

как и у детей предыдущих групп, они не различались между собой и составляли 73,8%.

Кроме того, нами проводилось сравнение показателей церебральной оксиметрии с правого и левого полушарий в общей группе мальчиков и девочек (табл. 2).

Таким образом, показатели церебральной оксигенации с правого полушария как у мальчиков, так и у девочек одинаковы и не зависят от пола.

В ы в о д ы

1. Показатели церебральной оксигенации у детей до 1 года составляют 62–64%, с 1 года до 3 лет – 70%, с 3 до 10 лет – 69,4–69,4%, у детей старше 10 лет – 73,8%.

2. Показатели церебральной оксигенации, снятые с правого и левого полушарий, не различаются между собой и не зависят от пола ребенка.

3. У детей от 0 до 3 лет прослеживается увеличение показателей оксигенации головного мозга от 62,5 до 70%, а у детей старше 10 лет эти показатели стабилизируются и составляют 73,8%.

Определение нормативных показателей церебральной оксигенации у детей разного возраста по-

зволяет фиксировать их отклонения на разных этапах ведения анестезиологического пособия, в раннем послеоперационном периоде, при интенсивной терапии и при необходимости своевременно осуществлять их коррекцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михельсон В. А., Прокопьев Г. Г., Лазарев В. В. Церебральная оксиметрия в анестезиологии детского возраста // Анестезиол. и реаниматол. – 1999. – № 3. – С. 13–14.
2. Лубнин А. Ю., Шмигельский А. В. Церебральная оксиметрия // Анестезиол. и реаниматол. – 1996. – № 2. – С. 85–90.
3. Лубнин А. Ю., Шмигельский А. В., Лукьянов В. И. Применение церебральной оксиметрии для ранней диагностики церебральной ишемии у нейрохирургических больных с сосудистой патологией головного мозга // Анестезиол. и реаниматол. – 1996. – № 2. – С. 55–59.
4. Шукин В. В. Влияние болевого фактора на кислородный статус головного мозга у детей в условиях анестезии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2005.
5. Лубнин А. Ю., Шмигельский А. В., Островский А. Ю. Церебральный оксиметр INVOS-3100 // Анестезиол. и реаниматол. – 1995. – № 4. – С. 68–70.

Поступила 17.05.12

Сведения об авторах:

Александров Андрей Евгеньевич, доктор мед. наук, зав. отделением анестезиологии и реанимации НИИ педиатрии НЦЗД РАМН; *Шарков Сергей Михайлович*, доктор мед. наук, зам. директора по научной работе НИИ педиатрии НЦЗД РАМН.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.12-008.46-036.12-06:616-008.931]-085

Т. Д. Измайлова, Н. В. Федорова, С. В. Петричук, Е. Н. Басаргина

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ЭФФЕКТЫ ЦИТОФЛАВИНА

Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2/62

В статье представлены результаты клинко-лабораторного исследования активности митохондриальных ферментов – сукцинатдегидрогеназы и НАДН-дегидрогеназы у детей с хронической сердечной недостаточностью. В зависимости от показателей активности исследованных ферментов дана характеристика уровней компенсации митохондриальных нарушений у детей с различной степенью недостаточности кровообращения. Проанализированы показания для проведения метаболической коррекции у детей с хронической сердечной недостаточностью. Обосновано применение комплексного препарата метаболического действия – цитофлавина для коррекции выявленных митохондриальных нарушений.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность у детей, митохондриальные ферменты, цитофлавин

T. D. Izmailova, N. V. Fyodorova, S. V. Petrichuk, E. N. Basargina

MITOCHONDRIAL DISORDERS IN CHILDREN WITH CHRONIC HEART FAILURE: EFFECTS OF CYTOFLAVIN

Federal State budgetary Institution "Scientific Centre of Child Healthcare" of the Russian Academy of Medical Sciences, 2/62, Lomonosov avenue, Moscow, 119991

The article presents the results of the clinical laboratory investigation of the mitochondrial enzymes activity, namely succinate dehydrogenase and NADH dehydrogenase, in the children with chronic heart failure. Depending on the indices of the studied enzymes activity the characteristic of the compensation levels of mitochondrial disorders in children with varying degrees of heart failure has been done. Indications for metabolic correction in children with chronic heart failure have been analyzed. The application of complex drug with metabolic action Cytoflavin for the correction of revealed mitochondrial disorders has been substantiated

Key words: chronic heart failure in children, mitochondrial enzymes, Cytoflavin

Для корреспонденции: Измайлова Татьяна Дмитриевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. цитохимии НЦЗД РАМН, e-mail: cito@list.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – синдром, развивающийся в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к неспособности сердца обеспечить системный кровоток, адекватный метаболическим потребностям организма, что сопровождается внутрисердечными и периферическими гемодинамическими сдвигами, структурной перестройкой сердца, нарушениями нейрогуморальной регуляции кровообращения, застойными явлениями в большом и малом круге кровообращения [1].

