

Эффективность препарата Церебролизин при лечении 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, Москва;

²Московская городская больница №8, Москва

Приведены результаты наблюдений за 2 группами (41 чел.) недоношенных детей с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга средней степени тяжести, 20 из которых получали монотерапию ноотропным препаратом Церебролизин. Результаты лечения оценивали по данным клинического наблюдения с использованием шкалы «Infanib» и динамике показателей биоэлектрической активности головного мозга с использованием методов нейровизуализации (нейросонография, компьютерная томография) и электроэнцефалографии. Применение Церебролизина достоверно быстрее улучшало мышечно-постуральный тонус и рефлексы, а также показатели становления биоэлектрической активности головного мозга.

Ключевые слова: недоношенные дети, перинатальное поражение ЦНС, Церебролизин

The efficacy of using the drug Cerebrolysin in treatment of perinatal hypoxic-ischemic damage of the brain in the premature children

M.I.Medvedev¹, S.O.Rogatkin¹, A.V.Gorbunov¹, M.G.Degtyareva¹,
O.V.Grebennikova¹, O.V.Potapova², E.N.Morozova²

¹Russian State Medical University, Moscow;

²Moscow Municipal Hospital No 8, Moscow

The article presents the results of observations of 2 groups (n=41) of premature children with moderate hypoxic-ischemic brain damage, of which 20 received monotherapy with the nootropic drug «Cerebrolysin». The results of treatment were assessed on the basis of clinical observation data using the «Infanib» test and the dynamics of the brain bioelectric activity indices using the methods of neurovisualization (neurosonography, computed tomography) and electroencephalography. The use of «Cerebrolysin» reliably faster improved the muscular-postural tone and reflexes, and also the indices of the formation of the brain bioelectric activity.

Key words: premature infants, perinatal damage of CNS, cerebrolysin

Перинатальные гипоксически-ишемические поражения головного мозга у новорожденных детей наблюдаются в 15–30%, а у недоношенных могут составлять до 40% [1–3]. Известно, что в последующем это может привести к развитию детского церебрального паралича, симптоматической эпилепсии, органических форм слабоумия, минимальных мозговых дисфункций и других заболеваний, которые во многом определяют дальнейшую инвалидизацию и социаль-

ную дезадаптацию этих пациентов [4, 5]. В настоящее время в клиническую практику внедрены методы ранней диагностики поражений головного мозга у плодов и новорожденных, в первую очередь – нейровизуализация (нейросонография – НСГ, компьютерная и магнитно-резонансная томография – КТ и МРТ). Для профилактики и лечения перинатальных гипоксических поражений нервной системы разработана система ранней церебропротекции, однако спорными остаются вопросы предпочтительности применения различных препаратов, особенно ноотропных [2, 3, 6].

Цель настоящего исследования – изучение эффективности воздействия препарата Церебролизин на динамику психомоторного развития и показатели биоэлектрической активности головного мозга у недоношенных, перенесших церебральную гипоксию-ишемию средней степени тяжести.

Для корреспонденции:

Медведев Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии Российского государственного медицинского университета

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 612-7881

Статья поступила 11.08.2008 г., принята к печати 19.01.2009 г.

В специализированном отделении Московской городской больницы №8 наблюдался 41 недоношенный ребенок с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями головного мозга, диагноз и степень тяжести которых были установлены в соответствии с «Классификацией перинатальных поражений нервной системы и их последствий у новорожденных и детей первого года жизни» [5].

В основную группу включено 20, в группу сравнения – 21 ребенок, краткая клиническая характеристика которых представлена в таблице. Как следует из представленных в таблице данных, по половому составу, антропометрическим показателям, и оценке по шкале Апгар группы были сопоставимы.

