

# Терапия последствий перинатального поражения центральной нервной системы: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования жидкой лекарственной формы препарата Тенотен детский

© Е.С. КЕШИШЯН<sup>1</sup>, О.В. БЫКОВА<sup>2</sup>, М.Н. БОРИСОВА<sup>3</sup>, Л.И. МИНАЙЧЕВА<sup>4</sup>, Н.Л. ЧЕРНАЯ<sup>5</sup>,  
М.В. ПАНТЕЛЕЕВА<sup>3</sup>, Э.Ш. САГУТДИНОВА<sup>6</sup>, О.А. ПЕРМИНОВА<sup>7</sup>, О.С. ПАНИНА<sup>8</sup>, Т.А. РОМАНОВА<sup>9</sup>,  
Д.Д. ГАЙНЕТДИНОВА<sup>10</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт им. академика Ю.Е. Вельтишева», ГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>Университетская детская клиническая больница им. И.М. Сеченова, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

<sup>4</sup>ООО «Центр клинических исследований «Неббиолло», Томск, Россия

<sup>5</sup>Детская поликлиника №5, ГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

<sup>6</sup>Консультативно-диагностическая поликлиника №1, ГБУЗ «Свердловской области детская клиническая больница восстановительного лечения» НПЦ «Бонум», Екатеринбург, Россия

<sup>7</sup>ГБУЗ «Городская детская клиническая поликлиника №5», Пермь, Россия

<sup>8</sup>ООО «Центр ДНК исследований», Саратов, Россия

<sup>9</sup>ГБУЗ «Самарская городская детская клиническая больница №1 им. Н.Н. Ивановой», Самара, Россия

<sup>10</sup>ФГБОУ ПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

## Резюме

**Цель исследования.** Оценка эффективности и безопасности применения новой жидкой лекарственной формы препарата Тенотен детский в лечении последствий перинатального поражения ЦНС (ПП ЦНС).

**Материал и методы.** В многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование были включены 184 ребенка (в возрасте от 29 сут до 9 мес) с последствиями ПП ЦНС, с суммарным значением по шкале психомоторного развития Журбы—Мастюковой 12—27 баллов, показателями физического развития 25—75 центилей. Пациенты были рандомизированы в две группы: дети основной группы получали Тенотен детский (10 капель/сут), пациенты группы сравнения — плацебо. Длительность исследования составила 12 нед ± 5 сут. Доля пациентов с увеличением суммарного балла по шкале Журбы—Мастюковой 4 балла и более была выбрана в качестве первичного критерия эффективности.

**Результаты и заключение.** По первичному критерию эффективности доля пациентов, получавших Тенотен детский, с положительным ответом на терапию составила 77,5% ( $p=0,02$ ; сравнение с плацебо). Установлено, что препарат Тенотен детский в жидкой форме безопасен при лечении пациентов 1-го года жизни. Применение жидкой лекарственной формы препарата в терапии последствий ПП ЦНС легкой и средней тяжести перспективно с целью достижения терапевтических результатов с минимальным количеством побочных явлений, хорошей переносимостью и высоким уровнем восприятия назначенной терапии.

**Ключевые слова:** перинатальное поражение мозга, Тенотен детский, нейропротекция.

## Сведения об авторах:

Кешишян Елена Соломоновна — e-mail: [ekeshishian@list.ru](mailto:ekeshishian@list.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6268-7782>

Быкова Ольга Владимировна — e-mail: [avt496709@yandex.ru](mailto:avt496709@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>

Борисова Марина Николаевна — e-mail: [borisovam62@mail.ru](mailto:borisovam62@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1774-1506>

Минайчева Лариса Ивановна — e-mail: [larisa.minaycheva@nebbiolo.tomsk.ru](mailto:larisa.minaycheva@nebbiolo.tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1752-2521>

Черная Наталья Леонидовна — e-mail: [nlch@mail.ru](mailto:nlch@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2647-0679>

Пантелеева Маргарита Владимировна — e-mail: [m-102030@yandex.ru](mailto:m-102030@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4099-8202>

Сагутдинова Эльмира Шаукатовна — e-mail: [3610430@mail.ru](mailto:3610430@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6752-8382>

Перминова Ольга Алексеевна — e-mail: [perminova20062006@yandex.ru](mailto:perminova20062006@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6194-1408>

Панина Ольга Сергеевна — e-mail: [olga.panina.74@mail.ru](mailto:olga.panina.74@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3387-4321>

Романова Татьяна Александровна — e-mail: [romanovashyst@gmail.com](mailto:romanovashyst@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-0203-5226>

Гайнетдинова Дина Дамировна — e-mail: [anetdina@mail.ru](mailto:anetdina@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4255-9107>

