



¹ ГЛПУ ТО
«Областная
клиническая больница
№ 2», Тюмень

² ГБОУ ВПО
«Тюменская
государственная
медицинская
академия» Минздрава
России, Тюмень

³ МБУЗ
«Нефтеюганская
городская больница
им. В.И. Яцкив»,
Нефтеюганск

Различные фармакотерапевтические подходы к терапии гиперкинетического синдрома у детей

М.И. Колчанова¹, Е.В. Левитина², О.Р. Ноговицина³

Адрес для переписки: Елена Владиславовна Левитина, 401261@mail.ru

Проведено исследование эффективности применения отечественного препарата пептидной структуры Кортексина у 63 детей с гиперкинетическим синдромом в возрасте от 5 до 14 лет. У 23 пациентов с локальными тиками Кортексин добавляли к базисной терапии препаратом аминифенилмасляной кислоты (Фенибут). У 40 детей с распространенными тиками к стандартной терапии тиапридом (Тиапридал) добавляли только Кортексин или Кортексин и кальция гопантенат (Пантогам). На основании данных нейропсихологического тестирования и нейрофизиологического исследования выявлено, что на фоне стандартной антиэпилептической терапии применение Кортексина снижает частоту тиков, улучшает крупную и мелкую моторику, функции внимания, слухоречевой памяти, снижает уровень тревожности, уменьшает медленноволновую активность дельта- и бета-2-диапазона в лобной области, увеличивает альфа-ритм в затылочных отведениях, уменьшает латентность пика P300 ($p < 0,01$). Кортексин оказал более выраженное влияние по сравнению с Пантогамом на функцию внимания.

Ключевые слова: гиперкинезы, дети, нейропептиды, Кортексин, аминифенилмасляная кислота, тиаприд, гопантенат

Актуальность проблемы лечения гиперкинезов в педиатрической практике обусловлена широким распространением гиперкинетического синдрома среди детского насе-

нейролептиков при этом заболевании часто вызывает осложнения экстрапирамидного и гипоталамического характера. Несмотря на достаточный объем существующей терапии, представляется необходимой дальнейшая разработка методов коррекции коморбидных и когнитивных расстройств. Своевременная диагностика когнитивных нарушений и адекватная медико-психологическая помощь позволяют значительно снизить степень психоэмоционального дискомфорта, повысить социальные возможности ребенка в плане обучения и психологического контакта [1, 2].

В связи с этим целью исследования явилось изучение клинико-нейропсихологической и нейрофизиологической эффективности препарата Кортексин в комплексном лечении гиперкинетического синдрома у детей. Кортексин представляет собой комплекс полипептидов, выделяемых из коры головного мозга телят не старше 12-месячного возраста. Механизм действия Кортексина связан с его метаболической активностью: препарат регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает



ГАМК-ергическое влияние [3]. Кортексин характеризуется тканеспецифическим действием на кору мозга, способностью снижать токсичность нейротропных веществ и восстанавливать биоэлектрическую активность мозга, а также антиоксидантной активностью [4]. По данным Л.С. Чутко и соавт. [5], применение Кортексина у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью приводило к снижению невнимательности без выраженного влияния на гиперактивность и импульсивность. Улучшение зрительной памяти и внимания у больных с дисциркуляторной энцефалопатией было выявлено в исследованиях О.С. Левина, М.М. Саговой [6]. Энергосберегающее действие Кортексина проявляется в снижении энергетических затрат мозга при выполнении заданий, связанных с активацией когнитивных процессов [7].

Пациенты и методы

Было обследовано 23 ребенка с локальными тиками (ЛТ) в возрасте от 5 до 13 лет и 40 детей с распространенными тиками (РТ) от 7 до 14 лет. У детей с ЛТ проводилась базисная терапия фенильным производным гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) Фенибутом (первая подгруппа группы детей с ЛТ), с РТ – нейролептическим препаратом Тиапридал (тиаприд) (первая подгруппа группы детей с РТ). На 14-й день от начала ба-

