

Возможности применения нейропротективных препаратов в реабилитации детей первого года жизни с перинатальными гипоксическими поражениями центральной нервной системы

Г.С. ГОЛОСНАЯ

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

The possibility of the use of neuroprotective drugs in rehabilitation treatment of infants with perinatal hypoxic damage of central nervous system

G.S. GOLOSNOY

Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow

Ключевые слова: дети первого года жизни, гипоксия ЦНС, перинатальная патология, лечение.

Key words: infants, hypoxia of CNS, perinatal pathology, treatment.

Гипоксические повреждения головного мозга занимают одно из первых мест среди перинатальных повреждений нервной системы и являются основными причинами перинатальной смертности, составляя от 20 до 50% в ее структуре [1—3]. Это связано с тем, что развивающийся мозг новорожденного чрезвычайно чувствителен к воздействию гипоксии, которая не только нарушает клеточную дифференциацию и вызывает очаговые повреждения мозговой ткани, но и задержку развития сосудистой системы. Толерантность к воздействию повреждающих факторов у каждого ребенка различна. Поэтому при сравнительно равных условиях у детей могут развиваться различные по степени выраженности клинические проявления.

В настоящее время получено достаточно большое количество новой информации о патогенезе, молекулярных и биологических основах гипоксического перинатального поражения ЦНС. Доказано, что формирование грубых структурных изменений ткани мозга под влиянием гипоксии обусловлено в том числе и неспособностью нейрональных структур синтезировать факторы защиты. В свою очередь антигены, влияющие на деструктивные процессы, обнаруживаются в сыворотке крови новорожденных в значительно превышающих нормативные значения концентрациях уже в первые сутки жизни [3].

В соответствии с современными представлениями о механизмах нейронального повреждения при

гипоксии и ишемии большое практическое значение приобретает изучение возможности применения в комплексной терапии реабилитационных программ у детей первого года жизни нейропротективных препаратов [4—8]. В связи с этим привлекают к себе внимание препараты, воздействующие на обмен центральных медиаторов, особенно лекарственные средства, влияющие на метаболизм тормозного медиатора — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Одним из таких препаратов ГАМК является пантогам. С 1995 г. он выпускается российской компанией «ПИК-Фарма». Пантогам по химической структуре представляет собой кальциевую соль D(+)-пантоил-гамма-аминомасляной кислоты и относится к ноотропным препаратам смешанного типа с широким спектром активности, что определяет его особое место среди лекарственных средств.

От других ГАМК-производных препаратов пантогам отличается сбалансированным влиянием на центральную нервную систему. Благодаря присутствию в молекуле пантогама пантоильного радикала, препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает выраженное воздействие на функциональную активность ЦНС.

Фармакологические эффекты пантогама обусловлены его прямым влиянием на ГАМК-рецепторно-канальный комплекс. Препарат оказывает также активирующее влияние на образование

ацетилхолина, улучшает утилизацию глюкозы и кровоснабжение мозга, повышает устойчивость мозга к гипоксии, воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах. В организме пантогам практически не метаболизируется и в течение 48 ч почти полностью выводится.

Пантогам применяется при лечении неврологических и психических заболеваний у детей разного возраста в режиме как монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Сочетание мягкого психостимулирующего и умеренно седативного эффектов пантогама позволяет активировать когнитивные функции у детей, снижает тревожность, нормализует сон ребенка. Препарат хорошо переносится детьми.

В раннем возрасте применение пантогама в комплексной терапии оптимально при самых первых признаках задержки психомоторного развития (ПМР), в том числе при нарушениях темпа предречевого и речевого развития с одного года до трех лет. Обладая нейрометаболическим, нейропротекторным и нейротрофическим действием, пантогам улучшает когнитивные функции, повышает психическую активность и объем познавательной деятельности.

В настоящее время существует две лекарственные формы пантогама — таблетки и 10% сироп (не содержащий сахар). Последняя форма может применяться у детей с первых месяцев жизни.

Цель настоящей работы — изучение эффективности и переносимости препарата пантогам в форме 10% сиропа для коррекции нарушений ПМР у детей первого года жизни, перенесших гипоксическое поражение ЦНС.