## Как цитировать:

Кешишян Е.С., Быкова О.В., Борисова М.Н., Минайчева Л.И., Черная Н.Л., Пантелеева М.В., Сагутдинова Э.Ш., Перминова О.А., Панина О.С., Романова Т.А., Гайнетдинова Д.Д. Терапия последствий перинатального поражения центральной нервной системы: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования жидкой лекарственной формы препарата Тенотен детский. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7, вып. 2):33-39. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907233>

Автор, ответственный за переписку: Кешишян Елена Соломоновна — e-mail: [ekeshishian@list.ru](mailto:ekeshishian@list.ru)

Corresponding author: Keshishyan E.S. — e-mail: [ekeshishian@list.ru](mailto:ekeshishian@list.ru)

# Therapy of perinatal brain injury outcomes: results of a multicenter double-blind placebo-controlled randomized study of Tenoten for children (liquid dosage form)

© E.S. KESHISHYAN<sup>1</sup>, O.V. BYKOVA<sup>2</sup>, M.N. BORISOVA<sup>3</sup>, L.I. MINAYCHEVA<sup>4</sup>, N.L. CHERNAYA<sup>5</sup>, M.V. PANTEELEVA<sup>3</sup>, E.SH. SAGUTDINOVA<sup>6</sup>, O.A. PERMINOVA<sup>7</sup>, O.S. PANINA<sup>8</sup>, T.A. ROMANOVA<sup>9</sup>, D.D. GAYNETDINOVA<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Veltyshev Research Institute, Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Sechenov University Childrens Clinical Hospital, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

<sup>4</sup>LLC "Nebbiollo" Clinical Research Center, Tomsk, Russia

<sup>5</sup>Children's Polyclinic №5, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

<sup>6</sup>Polyclinic №1, Clinical Research Center "Bonum", Ekaterinburg, Russia

<sup>7</sup>City Children Clinical Hospital №5, Perm, Russia

<sup>8</sup>LCC DNA research center, Saratov, Russia

<sup>9</sup>Ivanova Samara Children Clinical Hospital №1, Samara, Russia

<sup>10</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

## Abstract

**Objective.** To evaluate the efficacy and safety of tenoten for children (a novel liquid pediatric formulation) in the treatment of perinatal brain injury (PBI) outcomes.

**Material and methods.** The multicenter double-blind placebo-controlled randomized trial enrolled 184 children (aged 29 days—9 months) with the total score 12—27 according to Djurba—Mastukova scale and the level of physical development 25—75 centiles. Patients were randomized into tenoten (10 drops per day) and placebo groups. Treatment period was 12 weeks ± 5 days. Percentage of patients with ≥4 points improvement according to Djurba—Mastukova scale (responder rate) was used as a primary efficacy endpoint.

**Results and conclusion.** Patients in the tenoten group had a significant result on primary efficacy endpoint: 77.5% of participants responded to therapy ( $p=0.02$  vs. placebo). In addition, the safety of tenoten for children in the treatment of PBI outcomes is shown. Tenoten for children (a novel liquid pediatric formulation) has been shown to be an effective medication in treatment of PBI outcomes that helps to achieve therapeutic results with minimal side-effects, good tolerability and the high level of adherence to therapy.

**Keywords:** perinatal brain injury, Tenoten for children, neuroprotection.

## Information about authors

Keshishyan E.S. — e-mail: ekeshishian@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6268-7782>

Bykova O.V. — e-mail: avt496709@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>

Borisova M.N. — e-mail: borisovam62@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1774-1506>

Minaycheva L.I. — e-mail: larisa.minaycheva@nebbiolo.tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1752-2521>

Chernaya N.L. — e-mail: nlch@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2647-0679>

Panteleeva M.V. — e-mail: m-102030@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4099-8202>

Sagutdinova E.Sh. — e-mail: 3610430@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6752-8382>

Perminova O.A. — e-mail: perminova20062006@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6194-1408>

Panina O.S. — e-mail: olga.panina.74@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3387-4321>

Romanova T.A. — e-mail: romanovashyst@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0203-5226>

Gaynetdinova D.D. — e-mail: anetdina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4255-9107>

## To cite this article:

Keshishyan ES, Bykova OV, Borisova MN, Minaycheva LI, Chernaya NL, Panteleeva MV, Sagutdinova EShh, Perminova OA, Panina OS, Romanova TA, Gaynetdinova DD. Therapy of perinatal brain injury outcomes: results of multicentre double-blind placebo-controlled randomized study of Tenoten for children (liquid dosage form). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(7, vyp 2):33-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907233>

Перинатальное поражение ЦНС (ПП ЦНС) — распространенная причина неврологических расстройств в детском возрасте [1]. Умеренная или тяжелая степень заболевания встречается в 1—3 случаях на 1000 детей, рожденных в срок, и в 1—8 случаях на 1000 недоношенных новорожденных [2]. Развитие ПП ЦНС ассоциировано с нарушением перфузии в плаценте и снижением мозгового кровообращения [3]. Уменьшение поступления кислорода приводит к комплексу связанных биохимических нарушений (дефицит энергии, ацидоз и избыточная продукция активных форм кислорода) и к гибели нейронов [4]. Гипоксическое поражение ЦНС способствует развитию неврологических и соматических расстройств различной степени тяжести, в том числе и инвалидности [5]. Исходами внутрижелудочкового кровоизлияния являются гидроцефалия и поражение перивентрикуляр-

ного белого вещества, которые в дальнейшем способствуют развитию задержки психомоторного развития [6, 7]. Когнитивные нарушения и параличи наблюдаются более чем у 40% детей с перинатальной ишемией головного мозга [4].

