

Анализ эффективности профилактики и антиоксидантной терапии у недоношенных детей

Г.В. НИКОЛАЕВА, М.Р. ГУСЕВА, М.Б. БЕСЛАНЕЕВА

Кафедра офтальмологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва

Analysis of Efficacy of Prevention and Antioxidant Therapy in Premature Infants

G.V. NIKOLAYEVA, M.R. GUSEVA, M.B. BESLANEYEVA

N.I. Pirogov National Research Medical University, Ophthalmology department of Pediatric Faculty, Moscow

В исследование включены недоношенные дети, родившиеся на 27-й (27±2,5) неделе гестации, массой 914±247 г на момент рождения, всего 282 ребенка (564 глаза). Сравнительное исследование профилактического назначения антиоксидантов у детей с риском ретинопатии недоношенных (РН) показало, что достоверно реже РН развивалась у детей, которым профилактически применялся гистохром по сравнению с детьми, не получавшими антиоксидантной терапии и получавшими эмоксилин. Отмечено достоверно меньшее число случаев РН у детей, которым профилактически назначалась комбинированная антиоксидантная терапия (дицинон и эмоксилин) по сравнению с группой без профилактического назначения антиоксидантов. Назначение гистохрома в составе терапии РН путем парабульбарных инъекций и форсированных инстилляций способствовало более благоприятному течению заболевания.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные дети, ретинопатия недоношенных, профилактика, антиоксидантная терапия.

282 (564 eyes) premature infants born at mean 27±2,5 weeks of gestation with birth weight 914±247g were enrolled in the study. Comparative study showed preventive treatment with histochrome in infants with risk of retinopathy of prematurity (RP) to decrease the incidence of RP compared to infants treated with emoxipine and no antioxidant therapy. Incidence of RP in infants preventively treated with combination antioxidant agents (dicynon and emoxipine) was significantly lower compared to the group without preventive antioxidant treatment. Use of histochrome in treatment of RP via periocular injections and forced instillations promoted more favorable outcome of the disease.

Key words: premature infants, retinopathy of prematurity, prevention, antioxidant therapy.

Недоношенный ребенок подвергается повышенному риску развития заболеваний, индуцированных активными формами кислорода, таких как ретинопатия недоношенных (РН), бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит и перивентрикулярная лейкомаляция [16]. Это объясняется в первую очередь незрелостью антиоксидантной системы, низкой эффективностью гомеостатических механизмов защиты клеток от повреждения и развитием окислительного стресса [15, 17, 18].

Нарушение кровотока в оболочках глаза недоношенного ребенка приводит к ишемии ткани, ее отеку и гипоксии [11–13]. Особенно страдает сетчатка. Мобилизация кальция, активация синтеза оксида азота, продукции цитотоксических форм оксидантов сопровождают ишемию сетчатки и приводят к оксидативному повреждению сетчатки, резкому снижению энергетического метаболизма и гибели нейронов. Накопление оксидативных повреждений вызывает нарушение гематоофтальмического барьера.

Сопутствующий развитию РН отек сетчатки [1, 6] способствует развитию дистрофических изменений в тканях сетчатки.

Важное значение имеет разработка принципов метаболической защиты сетчатки от факторов ишемии, что позволяет снизить выраженность функциональной дезинтеграции сетчатки, степень очагового ее дефекта, предотвратить развитие структурных поражений ткани.

Среди методов терапии сетчатки, ее ишемии наиболее эффективным является применение антиоксидантов. Исследования, направленные на изучение эффекта от дополнительной антиоксидантной терапии у недоношенных детей, представляют большой интерес [7, 15–18].

Профилактика РН заключается в первую очередь в профилактике пелонашивания и совершенствовании условий выхаживания недоношенных детей [6, 7]. Но, безусловно, имеет значение профилактика и после рождения ребенка, до клинических проявлений РН. Коагуляция аваскулярных зон сетчатки является единственным доказанным и признанным методом предотвращения прогрессирования РН [1, 2, 6, 7, 13]. Вопрос о целесообразности назначения антиоксидантов для профилактики РН дискутируется офтальмологами [6, 13].

С профилактической целью широко применяется эмоксилин, обладающий целым комплексом свойств, способствующих защите органа зрения при гипоксии [9, 14]. Но его эффективность для профилактики и лечения ранних стадий РН, по мнению многих исследователей, спорна [13].