Распространенность ХСН в России составляет от 5,6 до 9,7% среди взрослого населения, а в возрастной группе от 10 до 19 лет – 0,5% [2]. Смертность от болезней сердечно-сосудистой системы, и прежде всего от ХСН, у детей до 14 лет составляет 14,4 на 100 000 детского населения [3]. Прогноз при ХСН остается крайне серьезным независимо от ее этиологии, больные с умеренной симптоматикой в течение 4–5 лет приближаются к рубежу 50% смертности, а у больных с выраженной симптоматикой смертность достигает 50% в год [3].

Независимо от этиологических факторов развитие ХСН реализуется по единым патофизиологическим механизмам. На фоне функциональной недостаточности миокарда в организме развивается циркуляторная гипоксия, вызывающая в органах и тканях метаболические нарушения, основой которых является так называемая тканевая гипоксия, проявляющаяся каскадом биохимических реакций с изменениями активности различных ферментных систем, нарушениями ионного транспорта и энергетического обмена с изменениями продукции макроэргических соединений, обеспечивающих энергетические потребности организма [4].

Установлено, что изменения митохондриальной активности при гипоксии имеют фазовый характер и зависят как от ее тяжести, так и от длительности [5, 6]. Существует определенная последовательность вовлечения различных митохондриальных ферментных комплексов в развитие энергодефицита. Подавление электронно-транспортной функции дыхательной цепи при гипоксии начинается на субстратном (НАД-зависимом) ее участке и при увеличении длительности или тяжести гипоксического воздействия распространяется на область цитохромов *b-c*, а затем на цитохромоксидазу [7]. На этапе подавления НАД-зависимого окисления в процессе компенсации электронно-транспортной и сопрягающей функций цитохромного участка может вовлекаться сукцинатдегидрогеназный участок дыхательной цепи, активация которого компенсирует энергодефицит на ранних этапах гипоксии [7]. Уникальная функция сукцинатдегидрогеназы (СДГ) заключается в том, что в условиях напряжения механизмов синтеза АТФ, когда другие окислительные процессы цикла угнетены, сукцинатдегидрогеназа активно пропускает поток электронов на дыхательную цепь, минуя НАД-зависимое звено. Это позволило цитохимически изучать функциональное состояние митохондриального аппарата клеток по уровню активности этого фермента [8].

Таким образом, одним из методов оценки выраженности гипоксии и степени ее компенсации явля-

ется определение активности ферментного статуса клетки, включающего оценку активности НАДН-дегидрогеназы (НАДН-Д) и СДГ. Кроме того, изучение активности данных ферментов позволяет обоснованно подойти к выбору препаратов антигипоксического действия с целью коррекции выявленных нарушений.

В педиатрии исследования функционального состояния митохондриального аппарата по показателям активности основных митохондриальных ферментов (СДГ и НАДН-Д) у детей с ХСН до настоящего времени не проводились, также не была изучена эффективность комплексного метаболического препарата – цитофлавина, включающего в свой состав субстраты ферментных реакций как СДГ, так и НАДН-Д.

Материалы и методы

Комплексно обследовано 120 детей в возрасте от 2 мес до 17 лет, страдающих ХСН, из них 40% детей с недостаточностью кровообращения (НК) II–III стадии, 60% с НК II стадии в соответствии с классификацией Стражеско–Василенко.

Обследование включало: клинические, инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки), лабораторные (определение митохондриальной активности лимфоцитов методом цитоморфоденситометрии очагов ферментативных реакций СДГ и НАДН-Д). Цитоморфоденситометрия (ЦМД) проводилась на аппаратно-программном комплексе ВидеоТест с использованием программного обеспечения Морфология 5-2. При этом определялись геометрические и оптические характеристики очагов ферментативных реакций с расчетом общего количества продукта этих реакций. Поскольку изучаемые ферменты относятся к наиболее функционально значимым для субстратного этапа дыхательной цепи митохондрий, то по совокупной оценке количества продукта ферментативных реакций можно было косвенно судить о функциональном состоянии митохондриального аппарата клетки. Лабораторное обследование проводилось в динамике: при поступлении ребенка, после проведения первого курса цитофлавина внутривенно, через 6 и 12 мес на фоне курсового приема цитофлавина *per os*. Все полученные данные обработаны статистически с использованием пакета Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что у 87% детей с ХСН отмечаются изменения активности СДГ. По данному критерию дети были распределены на 3 группы: 1-я группа (13% детей) – активность СДГ в пределах нормативных значений, 2-я группа (65% детей) – активность СДГ снижена (митохондриальная недостаточность – МН), 3-я группа (22% детей) – активность СДГ существенно выше нормы (митохондриальная активация).

