

УДК 616.28-008.14-085.8-053.2

## РОЛЬ КОМПЛЕКСНОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПРОЦЕССЕ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ

*С.Ю. Лаврик<sup>1,2</sup>, С.В. Домитрак<sup>2</sup>, В.В. Шпрах<sup>1</sup>, Л.В. Колесова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (664049 г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100), <sup>2</sup> Иркутский государственный медицинский университет (664003 г. Иркутск, бульвар Гагарина, 18)

**Ключевые слова:** нарушения слуха, верботональный метод, нейрореабилитация, цитофлавин.

На материале клинко-нейрофизиологического исследования, психофизиологического и речевого тестирования 47 детей 4–11 лет с нарушением слуха и речи изучена эффективность цитофлавина – комплексного метаболического нейропротектора. Повышая уровень мозгового кровотока, снижая внутричерепное давление и улучшая показатели электроэнцефалограммы, препарат оказывал положительное воздействие на психоэмоциональную и когнитивную сферы, снижал проявления астении, улучшая в целом реабилитационный потенциал и социальную адаптацию детей. Побочные реакции на фоне приема цитофлавина не зарегистрированы.

Последствия перинатальных поражений центральной нервной системы наряду с другими стойкими резидуальными неврологическими синдромами часто сопровождаются сенсоневральной тугоухостью (СНТ), механизм развития которой до настоящего времени изучен недостаточно. Так, по данным ВОЗ, на 1000 новорожденных с нормальным слухом приходится 1 ребенок с выраженной степенью тугоухости, а нарушения слуха средней и легкой степени отмечаются у 1–2% новорожденных [1, 4, 5]. Причины поражения слухового анализатора обусловлены разнообразными эндо- и экзогенными воздействиями на плод, а также наследственной предрасположенностью. Отдельно следует назвать факторы, приводящие к приобретенной тугоухости – аутоиммунные и инфекционно-аллергические процессы в детском возрасте, ототоксическое действие антибиотиков и др. [2, 3, 6]. Общеизвестно, что любое нарушение слуха в раннем возрасте приводит не только к задержке темпов речевого развития, но и к нарушению становления психоэмоциональной сферы ребенка в целом [4, 7–9].

Возможности реабилитации детей с СНТ сегодня достаточно высоки и во многом зависят от сроков постановки диагноза, адекватного слухопротезирования и проведения реабилитационных мероприятий [8, 10]. Комплексная метаболическая терапия здесь по-прежнему является важным аспектом восстановительного лечения наряду с такими высокоэффективными технологиями, как кохлеарная имплантация и верботональный метод реабилитации, разработанный академиком П. Губериной (Petar Guberina) [4, 10].

Целью исследования явились оценка клинко-нейрофизиологических и психофизиологических особенностей детей дошкольного и раннего школьного

возраста с СНТ и анализ эффективности отечественного нейропротектора цитофлавина в лечении и реабилитации этих детей.

**Материал и методы.** На базах Иркутского областного реабилитационного центра для детей и подростков с ограниченными возможностями и клиники нервных болезней ИГМУ им. проф. Х.Г. Ходоса пролечено 47 детей (28 мальчиков и 19 девочек) в возрасте 4–11 лет с СНТ. Дети были разделены на 2 группы: дошкольного (4–6 лет – 28 пациентов) и раннего школьного (7–11 лет – 19 пациентов) возраста. Сурдологическое обследование включало осмотр ЛОР-органов, исследование слуховой функции (шепотная и разговорная речь), камертональные пробы, тональную пороговую аудиометрию, объективную аудиометрию (стволовые и таламокортикальные слуховые вызванные потенциалы).

Состояние нервно-психического развития оценивали по результатам неврологического осмотра, нейрофизиологического обследования и психофизиологического тестирования. Нейрофизиологическое исследование включало компьютерную электроэнцефалографию (ЭЭГ), транскраниальную доплерографию (ТКДГ) и компьютерную эхоэнцефалоскопию с доплеровским исследованием ликвородинамики.

