

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ ПРЕПАРАТА ЦЕРЕБРОКУРИН® В ДОНЕЦКОМ ОБЛАСТНОМ ДЕТСКОМ КЛИНИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ОРГАНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

О.С. ЕВТУШЕНКО, директор Донецкого областного детского клинического центра нейрореабилитации детей с органическими заболеваниями нервной системы

Следует признать, что ни один из существующих на сегодняшний день нейропротекторов, ноотропных и нейрометаболических препаратов не может полностью излечить больных (W. Manfred, 1996). Вместе с тем органическая патология головного мозга зачастую имеет решающее значение для жизни или трудоспособности пациента (имеется в виду высокая летальность и тяжесть осложнений, к которым приводит эта патология), так что даже незначительное улучшение субъективного состояния или стабилизация процесса рассматриваются как существенное достижение.

Поэтому понятным становится постоянный поиск и внедрение в клиническую практику новых высокоэффективных лекарственных препаратов для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний.

Особый интерес в этом ряду представляют препараты нейрометаболического действия благодаря их способности оказывать положительное влияние на нарушение когнитивных и мнестических функций мозга, а также возможности их применения при органической патологии головного мозга у детей и нейропсихических перегрузках в детском возрасте.

Большой интерес представляет применение препаратов этого ряда в детском возрасте. Реабилитация детей с органическими заболеваниями нервной системы является острой социальной проблемой, с одной стороны, вследствие высокой инвалидизации таких детей, с другой — вследствие хороших адаптивных возможностей организма ребенка и достаточно высокой эффективности реабилитационных мероприятий.

До 1998 г. практически единственным препаратом нейрометаболического действия, широко применявшимся в детской неврологической практике, оставался церебролизин австрийской фирмы Ebewe Arzneimittel. Церебролизин представляет собой концентрат, полученный путем специальной биотехнологической обработки мозговой ткани животных и содержащий низкомолекулярные биологически активные нейропептиды и свободные аминокислоты, которые могут проникать через ГЭБ.

В 1995 г. отечественными учеными (научно-производственное предприятие «НИР», г. Киев, Украина) был получен препарат нового поколения нейропептидов — Цереброкурин®, представленный в Центр для клинической апробации у детей с органическими заболеваниями нервной системы.

Цереброкурин® содержит свободные аминокислоты, нейропептиды и низкомолекулярные продукты контролируемого протеолиза низкомолекулярных белков и пептидов эмбрионов крупного рогатого скота. Различия между церебролизином и Цереброкурином® следующие: церебролизин получают из свиного мозга, Цереброкурин® — из эмбриональной ткани крупного рогатого скота. Технология получения препарата Цереброкурин® представляет собой ноу-хау.

Механизмы действия и точки приложения этих препаратов принципиально отличаются друг от друга, т.к. Цереброкурин® содержит пептиды, несущие в себе программу анализа состояния и строительства ЦНС.

Таким образом, конечный эффект различается из-за качественно отличного механизма действия.

Была поставлена задача провести клиническую апробацию препарата Цереброкурин® в детской практике при органических заболеваниях нервной системы и различных видах психоречевой задержки. Следует сказать, что в проработанной нами литературе имелись сообщения о применении препарата Цереброкурин® в лечении больных с остаточными явлениями ОНМК и страдающих хронической дисциркуляторной энцефалопатией, в психиатрической практике при психоорганическом синдроме с интеллектуальной недостаточностью, старческом и атеросклеротическом слабоумии, болезни Альцгеймера, церебральной астении различного генеза и др., в офтальмологической практике при дегенеративно-дистрофических заболеваниях сетчатой оболочки глаза. В аннотации к лекарству мы нашли ссылку на применение Цереброкурина® у детей с церебральным параличом, однако в литературе не обнаружили рандомизированных исследований, в которых бы срав-

ненивались эффекты Цереброкурина® с церебролизином или плацебо.

Клиническая апробация препарата и отбор больных

Клиническая апробация проведена у 36 детей (16 детей — основная группа, 10 детей — группа сравнения, 10 детей — контрольная группа).