Для диагностики церебральных повреждений и оценки степени их тяжести всем детям проводили электроэнцефалографию (ЭЭГ) и этапное лучевое обследование головного мозга (НСГ, КТ). НСГ выполняли всем детям, кратность повторных исследований определяли степень тяжести и характер выявленных первичных изменений, а также клинические показания. Для верификации и уточнения степени постгипоксических изменений головного мозга 38 детям была выполнена КТ.

Группы были сформированы в зависимости от проводимой в восстановительном периоде терапии. Монотерапию препаратом Церебролизин (Ebewe pharma, Австрия) начинали по достижении пациентами скорректированного возраста (СВ) – 40 нед от зачатия. Церебролизин вводили в дозе 0,1 мл/сут в течение первых 3 сут лечения, затем в дозе 0,1 мл/кг/сут в течение последующих 20 дней. Препарат вводили внутримышечно в утренние часы (с 9–00 до 12–00). На время применения Церебролизина прием других нейротропных препаратов исключали. Детям обеих групп проводили лечебный массаж и гимнастику.

Непосредственное клиническое наблюдение за детьми мы начинали с момента их перевода в отделение патологии новорожденных. Для объективизации оценки мышечно-постурального тонуса и рефлексов применяли стандартизованную шкалу «Infanib» (1995).

В остром периоде синдром угнетения сопровождался снижением спонтанной двигательной активности, мышечной гипотонией, угнетением как рефлексов орального и спинального автоматизма, так и сухожильных. В восстано-

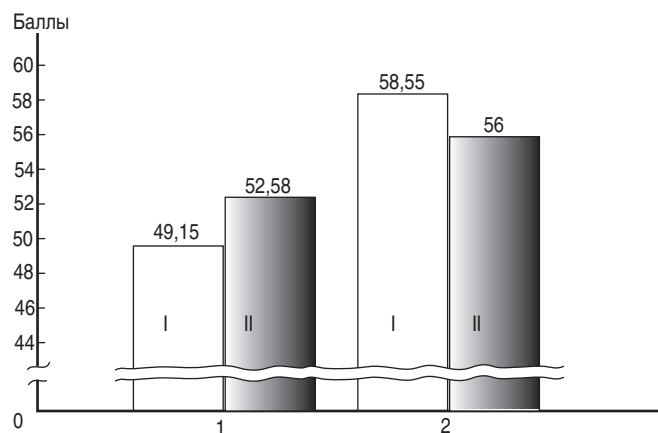


Рис. 1. Динамика мышечно-постурального тонуса по шкале «Infanib» у детей с синдромом угнетения на фоне терапии препаратом «Церебролизин». I – основная группа, II – контрольная группа; 1 – скорректированный возраст 40 нед, 2 – скорректированный возраст 44 нед.

вительном периоде на фоне нормализации рефлексов орального автоматизма сохранялось снижение мышечного тонуса, объема спонтанных движений и рефлексов спинального автоматизма.

При клинической оценке положительную динамику в неврологическом статусе за счет восстановления рефлексов орального и спинального автоматизма, нормализации мышечного тонуса и объема спонтанной двигательной активности, формирования цепных установочных реакций мы отмечаем у подавляющего большинства наблюдаемых детей. Объективные изменения в двигательной-рефлекторной сфере у детей основной и контрольной групп на фоне восстановительной терапии представлены на рис. 1.

Как следует из представленных данных, в СВ = 40 нед от зачатия, у детей основной группы средний балл по шкале составлял $49,15 \pm 2,96$, и был значительно ниже, чем в контрольной группе – $52,86 \pm 3,86$. При этом оценки почти всех детей контрольной группы и половины пациентов основной соответствовали диапазону «транзиторное нарушение», а у 1/10 детей контрольной группы и половины основной – показателям «патологические изменения». Ни в одном случае полученный по шкале балл не соответствовал норме. При повторном осмотре, в СВ = 44 нед, досто-

