

**Патогенетические подходы к медикаментозной терапии нарушений развития и состояния здоровья новорожденных и детей первого года жизни, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы.**

**Олимова К.С.**

**(Государственное Учреждение Республиканский Научно-клинический центр педиатрии и детской хирургии МЗ и СЗ Республики Таджикистан)**

Проблемы развития детей с перинатальными поражениями нервной системы чрезвычайно актуальны, в связи с их распространенностью, риском неблагоприятных исходов (параличи, стойкие сенсорные дефекты, гидроцефалия, эпилепсия, умственная отсталость и др.) и декомпенсаций резидуально-органического фона в последующие этапы жизни, в том числе у пациентов с минимальными мозговыми дисфункциями (1,5).

Многолетними исследованиями различных ученых по проблемам нервно-психического развития детей разного возраста с перинатальной энцефалопатией в анамнезе при сопоставлении неврологических, нейропсихологических и электроэнцефалографических данных установлено нарушение работы энергетического структурно-функционального блока мозга у всех пациентов (3,5,7,8).

Нарушение нейродинамических и регуляторных процессов устойчиво, не зависит от тяжести перинатального неблагополучия и возраста, проявляется функциональной несостоятельностью различных сфер нервно-психического реагирования (двигательной, эмоционально-мотивационной, вегетативной, познавательной) на отдаленных этапах онтогенеза, особенно при повышенных нагрузках и в периоды возрастных физиологических кризов (1,3, 5,8).

Следовательно, повышение энергетического потенциала мозга является одной из задач патогенетической терапии нарушений развития у детей с последствиями перинатальных поражений нервной системы, в связи с чем, применение метаболически активных энерготропных веществ вполне обосновано (1,4,6).

В качестве раннего индикатора чувствительности к воздействию различных негативных факторов, вызывающих постгипоксические нарушения в организме ребенка исследуется цитохимический анализ крови, позволяющий дать биохимическую характеристику метаболизма клеток (4).

В исследованиях, проведенных нами ранее, с целью оценки функционального состояния лимфоцитов определяли активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) митохондриального фермента цикла Кребса и митохондриальной альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (альфа-ГФДГ) новорожденных, перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию (5).

Выявленное в ходе исследования выраженное угнетение СДГ ( $10,45 \pm 0,40$ ) и альфа-ГФДГ ( $9,2 \pm 0,49$ ) лимфоцитов новорожденных, перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию, а также соотношение альфа-ГФДГ к СДГ близкое к единице, свидетельствовали о наличии тканевой гипоксии. Эти данные свидетельствуют о том, что у новорожденных детей с гипоксическим поражением ЦНС возникают условия, способствующие формированию цитохимического синдрома тканевой гипоксии, вторичной иммунной и митохондриальной недостаточности.

Использование препаратов карнитина обосновано их действием на метаболизм жиров, глюкозы, аминокислот и образованием АТФ. Метаболические функции карнитина связаны с транспортом жирных кислот в митохондрии, где они окисляются с выделением энергии АТФ, модуляцией внутриклеточного гомеостаза кофермента А в матриксе митохондрий, дезинтоксикацией избытка уксусной и ряда других органических кислот, а также участием в процессе гликолиза, обмене кетоновых тел и холина (1).

В связи с чем, патогенетически обосновано, в качестве препарата, улучшающего процессы тканевого дыхания, уменьшая проявления тканевой гипоксии, оптимизируя в целом метаболические процессы в организме, нами выбран препарат, относящийся к L- карнитина – Карнилев.

Препарат, относящийся к карнитинам - Карнилев - 10% и 20% раствор L-карнитина для приема внутрь (международное непатентованное название levocarnitine), выпускаемый компанией Spey Medical (регистрационный номер - №006754) и содержащий L-карнитин, по химической структуре и биологической активности идентичный природному.

**Целью нашего исследования** явилось изучение эффектов Карнилева в комплексной терапии нарушений нервно-психического развития, соматического здоровья новорожденных и детей первого года жизни, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы.

