



ФГБУ «Научный  
центр здоровья  
детей» РАМН

# Пептидная нейропротекция в нейрофармакологии детского возраста: от коррекции задержек развития до острых нарушений мозгового кровообращения

Д.м.н., проф. В.М. СТУДЕНИКИН, к.м.н. Л.А. ПАК,  
С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА, к.м.н. В.И. ШЕЛКОВСКИЙ, Н.Л. НЕЧАЕВА

*Отечественный препарат Кортексин оказывает нейропротекторное, нейротрофическое, нейрометаболическое, ноотропное, антиоксидантное, иммунорегуляторное, антистрессорное, анксиолитическое действия, обладает способностью к коррекции когнитивных функций. Отсутствие возрастных ограничений и противопоказаний к применению позволяет широко использовать Кортексин в педиатрической практике, в том числе при перинатальных поражениях нервной системы, сопровождающихся задержкой двигательного, психического, эмоционального, речевого развития, а также при острых нарушениях мозгового кровообращения.*

**О**течественный ноотропный препарат Кортексин характеризуется доказанной способностью к цитопротекции на молекулярном уровне, что расширяет перспективы его применения в педиатрии и детской неврологии [1–8]. Немаловажно, что Кортексин – препарат, не имеющий возрастных ограничений к применению. Он может использоваться в лечении детей с первых дней жизни (ранний неонатальный период).

## **Нейропротекторные и другие свойства Кортексина**

Помимо нейропротекторного действия, присущего Кортексину, среди основных фармакологиче-

ских свойств препарата следует выделить другие, не менее важные: нейротрофическое, нейрометаболическое, ноотропное, антиоксидантное, иммунорегуляторное, антистрессорное, анксиолитическое действия, а также способность к коррекции когнитивных функций. Все перечисленные свойства являются ценным и далеко не лишним дополнением к нейропротекции. Они обеспечиваются многокомпонентным составом препарата, в котором, кроме полипептидной составляющей, присутствуют аминокислоты (глицин, аспарагиновая кислота, треонин, серин, глутаминовая кислота, пролин, аланин, валин, изолейцин, ти-

розин, фенилаланин, гистидин, лизин, аргинин и др.), витамины (тиамин, рибофлавин, ниацин, ретинол, альфа-токоферол) и минеральные вещества (Cu, Fe, Ca, Mg, K, Na, S, P, Zn, Mb, Co, Mn, Se, Al, Li) [4, 7].

С тех пор как была сформулирована концепция нейропротекции, в современной нейрофармакологии не прекращается поиск эффективных средств указанного действия [9, 10]. На протяжении ряда лет мы неоднократно отмечали расширение числа показаний к применению Кортексина в неврологии и нейропедиатрии [3–8]. В связи с этим следует подчеркнуть, что Кортексин находит все более широкое применение в неврологии при различных нозологических формах патологии, в частности в лечении эпилепсии. Имеющийся опыт и основные представления о месте Кортексина в эпилептологии мы суммировали и представили в одной из недавних публикаций [11]. Ниже рассмотрим такие, на первый взгляд, различные нейропедиатрические области применения Кортексина, как нарушения развития и острые нарушения мозгового кровообращения у детей.



### Применение Кортиксина для коррекции нарушений развития при ППНС

В основе нарушений психического, моторного, эмоционального и речевого развития у детей лежит преимущественно перинатально приобретенная патология нервной системы [12, 13].

Перинатальное поражение нервной системы (ППНС) – частое показание к назначению Кортиксина [2–8]. Примечательно, что этот пептидный биорегулятор оказывает положительное действие практически при всех синдромах ППНС в остром и восстановительном периодах [12, 13]. Т.М. Клименко и А.Н. Закревский (2009) подчеркивают роль Кортиксина в комплексной терапии детей с церебральной ишемией [14]. Г.В. Яцык и соавт. (2008) представили опыт применения этого нейропептидного биорегулятора в лечении детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС [15]. В доступной литературе есть данные, свидетельствующие об успешном использовании Кортиксина в ноотропной и нейропротекторной терапии новорожденных с натальной цервикальной травмой (шейно-спондилогенные поражения).

Среди исходов ППНС, сопровождающихся задержкой развития, целесообразно выделять ранние (к 12-месячному возрасту) и отдаленные (после 24–36-месячного возраста). Исходы ППНС могут варьировать в широких пределах: от полного выздоровления до летального (последний встречается редко). Такие исходы ППНС, как детский церебральный паралич (ДЦП), эпилепсия и гидроцефалия, нередко и являются нозологическими формами, заслуживающими отдельного внимания в плане протокольного лечения в соответствии с постулатами современной доказательной медицины. Однако в повседневной практике детских неврологов и педиатров чаще встречается пациент, у которого вследствие ППНС отмечается задержка двигательного, психического (или психомоторного), а также эмоционального

и/или речевого развития [16]. При этих нарушениях роль Кортиксина в коррекции неврологического дефицита является общепризнанной.

