

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ НООТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ
С НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ГИПОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

Александрович А.С.¹, Пальцева А.И.¹, Козич А.А.²

¹Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь;

²Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр»,
Гродно, Республика Беларусь

Реферат. При изучении влияния на мозговой кровоток цитиколина у новорожденных с нарушением мозгового кровообращения гипоксического генеза в основной группе наблюдалось статистически значимое улучшение показателей R_i , P_i и S/D в бассейне средних мозговых артерий, в то время как в группе сравнения эти показатели имели незначительные улучшения. Данные ультразвуковых методов исследования прямолинейно коррелировали с данными клинических методов исследования. Побочных реакций при лечении цитиколином не выявлено. Применение препарата в течение 20 сут не сопровождалось токсическими эффектами. Суммируя данные, полученные в результате исследования, можно сделать вывод, что цитиколин является препаратом выбора, эффективным и безопасным для лечения детей с гипоксически-ишемическим поражением (ГИП) головного мозга в остром периоде.

Ключевые слова: гипоксия, новорожденный, нарушение мозгового кровотока, цитиколин.

Введение. Нарушение церебрального кровотока в настоящее время является одной из главных гипотез патогенеза гипоксически-ишемических повреждений центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных [1].

При гипоксии патологический процесс не ограничивается первичным очагом поражения, в итоге количество поврежденных нейронов оказывается значительно больше первоначального уровня, поэтому исход перинатальных повреждений становится очевидным лишь после года жизни новорожденного [2, 3].

Перинатальное гипоксическое поражение головного мозга — проблема, долгое время остающаяся в центре внимания исследователей как в нашей стране, так и за рубежом. ГИП в перинатальном периоде являются основной причиной, приводящей в дальнейшем к неврологическим осложнениям. В настоящее время установлена тесная связь гипоксии с развитием энцефалопатии, гидроцефалии, эпилепсии, нарушений мозгового кровообращения у детей старшего возраста.

Согласно статистическим данным у половины новорожденных, которые антенатально или интранатально имели системную гипоксию, развиваются морфологические и функциональные нарушения со стороны ЦНС [4, 5].

Важный вклад в патогенез заболевания вносят изменения церебральной гемодинамики. Так, увеличение кровенаполнения бассейнов мозговых сосудов приводит к развитию внутричерепной гипертензии. Гиперперфузия сосудистых сплетений, в свою очередь, ведет к повышению образования спинномозговой жидкости. В то же время данные о мозговом кровотоке у новорожденных, перенесших гипоксию, достаточно противоречивы.

Для диагностики мозгового кровотока у новорожденных в настоящее время используется доплерометрия сосудов головного мозга с последующей оценкой индекса резистентности, который является наиболее информативным показателем, отражающим периферическое сопротивление сосудов. Существует прямая взаимосвязь между индексом резистентности в мозговых сосудах и истинным мозговым кровотоком, измеренным с помощью позитронно-эмиссионной томографии и радиоактивного ксенона-133, что позволяет использовать индекс резистентности для оценки мозгового кровотока [6].

Гипоксическим поражениям ЦНС у новорожденных свойственна стадийность течения: чередование эпизодов ишемии и постишемической гиперемии с последующим периодом длительной умеренной ишемизации головного мозга.

В связи с этим интересным с практической точки зрения представляется влияние на мозговой кровоток церебропротектора цитиколина, являющегося природным соединением, содержащимся в организме, а также участие его в обновлении структуры нервной ткани и улучшении метаболизма головного мозга.

Цель работы — изучение обоснованности применения и эффективности влияния на мозговой кровоток цитиколина у новорожденных с нарушением мозгового кровообращения гипоксического генеза в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 89 доношенных новорожденных со сроком гестации от 266 до 279 дней с массой тела от 2910,0 до 3680,0 г. Все пациенты находились под динамическим клиническим наблюдением с ежедневной оценкой неврологического статуса и тяжести состояния.

