

Реализация онкопрограммы более вероятна в условиях приобретенного иммунодефицита.

В диагностике ЗШМ у женщин репродуктивного возраста ведущая роль принадлежит кольпоскопическим данным, подтвержденным морфологическим исследованием.

Дисплазия 2-3 степени у ВИЧ-позитивных женщин в сочетании с ВПЧ более 10^4 копий и растущей вирусной нагрузкой может явиться показанием к назначению ВААРТ-терапии, которая наряду с лечением иммунодефицита будет профилактикой РШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев Ф.Л. Вопросы вирусологии. — 1997. — №6. — С. 248-251.
2. Кольпо- и гистероскопия в практике акушера-гинеколога. Учебное пособие / Е.С. Сverdлова, М.Н. Чертовских // Под ред. проф. С.И. Кулинич. — Иркутск, 2009. — 111 с.
3. Кондриков Н.И. Патология матки. — М.: Практическая медицина, 2008. — 334 с.
4. Минкина Г.Н. Мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Патология шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — С. 8-15.
5. Патологія шийки матки у ВІЛ-інфікованих жінок / Попова Т.В., Посохова С.П., Волкова М.А. // Вісн. наук. досліджень / Терноп. держав. мед. акад. — 2003, № 4. — С. 51-53.
6. Actualités dermatologiques de l'infection par le VIH en 2004/ Caumes I. // Мйd. et malad. infec. — 2005. — 35, прил. 2. — С. 59-60.
7. De Villiers E.-M. Human pathogenic papillomavirus types: an update / Ed. H. zur Hausen // Human pathogenic papillomaviruses, Topics in Microbiology and Immunology, Berlin, 1994. — Vol. 186. — P. 1-13.
8. Ikenberg H. // Int. J. Cancer. — 1994. — Vol. 59. — P. 322-326.
9. High HPV genetic diversity in women infected with HIV-1 in Brazil/ Cerqueira D.M., de S. Moraes D., Camara G.N.L., et al // Arch. Virol. [КЭ]. — 2007. — 152, № 1. — С. 75-83.
10. Human papillomavirus (HPV) e human immunodeficiency virus (HIV)/ Agarossi A., Casolati E. // Ital. J. Gynaecol. and Obstet. — 2006. — 18, № 1. — С. 32-36.
11. Zur Hausen H. // Ed. H. zur Hausen // Human pathogenic papillomaviruses, topics in microbiology and immunology, Berlin, 1994. — Vol. 186. — P. 131-157.

Адрес для переписки: 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, Кулинич С.И. — зав. кафедрой, профессор

© МАКСИМОВ О.Г., ЛАВРИК С.Ю., ДОМИТРАК С.В. — 2009

НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ И МИНИМАЛЬНОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

О.Г. Максимов, С.Ю. Лаврик, С.В. Домитрак

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. В статье приводятся результаты лечения нейропротективными препаратами детей с последствиями перинатальной патологии нервной системы. Проведена клиническая, нейрофизиологическая и нейропсихологическая оценка эффективности кортексина, церебролизина и цитофлавина у детей с детским церебральным параличом и минимальной мозговой дисфункцией.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, минимальная мозговая дисфункция, нейропротекторы, реабилитация.

NEUROPROTECTIVE DRUGS IN TREATMENT AND REHABILITATION OF CHILDREN WITH INFANT CEREBRAL PALSY AND MINIMAL BRAIN DYSFUNCTION

O.G. Maximov, S.Y. Lavrick, S.V. Domitrak

(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies)

Summary: Results of neuroprotective treatment of children with perinatal pathology of central nervous system are presented. Clinical, neurophysiologic and neuropsychological evaluation of administration of neuroprotective drugs Cortexin, Cerebrolysin and Citoflavin in children with infant cerebral palsy and minimal brain dysfunction is carried out, efficacy of the treatment is shown.

Key words: infant cerebral palsy; minimal brain dysfunction; neuroprotective therapy; rehabilitation.

Детский церебральный паралич (ДЦП) и минимальная мозговая дисфункция (ММД) являются самыми частыми проявлениями перинатальных повреждений центральной нервной системы (ПЦНС). В структуре детской инвалидизации ПЦНС составляют 35-40%, что обуславливает медицинскую и социально-экономическую значимость данной проблемы. Основными патогенетическими факторами ПЦНС являются гипоксически-ишемические повреждения мозга — 65-70%, нейроинфекции интранатального периода — 15%, родовые травмы и аномалии развития по 10% соответственно [3].

