



## Использование нейропротекции в лечении новорожденных детей с задержкой функционального развития ЦНС

**В** последнее десятилетие наблюдается рост рождения детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), у которых не только затруднен процесс ранней постнатальной адаптации, но и высока частота отсроченных патологических состояний, особенно центральной нервной системы (ЦНС) [1-3]. Такие дети чаще страдают дефицитом внимания и гиперактивностью, нервно-психическими расстройствами, отличаются высокой агрессивностью и затрудненной социальной адаптацией [4-7]. В России в 2010 г. частота рождения детей с ЗВУР составила 79,5 случая на 1 тыс. доношенных и 221,7 случая на 1 тыс. недоношенных детей, а заболеваемость нервной системы у детей от 0 до 14 лет увеличилась на 18% по сравнению с 2009 г. [8]. Поскольку истоки болезней ЦНС в большинстве своем кроются в патологии антенатального и раннего постнатального периодов развития ребенка, встает проблема ее своевременного выявления и адекватного лечения.

В многочисленных исследованиях показано, что при осложнении беременности хронической плацентарной недостаточностью плод испытывает неблагоприятное воздействие гипоксии, в зависимости от длительности которой наблюдается как задержка его роста и массы тела, так и формирование функций ЦНС [9-12]. При этом среди новорожденных с ЗВУР есть дети, у которых выявляется равномерное или диссоциированное отставание от положенного к определенному гестационному возрасту становления постурального, активного, пассивного тонуса и физиологических рефлексов, а также имеются количественные и качественные нарушения циклической организации сна, особенно его парадоксальной фазы, необходимой для развития интеллекта [13, 14].

Известно, что в механизмах морфофункционального развития мозга в раннем онтогенезе основная роль принадлежит пептидергической

регуляции, которая осуществляется путем сложного комплекса молекулярно-генетических и биохимических изменений [15-17]. Пептидная система межклеточной сигнализации – наиболее многочисленна (открыто более 600 природных нейропептидов) и полифункциональна [18]. Малые и средние регуляторные пептиды (в том числе и нейропептиды, содержащие до 50 аминокислотных остатков) широко представлены в мозге, где выполняют функции нейромедиаторов, передающих сигнал в пределах синапса, а также функционируют как нейромодуляторы, оказывая облегчающее или тормозное влияние на состояние нейрона.

В условиях длительного воздействия хронической гипоксии происходит дезорганизация этой системы регуляции, что может вести к деструктивным нарушениям клеточных структур и межклеточных взаимосвязей и, следовательно, к задержке становления функций ЦНС [19-21]. В связи с этим важным является своевременное использование с заместительной и/или стимулирующей целью экзогенных пептидов, среди которых особого внимания заслуживают низкомолекулярные пептиды – цитомедины, обладающие тканеспецифичностью. К таким пептидам относится препарат кортексин («Герофарм», РФ), который способствует регенерации и дифференцировке нервной ткани, нормализации деятельности нейронов головного мозга и циклической организации сна [22-24]. Использование препарата в комплексной реабилитации детей с перинатальными поражениями ЦНС гипоксического генеза ускоряло формирование функций зрительного, слухового восприятия, импрессивной речи, двигательных и коммуникативных функций, при этом эффективность зависела от возраста пациентов на момент начала лечения [25-27].

Следует отметить, что сведения об эффективности кортексина многочисленны, но в основном касаются его применения у взрослых, а также у

**Таблица 1. Шкала оценки неврологического статуса новорожденного ребенка**

Признаки	Баллы		
	0	1	2
Сон	Норма	Беспокойный (но в терапии не нуждается)	Необходимо введение лекарств
Сосательный рефлекс	Сосет хорошо	Сосет (но норму не высасывает)	Не сосет (вскармливание через зонд)
Тонус мышц	Норма	Умеренно снижен или повышен	Скованность или атония
Тремор	Нет	Легкий тремор (рук)	Резкий тремор (рук, подбородка, ног)
Спонтанная двигательная активность	Хорошо выражена	Снижена или повышена	Отсутствует
Срыгивания	Нет	Умеренные	Значительные

детей при различных формах детского церебрального паралича, последствиях черепно-мозговых травм, эпилепсии, задержке психомоторного и речевого развития, синдроме дефицита внимания и гиперактивности [28-31]. Так, было проведено исследование, цель которого – изучить влияние монотерапии кортексином на формирование тонических и рефлекторных реакций в ранний неонатальный период жизни у детей, внутриутробное развитие которых протекало в условиях хронической гипоксии, что привело к отставанию функционального развития ЦНС.

