке из 87 детей в возрасте 0–3 года с менингоэнцефалитами нетравматического генеза. Этапы исследования: 1 — исходный, 2 — через 24 ч лечения, 3 — через 72 ч лечения. В группу I вошло 52 больных, получавших кортексин с первого дня лечения; в группе II (контрольной) кортексин не применяли. По остальным параметрам программы лечения в обеих группах были идентичными.

Исследование азотистого баланса определением стандартного клиренса мочевины по методике Ю.Е. Вельтищева [2] проведено у 25 человек в возрасте от 0 до 3 лет с исходной оценкой уровня сознания 45 и менее баллов по А.Р. Шахновичу [2]. Группа сравнения — 15 человек. Стандартный клиренс мочевины определяли на 3 сут с момента травмы и через 7 сут после первого определения. 10 больных получали кортексин 0,5 мг/кг (12 мг/м²) в сут в течение 7 дней

Для статистической обработки результатов использовали критерии Уилкоксона, Стьюдента, Мак-Нимара, Ньюмена-Кейлса, χ^2 , Фишера, Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Однократное введение кортексина перед транспортировкой не влияло на выживаемость эвакуированных детей, но у выживших новорожденных значительно сокращало время ИВЛ ($p < 0,02$) и, соответственно, пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии ($p < 0,001$, критерий Стьюдента), что связано с практически универсальной встречаемостью церебральной недостаточности при любой патологии неонатального периода.

Разумеется, летальность эвакуированных больных нелогично было бы объяснять преимущественным влиянием вредных факторов транспортировки [10]. 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 [7, 14]. Результаты представлены в табл. 1. Как видно, стандартное отклонение в вариационных рядах кардиоинтервалов на 2 этапе значительно повысилось у детей, получивших перед эвакуацией кортексин, в группе с плацебо сохранялся монотонный сердечный ритм. Таким образом, можно было предположить, что даже однократное введение кортексина снижает адренергические влияния на сердечный ритм.

Разница в летальности между группами приведена в табл. 2. Различие между первой группой и совокупностью статистически недостоверно; количество умерших в группе с плацебо значительно выше числа умерших в совокупности ($p < 0,001$, критерий Мак-Нимара).

Динамика содержания кортизола в плазме у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой представлена в табл. 3. Как видно из табл. 3, кортексин сокращал адренергическую стадию травматического стресса. Выживаемость в группах не отличалась: из пролеченных с применением кортексина умерло 3 больных, в группе с плацебо — 6 ($p < 0,5$, точный критерий Фишера).

Результаты исследования динамики индекса «глюкоза в ликворе/гликемия» у детей с менингоэнцефалитами приведены в табл. 4. Данные табл. 4 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 группе I умерло 7 человек (13,5%), в группе II — 13 (37,1%). Различие статистически достоверно ($\chi^2 = 5,357$, $p < 0,05$). Следовательно, выявлена связь между углеводным обменом в головном мозге

Табл. 1. Стандартные отклонения (в миллисекундах) при записи 100 кардиоинтервалов у эвакуированных детей в динамике за 6 ч ($M \pm \sigma$)

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
W	-195	10
P	< 0,02	> 0,05

Табл. 2. Распределение количества умерших новорожденных

Группы	Выжило	Умерло	Летальность
I (n = 101)	91	10	9,9%
II (n = 114)	97	17	14,9%
Всего (n = 215)	188	27	12,6%

и исходом воспалительных заболеваний центральной нервной системы у детей.

При исследовании азотистого баланса в группе сравнения из 15 человек к 20 дню лечения у 10 пациентов отмечен благоприятный исход (восстановление сознания), у 5 — сохранялось апаллическое состояние. У больных с последующим благоприятным исходом стандартный клиренс мочевины незначительно снизился в течение 7 сут 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 с $58,6 \pm 4,037$ до $91,6 \pm 9,839$ мл/мин ($p < 0,05$, критерий Уилкоксона). Из 10 больных, получавших кортексин, в апаллическом состоянии к 20 дню осталось двое. При исходных оценках, сопоставимых со значениями в группе сравнения, к 7 сут с момента первого определения клиренс мочевины у больных, получавших кортексин, составил $55,45 \pm 7,853$ мл/мин; различие — значимое ($p < 0,001$, критерий Манна-Уитни). Количество больных в апаллическом состоянии к 20 дню лечения в обеих группах различалось статистически недостоверно. Следовательно, обнаружена связь пролонгированного белкового катаболизма с длительностью посттравматического апаллического состояния у детей, причем кортексин проявил анаболический эффект. Влияние кортексина на темп выхода больных из апаллического состояния выявить не удалось, поскольку низкая чувствительность критерия (0,109) отражала недостаточное число наблюдений. Для обеспечения чувствительности $\chi^2 0,8$ потребовалось бы 353 наблюдения.

