

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КОРИЛИП У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В статье представлен опыт применения препарата, содержащего комплекс витаминов в ректальных суппозиториях (рибофлавин, кокарбоксилаза, липоевая кислота) у новорожденных детей и детей раннего возраста.

Ключевые слова: новорожденные дети, многоплодная беременность, липоевая кислота, рибофлавин, кокарбоксилаза.

T.I. KAGANOVA, A.A. LOGINOVA, M.A. KAGANOVA

The Samara city children's clinical hospital of Samara state budgetary institution of health care of the Samara region. N.N. Ivanova, Samara

THE EXPERIENCE OF THE DRUG CORILIP IN CHILDREN OF EARLY AGE

The article presents the experience of application of preparation containing vitamin in complex rectal suppositories (riboflavin, cocarboxylase, lipoic acid) in infants and young children .

Keywords: newborn babies, multiple pregnancy, lipoic acid, riboflavin, cocarboxylase.

При современном уровне развития медицины вопрос о применении средств метаболической терапии широко обсуждается как в научной среде, так и в системе здравоохранения. Привлекательной стороной терапии является возможность воздействия на обменные процессы ребенка, вместе с тем количество препаратов, разрешенных к применению у детей раннего возраста, чрезвычайно мало, и их эффективность и безопасность малоизучены [1–3].

Патент на изобретение «Суппозитории ректальные, содержащие витаминный комплекс» был разработан в Научном центре здоровья детей Российской академии медицинских наук в 2000 г. Предпосылкой для разработки препарата послужила необходимость создания комплекса витаминов и коферментов, направленных на улучшение энергетики в клетках и тканях путем регулирования двух важнейших этапов цикла Кребса: включение пировиноградной кислоты – окисление ее до ацетил-КоА и окислительное декарбоксилирование α-кетоглутаровой кислоты, которое можно было бы применять у детей раннего возраста.

Препарат Корилип появился на российском фармацевтическом рынке в 2003 г. Название препарата – первые буквы действующих компонентов «КО» – кокарбоксилаза, «РИ» – рибофлавин, «ЛИП» – липоевая кислота. Для периода новорожденности и раннего возраста был создан препарат Корилип-НЕО, который содержит в одном суппозитории 12,5 мг кокарбоксилазы, 1 мг рибофлавина, 6 мг липоевой кислоты. Таким образом, Корилип-НЕО – комбинированный препарат, действие которого определяется эффектами входящих в его состав витаминов и коферментов, а также их синергичным действием.

Кокарбоксилазы гидрохлорид является дифосфорным эфиром тиамин (витамин В1). И является коферментом ферментов, участвующих в процессах углеводного обмена. Две основные реакции в организме – кокарбоксили-

рование и декарбоксилирование пировиноградной кислоты осуществляется при участии кокарбоксилазы.

Рибофлавин (витамин В2) 6,7-диметил-9-(рибитил)-изоалаксодин. При поступлении в организм рибофлавин взаимодействует с аденозинтрифосфорной кислотой и образует флавиномононуклеотид и флавинадениндуклеотид. Последние являются коферментами флавопротеинов и участвуют в переносе водорода и регулировании окислительно-восстановительных процессов. Рибофлавин принимает участие в процессах углеводного, белкового и жирового обмена. Он играет также важную роль в поддержании нормальной длительной функции глаза и синтеза гемоглобина.

Кислота липоевая является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α-кетокислот, и играет важную роль в процессе образования энергии в организме. По характеру биохимического действия липоевая кислота приближается к витаминам группы В. Липоевая кислота участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, оказывает липотропный эффект, влияет на обмен холестерина, улучшает функцию печени, помогает в процессе детоксикации при отравлениях солями тяжелых металлов и при других интоксикациях.

Показания к назначению препарата Корилип-НЕО, согласно инструкции к препарату: хроническая тканевая гипоксия, внутриутробная инфекция, синдром угнетения нервно-рефлекторной деятельности, метаболический ацидоз, неонатальная желтуха, гипотрофия [4–7].

