

Т.С. Тумаева¹, Л.А. Балыкова², А.С. Моторкина²¹ Мордовский республиканский клинический перинатальный центр, Саранск, Российская Федерация² Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация

Влияние левокарнитина на динамику формирования электробиологической активности головного мозга у доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения: результаты открытого рандомизированного исследования

Контактная информация:

Тумаева Татьяна Станиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики Мордовского республиканского клинического перинатального центра

Адрес: 430013, Республика Мордовия, Саранск, ул. Победы, д. 18, тел.: +7 (8342) 76-27-29, e-mail: tstumaeva@mail.ru

Статья поступила: 20.11.2016 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Активность головного мозга новорожденного влияет на постнатальную адаптацию, нарушение которой может вызвать дисфункцию органов и систем незрелого организма, а в более отдаленные периоды созревания — развитие заболеваний. **Цель исследования:** изучить влияние левокарнитина на динамику формирования электробиологической активности головного мозга у доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения. **Методы.** В исследование включали доношенных детей (срок гестации 38–40 нед), извлеченных кесаревым сечением, с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы (церебральной ишемией). Детей рандомизировали в группы стандартного (рекомендованного) лечения и стандартного лечения, усиленного приемом левокарнитина (плюс левокарнитин) — 30% раствор внутрь в дозе 100 мг/кг в сутки в течение 3 нед, начиная с 7-х сут жизни. Электробиологическую активность головного мозга оценивали по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) периода естественного сна на 3–6-е сут и далее в 3, 6 и 12 мес. **Результаты.** В группы стандартного лечения и стандартного лечения плюс левокарнитин были рандомизированы по 45 детей, из них завершили исследование 44 и 40 детей соответственно. Исходно задержка формирования возрастной активности мозга выявлена у 16/40 (40%) детей, получавших левокарнитин, и у 19/44 (43%) — в группе сравнения ($p = 0,767$), нарушения в паттерне ЭЭГ-сна с генерацией фоновых аномалий — у 17 (43%) и 16 (36%) ($p = 0,565$), патологические графоэлементы — у 1 (3%) и 2 (5%) детей ($p = 0,536$) соответственно. По результатам динамического ЭЭГ-контроля установлено, что у детей, получавших левокарнитин, к возрасту одного года дисфункция головного мозга регистрировалась реже — у 32 (80%) против 42 (96%) детей в группе стандартного лечения ($p = 0,028$). **Заключение.** Применение левокарнитина в неонатальном периоде снижает риск развития дисфункции головного мозга уже к окончанию первого года жизни.

Ключевые слова: новорожденные, кесарево сечение, церебральная ишемия, электроэнцефалография, нарушения сна, левокарнитин.

(Для цитирования: Тумаева Т.С., Балыкова Л.А., Моторкина А.С. Влияние левокарнитина на динамику формирования электробиологической активности головного мозга у доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения: результаты открытого рандомизированного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2017; 16 (2): 163–169. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1718)

ОБОСНОВАНИЕ

Многие состояния, осложняющие течение беременности и родов, имеют своей патогенетической основой универсальный для плода и новорожденного повреждающий фактор — гипоксию, нарушающую течение ключевых энергозависимых процессов и запускающую комплекс патологических эндогенных реакций, влекущих за собой полиорганную дисфункцию [1]. Постгипоксическое поражение головного мозга с развитием церебральной ишемии является пролонгированным во времени процессом за счет преобладания апоптоза в поврежденном развива-

ющемся мозге [2, 3]. Отсроченные последствия церебральной ишемии — заболевания нервной системы и органов чувств — занимают одну из значимых позиций в структуре инвалидности детского возраста, приобретая высокую социальную значимость [4, 5]. Считается, что одним из способов уменьшения интранатального риска для плода является оперативное родоразрешение, хотя в последние годы установлено, что кесарево сечение не устраняет последствий воздействия негативных перинатальных факторов и не исключает развития различных осложнений [6, 7]. Возросший интерес врачей различных специаль-

ностей к проблемам детей, рожденных путем кесарева сечения, связан прежде всего с исключением естественного биомеханизма родов и, следовательно, онтогенетически запрограммированных процессов адаптации к внеутробному существованию, сопряженных с функциональной активностью головного мозга [8, 9]. Возможности ранней метаболической коррекции постгипоксической дезадаптации новорожденных продолжают интенсивно изучаться.

Цель исследования — изучить влияние левокарнитина на динамику формирования электробиологической активности головного мозга у доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения, по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) периода сна.