Табл. 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	$464 \pm 104,1$	$409,3 \pm 102,8$
2	$235,1 \pm 63,4^* \wedge$	$428,4 \pm 122$
3	$206,3 \pm 49,5^* \wedge$	$301,3 \pm 57,8^*$

* — Существенное различие с этапом 1 данной группы ($p < 0,05$);
 \wedge — существенное различие с аналогичным этапом группы с плацебо ($p < 0,05$);
 критерий Ньюмена-Кейлса

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

Этапы	Индекс «глюкоза в ликворе/гликемия» (у.е.)	
	Кортексин (n = 52)	Контроль (n = 35)
1	$0,48 \pm 0,097$	$0,50 \pm 0,11$
2	$0,76 \pm 0,093^* \wedge$	$0,56 \pm 0,098^* \wedge$
3	$0,81 \pm 0,12^* \wedge$	$0,63 \pm 0,11^* \wedge$

* — Существенное различие с этапом 1 данной группы ($p < 0,05$);
 \wedge — существенное различие с аналогичным этапом контрольной группы ($p < 0,05$);
 критерий Ньюмена-Кейлса

ВЫВОДЫ

1. Кортексин является эффективным стресс-лимитирующим препаратом 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 и мобилизацией эндогенного 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.
4. Проведенное нами 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 педиат. — 2001. — №6. — С. 12–15.
2. Вельтишева Ю.Е. Водно-солевой обмен ребенка. — М.: Медицина, 1967. — 325 с.
3. Грузман А.Б., Халий Х.Х. Углеводный обмен в головном мозге при коматозных состояниях. Механизмы глюконогенеза // Анестезиол. и реаниматол. — 1991. — №3. — С. 17–21.
4. Гусейнов Т.Ю. Углеводный обмен мозга в условиях гипоксии // Анестезиол. и реаниматол. — 1991. — №3. — С. 14–17.
5. Кохно В.Н., Шмаков А.Н., Левин О.Б. Критерии тактического решения у новорожденных в критическом состоянии // Анестезиол. и реаниматол. — 2005. — №1. — С. 44–46.
6. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. — СПб: Наука, 1998. — 310 с.
7. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца. — Челябинск, 1998. — 244 с.
8. Шахнович А.Р., Томас Д.Г., Дубова С.Б. К оценке коматозных состояний // Журн. невропатол. и психиат. — 1986. — №6. — С. 873–879.
9. Шмаков А.Н., Кохно В.Н., Валеева В.А. и др. Эффективность кортексина при лечении грудных детей с внутричерепными кровоизлияниями // Актуальные вопросы обезболевания и интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы: Материалы Всероссийской конференции. — Новокузнецк, 2003. — С. 94–96.
10. Шмаков А.Н., Салов П.И. Факторы риска транспортировки грудных детей на ИВЛ // Педиатрическая анестезиология, реанимация и интенсивная терапия: Материалы Российского конгресса. — М., 2001. — С. 239–240.
11. Шмаков А.Н., Юданов А.В., Яковлев Е.А. и др. Анализ качества неотложной медицинской помощи детям в Новосибирской области // Сибирский консилиум. — 2004. — №11. — С. 50–53.
12. Glantz S. A. Primer of Biostatistics. — New York: McGraw-Hill, Inc., 1994. — 459 ps.
13. Laborit H. Bases Physiobiologiques et Principes Generaux Reanimation. — Paris: Masson, 1958. — 272 ps.
14. Schwartz P.J., Garson A., Paul T. et al. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram // Eur. Heart J. — 2002. — Vol. 23. — P. 1329–1344.