

ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА L-КАРНИТИН У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ГИПОКСИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Д.С. УБАЙДОВ, С.И. РАШИДОВА, А.Т. ДЖУРАБЕКОВА, К.В. ШМИРИНА

Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

МАРКАЗИЙ НЕРВ СИСТЕМАСИНИНГ ПЕРИНАТАЛ ГИПОКСИК ЗАРАРЛАНИШИ БЎЛГАН ЯНГИ ТЎҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА L-КАРНИТИН ДОРИ ВОСИТАСИНИ ҚЎЛЛАШ

Д.С. УБАЙДОВ, С.И. РАШИДОВА, А.Т. ДЖУРАБЕКОВА, К.В. ШМИРИНА

Самарканд Давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд шаҳри

THE USE OF L-KARNITIN IN NEWBORN INFANTS WITH PERINATAL HYPOXIC LESIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

D.S. UBAYDOV, S.I. RASHIDOVA, A.T. DJURABEKOVA, K.V. SHMIRINA

Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

Янги туғилган чақалоқларда ўтказилган илмий текширувлар карнитин етишмовчилигидан далолат беради, бу эса ёғ кислоталарини митохондрияларга ўтиш жараёнининг бузилишига олиб келади. Марказий асаб тизимини (МАТ) турли патологияси бўлган 60 нафар янги туғилган чақалоқлар гуруҳини даволашда карнитиндан фойдаланилди; клиник-лаборатор ва инструментал текширув усуллари асосланган ҳолда ижобий динамика, қисқа муддатда митохондриялар сукцинатдегидрогеназа (СДГ) ва альфа-глицерофосфат дегидрогеназа (α-ГФДГ) ферментларининг нормал активлиги тикланиши кузатилди.

Калит сўзлар: МАТ гипоксик зарарланиши бўлган янги тўғилган чақалоқлар, L-карнитин дори воситасидан фойдаланиши.

In the light of scientific research, a deficiency of carnitine is observed in newborn children, which leads to disruption of the process of fatty acid transfer into the mitochondria. In groups of children from 60 newborns with various pathologies of the central nervous system (CNS), carnitine was included in the treatment; on the basis of clinical laboratory and instrumental methods of research, positive dynamics was established at a faster time with the restoration of normal activity of mitochondria succinate dehydrogenase (SDH) and alpha glycerophosphate dehydrogenase (αGDPH).

Key words: Newborn children with hypoxic lesions of the CNS, application of the drug L-karnitin.

Актуальность. Исследования последних лет свидетельствуют о формировании новой доктрины в медико-биологических науках, основанной на оценке резервных возможностей организма человека при воздействии неблагоприятных факторов и их немедикаментозной коррекции. Реализация этих принципов в практическом здравоохранении позволяет создавать новые диагностические и корригирующие технологии, которые могут широко применяться не только для сохранения здоровья практически здоровых или находящихся в преморбидном состоянии людей, но и для активизации защитно-приспособительных реакций в организме больного человека.

Однако большинство исследований в этом направлении посвящены взрослым больным, в то время как в педиатрии аналогичные проблемы решаются в недостаточной мере, хотя внедрение программ восстановительного лечения для детей, особенно в первые месяцы и годы жизни, является перспективным направлением [5, 4]

Особую актуальность представляет проблема перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы (ЦНС), частота которых составляет от 73,6% до 90,0%. Дети, анамнез которых был отягощен перинатальной церебральной патологией, представляют категорию высокого риска по формированию систематической неуспеваемости в школе, склонности к поведенческим девиациям в подростковом периоде, социальной дезадаптации. Тяжелые поражения ЦНС служат основной причиной развития детской инвалидности. Усиление неврологической симптоматики отмечают у детей в критические периоды развития: период новорожденности, от 3-х до 6-ти месяцев жизни [2, 7, 8].

До сих пор окончательно не определена роль про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе перинатальных поражений мозга, что связано с коротким периодом их жизни и, кроме того, биологический эффект одного цитокина, как правило, реализуется совместно с действием других цитокинов [4, 7, 9].

