

Оптимизация лечения перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей

М.И. Медведев¹, С.О. Рогаткин¹, А.В. Горбунов¹,
М.Г. Дегтярева¹, О.В. Гребенникова¹,
О.В. Потапова², Е.Н. Морозова²

¹Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

²Городская больница № 8, Москва

Проведено лечение 20 недоношенных детей с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга средней степени тяжести ноотропным препаратом Церебролизин в виде монотерапии. Эффективность лечения оценивалась по данным клинического наблюдения с использованием шкалы балльной оценки «Infanib» и динамики становления показателей биоэлектрической активности головного мозга с использованием метода ЭЭГ. В результате проведенного исследования, по сравнению с контрольной группой недоношенных детей с аналогичным поражением головного мозга не получавших лечение Церебролизин, выявлено, что после проведения лечения достоверно улучшались показатели мышечно-постурально-го тонуса и рефлексов, а так же нормализовались показатели становления биоэлектрической активности головного мозга.

Ключевые слова: недоношенные дети, перинатальные гипоксически-ишемические поражения головного мозга, церебролизин, электроэнцефалография.

Гипоксически-ишемические поражения головного мозга, связанные с неблагоприятным течением беременности и родов (так называемые перинатальные поражения) наблюдаются более чем в 40 % у преждевременно рожденных детей [1–3]. Данные поражения определяют чрезвычайную актуальность изучаемой проблемы, так как в дальнейшем они способствуют развитию очень тяжелых заболеваний – детские церебральные параличи, симптоматические формы эпилепсии, органические формы слабоумия, нарушения формирования речи и др. [4, 5]. В течение многих лет разрабатываются методы лечения перинатальных поражений головного мозга, однако до настоящего времени не отработана единая система терапии, а использование отдельных препаратов, особенно ноотропных представляется спорным [2, 3, 6].

В проведенном исследовании использовали для лечения перинатальных поражений головного мозга гипоксически-ишемического характера средней степени тяжести у недоношенных детей ноотропный препарат Церебролизин фирмы «Ebewe Pharma» (Австрия). Диагноз и степень тяжести перинатальных поражений ЦНС устанавливались в соответствии с Классификацией перинатальных поражений нервной системы и их последствий у новорожденных и детей первого года жизни [5]. Нами обследован 41 недоношенный ребенок, тяжесть состояния которых по неврологическому статусу была обусловлена синдромом угнетения ЦНС, развившегося после перенесенной перинатальной гипоксии мозга. В остром периоде клиническая картина синдрома угнетения характеризовалась снижением спонтанной двигательной активности, мышечной гипотонией, снижением рефлексов орального и спинального автоматизма, снижением сухожильных рефлексов. В восстановительном периоде на фоне восстановления рефлексов орального автоматизма сохранялось снижение мышечного тонуса и объема спонтанных движений, оставались сниженными рефлексы спинального автоматизма.

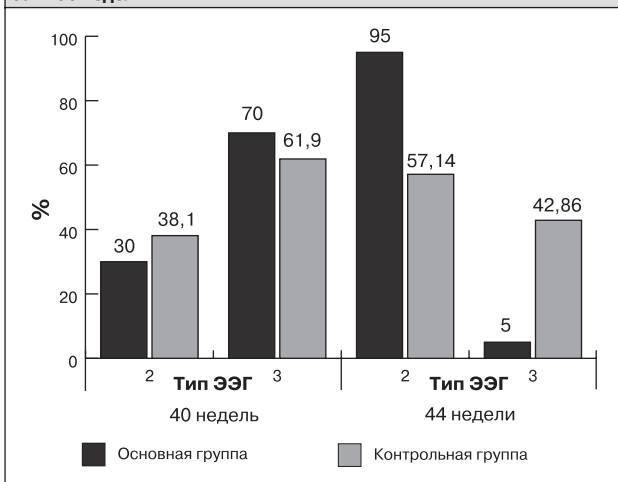
Весо-ростовые показатели обследованных детей представлены в таблице 1.