ДЦП — термин, объединяющий группу синдромов, характеризующихся нарушениями моторного развития ребенка, вследствие аномального распределения мы-

шечного тонуса, нарушения координации движений и задержки психо-речевого развития [2]. Частота ДЦП составляет 2,5 — 3 на 1000 новорожденных. Основным фактором патоморфогенеза, по современным представлениям является перивентрикулярная лейкомаляция, преимущественно в задних отделах мозга, вследствие гипоксически-ишемического повреждения мозга, не исключается также происхождение очагов лейкомаляции повреждением белого вещества головного мозга цитокинами, освобождающимися при внутриутробных инфекциях, травмах, кровоизлияниях [4]. При нейроинвалидации (ультрасонографии, КТ, МРТ), обнаруживается гидроцефалия (чаще асимметричная), атрофия мозгового вещества. В зависимости от преобладания тех или иных неврологических нарушений раз-

личают следующие синдромы ДЦП: спастическая диплегия, спастическая гемиплегия, двойная гемиплегия, атонически-астатический синдром, гиперкинетическая форма, а также смешанные варианты. Следует отметить условность терминов «паралич» или «плегия», так как полного отсутствия движений у детей не наблюдается. Умственная отсталость и речевые нарушения наблюдаются в 65% случаев, эпилептический синдром у 35% больных ДЦП [1].

ММД диагностируется у 15-20% детей старше 3 лет, и представляет собой симптомокомплекс, развивающийся у детей в результате относительно легкого повреждения центральной нервной системы в перинатальном и постнатальном периодах факторами эндогенной и экзогенной природы и проявляющийся различными расстройствами нервно-психического развития: гиперактивностью, сенсомоторными нарушениями, эмоциональной лабильностью, общими нарушениями координации, нарушениями концентрации внимания, импульсивностью, нарушениями памяти и мышления, специфическими нарушениями учебы и др. [5].

Целью исследования явилось изучение эффективности нейропротекторных препаратов — кортексина, церебролизина и цитофлавина у детей с ДЦП, проходящих лечение и реабилитацию в Иркутском областном реабилитационном центре для детей и подростков с ограниченными возможностями и с ММД, проходящих лечение и реабилитацию в Иркутском городском психотерапевтическом центре.

Материалы и методы

Обследовано и пролечено 170 детей и подростков в возрасте от 1 до 16 лет с синдромами ДЦП, длительность катмнеза от 3 до 7 лет и 233 ребенка с ММД в возрасте 4 — 8 лет с длительностью катмнеза 3 — 5 лет. Детям с ДЦП в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий наряду с физическими, физиотерапевтическими, психолого-педагогическими методами реабилитации проводились курсы нейропротективной терапии кортексином — 30 детей, церебролизином — 70 и цитофлавином — 20.

Кортексин применялся по 5 мг внутримышечно в возрасте до 3-х лет и по 10 мг после 3-х лет по 10 инъекций на курс — 2 курса в год с интервалом в 5-8 месяцев [6].

Церебролизин (дозозависимый препарат — 0,1-0,3 мл/кг массы тела) применялся нами из расчета 0,1 мл/кг веса ребенка до 5 мл в/м и свыше 5 мл в/в по 15- 20 инъекций 2 курса в год с интервалом в 6-8 месяцев между курсами.

Детям с ДЦП терапия цитофлавином проводилась инфузионно в дозе 5 мл внутривенно капельно (медленно!), растворив в 100 мл физиологического раствора; всего 10 вливаний на курс лечения, 2 курса в год.

Лекарственная терапия в контрольной группе (50 человек) заключалась в назначении вазоактивных, ноотропных препаратов, миорелаксантов и симптоматических средств.

С ММД наблюдалось 233 ребенка, из них 168 мальчиков и 65 девочек. Лечение кортексином (64 ребенка) и церебролизином (87) проводилось по вышеописанным методикам. Монотерапия цитофлавином детям с ММД (82 ребенка) проводилась в таблетированной форме, в дозе 1 таблетка два раза в день (утром и в обед), ежедневно, на протяжении 25 дней.

Изучение неврологического статуса проводили в динамике до и после реабилитационного курса. Степень выраженности нарушений в неврологическом статусе оценивали по возрастающей 5-ти балльной шкале (где 0 — отсутствие признака, а 5 — грубые нарушения) с их суммарной оценкой.

