

4. *Zhong H., Simons J. W.* Activation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  by oxygen independent pathways // *Experim. Oncol.* — 2001. — Vol. 23. — P. 88-96.
5. *Crews S. T., Chen-Ming Fan.* Remembrance of things PAS: regulation of development by bHLH-PAS proteins // *Curr. Opin. in Genetics & Development.* — 1999. — Vol. 9, N 5. — P. 580-587.
6. *Caniggia I., Winter J. L.* Hypoxia Inducible Factor-1: Oxygen Regulation of Trophoblast Differentiation in Normal and Pre-eclamptic Pregnancies — A Review // *Placenta.* — 2002. — Vol. 23, suppl. A. — P. 47-57.
7. *Asparagine* hydroxylation of the HIF transactivation domain: a hypoxic switch / D. Lando, D. J. Peet, D. A. Whelan et al. // *Science.* — 2002. — Vol. 295. — P. 858-861.
8. *Sumbayev V. V., Yasinska I. M.* Regulation of MAP Kinase Dependent Apoptotic Pathway: Implication of Reactive Oxygen and Nitrogen Species // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2005. — Vol. 436. — P. 406-412.
9. *HIF-1 $\alpha$*  protein as a target for S-nitrosation / V. V. Sumbayev, A. Budde, J. Zhou, B. Bruene // *FEBS Lett.* — 2003. — Vol. 535. — P. 106-112.
10. *Сумбаев В. В., Ясинская И. М.* Активность поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы и протеинкиназы С в клетках рака гортани человека Her-2 при обработке гамма-интерфероном и аллопуринолом // *Эксп. онкол.* — 2001. — Т. 23, № 4. — С. 294-296.
11. *Graner C. A., Peres R. F.* Colorimetric determination of serum iron by the 1,10-phenantroline method // *Rev. Bras. Pesqui Med. Biol.* — 1973. — Vol. 6. — P. 245-248.
12. *Goldberg N. D., Passonneau J. V., Lowry O.* Effects of changes in Brain Metabolism on the level of citric acid cycle // *J. Biol. Chem.* — 1966. — Vol. 241. — P. 3997-4003.
13. *Muro-Pastor M. I., Reyes J. C., Florencio F. J.* Cyanobacteria perceive nitrogen status by sensing intracellular 2-oxoglutarate levels // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 38320-38328.
14. *Convenient* colorimetric and fluorometric assays for S-nitrosothiols / J. A. Cook, S. Y. Kim, D. Teague et al. // *Anal. Biochem.* — 1996. — Vol. 238. — P. 150-158.
15. *Sumbayev V. V., Sandau K. B., Brune B.* Mesangial cells but not hepatocytes are protected against NO/O<sub>2</sub><sup>-</sup> cogeneration: mechanistic considerations // *Eur. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 444. — P. 1-11.
16. *Сумбаев В. В., Розанов А. Я.* Влияние кофеина на активность ксантиноксидазы // *Укр. биохим. журнал.* — 1997. — Т. 69, № 5-6. — С. 196-200.
17. *Analysis* of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, J. Glogowski et al. // *Anal. Biochem.* — 1982. — Vol. 126. — P. 131-138.
18. *Schnaper H. W.* Signal transduction through protein kinase C // *Pediatr. Nephrol.* — 2000. — Vol. 14. — P. 254-258.
19. *Nitric oxide* impairs normoxic degradation of HIF-1 $\alpha$  by inhibition of prolyl hydroxylases / E. Metzzen, J. Zhou, W. Jelkmann et al. // *Mol. Biol. Cell.* — 2003. — Vol. 14, N 8. — P. 3470-3481.

УДК 618.531-08:615.356

Ю. П. Харченко, д-р мед. наук, проф., Н. В. Домбровская,  
Е. И. Драгомирецкая, Е. А. Кулешова

## КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*Детская городская больница № 1 им. акад. Б. Я. Резника, Одесса, Украина*

УДК 618.531-08:615.356

Ю. П. Харченко, Н. В. Домбровська, О. І. Драгомирецька, О. А. Кулешова  
КІЛЬКІСНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ДІТЕЙ  
З ПЕРЕНЕСЕНИМ ПЕРИНАТАЛЬНИМ ГИПОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ  
ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

*Дитяча міська лікарня № 1 ім. акад. Б. Я. Резника, Одеса, Україна*

Робота присвячена кількісній оцінці ефективності проведеного диференційованого лікування наслідків перинатального гіпоксичного ураження ЦНС на основі клінічних проявів і стану біоелектрогенезу. Отримані дані, з огляду на патогенетичні зміни ураження ЦНС, підтвердили, що застосування мілдронату спричинює поліпшення нейрометаболічного забезпечення головного мозку.