### **Пациенты и методы.**

Сравнивались клинико-функциональные показатели развития 54 новорожденных, с перинатальным неблагополучием в анамнезе и различными исходами поражения нервной системы на первом году жизни при добавлении Карнилева к комплексной традиционной терапии (дегидратационная терапия, препараты, коррегирующие нарушения мозгового кровообращения, ноотропы и др).

Группу сравнения составили 13 новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией, находящихся на базисной терапии без добавления к ней препарата Карнилев.

Дозы препарата были индивидуальны, соотносились с возрастом и состоянием ребенка, его реакцией на лекарство.

При назначении Карнилева ориентировались на средние возрастные дозы: у новорожденных детей 100 мг/кг/сутки , у детей до 1 года - до 225 мг/сут.

Препарат назначали с учетом физиологической суточной биоритмической активности в первой половине дня (как правило, до завтрака и перед обедом). Длительность курсов определялась состоянием пациентов в каждом случае индивидуально, но не менее 1 мес. В отдельных случаях Карнилев назначался почти непрерывно в течение 3 мес, с возобновлением приема после небольших перерывов (2-3 мес).

Клиническое обследование включало анализ анамнестических сведений, жалоб, динамики состояния на фоне лечения с оценкой неврологического статуса. По показаниям проводились дополнительные диагностические исследования (ультразвуковые, магнитно-резонансная томография головного мозга, офтальмологическое, ЭКГ, ЭЭГ).

Учитывались также результаты консультаций эндокринолога, ортопеда и других специалистов.

## **Результаты исследования и их обсуждение.**

Анализ проведенного исследования показывает, что более 70% детей с гипоксически-ишемическими энцефалопатиями родились у матерей группы высокого риска.

Достоверно чаще дети с данной патологией родились у юных матерей (возраст до 19 лет) -16,8% и у женщин старшего фертильного возраста -11,2%.

Аntenатальный фон у матерей данной группы детей отягощался высокой частотой рождаемости с коротким интергенетическим интервалом (33,2%), высоким индексом соматической, гинекологической патологии, среди которой преобладали инфекция мочевыводящих путей (34,9%), анемия (40%), хроническая патология желудочно-кишечного тракта (21,7%), хронические заболевания гениталий (48,6%), инфекции, передаваемые половым путем (16,4%),эндокринная патология (42,4%).

Высокую прогностическую значимость в реализации гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у новорожденных имели такие факторы, как острые инфекционные заболевания, перенесенные во время беременности (58,6%), развитие гестозов (38,4%), угроза прерывания беременности (68,5%).

Немаловажным фактором риска реализации у новорожденных послегипоксических осложнений ЦНС явились осложнения в родах. Так, у каждой третьей женщины, родившей ребенка с постгипоксическим поражением ЦНС (40,2%) была выявлена различная патология плаценты, преждевременное излитие околоплодных вод, у них значительно чаще развивалась дискоординация родовой деятельности, использовались дополнительные приемы, стимулирующие родовую деятельность.

В зависимости от тяжести клинического течения дети были разделены на 3 группы: с легким, среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

Период рождения детей зачастую осложнялся перенесенным синдромом асфиксии (78%), причем тяжесть постгипоксических осложнений ЦНС напрямую зависела от тяжести перенесенной асфиксии.

Легкая степень тяжести поражения ЦНС в основном была представлена синдромом гипервозбудимости (двигательное беспокойство, раздраженный

крик, гиперестезия, тремор рук, подбородка, усиливающийся при крике, повышение мышечного тонуса (гипер - иногда гипорефлексия), нивелирующийся зачастую к выписке ребенка из родильного стационара (к 3-5 суткам жизни).

Средняя и тяжелая степень тяжести постгипоксических поражений ЦНС у новорожденных клинически была представлена в основном синдромами угнетения (общая вялость, гипотония мышечного тонуса, снижение физиологических рефлексов, судорожный синдром, тяжелое общее состояние детей) – 43,2%, а также синдромом внутричерепной гипертензии – 56,7% (общее беспокойство ребенка, запрокидывание головки, расхождение черепных швов на 0,5- 0,7 см, нарастание окружности головки на 1,5 см, нистагм, симптом Грефе, локальное поражение черепно-мозговых нервов и др.).