МЕТОДЫ

Некоторые результаты настоящего исследования были опубликованы ранее и освещали особенности биоэлектрической активности головного мозга доношенных новорожденных, извлеченных абдоминальным путем, в сравнении с детьми после физиологических родов в раннем неонатальном периоде [10].

Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: доношенные дети, рожденные путем кесарева сечения, с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы (ЦНС) по типу церебральной ишемии I–III степени, диагностированным неврологом и подтвержденным при проведении нейросонографии с доплерографией мозговых сосудов.

Диагностику и оценку степени тяжести перинатального поражения ЦНС осуществляли в соответствии с классификацией перинатальных поражений центральной и периферической нервной системы у новорожденных [11].

Критерии невключения: дети, рожденные ранее 37-й и позднее 41-й нед гестации; синдромальная и инфекционная патология, пороки развития органов и систем, гемолитическая болезнь новорожденных; перинатальные поражения ЦНС другого генеза (травматические, инфекционные, метаболические).

Критерии исключения: непереносимость исследуемого лекарственного средства, отказ родителей от продолжения участия в исследовании.

Условия проведения

В исследование включали детей в возрасте 3–6 сут жизни, поступивших в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, реанимации и интенсивной терапии детского отделения Мордовского республиканского клинического перинатального центра (Саранск). Катамнестическое наблюдение проведено на базе отделения катамнеза Мордовского республиканского клинического перинатального центра (Саранск).

Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился в период с ноября 2011 по ноябрь 2013 г.

Процедура рандомизации

Проводилась простая рандомизация (в соотношении 1:1) с использованием таблицы случайных чисел с общим числом кодов 90, в результате которой новорожденных распределяли в две группы — стандартного (рекомен-

Tatiana S. Tumaeva¹, Larisa A. Balykova², Anna S. Motorkina²

¹ Mordovian Republican Clinical Perinatal Center, Saransk, Russian Federation

² Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

The Effect of Levocarnitine on Dynamics of the Brain Bioelectrical Activity Formation in Term Infants Delivered by Cesarean Section: Open Randomized Study Results

Background. The brain activity of a newborn affects postnatal adaptation, the disorder of which can cause dysfunction of organs and systems of the immature organism and the development of diseases in more distant periods of maturation. **Objective:** Our aim was to study the effect of levocarnitine on dynamics of the brain bioelectrical activity formation in term infants delivered by cesarean section.

Methods. The study included term infants (gestation period 38–40 weeks) delivered by cesarean section, with perinatal hypoxic lesion of the central nervous system (cerebral ischemia). Children were randomized into groups of standard (recommended) treatment and standard treatment enhanced with levocarnitine (plus levocarnitine) — 30% oral solution at a dose of 100 mg/kg per day for 3 weeks starting from the 7th day of life. The brain bioelectrical activity was assessed with electroencephalography (EEG) of the natural sleep period on the 3rd–6th day and then at 3, 6, and 12 months. **Results.** 45 children were randomized into groups of standard treatment and standard treatment plus levocarnitine, of which 44 and 40 children completed the study, respectively. Initially, the delayed formation of age-related brain activity was detected in 16/40 (40%) children receiving levocarnitine and in 19/44 (43%) in the experimental group ($p = 0.767$), disturbances in the EEG sleep pattern with generation of background anomalies — in 17 (43%) and 16 (36%) ($p = 0.565$), pathological graph elements — in 1 (3%) and 2 (5%) children ($p = 0.536$), respectively. According to the dynamic EEG control results, it was found that after 1 year the cerebral dysfunction was registered less frequently in children receiving levocarnitine — in 32 (80%) vs. 42 (96%) children in the group of standard treatment ($p = 0.028$). **Conclusion.** Administration of levocarnitine in the neonatal period reduces the risk of developing cerebral dysfunction by the end of the first year of life.

Key words: newborns, cesarean section, cerebral ischemia, electroencephalography, sleep disorders, levocarnitine.

(For citation): Tumaeva Tatiana S., Balykova Larisa A., Motorkina Anna S. The Effect of Levocarnitine on Dynamics of the Brain Bioelectrical Activity Formation in Term Infants Delivered by Cesarean Section: Open Randomized Study Results. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (2): 163–169. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1718

дованного) лечения и стандартного лечения плюс левокарнитин.

