

# Исследование эффективности Мексифина при перинатальном гипоксическом поражении центральной нервной системы у новорожденных.

Гаджиева А.С.

Научно-исследовательский институт педиатрии имени К. Фараджовой,  
Республика Азербайджан, г. Баку

Гипоксическое поражение головного мозга до сих пор остаётся одной из важных проблем в современной перинатальной неврологии [1]. Имеющиеся серьёзные трудности относительно уточнения диагноза, организации эффективных методов терапии требуют поиска новых оптимальных методов диагностики и лечения [8].

Актуальность проблемы связана с тем, что сегодня не существует специфического лечения гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы [ЦНС]. Основная цель лечения острого периода перинатального повреждения мозга направлена на поддержание витальных функций организма и предотвращение необратимых церебральных нарушений [2,4]

Известно, что своевременное фармакологическое вмешательство в каскад инициированных гипоксией процессов может предотвратить повреждение клеток нервной ткани, ограничить очаг поражения и улучшить неврологический исход [4,8]. Основной целью современной неонатологии является поиск новых и усовершенствование существующих методов лечения, способных защитить клетки головного мозга новорожденных как в первые часы жизни, так и в более поздний период. Этим требованиям отвечает новый российский лекарственный препарат **Мексифин<sup>®</sup>** (Этилметилгидроксипиридина сукцинат) раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл (5% раствор) по 2 мл и 5 мл в ампуле производства НПЦ «Фармзащита» Россия\*.

Преимуществами Мексифина является как его производство из высококачественной российской субстанции, так и то, что **он не содержит стабилизаторов, консервантов и других вспомогательных химических веществ (в отличие от других препаратов-аналогов)**. Другие аналоги для лечения не применялись из-за опасения проявления при терапии побочных эффектов от метабисульфита (бисульфита) натрия (консервант Е 223), который используется при производстве аналогов.

Мексифин (этилметилгидроксипиридина сукцинат) - представитель принципиально нового поколения фармакологических нейтропротекторов с мощным антиоксидантным, антигипоксическим, мембраностабилизирующим, ноотропным,

стресс-протекторным, противосудорожным, адаптогенным действием, который обеспечивает защиту нейронов от разрушения токсическими, инфекционными и другими агентами [7]. Его фармакологические эффекты реализуются на трёх уровнях – нейрональном, сосудистом и метаболическом.

Фармакологические особенности Мексифина заключаются в том, что его антиоксидантное действие состоит в мощном подавлении образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран.

В состав Мексифина входит янтарная кислота – сукцинат - естественный метаболит организма. Сукцинаты активно включаются в большинство обменных процессов в организме и головном мозге. Увеличивая содержание АТФ в клетках, они активируют антиоксидантные системы ферментов и аэробный гликолиз [6]. Антигипоксическое действие Мексифина достигается путем снижения потребности нейронов в кислороде в условиях гипоксии [5].

Нейропротекторное действие Мексифина осуществляется путем повышения устойчивости нервных клеток и организма в целом к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза, в том числе повреждающих факторов при кислородозависимых патологических состояниях, что особенно характерно для перинатальной асфиксии.

Одной из наиболее впечатляющих черт мультифункционального физиологического действия Мексифина является ярко выраженная стрессопротективная активность, позволяющая управляющим нейронам работать максимально адекватно в условиях стресса любого генеза.

Как известно, любой патологический процесс, в том числе и неврологического характера, является источником системного стресса [2]. Элементы родового стресса, усиленные гипоксемией, последствия травмы и механизмы адаптации со стороны всех систем и, прежде всего, сердечно-сосудистой и дыхательной к внеутробной жизни играют огромную роль в патогенезе перинатальной асфиксии [3]. Понятно, что применение Мексифина в терапии этих патологических процессов представляется весьма эффективным [9]. Кроме того, Мексифин повышает эффективность принимаемых лечебных препаратов в комплексной терапии патологии ЦНС [7]. Мексифин не имеет серьезных побочных эффектов и его терапевтический интервал практически не имеет границ [7].

Сочетание клинико-инструментальных и иммунохимических методов исследования является, по данным ряда авторов, наиболее адекватным способом оценки проводимого нейропротекторного лечения [4].

