

# Основы реабилитации и терапии в остром периоде перинатальной церебральной патологии

Д.м.н., проф. Т.В. БЕЛОУСОВА, асс. Л.А. РЯЖИНА

## The basis of rehabilitation and treatment in acute period of perinatal cerebral pathology

T.V. BELOUSOVA, L.A. RIAZHINA

Кафедра факультетской педиатрии и неонатологии Новосибирского государственного медицинского университета

Обследовали доношенных новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС, перенесших критические состояния при рождении. Исследование состояло из 3 этапов. На первом этапе была проведена общая оценка состояния 89 детей на протяжении 3 лет жизни; на втором — изучались структура и характер поражения ЦНС у 69 детей; на третьем — состояние детей в динамике в течение 1-го года жизни по данным клинического и инструментального обследования, в том числе при лечении пептидным препаратом — кортексином. Выявлены нарушения витальных функций организма, возникающие вследствие тяжелых постгипоксических состояний при рождении, которые оказывают существенное влияние на качество жизни больного в последующие возрастные периоды, в том числе формирование неврологической инвалидизации. В этих случаях необходимы адекватная коррекция посткритических состояний в неонатальном периоде. Авторы в качестве патогенетической терапии использовали кортексин (5,0 мг внутримышечно в течение 10 дней). Его назначение детям со средней степенью тяжести поражения ЦНС позволило достичь практического выздоровления к концу 1-го года жизни 90% пациентов.

*Ключевые слова:* асфиксия новорожденных, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, нейропротекторы, кортексин.

We have examined 89 newborns with perinatal CNS lesions due to critical states at birth. Disturbances of vital functions of the organism developed as a result of severe posthypoxia states at birth that exert a significant effect on patient's quality of life in the following age periods, including the formation of «rough» polyorganic injuries, have been studied. Therefore, the adequate treatment of post-critical states in the neonatal period demands understanding of pathogenetic mechanisms of their development that has formed the basis for using peptide drugs with neuroprotective effect, in particular, cortexin.

*Key words:* asphyxia of newborn, hypoxic-ischemic encephalopathy, neuron-specific enolase, neuroprotective drugs.

Проблема развития критических состояний у новорожденных относится к категории актуальных в перинатальной медицине, поскольку нарушения витальных функций организма, особенно вследствие тяжелых постгипоксических состояний, существенно влияют на качество жизни младенцев посредством формирования «грубых» полиорганных повреждений, в том числе центральной нервной системы и высокого уровня инвалидизации [1, 2]. Ее актуальность определяется еще и тем, что в Российской Федерации в структуре детской инвалидности ведущее место занимают психические расстройства и болезни нервной системы, причем до 35–40% приходится на поражения ЦНС, возникшие в перинатальном периоде. Именно поэтому среди многих факторов, способных вызвать повреж-

дения головного мозга у новорожденных, особое внимание уделено гипоксии и ишемии.

Асфиксия, регистрируемая у новорожденных, часто является лишь продолжением гипоксии, начавшейся в периоде внутриутробного развития, сохраняя свое последующее «пожизненное» влияние в диапазоне от минимальных мозговых дисфункций до грубых двигательных расстройств, объединяемых под общим названием детский церебральный паралич [2, 10]. Гипоксия и ишемия запускают реакции нейронального повреждения, приводя к формированию цитотоксического и вазогенного отека головного мозга, выбросу прокоагулянтов и формированию зон невосстановленного кровотока в мозге. Изучение патогенетических аспектов гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) показало, что

ведущие механизмы церебрального повреждения определяются развитием «метаболической катастрофы» мозга, пусковым фактором которой служит дефицит кислорода, а непосредственно повреждающими субстратами — продукты нарушенного метаболизма. В основе формирования ГИЭ лежат также цереброваскулярные расстройства и нарушения механизма ауторегуляции мозгового кровообращения [2, 7]. Известны два пути гибели клеток: апоптоз и некроз, но число публикаций, свидетельствующих о том, что гибель нервных клеток при ишемии мозга происходит в большей степени в результате апоптоза, растет [3, 8]. При апоптозе речь идет о растянутой по времени, «запрограммированной» смерти нейрона. По-видимому, именно выраженность апоптотических изменений будет формировать риск развития феномена «отсроченных неврологических нарушений» у детей с перинатальными поражениями ЦНС. Серьезность «отсроченного повреждения» мозга в острой фазе коррелирует с тяжестью неврологических и познавательных функций при отдаленном наблюдении. Однако апоптоз, по мнению большинства исследователей, имеет обратимые этапы, поэтому фармакологические вмешательства в регуляцию и модификацию нейродегенеративных процессов оправданы, а терапевтическая эффективность препаратов должна быть направлена на коррекцию процессов разрушения в подвергшихся повреждению тканях мозга [5, 7, 9]. Основные патоморфологические паттерны при ГИЭ у доношенных и недоношенных имеют определенные отличия. У доношенных новорожденных наиболее часто подвергаются повреждению так называемые зоны «кровообращения — водоразделов», которые представлены в табл. 1. У недоношенных детей наибольшее повреждение локализовано в перивентрикулярном веществе и дисэнцефальной области головного мозга.