Кортексин использовали в ранний неонатальный период жизни в лечении 18 доношенных и 23 недоношенных детей. Препарат вводили внутримышечно в дозе 0,5 мг/кг в течение 10 дней. Клиническое состояние новорожденных оценивали в динамике в сопоставлении с результатами лабораторных исследований (анализ крови, кислотно-основного состояния). Учитывали показатели нейросонографии (НСГ), электро-/эхокардиографии и рентгенограммы черепа, а также данные микробиологических и вирусологических исследований, включавших выявление грамтрицательной и грамположительной флоры, микоплазм, хламидий, вирусов простого герпеса, цитомегалии. Проводили гистологическое исследование плаценты. Наличие и тяжесть

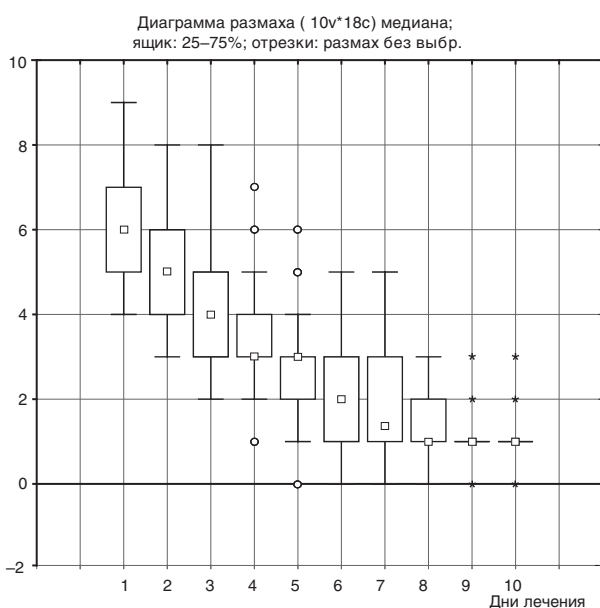
неврологических нарушений у детей определяли с помощью балльной системы (табл. 1).

Оценку соответствия гестационного возраста постурального, пассивного и активного тонуса, а также рефлекторных реакций проводили до и после лечения кортексином, используя таблицы С. Amiel-Tisson (1974) и S.A. Dargassies (1974). Выделяли равномерное отставание формирования функций ЦНС и диссоциированное формирование функций ЦНС и диссоциированное формирование функций ЦНС, когда формирование рудиментарных безусловных рефлексов отстают в большей степени по сравнению с развитием тонических реакций [13]. Было установлено, что при наличии задержки внутриутробного развития этих функций наблюдаются количественные и качественные нарушения циклической организации сна и отставание психомоторного развития ребенка на первом году жизни.

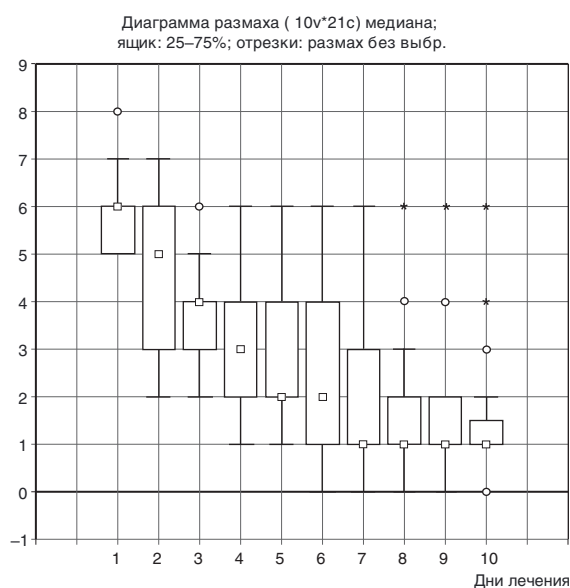
Статистическая обработка материала проведена с помощью программы StatSoft STATISTICA 6.1 Russia для персонального компьютера IP 166 MMX.

