

Поиск новых возможностей эффективной и безопасной терапии гиперкинетического расстройства у детей

К.Ю. Ретюнский, Т.С. Петренко

ГУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург
ГОУ ВПО Уральская Государственная медицинская академия Росздрава, Екатеринбург

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гиперкинетическое расстройство (ГР) в детском возрасте относится к одной из актуальнейших проблем современной медицины в силу высокой распространенности, недостаточной изученности патогенетических механизмов и, как следствие, невысокой эффективности имеющихся средств терапии. По данным исследователей, показатели распространенности ГР у детей варьируют в достаточно широком диапазоне, от 1 до 30 % от популяции [1–8, 26–28]. Формируясь в дошкольном возрасте и сохраняясь на протяжении всей жизни, ГР серьезно ограничивает адаптационные возможности индивида. Исходя из концепции коморбидности, ГР в детском возрасте часто сопутствуют тикозные расстройства, энурез, заикание, нарушения тревожно-депрессивного спектра, парасомнии, трудности в обучении [1–8, 26–28]. Став взрослыми, пациенты с ГР не достигают высокого профессионального статуса, проявляют склонность к правонарушениям и злоупотреблению психоактивными веществами и алкоголем [27].

Современные международные классификации относят гиперактивное поведение у детей к гиперкинетическому расстройству (МКБ-10) либо синдрому дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (DSM-IV-TR). Отечественные и зарубежные исследователи сходятся во мнении, что генез расстройства обусловлен влиянием биологических, психологических и социальных патогенных факторов. При этом биологическому фактору придается доминирующее значение. Так, в результате генетической предрасположенности и повреждения патогенными факторами лобно-стриарно-мозжечковых структур на ранних этапах онтогенеза формируются патологические лобно-стриарно-мозжечковые внутримозговые взаимосвязи. Морфологические и нейрометаболические нарушения определяют дисбаланс нейротрансмиттерного обмена. Во фронтальной коре возникает дефицит дофамина и норадреналина. Как следствие, ослабевает контролирующее влияние лобной доли на низлежащие подкорковые отделы [6, 27]. В условиях мозговой дисфункции повышенная двигательная активность ребенка обеспечивает сложные защитно-компенсаторные механизмы, способствуя накоплению нейротрансмиттеров и восстановлению их баланса для функционального равновесия между корково-подкорковыми церебральными структурами. Ребенок обретает не только желаемый покой, но и потенциальную возможность формирования высших психических функций [6, 27].

Подтверждением биологической концепции ГР являются данные современных методов нейровизуализации, с помощью которых установлено достоверное уменьшение размеров префронтальной коры, бледного шара, червя мозжечка, сохраняющееся на протяжении всей жизни. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография и спектральная томография головного мозга убедительно доказывают нарушения нейрометаболизма со снижением перфу-

зии в лобных долях, приводящей к хронической гипоксии мозга [24, 25].

Гибель нейронов и измененное функциональное состояние нервных клеток в зоне нейрометаболических нарушений запускает гипергенераторную нейрональную активность и реорганизацию деятельности клеточных и межклеточных структур с формированием устойчивых патологических систем. Генерализация патологического процесса постепенно приводит к вовлечению в патологические связи все новые нейрональные пулы [9]. Обозначенный патологический механизм связан с компенсацией органически поврежденных участков мозга. Данные клинической ЭЭГ при ГР свидетельствуют в пользу различной степени нарушений корковой ритмики, дисбаланса тормозных и активирующих систем мозга, наличия очаговых изменений лобной коры и подкорковых образований, «эпилептизации» [3, 10]. Очевидно, что дополнительное влияние патогенных психосоциальных факторов лишь ухудшает клиническую ситуацию и ослабляет адаптационные ресурсы формирующейся личности ребенка.

Профессор В.Н. Краснов (2006), характеризуя многообразие современных подходов к терапии ГР, выделяет три варианта решения обозначенной клинико-социальной проблемы:

- 1) североамериканский подход с традиционной культурой использования заместительной терапии (психостимуляторы и антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина – СИОЗН);
- 2) российский подход с доминированием средств нейрометаболического ряда;
- 3) универсальный подход, включающий биопсихосоциальную парадигму реабилитации.