Одним из эффективных природных препаратов, обладающих антиоксидантным и хелаторным свойствами,

Для корреспонденции:

Николаева Галина Викторовна — доц. кафедры офтальмологии педиатрического факультета
e-mail: galina.nicolaeva@mail.ru
Тел.: +7 (499) 236-3301

является гистохром (Тихоокеанский институт биоорганической химии, Дальневосточное отделение РАН, Владивосток). Действующая субстанция гистохрома — эхинохром А (2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон). Это морское природное соединение, являющееся активным перехватчиком свободных радикалов и связывающее ионы переменного-валентных металлов (железа и меди) — инициаторов окислительного процесса [10]. Гистохром сдерживает образование продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), улучшает клинические и биохимические показатели при реперфузионном повреждении миокарда у больных острым инфарктом миокарда, при операциях на сухом сердце и других патологических процессах, сопровождающихся взрывным повышением ПОЛ [10]. Гистохром применяется при патологии глаз, связанной с кровоизлияниями в стекловидное тело и сетчатку. Его введение способствует более быстрому разжижению и разрыхлению сгустка крови [4, 5, 10].

Нами с 1998 г. накоплен опыт применения гистохрома при внутриглазных кровоизлияниях у детей разного возраста. Препарат вводился внутривенно, подконъюнктивально и ретробульбарно через ирригационную систему. Доказана способность препарата проникать через гематофтальмический барьер, высокая эффективность и безопасность его использования у детей, в том числе и раннего возраста. [4, 5]. Изучение эффективности лечения внутриглазных кровоизлияний различной степени 0,02% раствором гистохрома проведено у детей в возрасте от 1 мес до 18 лет (554 пациента). Абсолютный положительный эффект прироста остроты зрения составил 94,4%. Рассчитанная терапевтическая польза составила 18% [4, 5]. Исследование одобрено Этическим комитетом Российского государственного медицинского университета (выписка из протокола заседания ЭК РГМУ №60 от 26 июня 2006 г.).

Согласно инструкции по клиническому применению препарата гистохром в офтальмологической практике, одобренной Фармакологическим комитетом МЗ РФ (от 16 декабря 2002 г.) и утвержденной Департаментом государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники МЗ РФ (от 19 мая 2003 г.), допускается использование гистохрома для лечения детей, беременных и кормящих матерей по назначению лечащего врача, если ожидаемый лечебный эффект превышает риск развития возможных побочных эффектов.

Доказана высокая антиоксидантная активность дицинона — в 600 раз выше таковой соответствующего количества аскорбиновой кислоты (см. таблицу) [3, 8]. Дицинон широко применяется в нашей клинике с 1973 г. при увеитах, ретинитах, оптических невритах и для про-

филактики капиллярных кровотоков, при гемофтальмах. Ангиопротекторное действие дицинона связано не только с его влиянием на эндотелий капилляров и основное вещество межэндотелиальных пространств, но и с выраженным ингибирующим действием на продукты ПОЛ и активность кининовой системы крови [3, 8].

Цель исследования — сравнение эффективности применения различных антиоксидантов для профилактики и лечения ретинопатии у недоношенных детей при разных методах их введения.

Материал и методы

В исследование включены недоношенные дети, родившиеся на 27-й (27±2,5) неделе гестации, массой 914±247 г на момент рождения, проходившие лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии второго этапа выхаживания на протяжении 2009—2010 гг., всего 282 ребенка (564 глаза).

Наблюдение детей офтальмологом осуществлялось согласно общепринятому протоколу: первый осмотр на 30—31-й неделе постконцептуального гестационного возраста (ПКВ) ребенка, в последующем офтальмоскопия сетчатки осуществлялась 1 раз в 14 дней, при появлении признаков развития РН — 1 раз в 7—10 дней, при высокой активности процесса — через 3—5 дней и чаще.

Выделено 3 группы клинических исследований: первая группа — профилактическое назначение антиоксидантов; вторая группа — антиоксидантная терапия у детей с РН I—II стадии «+»; третья группа — назначение антиоксидантов на фоне задней агрессивной формы РН.