Даже при отсутствии стойкой инвалидизации у этих детей могут отмечаться «специфические расстройства развития двигательных функций» (F82), «общие расстройства развития (интеллектуально-го)» (F84), «специфические расстройства развития речи» (F80), «специфические расстройства навыков чтения» (F81.0), «специфические расстройства навыков счета» (F81.2), «другие расстройства развития школьных навыков» (F81.8), «нарушения активности и внимания» (F90.0) и ряд других патологических состояний психоневрологической сферы (вся терминология представлена в соответствии с действующей в настоящее время Международной классификацией болезней 10-го пересмотра).

Именно отклонения в двигательном и психическом (а также эмоциональном) развитии, отмеченные в первые месяцы жизни, должны ориентировать детских врачей на скорейшее оказание таким пациентам медицинской помощи в полном объеме и достижение максимально возможного результата. Раннее начало лечения и реабилитации позволяет добиться прогностически более благоприятных исходов ППНС и приобретенных позднее поражений центральной нервной системы. Именно это обстоятельство нередко позволяет избежать инвалидизации и добиться более высокого качества жизни у детей с ППНС.

Задержка психомоторного и речевого развития у детей является прямым показанием к назначению Кортиксина. При коррекции подобных нарушений одного или двух курсов лечения Кортиксином (или другими препаратами) обычно оказывается недостаточно. В связи с этим необходимо предусмотреть динамическое наблюдение пациентов, а также привлечение логопедов (дефектологов) для поэтапного формирования устной

речи. При этом широко используются имитационные и игровые приемы дефектопедагогики; последние характеризуются сочетанием дыхательной гимнастики, движения и проговаривания отдельных слогов, звуков, слов, фраз и т.д., а также формированием звукопроизношения и др.

В зависимости от степени выраженности нарушения речевого развития (от задержки до общего недоразвития) может страдать формирование различных компонентов вербальной системы (от полного отсутствия речевых средств общения до развернутой речи с отдельными элементами лексико-грамматического и фонетического недоразвития). Сочетание медикаментозного лечения с логопедическими приемами и педагогической коррекцией является примером комплексного подхода, который может применяться в структуре реабилитационных мероприятий.

Применение препарата Кортиксин позволяет эффективно элиминировать неврологический дефицит, препятствующий физиологическому и гармоничному развитию высших психических функций у детей. Задержка психомоторного и/или речевого развития при отсутствии проведения профессионально адекватных терапевтических и реабилитационных мероприятий в перспективе может привести к снижению интеллектуального потенциала нации [16–18]. Кортиксин – один из наиболее часто назначаемых препаратов ноотропного действия, используемых в лечебной деятельности сотрудников отделения патологии детей раннего возраста (зав. отделением – д.м.н., проф. Ю.С. Акоев, ФГБУ «НЦЗД» РАМН).

Хотя принято считать, что при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у пациентов не отмечается задержки интеллектуального развития, у них в подавляющем большинстве случаев присутствуют признаки нарушения способности к обучению и многочисленные расстройства развития школьных навыков [19]. В этой связи следует

*неднм*



упомянуть публикации Л.С. Чутко и других исследователей из Санкт-Петербурга, посвященные применению Кортексина в коррекции поведения и нарушений развития при СДВГ [20].

Особое внимание следует уделить задержке психомоторного развития у детей с различными видами пищевой непереносимости, рассматриваемой с позиций соматоневрологии [21, 22]. В исследовании С.Ш. Турсунхужаевой (2010–2012), наблюдавшей 126 детей раннего возраста, страдающих целиакией, лактазной недостаточностью, галактоземией I типа или непереносимостью белка коровьего молока в сочетании с патологией ЦНС, препарат Кортексин в стандартной дозировке (0,5 мг/кг) курсами по 5–10

сутками инсульта и транзиторные нарушения мозгового кровообращения. Косвенное отношение к ОНМК имеет также мигрень.

Среди новорожденных инсульты встречаются с частотой 1 случай на 4000 своевременных деторождений (что сопоставимо с показателями возрастной категории 50–55 лет), а в возрасте от 1 месяца до 18 лет средняя заболеваемость инсультами составляет порядка 7,8 случая на 100 тысяч населения [26].