Современный стандарт терапии ГР в США и многих европейских странах включает применение психостимуляторов (страттера) и антидепрессантов класса СИОЗН (агомексин), побочные эффекты и осложнения которых неоднократно обсуждались [26–28]. Заместительная терапия отражает синдромологическое мышление врачей в рамках современных классификаций болезней. Очевидно, что необходимость в долгосрочной, нередко пожизненной, терапии данной группой препаратов должна быть соотнесена с вопросами ее эффективности и безопасности [26].

Российский подход при ГР предполагает применение препаратов нейрометаболического ряда. Однако практика показала относительно невысокий терапевтический потенциал изолированной терапии ноотропами при ГР. Авторами также отмечен растормаживающий эффект нейрометаболических [1–6].

Тем не менее, согласно данным профессора Т.А. Ворониной (ГУ НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва, 2007–2009), ключевая долгосрочная стратегическая программа отечественных фармакологов направлена на создание медикаментозных средств лечения ГР (СДВГ), превосходящих по эффективности

зарубежные препараты и лишенных их недостатков (побочные осложнения и зависимость). Так, за последние пять лет фармакотерапевтический арсенал российского врача пополнился рядом отечественных средств, улучшающих мнестические и моторные функции. Среди них ноопепт, тенотен, семакс, фенотропил, нооглютил, ладастен.

К оригинальным высокотехнологичным препаратам, за разработку которых была присуждена премия Правительства Российской Федерации 2005 г. в области науки и техники, относится биотехнологический препарат тенотен. Он содержит антитела к мозгоспецифическому белку S-100, который участвует в базовых функциях нервных клеток, способствуя проведению нервного импульса, делению и росту нейронов, энергетическому обмену. Уникальное свойство тенотена заключается в регулирующем влиянии на белок S-100, в результате чего нормализуется уровень моноаминов (дофамина, норадреналина, серотонина) в различных отделах головного мозга. Тонкое и избирательное влияние тенотена через ГАМК-ергический комплекс приводит к противотревожному эффекту с активирующим влиянием [11–16].

В связи с отсутствием токсичности и побочных эффектов тенотен стали широко применять в комплексной терапии соматических расстройств, в генезе которых значительная роль принадлежит вегетативной дисфункции и расстройствам депрессивно-тревожного спектра (гипертоническая и ишемическая болезни сердца, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром раздраженного кишечника, бронхиальная астма). Тенотен также рекомендовали людям с высокой социальной и профессиональной активностью, жизнь которых связана с ежедневными стрессами. Тенотен, устраняя тревогу, не снижает работоспособность, не вызывает седацию и миорелаксацию [16–21].

Кроме того, тенотен оказался обладателем еще одного уникального свойства. Он способен модифицировать функциональную активность белка S-100, осуществляющего в мозге сопряжение синаптических (информационных) и метаболических процессов. Оказывая ГАМК-миметическое и нейротрофическое действие, тенотен повышает активность стресс-лимитирующих систем, способствует восстановлению процессов нейрональной пластичности. В условиях интоксикации, гипоксии, при состояниях после острого нарушения мозгового кровообращения тенотен оказывает нейропротекторное действие, ингибируя процессы перекисного окисления липидов, ограничивает зону повреждения, восстанавливает процессы обучения и памяти [11, 12, 14, 15, 18–21].

Созданный с учетом особенностей детского организма, «Тенотен детский» в нашей стране стал применяться при состояниях гиперактивности и расторможенности, повышенной нервной возбудимости, раздражительности и плаксивости, повышенной отвлекаемости и неусидчивости, сниженной способности к обучению, вегетативной дисфункции.