Критерии включения: перенесенная хроническая внутриутробная гипоксия, подтвержденная результатами кардиотокографических и ультразвуковых исследований в динамике во II и III триместрах беременности, наличие клинических проявлений поражения ЦНС.

Все пациенты были распределены на 3 группы. Новорожденные всех групп были сопоставимы по полу, сроку гестации, массе при рождении, степени поражения ЦНС, тяжести состояния, которое оценивалась ежедневно по шкале NEOMOD. Отсутствовали значимые различия в оценке по шкале АПГАР на 1 и 5 мин.

Основную группу (группа № 1) составили 45 детей, у которых была диагностирована патология ЦНС: перивентрикулярное кровоизлияние (ПВК) I–II ст. у 6, ПВК III ст. — у 4-х пациентов. У 25 новорожденных диа-

гностированы ультразвуковые признаки ишемии перивентрикулярных областей. В группе у 24 пациентов отмечалась венгерулодилатация различной степени.

В комплексную терапию новорожденным группы № 1 был включен цитиколин в дозе 100 мг/кг внутривенно 1 раз/сут длительностью 10 дней, а после стабилизации состояния и при энтеральной нагрузке данный препарат назначался перорально еще в течение 10 дней. Применение препарата цитиколин осуществлялось в соответствии с решением консилиума врачей и после обязательного письменного информированного согласия матери на лечение ребенка.

Группу сравнения (группа № 2) составили 24 новорожденных, которые получали базовую терапию. В 4 случаях было выявлено ПВК I–II ст., в 2-х — ПВК III ст., ультразвуковые признаки ишемии перивентрикулярных областей обнаружены у 12 пациентов, венгерулодилатация — у 18.

Контрольную группу (группа № 3) составили 20 здоровых новорожденных, родившихся от практически здоровых матерей, беременность и роды у которых протекали без патологии.

В работе использовались следующие методы исследования:

- клинический — ежедневная оценка общего состояния и неврологического статуса. Оценивались переход из одного поведенческого состояния в другое, активный и пассивный мышечный тонус, рефлексы периода новорожденности, сухожильные рефлексы, вегетативные нарушения, наличие судорог, явления гипертензионного синдрома;

- нейросонографический (НСГ) — УЗ-сканирование головного мозга в стандартных плоскостях. Оценивались качественные и количественные изменения со стороны наружных и внутренних ликворных пространств, паренхимы головного мозга, сосудистых сплетений;

- доплерографический — исследование скоростей мозгового кровотока.

НСГ проводились аппаратом экспертного класса VOLUSON 730 «Expert» (фирмы General Electric, США) с электронным микроконвексным датчиком с частотой 7–12 МГц в 1-е сут жизни с динамическим повтором 1 раз в 3 дня, доплерография сосудов головного мозга — до начала лечения, через 10 и 20 дней. Определялся кровоток в средних мозговых артериях слева и справа. При анализе доплеровской кривой оценивались:

- максимальная систолическая скорость кровотока;
- конечная диастолическая скорость кровотока;
- систоло-диастолическое соотношение;
- индекс резистентности (RI);
- пульсационный индекс (PI).

Индекс резистентности — отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока к максимальной систолической скорости кровотока — определяется по формуле $Ri = (Vs - Vd) / Vs$, отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения.

Пульсационный индекс — отношение разности максимальной систолической и диастолической скорости кровотока к средней скорости кровотока — высчитывается по формуле $PI = (Vs - Vd) / V_{aver}$, отражает упругоэластические свойства сосуда и сопротивление кровотоку.

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи пакета стандартных статистических программ.

Результаты и их обсуждение. При ультразвуковом исследовании новорожденных выявлены повреждения ЦНС различной степени тяжести (таблица 1).

