

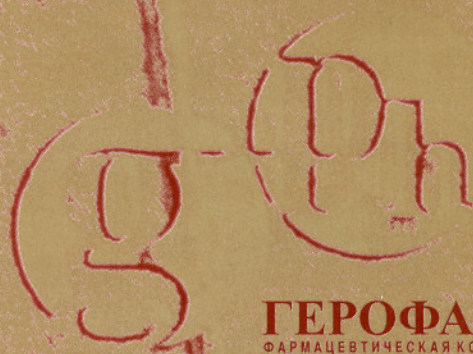
TERRA MEDICA[®] *by*

СПЕЦВЫПУСК «КОРТЕКСИН»



Полноценная
работа
МОЗГА

КОРТЕКСИН



ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Многолетнее использование кортексина в детской неврологической практике

Н.П. Шабалов,
доктор медицинских наук
А.П. Скоромец,
доктор медицинских наук
Т.Н. Платонова,
кандидат медицинских наук

Военно-медицинская академия, Государственная медицинская педиатрическая академия, МАПО, Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Россия

Кортексин – отечественный препарат, созданный в Российской Военно-медицинской академии (В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон и др.) в 1986 г. В детской неврологической практике препарат активно используется с начала 90-х годов. Личный опыт авторов – 10 лет работы с кортексином – это сотни пациентов от 0 до 18 лет с различными заболеваниями нервной системы [1–3].

Клиническая эффективность препарата связана с его метаболической активностью. Кортексин – это комплекс L-аминокислот и полипептидов с молекулярной массой от 1 до 10 КДа, выделенных из коры головного мозга телят или свиней в возрасте, не превышающем 12 мес. Стабилизатором препарата выбран глицин, стандартный флакон содержит 10 мг кортексина и 12 мг глицина (сухой порошок).

Таблица 1. Аминокислотный (нмоль/мг) и витаминный (мкг/10 мг) состав кортексина

L-Аминокислоты	
Аспарагиновая кислота	446
Треонин	212
Серин	268
Глутаминовая кислота	581
Пролин	187
Глицин	298
Аланин	346
Валин	240
Метионин	0
Изолейцин	356
Тирозин	109
Фенилаланин	162
Гистидин	116
Лизин	253
Аргинин и др. аминокислоты	202
Витамины	
Тиамин (B1)	0,08
Рибофлавин (B2)	0,03
Ниацин (PP)	0,05
Ретинол (A)	0,011
α-Токоферол (E)	0,007

Таблица 2. Кортексин – минеральные вещества (мкг/10 мг)

Медь	0,2129
Железо	2,26
Кальций	22,93
Магний	8,5
Калий	19,83
Натрий	643,2
Сера	152,65
Фосфор	91,95
Цинк	4,73
Молибден	0,0203
Кобальт	0,0044
Марганец	0,0061
Селен	0,0745
Алюминий	0,3104
Литий	0,0340

Тканеспецифичность кортексина, т.е. его воздействие на клетки нервной системы, – это большое достижение создателей препарата. Принцип, положенный в основу технологии получения тканеспецифических нуклеопротеиновых комплексов, состоит в том, чтобы сохранить структурные элементы хроматина, в которых естественно объединены эндогенные белки-регуляторы с комплементарными участками ДНК. Это подражание природе в известной мере обеспечивает высокий терапевтический эффект кортексина.

Состав кортексина – табл. 1.

Содержащиеся в кортексине микроэлементы (цинк, марганец, селен, медь, магний и др.) играют важную роль в жизни нейронов и формировании механизмов нейропротекции, участвуют в поддержании активности более 1000 внутриклеточных белков и ферментов, регулирующих процессы клеточной динамики и апоптоза.

Так, цинк – эссенциальный микроэлемент, влияет на стабилизацию функции ряда рецепторов (NMDA, GABA, DOPA, ацетилхолиновых). Его дефицит или избыток вызывает преждевременный апоптоз нейронов, формирование эпипептогенных очагов в ЦНС. Вместе с тем цинк может выступать кофактором многочисленных нейропро-

текторов, облегчая их проникновение через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) и аффинитет связывания с рецепторами-мишенями. Литий способствует торможению высвобождения эксайтотоксичных аминокислот глутамата и аспартата. Нейрохимические эффекты селена связаны с торможением апоптоза, активацией синтеза селензависимой глутаминпероксидазы и стимуляцией ангиогенеза. Терапевтическая концентрация марганца в ЦНС стимулирует синтез митохондриальной марганецзависимой супероксиддисмутазы, участвующей в инактивации супероксид-аниона. Активность многих транспортных и ферментативных систем нейрона связана с магнием, кроме того, он стабилизирует клеточные мембраны нейронов, оказывает седативный и противосудорожный эффекты на ЦНС.