Особенно важным при развитии ГИЭ у новорожденных является то, что кистозные полости формируются уже через 10—20 дней после ишемического инфаркта, а иногда уже через 1—2 нед могут сформироваться «агрессивные» порэнцефалические кисты. При субкортикальных инфарктах кисты воз-

никают также через 2—3 нед и достигают больших размеров. Л.А. Плехановым [4] были получены данные, которые свидетельствуют о том, что начало массовой гибели нейроцитов отмечается уже через 17 ч — 1,5 сут после рождения. Критическое преобладание поврежденных нейроцитов над нормальными отмечено к 8—9 сут, а преобладание клеток, находящихся «в апоптозе» над нормальными нейроцитами, к 18—19-м суткам, при этом соотношение некротизированных нейроцитов в мозге в 1-е сутки жизни составляют 6%, тогда как на 25—27-е сутки их количество возрастает до 52%.

При тяжелой форме гипоксически-ишемического повреждения встречаются также полиорганные дисфункции, в частности, снижение сократительной способности миокарда, персистирующая легочная гипертензия, что в свою очередь сопровождается угнетением дыхательной и сердечной деятельности, нарушаются процессы перистальтики кишечника, может развиваться преренальная форма острой почечной недостаточности. В этой связи среди новорожденных, выживших после критических состояний, во всех случаях наблюдается развитие в той или иной степени выраженности ГИЭ даже при отсутствии перманентной анте-интранатальной гипоксии. Для данной категории детей, составляющей от 1 до 3% от всех родившихся, проблема церебрального повреждения не менее актуальна.

Таким образом, отдаленные последствия перенесенного критического состояния при рождении, перинатальных поражений ЦНС, сопровождающихся нарушениями витальных функций организма, зависят от многих факторов, в том числе степени выраженности этих повреждений, морфофункциональной зрелости организма, своевременности проводимых реанимационных мероприятий, а также адекватности патогенетической терапии основного патологического процесса. Наряду с этим отдаленные последствия перинатальной церебральной патологии во многом зависят также от ранних реабилитационных мероприятий, поскольку адаптационные возможности организма по восстановлению нарушенных функций у детей выражены в значи-

Таблица 1. Основные нейроморфологические проявления гипоксически-ишемических повреждений головного мозга у доношенных новорожденных

Характер поражения	Локализация
Селективный или диффузный некроз	Кора головного мозга Таламус Мозжечок Ствол головного мозга Спинальный мозг
Парасагитальное поражение мозга	Парасагитальное корковое вещество и подкорковое белое вещество
Фокальный или мультифокальный церебральный некроз	Кора головного мозга Подкорковое белое вещество по зонам кровоснабжения
<i>Status marmoratus</i> базальных ганглиев	Базальные ганглии Таламус

тельно большей степени, чем у взрослых. До настоящего времени так и не разработаны специфические методы лечения ГИЭ, поэтому краеугольным камнем терапии данной категории больных является поддержание адекватной легочной вентиляции, перфузии мозга, метаболического и, в целом, гомеостатического статуса.

К важнейшим условиям рационального медицинского сопровождения детей, перенесших критические состояния при рождении, относится этапное их лечение и реабилитация: родильный дом, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), отделение патологии новорожденных, детское неврологическое отделение с комплексом реабилитационных мер при поражениях нервной системы и, в дальнейшем, на амбулаторном этапе оказания помощи — обязательна стратегия динамического подхода к наблюдению и реабилитации. Особенно важен в организации терапевтических и реабилитационных мероприятий данной категории пациентов мультидисциплинарный подход к оценке состояния их здоровья на всех этапах оказания помощи.