В ряде отечественных исследований была показана высокая эффективность «Тенотена детского» при лечении детей с задержкой психического развития, при астеновегетативном синдроме, возникшем после перенесенных инфекционных заболеваний. При лечении препаратом, помимо улучшения когнитивных функций, облегчения процесса обучения (запоминание, концентрация внимания, усидчивость), стабилизировалось психоэмоциональное состояние с улучшением настроения. При этом исчезали раздражительность и капризность, восстанавливался сон. Нормализация вегетативного тонуса приводила к редукции соматоневрологических нарушений (головные боли, головокружение, снижение аппетита, диспепсия), что обеспе-

чивало более быструю адаптацию в восстановительном периоде [22, 23].

С учетом вышесказанного, особый интерес вызвало исследование эффективности «Тенотена детского» у детей с ГР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе настоящего исследования в Государственном учреждении здравоохранения Центре организации специализированных видов медицинской помощи «Институте медицинских клеточных технологий» комплексному исследованию были подвергнуты 114 детей в возрасте от 6 до 9 лет (89 мальчиков и 25 девочек), посещавших детские дошкольные учреждения и начальные классы общеобразовательных школ.

К критериям включения в исследование были отнесены:

- наличие клинических признаков ГР, соответствующих критериям МКБ-10 (F.90);
- возрастной диапазон 6–9 лет;
- интеллектуальные показатели не ниже среднего по шкале Векслера (более 90 баллов).

Из исследования исключались дети с нарушениями поведения вследствие иных психических расстройств.

В течение 2-х месяцев основная группа детей (n = 58) с клиническими признаками ГР получала монотерапию тенотеном в стандартной дозировке. Детям из контрольной группы, схожей с основной группой по клиническим признакам, полу и возрасту (n = 56), на протяжении того же периода назначались ноотропы (пирацетам в стандартных возрастных дозах).

Оценка степени выраженности ГР по критериям «нарушение внимания, гиперактивность и импульсивность» у обследуемых детей производилась с помощью шкалы SNAP-IV (Swanson J., 1992). Психологический тест TOVA (The Test of Variables of Attention) позволял произвести оценку степени нарушений внимания (пропуски значимых стимулов) и импульсивности (ложные нажатия на кнопку), скорости переработки информации (время реакции) по отношению к нормативным показателям (Greenberg L.M., Waldman I.D., 1993). Оценка тонкой моторики ребенка производилась с использованием тестов, предложенных А.Р. Лурия (1973), выбранных путем апробации на данных возрастных группах с разработкой критериев балльных оценок Ж.М. Глоzman с соавт. (2006).

Статистическая обработка была осуществлена с использованием стандартного пакета компьютерных программ «Statistica 6.0». Для определения достоверности различий выборок применялся метод Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования с помощью шкалы SNAP-IV (Swanson J., 1992) у детей основной и контрольной групп проводилась исходная оценка степени выраженности ГР отдельно по каждому из критериев (нарушение внимания, гиперактивность и импульсивность). Повторная аналогичная оценка проводилась после двухмесячного курса терапии «Тенотеном детским» в основной группе и терапии пирацетамом в контрольной группе. Полученные показатели подвергались сравнению со статистической обработкой (см. табл. 1).

Как следует из табл. 1, в основной группе терапия «Тенотеном детским» привела к значительному повышению качества внимания, редукции гиперактивности и, в меньшей степени, импульсивности у большинства пациентов – у 41 ребенка (70,7 %, n = 58). Следует отметить высокую достоверность различий показателей в основной группе до и после терапии «Тенотеном детским», что свидетельствует в пользу

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Таблица 1. Динамика показателей SNAP-IV в основной и контрольной группах после лечения «Тенотеном детским» и пирацетамом

Показатель	Дети с ГР до лечения, n = 114	Основная группа (терапия тенотеном), n = 58	Контрольная группа (терапия ноотропами), n = 56	Нормативные показатели (Swanson J., 1992)
Нарушение внимания	2,76 ± 0,31	1,96 ± 0,11**	2,52 ± 0,13	0,40–1,82
Гиперактивность	2,64 ± 0,29	1,44 ± 0,20**	2,46 ± 0,11	0,27–1,59
Импульсивность	2,40 ± 0,28	2,02 ± 0,27*	2,36 ± 0,20	0,26–1,52

Примечание. *P < 0,05, **P < 0,01 – достоверность различий при сравнении показателей до и после терапии.