В первую группу вошли дети группы риска РН, всего 200 детей, 400 глаз. Условием включения в исследование было выявление признаков выраженной морфологической незрелости: низкая прозрачность оптических сред глаза за счет опалесценции роговицы и выраженной пупиллярной мембраны, желтый или серо-желтый фон глазного дна, спазмированные артерии, широкая аваскулярная зона сетчатки. Дети разделены на 4 подгруппы в зависимости от применяемого метода профилактической антиоксидантной терапии, включающие по 50 детей (100 глаз). Все подгруппы однородны по составу. Курс лечения составлял 14 дней. Антиоксидантная терапия начиналась после первого осмотра офтальмолога, в среднем с 31-й (31,6±1,4) недели ПКВ. В 1-й подгруппе применялся 1% раствор эмоксипина в виде форсированных инстилляций (препарат вводился в конъюнктивальную полость 1 раз в день по 1 капле через 10 мин в течение часа). Во 2-й подгруппе в качестве антиоксиданта применялся 0,02% раствор гистохрома, предназначенный для офтальмологии, в виде форсированных инстилляций (препарат вводился в конъюнктивальную полость 1 раз в день по 1 капле через 10 мин в течение часа). В 3-й подгруппе назначалась комбинированная терапия: дицинон внутривенно в дозе 0,1 мл на 1 кг массы ребенка 4 раза в сутки и 1% раствор эмоксипина в виде форсированных инстилляций. Контрольную подгруппу составили недоношенные дети, которым профилактическая антиоксидантная терапия не назначалась.

Антиокислительная эффективность лекарственных препаратов [3]

Препарат	Антиокислительная активность			
	в молях действующего вещества на 1 л	разовой дозы, отн. ед.	равноэффективных доз, мг	относительно ионола
Аскорбиновая кислота	$2,3 \cdot 10^{-4}$	1,0	0,4	0,0017
Дицинон	$1,1 \cdot 10^{-6}$	645,2	0,0031	0,364
Ионол	$4,0 \cdot 10^{-7}$		0,00088	1,0

АНТИОКСИДАНТ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

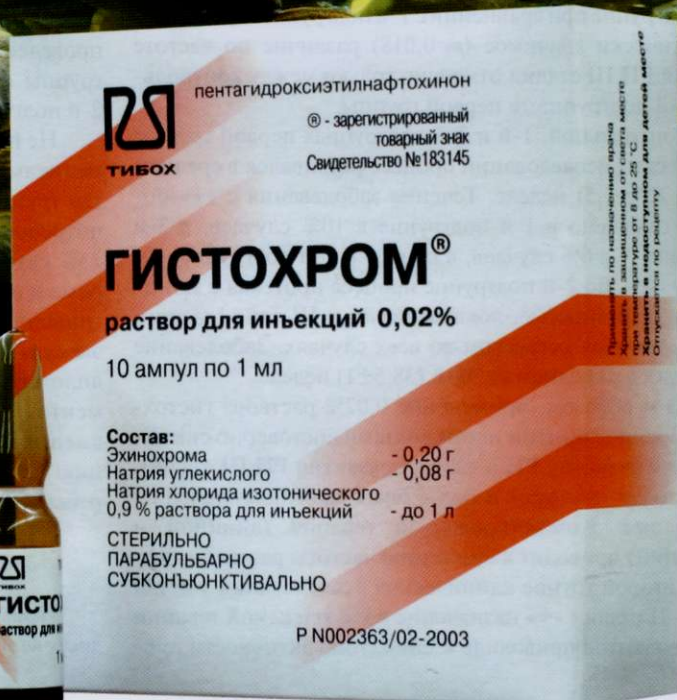
ГИСТОХРОМ® Раствор для инъекций 0.02%

Рег. Уд. № 002363/02-2003

ЭФФЕКТИВЕН ПРИ:

- гифемах и гемофтальмах различного генеза
- диабетических ретинопатиях сетчатки
- дистрофических заболеваниях сетчатки и роговицы
- увеитах и кератитах после травм и операций
- катаракте
- химических ожогах роговицы

РЕКЛАМА



фармацевтическая компания
ОАО «Лотон», г. Москва
Тел./факс: (495) 953 10 72, 951 72 56
www.loton.ru
E-mail: loton@list.ru

Во второй группе клинических исследований показанием к назначению антиоксидантов была РН I—II стадии «+», активная фаза, при локализации вала во второй зоне сетчатки и широкой аваскулярной зоне. Выделено две подгруппы.

В 1-й подгруппе второй группы применялся гистохром у 20 детей (40 глаз). Препарат (раствор 0,02% гистохрома) назначался в виде парабульбарных инъекций 0,2—0,25 мл 1 раз в 2 дня и форсированных инстилляций в конъюнктивальную полость (по 1 капле через 10 мин в течение часа 1 раз в день) в течение 14 дней.

Во 2-й подгруппе второй группы (22 ребенка, 44 глаза) назначался дицинон внутривенно по описанной выше схеме в течение 14 дней. Дополнительно в комплексной терапии применялся 1% раствор эмоксилина в виде форсированных инстилляций.

