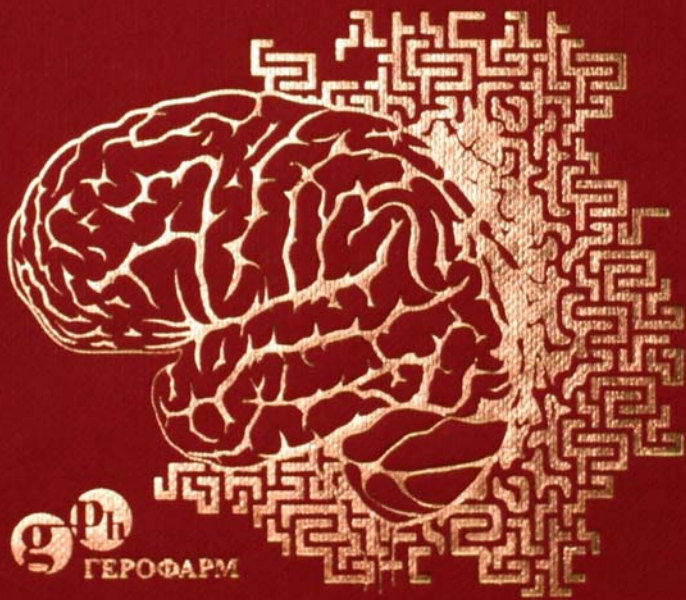


КОРТЕКСИН

ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ



g^{Ph}
ГЕРОФАРМ



«НАУКА»

ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ РАЗВИТИЯ ПСИХО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

*И.С. Клейменова, кандидат медицинских наук
ГУЗ «Областная детская клиническая больница №1», г. Воронеж, Россия*

SUCCESSFUL TREATMENT OF DISORDERS IN THE DEVELOPMENT OF PSYCHOLOGICAL AND NEUROLOGICAL FUNCTIONS IN YOUNG CHILDREN

*I.S. Kleymenova, Candidate of Medical Sciences
Regional Children Hospital No. 1, Voronezh, Russia*

Cortexin has proved to be efficient and advantageous in therapy for disorders in psychological and neurological functions in young children.

Состояние вопроса

Ведущее место среди болезней у детей раннего возраста занимают перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) – более 30 случаев на 1000 родившихся – являющиеся одной из причин формирования тяжелых нарушений психоневрологического развития. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 620 тысяч детей-инвалидов, причем за последние 5 лет их число возросло на 170 тыс. В структуре детской инвалидности 20,6% составляют заболевания нервной системы. Частота глубоких задержек нервно-психического развития в стране, по данным разных авторов, составляет от 2-3 до 4-7 на 1000 человек. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости решения проблемы профилактики и эффективного лечения заболеваний нервной системы у детей.

В острой стадии перинатального поражения ЦНС лечебные мероприятия направлены на улучшение метаболизма пострадавшего мозга, активизацию сохранившихся структур и таким образом предупреждение или ограничение наступления необратимых церебральных расстройств [1].

Целесообразность применения с этой целью лекарственных препаратов у людей старшего возраста рассматривается с точки зрения доказательной медицины; внедрение новых способов лечения основывается на анализе достоверности научных фактов, полученных в ходе проведения двойных слепых плацебоконтролируемых исследований. У детей (по деонтологическим причинам) такие исследования не проводятся. Решая вопрос о возможности применения медикаментов для терапии перинатальных поражений ЦНС, необходимо учитывать как результаты статистически достоверных исследований эффективности лекарственных препаратов у взрослых, так и опыт их использования у детей.

В отечественной неврологической практике для восстановления утраченных или измененных вследствие гипоксически-ишемического поражения функций головного мозга применяются гидролизатные препараты, обладающие органоспецифическим мультимодальным действием на структуры нервной системы. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании доказана эффективность применения при локальной ишемии головного мозга у пациентов старшего возраста больших доз церебролизина, положительное действие которого связывается с взаимодействием его нейропептидов и нейромедиаторов ЦНС, нейротрофическим влиянием и модуляцией активности эндогенных факторов роста [2–4].

Однако применение церебролизина у детей раннего возраста дает побочные эффекты: возбуждение, повышение судорожной готовности [5].

Таким образом, остается актуальным поиск лекарственных средств, обладающих доказанным избирательным регулирующим воздействием на клетки ЦНС и исключающих нежелательные побочные эффекты при использовании в раннем возрасте.