**Ключові слова:** діти, мілдронат, гіпоксія.

UDC 618.531-08:615.356

Yu. P. Kharchenko, N. V. Dombrovskaya, Ye. I. Dragomiretskaya, Ye. A. Kuleshova  
THE QUANTITATIVE EVALUATION OF METABOLIC THERAPY EFFICIENCY  
IN CHILDREN WITH PERINATAL CNS HYPOXIA

*The Children's Hospital N1 named after the academician B. Ya Reznick, Odessa, Ukraine*

The paper presents the quantitative evaluation of treatment of CNS perinatal hypoxia consequences, based on clinical features and cerebral bioelectrogenesis status. The obtained data proved that Mildronat using leads to improvement of brain metabolic supply.

**Key words:** children, Mildronat, hypoxia.

Перинатальное поражение центральной нервной системы является актуальной медико-социальной проблемой, поскольку оно связано как с психическим, так и с физическим состоянием здоровья детей. Несмотря на то, что этой проблемой занимаются ведущие центры и институты, решение ее остается актуальным.

Широкое информационное поле перинатального гипоксического поражения (ПГП) представлено разнообразными клиническими симптомами и данными функциональных методов исследования. В структуру восстановительного периода ПГП ЦНС входят синдромы: гипертензионно-гидроцефальный (ГГС), повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (ПНРВ), вегетовисцеральной дисфункции (ВВД), двигательных нарушений. Отдаленные последствия ПГП ЦНС проявляются задержками речевого и психического развития, нарушением поведения и проблемами в обучении, двигательными расстройствами, эпилептическими состояниями [1]. Таким образом, полиморфизм последствий ПГП предполагает трудности определения тактики восстановительного лечения этой категории больных.

Выбор наиболее эффективного метода лечения для конкретного больного — важнейший принцип доказательной медицины. Клинические исследования по сравнительной эффективности вмешательств являются основой для принятия решения о применении наиболее оптимального метода лечения.

В рамках широкого понятия «доказательная медицина» в последние годы активно начали использовать специально разработанные математические методы количественной оценки как факторов риска, так и эффекта воздействия [2–4].

**Цель** работы — провести сравнительный анализ эффективности метаболической терапии при использовании милдроната и кавинтона по динамике клинических проявлений и данным электроэнцефалографии.

#### **Материалы и методы исследования**

Всего под наблюдением было 120 детей с ПГП ЦНС. В первой группе обследовано 73 ребенка с последствиями перинатального гипоксического поражения, которым на фоне базовой терапии применялся препарат метаболического действия милдронат. Во вторую группу вошли 47 детей, которым на фоне базовой терапии применяли кавинтон. Базовая терапия включала в себя дегидратационную терапию (в случае выявленного ГГС), проведение курсов лечебного массажа с элементами точечного и сегментарно-рефлекторного, магнитотерапию.

Всем детям проводились электроэнцефалографические (ЭЭГ) исследования на программно-аппаратном комплексе “DX-NT32”, которые

были формализованы в зависимости от степени выявленных нарушений биоэлектрической активности мозга:

- 0 — без изменений;
- 1 — незначительные общемозговые изменения (НОИ);
- 2 — умеренные общемозговые изменения (УОИ);
- 3 — выраженные общемозговые изменения (ВОИ).

Для оценки различий бинарных признаков (наличие или отсутствие клинических симптомов) до и после лечения использовался критерий Мак-Немара ( $\chi^2$ ) для связанных выборок, рекомендуемый для исследований с небольшим числом наблюдений [2; 3]. Для сравнения клинической эффективности рассчитывали также относительный риск (RR) и снижение относительного риска сохранения последствий ПГ(1-RR), а также соответствующие доверительные интервалы (ДИ) [5]. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $P < 0,05$ . Статистический анализ проводился с использованием пакета Statistica 6, а также специально разработанного модуля, рассчитывающего критерий Мак-Немара и доверительные интервалы к разности относительных частот в среде этого пакета.

