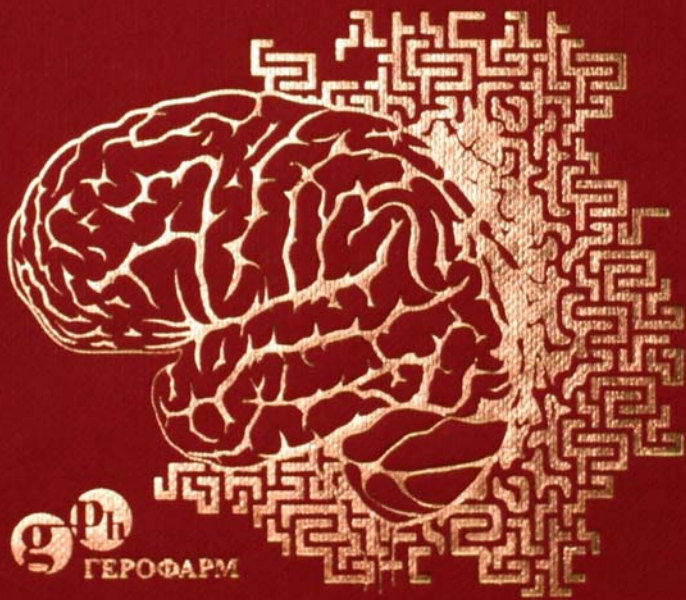


# КОРТЕКСИН

ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ  
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ



**g<sup>Ph</sup>**  
ГЕРОФАРМ



«НАУКА»

## КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**Т.В. Белоусова**, профессор  
Новосибирская государственная медицинская академия,  
г. Новосибирск, Россия

### COMBINED THERAPY FOR CRITICAL CONDITIONS IN NEWBORNS HAVING PERINATAL CNS DISORDERS

**T.V. Belousova**, Professor  
Novosibirsk Medical Academy, Novosibirsk, Russia

*Cotrexin has been shown to be effective in treatment of critical conditions of newborns starting from postnatal days 2 to 3 thus providing for recovery of the patients and cost-efficiency of the treatment*

*«Поскольку умственные и двигательные нарушения центрального характера проявляются в отдаленные сроки, точно определить, какое из перечисленных в неонатальный период заболеваний послужило их причиной, не представляется возможным.*

*Таким образом, этиология стойких мозговых нарушений у большинства детей остается невыясненной и ее лишь предполагают».*

*П.Р. Хаттенлочер*

### Состояние вопроса

Современные исследования свидетельствуют о том, что в структуре детской инвалидизации перинатальные повреждения центральной нервной системы (ЦНС) занимают 35-40%. По данным комитета экспертов ВОЗ, до 10% детского населения имеют нервно-психические расстройства, 80% причин возникновения которых приходятся на долю перинатальных энцефалопатий (ПЭП). Несмотря на достигнутые успехи в развитии технологий клинического мониторинга и в изучении патологии плода и новорожденного, перинатальная асфиксия остается одним из основных состояний, вызывающих значительную смертность и долгосрочную заболеваемость. Всего с диагнозом ПЭП наблюдается до 15% детей первого года жизни, а рост числа болезней нервной системы в детском возрасте по данным последних 5 лет ежегодно увеличивается на 10% [1-3].

В характеристике структуры перинатальных повреждений ЦНС, по данным большинства авторитетных источников, у 67% пациентов ПЭП являются следствием гипоксически-ишемического повреждения мозга (ГИЭ), по 10% приходится на долю родовых травм и аномалий разви-

тия, 15% – на долю перенесенных нейроинфекций, преимущественно TORCH-группы. ГИЭ в свою очередь является следствием воздействия антенатальных факторов у 69% детей, интранатальных – у 4%, смешанных факторов – у 25% новорожденных. По данным Американской академии педиатрии (AAP), при тяжелой ГИЭ летальность превышает 50%, при этом более половины детей погибают в первый месяц жизни. Часть детей с тяжелыми неврологическими нарушениями умирают в младенческом возрасте от интеркуррентных заболеваний, аспирационных пневмоний; выжившие пациенты требуют специального ухода [4–6].

Отдаленные последствия перинатальных повреждений ЦНС зависят от степени их выраженности и зрелости организма. Даже при отсутствии очевидных неврологических симптомов в периоде младенчества в дальнейшем у таких детей могут наблюдаться функциональные отклонения.