С 1986 года в нашей стране применяется отечественный препарат кортексин, созданный в Военно-медицинской академии (Морозов В.Г. и др.). Кортексин представляет собой комплекс L-аминокислот и полипептидов, выделенных из коры головного мозга телят методом улусунокислой экстракции. Стабилизатором препарата выбран глицин, стандартный флакон содержит 10 мг кортексина и 12 мг глицина. Следует отметить, что в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании доказана эффективность аминокислоты глицина при лечении локальной ишемии головного мозга, нейропротективное действие препарата связывается со снижением концентрации возбуждающих нейротрансмиттерных аминокислот (глутамата и аспартата) и продуктов перекисного окисления липидов [6]. Наиболее важным свойством кортексина является его тканеспецифичность, что подтверждают проведенные исследования его эффективности.

В 2004 году опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования (Медакадемия последипломного образования Москвы) в котором оценивалось влияние кортексина на нейропсихологические и двигательные нарушения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией [7]. Доказано благоприятное воздействие препарата на нейропсихологический статус и постуральную устойчивость пациентов, что обусловлено его церебропротекторным, ноотропным действием. Препарат обладает также регулирующим действием на соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, ГАМК-ергическим влиянием, антиоксидантной активностью.

В детской практике кортексин активно используется с начала 90-х годов [8]. Имеется положительный опыт применения этого препарата при различных формах детского церебрального паралича, последствиях черепно-мозговых травм, эпилептическом синдроме, задержках психомоторного, речевого развития, синдроме нарушения внимания с гиперактивностью.

Материалы и методы

Наш опыт применения кортексина насчитывает 3 года. Изучена эффективность восстановительного лечения 112 детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет с нарушением развития психоневрологических функций перинатального генеза и угрозой формирования инвалидности. Среди обследованных больных преобладали девочки – 59 (52,7%). Соотношение доношенных и недоношенных детей в группах составило 1:1,3.

В контрольную группу вошли 45 детей, получавших традиционные курсы восстановительной терапии: медикаментозную терапию с применением вазодилататоров, биостимуляторов, дегидратирующих препаратов, антиоксидантов, комплекс физиотерапевтических процедур, массаж, лечебную физкультуру, логопедическую коррекцию. Из ноотропных препаратов использовался пирацетам.

Влечении пациентов основной группы (67 человек) помимо вышеперечисленных методов и лекарственных средств использовался кортексин, производимый фирмой «Герофарм» (Российская Федерация, Санкт-Петербург). Курс лечения включал 10 внутримышечных инъекций препарата в дозе 0,5 мг/кг ежедневно (не более 10 мг в сутки). На момент начала лечения 35 (52,2%) детей были в возрасте от 3 месяцев до 1 года, 32 (47,8%) – от 1 года до 3 лет. После завершения терапии пациенты наблюдались в течение 3 месяцев.

Таблица 1. Степень тяжести структурных изменений в ЦНС, выявленная при нейросонографическом исследовании детей 3-месячного возраста

Легкая	Средняя	Тяжелая	Крайне тяжелая
Легко выраженный перивентрикулярный отек, незначительные расширения субарахноидальных пространств.	Умеренно выраженный перивентрикулярный отек, единичные кисты без расширения желудочков, умеренные расширения желудочков, субарахноидальных пространств, ретроцеребеллярные расширения, перитравентрикулярные кровоизлияния 1-2-й степени.	Отек-набухание головного мозга, единичные кисты в долях мозга, сопровождающиеся расширением желудочковой системы, изолированная вентрикуломегалия, умеренная корковая атрофия, перитравентрикулярные кровоизлияния 3-4-й степени.	Множественные порэнцефальные кисты, атрофическая вентрикуломегалия, диффузная атрофия головного мозга, пороки развития лобных, теменных долей, мозжечка.