Наряду с эффектами, обусловленными непосредственным влиянием нейропептидов и L-аминокислот, входящих в состав кортексина, препарат участвует в регуляции металлолигандного гомеостаза в ЦНС.

Обращает на себя внимание аминокислотный спектр препарата. Его основными аминокислотами являются глутаминовая, аспарагиновая, глицин и др., все они являются L-формами, т.е. левовращающимися молекулярными структурами, чем отличаются от аминокислот, синтезированных химическим путем (правовращающимися). Указанные особенности пространственного поведения аминокислот кортексина позволяют им легче встраиваться в общий ритм метаболизма нейрона.

Баланс, существующий в кортексине, между возбуждающими аминокислотами-нейромедиаторами (глутаминовая кислота, глутамат, глутамин, аспартат) и тормозными (глицин, таурин, фрагменты ГАМК, серин), обеспечивает эффект снижения мышечного тонуса при патологии верхнего мотонейрона, а также противосудорожные свойства кортексина.

Авторы убеждены, что кортексин является базовым препаратом лечения детского церебрального паралича (ДЦП). Действительно, при этом недуге преобладают спастические формы (гемипаретическая, диплегическая, двойная гемиплегия, спастико-гиперкинетическая). Авторами пролечено около 300 пациентов, страдающих ДЦП, более эффективно снижалась спастичность мышц при применении кортексина у детей первых 4 лет жизни, у них же эффект появлялся уже к середине 10-дневного курса и удерживался несколько месяцев. По нашему мнению, дети первых лет жизни с ДЦП нуждаются в повторных курсах кортексина каждые полгода.

Заслуживает внимания опыт использования кортексина для пролонгации действия препаратов ботулотоксина (диспорт, ботокс), локально снижающих тонус в спастичных мышцах. Под наблюдением находятся 34 ребенка от 8 мес. до 7 лет со спастическими формами ДЦП, которым назначался кортексин через 3–4 мес. после инъекций ботулотоксина, что увеличивало время действия диспорта и ботокса на несколько месяцев.

Снижение спастичности и ригидности мышц связано с тканеспецифическими и нутрицептивными свойствами кортексина. Содержащиеся в препарате аминокислоты-нейромедиаторы способствуют подавлению патологически усиленной импульсации центральных мотонейронов и ретикулярной формации, а также торможению моно- и полисинаптических рефлексов в спинном мозгу. Этот механизм быстрого действия препарата срабатывает на ранних сроках заболевания.

Несколько отсроченный эффект снижения спастичности и ригидности мышц, вероятно, связан с улучшением процессов миелинизации у больных, получавших кортексин. Подтверждение этому – хороший эффект снижения мышечного тонуса у 3 школьников, страдающих рассеянным склерозом, у 2 пациентов с лейкоэнцефалитом и у 1 больного с лейкодистрофией.

Ремиелинизация – восстановительный процесс в нервной системе. Способность кортексина поддерживать этот процесс связана с тканеспецифичностью препарата, в том числе содержанием фактора роста нервов, наличием аминокислот (глицин, тирозин, глутаминовая кислота, лизин, аланин и др.), участвующих в синтезе миелина.

Демиелинизация, а чаще дисмиелинизация вносят существенный вклад в нарушения мышечного тонуса (спастичность) и другие патологические феномены при страдании центрального мотонейрона у детей. Особенно часто это встречается при перинатальных поражениях головного мозга у недоношенных младенцев. У них из-за недостаточности кровоснабжения перивентрикулярной зоны происходит частичное разрушение белого вещества мозга (перивентрикулярная лейкомаляция, перивентрикулярный некроз, кистозная форма перивентрикулярной лейкомаляции). В дальнейшем страдают процессы последовательной миелинизации структур головного мозга, которые в норме заканчиваются к 3-4-летнему возрасту. Это подтверждают «находки» у детей старше 4-5 лет с феноменом тяжелых ПВЛ в младенческом возрасте – специалисты по МРТ описывают их как «изменения, сходные с таковыми при рассеянном склерозе».

А.П. Скоромец [4] изучила чувствительность иммуноцитов крови к нейроспецифическим антигенам у младенцев с тяжелыми деструктивными изменениями мозга (26 человек – с внутриутробными нейроинфекциями, 6 – с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией). Более половины младенцев были со сроком гестации менее 30 нед., также обследована и группа здоровых детей (15 человек) на первом месяце жизни, в конце второго и через полгода. Для изучения чувствительности иммуноцитов крови к нейроспецифическим антигенам применяли реакцию торможения адгезии лейкоцитов (РТАЛ) в присутствии нейроантигенов. В РТАЛ использовали нейроспецифические антигены: белок S-100, основной белок миелина и галактоцереброзид 1-го типа. Рассчитывали индекс адгезии (ИА) как отношение среднего числа адгезированных иммуноцитов в опытных лунках микропланшета, содержащих раствор нейроантигена к таковому в контроле. В результате установлено, что у здоровых младенцев ИА находился в пределах 0,71-1,33 единиц. У новорожденных детей с тяжелыми деструктивными процессами в абсолютных цифрах ИА изменялся существенно. Вероятно, в острый период причинами разру-

шения мозга являются основные повреждающие нейрон факторы (гипоксия, отек, ишемия, инфекция), а не патологические процессы.