### Патогенетические аспекты перинатальных энцефалопатий

Гипоксия и ишемия как следствие системной гипоксии и метаболического ацидоза являются пусковым механизмом снижения мозгового кровотока и развития аноксической энцефалопатии. Развитие тяжелой ГИЭ может быть как следствием, так и причиной возникновения критического состояния у новорожденного ребенка [6]. Известно, что в раннем периоде шока (любого происхождения), для того чтобы поддержать мозговой кровоток (МК), сердечный выброс перераспределяется и происходит подъем АД. Несмотря на первоначальное падение среднего АД (САД), существующие механизмы ауторегуляции МК на некоторое время увеличивают церебральную перфузию. Однако диапазон АД, внутри которого поддерживается МК, для новорожденного неизвестен, в дальнейшем происходит срыв компенсаторных механизмов и МК становится АД-зависимым. Все пациенты с критическим состоянием при рождении имеют тяжелые формы ПЭП. Гипоксия мозга, в результате которой возникает внутриклеточный энергетический кризис, развивается тогда, когда МК снижается ниже критического уровня. Таким образом, гипоксия и ишемия запускают каскад триггерных реакций нейронального повреждения.

Исходом биохимических процессов развивающейся «метаболической катастрофы» является отек и набухание клеток головного мозга, их гибель вследствие накопления эксцитатных (глутаминовой и аспарагиновой) аминокислот (ЭАК) через активацию рецепторов N-methyl-D-aspartate (NDMA) и AMPA из-за увеличения внутриклеточной концентрации кальция.

Второй важный механизм нейронального повреждения при ГИЭ – пероксидация клеточных мембран, в которой участвуют ферментные системы (натрий-калиевая АТФаза), сопровождающаяся аутолизом и некрозом клеток. После первой фазы энергетического сбоя мозговой метаболизм может в определенной степени восстанавливаться, ухудшаясь уже во второй фазе, когда формируются репер-

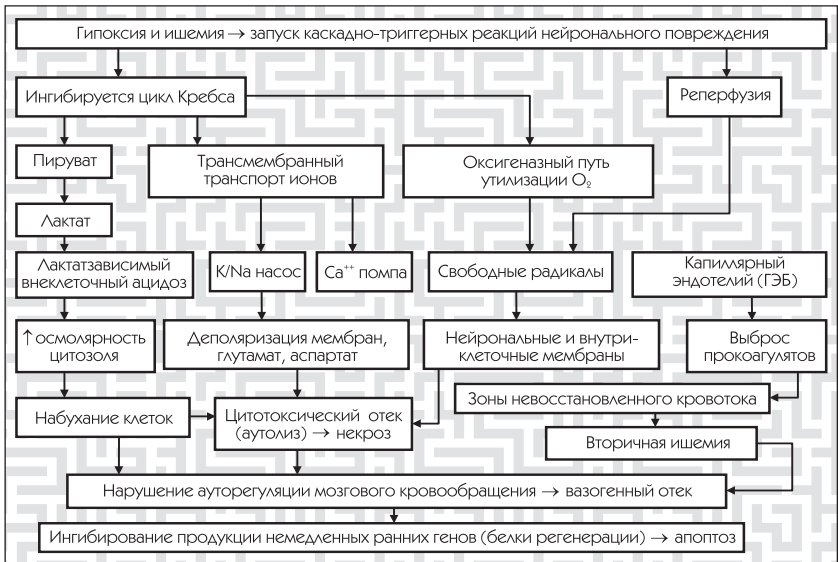


Рис. 1. Механизм нейронального повреждения при ГИЭ.

фузионные нарушения. В течение 6-24 часов после начальной фазы наступает новая стадия разрушения нейронов, характеризующаяся апоптозом вследствие ингибирования экспрессии немедленных ранних генов [7]. Серьезность «отсроченного повреждения» мозга в этой фазе коррелирует с тяжестью неврологических и познавательных нарушений при отдаленном наблюдении (рис. 1).

Своевременное и адекватное патогенетическое воздействие, направленное на блокирование развивающихся патофизиологических реакций, позволяет уменьшать степень неврологического повреждения. Помимо повреждения ЦНС признаком тяжелой асфиксии является полиорганная недостаточность, которая лежит в основе формирования критического состояния у новорожденного ребенка и требует клинического мониторинга и лечения в условиях ОРИТН (отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных).