Таблица 1. — Изменения ЦНС у новорожденных при ультразвуковом исследовании

Ультразвуковая патология	Основная группа (n = 45)	Группа сравнения (n = 24)
ВЖК I–II ст.	6	4
ВЖК III ст.	4	2
Церебральная ишемия	25	12
Без структурных изменений	10	6

У новорожденных основной группы и группы сравнения перивентрикулярные кровоизлияния колебались от изолированных субэпендимальных (1 ст.) до геморагий в полость желудочков мозга.

Ранние ультразвуковые проявления церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде у 25 новорожденных основной группы и 12 новорожденных группы сравнения были представлены зонами повышенной эхогенности в проекции наружных углов боковых желудочков, а именно латеральных отделов передних и нижних рогов, области желудочковых треугольников. Повышение эхогенности перивентрикулярной паренхимы мозга достигало степени эхогенности сосудистых сплетений боковых желудочков и костных структур. Процесс всегда был двухсторонним и симметричным.

По данным доплерографии, перед началом терапии вазоконстрикторное нарушение мозгового кровотока в бассейне ПМА, БА, ВСА от умеренного до значительного определялось одинаково часто в обеих группах новорожденных, перенесших гипоксию (27,8 и 28,9% соответственно, $p > 0,05$).

К концу 20-дневного курсового лечения цитиколином происходила нормализация сосудистого тонуса (таблица 2).

На 3–5-е сут после рождения у новорожденных как группы № 1, так и группы № 2 наблюдалось повышение R_i , P_i и S/D в бассейне средних мозговых артерий, что свидетельствовало о наличии вазоспазма мозговых артерий с возможной ишемией мозгового вещества.

После лечения на 20-е сут в группе № 1 наблюдалось статистически значимое улучшение показателей R_i и S/D в бассейне средних мозговых артерий, сравнимое с группой № 3, в то время как в группе контроля эти показатели имели незначительные улучшения.

Показатели гемодинамики в передних мозговых артериях и в вене Галена в обеих группах наблюдения не имели статистически значимой разницы.

В результате исследования была отмечена опережающая редукция вентрикулодилатации у 5 детей, получавших цитиколин, в то время как в группе контроля степень вентрикулодилатации в течение 20 дней достоверно не изменилась.

Таблица 2. — Средние показатели мозговой гемодинамики в бассейне средних мозговых артерий

Группы	R_i		P_i		S/D	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева
Группа № 1 до лечения на 3–5-е сут жизни	0,75±0,03	0,76±0,06	1,21±0,04	1,27±0,06	3,51±0,15	3,68±0,17
Группа № 1 после лечения на 20-е сут жизни	0,66±0,01*	0,64±0,02*	1,1±0,06	1,1±0,05	3,01±0,23*	3,04±0,28*
Группа № 2 (контроль) на 3–5-е сут жизни	0,73±0,01	0,77±0,02	1,22±0,06	1,28±0,05	3,48±0,23	3,64±0,28
Группа № 2 (контроль) на 20-е сут жизни	0,71±0,01	0,74±0,01	1,20±0,05	1,25±0,06	3,22±0,20	3,54±0,23
Группа № 3 (здоровые) на 3–5-е сут жизни	0,64±0,02	0,66±0,01	1,10±0,05	1,10±0,06	3,14±0,28	3,03±0,25
Группа № 3 (здоровые) на 20-е сут жизни	0,6 ±0,02	0,62±0,01	1,00±0,05	0,99±0,05	3,11±0,26	3,00±0,23

Примечание — * — достоверность $p < 0,05$.

Данные ультразвуковых методов исследования прямолинейно коррелировали с данными клинических методов исследования.

Побочных реакций при лечении цитиколином не выявлено. Применение препарата в течение 20 сут не сопровождалось токсическими эффектами.