В этой связи основными подходами к реабилитации перинатального поражения ЦНС следует считать раннее начало коррекции нарушений общего состояния по принципу опережающего лечения (в перинатальном периоде), а начальным этапом нейрореабилитации — этиопатогенетическую терапию и адекватные реанимационные мероприятия, индивидуализацию терапии с учетом характера и степени тяжести повреждения ЦНС, основной и сопутствующей патологии, зрелости ребенка, его конституционально-генетических характеристик. Следует тщательно оценивать выбор препаратов, поскольку применение на раннем этапе лечения антиоксидантов, ноотропов, диуретиков не всегда является обоснованным. Особая осторожность требуется при назначении вазоактивных препаратов.

В настоящее время в остром периоде нейронального повреждения у детей в течение многих лет в Российской Федерации успешно применяется препарат пептидной структуры — кортексин (компания «Герофарм», Санкт-Петербург). Применение данного препарата, обладающего антиоксидантным действием, способностью оказывать влияние на биоэлектрическую активность головного мозга, регулировать соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, обеспечивать ГАМКергическое действие, снижать токсичность нейротропных веществ и контролировать экспрессию генов, синтеза белка в клетках, можно отнести к основам патогенетической коррекции не только постаноксического, но и другого рода критических состояний, которые сопровождаются нарушением механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и повреждением нейронов [5—7].

Цель исследования заключалась в комплексной проспективной оценке здоровья детей с перинатальными поражениями ЦНС — церебральной ишемией, ГИЭ и родовой травмой, перенесших критические состояния при рождении, и изучение эффективности пептидного препарата кортексина в терапии у доношенных новорожденных.

## Материал и методы

Дизайн исследования представлен тремя этапами. На первом проведена оценка здоровья 89 детей с поражением ЦНС, перенесших критические состояния при рождении, в аспекте ретро- и проспективного наблюдения, в том числе их физического и нервно-психического развития, а также структуры заболеваемости в течение последующих 3 лет жизни. Оценка физического и нервно-психического развития осуществлялась с использованием стандартизированных шкал и методов, а также данных официальной статистики по регистрации случаев заболеваемости у этих детей.

На втором этапе была изучена структура и характер поражения ЦНС у 69 доношенных новорожденных с критическими состояниями, обусловленными поражениями ЦНС.

На третьем этапе в этой же группе детей (далее основная группа) проведено простое сравнительное контролируемое проспективное исследование (наблюдение в течение первого года жизни) с оценкой динамики состояния этих пациентов.

В состав группы сравнения были включены 20 доношенных новорожденных с аналогичными состояниями.

Объем проводимой интенсивной и реанимационной помощи был стандартным в обеих группах. Детям, включенным в основную группу с 5—10-х суток жизни (при условии достижения стабилизации витальных функций организма, нормативных показателей системной гемодинамики и адекватного диуреза), в комплексной терапии был использован кортексин, который вводился внутримышечно в дозе 5 мг в течение 10 дней. В группе сравнения больным также проводилась комплексная терапия критического состояния, ее отличием от основной группы являлось то, что кортексин в программе лечения не применялся. Тяжесть состояния больных на момент поступления в ОРИТН была обусловлена нарушением витальных функций организма вследствие отека головного мозга, развившегося на фоне церебральной ишемии (ГИЭ) и родовой травмы ЦНС, в том числе внутрисерепными кровоизлияниями, что проявлялось следующими синдромами: декомпенсированной вентиляционного типа ДН (дети находились на продленной искусственной вентиляции легких — ИВЛ) и патологической неврологической симптоматикой в виде синдрома

угнетения ЦНС, либо церебральной комы II—III ст., неонатальных судорог.

Оценка динамики состояния больных обеих групп осуществлялась с участием специалистов (невролог, офтальмолог, клинический фармаколог), проведением нейросонографии с оценкой мозгового кровотока по методу Допплера, КТ (или ДМРТ) головного мозга, офтальмоскопии, использовались также унифицированные шкалы оценки неврологического статуса (Prechtl; Brazelton; Глазго/Санкт-Петербург, 1999 г.).

Кроме того, в процессе наблюдения и обследования больных, находящихся в условиях ОРИТН, в качестве одного из маркеров, позволяющих оценить степень выраженности нейронального повреждения, исследовался уровень нейронспецифической энлазы (НСЭ).

В исследование не включались дети с инфекционными заболеваниями, родившиеся недоношенными, с задержкой внутриутробного развития, генетическими синдромами.

## Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования результаты комплексной оценки и характеристика состояния здоровья детей с перинатальным поражением ЦНС, перенесших критические состояния при рождении, в динамике наблюдения в течение последующих 3 лет жизни с учетом заключения специалистов «узкого» профиля представлены в табл. 2.

Обращает на себя внимание тот факт, что в возрастном аспекте у детей менее динамичным в отношении обратного развития болезненного процесса является поражение ЦНС.