В третью группу клинических исследований вошли дети, у которых при первом офтальмологическом осмотре выявлялась задняя агрессивная РН без ограничительных элементов (на момент рождения $26,5 \pm 1,5$ нед, 750 ± 250 г). В составе комплексной терапии (все дети получали максидекс в инстилляциях) назначались антиоксидантные препараты. Гистохром применен у 20 детей (40 глаз) в виде форсированных инстилляций по описанной выше методике в течение 14 дней и парабульбарных инъекций по 0,2 мл 1 раз через 2 дня. Дицинон назначался внутривенно по описанной выше схеме 20 детям (40 глаз) в течение 2 нед. В остальном различий в терапии, назначаемой детям, не было.

Стадии РН приводятся в соответствии с международной классификацией 2005 г. Статистическая обработка полученных результатов проведена методами непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

В первой группе клинических исследований РН достоверно чаще развивалась в контрольной подгруппе по сравнению со 2-й (инстилляцией гистохрома; $p < 0,0001$) и 3-й (комбинированное назначение дицинона и эмоксилина; $p = 0,0015$) подгруппой (рис. 1).

РН выявлялась чаще у детей, получавших 1% раствор эмоксилина (1-я подгруппа) по сравнению с детьми, получавшими 0,02% раствор гистохрома (2-я подгруппа) ($p < 0,0001$). Отмечена тенденция к снижению частоты РН в 3-й подгруппе при сравнении с 1-й подгруппой ($p = 0,087$). Статистически значимое ($p = 0,018$) различие по частоте развития РН III стадии отмечено только между контрольной и 2-й подгруппами первой группы.

В контрольной, 1-й и 3-й подгруппах первой группы клинических исследований процесс развивался в среднем на 37-й ($37 \pm 1,5$) неделе. Течение заболевания с «+»-болезнью отмечено в 1-й подгруппе в 10% случаев, в 3-й подгруппе — в 6% случаев, в контрольной подгруппе — в 12% случаев. Во 2-й подгруппе процесс протекал с минимальной активностью, локализовался в III зоне глазного дна, закончился регрессом во всех случаях. Заболевание развивалось в среднем на 38-й ($38,5 \pm 1$) неделе.

Таким образом, применение 0,02% раствора гистохрома форсированными инстиляциями достоверно снижает частоту развития РН и частоту развития РН III стадии, способствует позднему и более благоприятному течению заболевания. Комбинированная терапия (дицинон и эмоксипин) приводит к снижению частоты развития РН.

Во второй группе клинических исследований у детей с РН I—II стадии «+» назначение в комплексной терапии антиоксидантов приводило к снижению активности про-

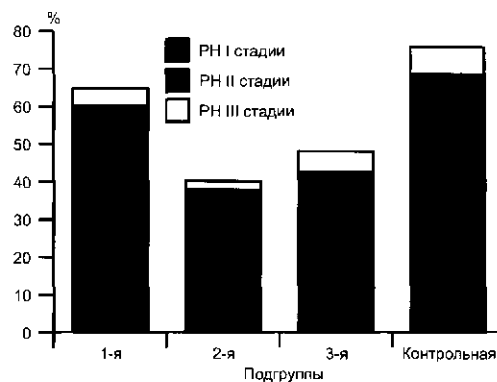


Рис. 1. Результаты профилактического применения антиоксидантов в 1—4-й подгруппах первой группы детей.

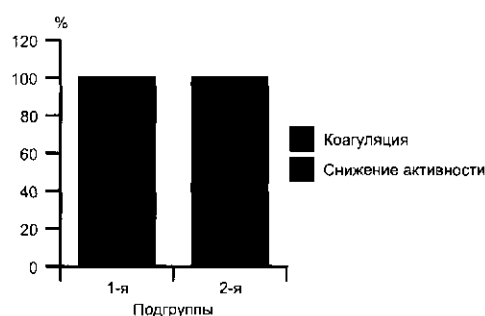


Рис. 2. Результат применения антиоксидантов в комплексном лечении РН в 1—2-й подгруппах второй группы детей.

цесса: уменьшению калибра сосудов, извитости, исчезновению «+»-болезни, уменьшению экссудативных и геморрагических явлений. Парабульбарное введение гистохрома давало такой эффект в 70% случаев, внутривенное введение дицинона — в 50% случаев (рис. 2).

Вычисленный относительный риск необходимости проведения коагуляции сетчатки в 1-й подгруппе второй группы статистически значимо ниже по отношению ко 2-й подгруппе второй группы (ДИ $[-0,15; 0,65]$).

