



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79541** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61K 31/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2012 12301</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>29.10.2012</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.04.2013</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2013, Бюл.№ 8</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Петрашенко Вікторія Олександрівна (UA), Маркевич Віталій Едуардович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна (UA)</b></p>
---	---

**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ГІПОЕРГОЗУ ТА МІКРОЕЛЕМЕНТОЗУ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ПЕРИНАТАЛЬНИМ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ**

**(57) Реферат:**

Спосіб корекції гіпоергозу та мікроелементозу у недоношених новонароджених із перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи включає застосування комплексної терапії у складі з антигіпоксантами, антиоксидантами та фізіотерапевтичним лікуванням та призначення у ранньому відновному періоді хвороби нейрометаболічний препарат "Кортексин".

**UA 79541 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до неонатології, педіатрії, неврології і може бути використана в клінічній практиці для лікування перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених.

5 Сьогодні у практичній неонатології особлива увага спеціалістів сконцентрована на дітях, які народилися передчасно. Це пояснюється складністю та своєрідністю їхньої адаптації, яка зумовлена передчасним переходом до позаутробного існування, що призводить до розвитку різних станів у постнатальному періоді, які через незрілість організму дитини та впливу несприятливих факторів можуть легко перейти в патологію [1].

10 Для недоношених новонароджених характерним є порушення адаптації до умов позаутробного життя, підвищений рівень захворюваності. Період адаптації у недоношених дітей триває 1,5-2 місяці. При цьому часто спостерігаються симптоми хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, постгіпоксичні ураження центральної нервової системи (ЦНС), синдром персистуючої фетальної циркуляції, гіпотермія, поліцитемія, гіпокальціємія, внутрішньочерепні крововиливи, гіпербілірубінемія та ін. [2].

15 Недоношені діти мають підвищений ризик дефіциту мікроелементів. На сьогодні дефіцит мікроелементів в організмі є загальною проблемою. Аналіз сучасних даних літератури показав, що мікроелементи відіграють виключну роль у процесах росту, розвитку та адаптації дітей. Особливо важливі вони для життєдіяльності недоношених дітей [3].

Порушення балансу мікроелементів називають мікроелементозами.

20 Відомо, що найбільш сприйнятливі до хвороб, які пов'язані з порушенням мінерального обміну, є діти та вагітні жінки. А серед них групу високого ризику розвитку мікроелементозів складають недоношені діти [4].

25 Забезпеченість недоношених дітей есенціальними мікроелементами пов'язана з цілим рядом проблем. Перш за все, це недостатня тривалість періоду внутрішньоутробного розвитку. Відомо, що більшість мікроелементів відкладається в органах та тканинах плода у третьому триместрі вагітності, а раннє переривання вагітності не дозволяє отримати ці необхідні для його розвитку компоненти [5].

30 Неонатальний період у недоношених дітей характеризується значною мірою проявами симптомів хронічної внутрішньоутробної гіпоксії. Гіпоксично-ішемічні ураження ЦНС займають одне з провідних місць серед причин високої летальності та наступної інвалідизації передчасно народжених малюків. Питома вага гіпоксичного ураження ЦНС складає від 20 до 50 % у структурі перинатальної смертності. Найбільш сприйнятливі до пошкоджуючої дії гіпоксії на головний мозок є недоношені новонароджені через свою морфо-функціональну незрілість. Гіпоксичний вплив на адаптацію новонародженого в перші дні життя призводить до зміни обмінних процесів та функцій ЦНС. У процес залучається не тільки центральна нервова система, але і весь організм у цілому, де виникають суттєві зміни на біохімічному, клітинному, молекулярному рівні, а тривале кисневе голодання може призвести до ураження генетичного апарату клітин [6].

40 Будь-яка форма кисневої недостатності супроводжується розвитком біоенергетичної гіпоксії, яка призводить до напруження метаболічних процесів організму. Меболічний ефект впливу гіпоксії виявляється у різкому зниженні активності мітохондрій через значне пригнічення активності ферментів циклу Кребса: сукцинатдегідрогенази (СДГ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ). Ці ензими є ключовими у процесах аеробного та анаеробного гліколізу, а зниження їх активності служить маркером загальної мітохондріальної дисфункції [7].

45 Механізми гіпоксичного ураження клітин головного мозку характеризуються складним каскадом патофізіологічних процесів, кінцевим наслідком яких є загибель нейронів внаслідок некрозу та апоптозу [8].

Дотепер у сучасній медицині досить актуальною залишається діагностика тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. У новонароджених дітей не завжди можливо об'єктивно оцінити стан ЦНС, бо часто тяжкість ураження не відповідає клінічній симптоматиці, особливо у недоношених новонароджених. Різні види альтерацій нейрональних мембран, що виникають під впливом гіпоксії, супроводжуються високим рівнем у крові нейроспецифічних білків, до яких слід віднести нейроспецифічну енолазу (NSE) [9].

55 NSE - це гліколітичний фермент, який міститься у цитоплазмі та дендритах нейронів і нейроендокринних клітин. Значне проникнення його у кров через уражені плазматичні мембрани клітин головного мозку внаслідок перинатального ураження ЦНС може свідчити про значні структурно-функціональні та деструктивні порушення цитомембран мозку [10]. А отже, NSE є одним із найбільш специфічних та ранніх діагностичних маркерів.