Изучение патологических механизмов перинатальных поражений обусловило создание и внедрение в терапию нейропротективных препаратов и лечебных процедур, способствующих восстановлению биохимических процессов в ЦНС [8, 9]. Однако большинство из них имеет ряд ограничений, побочных эффектов или не всегда приводит к достоверному улучшению состояния детей. Так, гипотермия, несмотря на эффективность в снижении частоты инвалидизации, вызывает побочные реакции [10]. Возможность применения эритропоэтина также остается неопределенной — результаты основных исследова-

ний PENUT (США, 2011 г.) и Neurero (Франция, 2012 г.) не опубликованы, и решение о продолжительности терапии и дозировании в настоящее время не принято [11]. Не показало положительного эффекта и постнатальное введение аллопуринола [12].

Отсутствие безопасных и эффективных средств диктует необходимость продолжения поиска новых фармакологических средств для лечения детей с последствиями ПП ЦНС. К таким препаратам относится Тенотен детский, обладающий нейропротективным, антигипоксическим, анксиолитическим действием [13–15]. Препарат Тенотен детский в виде таблеток применяется в педиатрической практике, начиная с 2007 г.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и безопасности применения жидкой лекарственной формы препарата Тенотен детский в лечении последствий ПП ЦНС.

## Материал и методы

Обследовали 184 пациентов, из них 2 ребенка по результатам скрининга были исключены из исследования как несоответствующие критериям включения. При соответствии критериям включения и отсутствии критериев невключения пациент с помощью интерактивной системы, основанной на генераторе случайных цифр, был рандомизирован в одну из двух групп. Прошли этап рандомизации 182 больных. В основную группу вошли 87 детей (средний возраст  $5,5 \pm 2,0$  мес), которые дополнительно к сопутствующей терапии получали Тенотен детский (капли для приема внутрь) по 10 капель (0,5 мл) в течение 12 нед. В группу сравнения включили 95 пациентов (средний возраст  $5,0 \pm 2,3$  мес), получавших плацебо по той же схеме.

Родители пациентов и исследователь не имели информации о результатах рандомизации до завершения исследования.

**Критерии включения** в исследование: дети в возрасте от 29 сут до 9 мес, родившиеся доношенными, с последствиями ПП ЦНС (церебральная гипоксия/ишемия I–II степени или внутричерепное кровоизлияние I–II степени, или сочетанное поражение ЦНС), с суммарным значением по шкале психомоторного развития Журбы—Мастюковой от 12 до 27 баллов, показателями физического развития в пределах 25–75 центилей. **Критериями невключения** были: наличие любых хронических заболеваний, влияющих на возможность участия в исследовании; инфекционные заболевания и последствия перинатальных инфекционных заболеваний ЦНС, церебральная ишемия III степени, внутрижелудочковые кровоизлияния III степени, дисметаболические и токсико-метаболические поражения, внутричерепная родовая травма и последствия родовой травмы нервной системы, гидроцефалия, эпилептические синдромы, наследственные метаболические болезни, нейродегенера-

тивные заболевания, хромосомные нарушения, врожденные аномалии развития, а также психические заболевания у родителей, употребление родителями алкоголя более 2 ед/сут и наркотиков, непереносимость лекарственного препарата.

В процессе дополнительного мониторингования было выявлено, что 7 пациентов основной группы и 9 — группы сравнения не соответствовали критериям включения, в связи с чем в анализ эффективности Intention-To-Treat (ITT) вошли данные 168 пациентов (80 детей основной группы и 86 — группы сравнения). По разным причинам 8 пациентов основной группы и 14 — группы сравнения досрочно завершили участие в исследовании.

Таким образом, с учетом всех выбывших пациентов в анализ эффективности РР были включены данные 144 больных (по 72 ребенка в обеих группах).

В настоящей статье данные по эффективности представлены для выборки ITT. Оценку безопасности проводили на основании данных всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата ( $n=182$ ). Данные об изменении числа пациентов в ходе исследования представлены на **рис. 1**.