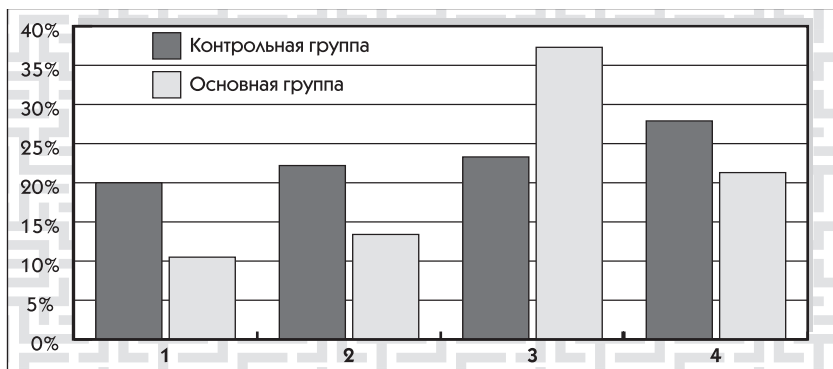


Рис. 1. Патология, выявленная при нейросонографическом исследовании у детей в возрасте 3 месяцев с нарушением психомоторного развития

- 1 – отек-набухание вещества головного мозга.
- 2 – пери-, интравентрикулярные кровоизлияния (ПВК).
- 3 – перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ).
- 4 – вентрикуломегалия.

Все дети, включенные в исследование, с 3-месячного возраста наблюдались в отделении и проходили повторные курсы восстановительного лечения. По результатам нейросонографического исследования пациентов в раннем возрасте (Sonoline SI 450, Siemens) были выделены 4 группы в зависимости от тяжести структурных изменений в головном мозге (табл. 1).

В раннем постнатальном периоде легко выраженный перивентрикулярный отек выявлен у 3 (6,6%) детей контрольной группы и у 5 (7,5%) детей основной группы. У большинства больных визуализировались более тяжелые патологические изменения, представленные на рис. 1.

По результатам изменений, выявленных при нейросонографическом исследовании, выделено 4 степени тяжести поражения ЦНС (табл. 2).

Перинатальное поражение нервной системы у всех детей сопровождалось нарушением развития психомоторных и перцептивных функций (табл. 3).

У 88,9% больных контрольной группы и 91,0% пациентов основной группы явления выраженного центрального пареза конечностей и нарушение формирования установочных рефлексов свидетельствовали об угрозе исхода перинатального поражения нервной системы с формированием синдрома детского церебрального паралича.

Состояние детей оценивали до начала лечения и через 3 месяца после его окончания. Клиническая картина неврологических нарушений изучалась с использованием шкалы балльной оценки патологических неврологических признаков с учетом степени их выраженности. Изучались выраженность гипертензионного, судорожного синдрома,

вегето-висцеральных дисфункций, нарушений черепно-мозговой иннервации, изменение мышечного тонуса, силы и объема активных движений, рефлекторной сферы, формирование патологических установок конечностей. Оценивалась динамика развития крупной и мелкой моторики, самообслуживания, зрительного и слухового восприятия, экспрессивной и импрессивной речи, коммуникативных функций, мышления, игры. Каждый из 83 признаков оценивался по 4-балльной системе:

- 0 – отсутствие признака;
- 1 – признак слабо выражен;
- 2 – признак значительно выражен;
- 3 – яркие проявления признака.

Состояние неврологического статуса пациентов регистрировалось в архивных документах.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов дисперсионного анализа, применялся пакет программ «STATISTICA-5». Уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Таблица 2. Распределение наблюдаемых пациентов в контрольной и основной группах в зависимости от тяжести поражения ЦНС

Степень тяжести нарушений	Группы больных			
	Лечение с применением общепринятых средств		Лечение с применением кортексина	
	Абс.	%	Абс.	%
Легкая	5	11,1	7	10,4
Средняя	16	35,6	9	13,4
Тяжелая	14	31,1	30	44,8
Крайне тяжелая	10	22,2	21	31,3
Всего	45	100	67	100

Таблица 3. Структура психоневрологических нарушений у наблюдаемых детей

Нарушения	Группы больных			
	Лечение с применением пираретама		Лечение с применением кортексина	
	Абс. *	%	Абс. *	%
Нарушение двигательных функций	45	100	67	100
Нейросенсорная тугоухость	3	6,7	1	1,5
Частичная атрофия зрительных нервов	5	11,1	5	7,5
Задержка психоречевого развития	32	71,1	50	74,6
Симптоматическая эпилепсия	9	20,0	13	19,4
Всего	45	100	67	100

* – нарушения могли иметь место у одного и того же больного, поэтому абсолютная сумма результатов не соответствует числу больных.