60 Протягом багатьох десятиліть учені, фармакологи та лікарі намагаються розробити лікарські засоби, які би стабілізували функції організму. Метаболічні препарати у той чи іншій мірі повинні

бути природними субстратами. Дія засобів метаболічного характеру повинна реалізовуватися в умовах патологічного стану, тобто в умовах стресу попереджувати або зменшувати пошкоджуючи дію гіпоксії, зберігати цілісність окисного фосфорилування та зберігати організм [11].

5 На сучасному етапі великий науково-практичний інтерес являє собою вивчення компенсаторних механізмів, які впливають на перебіг та наслідки гіпоксії мозку у дітей, зокрема визначають стан системи трофічного захисту мозку при гіпоксичних ушкодженнях ЦНС у неонатальному періоді. В експериментах доведено, що саме баланс у системі трофічних та

10 ростових факторів забезпечує збереження тканин мозку у критичних періодах, попереджає їх від пошкоджуючої дії деструктивних агентів [12]. Сьогодні на фармацевтичному ринку України існує безліч препаратів ноотропного та судинного типу дії. Проблема вибору ефективного та безпечного засобу даної групи залишається дуже актуальною. Для профілактики та лікування перинатальних уражень нервової системи розроблена система ранньої церебропротекції, однак дискусійним залишаються питання застосування різноманітних препаратів. На думку

15 багатьох авторів препаратів, які призначаються новонародженим дітям, повинні відповідати наступним характеристикам:

- ефективність та безпечність;
- мінімальна кількість протипоказів;
- відсутність, за можливістю, побічних ефектів;
- 20 - відсутність негативної взаємодії з іншими препаратами;
- короткий термін лікування.

Нейропротекція розглядається сьогодні як засіб захисту нейронів у разі патології мозку та є важливим аспектом фармакотерапії нейродегенеративних, цереброваскулярних та інших захворювань ЦНС. Для лікування перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у

25 недоношених новонароджених потрібен препарат, який відповідає вимогам застосування у неонатології та дія якого була би спрямована на відновлення функціонального стану клітинних мембран, збільшення енергетичного потенціалу клітини, покращення клінічної картини хвороби та нормалізацію мікроелементного гомеостазу як однієї з ланок нейропротекції.

Відомі способи лікування перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у

30 недоношених новонароджених, які передбачають призначення комплексної терапії, до якої входять ноотропи, антигіпоксанти та антиоксиданти, такі як реамберин, пантогам, цереброкурин, цераксон, пірацетам, токоферол [13, 14, 15].

Недоліком існуючих способів терапії є те, що у більшості випадків ноотропні препарати із обережністю застосовуються у неонатології, особливо для дітей з малою масою тіла. Крім

35 того, призначення деяких із них неможливо у випадку судом та схильності до зригувань у дитини, а застосування можливе лише у разі досягнення дитиною певного віку та маси тіла. Існує також проблема чіткого дозування препарату, що особливо актуальне за умов малої маси тіла новонародженого, та максимальна ефективність засобу за умов мінімального терміну застосування.

40 Ще одним важливим недоліком існуючих способів лікування перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС є відсутність у схемі лікування ланки, спрямованої на оптимізацію мікроелементного балансу, який відіграє важливу роль у житті нейронів та формуванні механізмів нейропротекції, приймає участь у підтриманні активності більш ніж 1000 внутрішньоклітинних білків та ферментів, які регулюють процеси клітинної динаміки та апоптозу.

45 Найближчим аналогом способу, що заявляється, є спосіб лікування перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у ранньому відновному періоді, який передбачає використання у комплексній терапії антигіпоксантів, антиоксидантів та фізіотерапевтичного лікування [16].

Недоліком способу є відсутність у схемі лікування нейрометаболічної та мікроелементної

50 терапії, спрямованої на корекцію гіпоергозу та оптимізацію мікроелементного гомеостазу, що виконує важливу роль у механізмі нейропротекції організму недоношених новонароджених.

В основу корисної моделі поставлена задача оптимізувати лікування перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених за рахунок відновлення енергетичного дефіциту та нормалізації мікроелементного балансу, що приведе до ефективно

55 корекції зазначених станів у недоношених новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС.

Поставлена задача вирішується тим, що для лікування недоношених новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС у ранньому відновному періоді при використанні комплексної терапії, до якої входять антигіпоксанти, антиоксиданти та фізіотерапевтичні методи

60 лікування, згідно з корисною моделлю, призначають препарат "Кортексин", виробництва ТОВ

"Герофарм", Росія (реєстраційне посвідчення № UA/4470/01/01). Препарат вводять внутрішньом'язово, після розчинення вмісту флакона в 1 мл фізіологічного розчину, у дозі 1 мг на 1 кг маси тіла за добу одноразово протягом 10 діб.