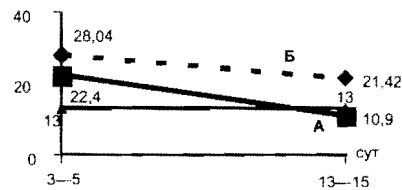
На втором этапе исследования более детально была изучена структура перинатального поражения ЦНС (ППЦНС) у 69 новорожденных группы исследования, перенесших критические состояния при рождении. При анализе структуры ППЦНС было зарегистрировано преобладание пациентов с ГИЭ — 40 (58%) детей, на втором месте по частоте регистрации 17 (25%) детей с гипоксически-ишемически-геморрагическим поражением ЦНС, на третьем месте — дети с родовой травмой ЦНС 12 (17%).

Таблица 2. Структура заболеваемости у детей, перенесших критические состояния при рождении, в первые 3 года жизни, %

Заболевание	1-й год жизни	2-й год жизни	3-й год жизни
Болезни органов дыхания	25	11,6	3,2
Болезни сердечно-сосудистой системы	3,4	2,3	3,2
Болезни мочевыделительной системы	17	6,9	3,2
Анемия, гипотрофия, рахит	17	4,7	6,5
Патология желудочно-кишечного тракта	15,9	11,6	6,5
Атонический дерматит	17	2,3	6,5
Группа часто болеющих детей (ОРЗ более 4 раз в год)	40,9	34,8	9,6
Болезни органа зрения (ретинопатия)	20,4	16,2	9,6
Патология ЦНС	71,6	67,4	48,4

Как говорилось ранее, на третьем этапе исследования изучалась динамика состояния больных. При определении в сыворотке крови уровня НСЭ у детей основной группы и группы сравнения в остром периоде поражения ЦНС выявлено превышение ее значений в 71% случаев наблюдения, при этом у 50% детей уровень НСЭ превысил нормативные значения более чем в 2 раза. В динамике наблюдения у детей основной группы была установлена нормализация уровня НСЭ к 10-м суткам от начала лечения кортексином (в группе сравнения высокий уровень НСЭ сохранялся до 3 нед и более). Эти данные представлены на рисунке.

В динамике наблюдения у детей основной группы установлено улучшение состояния и стабилизация витальных функций организма в более ранние сроки. Так, продолжительность ИВЛ сократилась почти в два раза относительно группы сравнения ( $p < 0,05$ ), сроки лечения в ОРИТН также уменьшились с 12—14 дней до 6—9 дней ( $p < 0,01$ ). В неврологическом статусе отмечено «значительное улучшение» — у 54% детей, «улучшение» — у 22% детей, в то время как в группе сравнения — у 20 и 30% детей соответственно. Средние сроки пребывания в стационаре составили в группе исследования 20 койко-дней, в группе сравнения — 34 койко-дня. В переводе в специализированный неврологический стационар для дальнейшей терапии нуждались 12 и 32% детей соответственно. Сравнительная характеристика состояния глазного дна также имела определенные отличия в группах наблюдения. Так, в группе сравнения явления нейроангиопатии сохранялись в среднем до 24 суток, тогда как в основной группе исследования положительная динамика в виде купирования отечности и ступеванности границ дисков зритель-



Динамика уровня НСЭ у больных основной группы (А) и группы сравнения (Б).

Таблица 3.

НСГ
Отек
Зоны
В/чер
Субэл
Призм
Внутр
Глазное д
Узкие
Ширс
Пастс
Гемор
Невролог
Значи
Улучч
Незна
Без д

Примечание.

ных нер-  
ношени  
16-м сут  
ных при-  
Из п  
в группе  
выявлял  
следова  
блюден  
отмечен  
основно  
скопии,  
вен и па  
нения от  
вания, с  
и в 25%  
рактери  
ЦНС к  
группы и  
компенс  
ставлена  
тей осн  
( $p < 0,01$ ).

## ЛИТЕРА

1. Бараш-ворожко, 1998:3
2. Бараш-тальна
3. Паунов, 200
4. Плехановы при Авторе
5. Скорый, Рос Во

Таблица 3. Данные нейросонографии (НСГ), исследования глазного дна и неврологического статуса у детей разных групп