Следует отметить, что выбранная нами группа пациентов состояла из перенесших гипоксию доношенных детей с задержкой ПМР легкой и средней степени. Не всегда указанные степени задержки ПМР приводят к более тяжелым расстройствам. Более того, несмотря на достаточную тяжесть состояния детей при рождении, в дальнейшем в этих случаях выявляется способность к компенсации нарушений в течение 3—4 мес жизни. Поэтому именно у таких детей показано применение ноотропных препаратов, которые могут способствовать прогрессу психофизиологического развития.

Говоря о препарате, важно отметить, что он давно и успешно используется в детской неврологической практике. Но хотелось выделить именно эффективность применения его в терапии нарушений психомоторного развития в группе доношенных детей, перенесших гипоксию. Во-первых, эти пациенты не всегда рассматриваются как угрожаемые по формированию двигательных нарушений. Это часто обусловлено тем, что, несмотря на тяжесть состояния, перенесенного при рождении, дети способны хорошо компенсировать нарушения в период до

3—4 мес жизни. Второй момент, который в определенной степени является спорным, — отсутствие четких морфологических маркеров повреждения мозга при проведении нейросонографии. В третьих, выбранная группа доношенных детей позволяет сравнить развитие с нормативным.

Несомненно, что практикующие неврологи учитывают в реабилитационных программах у детей первого года жизни все симптомы, отрицательно влияющие на развитие (внутричерепная гипертензия, судорожные состояния и т.д.), поэтому мы включили в исследование только доношенных детей с определенными нарушениями, ведущим из которых явилась задержка психомоторного развития легкой и средней степени.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 60 доношенных детей в возрасте 5—12 мес. Все дети родились от женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом. По данным амбулаторных карт, во всех случаях отмечалась хроническая внутриутробная гипоксия.

Критерии включения: согласие родителей, возраст детей 5—12 мес, наличие нарушений ПМР легкой и средней степени, без признаков органических поражений ЦНС.

Критерии исключения: непереносимость препарата или его компонентов, тяжелая задержка развития, наличие органических поражений ЦНС, прогрессирующая внутричерепная гипертензия, генетические заболевания, судорожные состояния в анамнезе, дети с гестационным возрастом при рождении менее 37 нед, участие в каких-либо исследованиях за 4 нед до включения в настоящее исследование, несоблюдение родителями условий исследования: непосещение врача в соответствии с установленным расписанием в течение времени наблюдения, прием препарата не по схеме.

Дети были разделены на две группы — основную и контрольную. В основную группу вошли 30 детей, лечившихся пантогамом в виде сиропа. В контрольной группе было также 30 детей, лечившихся другими ноотропными препаратами. В зависимости от использовавшегося препарата они были разделены на 2 подгруппы по 15 человек, лечившихся энцефаболом и кортексином.

Пантогам в виде сиропа назначался по 0,5 г 2 раза в день, утром и днем за 15—20 мин до еды в течение 56 дней. Энцефабол — по 50 мг 1 раз в день утром в течение 56 дней. Кортексин — по 0,5 мг/кг 1 раз в сутки, внутримышечно в течение 10 дней.

Необходимо отметить, что все дети в рамках комплексной реабилитационной программы обязательно получали массаж, гимнастику, сеансы плавания, при необходимости — курсы физиотерапии.

Обследование больных начиналось только после получения информированного согласия от родителей. Все дети постоянно находились под наблюдением педиатра, невролога, офтальмолога. Всем наблюдаемым детям была проведена электроэнцефалография и повторно (в среднем 2 раза) — ультразвуковое исследование головного мозга — нейросонография, спектральная доплерография сосудов. Исследования проводили по общепринятой методике.

При оценке степени ПМР применялись шкалы О.В. Баженовой и Журбы—Мастюковой.

До начала обследования все дети находились под тщательным наблюдением невролога, который осматривал их не реже 1 раза каждые 3—4 нед.

В процессе выполнения исследования дети обследовались до начала терапии, на 28-й и 56-й дни.

Результаты и обсуждение

Основные клинические нарушения, отмечавшиеся в неврологическом статусе детей в раннем неонатальном периоде, свидетельствовали о том, что они перенесли длительную хроническую внутриутробную гипоксию.

Во всех группах детей преимущественными сроками формирования нарушения ПМР были периоды с 3-го по 5-й месяц жизни, и к периоду начала исследования задержка ПМР оценивалась как легкая и средней степени. Тяжелой степени задержки в изученных случаях не было.