На первом этапе исследования была проанализирована сопоставимость групп по основным клиническим показателям: срыгивание и рвота, увеличение размеров головы, беспокойство, расстройство сна, повышение спонтанной двигательной активности, нарушение функции желудочно-кишечного тракта и иннервации черепно-мозговых нервов (ЧМН), судорожная готовность, спастический и гипотонический синдромы.

По соотношению числа детей с различной степенью нарушений ЭЭГ до проведения лечения в первой и второй группах статистически не различались ( $\chi^2 = 1,13$ ;  $P = 0,77$ ).

На следующем этапе исследования была проанализирована зависимость клинических проявлений ПГП ЦНС от степени нарушений ЭЭГ до лечения (таблица).

Как следует из представленных в таблице данных, наибольшую связь со степенью нарушения ЭЭГ ( $\chi^2 = 67,0$ ;  $P = 0,00001$ ) имеет клинический симптом «судорожная готовность». Так, из 14 детей с судорожной готовностью у 12 (85,7 %) обнаружены выраженные мозговые изменения, с отсутствием изменений ЭЭГ не было ни одного ребенка. Большую связь с патологическими изменениями биоэлектrogenеза ( $\chi^2 = 41,1$ ;  $P = 0,00001$ ) имеет нарушение иннервации ЧМН. Так, у 17 (36,2 %) из 47 детей отмечались ВОИ, у 9 (19,2 %) — УОИ, у 18 (38,3 %) выявлены НОИ. Из диагностированных до лечения 10 основных симптомов заболе-

Связь клинических симптомов гипоксии со степенью нарушений ЭЭГ, n=120

Симптомы		Электроэнцефалограмма				
		норма	1 (НОИ)	2 (УОИ)	3 (ВОИ)	Всего
Беспокойство	нет	16 (43,2 %)	21 (56,8 %)	0	0	37
	есть	20 (24,1 %)	26 (31,3 %)	20 (24,1 %)	17 (20,4 %)	83
$\chi^2=23,8; P=0,00003$						
Нарушения сна	нет	17 (40,5 %)	21 (50,0 %)	4 (9,5 %)	0	42
	есть	19 (24,4 %)	26 (33,3 %)	16 (20,5 %)	17 (21,8 %)	78
$\chi^2=15,4; P=0,001$						
Повышенная двигательная активность	нет	16 (39,0 %)	25 (61,0 %)	0	0	41
	есть	20 (25,3 %)	22 (27,9 %)	20 (25,3 %)	17 (21,5 %)	79
$\chi^2=28,5; P=0,00001$						
Нарушение иннервации ЧМН	нет	33 (45,2 %)	29 (39,7 %)	11 (15,1 %)	0	73
	есть	3 (6,4 %)	18 (38,3 %)	9 (19,2 %)	17 (36,2 %)	47
$\chi^2=41,1; P=0,00001$						
Судорожная готовность	нет	36 (34,0 %)	46 (43,4 %)	19 (17,9 %)	5 (4,7 %)	106
	есть	0	1 (7,1 %)	1 (7,1 %)	12 (85,7 %)	14
$\chi^2=67,0; P=0,00001$						
Спастический синдром	нет	4 (19,1 %)	15 (71,4 %)	1 (4,8 %)	1 (4,8 %)	21
	есть	32 (32,3 %)	32 (32,3 %)	19 (19,2 %)	16 (16,2 %)	99
$\chi^2=11,5; P=0,009$						
Гипотонический синдром	нет	32 (32,3 %)	32 (32,3 %)	19 (19,2 %)	16 (16,2 %)	99
	есть	4 (19,1 %)	4 (19,1 %)	1 (4,8 %)	1 (4,8 %)	21
$\chi^2=11,5; P=0,009$						

вания по 2 симптомам, а именно «увеличение размеров головы» и «рвота», статистически достоверной связи с изменениями ЭЭГ не выявлено.

Показанная взаимосвязь клинических проявлений и ЭЭГ позволяет нам использовать динамику изменения ЭЭГ в качестве объективного клинического отклика в сравнительной оценке эффективности применения милдроната и кавинтона. После проведенного лечения в обеих группах отмечена положительная динамика как клинических проявлений, так и ЭЭГ.