зисной терапии дополнительно назначался Кортексин в течение 10 дней (вторая подгруппа группы детей с ЛТ и группы детей с РТ). У детей с массой тела до 20 кг препарат применяли в дозе 0,5 мг/кг, с массой тела более 20 кг – в дозе 10 мг внутримышечно один раз в сутки ежедневно. 20 пациентам с РТ после Кортексина назначался кальция гопантенат (Пантогам) в дозе 500–750 мг в сутки в течение месяца (третья подгруппа). Оценку эффективности проводили через 4 недели от начала терапии у детей с локальными и через 8 недель – с распространенными тиками. Оценка эффективности лечения основывалась на изменении частоты тиковых гиперкинезов, показателей функции внимания, памяти, качества и времени выполнения проб на мелкую моторику, уменьшении тревожности. Контрольную группу составили 20 детей с ЛТ, получавших только Фенибут, и 20 детей с РТ, получавших только Тиапридал. Группы были идентичны по полу, возрасту, частоте тиковых гиперкинезов, что дает основание для проведения сравнительного анализа и обеспечивает достоверность конечных результатов. Из исследования исключались дети с наличием в анамнезе черепно-мозговых травм, нейроинфекций, психических и хронических соматических заболеваний. На фоне лечения побочных эффектов не отмечено.

Комплексное обследование в динамике лечения детей с тиковыми гиперкинезами включало неврологический осмотр по общепринятой схеме [8], исследование «мягкой» неврологической симптоматики по методике М.В. Denckla [9], нейропсихологическое обследование по методу А.Р. Лурия [10] в модификации для детского возраста [11, 12], исследование эмоциональной сферы при помощи второго субтеста Люшера, исследование сферы внимания у детей школьного возраста с помощью корректурной пробы Бурдона – Анфимова, у детей 5–6 лет – по методике «Найди и вычеркни» [13]. Нейрофизиологическое обследование включало электроэнцефалографическое исследование

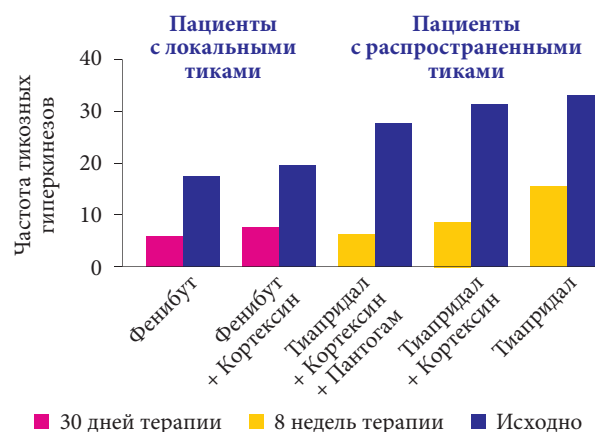


Рис. 1. Изменение частоты тиков на фоне лечения

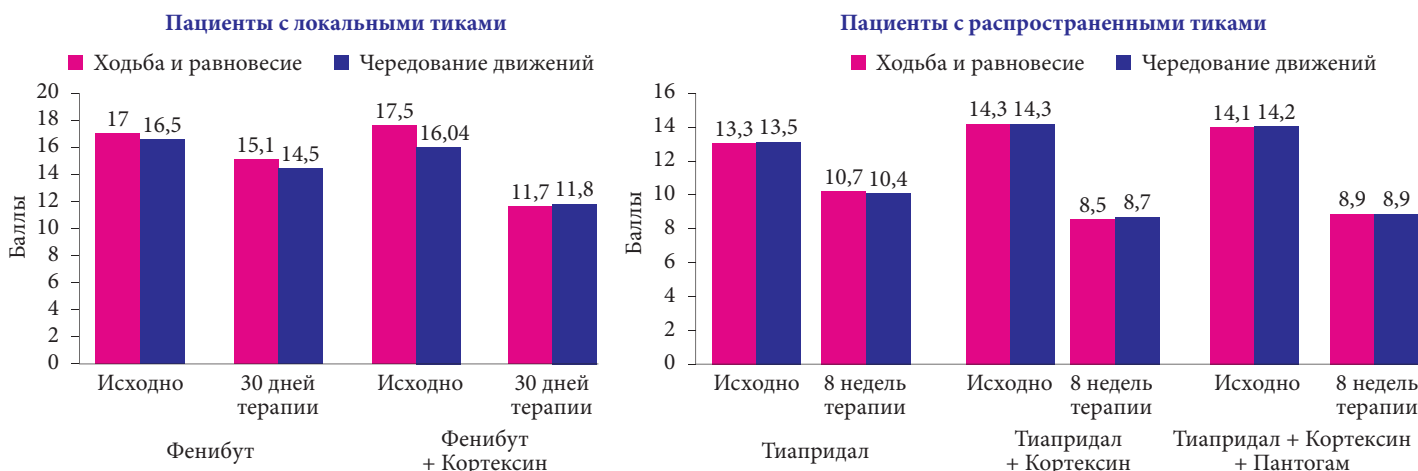


Рис. 2. Динамика балльных оценок по результатам исследования координаторной сферы и «мягкой» неврологической симптоматики по методике М.В. Denckla на фоне лечения у детей с тиками