В основной группе задержка легкой степени была выявлена у 19 детей, средней степени — у 11. Расширение боковых желудочков и наружных ликворных пространств обнаружено у 14 детей. Изменения на глазном дне сосудистого рисунка (венозное полнокровие, вазоспазм) отмечалось у 22 детей. У детей основной группы были отмечены также сопутствующие соматические заболевания: рахит у 27 детей, атопический дерматит — у 3, железодефицитная анемия легкой степени — у 1 ребенка.

В 1-й подгруппе контрольной группы (лечившихся энцефаломом) задержка моторного развития легкой степени была отмечена у 7 детей, средней — у 8. Расширение боковых желудочков и наружных ликворных пространств было у 8 детей. Изменения на глазном дне (венозное полнокровие, вазоспазм) выявлены у 13 детей. В 1-й подгруппе были отмечены также сопутствующие соматические заболевания: рахит — у 12 детей, атопический дерматит — у 2, железодефицитная анемия легкой степени — у 2.

Во 2-й подгруппе контрольной группы (лечившихся кортексином) встречались аналогичные изменения: задержка моторного развития легкой степени отмечена у 9 детей, средней — у 6. Расширение боковых желудочков и наружных ликворных пространств у 9 детей. Изменения на глазном дне сосу-

дистого рисунка (венозное полнокровие, вазоспазм) — у 12 детей. В этой подгруппе были также отмечены сопутствующие соматические заболевания: рахит — у 10 детей, атопический дерматит — у 4, железодефицитная анемия легкой степени — у 4.

Изменения, выявленные до и после начала терапии, представлены в **табл. 1**.

Патологических изменений на ЭЭГ не было выявлено ни у одного из обследованных детей.

Изучение структуры ПМР показало различия в исходном состоянии отдельных сфер психофизиологической активности — двигательной, сенсорной, эмоциональной, голосовой, способности к манипулированию с предметами и взаимодействию со взрослыми. В дальнейшем под влиянием использовавшихся для лечения препаратов происходило их изменение, чаще в сторону уменьшения выраженности нарушений. Эти данные представлены в **табл. 2**.

Данные, приведенные в **табл. 1 и 2**, показывают, что при использовании пантогама положительные сдвиги в степени выраженности патологии отмечались во всех случаях, хотя и были разной степени выраженности по отдельным сферам ПМР. Тенденция к таким изменениям имела место и при использовании энцефабола и кортексина (в подгруппах контрольной группы), но изменения были меньше выражены, чем в основной группе. Этот вывод, естественно, нуждается в подтверждении с расширением числа наблюдений, использованием методов доказательной медицины и необходимых статистических показателей.

Дополнительно к представленным данным приводим изменения степени задержки ПМР в баллах по шкалам О.В. Баженовой (**табл. 3**) и Журбы—Мастюковой (**табл. 4**).

Оценка развития по шкале Журбы—Мастюковой от оценки по О.В. Баженовой принципиально не отличалась в начале и конце применения препаратов (**см. табл. 4**).

Что касается нежелательных явлений, то они развились только в 1 случае — высыпание на коже аллергического характера, которое исчезло в течение 3 дней.

Таким образом, в настоящем исследовании была выявлена достаточно высокая эффективность пантогама в виде 10% сиропа в лечении нарушений психомоторного развития вследствие гипоксического поражения ЦНС у детей первого года жизни. Показана его хорошая переносимость и безопасность. Установлено, что пантогам обладает более высокой эффективностью в сравнении с кортексином и энцефаломом.

Необходимо отметить, что назначение препарата пантогама в виде 10% сиропа имеет ряд преимуществ в связи с более удобной формой применения у детей первого года жизни и меньшей ценой.