5 Склад Кортексину добре відомий. Мікроелементи (цинк, марганець, селен, мідь, залізо, магній та ін.), які містяться в препараті, відіграють важливу роль у житті нейронів та формуванні механізмів нейропротекції, приймають участь у підтриманні активності більш ніж 1000 внутрішньоклітинних білків та ферментів, які регулюють процеси клітинної динаміки та апоптозу.

10 Кортексин - препарат поліпептидного походження, містить оптимальний комплекс нейропептидів та амінокислот, має тканинспецифічну дію на кору головного мозку, виявляє церебропротекторну дію, знижує токсичні ефекти нейротропних речовин, стимулює репаративні процеси в головному мозку. Механізм дії препарату пов'язаний із його метаболічною активністю: лікарський засіб регулює співвідношення гальмових та збудливих амінокислот, рівень серотоніну і дофаміну, здійснює РАМКергічний вплив, має антиоксиданту активність і здатність відновлювати біоелектричну активність головного мозку.

15 Поряд із ефектами, які обумовлені безпосереднім впливом нейропептидів та амінокислот, препарат приймає участь у регуляції металолігандного гомеостазу в ЦНС, що призводить до позитивної динаміки у неврологічному стані дитини.

20 Спосіб лікування гіпоергозу та мікроелементного дисбалансу у недоношених новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, що заявляється, здійснюють наступним чином.

Хворим передчасно народженим дітям із верифікованим діагнозом перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС та встановленим гіпоергозом та мікроелементозом, на фоні застосування комплексної терапії у вигляді антигіпоксантів, антиоксидантів та фізіотерапевтичного лікування, призначають метаболічний препарат "Кортексин" внутрішньом'язово у дозі 1 мг на 1 кг маси тіла за добу одноразово протягом 10 діб.

25 Спосіб не потребує додаткового обладнання. препарат "Кортексин" є доступним в аптекарській мережі України.

Приклад конкретного застосування.

30 Хворий Д., хлопчик, 34 тижнів гестації госпіталізований до відділення недоношених новонароджених на 9 добу життя.

Із анамнезу: вагітність перша на фоні анемії вагітних II ст., загрози переривання вагітності у 10-11 тижнів, хронічної фетоплацентарної недостатності. Пологи через природні пологові шляхи. Народжений хлопчик, гестаційний вік 34 тижні, маса тіла 2100 г. Оцінка за шкалою Апгар 6/8 балів. Стан дитини з народженні середнього ступеня тяжкості за рахунок неврологічної симптоматики.

40 При госпіталізації до стаціонару: загальний стан дитини середнього ст. тяжкості за рахунок неврологічних розладів. Дитина активна, не лихоманить, на огляд реагує підвищенням рухової активності. Крик голосний, емоційно забарвлений. Шкіра та видимі слизові оболонки рожевого кольору, чисті. Підшкірно-жирова клітковина розвинута достатньо, тургор тканин збережений. М'язовий тонус підвищений, рефлексивні оживлені, відмічається спонтанний рефлекс Моро, дрібнорозмахистий тремор верхніх кінцівок. Велике тім'ячко не напружене, на рівні кісток черепа 2,0×2,0 см. Вигодовується грудним молоком, ссе активно, не зригує, масу тіла набирає. Аускультативно дихання пуерильне, 42 за хв., хрипи відсутні. Тони серця ритмічні, помірної гучності, 140 ударів за хв. Живіт м'який, доступний пальпації.

45 Результати додаткових методів обстеження: Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 160 г/л, еритроцити  $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити  $10,1 \times 10^9$ /л, лейкоцитарна формула: еозинофіли - 3 %, паличкоядерні нейтрофіли - 4 %, сегментоядерні нейтрофіли - 27 %, лімфоцити - 52 %, моноцити - 14 %, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) - 6 мм/год. Біохімічний аналіз крові: білірубін 148,9-0-148,9 мкмоль/л, АЛТ 0,26, АСТ 0,32, загальний білок 65,5 г/л. Вміст мікроелементів у сироватці крові: мідь - 4,9 мкмоль/л, залізо - 1 1,2 мкмоль/л, цинк - 7,7 мкмоль/л, вміст мікроелементів в еритроцитах: мідь - 0,37 мкг/мг золи, залізо 7,9 мкг/мг золи, цинк 0,35 мкг/мг золи, концентрація мікроелементів у сечі: мідь 4,8 мкмоль/л, залізо 1,3 мкмоль/л, цинк - 1,6 мкмоль/л. Концентрація нейроспецифічної енолази у сироватці крові - 29,5 мг/мл, концентрація лактатдегідрогенази у сироватці крові - 2410,5 мг/мл, активність СДГ у лімфоцитах периферичної крові - 320 клітин з гранулами. При нейросонографічному дослідженні головного мозку реєстрували ехогенність перивентрикулярних зон передніх та задніх рогів бокових шлуночків.

60 Діагноз: Перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, гострий період, легкий перебіг, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості. Недоношеність 34 тижні, мала маса тіла при народженні.

На підставі встановленого діагнозу та виявлених змін в енергетичному та мікроелементному забезпеченні дитині на фоні комплексної терапії антигіпоксантами, антиоксидантами та фізіотерапевтичним лікуванням додатково призначають нейрометаболічний препарат "Кортексин" у ранньому відновному періоді внутрішньом'язово, після розчинення вмісту флакона в 1 мл фізіологічного розчину, у дозі 1 мг на 1 кг маси тіла за добу одноразово протягом 10 діб.