Описание медицинского вмешательства

Препарат левокарнитина (ООО «ПИК-Фарма», Россия) применяли с 7-х сут жизни дополнительно к стандартной схеме лечения в виде 30% раствора *per os* из расчета 100 мг/кг в сутки (в первой половине дня) в течение 3 нед. Стандартное лечение включало оказание неотложной помощи в родильном зале, реанимационные мероприятия, а также респираторную, кардиотоническую и нутритивную поддержку, оптимальное вскармливание, охранительный режим и прочие лечебные мероприятия по показаниям.

Исходы исследования

Эффективность применения левокарнитина в неонатальном периоде оценивалась по уменьшению выраженности дисфункции головного мозга [12] и при анализе паттерна ЭЭГ сна в возрасте 3, 6 и 12 мес.

Дополнительно по результатам ЭЭГ анализировалась редукция пароксизмальной активности головного мозга, стабилизация процесса углубления сна; изучалась динамика неврологического статуса (в возрасте 1–3 сут, 1 мес и исход к 1 году) и мышечно-постурального тонуса и рефлексов также к возрасту 3, 6 и 12 мес.

Методы регистрации исходов

Биоэлектрическая активность головного мозга

Оценку биоэлектрической активности головного мозга проводили путем регистрации ЭЭГ периода естественного сна. ЭЭГ выполняли в отделении функциональной диагностики Мордовского республиканского клинического перинатального центра с использованием нейродиагностической системы NicoletOne (США) и аппаратно-программного комплекса «МИЦАР-ЭЭГ-202» (Россия). Применялась модифицированная схема для регистрации ЭЭГ у новорожденных и детей раннего возраста (14 в позиции Fp1,2; C3,4; P3,4; O1,2; T3,4, в монополярном отведении с объединенным референтным ушным электродом). Регистрация периода сна длилась не менее 20–30 мин. При визуальном анализе паттерна ЭЭГ сна оценивали его фазовую структуру; наличие или отсутствие периодов дремоты, спокойного, активированного сна, последовательность и продолжительность которых с учетом возрастных особенностей характеризует зрелость головного мозга и способность к углублению сна. Оценка фазы спокойного сна включала количественный анализ амплитудно-частотных характеристик основной активности, ее топическое распределение, прерывистость. Проводились выявление и оценка патологических графоэлементов (пароксизмальных, эпилептиформных), стойкость амплитудно-частотной межполушарной асимметрии. При последующей оценке общего паттерна ЭЭГ-сна, согласно типологической классификации ЭЭГ [12], проводилась градация полученных результатов на 5 основных типов сна, в основе которых заложена тяжесть функционального состояния ЦНС — норма (I тип), задержка созревания (II тип), нарушение созревания (III тип), патология (IV тип), угнетение биоэлектрической активности (V тип).

Анализ данных ЭЭГ сна во втором полугодии жизни дополнялся характеристиками маркеров дисфункции регулирующих систем мозга по совокупности признаков — диэнцефальных (повышение продукции веретен

сна, увеличение амплитуды более 120 мкВ, сочетание с острыми волнами, К-комплексами, вертекс-потенциалами амплитудой не менее 200 мкВ), лимбико-ретикулярных (гиперсинхронизация тета-активности в периоде дремоты, амплитуда до 250–300 мкВ; в медленноволновом сне повышение индекса тета-активности в сочетании с пароксизмальными вспышками в диапазоне 6–7 Гц), стволовых (в дремоте и медленноволновом сне — диффузная бета-активность, снижение продукции менее 5–6/мин и амплитуды менее 30 мкВ веретен сна) [12].

Неврологический статус

Оценка мышечно-постурального тонуса проводилась с использованием Международной шкалы балльной оценки двигательных функций у детей (Infant Neurological International Battery, INFANIB) по 20 пунктам с оценкой в баллах от 0 до 5. Суммарный балл оценивался по одному из 3 диапазонов — «норма», «транзиторное нарушение» или «патологические изменения». Пороговые значения диапазона определялись возрастом ребенка с учетом гестационной зрелости [13].

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом при Мордовском государственном университете им. Н. П. Огарёва (протокол № 53 от 30.06.2011).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с помощью средней арифметической и стандартного отклонения. Сравнительный анализ количественных переменных произведен при помощи *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Качественные показатели представлены в виде абсолютных чисел и доли (в %) от общего числа в выборке в целом или в соответствующей группе. Для сравнения качественных переменных использован критерий χ^2 Пирсона, для сравнения малых выборок (при значениях ожидаемого явления менее 5) применялся точный критерий Фишера (*F*-тест). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для установления зависимости между изучаемыми признаками применяли корреляционный анализ с использованием критерия линейной корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Коды рандомизации были присвоены 90 участникам исследования, из них не завершили исследование 5 пациентов в группе левокарнитина (двое в неонатальном периоде в связи с прекращением приема препарата; двое не явились на контрольные визиты в возрасте 3 мес, один — в возрасте 6 мес) и 1 пациент группы стандартного лечения в связи с отказом родителей от продолжения исследования в возрасте 3 мес. В конечном итоге результаты исследования были проанализированы для 84 участников — доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения, с перинатальным поражением ЦНС по типу церебральной ишемии.