При 1-м визите родители/усыновители детей подписывали форму информационного согласия, после чего пациенты проходили скрининговые процедуры: объективное обследование с измерением массы, длины тела, окружности головы; регистрацию сопутствующей терапии, оценку неврологического статуса, в том числе психомоторного развития, соответствия фактического и хронологического возраста по шкалам Журбы—Мастюковой и Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CAT/CLAMS) [16, 17]. В дальнейшем проводилось еще 3 визита (через каждые 4 нед) для прохождения диагностических процедур, регистрации нежелательных явлений (НЯ), возврата и выдачи препарата. При завершающем визите врач оценивал общее клиническое впечатление по шкале Clinical Global Impression — Efficacy Index (CGI-EI).

В течение исследования разрешался прием препаратов для лечения сопутствующих заболеваний, за исключением препаратов, в инструкции по применению которых указано влияние на ЦНС, препаратов на основе релиз-активных антител (кроме Тенотена детского), антигипоксантов и антиоксидантов, средств, улучшающих метаболизм и энергообеспечение тканей, гомеопатических средств, витаминов и препаратов, ранее вызвавших у пациента аллергическую реакцию.

Оценку безопасности лечения проводили на основании регистрации НЯ, динамики ЧСС, АД при визитах 2–4. Длительность исследования составила 12 нед  $\pm$  5 сут. Дизайн клинического исследования представлен на **рис. 2**.

В качестве первичного критерия эффективности была выбрана доля пациентов с увеличением сум-

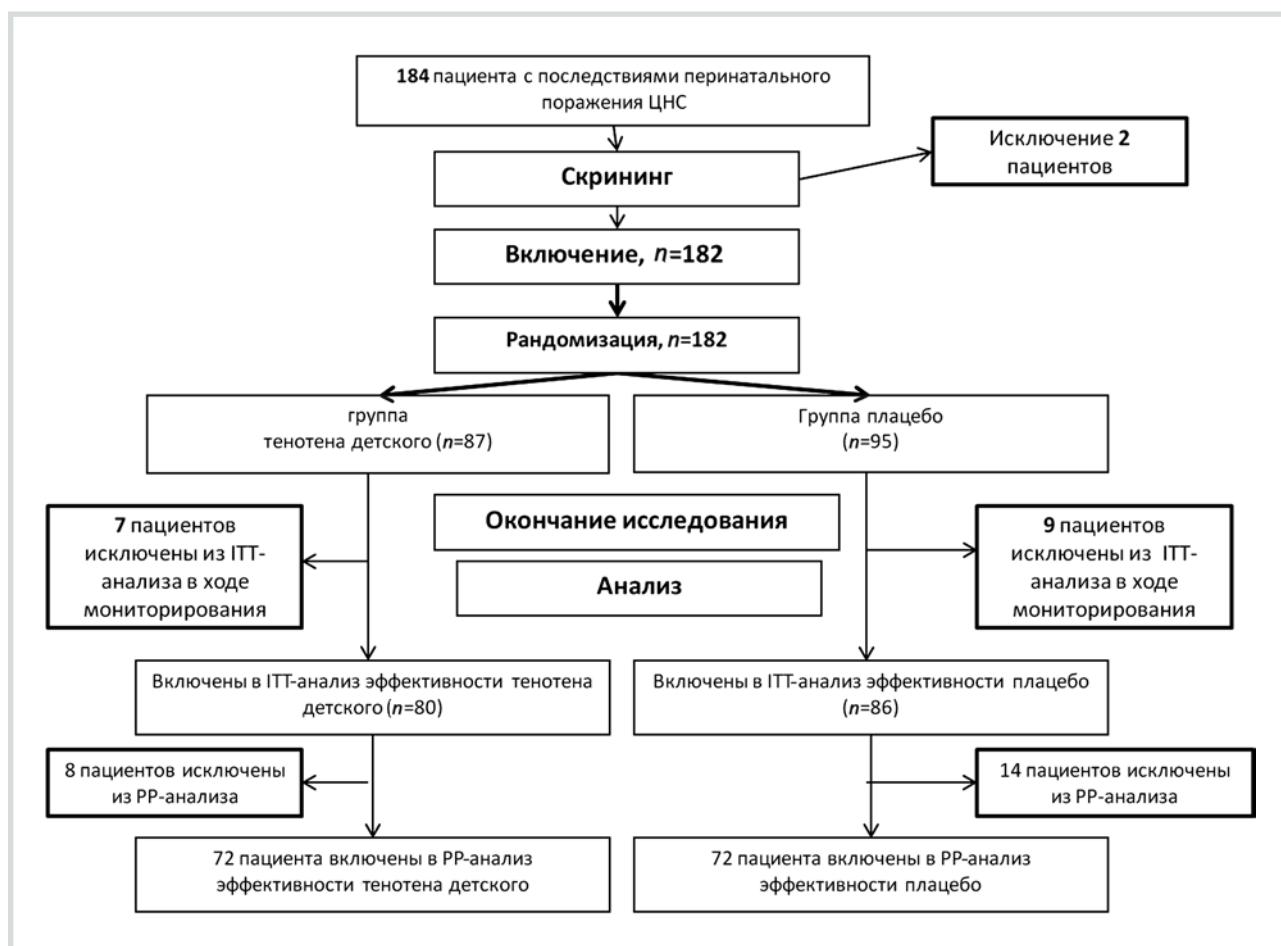


Рис. 1. Изменение числа пациентов в ходе исследования.

