

## Применение семакса в восстановительном лечении детей первого года жизни с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением головного мозга

Т.В. Самсонова

Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова

## Use of Semax in the rehabilitation treatment of infants with perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy during the first year of life

T.V. Samsonova

V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood

Изучена эффективность включения семакса в комплекс восстановительного лечения 37 детей первого года жизни, перенесших перинатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга средней степени тяжести. Группу сравнения составили 37 детей того же возраста, получавших стандартную медикаментозную терапию. Установлено позитивное влияние семакса на показатели интракраниального венозного оттока, вегетативной регуляции, что способствует положительной динамике неврологической картины.

*Ключевые слова:* дети, первый год жизни, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, восстановительное лечение, церебральный кровоток, вариабельность ритма сердца, семакс.

The efficiency of Semax incorporation into a set of rehabilitation treatment was studied in 37 infants of the first year of life who had sustained perinatal moderate hypoxic-ischemic encephalopathy. A comparison group consisted of 37 same-age infants receiving conventional drug therapy. Semax showed a positive effect on intracranial venous outflow and autonomic regulation, causing positive neurological changes.

*Key words:* infants; first year of life; perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy, rehabilitation treatment, cerebral blood flow, heart rate variability, semax.

Перинатальные поражения головного мозга занимают ведущее место в структуре заболеваний нервной системы у детей, составляя 60–80% от их общего количества [1–3]. Церебральные поражения, возникшие в перинатальном периоде, в дальнейшем играют ведущую роль в социальной дезадаптации и инвалидизации детей [3, 4]. Все это определяет необходимость как можно более раннего начала реабилитационных мероприятий у маленьких пациентов. Абилизация детей с перинатальной патологией должна быть комплексной и включать как медикаментозную терапию, так и немедикаментозные мероприятия [5, 6].

Лекарственные препараты, применяемые у детей первого года жизни, должны соответствовать строгим требованиям высокой эффективности при отсутствии токсических и побочных влияний и иметь удобный путь введения. Эти факторы определяют поиск новых безопасных и эффективных способов коррекции неврологических нарушений у детей, перенесших

перинатальные поражения головного мозга. Крайне важным аспектом терапии является выбор пути введения лекарств. Одно из основных требований — введение препаратов не должно вызывать неприятных ощущений на фоне максимальной биодоступности. Единственный путь введения лекарств, который соответствует указанным требованиям, — интраназальное применение препаратов.

В нашей стране единственным нейротропным препаратом, предназначенным для введения через нос, является нейропептид — семакс. Регуляторные пептиды служат нейромодуляторами ЦНС и обладают высокой физиологической активностью и полифункциональностью [7–10]. Исследования последних лет показали их важное значение в поддержании динамического гомеостаза в нервной ткани в норме и при разнообразной патологии, включая ишемические церебральные расстройства [11–13].

В силу этих причин для лечения неврологических расстройств у детей, перенесших перинатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, нами был использован первый российский ноотропный препарат неистошающего типа из группы нейропептидов — семакс [14]. Теоретическим обоснованием включения препарата в комплекс восстановительного лечения явилось то, что его лечебный

© Т.В. Самсонова, 2013

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2013; 5:109–114

Адрес для корреспонденции: Самсонова Татьяна Вячеславовна — д.м.н., в.н.с. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова

153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

эффект связан с выраженным нейропротективным, нейрометаболическим, нейротрофическим действием [12]. Возможность применения препарата в детской практике обусловлена его безопасностью, полным отсутствием токсических и побочных влияний, гормональной активности, хорошей переносимостью и высокой продолжительностью действия [15]. Применение семакса у детей в возрасте до 3 лет было одобрено Локальным этическим комитетом.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение эффективности включения семакса в восстановительное лечение детей первого года жизни, перенесших перинатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 104 ребенка первых 3 мес жизни, из которых 74 перенесли перинатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга средней степени тяжести. Все дети получали восстановительное лечение с включением стандартной медикаментозной терапии. У 37 детей (основная группа) дополнительно в комплекс лечения был включен семакс 0,1%. Препарат применялся интраназально в суточной дозе 10 мкг/кг ежедневно в течение 10 дней.

