

КАРНИТИНА ХЛОРИД В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЦА ПРИ ГИПОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ЦНС У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

А. В. ГУЛИЕВА

*Научно-исследовательский институт педиатрии им. К. Я. Фараджевой, Баку,
Азербайджанская Республика*

Исследовано влияние 10 %-ного раствора карнитина хлорида на функциональное состояние сердца при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС. Разработана эффективная программа терапии данным препаратом для детей, больных кардиопатией и энцефалопатией.

Ключевые слова: карнитин хлорид, кардиопатия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, новорожденный.

В настоящее время отмечается рост беременностей с высоким риском развития хронической внутриутробной гипоксии (ХВНГ) плода. Частота и тяжесть медико-социальных последствий этой патологии ориентируют на поиск новых подходов к максимально ранней диагностике и коррекции патологических процессов, возникающих вследствие ХВНГ [1, 2]. По данным Н. Н. Володина [3], около 60 % случаев младенческой смертности обусловлено перинатальной патологией. Кислородная недостаточность у плода и новорожденного прежде всего отражается на состоянии ЦНС и неминуемо ведет к развитию гипоксии [4]. Под влиянием ХВНГ возникают вегетативные нарушения, частота встречаемости которых в популяции достигает 80 %, вызывая снижение адаптивных резервов организма, проявляющееся повышением заболеваемости, замедлением психосоматического развития, что сопровождается структурно-функциональными изменениями в различных органах и системах, в частности в сердце. Известно, что многие сердечно-сосудистые заболевания берут свое начало в перинатальном периоде. У 40–70 % новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, встречаются транзиторные морфофункциональные нарушения миокарда. Перенесенная гипоксия способствует нарушениям морфогенеза, функции проводящей системы сердца, вегетативной регуляции. Результатом гипоксического повреждения может явиться очаговая дистрофия миокарда, которая у части детей способствует формированию очагового кардиосклероза. Возникающие расстройства вызывают изменения в энергетическом обмене миокарда новорожденных в виде меньшего количества миофибрилл, слабо выраженной поперечной исчерченности мышечного волокна, преобладания изомера мизина с относительно низкой активностью АТФ и кальциевых каналов и т. д. [5, 6]. При нарушении работы сердца отмечено, что ишемия миокарда

встречается у 40–50 % новорожденных с клиникой гипоксического поражения ЦНС. В этой связи по-прежнему актуальным остается вопрос диагностики функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста [7, 8]. Донозологическая диагностика и своевременная коррекция патологических состояний в педиатрии являются наиболее перспективной отраслью профилактической медицины, что делает необходимым поиск и разработку новых средств, методов коррекции этих состояний.

Одной из причин, вызывающих нарушение энергообеспечения клетки, является дефицит карнитина, играющего ключевую роль в клеточном метаболизме. Карнитин был обнаружен в организме человека в начале XX в. Впервые был выделен из экстракта мышечной ткани П. З. Кримбергом и В. С. Гулевичем в 1905 г. Карнитин — низкомолекулярное соединение, производное γ -аминомасляной кислоты. Существуют две изомерные формы карнитина: D- и L-стереоизомеры. Установлено, что в тканях млекопитающих присутствует только L-стереоизомер, и именно он биологически эффективен. Карнитин принимает непосредственное участие в катоболизме липидов, обеспечивая его начальные этапы — перенос длинноцепочечных жирных кислот в виде сложных эфиров из цитоплазмы через наружную и внутреннюю митохондриальные мембраны в матрикс митохондрий. В этом процессе задействованы, по крайней мере, три карнитинпальмитилтрансферазы I и II типов. Внутри митохондрий транспортированные жирные кислоты подвергаются β -окислению с образованием ацетила — КоА, который служит субстратом для цикла трикарбоновых кислот Кребса и последующего синтеза АТФ в организме. Наряду с этим окисление жирных кислот — главный путь кетогенеза, а кетоновые тела представляют дополнительный энергетический источник для периферических тканей и головного мозга. Одной из