Таблица 1. Результаты исследования внимания по методике Бурдона – Анфимова на фоне лечения распространенных тиков у детей

Функции внимания	Тиапридал		Тиапридал + Кортексин		Тиапридал + Кортексин + Пантогам	
	Исходно	Через 8 нед. терапии	Исходно	Через 8 нед. терапии	Исходно	Через 8 нед. терапии
Коэффициент концентрации внимания	24,7 ± 2,9	58 ± 8,4*	29 ± 7,1	99,1 ± 16,9*	30 ± 31	67,3 ± 5,5*
Коэффициент точности выполнения	0,94 ± 0,05	0,96 ± 0,01*	0,94 ± 0,01	0,97 ± 0,01*	0,94 ± 0,03	0,97 ± 0,01*
Показатель производительности	483,9 ± 36,8	491,4 ± 48,5	474,7 ± 61,7	576,7 ± 64,2*	448 ± 17,5	547,2 ± 35,7*
Процент ошибок	58,2 ± 5,6	26,8 ± 6,1*	50,1 ± 8,39	19,2 ± 3,4*	43,2 ± 4,8	23,3 ± 2,4*
Темп выполнения	104 ± 8,9	101,4 ± 41,7	105,4 ± 11,6	122,1 ± 10,1*	95,5 ± 3,4	110,8 ± 6,5

* p < 0,05.

Таблица 2. Динамика слухоречевой памяти на фоне лечения по результатам нейropsихологического тестирования детей с распространенными тиками

Вид нарушения функции	Частота признака (абс./отн.)					
	Тиапридал (n = 20)		Тиапридал + Кортексин (n = 20)		Тиапридал + Кортексин + Пантогам (n = 20)	
	Исходно	Через 8 нед. терапии	Исходно	Через 8 нед. терапии	Исходно	Через 8 нед. терапии
Замедленность запоминания	13 (65%)	12 (60%)	12 (60%)	8 (40%)	13 (65%)	9 (45%)
Тормозимость следов	11 (55%)	4 (20%)	11 (55%)	1 (5%)	11 (55%)	2 (10%)
Нарушение порядка элементов	4 (20%)	1 (5%)	4 (20%)	0 (0%)	5 (25%)	1 (5%)
Сужение объема памяти	6 (30%)	2 (10%)	7 (35%)	1 (5%)	7 (35%)	1 (5%)
Тормозимость следов (нарушение воспроизведения после интерференции)	12 (60%)	8 (40%)	12 (60%)	6 (30%)	13 (65%)	8 (40%)

с визуальным анализом и компьютерной обработкой данных с определением абсолютных показателей спектральной мощности ритмов головного мозга, а также когнитивных вызванных потенциалов (Р300) на 21-канальном электроэнцефалографе «Энцефалан-131-03» фирмы «Медиком МТД».

Результаты исследования

На фоне лечения во всех подгруппах выявлено достоверное уменьшение частоты тиковых гиперкинезов (p < 0,001) (рис. 1). Но при этом в группе детей с РТ более значительная регрессия частоты тиков отмечалась во второй и третьей подгруппах, то есть у пациентов, получавших помимо тиаприда Кортексин или Кортексин и кальция гопантенат (p < 0,05).