Сравнение групп показало, что дети, завершившие исследование, были сопоставимы по исходным показателям, зарегистрированным при рождении (табл. 1).

Таблица 1. Краткая характеристика детей, включенных в исследование
Table 1. Brief characteristics of the children included in the study

Показатель	Левокарнитин, n = 40	Стандартное лечение, n = 44	p
Девочки, абс. (%)	20 (50)	16 (36)	0,207
Вес при рождении, г	3250 ± 750	3180 ± 566	0,632
Оценка по шкале APGAR, баллы			
• 1-я мин	7,3 ± 1,2	7,2 ± 1,3	0,779
• 5-я мин	7,4 ± 1,2	7,4 ± 1,2	0,814
Неврологические синдромы, абс. (%)			
• возбуждение	22 (55)	25 (57)	0,866
• угнетение	15 (38)	17 (39)	0,914
• судороги	2 (5)	2 (5)	0,922
• вегетативно-висцеральный	23 (58)	24 (55)	0,785
Тяжесть церебральной ишемии, абс. (%)			
• легкая степень	18 (45)	22 (50)	0,646
• средняя степень	18 (45)	16 (36)	0,420
• тяжелая степень	4 (10)	6 (14)	0,607
Оценка по шкале INFANIB, баллы	48,1 ± 17,6	48,4 ± 13,5	0,935
• норма, абс. (%)	7 (18)	8 (18)	0,935
• транзиторное нарушение, абс. (%)	25 (63)	28 (64)	0,914
• патология, абс. (%)	8 (20)	8 (18)	0,832
Паттерн ЭЭГ сна, абс. (%)			
• I тип	7 (18)	9 (20)	0,730
• II тип	16 (40)	19 (43)	0,767
• III тип	14 (35)	13 (30)	0,592
• IV тип	2 (5)	3 (7)	0,725
• V тип	1 (3)	0	0,476
Стандартное лечение, абс. (%)			
• реанимационные мероприятия	11 (28)	13 (30)	0,835
• респираторная поддержка	12 (30)	14 (32)	0,857
• зондовое кормление	8 (20)	10 (23)	0,760

Судорожный синдром формировался в единичных случаях. Более чем у половины детей выявлены симптомы вегетативно-висцеральных нарушений. Тяжесть состояния у 1/3 новорожденных потребовала проведения реанимационных мероприятий. Синдромологическая оценка неврологического статуса новорожденных детей была дополнена количественной оценкой мышечно-постурального тонуса и рефлексов по шкале INFANIB. Исходная оценка в возрасте 3–6 сут выявила сопоставимые результаты в обеих группах, при этом преобладали транзиторные нарушения.

Исходная оценка электрофизиологической активности головного мозга в возрасте 3–6 сут установила, что I тип ЭЭГ сна, соответствующий нормальным возрастным характеристикам, был зарегистрирован лишь у 1/5 детей. Среди участников обеих групп доминировал II тип ЭЭГ сна, характеризующий задержку формирования функциональной активности головного мозга. Более 1/3 детей имели нарушения паттерна ЭЭГ-сна различной степени выраженности (III–V тип сна) с формированием как фоновых аномалий, так и патологических графоэлементов. Из фоновых аномалий чаще формировались паттерны с искажением зоны генерации максимальной амплитуды фоновой активности и смещением ее в передние отделы головного мозга — у 13 (33%) детей, получавших левокарнитин, и у 13 (30%) в группе стандартного лечения ($p = 0,769$); излишне прерывистые паттерны ЭЭГ при продолжительности периодов частичного подавления активности более 6 сек (от 7 до 16) — у 20 (50%) и 24 (55%) детей соответственно ($p = 0,677$). В единичных случаях зарегистрированы низкоамплитудный малодифференцированный паттерн с амплитудой

активности менее 15 мкВ — у 2 (5%) детей в группе левокарнитина и у 3 (7%) в группе стандартного лечения ($p = 0,545$), патологический паттерн по типу «вспышка-подавление» — у 1 (3%) ребенка в группе левокарнитина, аномальные графоэлементы, указывающие на повышенную судорожную готовность головного мозга, — у 1 (3%) и 2 (5%) детей соответственно ($p = 0,536$).