важных функций карнитина является способность образовывать соединения с различными органическими кислотами — промежуточными продуктами окислительных процессов [6, 9]. Главными органами-мишенями при недостаточности карнитина становятся скелетные мышцы и миокард; во вторую очередь страдают клетки головного мозга, гладкая мышечная ткань, печень и почки. Хроническая и острая гипоксия в свою очередь вызывает множество нарушений, самыми важными из которых являются повреждения нервной системы и сердца, особенно нуждающихся в карнитине. Карнитин — природное вещество, 75% которого поступает в организм человека с мясными и молочными продуктами, а 25% синтезируется в печени и почках из аминокислот метионина и лизина. В биосинтезе карнитина участвуют такие кофакторы, как витамины группы В (ниацин, пиридоксин), аскорбиновая кислота, а также железо. Молоко здоровой матери при сбалансированном питании является основным источником карнитина для младенца. Содержание карнитина в женском молоке составляет от 60 до 70 н/моль/мл [7, 8]. Группа авторов продемонстрировала [5, 6, 9], что прием карнитина в дозе 50 мг/кг в сут приводит к улучшению эхокардиографических и ангиографических (радионуклидная ангиография) показателей функционального состояния сердца у детей с талассемией. В исследовании, проведенном С. Ф. Гнусаевым, показано, что включение L-карнитина в терапию новорожденных с гипоксической ишемией миокарда способствует восстановлению систолической и диастолической функций миокарда, что обусловлено улучшением энергообеспечения кардиомиоцитов [3, 6]. Следовательно, коррекция нарушений функционального состояния сердца у младенцев при гипоксической энцефалопатии является актуальной проблемой как для педиатрии в целом, так и для неонатальной кардиологии в частности.

Цель работы — установить влияние 10%-ного раствора карнитина хлорида на нарушение функционального состояния сердца при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС, а также разработать программу эффективной терапии в зависимости от тяжести гипоксической энцефалопатии.

Был обследован 91 новорожденный в динамике со дня рождения до 28-го дня жизни с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. В программе комплексного лечения с целью нормализации сосудистого тонуса и улучшения питания ишемизированных структур головного мозга применялся 10%-ный раствор карнитина хлорида.

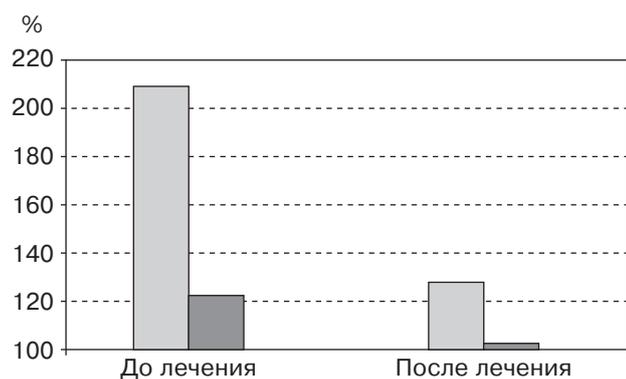
В первую группу вошли 39 (60,9%) новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением сердечной мышцы среднетяжелой формы, во вторую группу — 21 (58,3%) новорожденный с перинатальным

гипоксически-ишемическим поражением сердечной мышцы тяжелой формы. Контрольную группу составили практически здоровые новорожденные ($n = 31$) из числа обследованных. Всем младенцам были проведены комплексные биохимические и инструментальные исследования, а также консультации с кардиологом и невропатологом. Количественное определение активности кардиоспецифических белков тропонина Т (ТнТ), тропонина I (ТнI) в сыворотке крови кинетическим методом помогло установить глубину повреждения сердечной мышцы. Из данного обследования были исключены дети с врожденным пороком сердца и крупных сосудов, различными аномалиями сердечно-сосудистой системы, миокардитами, реуз- и групповой несовместимостью крови между матерью и ребенком, наличием в анамнезе матери и новорожденного внутриутробных инфекций (токсоплазмоза, цитомегаловируса, хламидиоза и т. д.), дети с конъюгационной желтухой, заболеваниями, которые могли бы обусловить определенные сдвиги в функциональной системе сердца, недоношенные дети.