Научные исследования, проведенные в последние годы, продемонстрировали, что определение концентрации белка С-100 в сыворотке крови позволяет адекватно оценить не только нарушение функций гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), но и практически всех основных структурных компонентов нервной ткани и косвенно судить об эффективности проводимой нейропротекторной терапии [3].

Цель исследования состояла в оценке клинико-биохимической эффективности Мексифина при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС у новорожденных различного гестационного возраста.

#### **Материал и методы исследования.**

В период с 10 января по 20 октября 2012 года в НИИ педиатрии имени К. Фараджовой под наблюдением находились **83 новорожденных** детей со сроком гестации от 28 до 40 недель с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. Критериями исключения явились наличие у новорожденных внутриутробной инфекции, врожденных пороков развития, синдрома задержки внутриутробного развития и травматического поражения ЦНС. Во время анализа анамнестических данных было выявлено, что все обследуемые родились при осложненной беременности. В родильном доме все дети, родившиеся в тяжелом состоянии, прошли первичные реанимационные мероприятия, и на 1-3-й день жизни большинство младенцев были переведены в **отделение реанимации и интенсивной терапии НИИ педиатрии.**

В основные группы наблюдения были включены новорожденные в зависимости от гестационного возраста с гипоксическим поражением ЦНС: **1-ая группа** – недоношенные дети с гестационным возрастом 28-36 недель (**n=30**); **2-ая группа** – доношенные дети с гестационным возрастом 38-40 недель (**n=18**).

Эти дети со 2-3-х суток жизни в дополнение к базисной традиционной терапии получали **5% раствор Мексифина®** для в/в и в/м введения. Раствор вводили медленно в/в, растворив в 10 мл 0,9% хлорида натрия в течение 7-10 дней. Средняя суточная доза составила **25 мг/кг.**

Клинико – лабораторная характеристика **3-й** [n=20] и **4-й** [n=15] групп сравнения была аналогична 1-й и 2-й группам, но новорожденные входящие в их состав, получали только базисную- ноотропную и метаболическую терапию (не получали Мексифин®). Все группы сопоставимы по основным характеристикам; факторам риска развития перинатальной патологии, гестационного возраста, антропометрическим параметрам, степени тяжести, клиническим синдромам и проводимой комплексной терапии. Кроме того, все группы практически не отличались друг от друга по характеру патологических

состояний, осложнявших период ранней неонатальной адаптации. Эти условия позволили нам провести достаточно корректное сравнение между группами в зависимости от особенностей проводимого лечения. Тяжесть состояния обследуемых детей была обусловлена сочетанием дыхательной недостаточности (СДР, внутриутробная пневмония и др.) с нарушениями системной гемодинамики. В качестве сопутствующих диагнозов выявлены: конъюгационная гипербилирубинемия, гемолитическая болезнь новорожденных и отечный синдром.

Клиническими критериями оценки эффективности Мексифина являлись сроки восстановления нарушенных витальных функций организма, длительность и степень выраженности неонатальных судорог, сроки пребывания в стационаре, сроки улучшения неврологического статуса, восстановления нарушенного сознания и рефлекторных функций.

В оценке эффективности препарата использовалась методика «профиль угнетения-раздражения»[3].

Унифицированные критерии состояния больных, в том числе неврологического статуса определялись как «значительное улучшение», «улучшение», «незначительное улучшение», «без динамики», «ухудшение».

Всем детям осуществляли динамическое нейросонографическое наблюдение на 1-5-7 сутки жизни, а затем еженедельно. Наряду с клинико-лабораторными исследованиями [клиническое исследование крови, мочи, концентрации глюкозы, общий белок и др.] **проводилось динамическое определение концентрации белка С-100 в сыворотке крови**, взятой из пупочной вены при рождении, а затем из периферических вен на 5-7, 14-15, 28-30 дни жизни. Количественный анализ концентрации белка С-100 в сыворотке крови осуществлялся иммуноферментными методами. При определении содержания белка С-100 использованы реактивы фирмы «Сап Аг» [Швеция].

Статистический анализ выполнялся с помощью t-критерия Стьюдента, U-критерия и функции Фишера.

### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Степень тяжести гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных определялись по шкале Сарнат. Среднетяжелый уровень поражения ЦНС был отмечен у 49 обследованных новорожденных (оценка 14-26 баллов), тяжелый уровень у 34 (27-39 баллов).