Fig. 1. Patient flow diagram.

марного значения по шкале оценки психомоторного развития Журбы—Мастюковой на 4 балла и более к окончанию курса лечения по сравнению с исходным. Вторичными критериями эффективности курса лечения служили: динамика среднего значения коэффициента развития по шкале CAT/CLAMS; доля пациентов, психомоторное развитие которых соответствует варианту нормы ( $\geq 27$  баллов по шкале Журбы—Мастюковой), и доля пациентов с нормальным психомоторным развитием: коэффициент развития (КР) по CAT/CLAMS  $\geq 75$ ; показатели CGI-EI.

Для оценки размера выборки были приняты допущения: мощность статистических критериев равна 80%; вероятность ошибки первого рода  $< 5\%$ ; двусторонние статистические критерии. Размер выборки был рассчитан на основе предположения об эффектах по основному критерию эффективности. Предполагалось, что разница между долей пациентов с увеличением суммарного значения по шкале оценки психомоторного развития Журбы—Мастюковой 4 балла и более в группах к окончанию лечения составит 22% и более в пользу основной группы.

Статистический анализ и обработка данных производились с использованием SAS-9.4. Для сравнения долей в двух группах использовали: точный критерий Фишера; модификацию критерия  $\chi^2$  для множественных сравнений (Cochran-Mantel-Haenszel — CMH  $\chi^2$ ). Применимость критерия CMH проверялась с помощью теста Бреслоу—Дэй. Для сравнения изменений показателей в двух группах осуществляли двухфакторный дисперсионный анализ (Mixed Procedure в SAS), где факторами служили группа (2 уровня) и визит (4 уровня) и двухфакторный ковариационный анализ (Mixed Procedure в SAS), факторы — группа (2 уровня) и визит (3 уровня), ковариата — 1 визит (1 уровень). Для анализа непрерывных переменных использовали критерий Краскела—Уоллиса.

Настоящее многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование было одобрено Национальным советом по этике Минздрава России (№334 от 25.06.15), проведено в соответствии с ICH GCP, Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», Хельсинкской декларацией и заре-

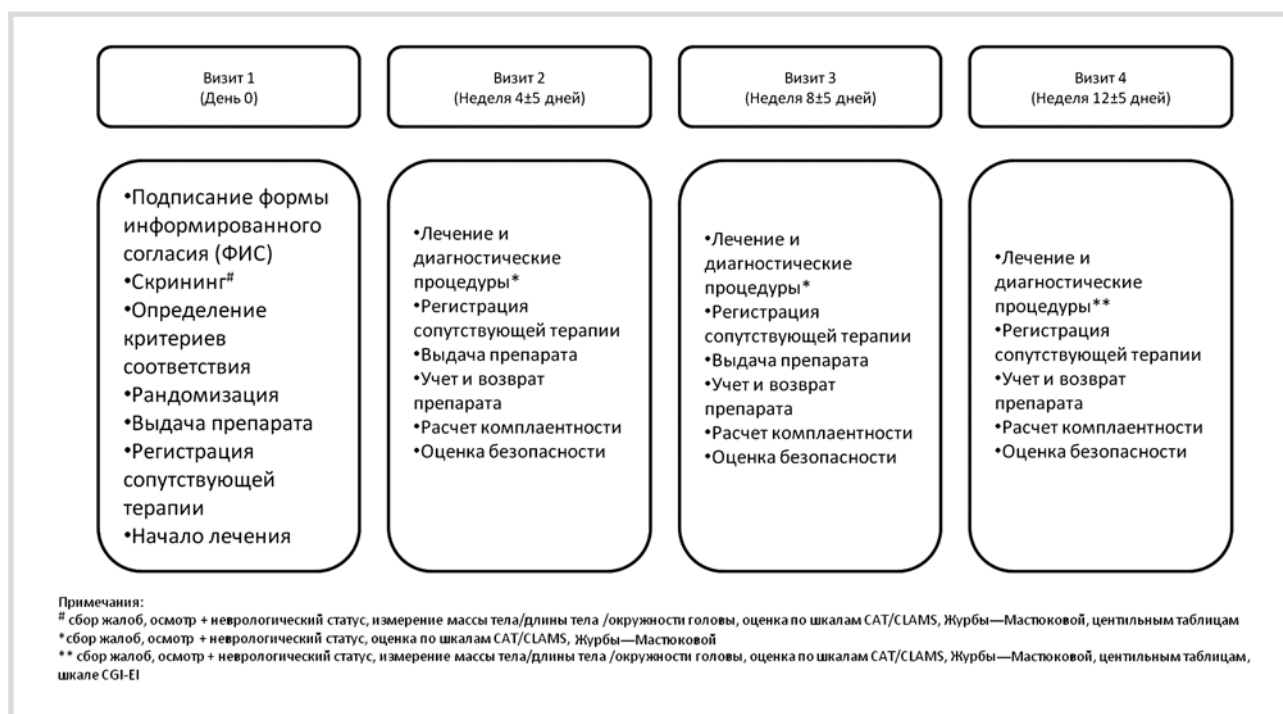


Рис. 2. Дизайн исследования.