Цель исследования: изучить влияние препарата Корилип-НЕО на адаптацию детей раннего возраста на примере детей от многоплодной беременности.

Материалы и методы: Исследование выполнено на базе отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ СО СГДКБ №1 им. Н.Н. Ивановой за период с 2012 по 2018 гг. В исследовании приняли участие 20 пар близнецов. Единоутробное развитие создавало оди-

наковые условия для плодов в отношении реализации пренатальных факторов риска, таких как хроническая внутриутробная гипоксия, внутриутробное инфицирование. Общий генетический материал и возраст детей создавал оптимальные условия для анализа результатов: 6 двоен дихориальные, 4 монохориальные. Проводимая детям в каждой паре терапия была идентична, за исключением факта назначения одному из близнецов препарата Корилип-НЕО. Метаболическая терапия с использованием препарата Корилип-НЕО назначалась тому ребенку из двойни, который хуже адаптировался к внеутробной жизни, а именно: имел меньший вес, синдром срыгивания, более выраженный синдром угнетения, метаболические нарушения.

Данные о распределении детей представлены в *таблице 1*.

Таблица 1. Распределение детей по группам наблюдения

Критерии распределения	Группа 1 (основная) n = 20 детей	Группа 2 (контрольная) n = 20 детей	Статистически значимый результат (P<0,05)
Состав группы	дети, получающие препарат Корилип-НЕО	дети, не получающие препарат Корилип-НЕО	
Распределение по полу			
Девочки, n	12	8	P=0,34
Мальчики, n	8	12	
Распределение по возрасту на момент исследования, дни			
Me [Q10÷Q90]	17,8 [4;70]	17,8 [4;70]	-
Распределение по сроку гестации на момент родов, недели			
M ± δ	36,6 ± 0,9	36,6 ± 0,9	-

Таким образом, распределение по группам однородное, не имеет статистически значимых различий и позволяет провести анализ эффективности терапии с использованием препарата Корилип-НЕО.

За всеми детьми проводилось клиническое наблюдение, определялись общеклинические и биохимические показатели крови и мочи, кислотно-основное состояние, проводились ультразвуковые обследования. Срок наблюдения составлял десять дней, т. е. был эквивалентен времени приема первого курса препарата Корилип-НЕО.

Полученные при исследовании данные были внесены в электронную базу на персональном компьютере в среде Windows 7 с использованием программы Microsoft Office Excel 2007 с последующей статистической обработкой с применением программы Statistica 6.0 фирмы STATSOFT.

Весь полученный цифровой материал подвергался статистической обработке с заданным уровнем значимости (p) полученных результатов менее 0,05. Абсолютные величины представлены количеством матерей (детей) в выборке (n). Относительные величины выражены в процентах (%).

В схему статистического анализа входили: дескриптивная статистика с вычислением для каждого показателя выборочной совокупности среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (δ) при нормальном распределении, медианы (Me) и интерперцентильного размаха [Q10÷Q90] при распределении, отличном от нормального, также проведен дисперсионный анализ повторных измерений и использовался двусторонний точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди матерей наблюдаемых детей более чем у половины беременность протекала на фоне угрозы прерывания беременности, хронической фетоплацентарной недостаточности, гестоза, а родоразрешение произошло путем кесарева сечения. Из 20 двоен 12 были зачаты путем экстракорпорального оплодотворения.

Анамнез данных об акушерском анамнезе матерей и состоянии их здоровья представлен в *таблицах 2 и 3*.

Среди наблюдаемых детей в качестве основного диагноза зарегистрированы по МКБ-Х: недоношенность (P07.1), малый размер плода к гестационному возрасту (P05.1), гипоксически-ишемическая энцефалопатия (P91.6), неонатальная желтуха (P59.8), инфекционные болезни (P37.8), родовая травма (P13.4). Распределение по количеству детей представлено на *рисунке 1*.