В группу сравнения вошли 37 детей, подобранных рандомизированно, получавших стандартную медикаментозную терапию. Контрольную группу составили 30 здоровых детей того же возраста.

Всем детям в возрасте 1 и 3 мес жизни проводились клиническое, ультразвуковое и функциональное исследования. Клиническое исследование включало изучение факторов биологического и социального анамнеза и оценку неврологического статуса по общепринятой методике. Уровень психомоторного развития у детей первого года жизни определялся с использованием количественно-качественной оценки на основе комплексного эволюционного анализа развития ребенка по методике Л.Т. Журбы и Е.М. Мاستюковой (1981). Диагноз устанавливался в соответствии с «Классификацией последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни» (2006) [16].

Допплерографическое исследование интракраниальных церебральных сосудов проводилось с использованием ультразвукового аппарата Aloka-SSD-2000 (Япония). Применяли стандартную методику через большой родничок с использованием датчика с частотой 5,0 МГц.

Исследование вариабельности ритма сердца осуществляли по единым стандартам, разработанным на совместном заседании Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества электростимуляции и электрофизиологии (1996 г.), на аппарате ВНС-микро (фирма «Нейрософт», Россия). Проводилась регистрация кардиоинтервалограмм с временным и спектральным анализом вариабельности сердечного ритма.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием прикладных программ статистического анализа Microsoft Excel XP и Statistica 6,0. Результаты исследований обрабатывались методами вариационной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ динамики жалоб и данных объективного обследования на фоне лечения показал, что в группе детей, получавших семакс, как и в группе сравнения, происходило снижение частоты встречаемости срыгиваний (с 46 до 5%<sup>1</sup>;  $p < 0,001$  и с 51 до 22%;  $p < 0,05$  соответственно); напряжения большого родничка (с 65 до 11%;  $p < 0,001$  и с 68 до 30%,  $p < 0,01$  соответственно); мраморности кожных покровов, выраженного дермографизма и акроцианоза (с 38 до 3%;  $p < 0,001$  и с 41 до 8%;  $p < 0,01$  соответственно). У детей, получавших семакс, в отличие от пациентов группы сравнения после курса лечения также снизилась частота встречаемости тремора подбородка и конечностей (с 43 до 8%;  $p < 0,01$ ); повышенной двигательной активности и эмоциональной лабильности (с 41 до 14%;  $p < 0,05$ ); расхождения черепных швов (с 14 до 0%;  $p < 0,05$ ); гипергидроза и дистальной гипотермии (с 11 до 0%;  $p < 0,05$ ).

Динамика результатов неврологического обследования детей в зависимости от вида лечения также имела общие признаки и ряд различий. В обеих группах пациентов после лечения снижалась частота встречаемости нарушения выраженности асимметричного шейно-тонического рефлекса (с 19 до 0% в основной группе,  $p < 0,01$  и с 22 до 3% в группе сравнения,  $p < 0,05$ ). В группе детей, получавших семакс, после курса лечения отмечалась меньшая, чем в группе сравнения, частота ряда клинических признаков: задержки угасания безусловных рефлексов (8 и 51% соответственно,  $p < 0,001$ ), повышения сухожильных рефлексов (46 и 70% соответственно,  $p < 0,05$ ), замедления развития цепных симметричных рефлексов (5 и 38%, соответственно,  $p < 0,001$ ), мышечного гипертонуса (14 и 39% соответственно,  $p < 0,05$ ). Частота такого симптома, как замедление развития цепных симметричных рефлексов, в основной группе на фоне лечения снизилась с 30% в возрасте 1 мес жизни до 5% в трехмесячном возрасте ( $p < 0,001$ ), а мышечной дистонии — с 11 до 0% ( $p < 0,05$ ).

Анализ динамики психомоторного развития по-

<sup>1</sup> Здесь и далее % вычислен условно, т.к. количество детей меньше 100.