Таблица 4. Достоверные изменения психоневрологического статуса, зарегистрированные у пациентов с различной тяжестью структурных изменений в ЦНС

Пациенты с легкой степенью структурных нарушений в ЦНС			
3-6 месяцев	6-9 месяцев	9-12 месяцев	24 месяца
не выявлено	– уменьшение выраженности гипертензионного синдрома	– интенсификация активного лепета; – уменьшение выраженности патологических установок стоп	– ускорение темпов двигательного развития; – уменьшение выраженности патологических установок стоп
Пациенты со средней степенью структурных нарушений в ЦНС			
не выявлено	– уменьшение выраженности гипертензионного синдрома; – своевременная редукция физиологических рефлексов новорожденного; – увеличение мышечной силы в руках; – уменьшение выраженности патологических установок стоп	– ускорение темпов развития мелкой моторики, мышления, игры; – уменьшение выраженности синдрома вегето-висцеральных дисфункций; – уменьшение степени выраженности косоглазия; – увеличение мышечной силы в конечностях	– ускорение темпов двигательного развития; – увеличение мышечной силы в конечностях; – уменьшение выраженности патологических установок стоп
Пациенты с тяжелой степенью структурных нарушений в ЦНС			
– уменьшение выраженности гипертензионного синдрома и вегето-висцеральных дисфункций; – ускорение темпов развития зрительного, слухового восприятия, гуления; – уменьшение патологии рефлекторной сферы; – увеличение мышечной силы в конечностях	– ускорение формирования навыков самообслуживания и игры; – уменьшение выраженности гипертензионного синдрома и вегето-висцеральных дисфункций; – уменьшение нарушений черепно-мозговой иннервации; – увеличение объема активных движений в руках; – снижение мышечного тонуса в ногах; – уменьшение нарушений рефлекторной сферы; – уменьшение выраженности стигмательно-гипертонической позы пациента	– улучшение формирования коммуникативных функций; – уменьшение выраженности гипертензионного синдрома; – уменьшение степени выраженности косоглазия; – увеличение объема активных движений в конечностях; – увеличение мышечной силы; – уменьшение патологии рефлекторной сферы; – уменьшение выраженности патологических поз	– уменьшение выраженности гипертензионного синдрома и вегето-висцеральных дисфункций; – увеличение объема активных движений в конечностях; – увеличение мышечной силы; – уменьшение выраженности патологических поз
Пациенты с крайне тяжелой степенью структурных нарушений в ЦНС			
не выявлено	не выявлено	– уменьшение выраженности синдрома вегето-висцеральных дисфункций; – улучшение жевания; – снижение мышечного тонуса в дистальных отделах рук; – уменьшение выраженности патологических установок кистей рук; – уменьшение выраженности патологических синкинезий	– уменьшение выраженности гипертензионного синдрома; – уменьшение влияния патологической поструральной активности на движения глазных яблок; – снижение мышечного тонуса в конечностях; – уменьшение выраженности стигматических установок в кистях рук

Результаты и обсуждение

По сравнению с контрольной группой больных, лечившихся традиционными методами, применение кортексина привело к достоверному уменьшению выраженности гипертензионного синдрома, синдрома вегето-висцеральных дисфункций, ускорению темпов развития крупной и мелкой моторики, импрессивной и экспрессивной речи, мышления и игры, улучшению черепно-мозговой иннервации, нормализации мышечного тонуса в дистальных отделах конечностей, уменьшению выраженности патологических установок и рефлекторных нарушений, увеличению мышечной силы ($p < 0,05$, $n = 67$) (рис. 2).

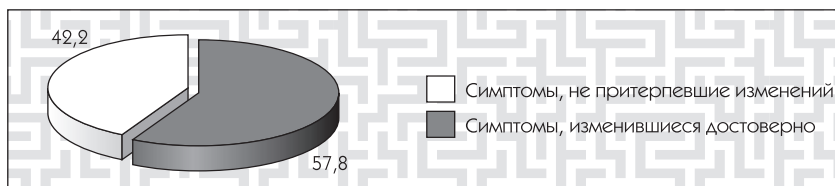
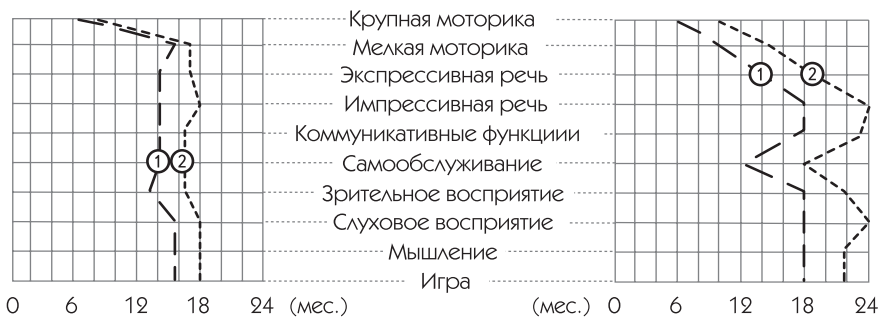


Рис. 2. Достоверные изменения психоневрологического статуса пациентов на фоне лечения кортексином.