Таблица 2. Сравнительная динамика показателей TOVA-теста в основной и контрольной группах после курса лечения тенотеном и пирацетамом

Психофизиологические показатели		Дети с ГР до лечения, n = 114	Основная группа (терапия тенотеном), n = 58	Контрольная группа (терапия ноотропами), n = 56
Пропуски значимых стимулов, %	первая половина теста	19,1 ± 2,4	8,2 ± 1,2**	13,5 ± 1,4*
	вторая половина теста	29,5 ± 3,3	10,1 ± 1,3**	16,9 ± 2,9*
Ложная тревога, %	первая половина теста	15,3 ± 2,2	7,7 ± 1,8*	12,6 ± 3,1
	вторая половина теста	29,2 ± 3,3	18,4 ± 1,9*	20,5 ± 2,9
Время реакции, мс	первая половина теста	795 ± 103	722 ± 89	745 ± 87
	вторая половина теста	741 ± 126	625 ± 79	665 ± 77

Примечание. *P < 0,05, **P < 0,01 – достоверность различий при сравнении показателей до и после терапии.

его эффективности. В контрольной группе терапия пирацетамом привела к позитивной динамике показателей при отсутствии достоверности различий сравниваемых показателей.

На рисунке 1 отражена динамика показателей по шкале SNAP-IV на фоне проводимой терапии в основной и контрольной группах.

Психофизиологическое тестирование TOVA (Test of Variables of Attention) в компьютерном исполнении было представлено тремя группами тестов, позволяющих судить о степени нарушений внимания (пропуск значимых стимулов), импульсивности (ложное нажатие на кнопку), скорости переработки информации (время реакции). Исходные показатели детей с ГР до терапии подвергались сравнению с показателями детей основной группы (терапия «Тенотеном детским») и показателями детей контрольной группы (терапия пирацетамом) после двухмесячного курса лечения. Результаты представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, достоверное улучшение психофизиологических показателей, отражающих качество внимания (тест «Пропуски значимых стимулов»), было достигнуто в основной и контрольной группах. При этом достоверная редукция импульсивности (тест «Ложная тревога») была отмечена лишь в основной группе (терапия «Тенотеном детским»). В целом, достоверная положительная динамика психофизиологических показателей на фоне терапии «Тенотеном детским» наблюдалась у 31 ребенка (53,4 %, n = 58) основной группы. Влияние тенотена и пирацетама на время принятия решений (время реакции) оказалось

статистически недостоверным. На рисунках 2–4 отражена динамика психофизиологических показателей в трех тестах в основной и контрольной группах.

Таким образом, результаты психофизиологического исследования подтверждают клинические данные о позитивном влиянии «Тенотена детского» на качество внимания, умственную работоспособность. Редукция подвергалась и импульсивность.

Нейропсихологическая оценка микромотрики в основной и контрольной группах после курса лечения «Тенотеном детским» и пирацетамом также позволи-

Рис. 2. Сравнительная динамика показателей психофизиологического теста «Ложная тревога» в основной и контрольной группах

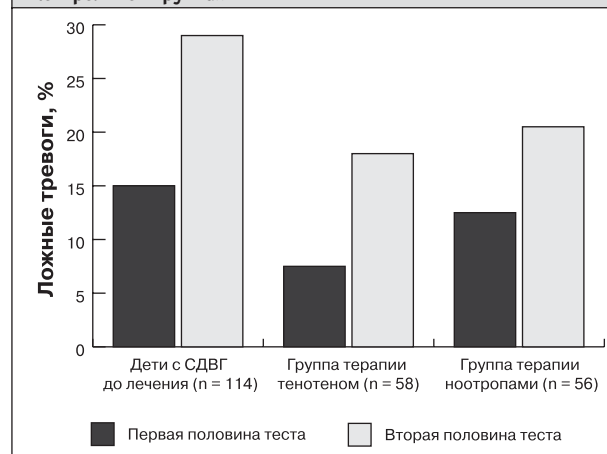


Рис. 3. Сравнительная динамика показателей психофизиологического теста «Время реакции» в основной и контрольной группах