Цель работы. Разработка восстановительного лечения детей с последствиями перинатальных гипоксических поражений ЦНС.

Материалы и методы исследования. Одной из задач исследования явилась оценка эффективности препарата L-карнитин («Элькар») у новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС.

L-карнитин является незаменимым фактором окисления жиров. Сгорание жирных кислот дает 2/3 всей внутриклеточной энергии и по количеству образующейся АТФ превосходит процесс окисления глюкозы. L-карнитин транспортирует жирные кислоты из цитоплазмы в митохондрии, в которых происходит процесс β -окисления с образованием АТФ.

У новорожденных детей, особенно у недоношенных, отмечается дефицит карнитина, что приводит к нарушению процесса переноса жирных кислот в митохондрии. В свою очередь, энергетический дефицит вызывает замедление функционирования всех ферментных систем, недостаточную прибавку массы тела, нарушение нервно-психического и физического развития. Однако на ранних стадиях развития ребенка эти изменения поддаются коррекции и практически полностью обратимы.

Была сформирована группа из 60 детей (возраст от 3-х до 10-ти суток). В основную группу вошло 30 новорожденных (17 доношенных, 13 недоношенных; 16 мальчиков, 14 девочек). Оценка детей по шкале Апгар составляла от 4-6 баллов на первой минуте жизни до 5-8 баллов на пятой минуте. Состояние 10-ти (33,3%) детей при рождении расценивали как тяжелое, 20-ти (66,7%) - как среднетяжелое. Дети были разделены на 2 подгруппы: 1-подгруппа: дети с синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (15 детей), 2-подгруппа: дети с синдромом угнетения (15 детей). В контрольную группу вошло 30 новорожденных. Основная и контрольная группы были сопоставимы по основным характеристикам и проводимой базисной терапии.

L-карнитин назначали новорожденным по 7 капель 2 раза в день за 20 минут до кормления в 1-й месяц жизни, по 10 капель 2 раза в день - во 2-й и 3-й месяцы жизни курсами 20 дней с перерывами по 10 дней.

Новорожденным детям проводили эхоэнцефалографическое исследование, которое осуществляли через большой родничок. Лабораторные методы обследования включали в себя: проведение клинического анализа крови и мочи, определение кислотно-основного состава крови, биохимические (общий белок и фракции, билирубин и фракции, электролиты иммуноглобулины классов G, A, M, E, CРБ). Биохимические и иммунологические методы исследования включали

определение нейрон-специфической енолазы (НСЕ); основного белка миелина (ОБМ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и неоптерина (НП) в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) новорожденных детей

Результаты исследования. Синдром угнетения характеризовался сниженной реакцией на осмотр, угнетением спонтанной двигательной активности, мышечной гипотонией, снижением сухожильных и безусловных рефлексов. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости у 50% детей проявлялся умеренным повышением спонтанной двигательной активности, мелкокоразмашистым тремором конечностей и подбородка, спонтанным рефлексом Моро, срыгиваниями. Судорожный синдром наблюдали у 6,7% новорожденных в виде кратковременных, однократных, реже повторных приступов. В 33,3% случаев перечисленные неврологические синдромы сочетались с вегетативно-висцеральными нарушениями в виде обильных срыгиваний, желудочно-кишечных дисфункций, акроцианоза, «мраморности» и бледности кожных покровов, лабильности показателей частоты дыхания и сердечных сокращений и др. У 3,3% детей сопутствующими в клинической картине заболевания были синдром внутричерепной гипертензии и гидроцефалия, проявляющиеся беспокойством, монотонным малоэмоциональным криком, гиперестезией, глазной симптоматикой, расхождением швов, выбуханием и напряжением родничков, увеличением окружности головы и значительным ее приростом в процессе наблюдения.