Большое значение у детей с СНТ имеет психофизиологическое тестирование, позволяющее количественно оценить состояние высших психических функций в процессе реабилитации путем составления индивидуального нейропсихофизиологического профиля, индивидуализировать подходы к нейрореабилитации. Тестирование проводилось на основе стандартизированного компьютерного комплекса программ Spike-Children v. 2.7 [8], включающего 24 стандартных теста для комплексного обследования детей и подростков.

Исследование слухоречевой сферы осуществлялось с использованием оригинальной компьютерной программы Speech Audiometry [5], разработанной на основе верботонального метода академика П. Губериной как для диагностики нарушений развития коммуникативной сферы, так и для реабилитации детей с нарушениями слуха и речи. Программа включает шесть разделов, направленных на восприятие и воспроизведение вокала, логотомов, ритмов, слов и фраз, реализованных в виде стандартизированных предъявлений, дает возможность реабилитологу работать и в свободном слуховом пространстве, и на звукоусиливающей аппаратуре (индивидуальный слуховой аппарат, кохлеарный имплантат, верботон Г-20) и в целом направлена

Лаврик Сергей Юрьевич – канд. мед. наук, докторант кафедры неврологии и нейрохирургии ИГМАПО, зав. отделом эпилептологии и сомнологии клиник ИГМУ; e-mail.: slavrick@gmail.com

на объективизацию диагностики и компьютерную поддержку процесса нейрореабилитации.

Все исследования проводились дважды: перед началом лечебно-реабилитационного курса и сразу же после его завершения. Пациенты наряду с физическими, физиотерапевтическими, психолого-педагогическими и др. методами реабилитации получали комплексный метаболический препарат цитофлавин – монотерапия по схеме: 1 табл. 2 раза в день (утром и в обед) на протяжении 25 дней.

Для обработки результатов исследований применялись методы вариационной статистики. Оценку достоверности статистических различий проводили параметрическими и непараметрическими методами, с помощью критериев Стьюдента, Манна–Уитни, Уилкоксона.

**Результаты исследования.** Наиболее вероятными причинами СНТ на нашем материале явились последствия перинатального поражения центральной нервной системы (37 наблюдений), перенесенная острая респираторная вирусная инфекция (5 наблюдений), применение ототоксических антибиотиков (4 наблюдения) и менингококковый менингит (1 наблюдение). Наследственная отягощенность выявлена у 14 детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы. По данным тональной пороговой аудиометрии и коротколатентных слуховых вызванных потенциалов у 17 детей установлена I–II, у 19 детей – III и у 11 детей – IV степень СНТ (при этом во всех случаях СНТ имела двусторонний характер). Все дети регулярно (не реже 1–2 раз в неделю) посещали занятия с сурдопедагогом, в 12 случаях была выполнена кохлеарная имплантация, и 35 детей постоянно пользовались слуховыми аппаратами (моноаурально – 11, бинаурально – 24).

В неврологическом статусе у 72,3% детей встречалась рассеянная симптоматика в виде оживления глубоких рефлексов, анизорефлексии, недостаточности мелкой моторики. В 65,9% случаев наблюдались легкие и умеренные дискоординаторные нарушения, проявлявшиеся неустойчивостью в позе Ромберга, а также неточностью при выполнении пальценосовой и пяточно-коленной проб, дисдиадохокinesisом, пошатыванием при ходьбе по прямой линии. Все дети имели задержку развития речи различной степени

выраженности. Нарушения поведения имели место в 80,6% наблюдений, достоверно чаще встречаясь среди пациентов со средней и тяжелой степенью СНТ и проявляясь импульсивностью, двигательной расторможенностью со снижением активного внимания на занятиях с сурдопедагогом. Проявления агрессивного поведения отмечались у 10,6% детей 4–6 лет. С возрастом нарастало количество жалоб астенического круга, главным образом на склонность к быстрой смене настроения, повышенную раздражительность, обидчивость и плаксивость. В группе дошкольного возраста подобные жалобы встречались в 32,1%, а в группе раннего школьного возраста – в 57,9% наблюдений, несколько чаще среди девочек. Нарушения сна в виде трудностей засыпания, поверхностного, прерывистого сна и парасомний зарегистрированы в 27,6% случаев.