Таблица. Краткая клиническая характеристика обследованных детей

| Показатель | | Группы | | Всего (n = 41) |
|---------------------------|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | основная (n = 20) | контрольная (n = 21) | |
| Пол | М | 8 (40,0%) | 10 (47,6%) | 18 (43,9%) |
| | Ж | 12 (60,0%) | 11 (52,4%) | 23 (56,1%) |
| Гестационный возраст, нед | min-max | 34–36 | 34–37 | 34–37 |
| | $M \pm m$ | $34,45 \pm 0,69$ | $34,86 \pm 0,96$ | $34,66 \pm 0,85$ |
| Масса, г | min-max | 1640,0–2910,0 | 1540,0–3160,0 | 1540,0–3160,0 |
| | $M \pm m$ | $2125,05 \pm 358,62$ | $2273,5 \pm 492,17$ | $2199,28 \pm 431,64$ |
| Рост, см | min-max | 40,0–49,0 | 36,0–51,0 | 36,0–51,0 |
| | $M \pm m$ | $44,2 \pm 2,75$ | $44,76 \pm 3,46$ | $44,49 \pm 3,11$ |
| Окружность головы, см | min-max | 26,0–34,0 | 28,0–35,0 | 26,0–35,0 |
| | $M \pm m$ | $31,11 \pm 2,33$ | $31,75 \pm 2,07$ | $31,44 \pm 2,19$ |
| Окружность груди, см | min-max | 25,0–32,0 | 26,0–34,0 | 25,0–34,0 |
| | $M \pm m$ | $28,74 \pm 2,21$ | $29,15 \pm 2,18$ | $28,95 \pm 2,18$ |
| Оценка по шкале Апгар: | | | | |
| | 1 мин | min-max | 5–8 | 3–8 |
| | $M \pm m$ | $6,6 \pm 0,88$ | $6,5 \pm 1,43$ | $6,55 \pm 1,18$ |
| 5 мин | min-max | 6–9 | 3–8 | 3–9 |
| | $M \pm m$ | $7,6 \pm 0,68$ | $7,15 \pm 1,23$ | $7,38 \pm 1,0$ |

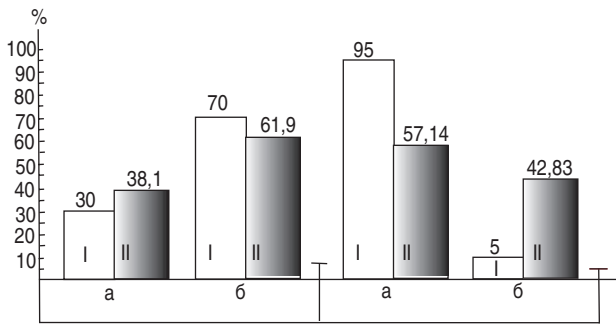


Рис. 2. Частота 2-го (а – «задержка созревания») и 3-го (б – «нарушение созревания») типов электроэнцефалограмм в динамике. I – основная группа, II – контрольная группа; 1 – скорректированный возраст 40 нед, 2 – скорректированный возраст 44 нед.

верная положительная динамика (увеличение балла) была отмечена как в основной ($58,55 \pm 4,15$), так и в контрольной группах ($56,0 \pm 3,86$). Однако, средний балл у детей основной группы был отчетливо выше, чем у пациентов контрольной группы, не получавших препарат Церебролизин и имевших исходно более высокие оценки. При осмотре в СВ = 44 нед, распределение оценок по диапазонам в группах сравнения не различалось.

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

До начала восстановительной терапии мы объективно оценивали функциональное состояние ЦНС в группах сравнения на основании характеристик ЭЭГ в цикле физиологического сна [7]. В возрасте от зачатия до 40 нед эти характеристики ни в одной группе 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 тяжелые нарушения функционального состояния ЦНС, соответствующие IV и V типам ЭЭГ («патология» и «угнетение биоэлектрической активности – БЭА», соответственно), также не встречались (рис. 2).