Моніторинг ефективності препарату здійснювався за динамікою клінічних ознак, неврологічного статусу та ультразвукового сканування головного мозку до початку та по завершенні курсу лікування (через 10 діб).

У малюка на фоні терапії із застосуванням нейрометаболічного препарату спостерігалось прогресивне покращення стану та позитивний вплив на структурні зміни головного мозку за даними НСГ, які проявлялися у зменшенні вираженості ішемії у перивентрикулярних ділянках. Крім того, вже на 7-9 день від початку лікування відзначалася позитивна динаміка в неврологічному статусі, а саме відновлення рефлексів орального та спінального автоматизму, нормалізації м'язового тону, активації спонтанної рухової активності та покращення емоціональної сфери.

Окрім загально клінічних та інструментальних методів обстеження ефективність впливу препарату на енергообмін оцінювали за показниками активності НСЕ, ЛДГ у сироватці та СДГ в лімфоцитах периферичної крові та визначали мікроелементний гомеостаз організму. Зазначені показники визначали по завершенню курсу лікування.

Вміст мікроелементів у сироватці крові: мідь - 6,7 мкмоль/л, залізо - 10,4 мкмоль/л, цинк - 6,3 мкмоль/л, вміст мікроелементів в еритроцитах: мідь - 0,45 мкг/мг золи, залізо 7,2 мкг/мг золи, цинк - 0,32 мкг/мг золи, концентрація мікроелементів у сечі: мідь 3,38 мкмоль/л, залізо - 1,38 мкмоль/л, цинк - 1,5 мкмоль/л. Концентрація нейроспецифічної енолази у сироватці крові - 18,2 мг/мл, концентрація лактатдегідрогенази у сироватці крові - 1243,3 мг/мл, активність СДГ у лімфоцитах периферичної крові - 390,5 клітин з гранулами.

По завершенню курсу лікування стан дитини розцінюється як задовільний, і його виписують зі стаціонару під нагляд дільничного педіатра.

Як видно із даного прикладу, при госпіталізації стан дитини розцінювався як середньотяжкий, спостерігались виражені клінічні прояви захворювання. На фоні лікування відбувалось досить швидке покращення загального стану дитини. Призначення нейрометаболічного препарату та комплексного застосування базисної терапії призвело до корекції енергодефіциту та нормалізації мікроелементного гомеостазу в організмі дитини.

Це підтверджує високу клінічну та лабораторну ефективність даного нейрометаболічного препарату, який чинить безпосередній вплив на енергетичний статус та мікроелементний гомеостаз організму.

Для вивчення клінічної ефективності нейрометаболічного лікарського препарату Кортексин, показань до його застосування, ймовірної побічної дії у недоношених новонароджених із перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, проведено клінічне вивчення ефективності корекції гіпоергозу та мікроелементозу даним лікарським засобом у 40 передчасно народжених дітей.

Таким чином, основну групу склали 197 недоношених новонароджених, які залежно від ступеня тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС та методу корекції були поділені на групи.

До I групи увійшло 69 недоношених новонароджених, у яких діагностоване гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС легкого ступеня та які отримували стандартне лікування.

II групу склали 88 передчасно народжених дітей із важким ураженням ЦНС на фоні стандартного лікування, які залежно від маси тіла при народженні були поділені на 2 підгрупи: підгрупу II А - 36 дітей з малою масою тіла при народженні (1501-2500 г) та II Б - 52 дитини з дуже малою масою тіла при народженні (< 1500 г).

До III групи увійшло 40 недоношених новонароджених, які з метою лікування гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС отримували препарат "Кортексин". Група була поділена на дві підгрупи: III А - діти з легким ураженням ЦНС (10 малюків) та III Б - діти з важким ураженням ЦНС (30 новонароджених).

Групу порівняння (IV група) склали 50 умовно здорових недоношених новонароджених (УЗНН) без клінічних та лабораторних ознак гіпоксичного ураження ЦНС.

Перед обстеженням новонароджених батьки давали інформаційну згоду на проведення медичних маніпуляцій, лікування та клінічного обстеження своїх дітей.

Препарат вводили у ранньому відновному періоді внутрішньом'язово, після розчинення вмісту флакона в 1 мл фізіологічного розчину, у дозі 1 мг/кг/добу однократно щоденно протягом

10 днів, при цьому, згідно з протоколом досліджень, стан хворої дитини кожного дня оцінювався лікарем.

Моніторинг ефективності препарату здійснювався за динамікою клінічних ознак, неврологічного статусу та ультразвукового сканування головного мозку до початку та по  
5 завершенню курсу лікування (через 10 діб).

До початку лікування при нейросонографічному дослідженні головного мозку дітей із перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС реєстрували стійку ехогенність перивентрикулярних зон передніх та задніх рогів бокових шлуночків, кістозні зміни, дилатацію бокових шлуночків, ВШК різного ступеня.