В фоновой записи ЭЭГ у большинства детей выявлено усиление синхронизирующих воздействий, преобладание мощности медленноволновой части спектра, что можно связать с ослаблением корковых влияний и доминированием неспецифических подкорковых структур. Визуальный анализ энцефалограмм показал, что у большинства пациентов общемозговые изменения носили умеренный характер, лишь у 5 детей они были выраженными, характеризовались значительной дезорганизацией, нарушением пространственных взаимоотношений, отсутствием ЭЭГ-реакции на внешние раздражители.

Эпилептиформная активность в фоновой записи выявлена у 14,9% детей. Она проявлялась преимущественно фокальными нестимулированными острыми волнами замедленной частоты, значительно превышающими фоновую активность по амплитуде, а также в форме комплексов «острая – медленная волна» частотой 2–4 Гц и полифазных комплексов амплитудой 160–300 мкВ с преобладанием в височных и теменно-затылочных отведениях. Признаки задержки формирования электрокорковой ритмики были зарегистрированы у всех детей и в среднем составили 1,5–2 возрастных порядка. После курса лечения цитофлавином количественный и качественный анализ ЭЭГ выявил достоверное снижение синхронизации и повышение индекса альфа-ритма в фоновой записи (табл. 1).

Таблица 1

Анализ данных ЭЭГ у детей с СНТ на фоне лечения цитофлавином ( $M \pm m$ )

Показатель	Дошкольники				Школьники				
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения		
Индексы ритмов ЭЭГ, %	дельта	85,2±2,1	77,7±2,6*	80,8±2,4	71,3±2,9*				
	альфа	3,5±1,1	5,0±0,9*	7,3±1,1	12,8±2,1				
Амплитуда основного ритма, мкВ		142,5±4,9	125,5±4,4*	122,2±7,2	102,1±6,3*				
Задержка формирования корковой ритмики	абс.								
	%								
Возрастной порядок	1–1,5	8	28,6	12	42,9	6	31,6	13	68,4*
	1,5–2	17	60,7	15	53,5	10	52,6	6	31,6
	>2	3	10,7	1	3,6	3	15,8	–	–

\* Разница с показателем «до лечения» в соответствующей возрастной группе статистически значима.

Таблица 2  
Сравнительные данные ТКДГ у детей с СНТ на фоне лечения цитофлавином ( $M \pm m$ )

Показатель		Дошкольники		Школьники	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Передняя мозговая артерия	ЛСК	46,3±1,4	64,9±1,2*	43,7±1,1	68,7±1,0*
	Индекс Гослинга	1,2±0,7	0,8±0,6	1,4±0,9	0,9±0,6
Средняя мозговая артерия	ЛСК	52,4±2,5	72,7±2,7*	52,2±3,7	78,1±2,9*
	Индекс Гослинга	1,4±0,9	1,0±0,9	1,1±0,7	0,7±0,5
Задняя мозговая артерия	ЛСК	38,4±2,4	55,7±2,2*	44,3±2,6	52,3±2,2*
	Индекс Гослинга	0,8±0,3	0,8±0,3	0,9±0,3	0,7±0,2

\* Разница с показателем «до лечения» в соответствующей возрастной группе статистически значима.

У 72,3% детей регистрировалось снижение интенсивности внутримозгового кровотока. Так, средняя линейная скорость кровотока (ЛСК) в русле передней мозговой артерии вставляла 50–60 см/с при возрастной норме 71±5 см/с. В бассейне средней мозговой артерии также регистрировалось снижение скорости кровотока, в среднем на 30–40% от возрастных нормативов. Достоверных различий между группами детей дошкольного и раннего школьного возраста по ЛСК получено не было (табл. 2).

Коэффициент асимметрии в исследованных сосудистых бассейнах в среднем составил 12%. Индекс Гослинга, отражающий тонус сосудов и периферическое сосудистое сопротивление, был умеренно повышен, преимущественно в русле передней и средней мозговых артерий. На фоне лечения цитофлавином отмечено статистически достоверное повышение ЛСК и уменьшение его асимметрии между передними и задними отделами мозга, нормализация индекса Гослинга (табл. 2).