При сравнительном исследовании координаторной сферы и «мягкой» неврологической симптоматики по методике М.В. Denckla отмечено достоверное улучшение балльных оценок за качество выполнения проб двух типов заданий, улучшилась крупная и мелкая

моторика, уменьшилась гиперметрия, дизритмия, количество зеркальных движений, синкинезий (рис. 2). У детей с локальными тиками в подгруппе, получавшей Фенибут и Кортексин, к 30-му дню лечения задания в динамике выполнялись с меньшим количеством ошибок. При оценке времени выполнения проб на 20 последовательных движений в правых и левых конечностях в этой подгруппе наблюдалось достоверное улучшение времени выполнения во всех 12 заданиях, причем в 7 заданиях эти изменения были достоверно лучше (p < 0,05). В контрольной подгруппе (приема Фенибута) время выполнения улучшилось только в 5 заданиях. У детей с распространенными тиками сумма баллов за выполнение заданий на крупные локомоции, чередование движений конечностей статистически достоверно уменьшилась во всех трех подгруппах, но при этом во второй (Тиапридал + Кортексин) и третьей (Тиапридал + Кортексин + Пантогам) результат выполнения проб был

статистически достоверно лучше (p < 0,05). При внутригрупповой оценке времени выполнения проб на 20 последовательных движений в правых и левых конечностях через 8 недель в контрольной подгруппе (приема Тиапридала) наблюдалось достоверное улучшение времени выполнения в 6, во 2-й подгруппе – в 11, в 3-й подгруппе – в 10 из 12 заданий. При исследовании функции внимания выявлено повышение точности выполняемого задания, уменьшение процента ошибок и увеличение скорости выполняемого задания, в основном в подгруппах, получавших дополнительно Кортексин и Пантогам (табл. 1). Это обусловлено повышением психической устойчивости к нагрузке и возрастанием целенаправленной деятельности. Выявлено, что более выраженное положительное влияние (p < 0,05) на функции внимания оказало включение в состав терапии Кортексина в сравнении с Пантогамом (процент ошибок при выполнении задания уменьшился, но темп вы-



полнения повысился незначительно). В контрольной подгруппе (приема Тиапридала) также выявлено улучшение точности выполнения задания, однако монотерапия тиапридом не привела к улучшению концентрации внимания, а темп выполнения не изменился или даже снизился.

При анализе показателей слухоречевой памяти у детей с ЛТ выявлено заметное улучшение при запоминании трех групп слов в обеих подгруппах (рис. 3), но более значимые изменения отмечены во второй подгруппе (замедленность запоминания уменьшилась в 1,5 раза, расширился объем памяти, в 2,5 раза улучшилось воспроизведение слов после интерференции). У детей с РТ комбинационное лечение (табл. 2) также оказало выраженное положительное влияние во второй и третьей подгруппах (замедленность запоминания уменьшилась в 1,5 раза, объем памяти расширился в 7 раз, в 2 раза улучшилось воспроизведение слов после интерференции). Динамическое исследование зрительной памяти на фоне лечения существенных изменений не выявило.

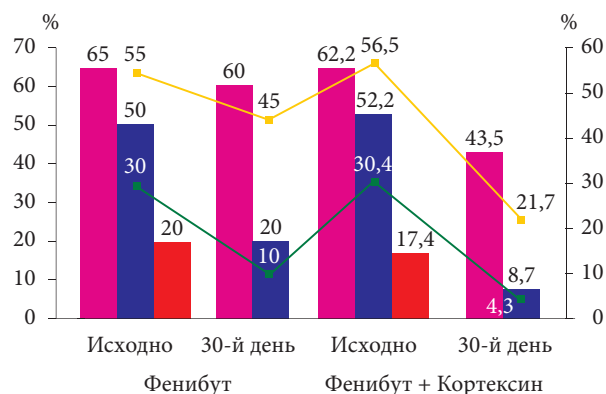
При оценке психоэмоционального статуса с помощью теста Люшера отмечалось уменьшение тревожности во всех исследуемых подгруппах, но при этом как при ЛТ, так и при РТ ее уровень статистически значимо ($p < 0,05$) регрессировал у детей, получавших дополнительно Кортексин. Тенденция к уменьшению сочетания источников стресса с патологической компенсацией также была больше выражена в подгруппах, получавших Кортексин, но статистически достоверной разницы не выявлено. Значимых изменений вегетативного коэффициента на фоне лечения не выявлено.