Не получено достоверных данных об эффективности медикаментозного лечения задней агрессивной РН (третья группа клинических исследований). В 100% случаев потребовалось проведение коагуляции сетчатки. Но в 75% случаев на фоне парабульбарных инъекций гистохрома и в 50% случаев на фоне назначения дицинона внутривенно отмечено снижение сосудистой активности и экссудативно-геморрагических проявлений, что приводило к более позднему появлению ограничительных элементов. Это давало возможность отсрочить оперативное вмешательство на $1 \pm 0,6$ нед и провести лазерокоагуляцию при более благополучном соматическом состоянии ребенка.

Заключение

Применение с профилактической целью гистохрома достоверно снижает частоту развития РН и способствует

более благоприятному течению заболевания в случае ее развития. Комбинированная терапия (дицинон и эмоксипин) снижает частоту РН в меньшей мере. Назначение

гистохрома в составе терапии РН в виде парабульбарных инъекций и форсированных инстилляций способствует более благоприятному течению заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асташева И.Б. Диагностика и прогнозирование активной и рубцовой ретинопатии недоношенных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2002.
2. Асташева И.Б. Поиск наиболее эффективного и безопасного способа коагуляции сетчатки при тяжелых формах ретинопатии недоношенных. Сб. науч. трудов Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием «Ретинопатия недоношенных 2011». М 2011; 85—88.
3. Гусева М.Р. Диагностика и патогенетическая терапия увеитов у детей: Дис. ... д-ра мед. наук в форме научного доклада. М 1996.
4. Гусева М.Р., Чипенков И.М., Ширинов М.В. и др. Применение антиоксидантного препарата «Гистохром» в комплексном лечении внутриглазных кровоизлияний у детей разного возраста. Вестн офтальмол 2005; 121: 2: 24—27.
5. Гусева М.Р., Беспяева М.Б. Антиоксиданты в лечении внутриглазных кровоизлияний при травмах глаз у детей. Рос педиатр офтальмол 2008; 1: 36—45.
6. Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Ретинопатия недоношенных. В кн.: Избранные лекции по детской офтальмологии. Под ред. В.В. Нероева. М: ГЕОТАР-Медиа 2009; 27—61.
7. Катаргина Л.А. Современное состояние проблемы ретинопатии недоношенных и задачи по улучшению офтальмологической помощи недоношенным детям в РФ. Сб. науч. трудов Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием «Ретинопатия недоношенных 2011». М 2011; 5—10.
8. Ковалевский Е.И., Гусева М.Р., Клебанов Г.И. и др. Антиоксидантная активность фармпрепаратов, применяемых для лечения заболеваний глаз. Вестн офтальмол 1987; 4: 48—51.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М 1994; Т. I: 563—566; Т. II: 210—216.
10. Мищенко Н.И., Федорев С.А., Багирова В.Л. Новый оригинальный отечественный препарат гистохром. Хим-фармакол журн 2003; 37: 1: 49—53.
11. Николаева Г.В. Проблемы ауторегуляции гемодинамики сетчатки у недоношенных детей. Рос педиатр офтальмол 2007; 2: 10—12.
12. Николаева Г.В. Анализ факторов риска развития ретинопатии у недоношенных детей в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Рос педиатр офтальмол 2010; 3: 21—23.
13. Сайдашева Э.И., Сомов Е.Е., Фомина Н.В. Избранные лекции по неонатальной офтальмологии. СПб: Нестор — история 2006.
14. Ставицкая Т.В., Топчиева Г.В., Древалъ А.А. Изучение влияния способа введения эмоксицина на его фармакокинетические и фармакодинамические свойства. Глаз 2006; 5: 24—29.
15. Dizdar E.A., Uras N., Oguz S. et al. Total antioxidant capacity and total oxidant status after surfactant treatment in preterm infants with respiratory distress syndrome. Ann Clin Biochem 2011; 48: Pt 5: 462—467.
16. Lee J.W., Davis J.M. Future applications of antioxidants in premature infants. Curr Opin Pediatr 2011; 23: 2: 161—166.
17. Negi R., Pande D., Kumar A. et al. Evaluation of biomarkers of oxidative stress and antioxidant capacity in the cord blood of preterm low birth weight neonates. J Mater Fetal Neonatal Med 2011; Suppl 0(0): 1—4.
18. Perrone S., Negro S., Tataranno M.L., Buonocore G. Oxidative stress and antioxidant strategies in newborns. J Mater Fetal Neonatal Med 2010; 23: Suppl 3: 63—65.

Поступила 01.10.2012