В зависимости от проводимой в восстановительном периоде терапии были сформированы две группы: основная (n = 20) и контрольная группы (n = 21). Лечение препаратом Церебролизин в виде монотерапии начинали по достижении пациентами скорректированного возраста (СВ) 40 недель от зачатия (календарный или паспортный их возраст составлял от 28 до 42 дней в зависимости от срока гестации). Церебролизин вводился в дозе 0,1 мл в сутки в течение первых 3 суток лечения, затем в дозе 0,1 мл/кг/сутки в течение последующих дней. Общая продолжительность курса лечения составляла 20 дней. Препарат вводился внутримышечно в утренние часы (с 9-00 до 12-00). Во время терапии Церебролизин прием других ноотропных препаратов исключался. Детям контрольной группы проводился лечебный массаж, гимнастика. Как следует из представленных в таблице 1 данных, по половому составу, антропометрическим показателям и оценке по шкале Апгар показатели были сопоставимы.

Для постановки диагноза перинатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга и оценки их степени тяжести, всем наблюдаемым детям проводилось комплексное этапное лучевое обследование головного мозга с помощью методов нейросонографии и компьютерной томо-

Таблица 1. Краткая характеристика подгрупп обследованных пациентов						
Группы		Основная, n = 20		Контрольная, n = 21		Всего, n = 41
Пол	М	8	40,0 %	10	47,6 %	18 43,9 %
	Ж	12	60,0 %	11	52,4 %	23 56,1 %
ГВ	Диапазон	34–36		34–37		34–37
	M ± sd	34,45 ± 0,69		34,86 ± 0,96		34,66 ± 0,85
Масса, г	диапазон	1640,0–2910,0		1540,0–3160,0		1540,0–3160,0
	M ± sd	2125,05 ± 358,62		2273,5 ± 492,17		2199,28 ± 431,64
Рост, см	Диапазон	40,0–49,0		36,0–51,0		36,0–51,0
	M ± sd	44,2 ± 2,75		44,76 ± 3,46		44,49 ± 3,11
Окружность головы, см	Диапазон	26,0–34,0		28,0–35,0		26,0–35,0
	M ± sd	31,11 ± 2,33		31,75 ± 2,07		31,44 ± 2,19
Окружность груди, см	Диапазон	25,0–32,0		26,0–34,0		25,0–34,0
	M ± sd	28,74 ± 2,21		29,15 ± 2,18		28,95 ± 2,18
Апгар, 1 мин	Диапазон	5–8		3–8		3–8
	M ± sd	6,6 ± 0,88		6,5 ± 1,43		6,55 ± 1,18
Апгар, 5 мин	Диапазон	6–9		3–8		3–9
	M ± sd	7,6 ± 0,68		7,15 ± 1,23		7,38 ± 1,0

Рис. 1. Частота встречаемости различных типов ЭЭГ в динамике у детей в группах сравнения в скорректированном возрасте (СВ) 40 и 44 недели



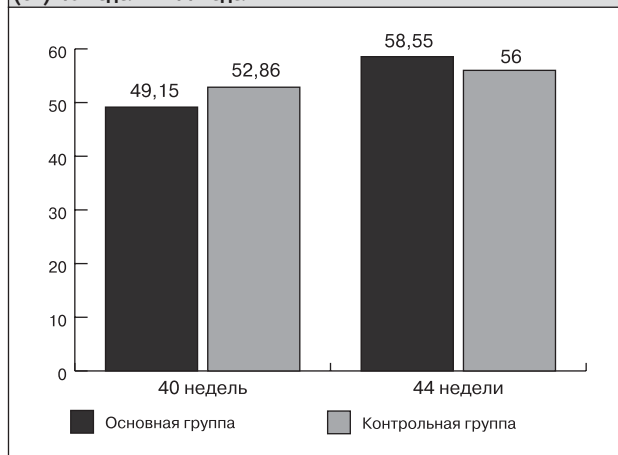
графии. Нейросонография (НСГ) выполнялась всем детям, кратность повторных исследований определялась степенью тяжести и характером выявленных первично изменений, а также клиническими показаниями. При обследовании, выполненном в первые дни жизни, в среднем, на $3,9 \pm 0,3$ сутки жизни, в 60,98 % случаев были выявлены ишемические изменения, в 39,02 % случаев – сочетанные ишемически-геморрагические изменения. При НСГ обследовании в возрасте до 14 сут. жизни ВЖК I/II степени выявлялись в основной и контрольной группах с сопоставимой частотой – 50 и 47,62 % соответственно. Для верификации и уточнения степени постгипоксических изменений головного мозга 38 детям была выполнена компьютерная томография (КТ). При этом внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) были обнаружены только у 2 (10 %) детей основной и 2 (9,52 %) – в контрольной группе.