### Диагностика гипоксическо-ишемической энцефалопатии

В диагностике перинатальных повреждений ЦНС отсутствуют специфические тесты, позволяющие подтвердить или исключить ГИЭ. Цель всех лабораторных методов – оценить степень выраженности повреждения мозга и контролировать функциональное состояние витальных функций организма.

Характер морфологических изменений при ГИЭ определяется их причиной, степенью зрелости мозга в момент действия повреждающего фактора. Также многое зависит от организации, своевременности



и адекватности проводимых терапевтических мероприятий. У недоношенного ребенка чаще всего происходит повреждение в области герминативного матрикса в форме пери-, интравентрикулярных кровоизлияний (ПВК, ВЖК) с исходом в ПВЛ.

У доношенных детей патология сосредоточена в основном в коре головного мозга и в базальных ганглиях. Наиболее типичные изменения – селективный нейронный некроз. Указанные повреждения в остром периоде развития ГИЭ сопровождаются такими клиническими признаками, как нарушение сознания, судороги, мышечная гипотония, окуло-вестибулярные нарушения, трудности кормления, возможно также формирование синдрома полиорганных дисфункций. Так, для тяжелой формы нейронального повреждения типичны снижение сократимости миокарда, тяжелая гипотензия, легочная гипертензия, почечная недостаточность, угнетение дыхательной и сердечной деятельности, вялая перистальтика кишечника и замедленное опорожнение желудка, возможно развитие язвенного некротизирующего энтероколита (ЯНЭК).

### Современные подходы к лечению

Специфического лечения ПЭП и, в частности, ГИЭ не существует. Основная цель лечения острого периода перинатального повреждения мозга, сопровождающегося развитием критического состояния, направлена на обеспечение жизнеспособности, т.е. на поддержание витальных функций организма и уменьшение влияния факторов, определяющих неврологический дефицит и последующую возможную инвалидизацию. К общим принципам такого лечения следует отнести организацию и обеспечение адекватных режимов выхаживания новорожденных с критическими состояниями, в частности:

- 1) максимально быстрое восстановление витальных функций организма и адекватная их поддержка. Элементами лечения являются:
  - поддержание адекватных вентиляции, перфузии и метаболического статуса (в т.ч. проведение ИВЛ);
  - предупреждение гипоксии, гипер- и гипокпапии (режимы респираторной терапии);
  - поддержание стабильного газового состава крови и кислотно-основного состояния в физиологических границах;
  - поддержание АД и адекватного сердечного выброса (назначение допамина или добутамина, по показаниям);
  - контроль состояния водно-электролитного обмена и энергетического баланса;
  - коррекция инфузионной терапии по оценке функционального состояния почек;
  - обеспечение «режима нормогликемии»;



2) сокращение сроков проведения программы интенсивного лечения. Этот принцип чрезвычайно важен в плане профилактики возникновения инфекций системного кровотока, обусловленных внутрибольничным инфицированием при использовании технологий инвазивного вмешательства в организм ребенка, находящегося в критическом состоянии, в условиях ОРИТН;

3) сокращение сроков стационарного лечения.

Ожидаемыми результатами вышеуказанных мероприятий являются улучшение качественных характеристик здоровья ребенка, перенесшего критическое состояние при рождении, предупреждение неврологической инвалидизации и, что весьма актуально в современных условиях, экономический эффект.

Последнее обстоятельство приобретает особое значение в условиях прогрессивно развивающейся технологии фармэкономии при значительном дефиците финансирования медицинских учреждений. Как известно, технологии выхаживания новорожденных с критическими состояниями являются одними из самых дорогостоящих. Так, по данным центров III уровня оказания медицинской помощи новорожденным детям, 1 койко-день в ОРИТН обходится медицинскому учреждению в РФ как минимум в 150-200 долларов США.

Как известно, для возникновения метаболической катастрофы в случае перинатальных повреждений ЦНС, развития критических состояний при рождении требуется время (несколько часов после рождения). Использование этого времени, когда наступающие изменения еще в определенной степени обратимы, позволяет профилировать инвалидизацию.

Стандартизация подходов к коррекции асфиксических состояний (впервые реализованная в виде Приказа МЗ РФ от 28.12.1995 № 372) позволила уменьшить перинатальную смертность, а внедрение протоколов лечения новорожденных с ГИЭ и церебральной ишемией предполагает использование препаратов нейропротективного действия, в частности, парацетама. В то же время, использование только ноотропного эффекта в медикаментозной коррекции ПЭП (с учетом нейропатологии ГИЭ) явно недостаточно.

