

**ФГУ «Московский НИИ педиатрии
и детской хирургии Росмедтехнологий»**

**Возможности энерготропной терапии
для коррекции нарушений
познавательных функций у детей**

А.И. Крапивкин, В.С. Сухоруков

2010

Возможности энерготропной терапии для коррекции нарушений познавательных функций у детей

Алексей Игоревич Крапивкин, заместитель главного врача по медицинской части ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий», врач-невролог, канд. мед. наук

Владимир Сергеевич Сухоруков, руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий», профессор, д-р мед. наук

В своей практической деятельности педиатрам, неврологам и психологам часто приходится сталкиваться с детьми, которые вполне способны к обучению в общеобразовательной школе, но не могут успешно справляться с объемом умственных нагрузок, выполняют задания медленно, быстро истощаются и устают. Кроме того, у многих из этих детей наблюдается проблемное поведение.

Пограничная интеллектуальная недостаточность является одной из наиболее распространенных форм патологических нарушений детского возраста, и обусловлена нарушениями формирования так называемых предпосылок интеллекта [Jaspers K., 1963]: памяти, внимания, работоспособности, речи, эмоционально-волевых и других компонентов формирующейся личности. Чаще она выявляется с началом обучения ребенка в подготовительной группе детского сада или школе. Трудности в развитии и обучении у детей дошкольного и школьного возраста связаны с низкой и колеблющейся работоспособностью, высокой истощаемостью, слабой концентрацией внимания, недостаточным контролем своей деятельности, медленным темпом усвоения учебного материала, во многих случаях сочетающимися с нарушениями физического здоровья ребенка.

Психопатологические проявления пограничной интеллектуальной недостаточности полиморфны [Ковалев В.В., 1995]. К наиболее распространенным состояниям относятся: астенический синдром; церебрастенический синдром; синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ); нарушения развития устной речи – алалии (дисфазии); нарушения развития письменной речи – дислексия и дисграфия [Заваденко Н.Н., 2003].

Этиология и патогенез формирования пограничных форм интеллектуальной недостаточности, нарушений познавательных функций в настоящее время изучены недостаточно. Существуют различные теории воздействия различных патологических факторов, сопровождающиеся гипоксией клеток центральной нервной системы, определяющие перинатальный, инфекционный, токсический, генетический, обменный, нейробиологический генез возникновения данных нарушений. В последнее время большое внимание уделяется изучению метаболических механизмов возникновения данных нарушений.

В течение нескольких последних десятилетий отмечается интенсивное развитие «метаболического» направления в медицине, ставящего своей целью теоретический и прикладной анализ обменных процессов различных уровней, составляющих основу или фон для многих болезней. Степень выраженности патологического процесса в том или ином органе связана со степенью зависимости его тканевых элементов от эффективности аэробного окисления. В этом отношении центральная нервная система занимает первое место среди тканевых и органных структур. Современная литература изобилует доказательствами существенной роли митохондриальных нарушений в патогенезе неврологических и психических расстройств [Сухоруков В.С., 2008]. В связи с этим актуальным является изучение дизэнергетических основ митохондриальной дисфункции при пограничных формах интеллектуальной недостаточности у

детей. Внимания требуют новые клинические и лабораторные диагностические подходы, а самое главное – новые способы лечения [Сухоруков В.С., 2007].

Клиническое исследование

Для оценки роли энергодефицита в развитии нарушений познавательных функций сотрудниками Московского НИИ педиатрии и детской хирургии совместно с сотрудниками кафедры педиатрии № 3 Российского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой – профессор С.О. Ключников) было проведено исследование с целью изучения активности митохондриальных ферментов при пограничных формах интеллектуальной недостаточности у детей. Оценивалась эффективность применения энерготропных препаратов у детей с нарушениями развития речи (дислалией, дизартрией), синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, задержкой темпов психоречевого развития.

Характеристика детей и методы исследования

В соответствии с целями и задачами в исследование было включено 63 ребенка, в возрасте от 4 лет 4 месяцев до 6 лет 11 месяцев, посещающих детские дошкольные учреждения. Из них 20 детей в клинической картине имели различные формы нарушений формирования устной речи (дислалии, дизартрии и др.); 22 ребенка – клинические проявления дефицита концентрации внимания и гиперактивности; 21 ребенок – с различными проявлениями задержки темпового психоречевого развития. При проведении исследования проводилось анкетирование родителей детей, психологическое тестирование, определение цитохимической активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови исходно и после курса энерготропной терапии. Обследование всех детей проводилось в одно и то же время (в первой половине дня): исходно и после курса терапии.