На фоне терапии улучшение общего состояния в основной группе отмечали с $16 \pm 0,5$ дня по сравнению с $21 \pm 0,8$ дня в контрольной ($p < 0,05$). После первого курса лечения нормализация неврологического статуса в двух группах имела место соответственно у 33,3% основной по сравнению с 16,6% детей контрольной группы ($p < 0,05$). Особенно заметным действие препарата было у детей с синдромом угнетения ЦНС, когда на фоне лечения на 3-6 день отмечали появление двигательной активности и повышение мышечного тонуса, оживление физиологических рефлексов. У детей с синдромом возбуждения на 4-7 дней раньше происходила нормализация неврологического статуса. На фоне лечения отмечали более быстрые темпы прибавки массы тела. Так, среднесуточная прибавка массы тела в основной группе составила $24,5 \pm 1,12$ г, в контрольной - $13,7 \pm 1,15$ г ($p < 0,05$). В возрасте 4 месяцев клинические показатели эффективности проведенной терапии в основной группе в 1,4 раза превышали аналогичные в контроле.

Таким образом, использование препарата L-карнитин в раннем неонатальном периоде позво-

лило добиться положительной динамики в отношении клинических симптомов заболевания.

Сравнительная оценка нервно-психического развития детей в основной и контрольной группах с использованием KID-шкалы после 3-го курса терапии препаратом L- карнитин выявила достоверные различия по шкалам «движения» и «когнитивные функции».

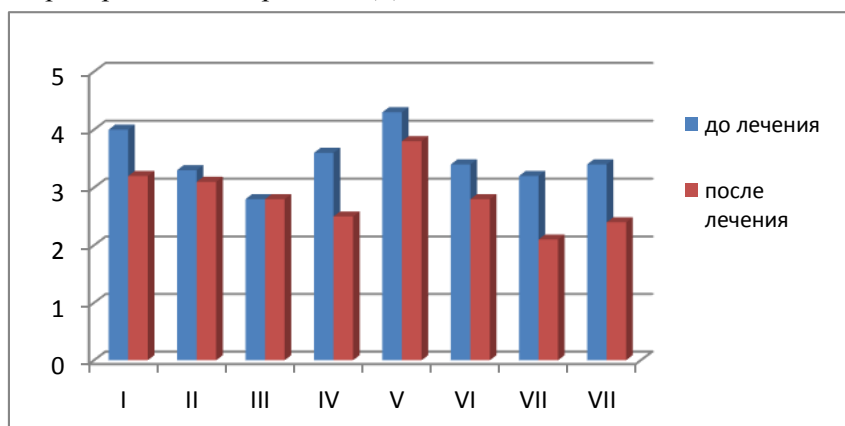
Значительные изменения в основной группе по шкале «движения», очевидно, можно объяснить тем, что основная функция L-карнитина заключается в обеспечении переноса длинноцепочечных жирных кислот через митохондриальную мембрану для последующего β -окисления и образования АТФ.

Достоверное улучшение когнитивных функций детей на фоне приема препарата L- карнитин обусловлено нормализацией метаболического обмена в пострадавшем вследствие гипоксии мозге, так как L-карнитин и его производные участвуют в важных метаболических процессах в мозговой ткани.

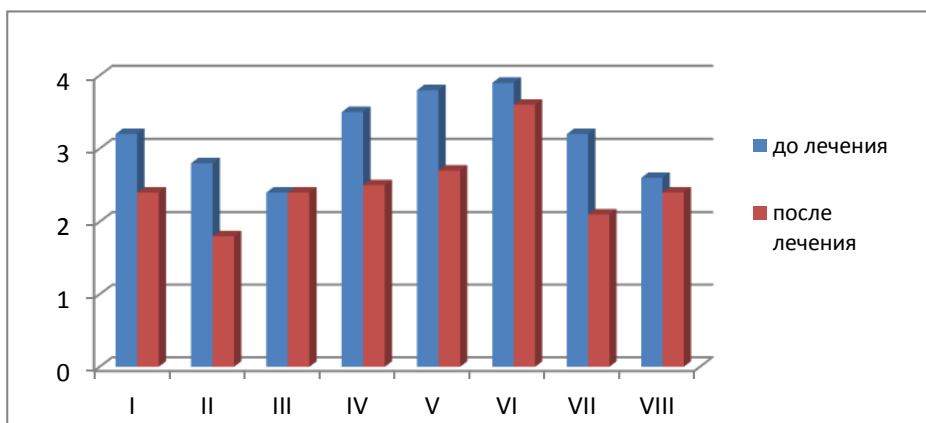
Исследование поведенческих реакций детей было проведено до начала лечения и после третьего курса терапии препаратом L- карнитин. До