Таблица 1. Число больных с различными признаками задержки ПМР

Выявленные изменения	Основная группа		Контрольная группа			
			1-я подгруппа		2-я подгруппа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Задержка моторного развития						
легкой степени	19	4	7	5	9	6
средней степени	11	2	8	3	6	2
Расширение боковых желудочков и наружных ликворных пространств	14	10	8	5	9	4
Изменения на глазном дне (венозное полнокровие, вазоспазм)	22	3	13	4	12	4

Таблица 2. Распределение детей разных групп с легкой и средней степенью задержки ПМР в разных сферах до и после лечения

Сферы ПМР	Основная группа						Контрольная группа											
							1-я подгруппа						2-я подгруппа					
	до лечения			после лечения			до лечения			после лечения			до лечения			после лечения		
	степень нарушения																	
	Л	С	Т	Л	С	Т	Л	С	Т	Л	С	Т	Л	С	Т	Л	С	Т
Двигательная	19	11	0	4	2	0	7	8	0	5	3	0	9	6	0	6	2	0
Сенсорная	2	4	0	4	2	0	1	6	0	0	2	0	7	5	0	2	2	0
Эмоциональная	3	6	0	5	2	0	1	4	0	2	2	0	3	3	0	3	1	0
Голосовая	5	0	0	0	0	0	4	0	0	2	0	0	3	2	0	2	2	0
Действия с предметами	12	0	0	8	0	0	5	5	3	3	4	0	10	7	0	2	2	0
Взаимодействие со взрослыми	0	0	0	0	0	0	5	4	0	2	2	0	7	5	0	3	1	0

Примечание. Здесь и в табл. 3: Л — легкая степень, С — средняя, Т — тяжелая степень задержки, которая выявлена не была.

Таблица 3. Характеристика ПМР и степень задержки различных сфер наблюдаемых у детей при оценке по шкале О.В. Баженовой, баллы

Сфера ПМР	Основная группа						Контрольная группа											
							1-я подгруппа						2-я подгруппа					
	до лечения			после лечения			до лечения			после лечения			до лечения			после лечения		
	степень нарушения																	
	Л	С	Т	Л	С	Т	Л	С	Т	Л	С	Т	Л	С	Т	Л	С	Т
Двигательная	6,2	5,3	0	8,4	6,0	0	6,3	5,5	0	8,6	6,3	0	6,0	5,3	0	8,6	6,0	0
Сенсорная	7,2	5,6	0	8,6	5,8	0	7,4	5,5	0	8,7	5,9	0	7,2	5,6	0	8,6	5,8	0
Эмоциональная	7,3	5,5	0	7,8	5,6	0	7,3	5,6	0	7,7	6,0	0	7,0	5,5	0	7,8	5,6	0
Голосовая	7,3	7,0	0	7,8	7,6	0	7,4	7,1	0	7,9	7,7	0	7,3	7,0	0	7,8	7,7	0
Действия с предметами	7,3	5,4	0	8,5	6,0	0	7,4	5,6	3	7,6	6,1	0	7,3	5,4	0	8,5	6,0	0
Взаимодействие со взрослыми	7,4	5,5	0	8,6	6,0	0	7,3	5,7	0	8,4	6,2	0	7,2	5,5	0	8,6	6,0	0

Таблица 4. Результаты оценки по шкале Журбы—Мастюковой, баллы

Степень задержки	Основная группа		Контрольная группа			
			1-я подгруппа		2-я подгруппа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Легкая	23,7	28,5	24,2	27,9	23,6	28,3
Средняя	17,5	21,6	16,8	22,4	17,8	22,3

Примечание. Норма — 30 баллов, задержка ПМР средней степени — 13—22 балла, риск развития нарушения ПМР — 23—26 баллов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О., Волобуев А.И.* Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства. М: Рос вестн перинат и педиат 2006; 4: 41—46.
2. *Белюсова Т.В.* Комплексная терапия критических состояний у новорожденных с перинатальными повреждениями ЦНС. Перинатология и педиатрия 2007; 2: 30: 41—43.
3. *Голосная Г.С.* Нейрохимические аспекты патогенеза гипоксических поражений мозга у новорожденных. М: ИД «Медпрактика-М» 2009; 128.
4. *Голосная Г.С.* Применение кортексина в реабилитации детей первого года жизни с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия 2010; 4: 42—46.
5. *Голосная Г.С.* Проблемы лечения заболеваний нервной системы у детей раннего возраста. Практика педиатра 2011; 2: 33—36.
6. *Петрухин А.С.* Неврология детского возраста. М 2004.
7. *Шабалов Н.П., Платонова Т.Н., Скоромец А.П.* Кортексин в нейропедиатрии. Метод. рекомендации. СПб 2006; 63.