По данным визуального анализа электроэнцефалограмм, у детей с ЛТ частота выявления дезорганизации биоэлектрической активности головного мозга после лечения составила в первой подгруппе 36,4%, во второй – 30% (до лечения 66,7%). Недостаточная стабильность альфа-ритма (90,8% до ле-

чения) выявлена в 72,7% и 50% случаев соответственно. Средний вольтаж альфа-ритма (до лечения – $83,03 \pm 15,2$) составил соответственно $77 \pm 18,4\%$ и $69 \pm 18,5\%$. В подгруппе пациентов, получавших только Фенибут, отмечалось достоверное увеличение количества электроэнцефалограмм с гиперсинхронизацией (72,7% и 30%; $p = 0,031$). В то же время число пациентов с показателями бета-активности высокой амплитуды (> 25 мкВ) в этой подгруппе было меньше (36,4% и 50%). У больных с РТ увеличение количества электроэнцефалограмм с дезорганизацией биоэлектрической активности головного мозга до 50% отмечалось только в подгруппе детей, получавших тиаприд (до лечения – 32,6%), тогда как во второй и третьей подгруппах число таких электроэнцефалограмм уменьшилось (16,7% и 23,5% соответственно). Недостаточная стабильность и средний вольтаж в трех подгруппах практически остались без изменения. При этом если во второй и третьей подгруппах гиперсинхронизация уменьшилась до 44,4% и 47,1% (до лечения – 52,2%), то в подгруппе контроля увеличилась до 83,3% ($p = 0,057$). Бета-активность высокой амплитуды осталась без изменений в первой подгруппе (58,7% до лечения), уменьшилась до 50% во второй и до 41,2% в третьей подгруппе.

Анализ данных спектра мощности у детей с РТ после проведенного лечения выявил статистически достоверное снижение активности бета-2-ритма в трех подгруппах детей. Но при этом у детей, получавших только тиаприд, отмечалась тенденция к нарастанию синхронизации альфа-ритма – возрастание активности альфа-ритма в лобной области ($p > 0,01$). Во второй и третьей подгруппах выявлено более выраженное снижение дельта-активности в лобной области ($p < 0,05$), альфа-ритма ($p < 0,05$); нарастание спектра мощности альфа-ритма в затылочной области, более выраженное во второй подгруппе ($p < 0,05$). Достоверных изменений тета-, бета-1-ритмов не выявлено.

Динамика слухоречевой памяти на фоне лечения у детей с локальными тиками



■ Замедленность запоминания ■ Тормозимость следов ■ Нарушение порядка элементов
■ Сужение объема памяти ■ Тормозимость следов после интерференции

Динамика слухоречевой памяти на фоне лечения у детей с распространенными тиками

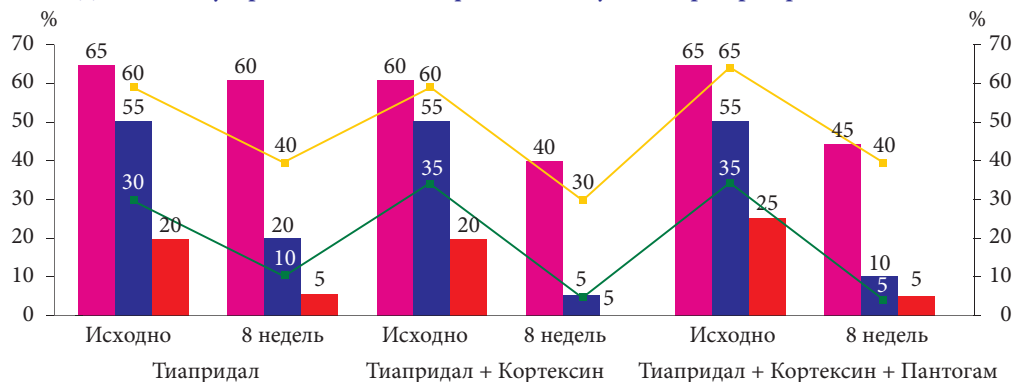


Рис. 3. Динамика слухоречевой памяти на фоне лечения у детей с локальными и распространенными тиками

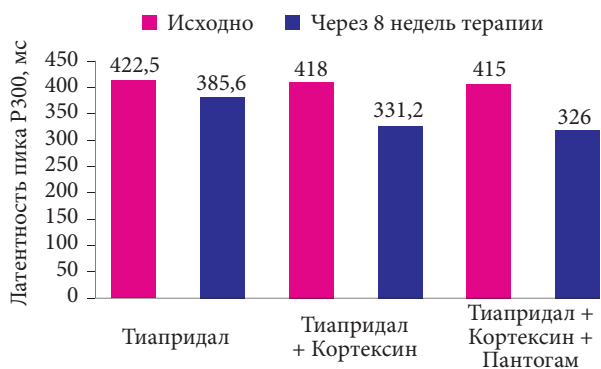


Рис. 4. Изменение латентности P300 на фоне лечения тикозных гиперкинезов

При исследовании динамики когнитивных вызванных потенциалов (P300) через 8 недель от начала лечения было выявлено статистически достоверное улучшение показателей латентного периода пика P300 в подгруппах, получавших дополнительно Кортиксин и Пантогам (рис. 4). Достоверно значимых изменений амплитуды вызванного ответа не получено.