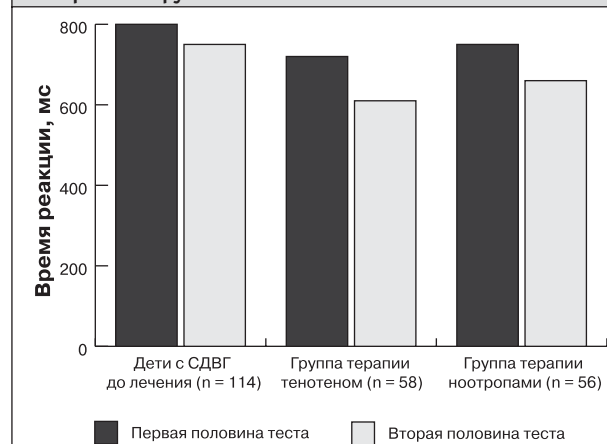


Рис. 1. Сравнительная динамика показателей SNAP-IV в результате лечения

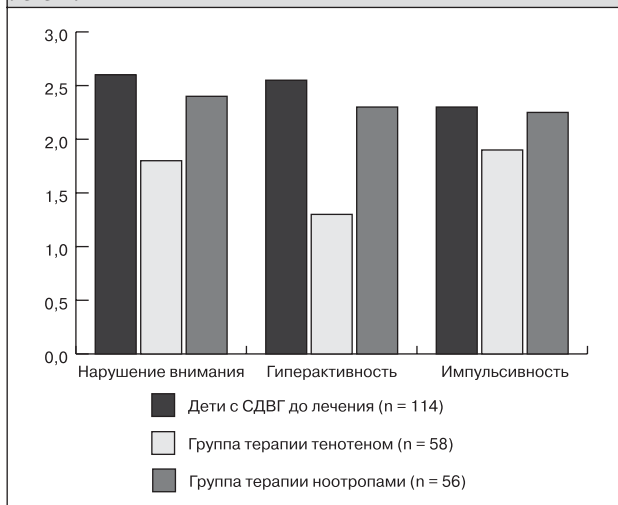


Рис. 4. Сравнительная динамика показателей психофизиологического теста «Время реакции» в основной и контрольной группах

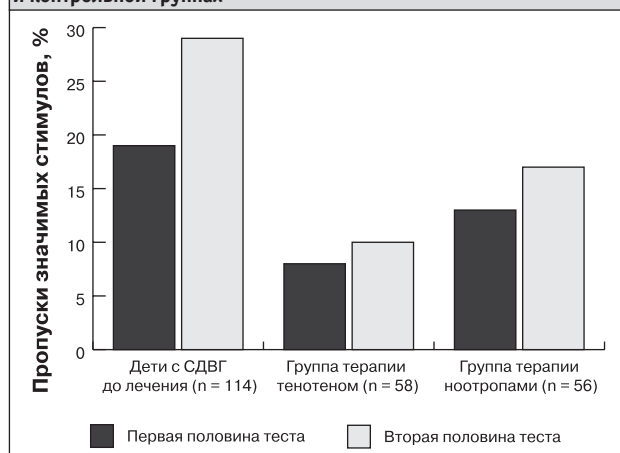


Таблица 3. Динамика показателей качества тонкой моторики после лечения в сравниваемых группах

Показатель	Дети с ГР до лечения, n = 114	Основная группа (терапия тенотеном), n = 58	Контрольная группа (терапия ноотропами), n = 56
Суммарный балл качества тонкой моторики	2,24 ± 0,21	1,56 ± 0,21**	1,62 ± 0,16*

* P < 0,05, ** P < 0,01 – достоверность различий при сравнении показателей до и после терапии.

ла установить статистически достоверное улучшение в обеих группах. Результаты представлены в табл. 3.

На рисунке 5 отражена статистически достоверная динамика показателей качества тонкой моторики в основной и контрольной группах после двухмесячного курса лечения «Тенотеном детским» и пирacetамом соответственно.