Проведенные анализы показали, что при исследовании биохимических показателей (ТнТ, ТнI) у детей со среднетяжелой и тяжелой формой на фоне приема 10%-ного раствора карнитина хлорида были получены положительные результаты. У всех новорожденных со среднетяжелой формой в первые дни после рождения диагностировались признаки нарушения постнатальной адаптации кровообращения. Отмечались выраженные изменения в неврологическом статусе у новорожденных детей с гипоксическим поражением сердечной мышцы. В клинике у новорожденных обеих групп на фоне базисной терапии после проведенного лечения с применением 10%-ного раствора карнитина хлорида наблюдалась положительная динамика как в соматическом, так и в неврологическом статусе.

Результаты клинических наблюдений свидетельствуют о том, что состояние плода и новорожденного с нарушением функционального состояния сердца и кардиопатией зависят от наличия и тяжести перенесенных матерью заболеваний, отягченного течения беременности, терапии, а также акушерско-гинекологического анамнеза. Из полученных данных видно, что после внутривенного введения карнитина хлорида происходило стихание патологического процесса в сердечной мышце и постепенное восстановление исследуемых показателей, но в период клинического выздоровления не наблюдалось статистического отличия от показателей группы сравнения (рисунок). Так, уровень кардиоспецифического белка ТнТ после лечения был выше на 24,8%, чем в контрольной группе, и был снижен до 31,5% после базисной терапии ($p < 0,001$). Уровень ТнI после лечения оставался высоким (на 3% выше контроля) и снизился на

6,9% после базисной терапии у детей со средне-тяжелой формой. Таким образом, у детей первой группы со среднетяжелой формой гипоксического поражения ЦНС и внутрочерепными кровоизлияниями I и II степени наблюдались изменения в биохимических показателях сердца, проявляющиеся в первую очередь повышением кардиоспецифического белка ТнТ и миокардиальных изоферментов, а также в эхокардиографических показателях на 3-и сут заболевания, указывающих на нарушение гемодинамики и сократительной способности миокарда. В обеих группах новорожденных с тяжелой формой отмечен высокий уровень кардиоспецифического белка ТнТ, что свидетельствует о повреждении сердечной мышцы с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. Дальнейшие наблюдения показали, что при использовании 10%-ного раствора карнитина хлорида, наряду с угасанием клинических проявлений, отмечалась положительная динамика, хотя в период выздоровления сохранялись статистически подтвержденные отличия от контрольной группы ($p < 0,001$).



Сравнительный анализ кардиоспецифических белков на фоне применения 10%-ного раствора карнитина хлорида у младенцев с нарушением функционального состояния сердца среднетяжелой формы:

■ – ТнТ; ■ – ТнI

У новорожденных второй группы уровень ТнТ после проведенной терапии оставался повышенным в 2,1 раза по сравнению с контролем и на 99,6% превышал показатели детей со среднетяжелой формой; после базисной терапии был снижен на 18,8%. После лечения и стихания клинических проявлений показатели ТнI, хотя и снизились на 8,8%, были на 10,1% выше, чем в контрольной группе и на 23% выше показателей первой группы до лечения.

Согласно нашим наблюдениям комплексное лечение обеспечивает положительную динамику клинических симптомов в конце 2-й и начале 3-й нед. Назначение новорожденным с признаками гипоксической ишемии миокарда дополнительно

к основному лечению 10%-ного раствора карнитина хлорида в дозе 0,2–0,3 мг/кг в сут курсом 4 нед позволяет существенно повысить эффективность терапии.

Так, до лечения у детей отмечались бледность кожных покровов в сочетании с акроцианозом, увеличение печени, пастозность тканей (у ряда больных), систолический шум во втором и третьем межреберье вдоль левого края грудины, выявлялись тахи- и брадикардия, ослабление тонов сердца, ишемические изменения на ЭКГ (у 25% детей). Гемодинамические нарушения (доплероэхокардиография) характеризовались достоверным повышением среднего гемодинамического давления в легочной артерии, сопровождающимся уменьшением кровенаполнения левого желудочка. Эти нарушения указывали на увеличение предсердного вклада в наполнение левого желудочка, замедление его активной релаксации и напряжение компенсаторных механизмов, обеспечивающих сократительную способность миокарда.