Течение заболеваний протекало с различными симптомами, которые нередко сочетались. Недоношенность среди наблюдаемых детей не менее 36 недель, однако в половине случаев сопровождалась малым размером плода к гестационному возрасту, синдромом церебрального угнетения, метаболическим ацидозом, нарушением толерантности к питанию, нарушениями периферического кровотока в виде мраморности, также у детей отмеча-

Таблица 2. Особенности акушерского анамнеза матерей в группах наблюдения

Данные анамнеза	n = 20	%
Акушерский анамнез		
Первобеременные первородящие	8	40
Повторнобеременные первородящие	8	40
Повторнобеременные повторнородящие	4	20
Отягощенный акушерский анамнез (медицинские аборт, выкидыши, неразвивающаяся беременность)	8	40
Самопроизвольные роды	8	40
Оперативные роды (кесарево сечение)	12	60
Особенности течения настоящей беременности		
Угроза прерывания беременности	12	60
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	8	40
Гестоз	12	60

Таблица 3. Состояние здоровья матерей

Данные анамнеза	n = 20	%
Соматические заболевания матерей		
Аллергические болезни (бронхиальная астма, нейродермит, поллиноз)	8	40
Острые и обострение хронических респираторных заболеваний во время беременности	10	50
Обострение хронических оториноларингологических заболеваний	2	10
Обострение хронического пиелонефрита	4	20
Анемия беременных	4	20
Гипотиреоз	2	10

лось длительное сохранение нейтрофильного лейкоцитоза. У детей, родившихся доношенными, но имеющими малые размеры к гестационному возрасту, также отмечалось сочетание вышеперечисленных симптомов, кроме того, в 4 случаях регистрировался полицитемический синдром. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия проявлялась синдромом церебрального угнетения, нарушением толерантности к питанию, мраморностью кожных покровов. Неонатальная желтуха и родовая травма у детей также были неединственными диагнозами у детей. Поэтому статистическая обработка проведена по ведущим клиническим синдромам (табл 4).

Дети основной группы, то есть те, которые получали препарат Корилип-НЕО, имели больше отклонений в состоянии здоровья на момент начала лечения. Несмотря

на этот факт, на фоне терапии у детей в первой группе быстрее купировались вегетативные дисфункции и метаболический ацидоз (получены статистически значимые результаты). Интересен факт, что дети во второй группе наблюдения в 20% случаев сохраняли длительно полицитемический синдром, но этого не наблюдалось среди детей, получавших препарат Корилип-НЕО. Полицитемический синдром является проявлением хронической гипоксии, сгущения крови у новорожденных детей, то есть является неблагоприятным исходом адаптации новорожденного ребенка. При представлении результатов оценки эффективности лечения рассчитывали показате-

Рисунок 1. Заболеваемость детей в группах наблюдения

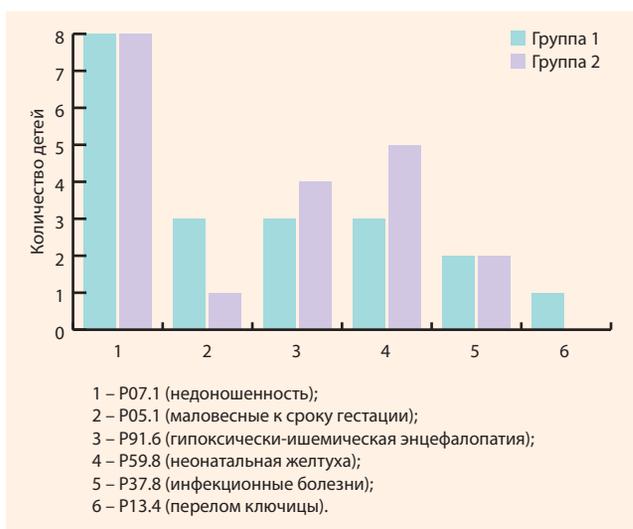


Таблица 4. Патологические синдромы периода новорожденности и длительность их проявления в группах наблюдения

