

ISSN 1682-0363

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Приложение 2

2008

Влияние кортексина на динамику неврологических и нейроиммунологических изменений у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС

Правдухина Г.П., Скоромец А.П., Голочалова С.А.

Influence of cortexin on dynamics of neurological and neuroimmunological changes in children with prenatal hypoxic-ischemic central nervous system affliction

Pravdukhina G.P., Skoromets A.P., Golochalova S.A.

*Медицинская академия последипломного образования, г. Санкт-Петербург
Городской перинатальный центр, г. Омск*

© Правдухина Г.П., Скоромец А.П., Голочалова С.А.

Введение

Перспективное наблюдение за детьми, перенесшими в перинатальном периоде гипоксическое воздействие, свидетельствует об особой чувствительности к гипоксии развивающейся ткани мозга. Первоначально перинатальная гипоксия вызывает перераспределение кровотока между органами, гипоксемию и гиперкапнию, которые приводят к нарушению ауторегуляции [5, 6]. В ишемизированной ткани развивается целый каскад биохимических и иммунологических нарушений. Особую роль играют возбуждающие дикарбоновые аминокислоты (глутамат, аспартат), а также опосредуемое через них воздействие на соответствующие рецепторы, главным образом NMDA-типа. Избыточная активация этого типа глутаматных рецепторов приводит к повышенному входу в нервную клетку ионов Ca^{2+} . Накопление кальция внутри клетки опосредует образование экзаноидов и свободных радикалов. Глутамат-кальциевая эксайтотоксичность запускает каскад механизмов, приводящих в конечном счете к гибели нейронов [6, 4]. При повреждении глутаматных рецепторов происходит увеличение выработки аутоантител, которые в норме в небольшом количестве вырабатываются В-лимфоцитами и относятся к классу IgG. Роль глутамат-кальциевого каскада как основного повреждающего механизма при ишемии дает основание к поиску биомаркеров ишемии. Особый интерес представляет изучение динамики уровня аутоантител к рецепторам NMDA-типа, повышение которого являет-

ся показателем целостности гематоэнцефалического барьера и ишемизации нервной ткани [1, 2].

В настоящее время сохраняется актуальность поисков наиболее эффективных методов защиты ишемизированного мозга с позиций доказательной медицины. Опубликованы результаты мультицентрового проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности применения кортексина в остром периоде ишемического инсульта у пациентов старше 50 лет [3].

Кортексин — пептидный корковый биорегулятор, который обладает тканеспецифическим действием, уменьшает эндотелиальное повреждение ткани в остром периоде ишемии, снижает аутоиммунную агрессию на нейроны, способствует восстановлению целостности ГЭБ, предотвращает апоптоз, обладает регуляторным действием, запускает неспецифические центральные механизмы саногенеза.

В детской практике кортексин применяется с 1990-х гг. при различных заболеваниях ЦНС, в том числе при перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Цель исследования — в ходе проспективного сравнительного исследования с элементами рандомизации и когортности оценить клиническую эффективность коркового пептидного биорегулятора кортексина у детей в остром периоде перинатальной ишемии; определить влияние кортексина на динамику аутоантител к рецепторам NMDA-типа у детей с перинатальной ишемией;

оценить корреляционную зависимость динамики неврологического статуса и уровня аутоантител к рецепторам NMDA-типа у детей с перинатальной ишемией.

В ходе исследования впервые определялся уровень аутоантител к структурным компонентам GluR1- и NR2A-NMDA-рецепторам у детей раннего возраста с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

Материал и методы

В исследование было включено 107 детей в возрасте от 3 дней до 1 мес с церебральной ишемией II—III степени.

Основная группа — 57 детей, в комплексное лечение которых был включен препарат «Кортексин». Группа сравнения — 50 детей, получавшие стандартную терапию. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, неврологической симптоматике.

Кортексин применялся у детей с 3-дневного возраста по рекомендуемой схеме 0,5 мг/кг массы тела в сутки внутримышечно 10-дневным курсом. Безопасность использования препарата, многократно доказанная в других исследованиях, постоянно контролировалась. Побочных эффектов от введения препарата не наблюдалось.