Открытое исследование проводилось методом лечения 16 детей в возрасте от 1 до 14 лет, страдающих различными органическими заболеваниями нервной системы.

Все дети получали лечение в условиях стационара.

Длительность испытания составила 3 мес. — с 4.04.2001 по 10.07.2001 г. Курс лечения в основном составил 10 инъекций. У 4 пациентов продлен до 20 инъекций.

Распределение детей по нозологическим единицам представлено в табл. 1.

уточнения диагноза, оценки степени тяжести церебрального органического дефекта, оценки психического статуса ребенка и выяснения сопутствующей соматической патологии для решения вопроса о возможности включения ребенка в исследование. Для оценки тяжести состояния использовалась шкала О.С. Евтушенко (1997), включающая 22 параметра (поведение больного, состояние речевой функции, инстинкт самосохранения, развитие двигательных навыков, функций движения, мышечный тонус, наличие гиперкинезов, эписиндрома и др.).

В целом у здорового ребенка оценка по этой шкале составляет 60 баллов, количество баллов уменьшается в зависимости от тяжести заболевания. Состояние речевой функции оценивалось согласно модифицированной балльной шкале С.К. Евтушенко, О.А. Дубовцевой (1998), включающей такие параметры, как состояние тонуса артикуляционной мускулатуры, объем активных

Таблица 1

Нозологические единицы	Мальчики	Девочки
I группа		
ДЦП (двойная гемиплегическая форма) с задержкой умственного развития	1	2
ДЦП (атонически-астатическая форма) с умеренной умственной отсталостью	1	1
Последствие менингоэнцефалитов с редким судорожным синдромом	1	1
Последствие инсульта, апаллического синдрома	1	1
II группа		
Задержка психоречевого развития (как следствие перинатального гипоксически-травматического поражения головного мозга)	2	1
Моторная алалия	1	-
Умственная отсталость (F71.0) без нарушения двигательных функций	1	2

I группа включала детей с ДЦП (5 человек), последствиями менингоэнцефалита с двигательными нарушениями и редкими судорожными приступами (2 человека), последствиями кардиоэмболического инсульта с гемипарезом (1 человек) и последствиями апаллического синдрома (1 человек).

II группу составили дети с задержкой психоречевого развития вследствие перинатального гипоксически-травматического поражения головного мозга (3 человека), с моторной алалией (1 человек), умственной отсталостью умеренной степени без нарушения двигательных функций (3 человека).

III группу (группа сравнения) составили 10 человек, из них — 6 человек с ДЦП и 4 — с задержкой психоречевого развития, получавших внутримышечно церебролизин и такое же реабилитационное лечение, как и дети основной группы.

IV группа (контрольная) была представлена 10 пациентами (6 — с ДЦП и 4 — с задержкой психоречевого развития), получавшими реабилитационные процедуры без применения церебролизина и Цереброкурина®.

Методы исследования

Для решения поставленной задачи нами использовались следующие методы исследования:

1. Осмотр ребенка неврологом, психиатром с целью

движений языка, степень выраженности гиперкинезов, рефлексов орального автоматизма, степень моторной апраксии артикуляционного аппарата и др.

2. Клинико-инструментальные методы исследования: ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга и шеи, электроэнцефалокартирование с целью изучения клинической эффективности препарата Цереброкурина®; электрокардиография для оценки соматического статуса ребенка с целью решения вопроса о возможности включения ребенка в исследование.

3. Клинико-лабораторные методы исследования: общий анализ крови с целью выявления возможных побочных эффектов препарата и оценки возможных трофостимулирующих влияний.

4. Осмотр психолога для оценки уровня развития ребенка. Дети дошкольного возраста обследовались по 6 субтестам: осуществление простых обобщений, конкретизация понятий, нахождение общего, определение понятий, подбор противоположностей, нахождение лишнего понятия. Кроме того, использовался тест прогрессивных матриц по Равену. Дети школьного возраста оценивались по шкале Векслера.