Отклонения в состоянии здоровья детей	Группа 1. Основная n = 20 детей Дети, получающие препарат Корилип-НЕО		Группа 2. Контрольная n = 20 детей Дети, не получающие препарат Корилип-НЕО		Статистически значимый результат* (при p < 0,05)
	Количество детей, n	Длительность проявления, M ± δ	Количество детей, n	Длительность проявления, M ± δ	
Церебральное угнетение	16	7,2 ± 3,4	16	9,8 ± 0,5	0,07
Синдром срыгивания у новорожденных	4	4 ± 1,4	0	-	
Мраморность кожных покровов	16	4,0 ± 1,6	16	8,5 ± 2,3	0,0001*
Нейтрофильный лейкоцитоз	8	8,0 ± 1,4	8	8,5 ± 0,7	0,52*
Метаболический ацидоз (BE более 5,0)	12	5,3 ± 1,5	12	3,0 ± 1,0	0,01*
Полицитемический синдром	1	2	7	6,0 ± 1,4	0,11
Травматические повреждения	1	-	0	-	-
Стигмы дисэмбриогенеза	2	-	0	-	-
Синдром гипербилирубинемии*	16	10 ± 0	16	10 ± 0	-
Среднее количество нозологических форм на одного ребенка группы	3,9		3,6		

*Уровень билирубина за указанный период наблюдения у детей не соответствовал норме, динамика уровня билирубина представлена в таблице 6.

Таблица 5. Таблица сопряженности для оценки эффективности лечения препаратом Корилип-НЕО

	Исследуемый эффект (исход), случаи осложнений		
	Есть	Нет	Всего
Группа 1 (основная)	1 (А)	19 (В)	20 (А+В)
Группа 2 (контрольная)	7 (С)	13 (Д)	20 (С+Д)

ли, принятые в доказательной медицине. Была составлена таблица сопряженности (табл. 5), в которой приводили частоту развития полицитемии в группе детей, получавших препарат Корилип-НЕО (основная группа), и группе детей, не получавших препарат Корилип-НЕО (контрольная группа). $P = 0,04$ (двусторонний точный критерий Фишера).

Затем рассчитывали рекомендованные показатели:

ЧИЛ – частота исходов в группе лечения $A/(A+B)$

ЧИК – частота исходов в группе контроля $C/(C+D)$

СОР (снижение относительного риска) – относительное уменьшение частоты осложнений в изучаемой группе по сравнению с контрольной группой, рассчитываемое как (ЧИЛ-ЧИК)/ЧИК, приведен с 95% ДИ. Значения более 50% всегда соответствуют клинически значимому эффекту.

САР (снижение абсолютного риска) – абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между группами лечения и контроля, ЧИЛ-ЧИК.

ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного, равно $1/САР$.

ОШ – отношение шансов показывает, во сколько раз вероятность неблагоприятного исхода в основной группе выше или ниже, чем в контрольной ($A/B)/(C/D)$. Значения ОШ от 0 до 1 соответствовало снижению риска, более 1 – его увеличению, ОШ, равное 1, означает отсутствие эффекта.

Количественные результаты оценки показателей, характеризующих эффективность изучаемого и обычного методов лечения, по влиянию на частоту развития осложнений представлены в таблице 6.

Таблица 6. Ключевые показатели эффекта приема препарата Корилип-НЕО в основной группе по сравнению с контрольной группой

Показатель	Результат
ЧИЛ, %	5,0%
ЧИК, %	35,0%
САР, %, 95% ДИ	$30,0 \pm 11,7$ 7,02–52,98
СОР, %, 95% ДИ	85,5 (5,7–98,1)
ОШ, 95% ДИ	0,098 (0,011–0,89)
ЧБНЛ, 95% ДИ	3,33 (1,88–14,25)

Таким образом, применение препарата Корилип-НЕО значительно снижает абсолютный риск развития полицитемии в среднем на 30%, а относительный риск на 85%. Для того чтобы предотвратить развитие полицитемии у 1 новорожденного, необходимо пролечить около 3,33 новорожденных (ЧБНЛ).