При перинатальном поражении ЦНС как в тяжелой, так и среднетяжелой степени выраженности клинические проявления неврологического статуса у детей

основных (1-й, 2-й) и сравнительных групп наблюдения (3-й, 4-й) до лечения существенно не отличались.

Наибольшее количество ante- и интранатальных факторов риска – хронической и/или острой гипоксии, наблюдалось у новорожденных 1-й и 3-й групп: чаще имели место быстрые роды и/или стимуляция родовой деятельности у матерей, обвитие пуповины вокруг шеи плода. У матерей новорожденных 2-й и 4-й групп более часто наблюдались длительный безводный период и абдоминальное родоразрешения. У подавляющего большинства детей имели место сочетание 2-х и более ante- и интранатальных факторов риска.

Все наблюдаемые новорожденные в остром периоде заболевания, в соответствии с тяжестью состояния, получали базисное лечение. С целью оптимизации лечения гипоксического поражения ЦНС в комплексную терапию новорожденных 1-й и 2-й групп был включен препарат Мексифин. Проведена сравнительная оценка клинической эффективности Мексифина и анализ его влияния на иммунохимические показатели крови.

Параллельно наблюдали динамику клинических проявлений в основных группах и группах сравнения. После проведенной терапии **отмечалось улучшение неврологического статуса, особенно выраженное в 1-й и 2-й группах.** У детей с синдромом угнетения отмечали повышение мышечного тонуса, двигательной активности, оживление физиологических рефлексов, быстрые темпы прибавки массы тела и регресс желтухи.

У детей 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й и 4-й группами установлены **улучшение общего состояния и стабилизация витальных функций организма в существенно более ранние сроки.** Так, сроки пребывания в стационаре **уменьшились с 12-14 дней до 8-10 дней, судороги купировались на 2-3 дня раньше.** Динамика неврологического статуса двигательной активности, безусловных рефлексов, мышечного тонуса новорожденных **1-й группы характеризовалась как «значительное улучшение у 66,6% и «улучшение» у 20,0%,** в то время как в группе сравнения (3-я группа) – соответственно у 25,0 и у 45,0%, а у 20,0% новорожденных неврологический статус был оценен как «без динамики».

У детей 2-й группы в неврологическом статусе **«значительное улучшение» отмечалось у 72,4%, «улучшение» - у 22,2%,** в то время как в 4-й группе [группа сравнения] – соответственно у 33,0% и у 46,2% детей; а у 13,2% новорожденных неврологический статус характеризовался как «без динамики».

При динамической нейросонографии установлено, что пери- и интравентрикулярные кровоизлияния I-II степени тяжести регистрировались реже у новорожденных основной

группы (1-й, 2-й), тем не менее, достоверной разницы по частоте их развития при сравнении с контрольной группой не выявлено.

Для более углубленного контроля состояния ГЭБ и нервной ткани, а также для дополнительной оценки тяжести объема гипоксически- ишемического поражения мозга, нами проанализирована динамика изменений сывороточных концентраций белка С-100 с рождения до 1 месяца [табл.].

Из данных таблиц следует, что **под влиянием Мексифина отмечается снижение уровня белка С-100, более выраженное во 2-й группе.** Так, уровень белка С-100 до лечения составлял  $1,24 \pm 0,04$  мкг/л. Под влиянием лечения показатели белка С-100 снизились до  $0,31 \pm 0,02$  мкг/л. Разница между исходным уровнем белка С-100 и его уровнем после лечения оказалась достоверной [ $p < 0,01$ ]. При сравнении показателей 1-й группы с 3-й (контрольной) группой также выявлено достоверное различие [ $p < 0,01$ ] до конца неонатального периода [рисунок].

Полученные данные позволяют предположить, что церебропротекторное действие Мексифина проявляется не только непосредственно во время его введения, но и продолжается даже после его отмены.