Данные о гестационном возрасте и антропометрических показателях детей, получавших кортексин, представлены в таблице 2.

Внутриутробное развитие всех детей протекало в условиях хронической гипоксии. Об этом свидетельствовали наличие у матерей анемии и осложнения



**Рис. 1.** Изменения степени тяжести неврологической симптоматики у доношенных новорожденных в процессе лечения



**Рис. 2.** Изменения степени тяжести неврологической симптоматики у недоношенных новорожденных в процессе лечения

Таблица 2. Средние показатели массы и длины тела наблюдаемых детей

Гестационный возраст, нед.	Показатели	
	масса тела, г	длина тела, см
31-32 (7 детей)	2130,0 ± 109,1	44,1 ± 0,9
33-34 (12 детей)	1891,7 ± 87,7	43,8 ± 0,7
35-36 (4 ребенка)	2567,5 ± 67,5	47,8 ± 0,9
> 37 (18 детей)	2972 ± 184,1	49,5 ± 0,8

беременности хронической плацентарной недостаточностью, причем в 50% случаев гистологическое исследование подтвердило хроническую субкомпенсированную плацентарную недостаточность, что привело к отставанию от положенной к сроку массы тела у 33,3% доношенных и 60,9% недоношенных детей. Кроме того, 9 детей перенесли легкую асфиксию при рождении (оценка по шкале Апгар на первой минуте – 4-6 баллов). У остальных детей оценка по шкале Апгар составила 7-8 баллов. Однако и у них имелась неврологическая симптоматика. В первый день жизни средний балл оценки функционального состояния ЦНС составил 7,8 у доношенных и 6,7 у недоношенных детей (рис. 1 и 2).

Равномерная (на 2 недели) задержка формирования пострурального, пассивного, активного тонуса и рефлекторных реакций была выявлена у одного доношенного и у 11 недоношенных детей, на 4 недели и более – у 10 и 8 соответственно. Диссоциированная задержка формирования функций ЦНС имелась у 7 доношенных и у 3 недоношенных детей (рис. 3).

В процессе лечения кортексином произошло значительное улучшение общего состояния за счет снижения степени выраженности неврологических расстройств. Появление сосательного рефлекса как у доношенных, так и у недоношенных детей наблюдалось уже на 2-4-й день лечения. Кроме того, прекратились срыгивания, тремор конечностей, произошла нормализация сна, наблюдалось довольно быстрое

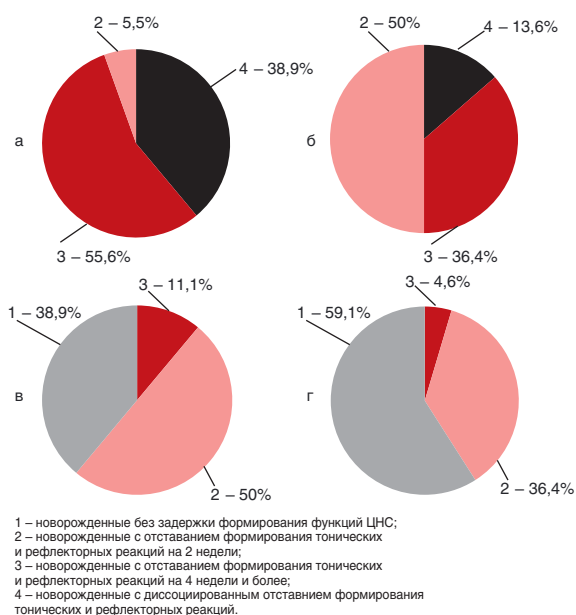


Рис. 3. Динамика восстановления функций ЦНС у доношенных (а, в) и недоношенных новорожденных (б, г) на фоне лечения кортексином