Электрэнцефалография (ЭЭГ) проводилась с помощью системы DXNT32 (DX-Complexes, Украина). Транскраниальная доплерография (ТКДГ) прово-

дилась на ультразвуковом доплеровском приборе Kranzbbhler Logidor-5 (Германия). Эхо-энцефалоскопия (Эхо-ЭС) выполнялась на компьютерном эхоэнцефалоскопе Сономед-325/М (Москва) с возможностями доплеровского исследования ликвородинамики. Допплерографическое исследование в динамике проведено 74 детям дошкольного возраста со спастическими формами ДЦП. Всем детям с ММД проводилась компьютерная реоэнцефалография (РЭГ) с помощью системы Regina 2000 (DX-Complexes, Украина). Нейропсихологическое обследование проведено у 251 человек, из них 94 ребенка раннего школьного возраста со спастическими формами ДЦП и 157 детей с ММД. Все исследования проводились дважды: перед началом курса нейропротективной терапии и сразу же после его завершения; большинство детей наблюдалось в динамике на протяжении 4-5 лет.

Для обработки результатов исследований применялись общепринятые методы вариационной статистики. Подсчитывались средняя арифметическая (М) и ее стандартное отклонение (m). Оценку значимости статистических различий проводили параметрическими и непараметрическими методами с помощью критерия Стьюдента, Манна — Уитни, Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости не менее 95%. Расчеты производились на персональном компьютере при помощи программ “Биостат”, Statistica 6.0 и пакета анализа для программы MS Excel 2000.

Результаты и обсуждение

Одной из важнейших причин нарушения нормального формирования двигательных и психических функций мозга является дисбаланс аминокислот и их метаболитов. Аминокислотный, минеральный и витаминный спектр кортексина обеспечивает мощный нейротрофический эффект, обладает тканеспецифическим действием на нейроны коры головного мозга, регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, стимулирует репаративные процессы в мозге. По данным ряда исследователей и нашим данным кортексин, как и церебролизин может являться базовым препаратом при лечении ДЦП. Наибольший эффект при лечении кортексином наблюдался при спастических формах ДЦП: по сравнению с контрольной группой уменьшение спастичности, улучшение вертикализации и двигательной активности было достоверно ($p < 0,05$) лучше на $2 \pm 0,5$ баллов при 5-балльной оценке нарушений.

Одним из эффективных препаратов, обладающих нейротрофическими свойствами, является церебролизин. Этот препарат, состоящий из низкомолекулярных пептидов (25%) и свободных аминокислот (75%), используется в детской неврологической практике более 40 лет, при этом не отмечено клинически значимых побочных эффектов. Препарат производится стандартизированными биотехнологическими методами с использованием ферментативного расщепления очищенных белков головного мозга свиней и не обладает аллергенными или токсическими свойствами. В целом ряде исследований была подтверждена нейротрофическая активность церебролизина, сходная с активностью естественных нейротрофических факторов [8]. Действие церебролизина по своему конечному эффекту и его выраженности напоминает действие фактора роста нервов [7]. Клиническое и катмнестическое исследование показало, что терапевтическая активность доказательно ($p < 0,05$) проявляется после двух лет применения церебролизина на фоне базовых методов реабилитации. Детям с выраженным двигательным неврологическим дефектом между курсами церебролизина проводился 1 курс кортексина, но достоверного различия в повышении эффективности по отношению к монотерапии церебролизином мы не обнаружили.

При анализе результатов терапии кортексином и церебролизином у детей с ДЦП улучшение высших корковых функций было достоверно ($p < 0,05$) лучше в основных изучаемых группах по сравнению с контрольной. По данным ЭЭГ отмечалось повышение индекса альфа-ритма, уменьшение синхронизации, нормализация пространственных взаимоотношений; признаки задержки формирования электрокорковой ритмики снизились с 2-2,5 до 1-1,5 возрастных порядка в среднем. Эхоэнцефалоскопия показала нормализацию эхопulsации, увеличение среднеселлярного индекса в процессе реабилитации в среднем с $2,4 \pm 0,6$ до $3,5 \pm 0,8$ ($p < 0,01$), свидетельствующее об уменьшении признаков внутренней гидроцефалии. Анализ уровня мозгового кровотока показал достоверное ($p < 0,05$) повышение средней ЛСК и уменьшение периферического сосудистого сопротивления в интракраниальных артериях.

По результатам нейропсихологического исследования отмечалось улучшение вербальной слуховой памяти, конструктивного и орального праксиса, пальцевого гнозиса, графомоторных функций, улучшение показателей импрессивной и экспрессивной речи.

Вводя в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий синтезированный в России цитофлавин (производство ООО НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург) мы опирались на сведения о том, что препарат обладает вазоактивными, метаболическими и антиоксидантными свойствами, а также ГАМК-эргическим действием и является эффективным церебропротектором. В состав цитофлавина входят янтарная кислота (10%), рибоксин (2%), инозин никотинамид (1%) и рибофлавина мононуклеотид-натрия (0,2%). Янтарная кислота обеспечивает антигипоксическое действие за счет влияния на транспорт медиаторных аминокислот и увеличения содержания в мозге ГАМК, а рибофлавин и никотинамид усиливают фармакологическую активность янтарной кислоты. Противоишемический эффект янтарной кислоты обусловлен не только активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и восстановлением цитохромоксидазы.