Выводы

Применение Кортиксина является патогенетическим лечением ког-

нитивных нарушений у больных с гиперкинетическим синдромом. На фоне общепринятой антиэпилептической терапии препарат улучшает познавательные, двигательные функции, уменьшает тревожность, что подтверждается не только при нейропсихологическом тестировании, но и при проведении нейрофизиологического исследования. При этом по некоторым показателям применение Кортиксина оказывало более выраженный положительный эффект по сравнению с Пантогамом. *

Литература

1. Зыков В.П. Диагностика и лечение тиков и синдрома Туретта у детей // РМЖ. 2006. Т. 14. № 4. С. 333–336.
2. Чутко Л.С. Современные подходы к диагностике и лечению тикозных гиперкинезов: учебно-методическое пособие. СПб., 2006. 42 с.
3. Чутко Л.С., Пальчик А.Б. Кортиксин в лечении СДВГ // Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (причины, диагностика, лечение). СПб., 2012. С. 112–121.
4. Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н. Кортиксин и регуляция функций головного мозга. СПб., 2003. С. 34–42.
5. Чутко Л.С., Пальчик А.Б., Кропотов Ю.Д. Синдром нарушения внимания с гиперактивностью. СПб.: Изд. дом МАПО, 2004. 112 с.
6. Левин О.С., Сагова М.М. Влияние кортиксина на нейропсихологические и двигательные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Terra medica nova. 2004. № 1 (приложение). С. 15–19.
7. Танашиян М.М., Бархатов Д.Ю., Глотова Н.А. и др. Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2011. Т. 3. С. 181–187.
8. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. 3-е изд. СПб.: Политехника, 2000.
9. Denckla M.B. Revised Neurological Examination for Subtle Signs (1985) // Psychopharmacol. Bull. 1985. Vol. 21. № 4. P. 773–800.
10. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: МГУ, 1973. 374 с.
11. Симерницкая Э.Г., Скворцов И.А., Московичюте Л.И. и др. Методика адаптированного нейропсихологического исследования для детских невропатологов. М., 1988.
12. Скворцов И.А., Адашинская Г.А., Нефедова И.В. Модифицированная методика нейропсихологической диагностики и коррекции при нарушениях развития высших психических функций у детей. Учебно-методическое пособие. М.: Тривола, 2000. 50 с.
13. Немов Р.С. Психология. В 3-х книгах. Кн. 3. Психодиагностика. 4-е изд. М.: Владос, 2001. 640 с.

Different strategies of drug therapy in children with hyperkinetic syndrome

M.I. Kolchanova¹, Ye.V. Levitina², O.R. Nogovitsyna³

¹ State Prevention and Treatment Facility of the Tyumen Region 'Regional Clinical Hospital No. 2', Tyumen

² State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Tyumen State Medical Academy' of the Ministry of Health of Russia, Tyumen

³ Municipal Budgetary Healthcare Institution 'Nefteyugansk Yatskiv City Hospital', Nefteyugansk

Contact person: Yelena Vladislavovna Levitina, 401261@mail.ru

Efficacy of home-produced peptide agent Cortexin was studied in 63 children (age 5-14 years old) with hyperkinetic movements. In 23 patients with local tics Cortexin was added to basic treatment with aminophenylbutyrate (Phenybut). In 40 patients with generalized tics, Cortexin or Cortexin + gopantenic acid (Pantogam) combination was added to tiapride (Tiapridal). The results of neuropsychological tests demonstrated that Cortexin as add-on therapy to standard anti-tic medications reduced tic frequency, improved fine and gross motor skills, attention, audio-verbal memory, decreased anxiety, frontal delta and beta2 slow wave activity, activated occipital alpha-rhythm, and decreased peak P300 latency ($p < 0.01$). In comparison to Pantogam, Cortexin was more effective in improving attention.

Key words: hyperkinesis, children, neuropeptides, Cortexin, aminophenylbutyrate, tiapride, gopantenic acid