Примечательно то, что по данным динамического НСГ обследования у 20 новорождённых было выявлено наличие признаков перенесённого ВЖК I–II степени, причём у 12 из них в сроки от 12–28 суток жизни отмечено формирование субэпендимальных псевдокист. Однако при проведении КТ только у 4 детей из 12 были выявлены признаки перенесённых ранее ВЖК I–II степени или их последствий. Временной интервал между НСГ и КТ исследованиями у обследованных детей составил от 2 до 18 суток. Наибольшая частота совпадений диагнозов при использовании этих двух методов нейровизуализации была отмечена в тех случаях, когда временной интервал не превышал 4 суток.

Объективная оценка функционального состояния ЦНС в группах сравнения до начала восстановительной терапии проводилась на основании характеристик ЭЭГ в цикле физиологического сна [7]. В возрасте 40 недель от зачатия характеристики биоэлектрической активности (БЭА) у детей групп сравнения ни в одном случае не соответствовали I типу ЭЭГ-паттерна («норма»). Частота встречаемости ЭЭГ-паттернов II типа («задержка созревания») и III типа «нарушение созревания» в группах сравнения была сопоставима. Важно подчеркнуть, что наиболее тяжёлые нарушения функционального состояния ЦНС, соответствующие IV и V типам ЭЭГ («патология» и «угнетение БЭА» соответственно), также не встречались. Полученные данные иллюстрирует рис. 1.

Непосредственное клиническое наблюдение за детьми мы начинали с момента их перевода в отделение патологии новорождённых. Для объективизации оценки мышечно-постурального тонуса и

Рис. 2. Динамика балльной оценки мышечно-постурального тонуса по шкале «Infanib» у детей с синдромом угнетения на фоне терапии препаратом Церебролизин в скорректированном возрасте (СВ) 40 недель и 44 недели



рефлексов применяли стандартизованную шкалу «Infanib» (1995). При клинической оценке положительная динамика в неврологическом статусе за счёт восстановления рефлексов орального и спинального автоматизма, нормализации мышечного тонуса и объёма спонтанной двигательной активности, формирования цепных установочных реакций на голову отмечалась у подавляющего большинства наблюдаемых детей. Объективные изменения в двигательно-рефлекторной сфере у детей основной и контрольной групп на фоне восстановительной терапии представлены на рис. 2.