Уровень аутоантител к структурным компонентам GluR1- и NR2A-NMDA-рецепторам в сыворотке крови определялся методом ИФА (методика лаборатории Дамбиновой, Институт мозга человека РАН, г. Санкт-Петербург).

Оценка неврологического статуса всем детям, включенным в исследование, проводилась до лечения и через 5—7 дней после лечения по количественной шкале психомоторного развития Журба, Мастюковой. Оценивались коммуникабельность, голосовые реакции, безусловные рефлексы, мышечный тонус, асимметричный шейно-тонический рефлекс, цепной симметричный рефлекс, сенсорные реакции, состояние черепных нервов, наличие или отсутствие патологических движений (0 баллов — максимальная выраженность функции, 3 балла — минимальная выраженность функции).

Результаты и обсуждение

По суммарной оценке динамики неврологического статуса все пациенты были разделены на три группы: выраженное улучшение, улучшение, незначительное улучшение.

В обеих исследуемых группах прослеживалась положительная динамика неврологической симптоматики (рис. 1), достоверно значимое ($p < 0,05$) в основной группе с динамикой неврологического статуса, расцененной как улучшение.

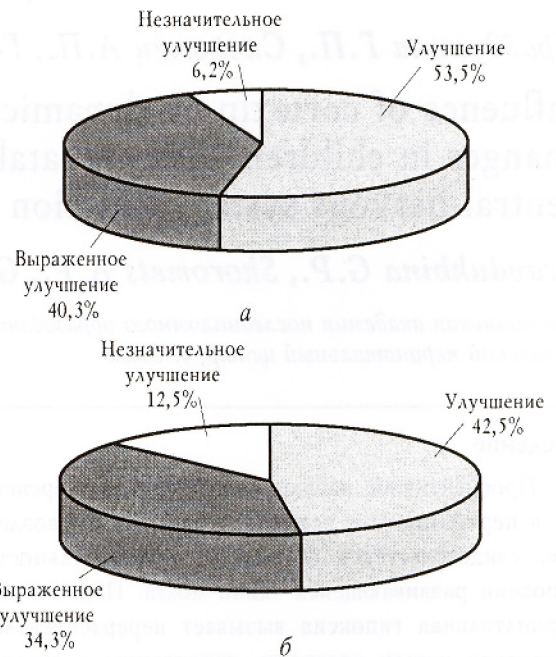


Рис. 1. Динамика неврологического статуса после лечения: а — группа детей, получавших кортексин; б — группа детей, получавших стандартную терапию

Всем детям проводилось нейросонографическое (НСГ) исследование (аппарат «Lodgik») до лечения и через 3 нед после начала терапии. По динамике НСГ-изменений выделено три группы:

- 1) легкий ПВО с исходом до нормы или незначительное расширение межполушарной щели (МПЩ);
- 2) умеренный отек с исходом в расширение МПЩ, субарахноидального пространства, единичные кисты;
- 3) выраженный отек-набухание с исходом в перивентрикулярную, субкортикальную лейкомаляцию, атрофический процесс, вентрикуломегалию.

В обеих исследуемых группах прослеживалась положительная динамика изменений нейросонограммы на фоне терапии (рис. 2). Статистически достоверной разницы между группами не выявлено.

У 60 пациентов (32 из основной группы и 28 из группы сравнения) была исследована сыворотка крови на уровень аутоантител к структурным компонентам GluR1- и NR2A-NMDA-рецепторам до лечения и через 5—7 дней после лечения (рис. 3)



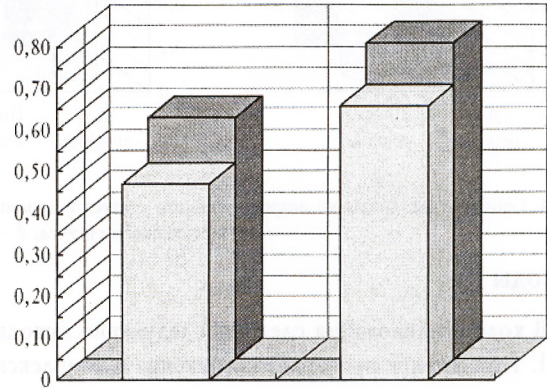
Рис. 2. Сравнительная динамика нейросонографических изменений после лечения: 1 — легкий отек, незначительное расширение САП; 2 — умеренный отек, единичные кисты, умеренное расширение МПЩ, САП; 3 — выраженный отек СКЛ, ПВА, атрофический процесс

В обеих группах отмечалось снижение уровня аутоантител после лечения. В основной группе снижение достоверно ($p < 0,05$).