лечения поведенческие особенности детей с синдромом возбуждения были оценены по основным шкалам: «активность, ритмичность, приятие, адаптивность, интенсивность, настроение, настойчивость, отвлекаемость». Дети этой подгруппы характеризовались как аритмичные (у детей было отсутствие устойчивости чередований периодов сна и бодрствования, времени продолжительности кормлений, приема пищи, времени опорожнения кишечника и пр.), проявляющие неприятие, медленную адаптивность к изменению окружающих условий, высокую интенсивность реакций и имеющие негативное настроение, и низкую отвлекаемость (их трудно было успокоить). После курсов лечения препаратом L- карнитин отмечено достоверное улучшение поведения по шкалам: I - активность, IV - адаптивность, VII - настойчивость, VIII – отвлекаемость.

Дети с синдромом угнетения по результатам тестирования характеризовались как «медленно разогреваемые», их поведение отличалось низкой активностью и умеренной интенсивностью, они реже имели признаки негативизма (рис. 1).



а) группа детей с синдромом возбуждения



б) группа детей с синдромом угнетения

Рис. 1. Динамика показателей поведенческих реакций у детей с синдромами возбуждения (а) и угнетения (б) на фоне лечения препаратом L- карнитин.

достоверность различий между группами: * - $p < 0,01$ по оси ординат - показатели шкал (в баллах) по оси абсцисс - шкалы: I – активность, II – ритмичность, III – приятие, IV – адаптивность, V – интенсивность, VI – настроение, VII – настойчивость, VIII – отвлекаемость.

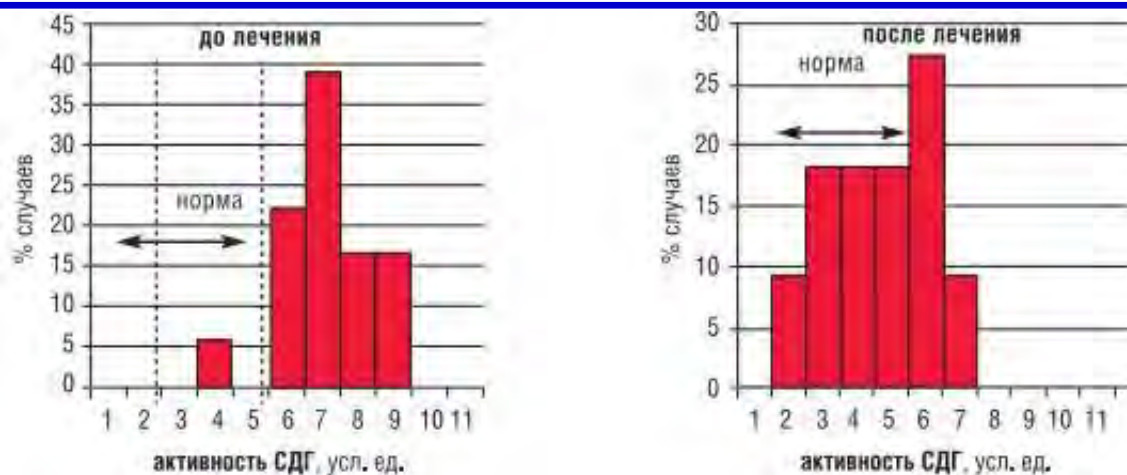


Рис. 2. Показатели активности СДГ у детей на фоне лечения препаратом L- карнитин.

* Обозначения на графиках: активность СДГ представлена в гранулах на лимфоцит (гр/ЛФ): 1 усл. ед. - 17 гр/ЛФ, 2 усл. ед - 18 гр/ЛФ, 3 усл.ед - 19 гр/ЛФ и т.д.