10 У дітей на фоні комплексної терапії антигіпоксантами, антиоксидантами та фізіотерапевтичним лікуванням із застосуванням нейрометаболічного препарату спостерігалось прогресивне покращення стану та позитивний вплив на структурні зміни головного мозку за даними нейросонограми, які проявлялися у зменшенні вираженості ішемії у перивентрикулярних ділянках.

15 Крім того, вже на 7-9 день від початку лікування відзначалася позитивна динаміка в неврологічному статусі, а саме відновлення рефлексів орального та спінального автоматизму, нормалізації м'язового тону, активації спонтанної рухової активності та покращення емоційної сфери.

20 Окрім загально клінічних та інструментальних методів обстеження ефективність впливу препарату на енергообмін оцінювали за показниками активності нейроспецифічної енолази (НСЕ), ЛДГ у сироватці та СДГ в лімфоцитах периферичної крові. Зазначені показники визначали перед та по завершенню курсу лікування.

25 Окрім клінічно доведеної ефективності застосування препарату, про нормалізацію функціонального стану нейронів свідчать лабораторні показники концентрації НСЕ у сироватці крові. Після отримання зазначеного препарату у малюків усіх груп спостерігається достовірне зниження вмісту НСЕ у сироватці крові. Так, у недоношених новонароджених із легким гіпоксичним ураженням ЦНС активність цього білка наприкінці лікування знижується на 42 % відносно вихідного рівня (17,34 мг/мл проти 29,72 мг/мл) ( $p < 0,01$ ). У передчасно народжених III В та III С групи концентрація енолази у сироватці крові на 20-30 добу життя у 3,9 та 4,3 рази відповідно меншою, ніж до початку лікування (17,0 мг/мл та 19,68 мг/мл проти 66,63 мг/мл та 85,22 мг/мл відповідно). До того ж, у новонароджених усіх груп, які отримували нейрометаболічну терапію по завершенню курсу лікування вміст НСЕ у сироватці крові був достовірно нижчим, ніж у малюків на фоні стандартного лікування.

35 Отримані дані свідчать про те, що у новонароджених дітей на фоні застосування нейрометаболічного препарату відбувається швидка стабілізація стану клітинних мембран нейронів, а отже і регенерація ушкоджених гіпоксією нейронів, що у подальшому знижує можливість розвитку віддалених наслідків ураження ЦНС та інвалідизації дитини.

40 Про дисметаболічний ефект впливу гіпоксії на організм новонародженої дитини в умовах гіпоксії свідчить встановлене нами різке пригнічення дихальної функції мітохондрій за рахунок зниження активності аеробного ферменту СДГ. В умовах лікування недоношених дітей зазначеним препаратом спостерігалось покращення усіх морфометричних показників активності цього ензиму у лімфоцитах периферичної крові. Поряд зі зростанням середньої кількості гранул на клітину на 8,8 %; 14,5 % та 31,3 % відповідно у малюків А, В та С групи (9,5, 8,86 та 8,23 проти 8,73, 7,7 та 6,72 відповідно), відбувається також достовірне зростання загальної кількості грану формазану у клітинах на 22,8 %; 38,4 % та 42,6 % (391,7, 345,25 та 296,4 проти 319, 249,37 та 207,87 відповідно) і кількості лімфоцитів із цими гранулами у відповідних групах на 13,2 %; 20,0 % та 17,6 % (41,2, 39,0 та 36,0 проти 36,4, 32,5 та 30,6 відповідно).

45 Слід також відзначити, що усі морфометричні показники активності основного аеробного ензиму у новонароджених із важким гіпоксичним ураженням ЦНС на фоні нейрометаболічної терапії достовірно зростали відносно дітей, які отримували стандартне лікування. Ці показники свідчили про більш швидку нормалізацію метаболічних процесів у тканинах мозку, а саме про активацію аеробного шляху метаболізму глюкози та синтезу макроергічних сполук у реакціях фосфорилування на внутрішніх мембранах мітохондрій.

50 Компенсація енергодефіциту в умовах гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених відбувається за рахунок компенсаторної активації менш ефективного анаеробного гліколізу та підвищення активності ЛДГ сироватки крові.

55 Доказом нормалізації енергообміну у малюків, до схеми лікування яких увійшов нейрометаболічний препарат, свідчить також достовірне зниження активності анаеробного ферменту сироватки крові - ЛДГ. На фоні лікування рівень цього ензиму у дітей із гіпоксичним ураженням ЦНС легкого ступеня знижувався майже удвічі (1224,4 мг/мл проти 2418,27 мг/мл)  
60

( $p < 0,001$ ), а у новонароджених з ММТ та ДММТ у разі важкої гіпоксії у 1,7 разу ( $p < 0,01$ ) (1067,08 мг/мл, 994,47 мг/мл проти 1772,21 та 1662,62 мг/мл відповідно).

Крім того, сироватковий вміст ЛДГ у передчасно народжених усіх груп під впливом метаболічної терапії достовірно нижчий відносно дітей зі стандартною схемою лікування на 39 % у малюків з легкою гіпоксією, 48,6 % та 32,4 % у дітей В та С групи відповідно.