Признак	Основная группа (n=69)		Группа сравнения (n=20)		p
	n	%	n	%	
НСГ					
Отек головного мозга	7	10,14	8	40	0,007
Зоны ПВИ, ПВЗ	54	78,28	12	60	0,260
Внутричерепная гипертензия	43	62,3	19	95	0,02
Субэпидуральные псевдокисты	18	26,08	8	40	0,484
Признаки некротости	3	4,3	4	20	0,073
Внутричерепное кровоизлияние	20	29	15	75	0,001
Глазное дно					
Узкие артерии	46	66,7	5	25	0,004
Широкие вены	32	46,4	18	90	0,002
Пастозность сетчатки	15	21,7	10	50	0,047
Геморрагии на глазном дне	22	31,88	1	5	0,054
Неврологический статус					
Значительное улучшение	37	53,6	4	20	0,029
Улучшение	15	21,7	6	30	0,746
Незначительное улучшение	8	11,5	7	35	0,048
Без динамики	9	13	3	15	0,975

Примечание: \* — достоверность различия величин; † —  $p < 0,05$ , †† —  $p < 0,01$ .

ных нервов, нормализации артерио-венозного соотношения сосудов глазного дна отмечалась уже к 14–16-м суткам. Сравнительная характеристика указанных признаков представлена в табл. 3.

Из представленных в табл. 3 данных следует, что в группе сравнения явления отека головного мозга выявлялись в 4 раза чаще, чем в основной группе исследования — соответственно в 40 и 10% случаев наблюдения; признаки внутричерепной гипертензии отмечены у 95% детей из группы сравнения, а в основной группе у 62% детей. По данным офтальмоскопии, явления нейротранзиопатии в виде широких вен и пастозности сетчатки у детей из группы сравнения отмечены в 2 раза чаще, чем в группе исследования, спазм артерий сетчатки регистрировался в 67 и в 25% случаев соответственно. Сравнительная характеристика исходов перинатальных повреждений ЦНС к концу 1-го года жизни у детей основной группы и группы сравнения оценивалась по уровню компенсации неврологических синдромов и представлена достижением уровня «компенсации» у детей основной группы исследования в 2 раза чаще ( $p < 0,01$ ), субкомпенсации в 1,3 раза чаще ( $p < 0,05$ ).

чем у детей в группе сравнения. В то же время уровень декомпенсации неврологических синдромов отмечен лишь у детей из группы сравнения. Достижение уровня компенсации у детей со средней степенью тяжести поражения ЦНС, лечившихся кортексином по программе комплексной терапии критического состояния в неонатальном периоде, практического выздоровления к концу 1-го года жизни достигли 90% пациентов; они были включены во II группу здоровья. Очевидно, что такой результат в исходах перинатальных поражений ЦНС у детей при прочих равных условиях наблюдения и коррекции обусловлен комплексом факторов, в частности: более быстрым восстановлением витальных функций организма, разрешением отека головного мозга, восстановлением показателей системной и церебральной гемодинамики в остром периоде повреждения ЦНС. Кроме того, у пациентов группы исследования при включении в комплексную терапию критического состояния кортексина уменьшилась необходимость и длительность применения инвазивных технологий обеспечения (поддержания) жизнедеятельности организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бардашев Ю.И. Перинатальные повреждения нервной системы у новорожденных. Руководство по безопасному материнству. М: Трида-Х 1998; 373–432.
2. Бардашев Ю.И. Поражение нервной системы при асфиксии. Перинатальная неврология. М: Трида-Х 2001; 249–289.
3. Падунка С.С. Апоптоз — физиология и патология. Нефрология и транзит. 2004; 6(2):132–137.
4. Падунка Т.И. Перинатальная патология нейротранзиторной нервной системы при перинатальных вертебральных гематомных расстройствах у детей: Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Екатеринбург 2006; 52.
5. Скоромец А.Л., Лысков М.М., Павлов Н.Н. Мозг и кортексин. Вестн Рос Воен-медиц акад 2004; 2(12):29–30.
6. Шабалов И.И., Скоромец А.Л., Шумилина З.И. и др. Нейропротекторные препараты в детской неврологической практике. Вестн Рос Воен-медиц акад 2001; 1(12):24–29.
7. Шилок В.И., Зеленина В.Т., Попова Н.И. Опыт реабилитации новорожденных с перинатальными поражениями мозга. Рос вестн перинатологии и неонатологии 2003; 2(43)–47.
8. Gajewski J.F., Thompson C.B. Apoptosis meets signal transduction: Elimination of a BMD influences (comment). Cell 1996; 87:589–592.
9. Gunn A., Edwards A.D. Central nervous system responds to injury. Pediatrics and perinatology. Eds. P.D. Gluckman, M.A. Heymann. Arnold 1996; 443–447.
10. Williams C.J., Mallard E.C., Fan W.K.M., Gluckman P.D. Pathophysiology of perinatal asphyxia. Clin Perinatol 1993; 20: 305–309.