Fig. 2. Study design.

гистрировано на [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT03159611). К участию в исследовании были представлены и утверждены Минздравом России 10 центров (19.02.16—9.02.18).

## Результаты и обсуждение

Проявления ПП ЦНС включали расстройство вегетативной автономной нервной системы, гиперактивность, гипервозбудимость, нарушение моторного развития, сочетанные формы задержки развития. Частота выявления разных вариантов ПП ЦНС, а также отдельных синдромов не различалась между группами ( $p=0,58$  и  $p=0,30$  соответственно). По возрастному, половому составу, антропометрическим показателям и исходным клиническим характеристикам группы были сопоставимы.

В качестве сопутствующей терапии использовались препараты витамина D, препараты для лечения острых респираторных инфекций, заболеваний полости рта, антибиотики, средства, нормализующие работу кишечника. Достоверных различий между группами по числу участников, принимающих сопутствующую терапию, не было (критерий Фишера,  $p=0,25$ ). При оценке комплаентности, которая в обеих группах была близка к 100%, различий между группами не выявили (трехфакторная ковариационная модель анализа: группа —  $p=0,63$ ; группа и визит —  $p=0,25$ ).

Анализ результатов по первичному критерию эффективности показал достоверное превосходство Тенотена детского над плацебо в коррекции нарушений психомоторного развития детей вследствие перенесенного ПП ЦНС. В результате терапии через 12 нед у 77,5% пациентов, принимавших Тенотен детский, было отмечено улучшение показателей психомоторного развития по шкале оценки психомоторного развития Журбы—Мастюковой на 4 балла и более (в группе плацебо — у 60,5%; отличие от плацебо достоверно: точный критерий Фишера;  $p=0,02$ ).

При 1-м визите, когда проводился скрининг, показатели психомоторного развития всех пациентов были меньше возрастной нормы (сумма значений по шкале Журбы—Мастюковой менее 27 баллов). В результате терапии процентное соотношение детей, достигших варианта нормы и сохранявших отставание в развитии, отличалось между группами. Доля пациентов с нормальным (соответствующим возрасту) психомоторным развитием в основной группе составила 43,8% через 4 нед и 87,5% через 12 нед приема Тенотена (33,7 и 79,1% в группе сравнения соответственно) (рис. 3). Сравнение показателей за весь период лечения выявило значимо лучший результат в группе, получающей препарат Тенотен детский (СМН  $p=0,01$ ).

Среднее значение коэффициента развития (КР) к 12 нед терапии в основной группе достигло макси-

мально возможного уровня (97,5 из 100) по сравнению с исходным (двухфакторный ковариационный анализ: визит —  $p < 0,0001$ ). Кроме того, у пациентов основной группы было отмечено улучшение когнитивных функций, которое выразилось в увеличении КР на 10,9% (от  $86,6 \pm 14,1$  до  $97,5 \pm 8,7$ ) через 12 нед лечения. Рост моторного КР на 20,4% (от  $77,7 \pm 20,1$  до  $98,4 \pm 15,0$ ) от исходного был связан с нормализацией двигательной активности детей основной группы к моменту завершения терапии. Увеличение КР наблюдалось и в группе плацебо.

На момент включения в исследование 82,5% детей из основной группы и 81,4% — из группы сравнения имели нормальный, соответствующий возрасту когнитивный КР по шкале CAT/CLAMS. Более 95% детей имели соответствующее возрасту развитие когнитивных функций к окончанию терапии. Доля детей с нормальным уровнем моторного КР увеличилась в основной группе на 16,3% (до 81,3%) через 8 нед и на 28,8% (до 93,8%) через 12 нед терапии.

На протяжении всего периода исследования в группе, получающей Тенотен детский, прослеживалось несколько большее влияние на изменение когнитивного и моторного КР относительно исходного значения, вместе с тем статистической значимости эффективности препарата не имела (СМН  $p = 0,09$ ).

Эффект терапии в основной группе, по мнению врачей-исследователей, был явным или выраженным (3—4 балла), поэтому показатели были близки к максимальным. Оценки побочного действия, по мнению исследователей, в обеих группах были минимальными (1 балл), индекс безопасности лечения в основной группе был высоким, и его среднее значение не имело достоверных различий с аналогичным показателем группы сравнения.