Дополнительную респираторную поддержку в режиме искусственной вентиляции легких, назальной искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением (Continuous positive airway pressure, CPAP) и/или кислородной палатки получили около 1/3 пациентов в каждой группе. На зондовом кормлении в течение 4,1 ± 3,6 и 4,7 ± 3,4 сут находилась 1/5 часть детей обеих групп.

Основные результаты исследования

Динамический ЭЭГ-контроль установил, что дисфункция головного мозга у детей в сравниваемых группах на протяжении первого полугодия жизни регистрировалась одинаково часто. Однако уже к концу первого года жизни у пациентов, получавших левокарнитин, дисфункция головного мозга регистрировалась реже (табл. 2).

Дополнительные результаты исследования Неврологический статус

Наблюдение за детьми групп сравнения на протяжении 1 года позволило оценить динамику неврологической симптоматики в восстановительном периоде (табл. 3). К концу второго полугодия представленность большинства неврологических расстройств была сопоставима. Установлено статистически значимое уменьшение доли

Таблица 2. Дисфункция головного мозга у детей в сравниваемых группах на протяжении первого года жизни
Table 2. Cerebral dysfunction in children in the compared groups during the first year of life

Группы	Возрастные периоды, мес			
	3–6 сут	3	6	12
Левокарнитин, $n = 40$	33 (83)	33 (83)	36 (90)	32 (80)
Стандартное лечение, $n = 44$	35 (80)	38 (86)	41 (93)	42 (95)
p	0,730	0,624	0,598	0,028

Таблица 3. Динамика основной неврологической симптоматики у детей, получавших стандартное лечение ($n = 44$) и стандартное лечение плюс левокарнитин ($n = 40$)

Table 3. Dynamics of the main neurological symptomatology in children who received standard treatment ($n = 44$) and standard treatment plus levocarnitine ($n = 40$)

Показатель	1–3 сут		p	1 мес		p	1 год		p
	Левокарнитин	Стандартное лечение		Левокарнитин	Стандартное лечение		Левокарнитин	Стандартное лечение	
Возбуждение	22 (55)	25 (57)	0,866	28 (70)	34 (77)	0,449	6 (15)	13 (30)	0,111
Угнетение	15 (38)	17 (39)	0,914	2 (5)	2 (5)	0,960	0	0	-
Судороги	2 (5)	2 (5)	0,922	2 (5)	2 (5)	0,922	1 (3)	1 (2)	0,945
Вегетативная дисфункция	23 (58)	24 (55)	0,785	12 (30)	16 (36)	0,536	6 (15)	5 (11)	0,621
Нарушения мышечного тонуса	33 (83)	32 (73)	0,285	30 (75)	30 (68)	0,489	13 (33)	15 (34)	0,817
Задержка темпов психомоторного развития	-	-	-	13 (33)	16 (36)	0,709	3 (8)	4 (9)	0,792
Гипертензионный синдром	-	-	-	1 (3)	2 (5)	0,613	1 (3)	2 (5)	0,613
Фебрильные судороги	-	-	-	-	-	-	1 (3)	1 (2)	0,945
Расстройства сна	-	-	-	-	-	-	6 (15)	16 (36)	0,026

детей с расстройствами сна (G47 по МКБ-10), выявляемыми неврологом.

Оценка динамики показателей мышечно-постурального тонуса по шкале INFANIB на протяжении первого года жизни показала постепенное эффективное восстановление моторных функций и увеличение доли нормальных показателей с 18% (7 детей) до 90% (36 детей) в группе левокарнитина и с 18% (8 детей) до 84% (37 детей) в группе стандартного лечения к окончанию периода наблюдения (при межгрупповом сравнении исходных показателей — $p = 0,935$, к одному году жизни — $p = 0,422$).

Дополнительные ЭЭГ-параметры активности головного мозга

По данным ЭЭГ, к одному году жизни в группе, получавшей левокарнитин, редукция пароксизмальных изменений произошла у 4 из 15 детей с дисфункцией головного мозга, а при стандартной терапии к году жизни пароксизмальная активность в паттерне ЭЭГ сформировалась у 5 пациентов дополнительно к 11, имевшим ее исходно ($p = 0,043$). Среди детей с нарушением сна на фоне приема левокарнитина стабилизация процесса углубления сна установлена у 3/9 детей, при стандартной терапии нарушения сна появились у 1 ребенка (дополнительно к 10, имевшим такие нарушения в первом полугодии жизни; $p = 0,074$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Применение левокарнитина в неонатальном периоде в дополнение к стандартному лечению доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения, с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС по типу церебральной ишемии I–III степени предупреждает развитие дисфункции головного мозга.