Однако у младенцев основной группы в первые полгода жизни адгезивная активность клеток при добавлении нейроспецифических антигенов имела тенденцию к увеличению, особенно у детей с ДНК-вирусными внутриутробными инфекциями. Чаще изменения ИА наблюдали при РТАЛ с белком S-100, в 3 раза реже изменялся ИА с основным белком миелина и галактоцереброзидом 1-го типа. Это отражало воздействие патологических факторов прежде всего на тело и отростки нейронов.

Анализ чувствительности иммуноцитов к нейроспецифическим антигенам выявил, что у 18 младенцев, в лечебные комплексы которых в первые 2 мес. жизни был включен кортексин, ИА РТАЛ нарастал менее существенно, чем при лечении другими нейротрофическими и ноотропными препаратами. Эти данные совпадают с результатами исследования проф. В.И. Головкина, проведенного в Институте Мозга АН РФ у больных с нейроборрелиозом, где отмечалась нормализация ИА РТАЛ при лечении кортексином, что проявилось снижением хронических и прогрессирующих патологических форм нейроборрелиоза.

Таким образом, применение кортексина в терапии различных деструктивных заболеваний мозга (нейроинфекции, нейротравма, тяжелая гипоксия и др.) приводит к поддержке пострадавшего нейрона и снижению аутоиммунных процессов в организме. Именно продукты распада нервной ткани, являющейся забарьерной для иммунной системы организма, становятся нейроспецифическими антигенами, запускающими аутоиммунные механизмы, особенно часто при нейроинфекциях. Улучшение показателей индекса адгезии иммуноцитов крови в присутствии нейроспецифических антигенов под влиянием кортексина свидетельствует о снижении процессов деструкции и о нормализации проницаемости ГЭБ.

Проведено [1, 3] клиническое изучение эффективности кортексина при лечении заболеваний ЦНС у 120 больных детей с резидуально-органическими синдромами, которые являлись последствиями закрытой ЧМТ у 66 детей, нейроинфекций – у 11, перинатальной патологии ЦНС – у 36. Отдельную группу составили дети, страдающие неврозом навязчивых движений (7). Возраст детей – от 1 года до 15 лет, преобладали школьники (88 человек), различий по полу не было. Дети поступали в период декомпенсации, с жалобами на головную боль (у 77 чел.), головокружение (36 детей), снижение слуха и шум в ушах (5). Различные диссомнии были у каждого третьего ребенка, рвоту на высоте головной боли отмечали 11 детей, у 25 имела болезненность глазных яблок при движении глазами. Успеваемость в школе снизилась у 68 детей, утомляемость отмечалась практически у всех поступивших, как и нарушения поведения, раздражительность и неуравновешенность. Каждый четвертый больной имел симптоматическую эпилепсию. В группе детей раннего возраста часто отмечалась задержка моторного и речевого развития. У более 50% пациентов диагностировали синдром вегетативно-сосудистой дистонии, у 25% выявили ликвородинамические нарушения. Психопатологические синдромы были диагностированы у 10% в группе школьного возраста.

Лечение с применением кортексина проведено 94 больным с различными резидуально-органическими синдромами ЦНС в период их декомпенсации. 26 больных, пролеченных общепринятыми средствами, составили контрольную группу. У больных детей, кроме клинического неврологического обследования, были использованы данные биохимического, психологического и электрофизиологического исследований, которое проводили до начала курса и через неделю после него.

В группе детей, получавших кортексин, хороший результат достигнут у 42,3% пациентов, удовлетворительный – у 22,4%. В контрольной группе удовлетворительные и «без изменения» результаты отмечались в два раза чаще, чем в основной.

Функция внимания оценивалась по данным корректурной пробы Бурдона до и после лечения. Также проведена оценка таких параметров, как вработываемость и устойчивость внимания. У больных детей основной группы отмечено существенное улучшение функции внимания, статистически достоверное по сравнению с контролем (рис. 1).

С помощью метода органоспецифической энзимодиагностики (определение КФК-ВВ-изофермента) получены данные о том, что лечение детей с церебральными нарушениями при использовании кортексина наиболее эффективно по сравнению с традиционной терапией. Это объясняется непосредственным влиянием кортексина на метаболизм нервных клеток, которое приводит к более полному восстановлению функций головного мозга.