В этой связи применение препарата пептидной структуры кортексина, обладающего антиоксидантной активностью, способностью оказывать влияние на биоэлектрическую активность головного мозга, регулировать соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, обеспечивать ГАМК-ергическое действие, снижение токсичности нейротропных веществ и контролировать экспрессию генов и синтеза белка в клетках, является основой патогенетической коррекции постасфиксического, критического состояния в целом и нейронального повреждения в частности [1, 8].

## Организация исследования

Кортексин был включен в программу интенсивной терапии доношенных новорожденных, имевших критические состояния при рождении, низкую оценку по шкале Апгар (0-3 балла на 1-й минуте жизни), находившихся в условиях ОРИТН на продленной ИВЛ. В 1-ю группу обследованных вошли 27 детей с сочетанной натальной цереброспинальной травмой, 2-ю группу составили 26 новорожденных с ГИЭ II-III степени выраженности. Критическое состояние у пациентов обеих групп сопровождалось нарушением функции дыхания (ДН III степени смешанного генеза, в т.ч. вследствие аспирационного синдрома), судорожным синдромом, нарушением сознания до уровня церебральной комы III степени, гиповолемическим шоком II-III ф.

При ультразвуковом сканировании обнаружены признаки отека тканей головного мозга, выразившегося в равномерном повышении эхоплотности, уменьшении просвета желудочков, сглаживании рельефа извилин. У детей с признаками церебральной ишемии тяжелой степени регистрировали перивентрикулярную гиперэхогенность, расширение субарахноидального пространства.

Кортексин назначали с 3-х суток жизни в дозе 0,5-1 мг/кг 1 раз в сутки, внутримышечно, в течение 10 дней. В 2 случаях кортексин был использован в качестве «терапии отчаяния» у пациентов с терминальным состоянием, обусловленным в 1-м случае тяжелой родовой внутричерепной травмой (субдуральная гематома, внутрижелудочковое кровоизлияние), осложненной вторичной асфиксией тяжелой степени, синдромом аспирации мекония, кардиогенным шоком II ф., во 2-м случае – интранатальной асфиксией, оценкой по шкале Апгар при рождении 0-1-3-5 баллов, сопровождавшихся ДН III степени смешанного генеза, системной гипотензией (гиповолемический шок II ф.), церебральной комой III степени. У этих пациентов кортексин был использован в дозе 10 мг внутривенно капельно в течение 5 дней с последующим переходом при стабилизации состояния на внутримышечное введение в дозе 5 мг в течение последующих 5 дней.

Группа контроля – 42 новорожденных (20 детей для 1-й группы и 22 ребенка для 2-й группы) с аналогичными повреждениями ЦНС и стандартной программой лечения (без применения кортексина).

Критериями оценки эффективности препарата являлись сроки восстановления нарушенных витальных функций организма, длительность и степень выраженности неонатальных судорог, продолжительность ИВЛ, сроки пребывания в ОРИТН, средние сроки лечения в стационаре (койко-дни), сроки улучшения неврологического статуса восстановления нарушенного сознания, рефлекторной и психомоторной функций.

В оценке эффективности использовалась «Шкала общего клинического впечатления – улучшения» – «Clinical glottal impression improvement scall (CG-JJ)».

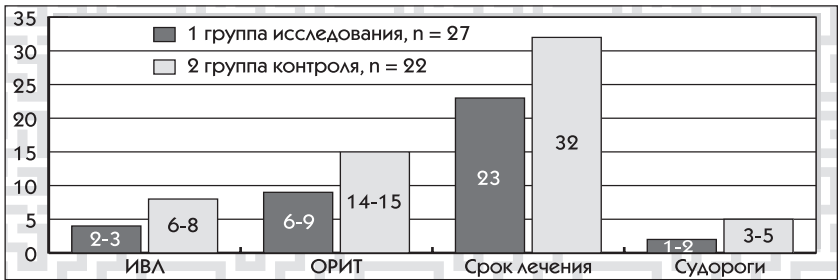


Рис. 2. Оценка эффективности кортексина у детей с родовой травмой ЦНС.