Таким чином, включення нейрометаболічного препарату до комплексного лікування недоношених новонароджених на фоні перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у ранньому відновлювальному періоді сприяє покращенню неврологічного статусу, змін даних НСГ та основних показників енергообміну.

Метаболічний вплив препарату виявляється у швидкій нормалізації функціонального стану клітинних мембран нейроцитів та зниженні активності НСЕ. Крім того, зазначена терапія сприяє відновленню аеробного метаболізму, зниженню долі анаеробного гліколізу та більш ефективній стабілізації основних ферментів.

Поряд із ефектами, які обумовлені безпосереднім впливом нейропептидів та амінокислот, нейрометаболічний препарат приймає участь у регуляції металолігандного гомеостазу в ЦНС.

На тлі застосування нейрометаболічного препарату відбувається поступове відновлення сироваткового та еритроцитарного вмісту есенційних мікроелементів. Так, під впливом терапії у малюків усіх груп спостерігається тенденція до зниження рівня заліза та цинку у крові та на кінець курсу лікування концентрація даних мікроелементів у сироватці крові недоношених малюків із перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС достовірно не відрізняється від показника УЗНН, виключення становлять лише малюки з важким ураженням ЦНС та дуже малою масою тіла, сироватковий вміст цинку у яких залишається у 1,6 разу більшим за УЗНН. Така динаміка змін концентрацій мікроелементів у сироватці крові може свідчити про усунення функціонального дефіциту та ефективне використання даних речовин організмом дитини.

На фоні нейрометаболічної терапії достовірні зміни відбудуться лише із сироватковою концентрацією міді. Ефективність корекції купремії проявляється у достовірному збільшенні концентрації даного мікроелемента, на 30 %, 45 % та 30 % відповідно у групі III А, III Б і III С ( $p < 0,05$ ). Отже, під впливом терапії відбувається насичення організму Cu, який може застосуватися для синтезу різноманітних біологічно активних сполук, зокрема церулоплазміну.

Таблиця 1

Вміст мікроелементів в сироватці крові недоношених новонароджених із перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС (мкмоль/л)

		Залізо	Мідь	Цинк
Легке ураження ММТ	Стандартне лікування	11,87	5,1	7,52
	Кортексин	10,82	6,62	6,27
Тяжке ураження ММТ	Стандартне лікування	13,7	3,51	10,44
	Кортексин	12,98	5,1	9,44
Тяжке ураження ДММТ	Стандартне лікування	10,8	2,98	5,93
	Кортексин	10,01	3,88	5,3

Тенденція до нормалізації мікроелементного гомеостазу в еритроцитах крові спостерігалася у всіх групах дітей, які отримували нейрометаболічну терапію.

Так, еритроцитарний вміст заліза та цинку у недоношених малюків у разі застосування препарату знижується у всіх групах дітей з перинатальним ураженням ЦНС та достовірно не відрізняється від умовно здорових недоношених новонароджених. Лише у групі дітей з важким ураженням ЦНС та малою масою тіла наприкінці лікування зберігається достовірна різниця концентрації цинку в еритроцитах відносно УЗНН.

Під впливом нейрометаболічної терапії також відбувається стабілізація еритроцитарного пулу міді. Зростання концентрації даного мікроелемента в еритроцитах спостерігається у всіх групах малюків, але достовірно меншим вміст міді відносно УЗНН залишається лише у дітей III С групі, у яких рівень цього мікроелемента у 1,3 разу нижчий за показник здорових дітей. Таким чином, застосування нейрометаболічної терапії у комплексному лікуванні перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС сприяє тенденції до нормалізації еритроцитарного пулу есенційних мікроелементів. Оскільки еритроцити є тканинним депо мікроелементів, то



концентрація мікроелементів у даному біосередовищі може опосередковано свідчити про насичення і тканин мозку цими есенційно важливими речовинами, які формують механізми нейропротекції.

Таблиця 2

Вміст мікроелементів в еритроцитах крові недоношених новонароджених із перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС (мкг/мг попелу)

		Залізо	Мідь	Цинк
Легке ураження ММТ	Стандартне лікування	7,84	0,36	0,34
	Кортексин	7,01	0,42	0,31
Тяжке ураження ММТ	Стандартне лікування	9,65	0,3	0,47
	Кортексин	8,21	0,36	0,42
Тяжке ураження ДММТ	Стандартне лікування	6,96	0,29	0,27
	Кортексин	6,54	0,35	0,21

5

Окрім нормалізації сироваткового та еритроцитарного пулу мікроелементів, на фоні застосування нейрометаболическої терапії спостерігається також позитивна динаміка корекції дисбалансу мікроелементів. Під впливом лікування в сироватці крові малюків усіх груп відмічається достовірне зниження коефіцієнтів співвідношення Fe/Cu та Zn/Cu ( $p < 0,05$  -  $p < 0,001$ ). Слід також зауважити, що по завершенню терапії коефіцієнт співвідношення Fe/Cu у сироватці недоношених новонароджених із легким перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС достовірно не відрізняється від показника УЗНН, але залишається достовірно більшим за групу порівняння у дітей із важким перинатальним ураженням ЦНС.