Однако эффективность лечения с применением кортексина зависела от тяжести поражения ЦНС и возраста пациентов на момент начала терапии (табл. 4).

Приводим пример развития детей с тяжелым поражением нервной системы, получавших курсы восстановительной терапии с использованием пирацетама (Вадим М.) и кортексина (Женя З.). Регистрация профиля психомоторного развития детей проводилась в возрасте 24 и 27 месяцев. Данные представлены на рис. 3.



① – биологический возраст ребенка 24 мес., ② – биологический возраст ребенка 27 мес.

Рис. 3. Профиль развития статикомоторных и психоречевых функций у детей

На фоне применения кортексина отмечено более интенсивное формирование функций зрительного, слухового восприятия, импрессивной речи, коммуникативных функций, относительное увеличение темпов двигательного развития.

Опыт лечения детей с риском формирования психоневрологической инвалидности позволил нам сопоставить тяжесть структурных нарушений, выявляемых при нейровизуализации, и темпы развития статикомоторных функций. В зависимости от выраженности задержки формирования крупной моторики выделены четыре степени тяжести двигательных расстройств (табл. 5).

Таблица 5. Соответствие тяжести структурных изменений в ЦНС и степени задержки формирования двигательных функций у детей с перинатальным поражением нервной системы

Легкие нарушения структуры ЦНС	Нарушения структуры ЦНС средней тяжести	Тяжелые нарушения структуры ЦНС	Крайне тяжелые нарушения структуры ЦНС
Приобретение пациентами навыка самостоятельной ходьбы в возрасте от 1 года до 1 года 3 месяцев.	Приобретение пациентами навыка самостоятельной ходьбы в возрасте до 2 лет.	Приобретение пациентами навыка самостоятельной посадки в возрасте до 2 лет.	Вышеперечисленные навыки не приобретаются к 2 годам жизни ребенка.

На фоне восстановительного лечения у части пациентов контрольной и основной групп произошло изменение прогнозируемых темпов развития двигательных функций в сторону уменьшения тяжести расстройств, что сформировало реальную тяжесть двигательных нарушений (рис. 4).

В группе детей, лечение которых проводилось с применением пирацетама, отмечено изменение прогнозируемой тяжести двигательных нарушений у 5 (11,%) человек, в основном имевших средне-тяжелые структурные изменения в ЦНС. В группе детей, получавших кортексин, уменьшение тяжести прогнозируемых двигательных нарушений произошло в 35,8% случаев (у 24 пациентов), в том числе у больных, имевших тяжелые и крайне тяжелые структурные нарушения в ЦНС. Эти данные свидетельствуют о повышении коэффициента реабилитации пациентов с нарушениями психоневрологического развития при включении кортексина в комплекс используемых медикаментозных препаратов.

Мы наблюдали 13 пациентов с симптоматической эпилепсией, развившейся в связи с тяжелым органическим поражением ЦНС. Они получали терапию кортексином с 2 раза в год в дозе 0,5 мг/кг в день, не более 10 мг в день, всего 15 инъекций на курс. К 3 годам жизни у 9 (69,2%) из них ремиссия судорог составила 1 год, в динамике отмечается тенденция к нормализации биоэлектрической активности мозга. У 3 (4,5%) детей этой группы с резистентными судорогами (синдром Веста) после проведения курса лечения кортексином отмечено незначительное снижение частоты пароксизмов, что требует коррекции противосудорожной терапии.