Цитохимическое выявление активности митохондриальных ферментов (сукцинатдегидрогеназы (СДГ), альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ)), а также цитозольного фермента – лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в лимфоцитах периферической крови проводилось по методу Р.П. Нарцисова [1986]. Выбор ферментного статуса лимфоцитов, как индикатора воздействия, основывается на многих клинико-экспериментальных исследованиях, в которых убедительно доказано, что лимфоциты – это клетки, выполняющие не только специальные функции иммунной защиты, но и

являющиеся элементами единой информационной системы, точно отражающей состояние организма и процесс его развития. Кроме того, лимфоциты, будучи мигрирующими клетками, способны отражать изменения во всех клеточных популяциях организма.

Психологическое тестирование включало проведение четырех тестов:

- тест 1 (методика А.Р. Лурия) – исследование слуховой вербальной памяти;
- тест 2 – исследование образной (зрительной) памяти;
- тест 3 – исследование внимания (субтест 11 из методики Векслера), утомляемости;
- тест 4 – исследование объема отсроченной памяти.

В качестве энерготропной терапии использовался лекарственный препарат Карниэль® – 20%-ный раствор L-карнитина для приема внутрь, который относится к фармакологической группе «метаболическое средство» и выпускается отечественной компанией «ПИК-ФАРМА» во флаконах по 25, 50 и 100 мл.

Дети, включенные в исследование, получали Карниэль® по 1/2 чайной ложки 2 раза в день в течение месяца. Препарат давался с учетом суточной биоритмической активности – в первой половине дня.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного психологического тестирования у детей с различными формами нарушений устной речи при контрольном тестировании отмечалось улучшение кратковременной памяти (в сравнении с исходным обследованием), улучшение на 25% показателей концентрации внимания и способности к его переключению, незначительное улучшение показателей зрительной памяти (на 6%), долгосрочной памяти (на 15%).

При анализе цитохимических показателей у детей с дислалией существенных нарушений активности ферментов клеточного энергообмена выявлено не было. Некоторое исключение составили дети с исходными более низкими значениями активности СДГ, у которых было отмечено небольшое снижение активности α -ГФДГ (6,65 – до и 6,0 – после лечения, $p < 0,1$), ГДГ (6,1 – до и 5,5 – после лечения, $p < 0,05$) и ЛДГ (10,8 – до и 10,1 – после лечения, $p < 0,05$).

У детей с дефицитом концентрации внимания и/или гиперактивностью до и после курса энерготропной терапии также установлено улучшение показателей слуховой вербальной памяти, незначительное улучшение показателей концентрации внимания и способности к его переключению (на 15%). В то же время при исследовании зрительной памяти отмечалось небольшое ухудшение

Возможности энерготропной терапии для коррекции нарушений познавательных функций у детей

показателей (на 5%) в сравнении с исходными цифрами и практически втрое увеличилось количество ошибок, допускаемых при выполнении тестирования.

При анализе цитохимических показателей у детей с дефицитом внимания и гиперактивностью значения до и после лечения достоверно не изменялись, за исключением показателя активности α -ГФДГ, который несколько уменьшался (6,5 – до и 6,0 – после лечения, $p < 0,05$).

В то же время были зафиксированы изменения лабораторных показателей энергообмена: у детей с исходно более высокими значениями активности СДГ – достоверно увеличивалась активность ГДГ (5,8 – до и 6,6 – после лечения, $p < 0,05$), а у детей с исходно более низкими значениями активности СДГ отмечалось снижение активности α -ГФДГ (6,5 – до, и 5,7 – после лечения, $p < 0,05$) и ГДГ (6,0 – до, и 5,2 – после лечения, $p < 0,05$).

У детей с различными проявлениями задержки темпового психоречевого развития также отмечено улучшение показателей кратковременной памяти, незначительное улучшение показателей концентрации внимания и способности к его переключению (на 10%), зрительной памяти (на 5%) в сравнении с исходными цифрами. Динамики в изменении показателей долгосрочной памяти у данных пациентов установлено не было.

У детей с различными проявлениями задержки темпового психоречевого развития активность изученных ферментов достоверно не изменялась после применения энерготропной терапии. В то же время у детей с исходно более высокими значениями активности СДГ повышалось значение активности ГДГ (5,9 – до и 6,8 – после лечения, $p < 0,05$), а у обследованных с исходно более низкими значениями активности СДГ значение этого же фермента достоверно уменьшалось (6,5 – до и 5,5 – после лечения, $p < 0,05$).

Таким образом, при анализе полученных результатов психологического тестирования исходно и после энерготропной терапии препаратом Карниэль® у большинства детей была отмечена положительная динамика в виде улучшения показателей слуховой, вербальной и зрительной памяти, увеличения активности внимания, снижения утомляемости, рассеянности.