Препарат Тенотен детский не оказывал отрицательного влияния на жизненно важные показатели пациентов, которые находились в пределах нормы для соответствующего возраста на протяжении всего исследования. Двухфакторный ковариационный анализ не показал различий ЧСС (группа —  $p = 0,12$ , группа и визит —  $p = 0,12$ ), ЧД (группа —  $p = 0,82$ , группа и визит —  $p = 0,98$ ), САД (группа —  $p = 0,28$ , группа и визит —  $p = 0,74$ ) и ДАД (группа —  $p = 0,59$ , группа и визит —  $p = 0,84$ ) у пациентов обеих групп.

Всего в течение периода лечения зарегистрировали 86 НЯ у 51 пациента, в том числе 37 НЯ у 24 (27,6%) детей основной группы и 49 НЯ у 27 (28,4%) пациентов группы сравнения. Самыми частыми НЯ были ОРВИ (по 18 случаев в обеих группах). Отмечались единичные случаи аллергических кожных проявлений (по 2 случая в группах). Частотный анализ (критерий Фишера) не показал значимых различий между числом пациентов с НЯ ( $p = 1,00$ ) и частотой НЯ ( $p = 0,24$ ) в группах. Частота распределения НЯ в зависимости от степени тяжести ( $p = 0,22$ ) и достоверности причинно-следственной связи с препара-

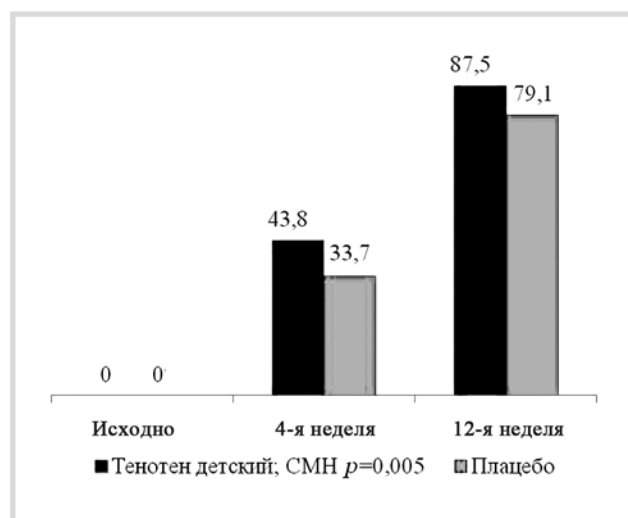


Рис. 3. Доля пациентов (%), достигших нормального психомоторного развития.

Fig. 3. Percentage of patients (%) with normal psychic and motor development.

том ( $p = 0,64$ ) в группах не различалась. Не было выявлено НЯ, достоверно/определенно связанных с препаратом. Сочетание препарата Тенотен детский с лекарственными средствами, разрешенными в исследовании, не приводило к развитию реакций несовместимости.

В настоящем исследовании было достигнуто достоверное улучшение в состоянии больных по первичному критерию эффективности — доля пациентов, принимавших Тенотен детский, с положительным ответом на терапию составила 77,5% ( $p = 0,02$ , сравнение с плацебо). Выраженность неврологического дефицита снизилась у 87,5% детей основной группы через 12 нед терапии (СМН  $p = 0,01$ , сравнение с плацебо), что проявлялось в нормализации показателей по шкале психомоторного развития Журбы—Мастюковой. При анализе развития по шкале CAT/CLAMS наблюдалась тенденция к улучшению двигательных и когнитивных функций, не достигшая значимости. Подобный результат может быть объяснен недостаточной статистической мощностью и относительно небольшим числом участников. Выбор одной страны и однородной популяции для участия в изучении эффективности и безопасности жидкой формы Тенотена детского является еще одним ограничением проведенного клинического изучения эффективности препарата. Тем не менее дизайн настоящего исследования (многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное) является преимуществом, в особенности на фоне недостаточного количества клинических исследований высокого уровня доказательности в РФ других препаратов с нейропротективными свойствами у детей с последствиями ПП ЦНС.

Установлено, что препарат Тенотен детский в жидкой лекарственной форме безопасен в лечении

пациентов 1-го года жизни с последствиями ПП ЦНС. Отрицательного влияния препарата на витальные функции детей не было выявлено. Частота НЯ в процессе лечения Тенотеном детским не имела значимых различий по сравнению с плацебо.

Применение жидкой лекарственной формы препарата Тенотен детский в терапии последствий ПП ЦНС легкой и средней тяжести перспективно с целью достижения терапевтических результатов с ми-

нимальным количеством побочных явлений, хорошей переносимостью и высоким уровнем приверженности назначенной терапии.

Планируется проведение дальнейших исследований с большей статистической мощностью.