Заключение. При изучении влияния цитиколина на мозговой кровоток у новорожденных с нарушением мозгового кровообращения гипоксического генеза выявлено, что назначение цитиколина в остром периоде поражения ЦНС способствует скорейшей нормализации мозгового кровотока в сравнении с контрольной группой. После лечения на 20-е сут в основной группе наблюдалось статистически значимое улучшение показателей R_i (с 0,75±0,03 до 0,66±0,01 справа и с 0,76±0,06 до 0,64±0,02 слева) и S/D (с 3,51±0,15 до 3,01±0,23 справа и с 3,68±0,17 до 3,04±0,28 слева) в бассейне средних мозговых артерий, сравнимое с группой «здоровые», в то время как в группе «контроль» эти показатели не имели статистически значимого улучшения. Более быстрая редукция вазоконстрикции в основных артериальных бассейнах, чем при традиционном лечении свидетельствует об эффективности влияния цитиколина на мозговой кровоток у новорожденных с нарушением мозгового кровообращения гипоксического генеза. Применение цитиколина в данном случае приводит к уменьшению выраженности ультразвуковых и клинических симптомов внутричерепной гипертензии. У 50% новорожденных, получавших цитиколин, выявлено опережающее уменьшение вентрикулодилатации в сравнении с контрольной группой. Цитиколин у новорожденных с нарушением мозгового кровообращения гипоксического генеза и снижением церебрального кровотока необходимо включать в комплексную терапию с 1-й недели жизни курсом не менее 20 дней (под контролем доплерометрии сосудов головного мозга).

Данные, полученные в результате исследования, свидетельствуют, что цитиколин является препаратом выбора, эффективным и безопасным для лечения новорожденных с ГИП головного мозга в остром периоде.

Литература

1. Барашнев, Ю.И. Перинатальные повреждения нервной системы у новорожденных / Ю.И. Барашнев. — М.: Три-ади-Х, 1998. — С. 373–432.
2. Барашнев, Ю.И. Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений у новорожденных и детей первого года жизни / Ю.И. Барашнев // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 1999. — № 1. — С. 7–13.
3. Яцки, Г.В. Выхаживание и ранняя реабилитация детей с перинатальными поражениями ЦНС / Г.В. Яцки // Леч. врач. — 2007. — № 7. — С. 23–26.
4. Блинов, Д.В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС / Д.В. Блинов // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2011. — № 2. — С. 512.
5. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. — СПб.: Питер, 2000. — 224 с.

6. Александрович, А.С. Диагностика внутриутробных гипоксических состояний и их влияние на мозговой кровоток у новорожденных детей / А.С. Александрович, А.И. Пальцева, С.В. Мышкин // Актуальные вопросы перинатологии: сб. науч. тр. обл. юбил. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», Гродно, 23 окт. 2015 г. / редкол.: Л.В. Гутикова [и др.]. — Гродно: ГрГМУ, 2015. — С. 22–25.

EFFICIENCY NOOTROPIC THERAPIES OF NEWBORNS WITH HYPOXIC CEREBRAL CIRCULATION DISTURBANCE

Aleksandrovich A.S.¹, Paltseva A.I.¹, Kozich A.A.²

¹Educational Establishment “Grodno State Medical University”, Grodno, Republic of Belarus;

²Establishment of Public Health “Grodno Region Clinical Perinatal Centre”, Grodno, Republic of Belarus

At studying of citicoline influence on a cerebral blood stream at newborns with hypoxic cerebral circulation disturbance in the basic bunch statistically significant enriching of indicators Ri, Pi and S/D in cerebral medium arteries while in control bunch these indicators had minor improvements was observed. Data of ultrasonic methods of research rectilinearly correlated with data of clinical methods of research. Side reactions at treatment citicoline it is not taped. Application of a preparation within 20 days was not accompanied by toxic effects. Summarizing the data received in findings of investigation, it is possible to draw a conclusion, that citicoline is a preparation, that is effective and safe for treatment of children with a hypoxic-ischemic lesion of a brain in the acute season.

Keywords: hypoxia, newborn, disturbance of a cerebral blood flow, citicoline.