На рис. 1 показано соотношение числа детей с нарушениями ЭЭГ различной степени до и после проведения лечения в первой и второй группах обследованных детей.

Как следует из полученных данных, непосредственно после лечения милдронатом ВОИ не отмечались, а до лечения они были у 11 детей. В группе леченных кавинтоном у 4 (8,5 %) из 6 (12,8 %) детей сохранялись выявленные до лечения ВОИ и УОИ. Непосредственно после лечения в первой группе у 57 (78,1 %) детей регистрировался нормальный биоэлектроденез, а до лечения он выявлен у 21 (28,8 %) ребенка. Незначительная положительная динамика на-

блюдалась у детей второй группы. Так, нормальная биоэлектрическая активность мозга регистрировалась в 19 (40,4 %) случаях, до лечения — у 15 (31,9 %) пациентов. Относительно НОИ следует заметить, что у детей второй группы частота изменений на ЭЭГ была без динамики. В группе детей, получавших милдронат, из 27 (37,0 %) человек с выявленными до лечения НОИ у 15 (20,6 %) детей эти нарушения оставались. Сравнение соотношения различной степени выраженности изменений ЭЭГ после лечения в первой и второй группах показало высокую статистическую значимость различий ( $\chi^2 = 111,1; P = 0,00001$ ).

Непосредственно после лечения, в сроки 6 и 12 мес разность относительных частот исчезновения нарушений ЭЭГ у детей показана на рис. 2.

Непосредственно после лечения милдронатом у 32 детей исчезли изменения ЭЭГ различной степени (до лечения они имелись у 52, после лечения — отмечались у 16); разность относительных частот при этом составила 43,8 %. В группе детей, получавших кавинтон, эта разница составила только 8,5 %, что статистически не достоверно относительно числа детей,