10

Не зважаючи на достовірне зменшення коефіцієнтів співвідношення Zn/Cu у сироватці крові малюків III А, III Б та III С групи майже удвічі, наприкінці лікування даний показник у передчасно народжених усіх груп залишається достовірно вищим за УЗНН.

15

Коефіцієнт Fe/Zn у недоношених із перинатальним ураженням ЦНС має лише тенденцію до зростання, але достовірно не відрізняється за показник групи порівняння.

20

Отже, усунення сироваткового дисбалансу есенційних мікроелементів відбувається за рахунок достовірного ( $p < 0,05$ ) збільшення концентрації міді та тенденції до зниження рівня заліза та цинку у сироватці крові.

25

Не зважаючи на усунення сироваткового дисбалансу мікроелементів на фоні нейрометаболическої терапії, в еритроцитарному пулі спостерігається лише тенденція до нормалізації коефіцієнтів співвідношення есенційних мікроелементів. Так, коефіцієнти співвідношення Fe/Cu та Zn/Cu у дітей усіх груп мають тенденцію до зменшення, тоді як коефіцієнт Fe/Zn до збільшення.

30

Отже, застосування нейрометаболическої терапії у комплексному лікуванні гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених сприяє нормалізації мікроелементного балансу та спричиняло позитивний вплив на корекцію дисбалансу мікроелементів як у сироватці крові, так і в еритроцитах.

35

Нирки є одним із найважливіших органів в організмі, які регулюють мікроелементний гомеостаз в організмі. Нами встановлено, що перинатальна гіпоксія у недоношених новонароджених призводить до порушення ниркової регуляції мікроелементного балансу. У передчасно народжених дітей внаслідок гіпоксії рано виникає значний дефіцит та дисбаланс мікроелементів. Проведена корекція мікроелементозу сприяє покращенню мікроелементного балансу, про що свідчать показники концентрації, добової екскреції та екскреції на кг маси тіла есенційних мікроелементів у сечі.

40

Так, на фоні нейрометаболическої терапії концентрація заліза у сечі недоношених новонароджених III С групи знижується у 1,5 рази (2,24 мкмоль/л проти 3,28 мкмоль/л) ( $p < 0,01$ ), але залишалася майже удвічі більшою за групу порівняння ( $p < 0,01$ ). У малюків інших груп вміст заліза у сечі залишається сталим та достовірно не відрізняється від УЗНН (1,19 мкмоль/л).

Концентрація міді у сечі недоношених новонароджених під впливом метаболічної терапії достовірно знижується у малюків III А та III Б групи на 37 % та 42 % відповідно (3,99 мкмоль/л, 5,37 мкмоль/л проти 5,66 мкмоль/л та 6,29 мкмоль/л відповідно) ( $p < 0,001$  та  $p < 0,01$ ).

Вміст цинку у сечі на фоні лікування залишається сталим у малюків усіх груп та достовірно не відрізнявся від УЗНН (1,56 мкмоль/л).

Під впливом застосування препарату у недоношених новонароджених усіх груп спостерігалася тенденція до зниження коефіцієнтів співвідношення концентрації есенційних мікроелементів. Не зважаючи на те, що в жодному випадку не можливо говорити про достовірні зміни у коефіцієнтах співвідношення, по завершенню курсу терапії дані показники у передчасно народжених усіх груп достовірно не відрізняються від групи порівняння. Виключення спостерігається лише у III С групі, де коефіцієнт Zn/Fe навіть на кінець застосування метаболічного препарату залишається майже удвічі меншим за УЗНН.

У разі застосування нейрометаболічної терапії добові втрати мікроелементів із сечею нормалізуються майже у всіх групах недоношених дітей. Так, екскреція заліза із сечею малюків III А та III Б групи хоча достовірно і не змінюються, але на кінець терапії досягає показника УЗНН (11,27 мкг/добу). У новонароджених III С групи втрати цього мікроелемента із сечею знижуються на 38 % (12,48 мкг/добу проти 17,25 мкг/добу) ( $p < 0,05$ ) та достовірно не відрізняються від групи порівняння (табл. 8.2.3).

Добова екскреція міді у недоношених новонароджених III А та III Б групи під впливом нейрометаболічної терапії знижується на 23 % та 41 % відповідно ( $p < 0,05$ ) і по завершенню курсу досягає показника УЗНН (31,35 мкг/добу).

Екскреція цинку із сечею передчасно народжених усіх груп на фоні нейрометаболічної терапії залишається сталою та не відрізняється від УЗНН (17,38 мкг/добу).

Коефіцієнти співвідношення добових втрат мікроелементів із сечею у новонароджених під впливом терапії мали позитивні зміни. Так, коефіцієнт співвідношення Cu/Fe у малюків з легким перинатальним ураженням ЦНС у разі застосування нейрометаболічного препарату знижується на 43 % ( $p < 0,05$ ) та досягає рівня УЗНН. Коефіцієнт співвідношення Cu/Zn на фоні терапії знижується на 66 % у дітей III Б групи ( $p < 0,001$ ).