*Исследование проведено при поддержке ООО НПФ Материа Медика Холдинг.*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Блинов Д.В. Перинатальное поражение мозга: Актуальные вопросы эпидемиологии и подходы к классификации. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;10(4):84-93.
2. Blinov DV. Perinatal brain injury: current issues of epidemiology and approaches to classification. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukciya*. 2016; 10(4):84-93. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.4.084-093>
3. Vasudevan C, Levene M. *Epidemiology and aetiology of neonatal seizures seminars in fetal and neonatal medicine*. 2013;18:185-191.  
<https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.05.008>
3. Perlman JM. Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medicolegal issues. *Pediatrics*. 1997;99(6):851-859.  
<https://doi.org/10.1542/peds.99.6.851>
4. Novak CM, Ozen M, Burd I. Perinatal brain injury: Mechanisms, prevention, and outcomes. *Clinics in Perinatology*. 2018;45(2):357-375.  
<https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.01.015>
5. Клименко Т.М., Тарасова И.В., Касян С.Н. Перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы: современный взгляд на проблему. *Вопросы практической педиатрии*. 2013;8(4):40-45.
5. Klimenko TM, Tarasova IV, Kasyan SN. Perinatal hypoxic damage to the central nervous system: a modern view of the problem. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*. 2013;8(4):40-45. (In Russ.).
6. Cherian S, Whitelaw A, Thoresen M, Love S. The pathogenesis of neonatal posthemorrhagic hydrocephalus. *Brain Pathology*. 2004;14:305-311.  
<https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2004.tb00069.x>
7. Ледайкина Л.В., Балыкова Л.А., Герасименко А.В., Науменко Е.И. Клинические проявления и патоморфологическая картина внутрижелудочковых кровоизлияний гипоксического генеза у новорожденных. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(2):124-125.
7. Ledyajkina LV, Balykova LA, Gerasimenko AV, Naumenko EI. Klinicheskie proyavleniya i patomorfologicheskaya kartina vnutrizheludochkovykh krovoizlyaniy gipoksicheskogo geneza u novorozhdennyh. *Voprosy Sovremennoj Pediatrii*. 2009;8(2):124-125. (In Russ.).
8. McLean C, Ferriero D. Mechanisms of hypoxic-ischemic injury in the term infant. *Seminars in Perinatology*. 2004;28(6):425-432.  
<https://doi.org/10.1053/j.semperi.2004.10.005>
9. Dixon BJ, Reis C, Ho WM. Neuroprotective Strategies after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(9):22368-22401.  
<https://doi.org/10.3390/ijms160922368>
10. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. *Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. The cochrane database of systematic reviews (protocol)*. John Wiley & Sons, Ltd; 2003.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd003311>
11. Juul SE, Pet GC. Erythropoietin and Neonatal Neuroprotection. *Clinics in Perinatology*. 2015;42(3):469-481.  
<https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.04.004>
12. Chaudhari T, McGuire W. *Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy*. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2008.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd006817.pub2>
13. Дьяконова Е.Н., Шалимов В.Ф. Эффективность Тенотена детского при моторных и речевых нарушениях у детей, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(4-2):17-30.
13. Dyakonova EN, Shalimov VF. The efficacy of tenoten for children in the treatment of motor and speech disorders in children with perinatal damage of the central nervous system. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(4-2):17-30. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro20161163217-30>
14. Шалимов В.Ф., Нестеровский Ю.Е. Опыт применения препарата Тенотен детский у детей с задержкой психического развития церебрально-органического генеза. Эффективная Фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2012;2:2-12.
14. Shalimov VF, Nesterovskij YuE. Opyt primeneniya preparata Tenoten detskij u detej s zaderzhkoj psihicheskogo razvitiya cerebral'no-organicheskogo geneza. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Nevrologiya i Psihiatriya*. 2012;2:2-12. (In Russ.).
15. Хакимова Г.Р., Воронина Т.А., Дугина Ю.Л., Эртузун И.А., Эпштейн О.И. Спектр фармакологических эффектов антител к белку S-100 в релиз-активной форме и механизмы их реализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(4):100-113.
15. Khakimova GR, Voronina TA, Dugina YL, Ertuzun IA, Epshtein OI. Pharmacological effects of anti-S 100 in release-active form and mechanisms of their realization. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(4):100-113. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro201611641100-113>
16. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. *Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни*. М.: Медицина; 1981.
16. Zhurba LT, Mastjukova EM. *Narushenie psihomotornogo razvitiya detej pervogo goda zhizni*. M.: Medicina; 1981. (In Russ.).
17. Accardo PJ, Capute AJ. *The Capute Scales: Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic & Auditory Milestone Scale (CAT/CLAMS)*. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing Co.; 2005.

Поступила 15.05.19

Received 15.05.19

Принята к печати 19.06.19

Accepted 19.06.19