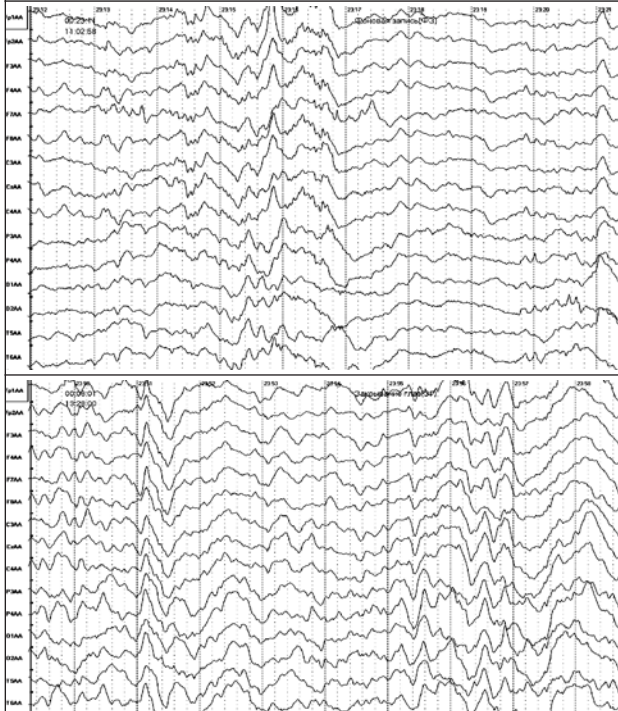
Как следует из представленных данных, в СВ 40 недель от зачатия у детей основной группы средний балл по шкале составлял $49,15 \pm 2,96$ и был достоверно ниже, чем у детей контрольной группы ($52,86 \pm 3,86$), $t (df = 39) = 3,4$; $p = 0,001$. При этом оценки 90,48 % детей в контрольной группе и 50 % в основной группе соответствовали диапазону «транзиторное нарушение», и 9,52 % детей в контрольной группе и 50 % в основной группе – показателям «патология». Ни в одном случае полученный по шкале балл не соответствовал норме.

При повторном осмотре в СВ 44 недели после проведения курса лечения Церебролизин, достоверная положительная динамика в виде увеличения балла отмечалась как в основной ($58,55 \pm 4,15$), так и в контрольной группах ($56,0 \pm 3,86$), $p < 0,02$. Однако средний балл у детей основной группы был достоверно выше ($t (df = 39) = -2,04$; $p = 0,048$), чем у детей контрольной группы, не получавших терапии и имевших исходно более высокие оценки. При осмотре в СВ 44 недели распределение оценок по диапазонам в группах сравнения не различалось.

Таким образом, на фоне терапии Церебролизин, отмечалась существенная объективная положительная динамика со стороны мышечного тонуса и рефлексов, о чём свидетельствует достоверное повышение балла по шкале «Infanib» и увеличение доли детей, чья оценка соответствовала диапазону «транзиторное нарушение».

При повторном обследовании после проведённого лечения Церебролизин, в СВ 44 недели у детей основной группы отмечалась выраженная достоверная положительная динамика за счёт резкого увеличения доли детей с II типом ЭЭГ-паттерна, характеризующего относительно удовлетворительное функциональное состояние ЦНС и нормализацию онтогенетического формирования БЭА. Вместе с тем, у детей контрольной группы достоверной динамики выявлено не было, при этом доля детей с III типом ЭЭГ-паттерна составила 42,86 % и достоверно превышала таковую в основ-

Рис. 3. Фрагменты ЭЭГ фазы спокойного сна ребёнка С., (ГВ 34 нед.) с ПП ЦНС средней степени тяжести и синдромом угнетения (контрольная группа)



Примечание. А – СВ 40 нед. Паттерн ЭЭГ спокойного сна – альтернация активности, топографические различия в распределении медленно-волновой активности отсутствуют, периодически извращены, большое количество бета-дельта щеток. (III тип ЭЭГ – «нарушение созревания»); Б – СВ 44 нед. Паттерн ЭЭГ спокойного сна – с сохраняющейся тенденцией к альтернации, градиент медленно-волновой активности сглажен, периодически топографические различия отсутствуют, веретена сна отсутствуют (III тип ЭЭГ – нарушение созревания)