Коефіцієнт Zn/Fe у недоношених новонароджених у разі застосування метаболічного препарату залишається сталим та достовірно не відрізняється від умовно здорових передчасно народжених. Виключення складають діти з важким перинатальним ураженням ЦНС та дуже малою масою тіла, у яких під впливом лікування даний коефіцієнт майже у півтори рази менший за групу порівняння ( $p < 0,05$ ).

Відповідну динаміку мала також добова екскреція на кг маси тіла мікроелементів із сечею.

Отже, застосування нейрометаболічної терапії сприяє зменшенню втрат есенційних мікроелементів із сечею. Доведено, що дане лікування нормалізує екскрецію заліза та цинку до показників УЗНН. Поряд із тим, не зважаючи на достовірне зниження втрат міді із сечею, досить високою залишається екскреція цього мікроелемента на кг маси тіла. Можливо, нейрометаболічна терапія призводить до відновлення структурного стану клітинних мембран організму, у тому числі і проксимальних ниркових каналців, таким чином нормалізуючі процеси реабсорбції мікроелементів та знижуючи їх втрати із сечею.

Таким чином, використання зазначеного способу у лікуванні недоношених новонароджених із перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС призводить до корекції енергодефіциту та нормалізації мікроелементного гомеостазу в організмі дитини.

Джерела інформації:

1. Mark A. Perinatal and maternal birthweights and the risk of infant preterm birth / A. Mark, M. Klebanoff // American journal of obstetrics and gynecology.-2008. - Vol. 198 (1). - P. 58-61.

2. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants / Joann R. Petrini, Todd Dias, Marie C. McCormick [et al.] // The journal of pediatrics.-2009. - Vol. 154 (2). - P. 169-176.

3. Бабенко Г.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение / Г.А. Бабенко // Микроэлементозы в медицине. 2001. № 2 (1). - С. 2-5.

4. The role of essential metal ions in the human organism and their oral supplementation o he human body in deficiency states / B. Lakatos, K. Scentsmihalyi, P. Vinkler [et al.] // Orv Hetil.-2004. Vol. 145(25). - P. 1315-1324.

5. Chaudhari T. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn with hypoxic-ischaemic encephalopathy / T. Chaudhari, W. McGuire // Cochrane Database Sys Rev. 2012. - Vol.11. - P. 11-18.

6. Perinatal acidosis and hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants of 33 to 35 weeks gestation / L.F. Chalack, N. Rollins, M.C. Morriss [et al.] // J. Pediatr.-2012. - Vol. 160(3). - P. 388-394.

7. Graham R.M. A unique pathway of cardiac myocyte death caused by hypoxia-acidosis / Graham R.M., Frazier D.P., Thompson J.W. // J. Exp. Biol. - № 207.-2004. - P. 3189-3200.

8. Blennow M. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / M. Blennow, K. Savman, P. Lives et al. // Acta Paediatr.-2001. - Vol. 90. - P. 1171-1175.

9. Према Картик. Патогенез поздних гестозов беременных / Према Картик // Международный медицинский журнал. - № 1.-2010. - С. 62-66.
10. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / M. Blennow, K. Savman, P. Lives [et al.] / Acta Paediatr.-2001. - Vol. 90. - P. 1171-1175.
- 5 11. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation / B.A. Doctor, M.A. O'riordan, H.L. Kirchner [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol.-2001. - Vol. 185. - P. 652.
12. Paneth N. The role of the intrauterine and perinatal environment in the cerebral palsy / N. Paneth, S. Korzeniewski, Ting Hong // Neo Reviews. 2005. - Vol. 6. - P. 133-140.
- 10 13. Mechanism of neuroprotector action of metabolic antihypoxant reamberin in patients with toxicohypoxic encephalopathy / G.A. Livanov, V.G. Bazarova, B.V. Batotsyrenov [et al.] // Eksp Klin Farmakol.-2012. - Vol. 75(1). - P. 34-42.
14. Исследование ноотропной и нейропротективной активности Тиоцетама в условиях моделирования фетоплацентарной недостаточности / И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов, А.В. Абрамов [и др.] // Международный неврологический журнал.-2008. - № 6(22). - С.
- 15 15. Мазур Е.Л. Терапия и прогноз перинатального поражения головного мозга у детей, получающих препарат Цереброкурин / Е.Л. Мазур, Е.Д. Мошкова // Международный неврологический журнал. - 2010. - № 6(36).-С. 94-101.
- 20 16. Хлынина Т. Н. Нейропротекторная терапия в клинко-метаболической адаптации новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы: автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата мед. наук: спец. 14.00.09 "Педиатрия" / Т.Н. Хлынина - Томск, 2008.-20 с.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 25 Спосіб корекції гіпоергозу та мікроелементозу у недоношених новонароджених із перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, який здійснюють шляхом застосування комплексної терапії у складі з антигіпоксантами, антиоксидантами та фізіотерапевтичним лікуванням, який **відрізняється** тим, що додатково у
- 30 ранньому відновному періоді хвороби призначають нейрометаболічний препарат "Кортексин" у дозі 1 мг на 1 кг маси тіла за добу внутрішньом'язово одноразово протягом 10 діб.

---

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601