В периоде ранней адаптации соматические нарушения у данной группы детей были самыми разнообразными (синдром дыхательных расстройств-28,6%, дистрофические изменения кожи -45% локальная гнойная инфекция – 37,5%, патологическая убыль массы тела более 10%-32,5%, позднее отпадение пуповины- 47,5%, гипербилирубинемия -30% и др.), но одно из ведущих мест среди них занимает геморрагический синдром- 52.4% , особенно в группе детей с тяжелым течением постгипоксического поражения ЦНС.

Препарат Карнилев получили в комплексной базисной терапии 54 обследуемых новорожденных с различной степенью тяжести поражения ЦНС.

Первыми признаками улучшения общего состояния у большинства детей основной группы были: появление двигательной активности и повышение мышечного тонуса, прогрессивное нарастание массы тела.

Улучшение общего состояния отмечалось на 3-5 дней раньше по сравнению с детьми, получавшими только базисную терапию. Особенно значимым это оказалось у детей с тяжелыми и среднетяжелыми формами неврологических нарушений, у которых отмечалось улучшение состояния на 20-24 день жизни, что достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем у детей в группе сравнения (к 26-30 дню).

Положительный эффект терапии выразился в появлении двигательной активности, нормализации мышечного тонуса на 4-5 дней раньше, чем у детей не получавших препарат Карнилев.

Наиболее ранним из рефлексов было восстановление рефлексов орального автоматизма, рефлексов Бабкина, Робинсона, Моро. Позже всех начиналось восстановление рефлексов опоры и ходьбы, Галанта, Переса, но на 3-5 дней раньше, чем у детей сравниваемой группы.

У 72% детей с легкой степенью поражения ЦНС, получавших в базисной терапии препарат Карнилев неврологическая симптоматика, представленная синдромом гипервозбудимости, умеренным синдромом внутричерепной гипертензии отмечена полная положительная динамика к концу 2-го месяца жизни, тогда как в контрольной группе детей данная симптоматика сохранялась до 3-3,5 месяцев.

На 3-5 день от начала введения препарата отмечалось уменьшение отека, гиперемии, мокнутие пупочной ранки. Статистически быстрее омфалит ликвидировался у детей с легкой и среднетяжелой степенью тяжести поражения ЦНС (средняя продолжительность воспалительных изменений  $7,0 \pm 0,3$ ;  $9,2 \pm 0,4$  соответственно, в группе сравнения  $11,0 \pm 0,6$ ,  $p < 0,001$ ).

В данной группе детей, в отличие от детей контрольной группы, отмечалось более быстрое обратное развитие желтухи, высокие темпы снижения непрямого билирубина в крови.

Отчетливое улучшение при синдроме дезадаптации сердечно-сосудистой системы на фоне Карнилева демонстрировали дети, родившиеся с задержкой внутриутробного развития (так, по ЭКГ-данным, на фоне приема Карнилев в течение 1 мес улучшались процессы реполяризации в миокарде, уменьшалась выраженность внутрижелудочковой блокады и аритмий).

Такие дистрофические изменения на коже как сухость, шелушение, мацерация стали нивелироваться к 8-9 дню жизни, тогда как у детей сравниваемой группы эти проявления держались более 2-х недель.

Более половины детей (52,6%), получавших в базисной терапии Карнилев, имели потерю массы тела в пределах физиологической (до 10%), а патологическую её потерю в последующем восстанавливали на 10-12 сутки жизни, тогда как в контрольной группе новорожденных лишь 20% детей, имели первоначальную потерю массы тела менее 10%, а патологическую потерю восстанавливали в последующем более медленное (на 20-21 день жизни).

Примечательно, что при включении в комплексную терапию Карнилева (100 мг/кг/сутки в течение 21-28 дней) у новорожденных с малой массой тела получена достоверно более значительная среднесуточная прибавка веса уже со второй недели лечения.