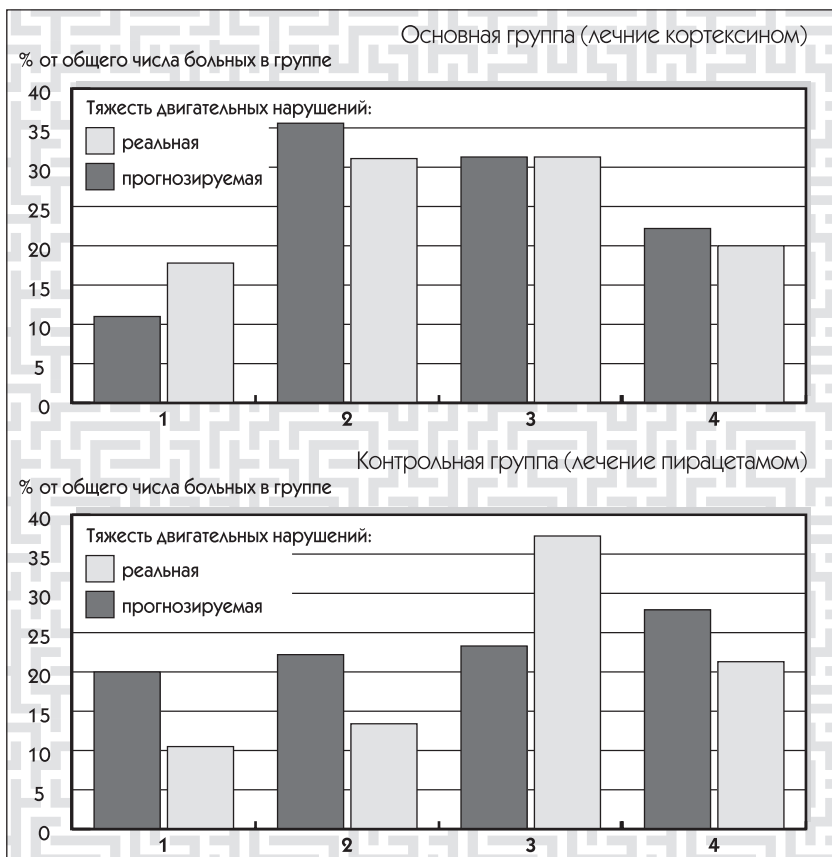


Рис. 4. Результаты лечения пирацетамом и кортексином у детей с перинатальным поражением ЦНС.

Тяжесть двигательных нарушений:
1 – легкая, 2 – средняя, 3 – тяжелая, 4 – крайне тяжелая.

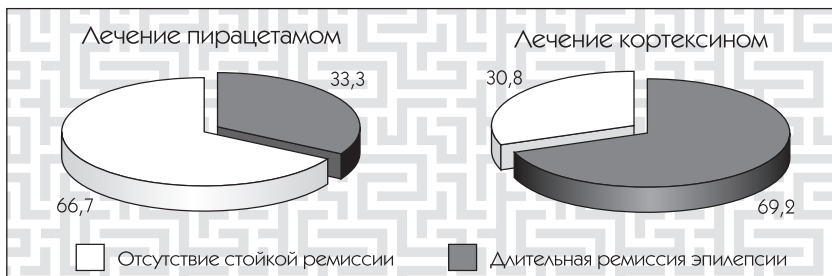


Рис. 5. Влияние медикаментозной терапии на уровень судорожной готовности у пациентов с тяжелым органическим поражением ЦНС.



В контрольной группе из 9 (20,0%) пациентов, страдающих симптоматической эпилепсией, к 3 годам относительно длительная (1 год) ремиссия судорог достигнута у 3 (33,3%) человек.

Выводы

1. Кортексин – эффективное средство, стимулирующее развитие двигательных и психоречевых функций, в том числе у детей с высоким уровнем судорожной готовности, и не вызывающее побочных реакций.

2. Полученные данные позволяют рекомендовать кортексин для лечения нарушений развития психоневрологических функций у детей раннего возраста.

Список литературы

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001. 640 с.
2. Коппи С., Баролин Г.С. Применение церебролизина в терапии ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии. 1998. № 10. С. 30–34.
3. Hartbauer M., HutterPaier B., Skofitsch G., Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug Cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons // J. Neural. Transm. 2001. Vol.108. P. 459–473.
4. Satou T., Imano M., Akai F. et al. Morphological observation of effects of Cerebrolysin on cultured neural cells // Adv. Biosci. 1993. Vol. 87. P. 195–196.
5. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: Руководство для врачей. СПб.: Питер, 2000.
6. Парфенов В.А. Метаболическая терапия ишемического инсульта // Неврология и нейрохирургия. 2003.
7. Левин О.С., Сагова М.М. Влияние кортексина на нейропсихологические и двигательные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Terra Medica – Кортексин. 2004. № 1. С.15–19.
8. Шабалов Н.П., Скоромец А.П., Платонова Т.Н. Многолетнее использование кортексина в детской неврологической практике // Terra Medica – Кортексин. 2004. № 1. С. 2–4.