Способ применения и дозы

Всем детям препарат вводился внутримышечно ежедневно однократно. Препарат дозировался в зависимости

Таблица 2

Церебральная гемодинамика	I группа	II группа
Артериальный кровоток:		
– дефицит кровотока в вертебробазиллярном бассейне	2	1
– дефицит кровотока в бассейне сонных артерий	5	1
Венозный отток из полости черепа:		
– нарушение венозного оттока	7	3
– внутричерепная гипертензия	1	2
– дистония вен	1	2

от возраста ребенка следующим образом: до 3 лет — 1 мл; старше 3 лет — 2 мл. Курс лечения составил 10 дней. Таким образом, курсовая доза составила 20 мл для детей в возрасте старше 3 лет, из 16 детей 4 человека получили по 20 инъекций препарата: 10 инъекций ежедневно и 10 инъекций через день (2 человека в возрасте от 12 до 14 лет с последствиями инсульта и последствиями апаллического синдрома, 2 человека в возрасте от 10 до 12 лет с умеренной умственной отсталостью).

Препарат применялся на фоне проведения комплексного реабилитационного лечения, включавшего в себя различные виды иглорефлексотерапии, физиотерапевтические процедуры, лечебную гимнастику, логопедические и психологические занятия, которые проводились индивидуально в зависимости от характера и тяжести неврологического дефицита. У детей с психоречевой задержкой и моторной алалией реабилитация проводилась согласно методу полимодальной стимуляционной терапии по С.К. Евтушенко, О.А. Дубовцевой (1996). Вместе с тем следует отметить, что ни в одном случае дополнительно не применялись медикаментозные препараты нейрометаболического или ноотропного ряда, вазоактивные препараты или методы физиотерапевтического воздействия, способные оказать влияние на когнитивные и мнестические функции головного мозга, а также церебральную гемодинамику.

Клиническая характеристика обследованных больных

Субъективные данные

У детей I группы регистрировались жалобы на задержку развития моторных функций в виде нарушения функций статики и ходьбы, нарушение походки, слабость и ограничение движений в конечностях, нарушение тонкой моторики рук. При атонически-астатической форме ДЦП преобладали жалобы на шаткость при ходьбе. Согласно оценке тяжести состояния по О.С. Евтушенко, исходные данные составили 21–52 балла.

У детей II группы отмечались отсутствие слов или малый словарный запас, задержка формирования фразовой речи, нарушение грамматического строя речи, нарушение тонуса и движений артикуляционной мускулатуры, нарушение памяти, внимания и мышления.

Данные объективного исследования

При исследовании неврологического статуса со стороны черепной иннервации регистрировались ограниченные отведения глазных яблок, асимметрия носогубных складок, в ряде случаев — сходящееся косоглазие. Ведущими симптомами в I группе являлись двигательные

нарушения: изменения мышечного тонуса с его повышением в 9 случаях и снижением в 2 случаях, спастические парезы нижних конечностей в 5 случаях, спастические тетрапарезы в 5 случаях, атактический синдром отмечался в 2 случаях.

По степени тяжести неврологического дефекта больные распределились следующим образом: средняя степень тяжести — 12 человек, тяжелая степень — 4 человека.

Данные ультразвуковой доплерографии

Изменения церебральной гемодинамики у обследованных больных представлены в табл. 2.

Данные электроэнцефалокартирования

По результатам ЭЭГ-картирования у детей I группы регистрировались умеренные диффузные изменения общезлового характера, в одном случае зафиксирован гиперсинхронный тип ЭЭГ. У детей II группы регистрировалась низкоамплитудная высокочастотная ЭЭГ с явлениями межполушарной асимметрии.

Клиническая эффективность препарата Цереброкурина®

Анализ динамики неврологической симптоматики

По результатам динамического клинического наблюдения за детьми I группы, получавшими Цереброкурина®, у 6 пациентов отмечено уменьшение явлений спастичности в среднем на 1–2 балла, нарастание мышечной силы с уменьшением степени пареза на 1 балл — у 4 пациентов, появление новых моторных навыков — у 2 детей, увеличение двигательной активности — у 5 пациентов, уменьшение степени выраженности атактического синдрома — у 1 пациента (в среднем увеличение оценки на 1–3 балла).