Обсуждение основного результата исследования

Негативное влияние повреждающих факторов перинатального периода отражается на функциональном состоянии головного мозга новорожденных [4, 5]. Объективная оценка созревания и выявление дисфункции в работе головного мозга возможны с применением инструментальных методов обследования, в частности ЭЭГ периода естественного сна ребенка [12, 14]. Для оценки адекватности процессов созревания головного мозга, его регулирующих возможностей разработана типологическая классификация паттернов ЭЭГ сна, включающая 5 типов сна с учетом степени отклонения от характеристик нормального созревания [12]. Установлено, что сон здорового новорожденного включает два состояния — активированный сон (Active sleep, AS) и спокойный сон (Quite sleep, QS), которые чередуются в строгой закономерности, определяя циклическую организацию сна [12, 14]. Паттерн ЭЭГ спокойного сна представляет собой альтернирующую

щую активность в виде вспышек медленных волн 1–4 Гц амплитудой 50–200 мкВ, возникающих каждые 4–5 сек и продолжающихся по 2–4 сек, обусловленную пейсмерной деятельностью созревающих стволовых структур. В интервалах между вспышками регистрируется непрерывная активность не ниже 20–40 мкВ. Важным критерием зрелости головного мозга является правильная амплитудно-частотная зональность фоновой активности с амплитудным максимумом в каудальных отделах [12, 14]. Способность новорожденного регулировать и длительно поддерживать состояние спокойного сна определяется биологической зрелостью при рождении [14, 15]. Отклонения в паттерне ЭЭГ подразделяют на фоновые аномалии (отсутствие свойственных возрасту и состоянию ребенка форм ритмики), аномальные графоэлементы (грубая пароксизмальная активность, эпилептиформная активность), регуляторные изменения (нарушения в цикле сон-бодрствование). Установлено, что более информативными в плане прогноза развития являются нарушения фоновой активности, чем зарегистрированные пароксизмальные изменения ЭЭГ и эпилептиформная активность [12, 15]. Доказано, что постгипоксическое поражение головного мозга представляет собой пролонгированный во времени процесс, что связано с активацией механизма отсроченной гибели клеток — апоптозом, который может реализовываться на протяжении недель и месяцев жизни [2, 3, 16]. По характеру паттерна ЭЭГ во втором полугодии жизни возможна оценка уровня функционального поражения головного мозга (диэнцефальные, лимбико-ретикулярные или стволовые структуры), что находит свое выражение, в частности, в нарушениях цикла сна [12]. Установлено, что для ребенка сон и формирование интеллекта являются взаимозависимыми процессами [17]. Фаза медленного сна влияет на формирование долгосрочной (декларативной) памяти, обеспечивающей запоминание объектов, событий; обеспечивает синтез макромолекул, необходимых для нормального функционирования мозга в состоянии бодрствования. Фаза быстрого сна участвует в развитии «процедурной» памяти, представленной моторными навыками, условными рефлексам; влияет на способность ребенка к абстрактному мышлению. Нарушения сна могут негативно сказаться на развитии когнитивных процессов, в частности на формировании ассоциативной памяти, способности к обучению, а также на эмоционально-волевой сфере ребенка и процессах социализации в последующие периоды жизни [17, 18].

Актуальными проблемами остаются как наиболее ранняя объективная диагностика дисфункции головного мозга, так и своевременная медикаментозная коррекция. При этом арсенал медикаментозных средств в неонатологии весьма ограничен. В последние годы интерес исследователей привлечен к метаболической энерготропной терапии левокарнитином, разрешенным к применению в неонатологии. Получены сведения о многоплановом воздействии левокарнитина на адаптационно-компенсаторные реакции организма детей за счет непосредственного участия в различных биохимических процессах на клеточном уровне, регуляции энергетических и пластических процессов в организме, в т.ч. в головном мозге [19–21]. Это послужило патогенетическим обоснованием для исследования эффективности левокарнитина в составе комплексной терапии перинатального гипоксического поражения ЦНС в неонатальном периоде у детей, рожденных путем кесарева сечения.