казал, что на фоне терапии имело место повышение балльной оценки уровня психомоторного развития в группе детей, получавших семакс, с  $26,49 \pm 0,22$  до  $27,56 \pm 0,23$  ( $p < 0,01$ ). У пациентов, получавших стандартную медикаментозную терапию, этот показатель статистически значимо не менялся и составлял  $26,53 \pm 0,10$  и  $26,96 \pm 0,13$  балла соответственно. Балльная оценка психомоторного развития у пациентов обеих групп была ниже ( $p < 0,001$ ), чем у здоровых детей в оба срока обследования, —  $29,90 \pm 0,31$  и  $29,77 \pm 0,43$  соответственно. Однако межгрупповое сравнение показало, что в группе детей, получавших семакс, этот показатель стал выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе пациентов, которым была назначена стандартная медикаментозная терапия.

Таким образом, анализ динамики клинических показателей у детей исследуемых групп свидетельствует о том, что применение семакса в раннем восстановительном периоде перинатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга средней степени тяжести способствует купированию клинических проявлений внутричерепной гипертензии, расстройства вегетативной нервной системы, нарушения психомоторного развития.

Исследование динамики параметров церебрального артериального кровотока показало, что в возрасте 1 мес индекс резистентности в передней мозговой артерии у детей двух исследуемых групп был выше, чем в контрольной группе, что свидетельствовало о повышении цереброваскулярной резистентности. В основной группе индекс резистентности составлял  $0,765 \pm 0,009$ , в группе сравнения —  $0,761 \pm 0,007$  (в контрольной группе  $0,730 \pm 0,004$ ;  $p < 0,001$ ). На фоне лечения у пациентов обеих групп отмечалось снижение ( $p < 0,001$ ) индекса резистентности до значений, статистически значимо не отличающихся от показателя в контрольной группе. К трехмесячному возрасту индекс резистентности в передней мозговой артерии у детей, получавших семакс, составлял  $0,697 \pm 0,009$ ; в группе сравнения —  $0,700 \pm 0,007$ ; в контрольной группе —  $0,690 \pm 0,004$  ( $p > 0,05$ ). Это отражало снижение резистентности церебральных артерий на фоне восстановительного лечения как при стандартной медикаментозной терапии, так и при подключении к ней семакса.

При анализе динамики показателей церебрального венозного кровотока установлено, что средняя скорость кровотока в вене Галена у детей в возрасте 1 мес двух исследуемых групп была выше (по  $8,16 \pm 0,28$  см/с), чем в контрольной ( $7,27 \pm 0,32$  см/с;  $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о наличии венозной дисциркуляции, связанной с внутричерепной гипертензией (рис. 1).

К трехмесячному возрасту средняя скорость кровотока в вене Галена повышалась ( $p < 0,001$ ) у детей как в контрольной, так и в обеих исследуемых груп-

пах. Это отражало физиологический прирост скоростных параметров церебрального кровотока в процессе постнатального онтогенеза. Однако в группе сравнения ее значение было достоверно выше, чем у здоровых детей (см. рис. 1). Тогда как у пациентов основной группы этот показатель достоверно не отличался от такового в контрольной группе. Полученные результаты свидетельствуют о сохраняющейся венозной дисциркуляции у детей, получавших стандартную медикаментозную терапию, и ее купировании у пациентов, дополнительно получавших семакс. Таким образом, применение семакса способствовало нормализации интракраниального венозного оттока к трехмесячному возрасту у детей, перенесших перинатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга средней степени тяжести.

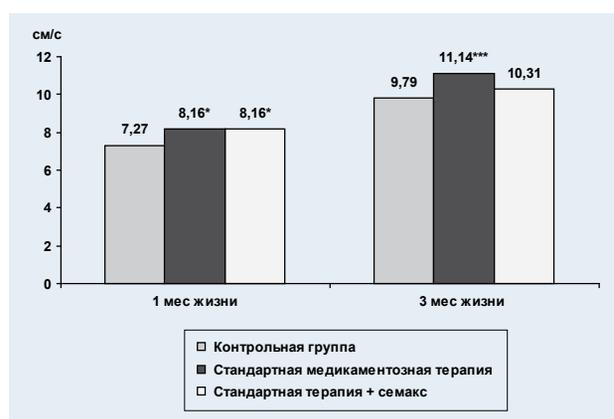


Рис. 1. Динамика средней скорости кровотока в вене Галена у детей в возрасте 1 и 3 мес в исследуемых группах.

Уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями контрольной группы: \* —  $p < 0,05$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

Анализ динамики спектральных показателей вариабельности ритма сердца выявил, что у пациентов обеих исследуемых групп на фоне лечения отмечалось повышение относительного показателя высоких частот спектра нейрогуморальной регуляции (HF%). В группе детей, получавших стандартную медикаментозную терапию, этот параметр повышался с  $6,20 \pm 0,64$  в возрасте 1 мес до  $8,09 \pm 0,74$  в возрасте 3 мес ( $p < 0,05$ ), а у пациентов, дополнительно получавших семакс, — с  $6,16 \pm 0,78$  до  $8,64 \pm 0,71$  ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе HF% увеличился с  $5,80 \pm 0,57$  до  $9,50 \pm 0,81$  ( $p < 0,001$ ). Эти изменения отражают повышение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у детей обеих исследуемых и контрольной групп.

На фоне лечения у детей также происходило снижение симпатико-парасимпатического соотношения (LF/HF): у пациентов группы сравнения с  $6,25 \pm 0,48$  до  $4,90 \pm 0,31$  ( $p < 0,05$ ), у детей основной группы с  $6,07 \pm 0,44$  до  $4,70 \pm 0,25$  ( $p < 0,01$ ). В контрольной группе показатель снизился с  $6,10 \pm 0,52$  до  $4,10 \pm 0,37$

( $p < 0,01$ ). Указанная динамика была связана с повышением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

В период с 1-го по 3-й месяц жизни у детей, получавших семакс, происходило также достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение относительного спектрального показателя variability ритма сердца VLF% (рис. 2), отражающего вклад церебральных эрготропных и гуморально-метаболических влияний в спектр нейрогуморальной регуляции. При анализе динамики временных показателей variability ритма сердца установлено, что только у пациентов, которым назначался семакс, происходило увеличение параметров RMSSD (квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов R–R) и pNN50% (процент пар последовательных интервалов R–R, различающихся более чем на 50 мс), преимущественно отражающее повышение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно; см.рис. 2).

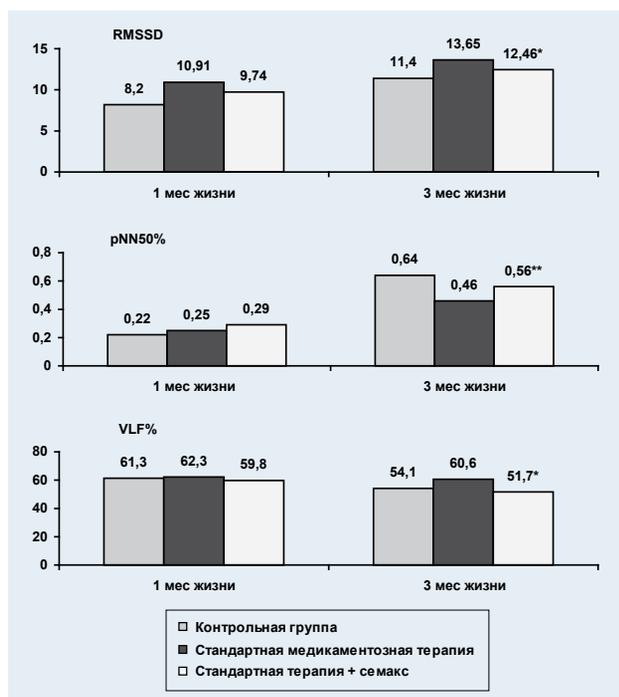


Рис. 2. Динамика показателей variability ритма сердца у детей в возрасте 1 и 3 мес исследуемых групп.

Уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями в возрасте 1 мес: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

Таким образом, применение семакса способствовало снижению вклада церебральных эрготропных и гуморально-метаболических влияний в вегетативную регуляцию и повышало активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, отвечающего за трофотропные (пластические) процессы в нервной ткани. Следовательно, в процессе лечения семакс способствовал восстановлению нормальных

взаимоотношений между эрго- и трофотропными структурами ЦНС, характерных для здоровых детей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что включение нейропептидного препарата семакс в комплекс восстановительной терапии у детей в возрасте 1–3 мес с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением головного мозга средней степени тяжести способствует значимой положительной динамике неврологической картины: происходит минимизация клинических проявлений внутричерепной гипертензии и расстройства вегетативной нервной системы, ускоряется восстановление нарушенных параметров психомоторного развития.