Во II группе у 4 пациентов отмечено увеличение словарного запаса, у 4 — повышение речевой активности, у 2 — появление фразовой речи, у 5 — улучшение концентрации внимания, у 5 — улучшение логического и абстрактного мышления (в среднем увеличение оценки на 1–4 балла).

В 2 случаях не было отмечено положительной динамики в моторной и психоречевой сфере. По данным контрольного психологического обследования, у 2 детей дошкольного возраста улучшились результаты субтеста на 3 балла, а согласно тесту Равена, в решении матричных задач они поднялись до среднего уровня. У 2 детей школьного возраста, согласно шкале Векслера, улучшились результаты вербальных и невербальных субтестов на 3 %. У 1 ребенка — только результаты невербальных субтестов (на 1 %).

Таблица 3

Группа	Динамика симптомов			
	Без эффекта	Умеренное улучшение	Значительное улучшение	Полное исчезновение
I	2	5	2	0
II	1	2	4	0
III	4	5	1	0
IV	76	24	0	0

Динамика симптомов в процессе курсового лечения препаратом Цереброкурин® отражена в табл. 3.

Анализ влияния препарата Цереброкурин® на церебральную гемодинамику

Изучение церебральной гемодинамики в процессе курсового лечения препаратом Цереброкурин® свидетельствует о его положительном влиянии на кровообращение как в артериальном, так и в венозном русле. Уменьшение дефицита артериального кровотока в каротидном бассейне и в бассейне позвоночных артерий регистрировалось во всех случаях и составило в среднем 10–15 %. Внутрочерепная гипертензия и дистония вен были купированы во всех случаях. И только в одном случае не было зарегистрировано положительного эффекта на нарушение венозного оттока из полости черепа.

Динамика сонографической симптоматики в процессе курсового лечения препаратом Цереброкурин® приведена в табл. 4.

Побочные эффекты

В процессе применения препарата Цереброкурин® в 1 из 16 случаев нами были отмечены побочные эффекты в виде местных реакций: гиперемия и отек кожных покровов в месте введения препарата диаметром от 5 до 10 см, безболезненный при пальпации. Эти явления возникали после 6–9 инъекций и не сопровождалась общей реакцией (гипертермия, головная боль, слабость и т.д.). На фоне приема внутрь антигистаминных средств и препаратов кальция, местного применения полуспиртовых компрессов описанные изменения исчезли через 2–3 дня. Учитывая быстрый регресс побочных явлений на фоне приема антигистаминных средств, в трактовке данных побочных эффектов предполагается псевдоаллергический генез, возможно, это не реактивные реакции (которые не обусловлены IgE).

Изменений в показателях периферической крови не зафиксировано ни в одном случае.

Таблица 4

Церебральная гемодинамика	I группа		II группа	
	Зарегистрировано	Достигнуто улучшение	Зарегистрировано	Достигнуто улучшение
Артериальный кровоток:				
– дефицит кровотока в вертебробазиллярном бассейне	2	2	1	1
– дефицит кровотока в бассейне сонных артерий	3	3	1	1
Венозный отток из полости черепа:				
– нарушение венозного оттока	5	4	3	3
– внутрочерепная гипертензия	1	1	2	2
– дистония вен	1	1	2	2

Влияние препарата Цереброкурин® на биоэлектрическую активность мозга

При анализе биоэлектрической активности головного мозга отмечены изменения мощностных характеристик основных ритмов ЭЭГ, что выражалось в нарастании амплитуды альфа- и бета-ритма практически у всех обследованных детей. Данные изменения отражают повышение уровня функционального состояния коры головного мозга и, по всей вероятности, определяются изменениями (улучшением) церебральной гемодинамики. Клиническими проявлениями подобных изменений на ЭЭГ является увеличение моторной и психической активности, улучшение концентрации внимания и интеллектуальных функций.