Особо следует отметить отсутствие побочных эффектов и каких-либо осложнений терапии в группе, лечившейся «Тенотеном детским».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом высокой распространенности гиперкинетического расстройства в детской популяции поиск новых эффективных и безопасных методов лечения является одной из актуальных задач современной медицинской науки.

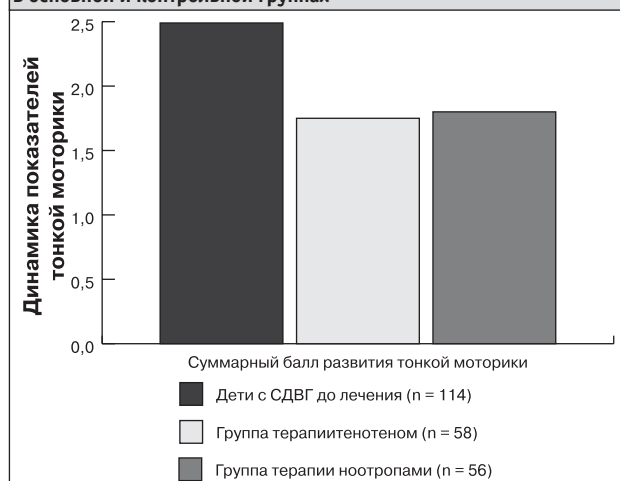
В этой связи особый интерес вызывает препарат «Тенотен детский», содержащий антитела к мозгос-

пецифическому белку S-100. Уникальное регулирующее влияние тенотена на белок S-100 обуславливает нейрометаболический, активирующий и противотревожный эффекты. В ходе настоящего сравнительного исследования эффективности «Тенотена детского» в течение двух месяцев было достигнуто улучшение поведения детей с гиперкинетическим расстройством с достоверной оптимизацией показателей качества внимания. При этом наблюдалась редукция гиперактивности и, в меньшей степени, импульсивности. Положительные клинические эффекты подтверждали и позитивная динамика психометрических показателей ГР (согласно шкале SNAP-IV) и психофизиологических показателей (TOVA-тест). Не были выявлены побочные эффекты и осложнения в процессе монотерапии. «Тенотен детский» не вызывал заторможенности, дневной сонливости и вялости.