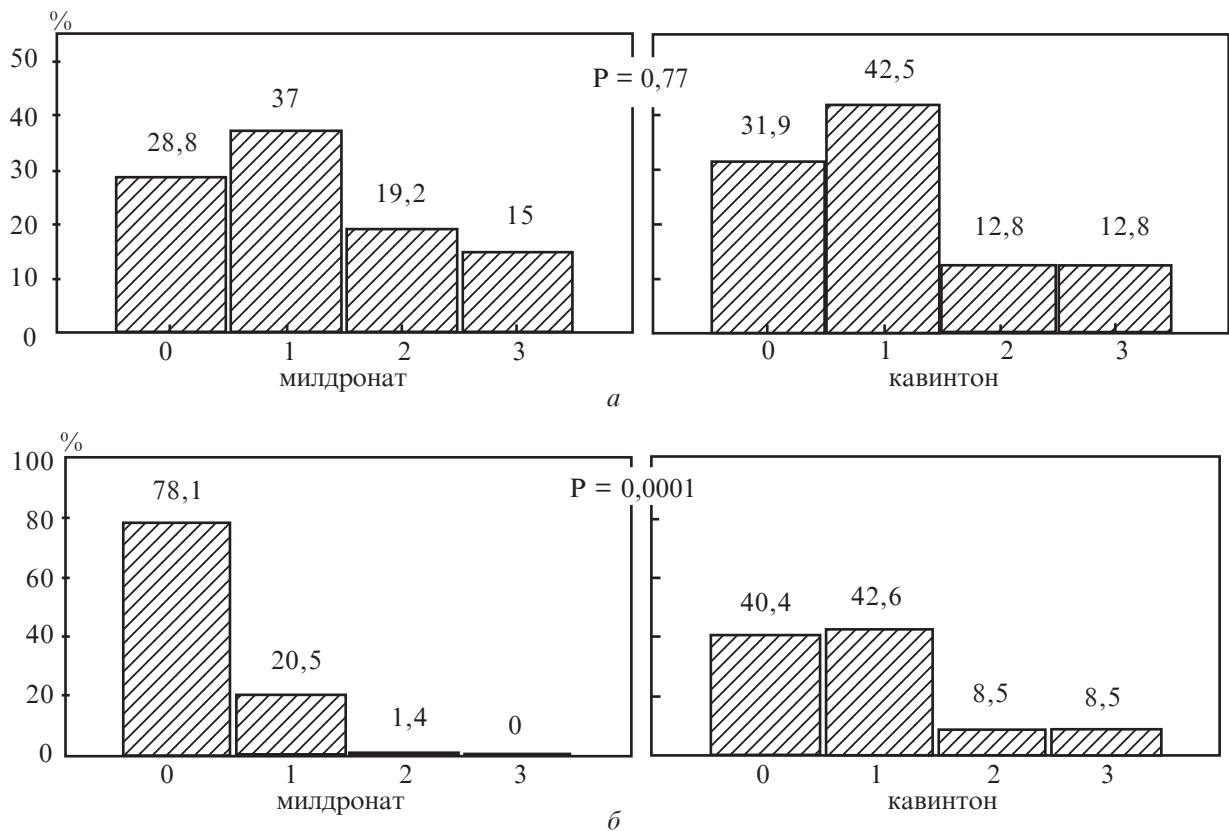


Рис. 1. Процентное соотношение числа детей с различной степенью нарушений ЭЭГ до (а) и после (б) лечения в зависимости от его вида

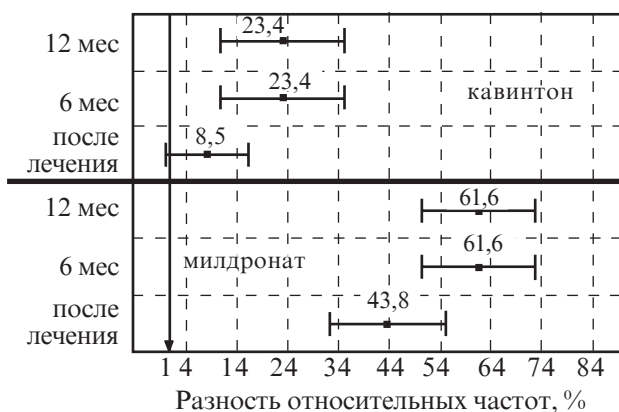


Рис. 2. Динамика снижения числа изменений ЭЭГ в группе детей, получавших милдронат и кавинтон

имеющих до лечения изменения ЭЭГ (нижняя граница 95 % ДИ <1). Как следует из представленных на рис. 2 данных, во все сроки наблюдения эффективность милдроната статистически достоверно выше, чем кавинтона по влиянию на снижение числа детей с нарушениями ЭЭГ (не пересекающиеся 95 % ДИ).

Проанализирована эффективность милдроната (1) и кавинтона (2) в отношении снижения числа детей с симптомами ПГП ЦНС после лечения (рис. 3).

Как следует из представленных на рис. 3 данных, через месяц после лечения и в группе пациентов, получавших милдронат и кавинтон,

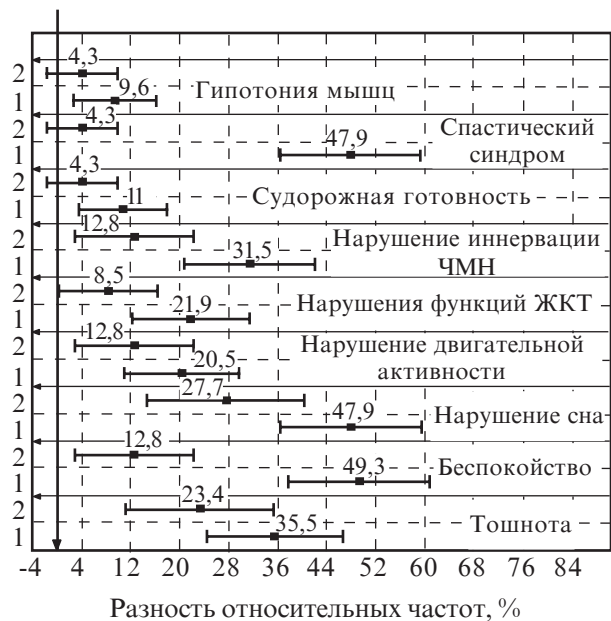


Рис. 3. Относительная эффективность милдроната (1) и кавинтона (2) в отношении снижения числа детей с некоторыми проявлениями ПГП ЦНС после лечения

происходит достоверное снижение числа детей с анализируемыми симптомами (95 % ДИ не пересекает значение меньше 1). Однако в большей степени это снижение отмечено в группе детей, получавших милдронат. Так, при лечении милдронатом число детей с тошнотой снижается на 35,5 %, а в группе получавших ка-

винтон — на 23,4 %. Пересекающиеся 95 % ДИ свидетельствуют о статистически не достоверных различиях по этому показателю между группами. По симптому «беспокойство» большая эффективность милдроната, относительно кавинтона, статистически достоверна. Под влиянием милдроната у 47 % детей спастический синдром отсутствует непосредственно после лечения. У детей, получавших кавинтон, отсутствие спастического симптома наблюдалось только в 2 (4,3 %) случаях, что статистически достоверно и клинически имеет важное значение.