При повторном обследовании в СВ = 44 нед, у детей основной группы была отмечена выраженная достоверная положительная динамика за счет резкого увеличения числа детей с II типом ЭЭГ-паттерна, характеризующего относи-

тельно удовлетворительное функциональное состояние ЦНС и нормализацию онтогенетического формирования БЭА. У детей контрольной группы динамики выявлено не было, при этом число детей с III типом ЭЭГ-паттерна составило почти половину, и было выше, чем в основной (рис. 2).

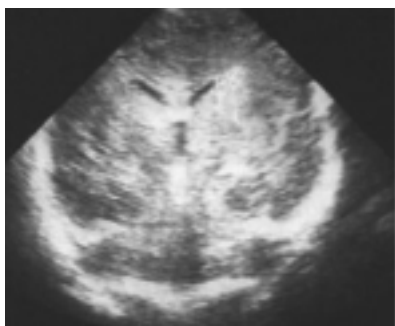
Следует отметить, что на фоне применения препарата Церебролизин, ни в одном случае не было отмечено отрицательной динамики ЭЭГ-характеристик, в том числе, появления и/или увеличения амплитуды патологических графоэлементов.

Вместе с тем, у 2 детей контрольной группы имела место отрицательная динамика: задержка формирования БЭА и появление высокоамплитудной пароксизмальной активности на ЭЭГ.

При НСГ-обследовании, выполненном в первые дни жизни (на 3–4-й день), более чем в половине случаев были выявлены ишемические изменения; у остальных это были сочетанные ишемически-геморрагические изменения. При этом внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) были обнаружены только у 2 детей основной и у 2 – контрольной групп. При повторном обследовании в возрасте до 14 сут жизни в обеих группах с сопоставимой частотой (около половины) были выявлены внутрижелудочковые кровоизлияния I–II степени.

Примечательно то, что по данным динамического НСГ-обследования признаки перенесенного ВЖК I–II степени были выявлены у 20 новорожденных, причем у 12 из них в сроки от 12 до 28 суток жизни отмечено формирование субэпендимальных псевдокист. Однако при КТ-обследовании только у 4 детей из 12 были обнаружены указанные изменения или их последствия. Наибольшая частота совпадений диагнозов при использовании этих двух методов нейровизуализации была отмечена в тех случаях, когда временной интервал не превышал 4 суток (рис. 3, 4).

Для повышения информативности и объективности оценки функционального состояния головного мозга визуальная оценка ЭЭГ-паттерна была дополнена данными количественного анализа, согласно методологическому принципу «функциональной топографии», проведенному с использованием программного пакета «Нейрокартограф 4.45» и модуля «ANOVA» программы «Statistika 6.0».



Срез в коронарной плоскости на уровне передних рогов боковых желудочков. Повышена эхогенность перивентрикулярного вещества мозга.

Рис. 3. Нейросонограмма ребенка, рожденного на 36 нед гестации; возраст – 10 дней. Диагноз: церебральная гипоксия-ишемия II степени; синдром угнетения ЦНС средней степени.

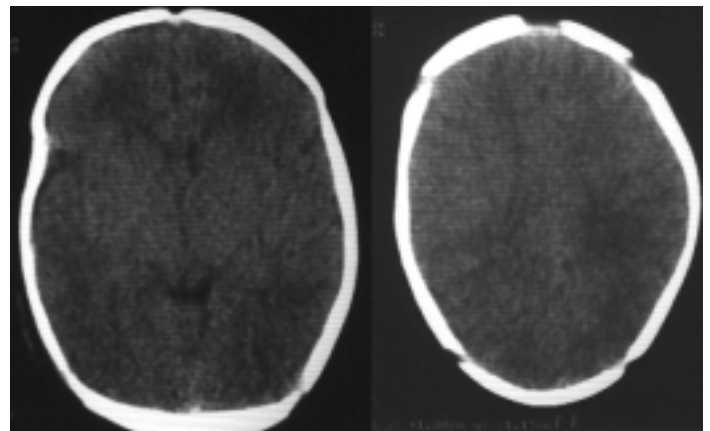


Рис. 4. Компьютерные томограммы ребенка, рожденного на 35-й нед гестации; возраст – 12 дней. Диагноз: церебральная гипоксия-ишемия II степени; синдром угнетения ЦНС средней степени. Диффузное снижение плотности всего вещества мозга.