формирование тонических и рефлекторных реакций. Из рисунков 2 и 3 видно, что уже к концу лечения они соответствовали концептуальному возрасту у 38,9% доношенных и у 59,1% недоношенных детей. Кроме того, число детей с отставанием формирования тонических и рефлекторных реакций на 4 недели сократилось среди доношенных с 55,6 до 11,1% ( $p < 0,05$ ) и среди недоношенных с 36,4 до 4,6% ( $p < 0,05$ ). Диссоциированное развитие реакций после окончания лечения у детей отсутствовало. Особенно заметная динамика развития имела место у недоношенных детей.

Примером эффективности кортексина являются результаты лечения доношенного ребенка с ЗВУР (асимметричная форма III степени), у которого имелось не только отставание от должной для роста массы тела ( $< 3\%$ ), но и диссоциированное развитие тонических и рефлекторных реакций. Доношенный мальчик родился от 1-й беременности, первых срочных родов. Мать страдает гипертонической болезнью I стадии, при этом беременность осложнилась гестозом и хронической плацентарной недостаточностью. Родился ребенок путем операции планового кесарева сечения в виду наличия рубцовой деформации шейки матки.

Оценка по шкале Апгар составила 7 баллов. Масса тела – 2160 г, рост – 48 см. Состояние ребенка с рождения было средней тяжести. Отмечался стойкий синдром угнетения функций ЦНС: гипотония мышц, отсутствие сосательного рефлекса, снижение двигательной активности. Оценка нарушений функций ЦНС составила 6 баллов (рис. 4). Формирование пострурального, пассивного, активного тонуса отставало на 4, а рефлекторных реакций – на 6 недель (табл. 3). По данным НСГ, длительно сохранялась гиперэхогенность. Учитывая патологическую незрелость ЦНС, с 3-го дня жизни проводилась монотерапия кортексином в дозе 0,5 мг/кг в течение 10 дней.

После лечения тонические и рефлекторные реакции у ребенка стали соответствовать гестационному возрасту 36 недель, то есть произошел значительный регресс диссоциации и развития функций ЦНС. Оценка нарушений функционального состояния ЦНС равнялась 1 баллу за счет умеренной мышечной гипотонии. По данным НСГ, к 12-му дню жизни перивентрикулярная гиперэхогенность не определялась.

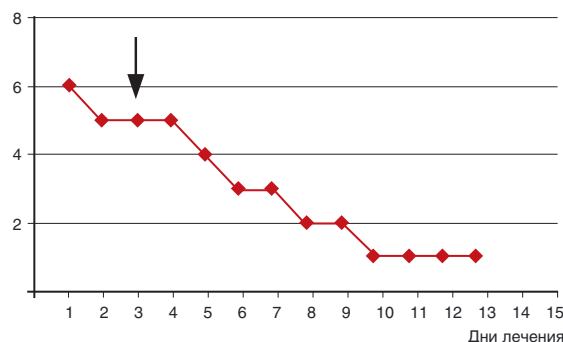


Рис. 4. Изменения степени тяжести неврологической симптоматики в процессе лечения (стрелкой указано начало терапии кортексином)

Таблица 3. Характеристика постурального, пассивного и активного тонуса, безусловных рефлексов до и после лечения кортексином

Показатели	Гестационный возраст, нед.				
	32	34	36	38	40
Поза		••	•	–	–
Пяточно-ушная проба		••	•	–	–
Коленный угол		••	•	–	–
Дорзальная флексия стоп		••	•	–	–
Симптом «шарфа»		••	•	–	–
Возвратная флексия верхних конечностей		••	•	–	–
Нижние конечности		••	•	–	–
Туловище		••	•	–	–
Сгибание шеи		••	•	–	–
Разгибание шеи		••	•	–	–
Сосательный рефлекс	••		•	–	–
Хватательный рефлекс	••		•	–	–
Ответная реакция на тракцию за предплечье	••		•	–	–
Рефлекс Моро	••		•	–	–
Перекрестная экстензия нижних конечностей	••		•	–	–
Автоматическая ходьба	••		•	–	–

Примечания: •• – до лечения, • – после лечения.