Повышенный уровень билирубина сохранялся у всех детей на протяжении всего времени наблюдения, однако динамика снижения уровня билирубина у детей в основной группе была более выражена, чем у детей в контрольной группе (табл. 7).

Таблица 7. Динамика уровня билирубина за 10 дней лечения препаратом Корилип-НЕО

	Уровень билирубина на начало курса, ммоль/л	Статистически значимый результат (при $p < 0,05$)	Уровень билирубина на конец курса, ммоль/л	Статистически значимый результат (при $p < 0,05$)*
Группа 1	$166,00 \pm 10,44$	0,59	$82,94 \pm 6,77$	0,0001
Группа 2	$172,81 \pm 10,45$		$51,42 \pm 6,77$	

Анализ динамики уровня билирубина также проводился с помощью дисперсионного анализа повторных измерений. Данные представлены в таблице 8 и на рисунке 2.

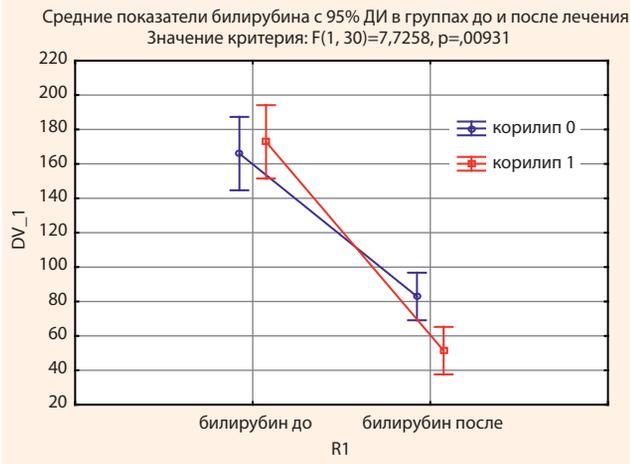
Таблица 8. Результаты дисперсионного анализа повторных измерений для групп наблюдения

Параметры дисперсионного анализа	MS	F	p
Свободный член	895578,3	520,9087	0,000000
Основная/контрольная группы	2440,4	1,4194	0,242839
Ошибка дисперсии	1719,3		
Повторные измерения	167199,2	219,8630	0,000000
Повторные измерения билирубина в группах	5875,2	7,7258	0,009307
Ошибка дисперсии	760,5		

Статистически значимых отличий по уровню билирубина в начале исследования получено не было ($p = 0,59$). На фоне лечения у всех пациентов произошло статистически значимое снижение уровня билирубина, но за 10 дней наблюдения у детей, получающих Корилип-НЕО, уровень билирубина оказался в 2 раза ниже, чем у детей в контрольной группе, хотя он и не достиг возрастной нормы.

При наблюдении за динамикой веса у детей в группах наблюдения выявлены следующие закономерности: у детей основной группы (получавших препарат Корилип-НЕО) вес при рождении был меньше, чем у детей контрольной группы. Соответственно, вес детей в первой

Рисунок 2. Динамика уровня билирубина в группах наблюдения



группе – 2410 ± 247 г, второй – 2594 ± 242 г ($p = 0,04$). Также у детей основной группы потеря в весе в первые дни жизни была несколько больше ($p = 0,9$), чем у детей контрольной группы – 132 ± 55 г ($6 \pm 2,4\%$) и 131 ± 74 г ($5,2 \pm 3,0\%$) соответственно. Несмотря на это, дети, получающие препарат Корилип-НЕО (основная группа), за 10 дней терапии имели более выраженную весовую прибав-

ку, чем дети в контрольной группе: 314 ± 96 г и 280 ± 69 г ($p = 0,34$) соответственно. Таким образом, несмотря на то что дети при рождении имели меньший вес (статистически значимый результат) и чуть большую потерю в весе в первые дни жизни, но получали препарат Корилип-НЕО, они сравнялись по антропометрическим показателям с детьми второй группы.

