

# 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. GOLOSNOYAYA

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 энцефалом) 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 энцефалом.

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	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	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. *Барашиев 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.