Заключение

Препарат Цереброкурин® у детей с органическими заболеваниями нервной системы приводит к улучшению нейрометаболического и гемодинамического обеспечения головного мозга, что в комплексе с реабилитационными мероприятиями общего плана (методы рефлексотерапии и физиотерапии) способствует медленному регрессу неврологической симптоматики и улучшению нервно-психической деятельности у детей. По своей терапевтической активности препарат Цереброкурин® превосходит аналогичные препараты (гидролизаты мозгового вещества) и является перспективным препаратом в лечении органических заболеваний нервной системы у детей, в том числе с нарушениями нервно-психической деятельности. В меньшей степени препарат оказывает

действие у детей с грубой умственной отсталостью, двойной гемиплегической формой ДЦП тяжелой степени. Наиболее эффективен Цереброкурин® у детей с задержкой психоречевого развития, алалией, афазией, нарушением когнитивных функций, памяти, внимания.

Описанные побочные эффекты при применении препарата Цереброкурин® требуют дальнейшего изучения и, по меньшей мере, осторожности в его применении у детей с осложненным аллергологическим анамнезом.

У детей с бронхиальной астмой, нейродермитом, эозинофилией, нервно-артритическим диатезом Цереброкурин® должен применяться крайне осторожно.

В апробации Цереброкурина® принимали участие:

1. **С.К. Евтушенко** — заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Украины, зав. кафедрой детской и общей неврологии ФПО Донецкого национального медицинского университета, д.м.н., профессор.

2. **О.С. Евтушенко** — директор Донецкого областного детского клинического центра нейрореабилитации детей с органическими заболеваниями нервной системы, к.м.н.

3. **О.А. Дубовцева** — замдиректора Донецкого областного детского клинического центра нейрореабилитации детей с органическими заболеваниями нервной системы по лечебной работе, к.м.н.

4. **Е.В. Лисовский** — зав. отделением Донецкого областного детского клинического центра нейрореабилитации детей с органическими заболеваниями нервной системы.

5. **И.А. Сажнева** — врач функциональной диагнос-

тики Донецкого областного детского клинического центра нейрореабилитации детей с органическими заболеваниями нервной системы.

6. **А.А. Омеляненко** — ассистент кафедры детской и общей неврологии ФПО Донецкого национального медицинского университета.

7. **Л.Я. Алешиникова** — психолог Донецкого областного детского клинического центра нейрореабилитации детей с органическими заболеваниями нервной системы.

Литература

1. Ена Л.М., Кузнецова С.М., Кузнецов В.Н. и др. Материалы экспериментальных и клинических испытаний препарата Цереброкурин®. — К., 1997. — 115 с.

2. Сергиенко А.Н. Применение препарата Цереброкурин® при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки // Новости медицины и фармации. — 2001. — № 12 (97). — С. 8.

3. Евтушенко С.К., Шестова Е.П., Евтушенко О.С. Ранняя клиническая диагностика моторной, психической и речевой задержки у детей в возрасте до 1 года. — Донецк, 1995. — 47 с.

4. Евтушенко С.К., Дубовцева О.А. Диагностика и лечение речевых нарушений у детей с психической и неврологической патологией // Журнал неврологии и психиатрии им. С. Корсакова. — 2001. — № 7. — С. 62-65.

5. Дубовцева О.А. Диагностика та стимуляційна терапія мовних порушень у дітей з церебральним паралічем: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.15 — К., 1999 — 14 с.

6. Євтушенко О.С. Антигени гістосумісності у взаємозв'язку з іншими факторами схильності в патогенезі розвитку дитячого церебрального паралічу: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.15 — К., 1998 — 16 с.

7. Євтушенко С.К., Дубовцева О.О., Омеляненко А.А. Спосіб лікування розладів мови у пацієнтів з органічним ураженням головного мозку: Патент на винахід № 99 010 4 98 від 24.05.2001 р. — Київ. □