Следует отметить, что до введения обновленной классификации ППНС (1998) в предшествующей классификации Ю.А. Якунина и соавт. (1976) гипоксические и/или гипоксически-травматические поражения нервной системы (аналоги современного термина «церебральная ишемия») именовались «нарушениями мозгового кровообращения» [13]. ОНМК и мигрень также свойственны некоторым видам пищевой непереносимости, в частности целиакии [22]. Так, М. Doğan и соавт. (2010) описали инсульты (включая тромбоз венозного синуса) у детей с непереносимостью глютена [23, 24]. Мигрень является одним из типичных экстраинтестинальных проявлений целиакии у пациентов различного возраста [25].

#### Инсульты

Существует ряд отличий детских (педиатрических) инсультов от аналогичной патологии у больных старше 18 лет. В частности, у детей встречаются фетальные, перинатальные и неонатальные инсульты.

В отличие от совершеннолетних индивидов, у которых основной причиной инсульта является преимущественно атеросклероз, факторы риска развития инсульта в детском возрасте многочисленны и разнообразны: родовая травма, патология сердечно-сосудистой системы (врожденные пороки сердца, инфекционный эндокардит и т.д.), инфекции (ветряная оспа, грипп и др.), врожденные и приобретенные протромботические/коагуляционные нарушения (недостаточность белка С,

белка S, антитромбина III, плазминогена; наличие в крови антител к кардиолипину, волчаночного антикоагулянта, гомоцистеина, антифосфолипидных антител; мутации гена протромбина 20210A, фактора V, метилентетрагидрофолатредуктазы и др.), аномалии развития церебральных сосудов и артериовенозные мальформации, болезнь моя-моя, некоторые виды митохондриальной патологии (синдром MELAS – митохондриальная миопатия/энцефалопатия/лактатацидоз/инсультоподобные эпизоды и др.), гематологические заболевания (гемофилия, болезнь Верльгофа, серповидно-клеточная анемия, тяжелая железодефицитная анемия), антифосфолипидный синдром, гомоцистинурия, болезнь Фабри (дефицит альфа-G<sub>4</sub>-галактозидазы, наследственный дистонический липидоз), сахарный диабет I типа и др. [26, 27].

Хотя подходы к нейропротекции при педиатрических инсультах весьма разнообразны (краниальная гипотермия, антиэпилептические препараты и т.д.), в ее основе лежит применение фармакологических препаратов, обладающих доказанным нейропротекторным эффектом. В России основным препаратом нейропротекторного действия в настоящее время является Кортексин.

И.М. Шетова (2012) указывает на высокую органоспецифичность препарата Кортексин на основании регистрации лучших показателей восстановления церебральных функций у пациентов с корковой и подкорковой локализацией очага в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе [28]. По данным двойного слепого проспективного плацебоконтролируемого исследования, раннее начало применения Кортексина (в течение первых 6 часов от развития инсульта), назначаемого этим больным в дозе 20 мг/сут (по 10 мг внутримышечно утром и днем), сопровождалось достоверно лучшим восстановлением неврологических функций (купирование очаговых и общемозговых симптомов) [28].

Перинатальное поражение нервной системы — частое показание к назначению Кортексина.

Примечательно, что этот пептидный биорегулятор оказывает положительное действие практически при всех синдромах ППНС в остром и восстановительном периодах.

введений получили 78 (62%) детей. При этом положительный результат лечения достигнут во всех случаях, что подтверждает целесообразность применения пептидного биорегулятора при указанных видах метаболической патологии.

Таким образом, пептидный цитопротектор Кортексин прочно занял заслуженное место среди фармакологических средств, используемых в лечении и нейро-реабилитации детей с задержкой моторного, психического, психомоторного и/или речевого развития [17, 18].

#### Кортексин при ОНМК

К острым нарушениям мозгового кровообращения (ОНМК) отно-



М.М. Герасимова (2003) положительно оценивает влияние Кортексина на иммунологические показатели (в частности, на фактор некроза опухоли альфа) в остром периоде ишемического инсульта [29].

Мы располагаем собственным опытом эффективного применения Кортексина в комплексном лечении синдрома MELAS у репрезентативного контингента больных в отделении психоневрологии и психосоматической патологии (зав. отделением – д.м.н., проф. Л.М. Кузенкова, НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН).

В свою очередь, Б.Г. Гафуров и Ш.Б. Гафуров (2010) описывают опыт применения Кортексина в комплексном лечении постинсультной эпилепсии (положительное влияние на состояние биоэлектрической активности головного мозга) [30].