По данным эхоэнцефалоскопии, до лечения цитофлавином у 17 детей (36,2%) были выявлены косвенные признаки гидроцефалии, проявлявшиеся умеренным усилением эхо-пульсации, увеличением количества и интенсивности латеральных эхо-сигналов. На фоне лечения цитофлавином у 4 детей эхо-пульсация уменьшилась в среднем на 15–20% от исходного уровня, в остальных случаях отмечалась ее нормализация.

У всех детей выявлялись нарушения звукопроизношения (дефектное произнесение звуков). Значительные трудности в построении фраз испытывали до 75% детей. К особенностям нарушений речевого развития здесь можно было отнести замену одной части речи другой, подходящей по смыслу. Такие дети могли путать звонкие и глухие, свистящие и шипящие, мягкие и твердые звуки. При написании текста они заменяли одни буквы на другие, пропускали некоторые буквы или их сочетания, особенно те, которые не стояли под ударением. Нарушения формирования навыков чтения имело место у 36,8% детей в группе раннего школьного возраста.

При психофизиологическом тестировании у всех детей отмечены низкие показатели концентрации

внимания, выраженная утомляемость, отвлекаемость и излишняя двигательная активность по ходу выполнения заданий. Простая сенсомоторная реакция выявила отчетливое замедление средней скорости реакции в обеих возрастных группах (39,3 и 31,6% соответственно). При проведении сложной сенсомоторной реакции отмечена тенденция к улучшению средней скорости реакции на предъявляемые зрительные стимулы с возрастом. Более чем у 80% детей с СНТ регистрировались значимые отклонения от заданной частоты при выполнении теппинг-теста, вплоть до полного нарушения программы действия, в большинстве случаев обусловленные неустойчивостью поддерживаемого внимания.

На фоне лечения цитофлавином отмечено достоверное повышение концентрации и устойчивости как поддерживаемого, так и избирательного внимания, по данным сенсомоторных реакций выявлено улучшение средней скорости реакции, уменьшение количества ошибок. Положительная оценка лечения цитофлавином отмечалась и в отношении симптомов астении, проявляясь повышением работоспособности во время сурдопедагогических занятий на звукоусиливающей аппаратуре, улучшением психоэмоционального фона, активности и настроения. Ни в одном случае не отмечено осложнений и побочных эффектов данного вида медикаментозной терапии.

**Обсуждение полученных данных.** Прогностически наиболее перспективным подходом в отношении лечения, реабилитации и социальной адаптации детей с СНТ является возможно раннее выявление патологии слухового анализатора, кохлеарная имплантация или обеспечение слуховым аппаратом, курсовая нейропротективная терапия и регулярные занятия с сурдопедагогом. Значимость курсовой нейропротективной терапии у детей с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы не вызывает сомнений, а поиск новых эффективных и безопасных препаратов по-прежнему остается важной задачей неврологии детского возраста.

Достоверное улучшение звукопроизношения и разборчивости речи на фоне приема цитофлавином можно объяснить стимуляцией когнитивных

функций центральной нервной системы за счет комплексного нейропротективного, сосудистого, метаболического действия препарата. Учитывая доказанную клиническую эффективность комплексного метаболического нейропротектора в отношении целого ряда патогенетических звеньев церебральной дезорганизации у детей с СНТ и принимая во внимание хорошую переносимость и безопасность цитофлавина, таблетированная форма препарата может быть рекомендована для лечения детей с СНТ как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной нейропротекции.

#### Литература

1. Алиева З.С. Нейрофизиологическое исследование слуховой системы дошкольников с органическим поражением ЦНС // Журнал дефектологии. 2005. № 3. С. 19–24.
2. Альтман Я.А., Таваркиладзе Г.А. Руководство по аудиологии. М.: ДМК Пресс, 2004. 360 с.
3. Журавский С.Г., Лопотко А.И., Тараскина А.Е. Молекулярно-генетические аспекты сенсоневральных слуховых расстройств // Материалы 17-го съезда оториноларингологов России. Нижний Новгород, 2006. С. 25.
4. Королева И.В. Нарушения слуха у детей в раннем возрасте: диагностика и реабилитация: пособие для врачей. СПб.: НИИ уха, горла, носа и речи, 2004. 78 с.
5. Лаврик С.Ю., Домитрак С.В., Шпрах В.В. и др. Св-во об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2012612993.
6. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.
7. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 256 с.