На фоне лечения цитофлавином в большинстве случаев отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе после второго курса терапии — 75 детей (91%). В первую очередь значимо ($p < 0,05$) уменьшались двигательные нарушения (увеличение объема активных движений, снижение спастичности мышечных групп). В единичных случаях было отмечено отчетливое уменьшение дискоординаторных расстройств, а также повы-

шение уровня активного внимания, появление творческих мотивов в игровой деятельности и обучении. При этом на ЭЭГ отмечалась тенденция к снижению количества и амплитуды Δ — колебаний в лобных отведениях и диффузному повышению индекса β -ритма.

На фоне лечения цитофлавином отмечено достоверное ($p \leq 0,05$) повышение уровня мозгового кровотока, уменьшение межполушарной асимметрии. Преимущественно наросла средняя ЛСК в ПМА и СМА ($13 \pm 2,65$ и $39 \pm 4,95$ см/сек. соответственно), а также диастолическая ЛСК, что привело к уменьшению асимметрии кровотока между передними и задними отделами мозга.

Назначение инъекционных курсов кортексина и церебролизина детям с ММД оправдано в случае сопутствующей резидуальной церебральной органической недостаточности, обуславливающей стойкие речевые нарушения, трудности школьного обучения и социальную дезадаптацию. Достоверное улучшение в неврологическом статусе ($p < 0,05$) отмечалось уже после первого курса кортексина и церебролизина, отражавшееся в уменьшении выраженности рассеянных неврологических симптомов, повышении интереса к учебе и к мыслительной деятельности, а также в отчетливом улучшении в речевой и эмоционально-волевых сферах.

На фоне лечения цитофлавином у детей с ММД отмечено статистически значимое ($p \leq 0,05$) уменьшение выраженности церебрастенического и невротического синдромов, снижение синхронизации в фоновой записи ЭЭГ. Зарегистрировано отчетливое снижение вазоспастических реакций по данным компьютерной реоэнцефалографии, а также повышение концентрации и устойчивости как поддерживаемого, так и избирательного внимания при проведении нейропсихологического тестирования. Так, до лечения индекс утомляемости составлял $1,3 \pm 0,43$, а после проведенного курса цитофлавина — $0,57 \pm 0,13$ ($p < 0,01$). По данным сенсомоторных реакций выявлена улучшение средней скорости реакции, уменьшение количества ошибок, а также значимое ($p \leq 0,01$) увеличение объема вербальной слуховой памяти. Препарат хорошо переносился детьми, ни у одного ребенка не отмечалось осложнений и побочных эффектов.

Таким образом, нейропротективная терапия в оптимальных дозах и кратностью курсов не менее двух раз в год с учетом основного нервно-психического дефекта и возраста ребенка является важнейшим условием эффективности нейрореабилитации детей с последствиями перинатальной патологии нервной системы и интеграции их в социальную среду.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов Ю.Н. Детский церебральный паралич // Болезни нервной системы: Руководство для врачей: Т. 2 / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. — М.: Медицина, 2003. — 512 с.
2. Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Тимошина О.В. Детский церебральный паралич. — Киев, 1988. — 327 с.
3. Белоусова Т.В. Комплексная терапия перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей — эффективность кортексина // TERRA MEDICA — Кортексин. — №1 — с. 125.
4. Скворцов И.А. Ермоленко Н.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии // М.: Медпресс-информ, 2003. — 368 с.
5. Яременко Б.Р., Яременко А.Б. Минимальная мозговая дисфункция головного мозга. — СПб., 1999. — 127 с.
6. Чутко Л.С., Кропотов Ю.Д., Рыжак Г.А. Применение кортексина в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей и подростков: Методические рекомендации. — СПб., 2003. — 40 с.
7. Francis-Turner L., Valouskova V. Nerve growth factor and neurotrophic drug Cerebrolysin but not fibroblast growth factor can reduce spatial memory impairment elicited by fimbria-fornix transection: short-term study. *Neurosci. Lett.* — 1996. — Vol. 202. — P. 193-196.
8. Harbauer M., Hutter-Pair B. Antiapoptotic effect of the peptidergic drug Cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons // *Neural. Transm.* — 2001. — Vol. 108. — P. 459-473.

Адрес для переписки: 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100.