После терапии у детей отмечено исчезновение клинических проявлений гипоксической ишемии миокарда (бледность, «мраморность» кожных покровов, носогубной и акроцианоз), нарушений ритма сердца, улучшение общего состояния, восстановление звучности сердечных тонов, нормализация эхокардиологических показателей, благоприятное действие на систолическую и диастолическую функции левого желудочка, косвенно свидетельствующее об улучшении энергообеспечения кардиомиоцитов. Это дает нам основание рекомендовать 10%-ный раствор карнитина хлорида для лечения новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, с целью нормализации нарушенных функций кровообращения.

Итак, при тяжелой форме гипоксического повреждения ЦНС отмечается выраженное повреждение клеток. Основную роль здесь играет повышение уровня белка ТнТ, которое приводит к нарушению кардиомиоцитов. При назначении 10%-ного раствора карнитина хлорида детям с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС выявлен положительный клинический эффект: более быстрое исчезновение клинических проявлений, улучшение сократительной способности миокарда и гемодинамики, биохимических показателей крови и метаболической функции. Полученные результаты доказали, что препарат очень хорошо переносится детьми, не имеет побочных эффектов и целесообразно применять его у новорожденных с первой недели жизни. С учетом высокой эффективности препарата он может использоваться и с профилактической целью.

Таким образом, применение 10%-ного раствора карнитина хлорида является обязательным в комплексе корректирующей терапии, особенно у детей с проявлениями кардиопатии и гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Литература

1. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология.— М.: Природа, 2001.— 640 с.
2. Булатов В. П., Алиев М. Н. Функциональное состояние миокарда у новорожденных и детей грудного возраста // Казанский мед. журн.— 2008.— № 4.— С. 507–510.
3. Володин Н. Н. Перинатальная медицина: проблемы, пути и условия их решения // Педиатрия.— 2004.— № 5.— С. 18–23.
4. Короид О. А. Динамика показателей сердечно-сосудистой системы и вегетативного статуса в раннем постнатальном онтогенезе у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию: автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Смоленск, 1999.— 22 с.
5. Эффективность применения элькар в терапии новорожденных с ишемией миокарда / С. Ф. Гнусаев, А. Н. Шибяев, О. Б. Федерякина, Д. А. Иванов // Вестн. педиатрической фармакологии и нутрициологии.— 2005.— № 2–4.— С. 11–14.
6. Николаева Е. А., Ледаев М. Я., Ключников С. О. Недостаточность карнитина у детей: причина возникновения, профилактика и лечение // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии (Приложение).— 2008.— № 2.— С. 14–15.
7. Современные представления о механизмах развития сердечно-сосудистой патологии у детей раннего возраста / Н. П. Котлукова, Л. В. Симонова, Л. И. Жданова, А. А. Давыдовская // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.— 2003.— № 3.— С. 28–33.
8. Прахов А. В. Клиника, диагностика, особенности течения и методы коррекции постгипоксической ишемии миокарда у новорожденных детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук.— Нижний Новгород, 1997.— 40 с.
9. Ключников С. О. Перспективы применения L-карнитина в педиатрии // Педиатрия.— 2007.— № 2.— С. 116–119.

КАРНИТИНУ ХЛОРИД У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЯ ПРИ ГІПОКСИЧНОМУ УРАЖЕННІ ЦНС У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

А. В. ГУЛІЄВА

Досліджено вплив 10%-ого розчину карнітину хлориду на функціональний стан серця при гіпоксично-ішемічному ураженні ЦНС. Розроблено ефективну програму терапії цим препаратом для дітей, хворих на кардіопатію та енцефалопатію.

Ключові слова: карнітину хлорид, кардіопатія, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, новонароджений.

CARNITINE CHLORIDE IN COMPLEX THERAPY FOR FUNCTIONAL DISORDERS OF THE HEART AT HYPOXIC CNS LESIONS IN NEWBORNS

A. V. GULIYEVA

The influence of 10-% solution of carnitine chloride on the functional state of the heart at hypoxic-ischemic lesions of the CNS was investigated. An effective program of therapy with this drug in children with cardiopathy and encephalopathy was worked out.

Key words: carnitine chloride, cardiopathy, hypoxic ischemic encephalopathy, newborn.

Поступила 03.05.2011