По данным инструкции к препарату, возможны побочные действия на препарат Корилип-НЕО в виде общих и местных аллергических реакций, диспептических явлений. Однако при проведении наблюдательного исследования побочных реакций зарегистрировано не было.

ВЫВОДЫ:

1. Препарат Корилип-НЕО показал себя как безопасное лекарственное средство у детей раннего возраста.
2. Более выраженный эффект отмечен при применении препарата в лечении гипотрофии, неонатальной желтухи, вегетативных нарушений, субкомпенсированных метаболических нарушений.
3. Менее выраженное воздействие отмечено на синдром угнетения нервно-рефлекторной деятельности.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Житникова Л.М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция, как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ*, 2012, 4: 137-141. / Zhitnikova LM. Metabolic therapy, or cardiocytoprotection, as a necessary component of the combined therapy of cardiovascular diseases. *RMJ*, 2012, 4: 137-141.
2. Шалькевич Л.В., Малаш А.В. Метаболическая терапия заболеваний нервной системы у детей лекарственными средствами на основе карнитина. *Медицинские новости*, 2016, 4(259): 28-32. / Shalkevich LV, Malash AV. Metabolic therapy of nervous system diseases in children using carnitine-containing drugs. *Meditsinskie Novosti*, 2016, 4 (259): 28-32.
3. Сухоруков С.В., Ключников С.О. Рациональная коррекция метаболических нарушений у детей: энерготропная терапия. *Материнство и детство*, 2006, 51(6): 79-87. / Sukhorukov SV, Klyuchnikov SO. Rational correction of metabolic disorders in children: energy-tropic therapy. *Materinstvo i Detstvo*, 2006, 51 (6): 79-87.
4. Захарова Л.И., Воронкова О.Ф., Самусевич Л.В. и др. Клиническая оценка эффективности метаболического комплекса Корилип-нео у новорожденных с перинатальной патологией. *Тольяттинский медицинский консилиум*, 2011, 3-4: 66-68. / Zakharova LI, Voronkova OF, Samusevich LV. Clinical evaluation of the efficacy of the metabolic combined drug Corilip-neo in newborns with perinatal pathology. *Toliat-tinskiy Meditsinskiy Konsilium*, 2011, 3-4: 66-68.
5. Гулиев Н.Д., Алиева Л.Ф. Применение метаболического препарата Корилип в терапии гемолитической болезни новорожденных. *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаява*, 2012, 13(4): 90-93. / Guliyev ND, Alieva LF. The use of the metabolic drug Corilip in the treatment of hemolytic disease of newborns. *G.O.Mozhaeva Ukrainian Journal of Extreme Medicine*, 2012, 13 (4): 90-93.
6. Патент на изобретение. Петричук С.В.; Шищенко В.М.; Духова З.Н.; Киселева Г.С.; Сологуб Л.В. «Суппозитории ректальные, содержащие витаминный комплекс» свидетельство о государственной регистрации №2000130487/14 от 2002.01.10 г. / Patent for invention. Petrichuk SV; Shishchenko VM; Dukhova ZN; Kiseleva GS; Sologub LV. «Vitamin Complex Containing Rectal Suppositories» State Registration Certificate No. 000130487/14 of 2002.01.10.
7. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств 2016: Вып. 24-й. Под ред. Г.Л. Вышковского. М.: ВЕДАНТА, 2015.1176 с. / Medicinal Product Register of Russia. *Encyclopedia of medicinal products*. 24th. Edited by Vyshkovsky GL. Moscow: Vedanta, 2015.1176 p.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Каганова Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Института последипломного образования ФГБОУ ВО САМГМУ МЗ РФ.

Логинова Анна Андреевна – к.м.н., врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ СО СГДКБ №1 им. Н.Н. Ивановой, доцент кафедры педиатрии Института последипломного образования ФГБОУ ВО САМГМУ МЗ РФ.

Каганова Мария Александровна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО САМГМУ МЗ РФ.