Результаты проведенных до и после лечения исследований цитохимической активности ферментов тканевого энергообмена показывают, что клиническая эффективность энерготропных препаратов (в частности Карниэля®) достоверно коррелирует со степенью изменения цитохимических показателей. То есть энергодефицит может явиться одной из причин развития дисфункций высшей нервной деятельности, или как минимум способствовать ее проявлению. Весьма примечательным представляется то, что изменения цитохимических показателей на фоне лечения свидетельствуют, по нашему мнению, о специфичности участия митохондриальных изменений в формировании нарушений познавательных функций у детей.

Возможности энерготропной терапии для коррекции нарушений познавательных функций у детей

Оказание помощи детям с трудностями в развитии, поведении и обучении должно носить комплексный характер и объединять методы психолого-педагогической коррекции с медикаментозным лечением. Таким образом, при проведении лекарственной терапии нарушений познавательных функций и поведения целесообразно наряду с широко применяемыми в клинической практике в настоящее время ноотропными средствами [Заваденко Н.Н., 2003] использовать энерготропных препаратов, модулирующих внутриклеточный гомеостаз и способствующих нормализации функции митохондрий.

Карніель®

(KARNIEL)

Склад лікарського засобу :

діюча речовина: левокарнітин;

1 мл розчину містить 200 мг левокарнітину;

допоміжні речовини: кислота сорбінова, вода очищена.

Лікарська форма. Розчин для орального застосування.

Назва і місцезнаходження виробника. ЗАТ «Корпорація ОЛІФЕН», Російська Федерація, 127299, Москва, Клари Цеткін, б. 18, ст. 1.

Фармакотерапевтична група. Метаболічний засіб. Код АТС А16А А01.

Фармакодинаміка. Левокарнітин – це природна речовина, необхідна для енергетичного обміну ссавців. Левокарнітин облегшує надходження довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії клітин, таким чином надає субстрат для окиснення і утворення енергії. Жирні кислоти використовуються як субстрат для утворення енергії у всіх тканинах, крім головного мозку. Первинний системний дефіцит карнітину характеризується низькою концентрацією левокарнітина в плазмі, еритроцитах та/або тканинах. Не з'ясовано, які саме симптоми спричинені нестатком карнітина і які – органічною ацидемією, так як очікується, що карнітин може покращити симптоми обох патологій. Карнітин покращує видалення надлишку органічних та жирних кислот у пацієнтів з порушенням метаболізму жирних кислот та/або зі специфічними органічними ацидопатіями, які спричиняють накопичення в організмі ацил-СоА.

Вторинна недостатність карнітину може бути наслідком вроджених розладів обміну речовин. Карнітин може зменшувати порушення метаболізму у пацієнтів з вродженими патологіями, які спричиняють накопичення токсичних органічних кислот. Такий ефект був продемонстрований для наступних станів: глутарова ацидурія II, метилмалонова ацидурія, пропіонова ацидемія і недостатність ацил-СоА-дегідрогенази середньо-ланцюгових жирних кислот. 7,8-Аутоінтоксикація у таких пацієнтів виникає внаслідок накопичення сполучень ацил-СоА, які порушують проміжний обмін. Подальший гідроліз сполук ацил-СоА до вільних кислот спричинює ацидоз, якій може загрожувати життя. Левокарнітин нейтралізує сполуки ацил-СоА, утворюючи ацилкарнітин, якій швидко виводиться з організму. Недостатність карнітину виявляється біохімічним методом за наднизькою концентрацією вільного карнітину в плазмі, менше 20 мкмоль/л через тиждень після прийому препарату, і може виявлятися одночасно низькими концентраціями у тканинах та/або сечі. Крім того, цей стан може бути пов'язаний зі співвідношенням концентрацій в плазмі ацилкарнітину/левокарнітину, що перевищує 0,4 або аномально високими концентраціями ацилкарнітину в сечі. У недоношених дітей і новонароджених вторинна недостатність виявляється як концентрація левокарнітину в плазмі крові нище вікової дози.

Фармакокінетика. Абсолютна біодоступність левокарнітину, розрахована після корекції відносно концентрації в плазмі циркулюючого ендogenous левокарнітину, становить (15,1±5,3)%. Загальний кліренс левокарнітину (доза/AUC, включаючи

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
30.03.10 № 266
Реєстраційне посвідчення
№ UA/10553/01/01

ендогенні базові концентрації) в середньому становив 4,00 л/год. Левокарнітин не зв'язувався з білками плазми або альбуміном при тестуванні у будь-яких концентраціях або будь-яких тварин та людини.