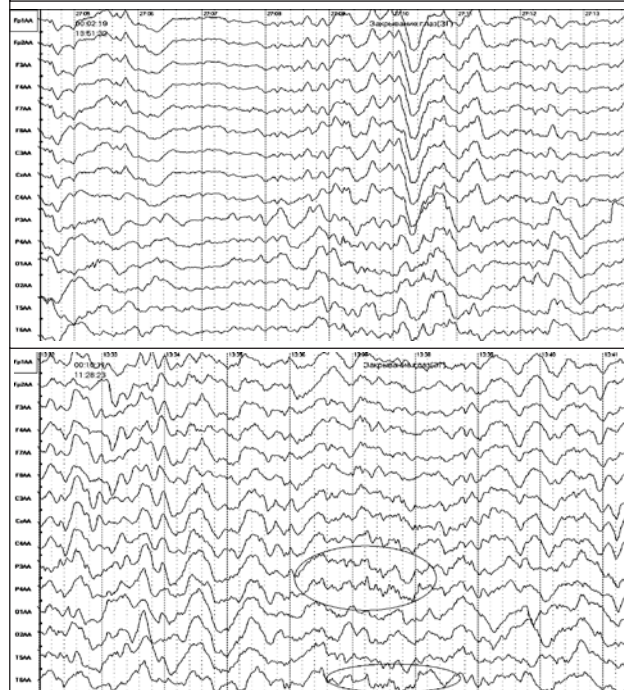
ной группе, $\chi^2 (df = 1) = 7,96, p = 0,005$ (рис. 3). Следует отметить, что на фоне применения Церебролизина, ни в одном случае не было отмечено отрицательной динамики ЭЭГ-характеристик, в том числе, появления и/или увеличения амплитуды патологических графоэлементов (рис. 4)

Вместе с тем, у детей контрольной группы в 2 (9 %) случаях имела место отрицательная динамика в виде увеличения степени задержки формирования БЭА и появления высокоамплитудной пароксизмальной активности (см. рис. 3).

Для повышения информативности и объективности оценки функционального состояния головного мозга мы дополнили визуальную оценку ЭЭГ-паттерна данными количественными анализа, последовательно применив методологический принцип «функциональной топографии». Обследование данной выборки детей проводилось с использованием программного пакета «Нейрокартограф 4.45» (эпоха анализа 5 с, шаг 0,2 Гц в диапазоне частот от 0,2 до 20,0 Гц). Анализ проводился с использованием модуля «ANOVA» программы «Statistika 6.0». При дисперсионном анализе независимым фактором была Группа (Гр – основная и контрольная) – 2 уровня, фактором повторных измерений выступала Топография (Der – 7 уровней – Fp1, F3, C3, P3, O1, F7, T5), а зависимой переменной – спектральная мощность данного частотного сегмента (табл. 2).

Изложенные нами ранее результаты экспертной оценки ЭЭГ представили исходно сопоставимые изменения функционального состояния ЦНС в группах сравнения. Однако как следует из изложенных в таблице данных, по спектральным характеристикам БЭА имели место существенные отличия в ос-

Рис. 4. Фрагменты ЭЭГ фазы спокойного сна ребёнка А., (ГВ 34 нед.) с ПП ЦНС средней степени тяжести и синдромом угнетения до и после лечения Церебролизином



Примечание. А – СВ 40 нед. (до лечения Церебролизином). Паттерн спокойного сна – альтернация активности, топографическое распределение медленно-волновой активности выражено сглажено, периодически извращено за счёт всплеск дельта волн в передних отделах полушарий. (III тип ЭЭГ – «нарушение созревания»); Б – СВ 44 нед. (после окончания курса лечения Церебролизином). Паттерн 2-й фазы сна с сохраняющейся тенденцией к альтернации, правильным, сглаженным градиентом медленно-волновой активности. Регистрируются фрагменты у-ритма частотой 10–12 Гц с фокусом в теменных отведениях. На этом фоне регистрируются единичные патологические графоэлементы в виде всплеск тета-дельта волн амплитудой до 150–170 мкВ. (II тип ЭЭГ – «задержка созревания»).