Так, были обследованы 57 детей в возрасте от 1 до 15 лет. Группу здоровых детей составили 10 человек (17,5%), группу больных – 47 человек (82,5%). Из них 36 (63,3%) были дети с отдаленными последствиями ЧМТ, 9 (14%) – перенесли нейроинфекцию и 2 (3,5%) – страдали навязчивыми тиками. Определяли содержание мозговой фракции цитоплазматической креатинфосфокиназы (КФК-ВВ-изофермент) с помощью электрофоретической системы «Paragon» фирмы «Beckman» (США). У детей в отдаленном периоде травматических и инфекционных состояний отмечалось достоверное повышение уровня КФК-ВВ-изофермента в сыворотке крови и составило $8,6 \pm 1,56\%$ ($p < 0,05$).

Динамика содержания КФК-ВВ-изофермента под влиянием комплексного лечения с применением кортексина исследована у 37 больных детей. Кортексин вводили в дозе 0,5 мг/кг детям с массой тела до 20 кг, и по 10 мг в/м – однократно детям с массой тела более 20 кг; курс лечения – 10 дн. В 62,2% (23 человека) на фоне введения кортексина наблюдалось отчетливое снижение содержания КФК-ВВ-изофермента в сыворотке крови. Наиболее достоверными эти изменения были в группе детей с отдаленными последствиями ЧМТ (70,8%) – $p < 0,05$.

Во всех группах сравнения показатель КФК-ВВ-изофермента оказался ниже, чем до лечения, однако различия в группе традиционного лечения оказались недо-



Рис. 1. Динамика выполнения больными корректурной пробы при лечении различными способами.

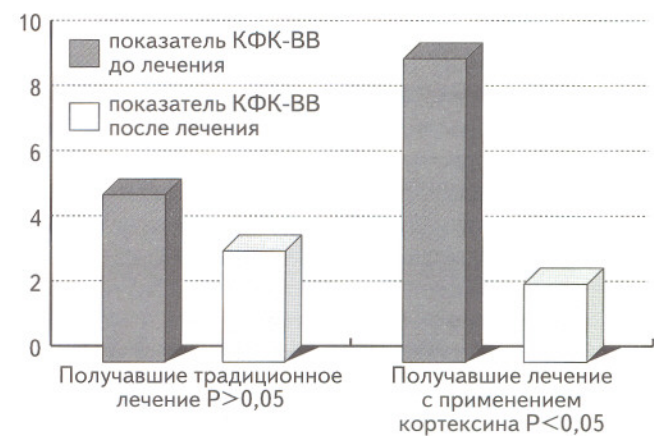


Рис. 2. Уровень КФК-ВВ-изофермента в сыворотке крови в зависимости от способа лечения, в%.

стверны ($5,14 \pm 1,8\%$ – до лечения; $3,41 \pm 1,08\%$ – после лечения; $p > 0,05$). В группе, где применялся кортексин, произошло достоверное снижение изучаемого показателя ($9,32 \pm 1,91\%$ – до лечения, $2,4 \pm 0,81\%$ – после лечения; $p < 0,05$) (рис. 2).

Безопасность использования препарата, многократно доказанную в других исследованиях, мы постоянно контролировали, оценивая общее состояние пациентов (самочувствие, жалобы, данные объективного обследования), проводя специальные клинические и биохимические анализы крови и мочи.

В процессе лечения не появилось новых жалоб (жалобы, связанные с течением основного заболевания, практически всегда уменьшались), не произошло отрицательной динамики при объективном обследовании пациентов, не были отмечены патологические изменения в 3-кратных клинических анализах крови и мочи, что указывает на безопасность препарата. Побочных эффектов от введения препарата не наблюдалось.

Представленные результаты и многолетний опыт подтверждают высокую терапевтическую эффективность отечественного полипептидного препарата «Кортексин» в детской неврологической практике.

Список литературы

1. Платонова Т.Н. Терапевтическая коррекция отдаленных последствий приобретенных энцефалопатий у детей // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1998. 24 с.
2. Шабалов Н.П., Платонова Т.Н. Многолетний опыт применения Кортексина в терапии отдаленных последствий приобретенных энцефалопатий у детей // Тез. докл. X конгресса «Человек и лекарство», 07–11.04.2003, Москва. С. 559.
3. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П., Платонова Т.Н. и др. Ноотропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике // Вестник ВМА. 2001. № 1 (5). С. 24–29.
4. Скоромец А.П. Инфекционные поражения нервной системы у новорожденных // Автореф. дисс. ... д.м.н. СПб., 2001. 24 с.