Від 58 до 65 % левокарнітину виводиться з сечею та калом протягом 5-11 діб. Максимальна концентрація карнітину в сироватці крові відзначалась через 2,0-4,5 годин після прийому препарату. Основними визначеними метаболітами були триметиламін-N-оксид, переважно в сечі (від 8 % до 49 % введеної дози), та [³H]-γ-бутиробетаїн, переважно в калі (від 0,44 % до 45 % введеної дози). Видалення незміненого левокарнітину з сечею становить від 4 до 8 % введеної дози. Видалення левокарнітину з калом становить менше 1 % введеної дози.

Показання для застосування.

- Первинна системна недостатність карнітину;
- вроджені порушення обміну речовин, які спричиняють вторинну недостатність карнітину.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату.

Особливості застереження.

Надто швидкий прийом левокарнітину спричинює побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Дозу необхідно рівномірно розділити протягом дня для максимальної переносимості.

При первинній системній недостатності карнітину клінічна картина уявляє собою повторну Рейє-подібну енцефалопатію, симптоми якої – гіпотонія, м'язова слабкість і затримка розвитку. Для встановлення діагнозу первинної недостатності карнітину необхідно, щоб рівень карнітину у сироватці крові, еритроцитах та/або тканинах був заниженим, та щоб у пацієнта не було первинного порушення окислення жирних кислот або органічних кислот.

У деяких пацієнтів, переважно у хворих на кардіоміопатію, лікування карнітином швидко сприяє зниженню важкості захворювання та одужанню. Лікування, крім карнітину, має включати підтримуючу та іншу терапію, необхідну за станом здоров'я пацієнта.

Карнітин не виявляє мутагенних властивостей.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватних і належно контрольованих досліджень з участю вагітних жінок не проводили.

Левокарнітин можна застосовувати під час вагітності або годування груддю лише при клінічній необхідності і коли потенційна користь переважає ризик для плода.

Левокарнітин проникає в грудне молоко, тому лікування препаратом призначає лікар. Якщо лікування для матері важливе, годування груддю припиняють.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Немає повідомлень про вплив препарату на здатність керувати автомобілем або роботі з іншими механізмами.

Діти. Лікування дітей у віці до 3-х років здійснювати під наглядом лікаря.

Спосіб застосування та дози.

Розчин для перорального застосування за 30 хв до їжі, додатково розбавляючи рідиною. Дорослі: рекомендована доза левокарнітину складає від 1 до 3 г/день для людини вагою 50 кг, що еквівалентно 5-15 мл/день. Високі дози слід призначати з обережністю і лише в тих випадках, коли клінічні і біохімічні дані дозволяють припустити, що підвищення дози принесе користь. Слід розпочинати з 1 г/день (5 мл/день) і надалі збільшувати дозу з постійною оцінкою переносимості і клінічної реакції. Контроль має включати періодичне біохімічне дослідження крові, перевірку основних показників життєдіяльності, концентрації карнітину в плазмі і загального клінічного стану.

Новонароджені і діти: Рекомендована доза левокарнітину складає від 50 до 100 мг/кг/день, що еквівалентно 0,25–0,5 мл/кг, день розчину для перорального застосування. Високі дози повинні призначатися з обережністю і лише в тих випадках, коли клінічні і біохімічні дані дозволяють припустити, що підвищення дози принесе користь. Дозування розпочинають з 50 мг/кг/день, і надалі збільшують до досягнення максимального рівня в 3 г/день (15 мл/день), постійно оцінюючи переносимість і клінічну відповідь. Контроль має включати періодичне біохімічне дослідження крові, перевірку основних показників життєдіяльності, концентрації карнітину в плазмі крові і загального клінічного стану.

Передозування.

Повідомлень про токсичність левокарнітину при передозуванні не було. Великі дози препарату можуть спричинити діарею. Левокарнітин легко видаляється з плазми діалізом.

У випадку передозування здійснюють заходи для видалення препарату зі шлунково-кишкового тракту, проводять симптоматичне та підтримуюче лікування.

Побічні ефекти

При тривалому застосуванні внутрішньо L- або D,L-карнітину повідомлялося про різні незначні розлади з боку шлунково-кишкового тракту: оборотні нудота та блювання, метеоризм, діарея. Тільки при застосуванні D,L-карнітину пацієнтам з уремією описані випадки легкої міастенії.

При зменшенні дози часто знижується або повністю зникає спричинений препаратом запах тіла пацієнта або розлади шлунково-кишкового тракту. Чутливість до препарату необхідно уважно оцінювати протягом першого тижня застосування препарату і після кожного підвищення дози.