#### Транзиторные ишемические атаки

Эти внезапные и относительно кратковременные (в пределах 24 часов) дисциркуляторные расстройства в головном мозге, как и инсульты, проявляются очаговыми и/или общемозговыми симптомами, встречаются в детском возрасте, хотя достоверных сведений об их распространенности у детей в доступной литературе не представлено (у взрослых старше 50 лет – 15–35%). Транзиторные ишемические атаки являются предикторами мозгового инсульта [31]. Этиология транзиторных ишемических атак у пациентов различного возраста (детей и подростков) обусловлена разнообразными факторами: артериальная гипертензия, антифосфолипидный синдром, аутоиммунные и системные заболевания, ожирение, ишемическая болезнь сердца, гиподинамия, шейный остеохондроз, мигрень, инфекционные заболевания, черепно-мозговая травма, острые и хронические интоксикации, метаболические нарушения, сахарный диабет и др. [31]. Реже к развитию транзиторных ишемических атак у детей приводят наследственные нарушения коагуляции, болезнь моя-моя, син-

дром CADASIL – церебральная (С) аутосомно-доминантная (AD) артериопатия (А) с субкортикальными инфарктами (SI) и лейкоэнцефалопатией (L) и др. [32–34].

Подходы к лечению транзиторных ишемических нарушений мозгового кровообращения принципиально не отличаются от терапевтической стратегии при ишемических инсультах. В связи с этим нейропротективный эффект препарата Кортексин лежит в основе лечения, показанного пациентам с указанным видом невроvascularной патологии. П.Р. Камчатнов и соавт. (2011) рассматривают Кортексин в качестве эффективного нейропротективного и нейротрофического препарата, применение которого показано в комплексном лечении пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения [35].

Транзиторные ишемические атаки, как и мозговые инфаркты, характеризуются этиопатогенетической гетерогенностью и потенциальной возможностью возникновения инсульта. Как указывают Т.В. Мироненко и соавт. (2008), для профилактики трансформации транзиторных ишемических атак в инфаркт мозга необходимо длительное применение нейро- и ангиопротекторов [31]. В качестве препарата, обеспечивающего описываемое двунаправленное действие, в течение ряда лет в невропедиатрии широко применяется Кортексин.

Отсутствие возрастных ограничений и противопоказаний к применению – одна из основных причин широкого использования препарата Кортексин при инсультах и других ОНМК.

#### Мигрень

Этот вид первичной цефалгии, являющийся невроvascularным заболеванием с генетически детерминированным снижением порога чувствительности к действию определенных триггер-факторов, отличается от других разновидностей головной боли тем, что в его генезе участвуют сосудистый, нервный и эндокринно-гуморальный механизмы.

Прослеживается ряд общих патогенетических механизмов мигрени с таковыми ОНМК. Известно, что наличие у пациента мигрени сопровождается повышением риска развития ишемического инсульта более чем в два раза (в среднем в 2,3 раза), а при наличии зрительной ауры – в 2,5–2,9 раза [26]. Не случайно К.Ф. Иззати-заде и соавт. (2006) объявили мигрень «еще одной мишенью для лечения Кортексином» [36].

Опыт применения Кортексина в превентивном лечении мигрени у детей неоднократно был представлен нами в медицинской периодике [37–39]. В работе Л.А. Пак (2006) препарат Кортексин применялся в терапии мигрени у 32 детей [40, 41]. Положительный результат лечения (уменьшение частоты и снижение интенсивности цефалгического синдрома) был отмечен в 87,5% случаев [40]. Примечательно, что при этом у наблюдаемых детей при выполнении спектрально-динамического анализа вариабельности ритма сердца при помощи АПК «Телекард» отмечались положительные изменения со стороны низкочастотных колебаний с активностью симпатических влияний ( $LF/E_{\text{СУММ}}$ ), высокочастотных колебаний с эфферентной активностью блуждающих нервов ( $HF/E_{\text{СУММ}}$ ), нейрогенных колебаний ритма сердца ( $VLF/E_{\text{СУММ}}$ ), а также повышение индекса мгновенного состояния (IMS) [41].

#### Заключение

Кортексин – инновационный препарат, субстанция и лекарственные формы которого защищены патентами Российской Федерации. Нейропротекция – это не только совокупность нейрофизиологических и нейрохимических реакций, но и одно из актуальнейших направлений в современной нейрофармакологии. Применение отечественного препарата Кортексин позволяет в полной мере рассчитывать на реализацию этого нейрофизиологического феномена в различных клинических ситуациях [42, 43]. ◊