**Динамика уровня белка С-100 в крови у наблюдаемых детей. Таблица.**

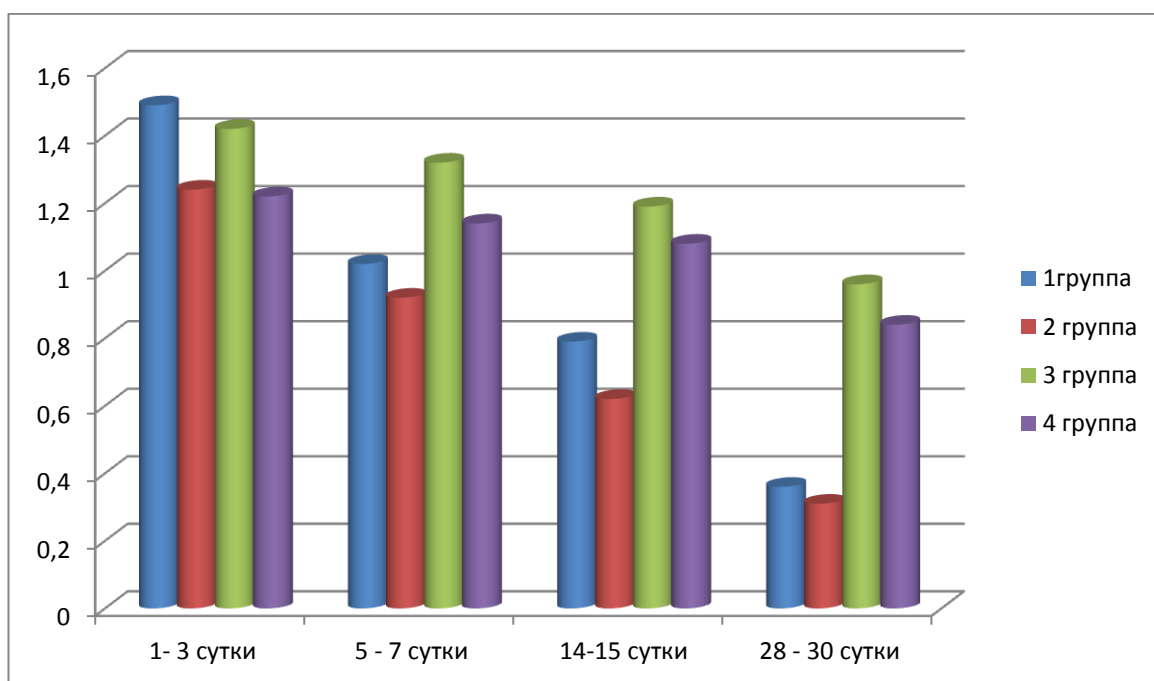
Группа детей	Количество детей	Дни жизни			
		1-3	5-7	14-15	28-30
1	n=30	$1,49 \pm 0,05$ (0,72 – 2,81)	$1,02 \pm 0,04$ (0,59 – 2,01)	$0,79 \pm 0,02^*$ (0,41 – 1,28)	$0,36 \pm 0,02^{**}$ (0,24 – 0,69)
2	n=18	$1,24 \pm 0,04$ (0,82 – 2,14)	$0,92 \pm 0,03$ (0,51 – 1,42)	$0,62 \pm 0,03^*$ (0,34 – 0,89)	$0,31 \pm 0,02^{**}$ (0,20 – 0,52)
3	n=20	$1,42 \pm 0,06$ (0,74 – 2,68)	$1,32 \pm 0,04$ (0,86 – 2,14)	$1,19 \pm 0,04$ (0,81 – 1,82)	$0,96 \pm 0,03$ (0,72 – 1,41)
4	n=15	$1,22 \pm 0,04$ (0,79 – 2,09)	$1,14 \pm 0,04$ (0,74 – 1,82)	$1,08 \pm 0,03$ (0,68 – 1,42)	$0,84 \pm 0,03$ (0,65 – 1,32)

Примечание: р-достоверность различий между 1-й и 3-й, 2-й и 4-й группами; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$

Наряду с этим у новорожденных, получавших Мексифин, как **масса тела так и концентрация гемоглобина в крови достаточно выше**, чем у детей получавших только базисную терапию, что свидетельствует о его метаболическом действии.