Положительная динамика неврологической симптоматики у новорожденных, перенесших в периоде адаптации гипоксически-ишемическую энцефалопатию средней и тяжелой степени тяжести, получавших в базисной терапии препарат Карнилев отмечена у 72% детей к 7-12 месяцам, тогда как в сравниваемой группе – в 1- 1,5 года.

Помимо динамики психоневрологического статуса (развитие статических и моторных функций, ориентировочных реакций) нами учитывались физическое развитие ребенка, тип вскармливания, проявления инфекционной заболеваемости, фоновых состояний (недостаточность питания, рахит, анемия, экссудативно-катаральный диатез).

У детей с легкими церебральными нарушениями, получавших в комплексном лечении препарат Карнилев, восстановительный период заканчивался к 5-6 месяцам, а в сравниваемой группе неврологическая симптоматика, представленная синдромом внутричерепной гипертензии уменьшалась или была нивелирована к 8 -12 мес жизни.

Дети в основной группе исследования реже болели ОРИ, анемией, рахитом, недостаточностью питания.

При дальнейшем наблюдении за данной группой детей на первом году жизни выявлено, что большая часть обследуемых основной группы детей (68,6%) выходили из состояния недостаточности питания к концу первого- второго месяца жизни, тогда как в контрольной группе это отмечено только у 30% младенцев.

Наблюдение за детьми, перенесших гипоксически – ишемическую энцефалопатию в катамнезе на 1 году жизни показало, что включение в базисный комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий препарата Карнилев сопровождалось более выраженными, чем у детей контрольной группы, положительными изменениями в общем состоянии ребенка: снижением возбудимости с нормализацией вегетативных функций - сна (засыпания, его глубины и продолжительности), терморегуляции, пищеварения (уменьшение

срыгиваний и явлений метеоризма) с постепенным улучшением весо-ростовых показателей, причем как у младенцев с дефицитом, так и с избытком массы тела ( $p < 0,05$ ). Последние становились более активными, подвижными, у них уменьшались явления паратрофии.

Во всех случаях были обнаружены отчетливые изменения в двигательнорефлекторной сфере: уменьшались дистонические явления, в том числе снижался мышечный гипертонус, улучшались показатели моторного развития даже детей с тяжелой патологией. Наиболее статистически значимые изменения индексов развития отмечены в двигательной и речевой сферах, а также во взаимодействии со взрослым.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что включение препарата Карнилев в базисную терапию новорожденных и детей первого года жизни, перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию, является патогенетически обоснованным, обеспечивающим повышение устойчивости нейро-динамических процессов, их энергообеспечения и улучшение регуляции метаболических процессов в нервной системе ребенка.

Удачное сочетание метаболических и нейромодулирующих свойств, высокая эффективность и безопасность, удобство дозирования позволяют рекомендовать Карнилев к широкому применению у детей разного возраста, перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию.

## **Литература:**

1. Белозеров Ю.М. Недостаточность карнитина у детей. Российский вестник перинатол. педиатр. 1996; 4: 42-7.
2. Ключников С.О. – «Перспективы применения L-карнитина в педиатрии», Педиатрия, приложение Consilium medicum, №2, 2007, 143-146.
3. Кешишян Е. С., Алямовская Г. А. Перспективы применения L-карнитина у недоношенных маловесных детей. I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2002. С. 178–179.
4. Нарциссов Р.П. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии в педиатрии./ Актовая речь на торжественном собрании, посвященном 75-летию Института педиатрии РАМН., Москва, 1997.-45с.



5. Олимова К.С. Динамика проявлений и отдаленные последствия перинатальных поражений центральной нервной системы у детей: Автореф.дис....д-ра мед.наук.- М.,2002. - 44с
6. Основные методы лечения детей, страдающих митохондриальными заболеваниями: Методические указания/ Казанцева Л.З., Юрьева Э.А., Николаева Е.А. и др.- Москва, 2001. - 24 с.
7. Loster H. - Carnitin and cardiovascular diseases, Ponte Press Verlags-GmbH, Bochum, 2003.
8. Dunajkin M.L. The common basis in the disorders structure of mental development in different forms of cerebral palsy. Brain Development 1998; 20(6): 405-6.