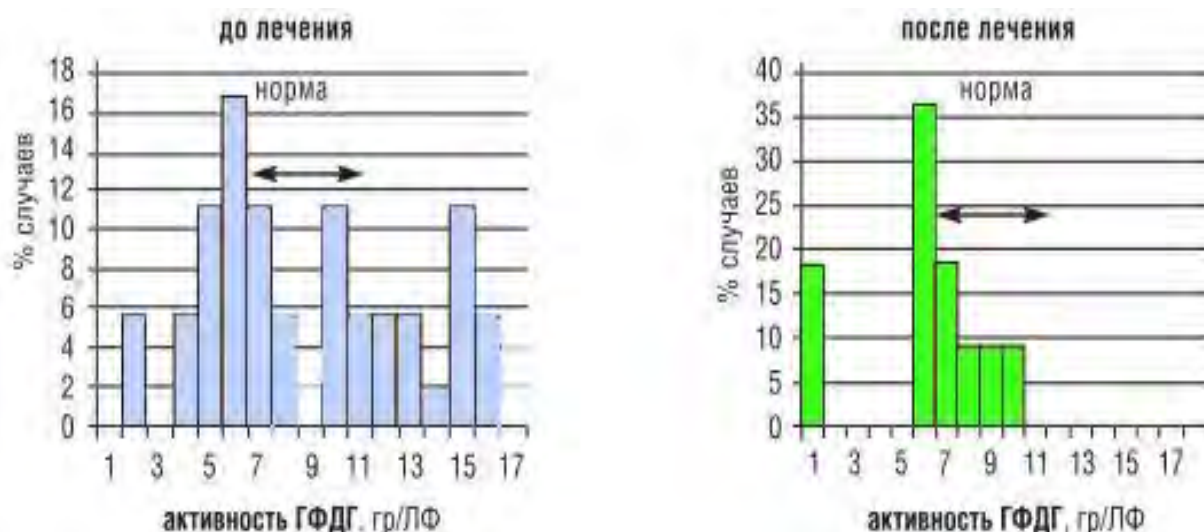


Рис. 3. Показатели активности ГФДГ у детей на фоне лечения препаратом L- карнитин («Элькар»)

* Обозначения: активность ГФДГ представлена в гранулах на лимфоцит (гр/ЛФ).

После курсов лечения препаратом L- карнитин в этой группе отмечено достоверное улучшение поведения по шкалам: I - активность, II - ритмичность, V – интенсивность.

Перинатальная гипоксия вызывает не только клинические изменения, она приводит к снижению активности окислительно-восстановительных ферментов клеток крови и внутренних органов в организме плода и новорожденного.

Исходя из этого, было проведено определение показателей ферментного статуса лимфоцитов периферической крови как “энзиматического зеркала” метаболических сдвигов в организме у новорожденных до и после первого курса терапии препаратом «Элькар». Морфоденситометрический анализ активности СДГ позволил оценить активность отдельных митохондрий и митохондрий, объединенных в конгломераты - кластеры.

До начала терапии средняя активность СДГ в популяции лимфоцитов превышала норматив-

ные значения в 94% случаев в основной и 86 % - в контрольной группах, активность α -ГФДГ отличалась большим разбросом показателей и только в 28% случаев соответствовала возрастной норме в основной и в 36% - в контрольной. Повышенные показатели активности α -ГФДГ (в 33% случаев) наблюдали, в основном, в подгруппе детей с синдромом возбуждения ЦНС. После 20-дневного курса лечения выявлена положительная динамика активности обеих дегидрогеназ: значения активности СДГ, соответствующие норме, отмечены в 64% случаев ($p < 0,01$), а для α -ГФДГ - в 45% случаев ($p < 0,05$); при этом у всех детей с синдромом возбуждения показатели α -ГФДГ после лечения соответствовали возрастной норме. Статистически значимой динамики в контрольной группе не выявили.