С одной стороны, это можно связать с нормализацией семаксом параметров церебрального артериального кровотока и интракраниального венозного оттока, а также с оптимизацией активности высших центров вегетативной нервной системы; с другой — с нейропротективной, нейрометаболической и нейротрофической активностью препарата. В частности, семакс способствует нормализации в мозговой ткани уровня наиболее важных нейротрофических факторов — фактора роста нервов (NGF), фактора роста и дифференцировки нервной ткани (BDNF) и трофического фактора роста нейрона (TFTN). Это повышает функциональную пластичность мозговой ткани (усиливается рост дендритов и плотность межнейрональных связей) и способствует более полноценному восстановлению нарушенных функций. Нейрометаболический эффект семакса связан с активизацией транспорта и усвоения глюкозы, повышением выработки АТФ нейронами и глиальными клетками, что улучшает переносимость гипоксии нервной тканью [17]. Усиление в нервной ткани нейротрофических влияний и увеличение скорости метаболизма глюкозы служит краеугольным камнем в терапии гипоксически-ишемического поражения головного мозга вне зависимости от его этиологии и возраста пациента.

Важным фармакодинамическим свойством семакса является низкая токсичность и безопасность; препарат не вызывает лекарственную зависимость, привыкание и синдром отмены. Проведенное исследование подтвердило данные литературы: отсутствие у семакса нежелательных побочных эффектов. Отдельно следует отметить не травмирующий психику ребенка способ введения препарата, низкокзатратный, удобный для персонала и родителей.

Таким образом, включение семакса в восстановительное лечение детей первого года жизни, перенесших перинатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, показало его безопасность и высокую клиническую эффективность, превышающую таковую при стандартной терапии.