Результаты исследования показали, что большинство новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения и перенесших церебральную ишемию, в постнатальном периоде имели отклонения в работе головного мозга различной степени выраженности, около половины страдали задержкой формирования возрастной биоэлектрической активности головного мозга. Более чем у 1/3 новорожденных выявлены патологические отклонения в паттерне ЭЭГ сна по типу как фоновых аномалий, так и патологических графоэлементов. Из фоновых аномалий чаще регистрировались нарушение распределения амплитудного максимума активности по конвексии головного мозга со смещением во фронтальные отделы и излишне прерывистый паттерн ЭЭГ. Дополнительное применение левокарнитина в составе комплексной терапии в неонатальном периоде способствовало значительному сокращению дисфункциональных нарушений, что клинически проявлялось уменьшением числа детей с нарушением сна к возрасту одного года.

Ограничения исследования

Проанализированные особенности биоэлектрической активности головного мозга на протяжении первого года жизни у доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения и перенесших церебральную ишемию, не позволяют однозначно трактовать полученные результаты исследования в связи с отсутствием длительных наблюдений в катамнезе. Требуется более подробное изучение влияния способа родоразрешения на функциональную активность головного мозга при сравнении с детьми, рожденными естественным путем. Необходимы дальнейшие исследования биоэлектрической активности головного мозга у детей, извлеченных абдоминальным путем, с перинатальным постгипоксическим поражением ЦНС, различного гестационного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воздействие на плод негативных перинатальных факторов, в т.ч. гипоксии, нарушает процесс созревания головного мозга новорожденных. Проведение комплексного клиничко-инструментального обследования в неонатальном периоде с включением методов исследования биоэлектрической активности головного мозга позволяет в ранние сроки выявлять нарушения в работе мозга, а своевременная медикаментозная коррекция левокарнитином предотвращает развитие дисфункции головного мозга в более отдаленные периоды жизни ребенка.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Т. С. Тумаева <http://orcid.org/0000-0001-8877-3881>