Более детальный морфоденситометрический анализ функциональной активности митохондрий лимфоцитов показал, что после приема препарата в обеих подгруппах наблюдается по-

ложительная динамика: происходит снижение ферментной активности в митохондриях, объединенных в кластеры, у детей с синдромом возбуждения и повышение ферментной активности у детей с синдромом угнетения ЦНС.

Таким образом, если до лечения в обеих подгруппах (синдромы возбуждения и угнетения ЦНС) активность СДГ превышала нормативные значения, в то время как активность α -ГФДГ при повышенной активности в группе с возбуждением была снижена в группе с угнетением, то после лечения препаратом L- карнитин в обеих подгруппах отмечалась нормализация значений показателей активности ферментов.

Согласно клиническим наблюдениям и результатам цитохимических исследований, L- карнитин является эффективным средством в лечении детей как с синдромом угнетения, так и с синдромом возбуждения, способствуя оптимизации внутриклеточного метаболизма.

Выводы: включение в программу восстановительного лечения детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС препарата L-карнитин («Элькар») сопровождается более ранней нормализацией неврологического статуса. Наблюдается более быстрая нормализация темпов психомоторного развития, отмечается улучшение поведенческих характеристик. Лечение препаратом L- карнитин («Элькар») способствует нормализации активности ферментов митохондрий СДГ и α -ГФДГ как в группе детей с синдромом угнетения, так и в группе с синдромом возбуждения.

Литература:

1. Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Шейнкман О.Г. Элькар в комплексной терапии нарушений нервно-психического развития детей с последствиями перинатальных поражений мозга. Научный центр здоровья детей РАМН, Москва 19 ноября 2013
2. Виноградова И.В., Белова А.Н., М.В. Краснов М.В., Емельянова Н.Н., Богданова Т.Г., Виноградов Д.А., Виноградова В.С. Опыт применения цитофлавина у глубоко недоношенных детей // Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии, 2, 2016, с 100-104
3. Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. // М. ГЕОТАР-Медиа, 2007, 848 с.
4. Галактионова М.Ю., Осадцева Е.А. Перинатальные поражения нервной системы у детей и их последствия: подходы к терапии. // ж. Вопросы практической педиатрии, № 2, т 8, 2013, с 23-29

5. Гребенникова О.В., Заваденко А.Н., Рогаткин С.О., Медведев М.И., Дегтярева М.Г. Профилактика и лечения постгипоксических состояний у новорожденных Клинико-нейрофизиологическое обоснование и оценка эффективности лечения детей с перинатальным гипоксическим ишемическим поражением центральной нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии, №4, 2014, с 63-67.

6. Неудахин Е.В. Особенности метаболизма L-карнитина у недоношенных и доношенных новорожденных детей. Опыт применения Элькара. // ж. «Практика педиатра»; ноябрь-декабрь; 2015; стр. 38-43.

7. Яковлева А.А. Активность дипептидилпептидазы-4 в сыворотке крови здоровых новорожденных, их матерей и детей с церебральной ишемией. // автореф. дисс., М., 2014

8. Chalak L, Kaiser J. Neonatal guideline hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). // J Ark Med Soc. 2007 Oct;104(4):87-9.

9. Martinello K, et al. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update; 0: F1-F13. doi:10.1136/archdischild-2015-309639

ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА L-КАРНИТИН У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ГИПОКСИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Д.С. УБАЙДОВ, С.И. РАШИДОВА,
А.Т. ДЖУРАБЕКОВА, К.В. ШМЫРИНА

Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

В свете научных исследований у новорожденных детей отмечается дефицит карнитина, что приводит к нарушению процесса переноса жирных кислот в митохондрии. В группах детей из 60 новорожденных с различной патологией центральной нервной системы (ЦНС) был включён в лечение карнитин; на основании клинко-лабораторных и инструментальных методов исследований была установлена положительная динамика в более быстрые сроки с восстановлением нормальной активности ферментов митохондрий сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и альфа - глицерофосфат дегидрогеназы (α -ГФДГ).

Ключевые слова. Новорожденные дети с гипоксическими поражениями ЦНС, применение препарата L-карнитин.