Описані випадки судомних нападів у пацієнтів як з попередньою судомною активністю, так і без неї. У пацієнтів з попередньою судомною активністю підвищувалась частота та/або важкість судомних нападів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Одночасне застосування глюкокортикоїдів призводить до накопичення левокарнітину у тканинах організму (окрім печінки). Інші анаболічні засоби посилюють ефект препарату.

Термін зберігання. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей і захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Після першого відкриття зберігати при температурі від +2 до +8 °С протягом 1 місяця.

Упаковка. У флаконах № 1 по 25 мл, 50 мл або 100 мл розчину.

Категорія відпуску. Без рецепта.

ЦИКЛОФЕРОН

Противовирусное, антихламидийное средство с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом

Противовирусное, антихламидийное средство с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом Циклоферон -N-(1-дезоксид-глюцитол-1-ил)-N-метиламмоний-10-метил-карбоксилат акридон. Циклоферон является низкомолекулярным индуктором интерферона, что определяет широкий спектр его биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и др.). Циклоферон эффективен в отношении вирусов клещевого энцефалита, гриппа, гепатита, герпеса, цитомегаловируса, вируса иммунодефицита человека, вируса папилломы и других вирусов. Установлена высокая эффективность препарата в комплексной терапии острых и хронических бактериальных инфекций (хламидиозы, рожистое воспаление, бронхиты, пневмонии, послеоперационные осложнения, бактериальные и грибковые инфекции мочеполовой системы, серозные менингиты, язвенная болезнь) в качестве компонента иммунотерапии. Циклоферон проявляет высокую эффективность при ревматических и системных заболеваниях соединительной ткани, подавляя аутоиммунные реакции и оказывая противовоспалительное и обезболивающее действие. Иммуномодулирующий эффект Циклоферона выражается в коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях различного происхождения и аутоиммунных заболеваниях. Циклоферон применяют у взрослых и детей старше 4 лет.

АМПУЛЫ

12,5 % - по 2 ml (в упаковке 5 ампул, в коробке 150 упаковок).
Регистрационный номер П.05.03/06972 от 30.05.03

Показания к применению:

У взрослых:

- при лечении ВИЧ-инфекции (стадии 2А-3В);
- в комплексной терапии нейроинфекции (серозные менингиты, клещевой боррелиоз (болезнь Лайма), рассеянный склероз и др.);
- при лечении вирусных гепатитов (А, В, С), герпеса и цитомегаловирусной инфекции;
- при вторичных иммунодефицитах различной этиологии: острые и хронические бактериальные и грибковые инфекции, ожоги, радиационные поражения, язвенная болезнь и другие иммунодефицитные состояния;
- при хламидийных инфекциях (венерическая лимфогранулема, урогенитальные хламидиозы, хламидийные реактивные артриты);
- при ревматических и системных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидные артриты, другие аутоиммунные заболевания соединительной ткани);
- при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов (деформирующий остеоартроз и др.)

У детей:

- при вирусных гепатитах А, В, С, дельта, GP и ВИЧ-инфекции;
- при герпетической инфекции (простой герпес, цитомегаловирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз и др).

ТАБЛЕТКИ

по 0,15 г, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Упаковки по 10 и 50 таблеток, в коробке 300 и 100 упаковок.

Регистрационный номер P02.03/059588 от 17.02.03

Показания к применению:

Циклоферон применяют у взрослых в комплексной терапии:

- ВИЧ-инфекции (стадии 1А-3В).
- Гриппа и острых респираторных заболеваний.
- Вирусных гепатитов А, В и С.
- Герпетической инфекции.
- Нейроинфекции: серозные менингиты, клещевой боррелиоз (болезнь Лайма).
- Острых кишечных инфекций.

У детей, начиная с 10 лет, в комплексной терапии:

- ВИЧ-инфекции (стадии 1А-3В).

У детей, начиная с четырех лет, в комплексной терапии:

- Острых и хронических гепатитов В и С.
- Герпетической инфекции.
- Профилактики и лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций.
- Острых кишечных инфекций.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Хорошо переносится больными. Побочного действия при применении не выявлено.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:

Циклоферон совместим и хорошо сочетается со всеми лекарственными препаратами, традиционно применяемыми при лечении указанных заболеваний (антибиотики, химиопрепараты и др.)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ И ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМ:

Не рекомендуется женщинам в период беременности и кормления грудью. Не рекомендуется применение Циклоферона у лиц с декомпенсированным циррозом печени. При заболеваниях щитовидной железы применение Циклоферона проводить под контролем эндокринолога.