новных частотных диапазонах, формирующих картину спокойного сна детей в СВ 36–40 недель. Общая спектральная мощность всех ритмических компонентов дельта-1 и дельта-2 (0,2–4,0 Гц) диапазонов, формирующих основную картину фазы спокойного сна, у детей основной и контрольной групп не имела достоверных отличий, безотносительно её топографического распределения. Топографическое распределение медленно волновой активности в группах сравнения существенно отличалось. У детей контрольной группы максимум спектральной мощности отмечался в теменных отведениях, что соответствует нормальному ходу онтогенетического созревания БЭА спокойного сна, с формированием амплитудного максимума над задними областями коры головного мозга. В то же время у детей основной группы, наряду с преобладанием спектральной мощности дельта-активности в центральных отведениях, отмечалось также существенное повышение таковой над передними областями коры.

Таким образом, препарат Церебролизин оказал положительное влияние не только на клинические показатели развития у недоношенных детей с последствиями церебрального гипоксически-ишемического поражения головного мозга, подтверждёнными объективными данными шкалы бальной оценки «Infanib», но и на показатели становления БЭА головного мозга, выявленные при динамической ЭЭГ. Данные показатели свидетельствовали о нормализации основных паттернов БЭА в основной группе детей, получавших препарат Церебролизин, где достоверно выявлялись показатели «норма» или «задержка созревания» по сравнению с кон-

Таблица 2. Значимые эффекты Апова на спектральную мощность активности по частотным бинам у детей групп сравнения в СВ 36–40 недель от зачатия													
	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2	2,4	2,6
ГР	•	■	■	■	■	■	•	■	■	■	■	■	■
ГР + Der	■	■	■	■	•	•	•	■	•	•	•	■	■
	2,8	3,0	3,2	3,4	3,6	3,8	4,0	4,2	4,4	4,6	4,8	5,0	5,2
ГР	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ГР + Der	■	■	■	■	•	•	•	•	•	•	•	•	■
	5,4	5,6	5,8	6,0	6,2	6,4	6,6	6,8	7,0	7,2	7,4	7,6	7,8
ГР	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ГР + Der	■	•	•	■	•	•	•	•	•	•	■	■	■
	8,0	8,2	8,4	8,6	8,8	9,0	9,2	9,4	9,6	9,8	10,0	10,2	10,4
ГР	■	■	■	■	•	■	■	•	■	■	•	■	■
ГР + Der	■	■	■	■	■	■	■	•	•	■	•	■	■
	10,6	10,8	11,0	11,2	11,4	11,6	11,8	12,0	12,2	12,4	12,6	12,8	13,0
ГР	■	•	•	•	■	■	■	•	•	■	■	•	•
ГР + Der	■	■	■	■	■	■	■	•	•	■	■	•	•
	13,2	13,4	13,6	13,8	14,0	14,2	14,4	14,6	14,8	15,0	15,2	15,4	15,6
ГР	•	•	•	•	•	•	■	■	•	•	•	•	•
ГР + Der	•	•	•	•	•	•	■	■	•	•	■	■	•
	15,8	16,0	16,2	16,4	16,6	16,8	17,0	17,2	17,4	17,6	17,8	18,0	18,2
ГР	•	•	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ГР + Der	•	•	•	•	•	•	•	■	■	■	■	■	■
	18,4	18,6	18,8	19,0	19,2	19,4	19,6	19,8	20,0				
ГР	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
ГР + Der	■	■	■	■	■	■	■	■	■				