## ЛИТЕРАТУРА

1. *Бараашнев Ю.И.* Ключевые проблемы перинатальной неврологии. *Акушерство и гинекология* 2007; 5: 51–54. (Barashnev Y.I. Key issues in perinatal neurology. *Akusherstvo i ginekologiya* 2007; 5: 51–54.)
2. *Пальчик А.Б., Шабалов Н.П.* Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. Ст-Петербург: Питер 2001; 224. (Paltchik A.B., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy newborns. St-Petersburg: Peter 2001; 224)
3. *Berger R., Garnier Y.* Perinatal brain injury. *Perinat Med* 2000; 28: 261–285.
4. *Бараашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О., Волобуев А.И.* Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности детства. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2006; 4: 41–46. (Barashnev Y.I., Rozanov A.V., Panov V.O., Volobuev A.I. The role of hypoxic-traumatic brain injury in the formation of disability in childhood. *Ros vestn perinatol i pediater* 2006; 4: 41–46.)
5. *Каплина С.П., Ильина Н.Н., Попова А.М., Сызранцева Н.В.* О реабилитации детей с перинатальными энцефалопатиями. *Рос педиат журн* 2001; 1: 42. (Kaplina S.P., Iliina N.N., Popova A.M., Syzrantseva N.V. About the rehabilitation of children with perinatal encephalopathy. *Ros pediater zhurnal* 2001, 1: 42.)
6. *Яцык Г.В., Степанов А.А., Бомбардинова Е.П., Митиш М.Д.* Этапная реабилитация новорожденных детей с перинатальной патологией — профилактика отсроченных нарушений здоровья подростков. *Рос педиат журн* 2007; 2: 33–35. (Yatsyk G.V., Stepanov A.A., Bombardirova E.P., Mitish M.D. Staged rehabilitation of newborns with perinatal pathology — the prevention of delayed health problems of adolescents. *Ros pediater zhurnal* 2007; 2: 33–35.)
7. *Балан П.В.* Острая гипобарическая гипоксия в постнатальном периоде: влияние регуляторных пептидов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М 1999; 20. (Balan P.V. Acute hypobaric hypoxia in the postnatal period: the impact of regulatory peptides. *Avtoref. dis. ... cand. biol. science.* М 1999; 20.)
8. *Маслова М.В., Маклакова А.С., Соколова Н.А. и др.* Влияние на центральную нервную систему антенатальной гипоксии и их коррекция пептидными гормонами. *Рос физиолог журнал им. И.М. Сеченова* 2002; 88: 2: 184–190. (Maslova M.V., Maklakova A.S., Sokolova N.A. et al. The effect on the central nervous system of ante- and postnatal hypoxia and their correction by peptide hormones. *Ros fiziolog zhurnal im. I.M. Sechenova* 2002, 88: 2: 184–190.)
9. *Соколова Н.А., Маслова М.В., Маклакова А.С., Ашмарин И.П.* Пренатальный гипоксический стресс: физиологические и биохимические последствия, коррекция регуляторными пептидами. *Успехи физиологических наук* 2002; 33: 2: 56–67. (Sokolova N.A., Maslov M.V., Maklakova A.S., Ashmarin I.P. Prenatal hypoxic stress: physiological and biochemical consequences, correction with the use of regulatory peptides. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2002, 33: 2: 56–67.)
10. *Ogier R., Raggenbass M.* Action of tachykinin in the rat hippocampus: modulation of inhibitory synaptic transmission. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 12: 2639–2647.
11. *Гусев Е.И., Скворцова В.И., Мясоедов Н.Ф. и др.* Эффективность семакса в остром периоде полушарного ишемического инсульта. *Журн неврол и психиатр* 1997; 97: 6: 26–34. (Gusev E.I., Skvortsova V.I., Myasoedov N.F. et al. The effectiveness of semaks in acute hemispheric ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova* 1997; 97: 6: 26–34.)
12. *Иванова Н.Е.* Результаты применения препарата Семакс при когнитивных нарушениях в остром периоде ишемического инсульта и при хронической ишемии мозга. *Эффект фармакотер* 2012; 2: 34–39. (Ivanova N.E. The results of the drug Semaks with cognitive impairment in acute ischemic stroke and chronic ischemia of the brain. *EHfekti farmakoter* 2012; 2: 34–39.)
13. *Мясоедов Н.Ф., Скворцова В.И., Насонов Е.Л. и др.* Изучение механизмов нейропротекторного действия семакса в остром периоде ишемического инсульта. *Журн неврол и психиатр* 1999; 99: 5: 15–19. (Myasoedov N.F., Skvortsova V.I., Nasonov E.L. et al. The study of the mechanisms of neuroprotective action of semaks in acute ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr* 1999; 99: 5: 15–19.)
14. *Самсонова Т.В.* Клинико-функциональная характеристика, прогнозирование и коррекция неврологических нарушений у детей с перинатальными гипоксическими поражениями головного мозга, их ранними и отдаленными последствиями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иваново 2009; 37. (Samsonova T.V. Clinical and functional characteristics, prediction and correction of neurological disorders in children with perinatal hypoxic brain damage, their early and distant consequences: *Avtoref. dis. ... MD.* Ivanovo, 2009; 37.)
15. *Скворцова В.И., Журавлева Е.Ю., Андреева Л.А.* Нейропептид семакс — лекарство XXI века. *Фарматека* 1998; 4: 39. (Skvortsova V.I., Zhuravleva E.J., Andreeva L.A. Neuropeptide semaks — XXI century medicine. *Farmateka* 1998; 4: 39.)
16. *Володин Н.Н., Буркова А.С., Медведев М.И., Рогаткин С.О.* Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни. *Методические рекомендации.* М 2006; 63. (Volodin N.N., Burkova A.S., Medvedev M.I., Rogatkin S.O. The classification of perinatal lesions of the nervous system and their effects in infants. *Systematic recommendations.* Moscow 2006; 63.)
17. *Левитская Н.Г., Глазова Н.Ю., Себенцова Е.А. и др.* Исследование спектра физиологической активности аналога АКТГ4-10 гептапептида семакс. *Нейрохимия* 2008; 25: 1: 111–118. (Levitskaya N.G., Glazova N.Y., Sebensova E.A. et al. The spectrum of physiological activity of the analogue AKTG4-10 heptapeptide semaks. *Nejrokhimiya* 2008; 25: 1: 111–118.)

Поступила 08.07.13