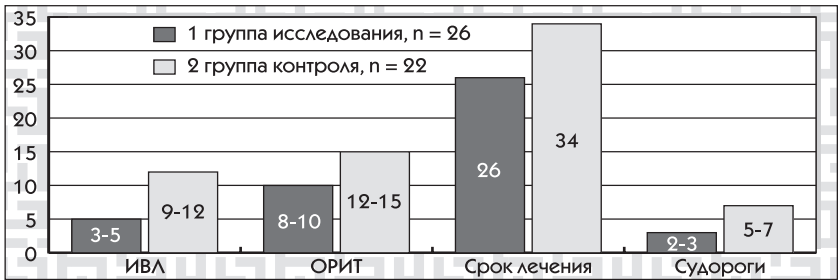


Рис. 3. Оценка эффективности кортексина у детей с ГИЭ (острый период)

Унифицированные критерии состояния больных, в том числе неврологического статуса, определялись как «значительное улучшение», «улучшение», «незначительное улучшение», «без динамики», «ухудшение».

К категории пациентов со **значительным улучшением** были отнесены больные со следующими характеристиками: купирование судорог в течение 1-2 дней, восстановление эффективного спонтанного дыхания (экстубации) в течение 3-4 дней, восстановление адекватного уровня сознания за 1-2 дня (оценка по шкале Шахнович и унифицированной шкале Глазго), улучшение рефлекторной сферы в течение 5-7 дней. Критерии **улучшения**: купирование судорог в течение 3-4 дней, экстубация – 4-7 дней, восстановление адекватного уровня сознания – 3-5 дней, улучшение рефлекторных функций – 7-10 дней, восстановление функции кишечника – 7-8 дней, быстрое восстановление эмоциональной сферы (появления спонтанной двигательной активности, реакции на внешние раздражители, проявление голодного беспокойства, активное сосание соски) в течение 3-5 дней для детей обеих групп.

#### Результаты исследования

У детей 1-й группы по сравнению с группой контроля установлены улучшение общего состояния и стабилизация витальных функций организма в существенно более ранние сроки.

Так, продолжительность ИВЛ сократилась в 3 раза, сроки лечения в ОРИТН уменьшились с 14-15 дней до 6-9 дней, на 2-3 дня раньше купировались судороги (рис. 2).

Динамика неврологического статуса пациентов 1-й группы характеризовалась как «значительное улучшение» у 76,4% и «улучшение» – у 14,6%, в то время как в группе контроля – соответственно у 27,3% и у 50%, а у 22,7% пациентов неврологический статус был оценен как «без динамики».

У детей 2-й группы продолжительность ИВЛ также сократилась в 2,5 раза по сравнению с группой контроля, средний срок лечения в ОРИТН составил 8-10 дней, в группе контроля – 12-15 дней, на 1-2 дня раньше купировались судороги (рис. 3).

Динамика состояния и неврологического статуса пациентов представлены на рис. 4, 5. В этой группе обследованных, в отличие от детей 1-й группы, в динамике неврологического статуса появились такие характеристики, как «незначительное улучшение» и «без динамики». В то же время при сравнении аналогичных показателей с группой контроля очевидно, что имеет место отчетливая тенденция к улучшению всех анализируемых признаков.

## Обсуждение

Проведенный анализ экономической эффективности применения кортексина в комплексной терапии критических состояний у новорожденных с перинатальными повреждениями ЦНС свидетельствует о значительном фармэкономическом эффекте. Так, стоимость пребывания 1 пациента в ОРИТН с сочетанной цереброспинальной травмой при стандартном подходе составила 2100 долларов, а при применении кортексина – 1350 долларов (разница – 750 долларов), с ГИЭ II-III степени – соответственно 1800 и 1500 долларов (разница – 300 долларов). Таким образом, общий фармэкономический эффект составил 1050 долларов для одного пациента с перинатальным повреждением ЦНС (острый период), находящегося в условиях ОРИТН.

В качестве примера эффективности кортексина в комплексной терапии критического состояния новорожденного с тяжелой формой перинатального повреждения ЦНС приводим **выписку из истории болезни:**

*«Ребенок С. с массой тела при рождении 3650 г, от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания при сроке гестации 20 недель. Проведено стационарное лечение по поводу ИЦН, установлен пессарий Майера, в 31-32 недели гестации диагностирован поздний гестоз, вероятный антифосфолипидный синдром. Роды самопроизвольные, срочные, при сроке гестации 40-41 неделя, продолжительность I периода составила 12 часов, II периода - 30 минут, безводный промежуток не превысил 6 часов. Проведена амниотомия - околоплодные воды гомогенно-зеленые, затем произведена эпиэпиотомия. Родился мальчик с оценкой по шкале Апгар 5-3-7 баллов. После проведения всего объема первичной реанима-*