8. Стародубцев А.В., Лаврик С.Ю., Потапов В.В. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2002611838.
9. Туева И.Д. Диагностика и лечение хронических кохлеовестибулярных нарушений у детей // Уральский медицинский журнал. 2007. № 5. С. 55–59.
10. Rance G., Barker E., Dowell R. et al. Speech perception in noise for children with auditory neuropathy // Ear. Hear. 2007. Vol. 28, No. 3. P. 351–360.

Поступила в редакцию 15.03.2013.

#### ROLE OF COMPLEX METABOLIC THERAPY IN THE COURSE OF NEUROREHABILITATION OF CHILDREN WITH SENSORINEURAL HEARING LOSS

S. Yu. Lavrick<sup>1,2</sup>, S. V. Domitrak<sup>2</sup>, V. V. Shprakh<sup>1</sup>, L. V. Kolesova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk state medical academy of postdegree formation (100 Yubileyniy Microdist. Irkutsk 664049 Russian Federation), <sup>2</sup> Irkutsk state medical university (18 Gagarina Boulevard, Irkutsk 664003 Russian Federation)

*Summary* – Clinical-neurophysiological research, psychophysiological and speech testing of 47 children with sensorineural hearing loss at the age of 4–11 years are conducted. Efficiency of a complex metabolic neuroprotector cytoflavin in children of preschool and early school age with a hearing impairment and disorder of speech development are studied. Raising the level of a brain blood-groove, reducing intracranial pressure and improving EEG indicators, the preparation made positive impact on psycho-emotional and cognitive spheres, reduced adynamy manifestations, as a whole improving the rehabilitation potential and social adaptation of such children. Collateral reactions against reception of a preparation it wasn't observed.

**Key words:** hearing loss, verbotonal method, neurorehabilitation, cytoflavin.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 4, p. 95–98.

УДК 616-008.9-056.7-06:616.831:616.3

## МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДЕФЕКТ ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ОТРАЖЕНИЕ

С.Е. Гуляева, А.В. Овчинников

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

**Ключевые слова:** медико-генетическое обследование, ген АТР7В, мутации, тяжесть течения.

Приведены результаты молекулярно-генетического обследования 42 больных с неврологическими проявлениями гепатолентикулярной дегенерации (ГЛД), проживающих в Приморском крае. Мутации Gly1267Arg, His1069Gly и DelC3402 гена АТР7В выявлены в 71,4% случаев. Они в основном оказались гетерозиготными и чаще встречались у переселенцев из Украины и Белоруссии с аритмогиперкинетической формой заболевания, а у местного населения практически не обнаруживались. Максимум мутаций гена АТР7В приходился на сочетание Gly1267Arg и DelC3402, а изолированных мутаций His1069Gly не выявлено вообще. Корреляции между тяжестью течения ГЛД и наличием гетерозиготного носительства каких-либо из обнаруженных мутаций или их сочетаний отсутствовали.

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД) – болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) – прогрессирующее заболевание нервной системы, которое характеризуется

Гуляева Серафима Ефимовна – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ТГМУ

сочетанием поражения печени и головного мозга. Открытие молекулярного дефекта данной патологии явилось новой эрой в изучении клинического полиморфизма ГЛД и понимания ее заболевания [2]. Ген ГЛД был картирован на длинном плече хромосомы 13 (13q14.2-q21) в 1985 г. и обозначен АТР7В [6].

Этот ген кодирует трансмембранный β-полипептид медьпереносящей АТФ-азы, которая связывает шесть атомов меди и переносит их к лизосомам, осуществляющим транспорт меди через канальцевую мембрану в желчный проток. Кроме того, АТФ-аза, расположенная в комплексе Гольджи, обеспечивает встраивание меди в церулоплазмин, транспортирующий ее в кровь. Дефектная АТФ-аза не способна транспортировать медь к церулоплазмину и лизосомам. В связи с этим уровень церулоплазмينا в крови снижается, и экскреция меди с желчью нарушается. Результатом становится