Примечание. При $p < 0,05$ – эффект статистически не значим

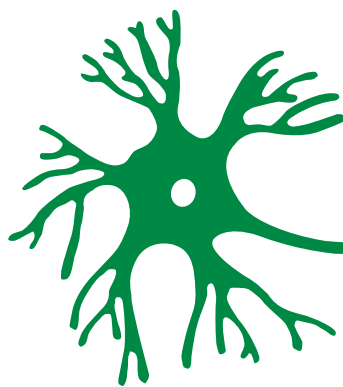
трольной группой без лечения, где доминировали показатели «нарушения созревания» и повышался индекс пароксизмальности. Возможно это связано с особенностью состава препарата Церебролизин, состоящего из нейропептидов, аминокислот, витаминов и микроэлементов и доказавшего в экспериментальных исследованиях свою способность не только оказывать трофическое воздействие на нервные клетки, подвергшиеся воздействию гипоксии, но и способствовать формированию новых ассоциативных связей между нейронами [8, 9]. Данное положение может также рассматриваться как один из ведущих механизмов, определяющих противосудорожную защитную реактивность головного мозга [9–11]. Ни в одном случае у детей, получавших лечение Церебролизин, не отмечено, по данным ЭЭГ, повышения судорожной активности, напротив, в большинстве исследований снижался индекс пароксизмальности. Мы рекомендуем следующую схему лечения препаратом Церебролизин гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей в раннем восстановительном периоде в СВ 40 недель: в первые 3 дня доза назначается 0,1 мл в сутки, препарат вводится внутримышечно в утренние часы, в виде монотерапии. В последующие дни доза рассчитывается 0,1 мл/кг массы тела в сутки, препарат вводится также внутримышечно в утренние часы, в виде монотерапии. Курс составляет от 20 до 30 дней. Необходимым условием является исключение судорог или судорожной активности на ЭЭГ.

Таким образом, применение ноотропного препарата Церебролизин позволило оптимизировать

исходы у недоношенных детей пострадавших от перинатальной церебральной гипоксии-ишемии не только по данным клинического наблюдения, но и по результатам объективных показателей – становления БЭА головного мозга. Это безусловно определяет перспективы для использования препарата Церебролизин для лечения перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей.

Литература

1. Неонатология: Национальное руководство / Под ред. академика РАМН Н.Н. Володиной Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2007; 848.
2. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. Москва: Триада-Х, 2001; 640.
3. Volpe J. Neurology of Newborn. – N.Y.: Ch. L. 2002. p.930.
4. Барашнев Ю.И. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях // Акуш. гинек., 2000, 5, 39-42.
5. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни. Методические рекомендации. М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2007; 88.
6. Медведев М.И., Рогаткин С.О., Гребеникова О.В. и соавт. Применение «Церебролизина» в терапии гипоксически-ишемических поражений ЦНС у недоношенных детей // Вопросы практической педиатрии. 2007; 2: 5: 27.
7. Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Дегтярева М.Г., Ворон О.А. Экспертная оценка ЭЭГ физиологического сна у недоношенных детей различного гистационного возраста с перинатальными поражениями ЦНС // Вопросы практической педиатрии. 2006; 1: 5.
8. Wahlgren N.G., Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies—the need for new approaches // Cerebrovasc Dis. 2004; 17: Suppl 1: 153–166.
9. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial // J Neural Transm. 2005; 112: 415–428.

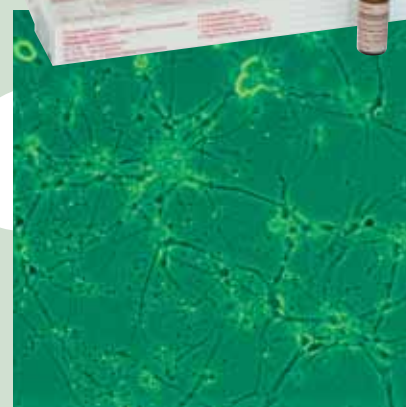


Церебролизин®

соединяет нейроны

**Единственный препарат с эффектом
естественного фактора роста нейронов, действующий
комплексно при заболеваниях ЦНС любого генеза**

**основа
эффективной
терапии**



Эбеве Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ

Представительство компании:
Россия, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 1
Телефон: (495) 933-87-02, факс: (495) 933-87-15
e-mail: info-ru@ebewe.com, www.ebewe.com

**Защита нейронов
от повреждающих факторов**

**Образование новых синаптических
связей, реорганизация работы
головного мозга**

**Активное образование нейронов
из клеток-предшественников**