Литература

1. Заваденко Н.Н. Как понять ребенка: дети с гиперактивностью и дефицитом внимания. М.: ИД «Школа-Пресс», 2001. 128 с.
2. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. М.: МИА, 2005. 234 с.
3. Кропотов Ю.Д. Современная диагностика и коррекция синдрома нарушения внимания: нейрометрика, электромагнитная томография и нейротерапия. СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005. 148 с.
4. Чимаров В.М., Левитина Е.В., Ноговицина О.Р. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей. Тюмень: изд-во «Вектор Бук», 2005. 256 с.
5. Чутко Л.С. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и сопутствующие расстройства. СПб.: ЗАО «ХОКА», 2007. 136 с.
6. Лохов М.И., Фесенко Ю.А., Рубин М.Ю. Плохой хороший ребенок. Проблемы развития, нарушения поведения, внимания, письма и речи. СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005. 318 с.
7. Брызгунов И.П., Касатикова Е.В. Непоседливый ребенок, или все о гиперактивных детях. 2-е изд., испр. и доп. М.: Психотерапия, 2008. 208 с.
8. Гасанов Р.Ф. Патогенез, клиника и диагностика синдрома дефицита внимания // Бехтеревские чтения: сб. научных трудов. СПб.: изд-во СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2009.
9. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: руководство. М.: Медицина, 1997. 352 с.
10. Мачинская Р.И., Лукашевич И.П., Фишман М.Н. Динамика электрической активности мозга у детей 5–8 лет в норме и при трудностях обучения // Физиология человека. 1997. Т. 23. № 5. С. 5–11.
11. Мартюшев-Поклад А.В., Воронина Т.А. Стресс-лимитирующие системы и нейронная пластичность в патогенезе психических и неврологических расстройств // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2003. Т. 2. № 4. С. 15–25.
12. Мартюшев-Поклад А.В., Воронина Т.А. Белок S-100 как потенциальная мишень нейромодуляции // Вестник биологической психиатрии. 2004. № 3. С. 3–9.
13. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М., Сергеева С.А., Гольдберг Е.Д., Петров В.И., Воронина Т.А., Старостина М.В. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций // М.: изд-во РАМН, 2005. 225 с.
14. Эпштейн О.И., Дугина Е., Воронина Т.А., Мартюшев-Поклад А.В., Хейфец И., Сергеева С.А. (Epstein O., Dugina J., Voronina T., Martyshev-Poklad A., Kheifets I., Sergeeva S. Oral anti-S 100 protein antibodies a novel anxiolytic with antidepressant and neuroprotective potential // Acta pharmacologica sinica. 2006. Vol. 27, Suppl. 1. P.75.
15. Мартюшев-Поклад А.В., Дугина Е., Эпштейн О.И., Сергеева С.А. (Martyshev-Poklad A., Dugina J., Epstein O., Sergeeva S. A novel antibody anxiolytic: results of short controlled clinical trials // XIII World congress of psychiatry. Cairo, Egypt, 10–15 September, 2005. Book of abstracts. P. 432.
16. Сергеева С.А. Тенотен: новое в терапии тревоги у больных с соматическими заболеваниями // Поликлиника. 2006. № 2. С. 88–89.
17. Ванчакова Н.П., Попов А.П. Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и опыт их коррекции Тенотеном // Поликлиника. 2007. № 2. С. 56–60.
18. Амосов М.Л., Салеев Р.А., Зарубина Е.В., Макарова Т.В. Тенотен при эмоциональных расстройствах у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения // Российский психиатрический журнал. 2008. № 3. С. 86–89.
19. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Орлов О.В. Нейроциркуляторная дистония: актуальные вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. 2008. № 5. С. 56–59.

Рис. 5. Сравнительная динамика показателей тонкой моторики в основной и контрольной группах



20. Лобов М.А., Борисова М.Н., Осипова О.В., Пантелеева М.В., Тараканова Т.Ю. Монотерапия препаратом «Тенотен детский» при синдроме вегетативной дистонии // Педиатрия. 2008. № 5. С. 112–115.

21. Шварков С.Б., Ширшова Е.В., Кузьмина В.Ю. Сверхмалые дозы антител к белку S-100 в терапии вегетативных расстройств и тревоги у больных с органическими и функциональными заболеваниями ЦНС // Лечащий врач. 2008. № 8. С. 83–85.

22. Михайлова Е.В., Ильичева Т.Н. Астеновегетативный синдром у детей после перенесенных инфекционных заболеваний // Лечащий врач. 2009. № 8. С. 68–71.

23. Шалимов В.Ф., Макушкин Е.В., Новикова Г.Р., Нестеровский Ю.Е. Опыт применения препарата «Тенотен детский» у детей с задержкой психического развития // Доктор.ру. 2009. № 4. С. 75–81.

24. Pliszka S. Effect of anxiety on cognition, behavior, and stimulant response

in ADHD // J. Amer. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. 1989. Vol. 28. P. 882–887.

25. Zimetkin A.J., et al. // New England Journal of Medicine, 1990; 323: 1361–1366.

26. Olsson M., Fireman B., Weissman M.M., Leon A.C., Sheehan D.V., Kathol R.G., Hoven C., Farber L. Mental disorders and disability among patients in a primary care group practice // Am. J. Psychiatry, 1997; 154: 1734–1740.

27. Barkley R.A. ADHD (handbook). 3-ed. New York, The Guilford Press. 2006. (Баркли Р.А. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: руководство по диагностике и лечению. 3-е изд. Нью-Йорк: изд-во Гилфорд, 2006).

28. Spetie L., Arnold E.L. Attention deficit / Hyperactivity disorder // In: Lewis's Child and adolescent psychiatry: A Comprehensive Textbook. – Fourth edition, ed. by Andres Martin, Fred R. Volkmar, Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer, 2007. P. 430–454.