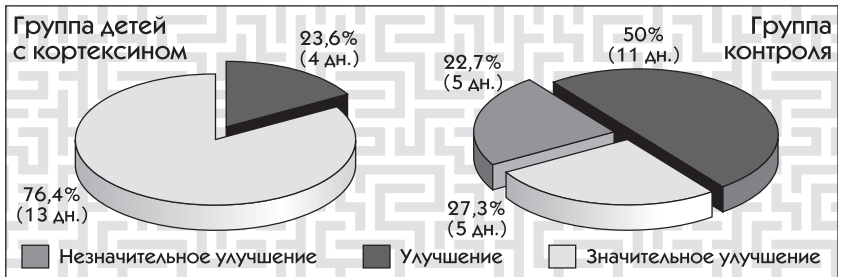


Рис. 4. Динамика неврологического статуса у детей с родовой травмой ЦНС.

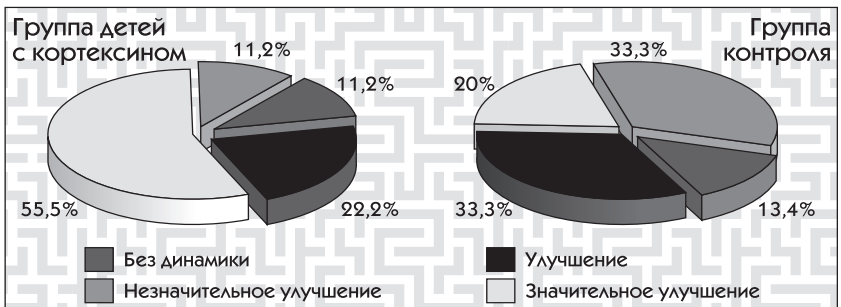


Рис. 5. Динамика неврологического статуса у детей с ГИЭ (острый период).

ционной помощи, включая интубацию трахеи в родовом зале, переведен в ОРИТН. В условиях родового зала диагностирован синдром глубокой мекониальной аспирации.

Состояние при поступлении в ОРИТН крайне тяжелое, обусловлено ДН III степени смешанного генеза (оценка по шкале Даунса - 8 баллов), кардиогенным шоком II-III ф., церебральная кома III степени (оценка по шкале Шахнович) - глаза фиксированы в среднем положении, склеры сухие, атония, арефлексия. Диагноз «родовая внутричерепная травма»: ВЧК гематомного типа, осложненная массивной мекониальной аспирацией, асфиксия тяжелой степени, кардиогенный шок, церебральная кома III степени. Диагноз в последующем подтвержден ЯМРТ-исследованием (субдуральная гематома, ВЧК). Продолжена интенсивная терапия: ИВЛ в жестком режиме с FiO<sub>2</sub> 1,0, при этом сатурация крови не превышала 78-83%, кардиотоническая (вазопрессорная) терапия - комбинация дофамина, добутамина после ликвидации гиповолемии, восполнения ОЦК. На 2-е сутки жизни состояние ребенка расценено как терминальное - поддерживать витальные функции удавалось лишь жесткими режимами ИВЛ при FiO<sub>2</sub> 1,0, при этом сатурация крови не превышала 70%, коррекция гемодинамических нарушений требовала повышения дозы вазопрессорных и кардиотонических препаратов, что позволило удерживать показатели АД в пределах 65/29 мм рт. ст.

*Оценка уровня сознания по унифицированной шкале Глазго достигла 3 баллов, ситуация усугубилась развитием ОПН и переза кишечника. На таком фоне начата внутривенная инфузия 10 мг кортексина в сочетании со стандартными подходами к коррекции критического состояния.*

*На 3-и сутки отмечена положительная динамика в неврологическом статусе - оценка по шкале Глазго 9-10 баллов, уровень сознания расценен как сопор, появилось редкое спонтанное открывание глаз, гримаса плача и отдергивание конечности на болевые раздражители, к 4-м суткам жизни - сознание на уровне угнетения, появление спонтанной двигательной активности, стабилизация показателей гемодинамики, понижение FiO<sub>2</sub> до 0,4 при продолжающемся «смягчении» параметров ИВЛ. С 5-х суток ребенок начинает усваивать энтеральное питание, разрешается ОПН, продолжается процесс восстановления уровня сознания, к 7-м суткам показатели АД стабильны без вазопрессорной поддержки, начата подготовка к экстубации, уровень сознания восстановлен полностью, экстубирован на 8-е сутки. На 10-е сутки жизни переведен в ОПН. К 16-м суткам состояние расценивается как среднетяжелое, условия выхаживания обычные, кормление через соску усваивает в полном объеме, по данным нейросонографии - незначительная дилатация левого бокового желудочка, МК в пределах нормы, ЭЭТ соответствует возрасту ребенка, выписка домой на 24-е сутки жизни».*