Л. А. Балыкова <http://orcid.org/0000-0002-2290-0013>

А. С. Моторкина <http://orcid.org/0000-0001-5882-3884>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ковтун О.П., Громада Н.Е. Особенности клеточного энергообмена, иммунологические и нейробиохимические критерии диагностики перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — Т. 57. — № 4–2 — С. 26–32. [Kovtun OP, Gromada NE. The specific features of cell energy metabolism, the immunological and neurobiochemical criteria for the diagnosis of perinatal hypoxic damage to the central nervous system in newborn infants. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;57(4–2):26–32. (In Russ).]
2. Perrone S, Tataranno ML, Stazzoni G, Buonocore G. Oxidative stress and free radicals related diseases of the newborn. *J Adv Biosci Biotechnol*. 2012;3(7A):1043–1050. doi: 10.4236/abb.2012.327127.
3. Hagberg H, Mallard C, Rousset CI, Wang X. Apoptotic mechanisms in the immature brain: involvement of mitochondria. *J Child Neurol*. 2009;24(9):1141–1146. doi: 10.1177/0883073809338212.
4. Морозова Е.А. Отдаленные последствия перинатальной патологии мозга // *Детская больница*. — 2011. — № 3 — С. 43–49. [Morozova EA. Remote consequences of perinatal brain pathology. *Children's hospital*. 2011;(3):43–49. (In Russ).]
5. Hagberg H, Gressens P, Mallard C. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann Neurol*. 2012;71(4):444–457. doi: 10.1002/ana.22620.
6. Омуркулова Г.С. Пути снижения родового травматизма у новорожденных при кесаревом сечении у рожениц с цефалопельвической дистоцией // *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. — 2014. — № 1 — С. 42–45. [Omurkulova GS. Puti snizheniya rodovogo travmatizma u novorozhdennykh pri kesarevom sechenii u rozhenits s tsefalo-pel'vicheskoi distostsiei. *Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva*. 2014;(1):42–45. (In Russ).]
7. Gul A, Comert S, Agzikuru T. Retrospective analysis of the cases of perinatal asphyxia. *J Kartal TR*. 2010;21(2):77–83.
8. Сороколат Ю.В., Клименко Т.М., Голюк Е.О. Состояние здоровья детей первого года жизни, рожденных путем операции кесарева сечения и с применением инструментальных методов // *Здоровье ребенка*. — 2013. — № 8 — С. 44–47. [Sorokolat YuV, Klimenko TM, Golyuk YeO. Health status of infants delivered using cesarean section and instrumental methods. *Zdorov'e rebenka*. 2013;(8):44–47. (In Russ).]
9. Wankaew N, Jirapradittha J, Kiatchoosakun P. Neonatal morbidity and mortality for repeated cesarean section vs. normal vaginal delivery to uncomplicated term pregnancies at Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2013;96(6):654–660.
10. Тумаева Т.С. Влияние осложненного перинатального периода на функциональную активность головного мозга доношенных новорожденных // *Лечащий Врач*. — 2014. — № 6 — С. 51–55. [Tumaeva TS. Vliyanie oslozhnennogo perinatal'nogo perioda na funktsional'nuyu aktivnost' golovnoogo mozga donoshennykh novorozhdennykh. *Practitioner*. 2014;(6):51–54. (In Russ).]
11. Классификация перинатальных поражений центральной и периферической нервной системы у новорожденных: методические рекомендации / Под ред. Володина Н.Н., Петрухина А.С. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ; 1999. — 40 с. [Klassifikatsiya perinatal'nykh porazhenii tsentral'noi i perifericheskoi nervnoi sistemy u novorozhdennykh: metodicheskie rekomendatsii / Pod red. Volodina N.N., Petrukhina A.S. — M.: VUNMTs MZ RF; 1999. — 40 p. (In Russ).]
12. Строганова Т.А., Дегтярева М.Г., Володин Н.Н. *Электронцефалография в неонатологии* / Под ред. Володина Н.Н. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. — 280 с. [Stroganova TA, Degtyareva MG, Volodin NN. *Elektroentsefalografiya v neonatologii*. Ed by Volodina N.N. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 280 p. (In Russ).]
13. Elisson P. *The neurological examination of newborn and infant*. In: David RB, editor. *Pediatric Neurology for the clinician*. New York, NY; 1995. p. 19–64.
14. Cilio MR. EEG and the newborn. *J Pediatr Neurol*. 2009;7(1):25–43. doi: 10.3233/JPN-2009-0272.
15. Медведев М.И., Дегтярева М.Г., Горбунов А.В., и др. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорожденных: диагностика и принципы восстановительного лечения // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — № 1 — С. 66–70. [Medvedev MI, Degtyareva MG, Gorbunov AV, et al. Posledstviya perinatal'nykh gipoksicheskii-ishemicheskikh porazhenii golovnoogo mozga u donoshennykh novorozhdennykh: diagnostika i printsipy vosstanovitel'nogo lecheniya. *Pediatriia*. 2011;90(1):66–70. (In Russ).]
16. Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., и др. Молекулярные механизмы нарушения развития мозга в пре- и неонатальном периоде // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 6 — С. 15–20. [Salmina AB, Komleva YK, Kuvacheva NV, et al. Molecular mechanisms of neurodevelopmental alterations in prenatal and neonatal periods. *Current pediatrics*. 2012;11(6):15–20. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v11i6.487.
17. Кельмансон И.А. Закономерности психомоторного развития и риск нарушений сна у детей второго полугодия жизни // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — Т. 57. — № 5 — С. 57–61. [Kelmanson IA. The patterns of psychomotor development and the risk of sleep disorders in infants at the second half of the first year of life. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;57(5):57–61. (In Russ).]
18. Beattie L, Kyle SD, Espie CA, Biello SM. Social interactions, emotion and sleep: A systematic review and research agenda. *Sleep Medicine Reviews*. 2015;24:83–100. doi: 10.1016/j.smrv.2014.12.005.
19. Брин И.Л., Дунайкин М.Л. Латеральные нейropsychологические синдромы у детей и подростков: принципы режима приема и дозирования препаратов карнитина // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т. 93. — № 2 — С. 68–74. [Brin IL, Dunaikin ML. Lateral'nye neiropsikhologicheskie sindromy u detei i podrostkov: printsipy rezhima priema i dozirovaniya preparatov karnitina. *Pediatriia*. 2014;93(2):68–74. (In Russ).]
20. Goo M, Choi S, Kim S, Ahn B. Protective effects of acetyl-L-carnitine on neurodegenerative changes in chronic cerebral ischemia models and learning-memory impairment in aged rats. *Arch Pharm Res*. 2012;35(1):145–154. doi: 10.1007/s12272-012-0116-9.
21. Zhang R, Zhang H, Zhang Z, et al. Neuroprotective effect of pre-treatment with L-carnitine and acetyl-L-carnitine on ischemic injury in vitro and in vivo. *Int J Mol Sci*. 2012;13(2):2078–2090. doi: 10.3390/ijms13022078.