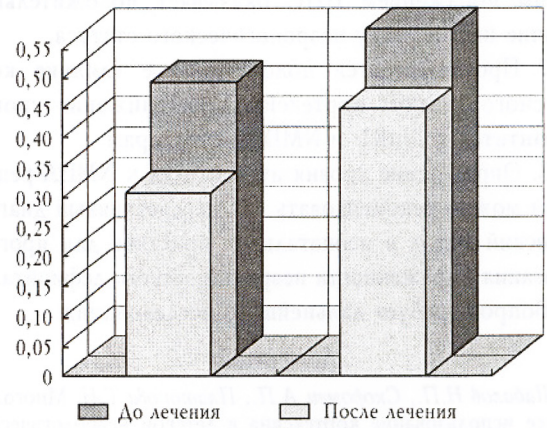
В таблице представлена выборка уровня антител по группам в зависимости от динамики неврологической симптоматики.

При сравнении динамики уровня аутоантител к NR2A-NMDA-рецепторам в сыворотке крови в зависимости от динамики неврологической симптоматики наблюдается тенденция снижения уровня аутоантител после лечения у пациентов обеих групп с динамикой неврологической симптоматики, расцененной как улучшение и выраженное улучшение, достоверно значимое снижение уровня антител в основной группе с улучшением ($p < 0,05$). У пациентов обеих групп с выраженным улучшением зафиксирован более низкий исходный уровень аутоантител к NR2A-NMDA-рецепторам. У пациентов с тяжелой неврологической симптоматикой с незначительным улучшением отмечено повышение уровня аутоантител к NR2A-NMDA-рецеп-

торам после лечения в обеих группах при относительно высоком исходном уровне, у всех пациентов данной подгруппы отмечались выраженные изменения НСГ (отек-набухание, перивентрикулярная и субкортикальная лейкомаляция, атрофический процесс); у 2 пациентов основной группы и у 3 из группы сравнения отмечался судорожный синдром.



а



б

Рис. 3. Динамика уровня аутоантител к NMDA- (а) и GluR1-рецепторам (б) в зависимости от лечения

Уровень антител по группам в зависимости от неврологической симптоматики

Группа по динамике неврологического статуса	Число больных		aAt GluR1 (кортексин), $M \pm \sigma$		Число больных		aAt GluR1 (контроль), $M \pm \sigma$	
	Абс.	%	До лечения	После лечения	Абс.	%	До лечения	После лечения
Выраженное улучшение	19	59,0	0,31 ± 0,09	0,18 ± 0,08	9	34,3	0,28 ± 0,18	0,26 ± 0,13
Улучшение	11	34,3	0,42 ± 0,17	0,18 ± 0,08	15	53,2	0,35 ± 0,19	0,26 ± 0,08
Незначительное улучшение	2	6,2	0,68 ± 0,22	0,71 ± 0,32	4	12,5	0,77 ± 0,37	1,11 ± 0,12
Группа по динамике неврологического статуса	Число больных		aAt NR2A (кортексин), $M \pm \sigma$		Число больных		aAt NR2A (контроль), $M \pm \sigma$	
	Абс.	%	До лечения	После лечения	Абс.	%	До лечения	После лечения
Выраженное улучшение	19	59,0	0,37 ± 0,17	0,29 ± 0,09	9	34,3	0,42 ± 0,22	0,37 ± 0,18
Улучшение	11	34,3	—	0,45 ± 0,18	15	53,2	0,47 ± 0,25	0,32 ± 0,09
Незначительное улучшение	2	6,2	—	0,67 ± 0,22	4	12,5	0,65 ± 0,18	1,21 ± 0,15

Примечание. aAt — аутоантитела.