Оценка отдаленных результатов в обеих группах проводилась в 12 мес жизни. По сохранению симптомов ПГП ЦНС к этому времени был сформирован основной бинарный клинический отклик — желаемый результат достигнут (то есть отсутствуют проявления заболевания) и желаемый результат не достигнут (то есть сохранение симптомов). В первой группе сохранение симптомов отмечено у 15 детей, а в группе получавших кавинтон — у 24.

На основании этих данных был рассчитан показатель относительного риска (RR), который показывает отношение вероятности сохранения ПГП в группе получавших милдронат и кавинтон:

$$RR_{\text{милдронат}} = 15/73 = 0,205;$$

$$RR_{\text{кавинтон}} = 24/47 = 0,51.$$

$$RR = 0,205/0,51 = 0,40 \text{ (95 \% ДИ} = 0,24 \div 0,68).$$

Снижение относительного риска (COR) =  $1 - 0,40 = 0,60$  (95% ДИ =  $0,32 \div 0,76$ ).

## Выводы

Проведенный анализ показал, что применение милдроната у детей с последствиями ПГП чаще приводит к нормализации изменений ЭЭГ по сравнению с кавинтоном ( $\chi^2 = 111,1$ ;  $P = 0,00001$ ) и сопровождается снижением числа детей с основными клиническими проявлениями, статистически достоверно по симптому «беспокойство» и «спастическому синдрому». Это в свою очередь приводит к снижению риска сохранения последствий гипоксии к 12 мес жизни на 60 % ( $32 \div 76$  %). Нижняя граница доверительного интервала имеет достаточно высокую клиническую значимость.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Свтушенко С. К., Шестова О. П., Морозова Т. М.* Гіпоксичні ураження головного мозку у новонароджених та їхні наслідки: Навч.-метод. посібник. — Донецьк, 2001.
2. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. — М.: Изд-во Медиа Сфера, 2002. — 152 с.
3. *Платонов А. Е.* Статистический анализ в медицине и биологии. — М.: Изд-во РАНМ, 2000. — 21 с.
4. *Драгомирецкая Е. И.* Количественная оценка клинических характеристик в рамках понятия «доказательная медицина» // Тези доп. конф. «Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині». — Одеса, 2002. — С. 14.
5. *Принципы клинической практики, основанной на доказанном* / Под ред. Гордона Гайятта и Драммонда Ренни. — М.: Изд-во Медиа Сфера, 2003 — 336 с.

УДК 161.71-003.84+577.1

А. Г. Гулюк, д-р мед. наук, проф., Н. А. Борченко,  
О. А. Макаренко\*, канд. біол. наук

## МАРКЕРЫ ОСТЕОГЕНЕЗУ В ДИНАМІЦІ ПЕРИІМПЛАНТИТУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗУ

*Одеський державний медичний університет,  
\*Інститут стоматології АМН України, Одеса, Україна*

УДК 161.71-003.84+577.1

А. Г. Гулюк, Н. А. Борченко, О. А. Макаренко\*  
МАРКЕРЫ ОСТЕОГЕНЕЗА В ДИНАМИКЕ ПЕРИИМПЛАНТИТА  
В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗА

*Одесский государственный медицинский университет,  
\*Институт стоматологии АМН Украины, Одесса, Украина*

Представлены экспериментальные данные, полученные при имплантации титановых винтов в бедренную кость крыс в условиях экспериментального системного остеопороза. Проанализирована активность маркеров остеогенеза при периимплантисте и при течении периода заживления без осложнений. Изучены паттерны остеогенеза при имплантации в условиях системного остеопороза.  
**Ключевые слова:** системный остеопороз, периимплантист, маркеры остеогенеза.