Следует отметить, что у части детей 1-й и 2-й групп уже в первые дни жизни при нейросонографии были выявлены интравентрикулярные кровоизлияния (ИВК) и

перивентрикулярное кровоизлияние (ПВК) I степени, тем не менее в обеих группах не зарегистрирован ни один из случаев прогрессирования ИВК/ПВК от 1-й до 2-й и 3-й степени. У детей, **которым введение Мексифина было начато в первые дни жизни, при анализе результатов нейросонографии не выявлено ни одного случая развития перивентрикулярной лейкомаляции. [ПВЛ].** В то же время у новорожденных 3-й групп зарегистрировано, хотя и в значительно меньшем проценте случаев ПВЛ [5,0%]. Эти клинико–инструментальные данные еще раз свидетельствуют о **более высокой терапевтической эффективности Мексифина в случае его раннего [1-2-3 дни жизни] применения после рождения.**



**Рис. Динамика уровня белка С-100 в крови у наблюдаемых детей.**

Дополнительным подтверждением вышеизложенного являются данные, полученные в результате динамического исследования сывороточных концентраций белка С-100. Исходные сывороточные уровни данного нейроспецифического белка у всех обследованных новорожденных до начала терапии Мексифином не имели между собой достоверных различий. Это позволяет предположить, что исходная тяжесть гипоксически-ишемических поражений нервной системы к началу терапии у всех детей была сопоставима. Однако уже к началу 2-й недели и до конца неонатального периода **уровень белка С-100 был ниже у детей, получавших Мексифин в комплексной терапии.** Это еще раз даёт нам основание полагать, что Мексифин обладает антигипоксическим, антиоксидантным, мембраностабилизирующим и нейропротективным свойствами. Необходимо также указать на лечебную надежность

Мексифина: за все время его применения не было отмечено ни одного случая побочных эффектов. Препарат имеет очень низкую токсичность.

Таким образом, **включение Мексифина в комплексное лечение при перинатальных гипоксически-ишемических повреждениях ЦНС у новорожденных детей различного гестационного возраста сопровождается клинико-нейросонографическим и иммунохимическим улучшением состояние таких пациентов.**

#### **Выводы.**

1. Включение Мексифина в комплексную терапию новорожденных с перинатальными гипоксически-ишемическими повреждениями ЦНС сопровождается **более ранней нормализацией неврологического статуса и улучшением общего состояния.**

2. Мексифин оптимизирует функционирование ЦНС, нормализует проницаемость ГЭБ, а также концентрацию белка С-100 у новорожденных.

3. При перинатальных гипоксически-ишемических повреждениях ЦНС у новорожденных различного гестационного возраста в комплексную терапию рекомендуется включение Мексифина<sup>®</sup> раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл в ампулах **в дозе 25 мг/кг/сутки с первых дней жизни в течение 7-10 дней.**

#### **Литература.**

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М. Триада.х.2001, 637с.
2. Володин Н.Н. Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе. Журнал Неврологии и психиатрии. 2001. 101, №7, с4-9
3. Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. Пальчик А.Б., Н.П.Шабалов.- СПб, 2000,218с.
4. Громова О.А. Нейрометаболическая фармакотерапия. Москва, 2000,53с.
5. Дюмаев К.М.,Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. М. 1995, 64 с.
6. Одинак М.М., Вознюк И.А, Янишевский С.А. Ишемия мозга и нейропротекторная терапия. ВМА. СПб. 2002,75с.
7. Жуков В.А., Ельчинская Л. Э.,Леонтьева. Мексифин: Новые возможности в ранней терапии острой цереброваскулярной патологии и инсульта



на догоспитальном этапе. Журнал «Новые Санкт-Петербургские  
врачебные ведомости» 2009, № 3.с.62-67.

8. WirsdJ.W., Duyu A. E., GeroertsS.D. et.al.Arch. Dis. Child. Fetal  
Neonatal.Ed. 2003.vol. №1.p 67-69.

9. Sodium Metabisulphite{kons.E-223}.New Jersej Departament of Health and  
Senior Services.DOT number UN 1799,August-2005.

\*Регистрационное Удостоверение ЛСР-001967/07 от 07.07.2007 г. (Россия),

Регистрационный Сертификат DV № 11-00967 от 20.12.2011 г. Республика Азербайджан.

**Автор:** Гаджиева Аделя Сабир кызы, кандидат медицинских наук, старший  
научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии имени  
К.Фараджовой, Республика Азербайджан, г. Баку, Басти Багирова, 17  
e-mail- [doktor-hajiyeva@box.az](mailto:doktor-hajiyeva@box.az)  
Тел. +994-503699080