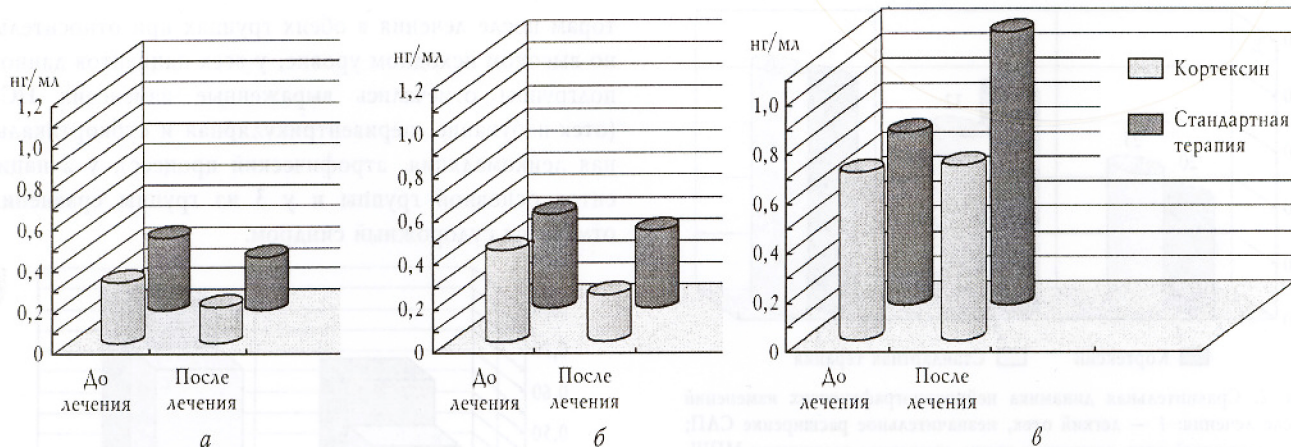


Рис. 4. Соотношение динамики неврологического статуса с динамикой уровня аутоантител к NR2A-NMDA-рецепторам: а — выраженное улучшение неврологического статуса; б — улучшение; в — незначительное улучшение

Выводы

В ходе исследования сделаны следующие выводы:

1. Применение препарата кортексина в комплексном лечении детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС оказывает положительное влияние на динамику неврологического статуса.

2. Прослеживается положительное влияние комплексного лечения кортексином на снижение уровня аутоантител к GluR1- и NMDA-рецепторам.

3. Определение уровня аутоантител к NMDA-рецепторам можно рекомендовать как перспективный диагностический метод в неонатальной практике для прогнозирования выраженности неврологического дефицита.

Вопрос требует дальнейшего исследования.

Литература

1. Шабалов Н.П., Скоромец А.П., Платонова Т.Н. Многолетнее использование кортексина в детской неврологической практике // Terra Medica. 2004. Спецвып. С. 2—4.

2. Скоромец Т.А. Применение кортексина в остром периоде черепно-мозговой травмы // Тез. докл. XI конгр. «Человек и лекарство». М., 2004. С. 342.

3. Скоромец А.А., Скворцова В.И. и др. Кортексин: новые возможности в лечении ишемического инсульта // Сб. науч. статей «Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения». СПб., 2007. С. 7—17.

4. Белоусова Т.В. Комплексная терапия критических состояний у новорожденных с перинатальными повреждениями центральной нервной системы // Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии: Сб. статей. СПб., 2005. С. 10—20.

5. Барашнев Ю.А. Поражение нервной системы при асфиксии // Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001. С. 219—289.

6. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт: Руководство для врачей. Орел, 2006. С.37—51.

7. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: Руководство для врачей. СПб.: Питер, 2000.

8. Gunn A., Edwards A.D. Central nervous system response to injury // Pediatrics and perinatology / Ed. by P.D. Giuchman, M.A. Neumann. Arnold. 1996. P. 443—447.