## Заключение

Современные представления о механизмах нейронального повреждения при длительном и/или значительном действии таких повреждающих факторов, как гипоксия и ишемия, нейропатологических процессов при ГИЭ дают основание для применения в комплексной терапии критических состояний у новорожденных детей препаратов нейропротективного действия. Особое место среди медикаментозных средств должно быть отведено категории пептидных препаратов, обладающих универсальными, свойственными природе человеческого организма механизмами действия.

В ходе проведенных исследований установлено, что кортексин оказывает выраженное терапевтическое действие при тяжелых перинатальных повреждениях ЦНС (родовой травме, ГИЭ II-III степени), сопровождающихся нарушением витальных функций организма. Препарат наиболее эффективен в остром периоде повреждения ЦНС, особенно при остро развившейся гипоксии и церебральной травме. Его применение в комплексной терапии критического состояния сокращает длительность интенсивной терапии и пребывания больных в условиях ОРИТН, что дает значительный экономический эффект и приводит к улучшению характеристик неврологического здоровья. В целом комплексная терапия больных с перинатальными поражениями ЦНС сокращает средний срок стационарного лечения и этап первичной неврологической реабилитации у детей, перенесших критические состояния при рождении.

## Выводы

1. Кортексин рекомендуется к применению в составе комплексной терапии больных с критическими состояниями при рождении, в остром периоде перинатального повреждения мозга со 2-3-х суток жизни.

2. При тяжелых формах нейронального повреждения, сопровождающихся развитием церебральной комы III степени, дозировка кортексина – 10 мг/сутки внутривенно капельно в течение 5 дней, в дальнейшем – 10 мг/сутки внутримышечно в течение последующих 5 дней.

3. При аналогичных состояниях с уровнем нарушения сознания до комы I-II степени кортексин назначается по 5 мг/сутки (внутривенно капельное или внутримышечное введение).

4. У новорожденных с ГИЭ III степени, с тяжелой формой родового повреждения ЦНС без нарушения сознания кортексин применяется в дозе 1 мг/кг/сутки внутримышечно, при ГИЭ II степени – 0,5-1 мг/кг/сутки внутримышечно.

5. Рекомендуемый курс лечения при любой форме перинатального повреждения ЦНС составляет 10 дней.

6. Применение кортексина в составе комплексной терапии новорожденных с ГИЭ сокращает сроки стационарного лечения и период первичной реабилитации и одновременно дает значительный экономический эффект, успешно решая в итоге серьезную социальную задачу – снижение детской инвалидности.

## Список литературы

1. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Щимилина А.П. и др. Ноотропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике // Вестн. Росс. Воен.-мед. академ. 2001. № 1. С. 24–29.
2. Барашнев Ю.И. Перинатальные повреждения нервной системы у новорожденных // Руководство по безопасному материнству. М.: Триада-Х, 1998. С. 373–432.
3. Барашнев Ю.И. Поражение нервной системы при асфиксии // Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001. С. 249–289.
4. Nelson K.B., Leviton A. // *AM.G.Dis.Child.* 1991. Vol. 145. № 11. P. 1325–1331.
5. Williams C.E., Mallard E.C., Fan W.K.M., Gluckman P.D. Pathophysiology of perinatal asphyxia // *Clin. Perinatal.* 1993. № 20. P. 305–309.
6. Gunn A., Edwards A.D. Central nervous system response to injury // *Pediatrics and perinatology* / Ed. by P.D. Gluckman, M.A. Heymann. Arnold, 1996. P. 443–447.
7. Stewart B.W. Mechanisms of apoptosis: integration of genetic, biochemical, and cellular indicators // *J. Natl. Cancer Inst.* 1994. № 86. P. 1286–1289.
8. Скоромец А.А., Дьяконов М.М. И.П. Павлов, Мозг ... и кортексин // Вестн. Росс. Воен.-мед. академ. 2004. № 2 (12). С. 29–30.