Результаты экспертной оценки ЭЭГ, изложенные ранее, продемонстрировали исходно сопоставимые изменения функционального состояния ЦНС в группах сравнения. Однако, характеристики БЭА существенно различались в основных частотных диапазонах, формирующих картину спокойного сна детей в СВ = 36–40 нед, не по их спектральной мощности, а по топографическому распределению. У детей контрольной группы максимум спектральной мощности был отмечен 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, мы наблюдали существенное повышение таковой над передними областями коры.

Таким образом, препарат Церебролизин оказывает положительное влияние не только на клинические показатели психомоторного развития недоношенных детей с последствиями церебрального гипоксически-ишемического поражения, подтвержденное объективными данными шкалы балльной оценки «Infanib», но и на показатели становления биоэлектрической активности головного мозга, выявляемые при динамической ЭЭГ. Последнее свидетельствует о нормализации основных паттернов БЭА в группе детей, получавших препарат Церебролизин, где преобладали показатели «норма» или «задержка созревания» по сравнению с пациентами контрольной, у которых доминировали признаки «нарушения созревания» и был повышен индекс пароксизмальности. Возможно, что это связано с особенностями препарата, состоящего из нейропептидов, аминокислот, витаминов и микроэлементов и доказавшего в эксперименте свою способность не только оказывать трофическое воздействие на нервные клетки, пострадавшие от гипоксии, но и приводить к формированию новых ассоциативных связей между нейронами (эффект «спраутинга») [8, 9]. Именно этот эффект лежит не только в основе развития головного мозга, но и рассматривается как один из ведущих механизмов, определяющих противосудорожную защитную реактивность последнего [9–11]. Ни в одном случае у детей, леченных препаратом Церебролизин, не отмечено, по данным ЭЭГ, повышения судорожной активности, напротив, в большинстве исследований снижался индекс пароксизмальности.

Несмотря на относительно ограниченное количество пациентов в настоящем исследовании, ноотропный препарат Церебролизин можно считать перспективным, как средство монотерапии перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у преждевременно рожденных детей.

Литература

1. Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007; 848.
2. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001; 640.
3. Volpe J. Neurology of Newborn, 5-ed. Saunders ELSEVIER, 2008; 1094.
4. Барашнев Ю.И. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях. Акушерство и гинекология 2000; 5: 39–42.
5. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни. Метод. рекомендации. М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2007; 88.
6. Медведев М.И., Рогаткин С.О. и др. 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): 153–66.
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: 415–28.
10. Ladurner G. Neuroprotection in acute ischemic stroke. Stroke, 2001; 32: 232.
11. Lutsep H.L., Clark W.M. Neuroprotection in acute ischaemic stroke: current status and future potential. Drugs R.D. 1999; 1: 3–8.

Информация об авторах:

Рогаткин Сергей Олегович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неонатологии Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 612-7881.

Горбунов Александр Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии Российского государственного медицинского университета, зав. отделением лучевой диагностики Морозовской Детской городской клинической больницы
Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1
Телефон: (495) 236-2531.

Дегтярева Мария Григорьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неонатологии Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 254-0523.

Гребенникова Ольга Вячеславовна, аспирант кафедры неонатологии Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 612-7881.

Потапова Ольга Васильевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением Городской больницы №8
Адрес: 127287, Москва, 4-й Вятский пер., 39
Телефон: (499) 656-4714.

Морозова Елена Николаевна, заведующая отделением Городской больницы №8
Адрес: 127287, Москва, 4-й Вятский пер., 39
Телефон: (499) 656-4720.