На фоне проводимой терапии общее состояние ребенка прогрессивно улучшалось и с 6-го дня жизни расценено как удовлетворительное. Минимальная масса тела на 3-й день жизни составила 2060 г, но была восстановлена уже к 6-му дню жизни. На 8-й день жизни ребенок был приложен к груди матери и на 13-й день жизни выписан в удовлетворительном состоянии с массой тела 2480 г под наблюдение участкового педиатра.

Таким образом, полученные данные, свидетельствующие об эффективности кортексина в лечении задержки функционального развития ЦНС у новорожденных, перенесших внутриутробно хроническую гипоксию, согласуются с имеющимися в литературе сведениями [32, 33]. Тот факт, что уже к концу терапии кортексином неврологический статус большинства детей, особенно недоношенных, соответствовал норме, указывает на важную роль пептидов в развитии функциональных систем в раннем онтогенезе человека [34]. Об этом свидетельствуют и ранее полученные данные об эффективности применения у детей с ЗВУР эпиталамина, который также способствовал снижению степени выраженности неврологических расстройств, быстрому восстановлению и развитию тонических и рефлекторных реакций, а также нормализации психомоторного развития ребенка на первом году жизни [35].

Механизм влияния низкомолекулярных пептидных биорегуляторов связан с уникальной особенностью пептидной регуляции гомеостаза – способностью осуществлять процессинг полипептидов, что позволяет путем активации пептидаз образовывать в нужном месте и в нужное время требуемое количество коротких пептидных фрагментов, обладающих более высокой биологической активностью, чем исходные соединения [15, 16, 36]. Можно полагать, что введенный в организм кортексин подвергается процессингу, в результате чего отщепляются определенные аминокислотные последовательности, необходимые для осуществления стимулирующего и модулирующего воздействия на клеточном и субклеточном уровнях. Экспериментальные исследования показали, что пептидные препараты проявляют

тканеспецифическую активность, участвуя в активации хроматина и нормализуя ритм белкового синтеза [37, 38]. Полагают, что короткие пептиды, поддерживающие аутокринную регуляцию, являются миметиками и агонистами высокомолекулярных факторов транскрипции [18, 36]. Вместе с тем показано, что кортексин обладает антиоксидантной активностью, а оптимальное соотношение в его составе широкого спектра микроэлементов и витаминов потенцирует его нейромодулирующий и нейропротекторный эффект, что позволяет избежать дополнительного назначения этих средств в лечении новорожденных детей [15-17, 19].

Результаты исследований указывают на необходимость применения монотерапии кортексином у новорожденных детей различного гестационного возраста, перенесших хроническую гипоксию и имеющих задержку морфофункционального развития ЦНС. Объективным критерием такой задержки является отставание формирования постурального, пассивного, активного тонуса и физиологических рефлексов, оценка которых доступна любому неонатологу.

## Литература

1. Евсюкова И.И., Арутюнян А.В., Додхоев Д.С. и др. Механизмы задержки внутриутробного развития ЦНС ребенка при хронической плацентарной недостаточности // Журн. акуш. и жен. болезней. – 2010. – 59 (4). – С. 39-45.
2. Пауэр М.Л., Шулькин Дж. Рождение ребенка, дистресс и риск болезней (Взаимодействие плаценты и мозга): Пер. с англ. Под ред. А.Д. Макацарии и В.О. Бицадзе. – М.: Триада-Х, 2010. – 260 с.
3. Шайтор В.М. Отдаленные последствия перинатального повреждения нервной системы у детей (нейрофизиологические механизмы, ранняя диагностика и лечение): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – СПб., 2008.
4. Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 253 с.
5. Perrin M., Kleinhaus K., Messinger J., Malaspina D. Critical periods and the developmental origins of disease: an epigenetic perspective of schizophrenia // Ann NY Acad Sci. – 2010. – 1204. – E8-13.

*Полный список литературы, включающий 38 пунктов, находится в редакции.*

*Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 6. – С. 129-134.*