У больных с митохондриальными нарушениями по активности СДГ было проведено определение активности второго фермента – НАДН-Д. При ком-

плексной оценке митохондриальной активности по двум ферментам было выявлено, что у детей с исходно низкими показателями активности СДГ (МН) могут отмечаться различные показатели активности НАДН-Д, что свидетельствует о различной степени компенсации функционального состояния митохондриального аппарата. В связи с этим больные с МН были распределены на 3 подгруппы: 1-я подгруппа (40% детей) – СДГ ниже нормы, НАДН-Д ниже нормы (декомпенсированная форма митохондриальной недостаточности); 2-я подгруппа (40% детей) – СДГ ниже нормы, НАДН-Д в пределах нормативных значений (субкомпенсированная форма митохондриальной недостаточности); 3-я подгруппа (20% детей) – СДГ ниже нормы, НАДН-Д выше нормативных значений (компенсированная форма МН). У всех детей с исходно высокими показателями активности СДГ отмечалась активация и НАДН-Д.

При анализе результатов клинико-инструментальных и лабораторных исследований нами было выявлено, что для наиболее тяжелого течения ХСН характерна митохондриальная активация: у детей 3-й группы в 80% случаев отмечается IIБ–III стадия ХСН и в 20% случаев – IIА стадия ХСН. У этих детей параметры ЭхоКГ также имеют наибольшие отклонения от нормы: диаметр левого желудочка составляет 135–205% от нормативных значений, фракция выброса снижена до 40–80% от нормы, давление в легочной артерии превышает нормативное на 50–80%. У всех детей с МН независимо от ее формы диагностирована IIА стадия НК. Причем у детей с декомпенсированной МН отмечается умеренная легочная гипертензия, чего не выявлено у больных с компенсированной МН.

Учитывая наличие вторичных митохондриальных нарушений у детей с ХСН, нами была применена метаболическая коррекция выявленных нарушений на фоне базисной терапии ХСН. Для коррекции нами был выбран комплексный препарат метаболического действия цитофлавин. При первичном назначении в условиях стационара цитофлавин использовался внутривенно в дозе 1 мг на год жизни, но не более 10 мл/сут неразбавленного цитофлавина курсом 10 дней (перед применением препарат разводился 1:10 5% раствором глюкозы или физиологическим раствором NaCl 0,9%). Несмотря на исходное распределение обследованных пациентов на 3 подгруппы с МН, нам удалось оценить эффективность терапии

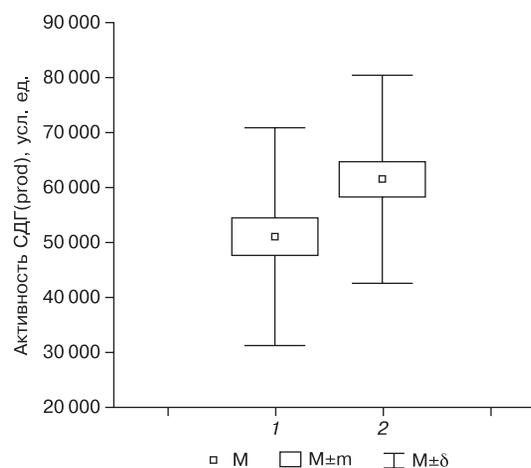


Рис. 1. Динамика активности СДГ после первого курса цитофлавина у пациентов 1-й подгруппы (критерий Манна–Уитни).

1 – до курса ЦФ, 2 – после курса ЦФ.

только у детей с компенсированной и декомпенсированной формами МН в связи с досрочной выпиской детей 2-й подгруппы из стационара по разным причинам. На фоне проводимой терапии у детей с декомпенсированной МН отмечалась достоверная положительная динамика активности как СДГ, так и НАДН-Д: активность ферментов увеличилась, достигнув нормативных значений для НАДН-Д и почти достигнув нижней границы нормы для СДГ (рис. 1). При компенсированной форме отмечалось повышение активности СДГ на фоне незначительного снижения НАДН-Д (см. таблицу). Подобная динамика также может рассматриваться как положительная, поскольку компенсаторная активация НАДН-Д при угнетении СДГ имеет стойкий характер и снижение активности НАДН-Д начинается только после купирования угнетения СДГ. Положительная динамика показателей ферментного статуса клинически сопровождалась уменьшением проявлений сердечной недостаточности.

У детей с митохондриальной активацией на фоне лечения отмечались активность СДГ ниже нормативных значений с тенденцией к уменьшению активности НАДН-Д, что свидетельствовало о формировании у этих детей состояния компенсированной формы МН (см. таблицу). Подобную динамику также можно расценивать как положительную, обусловленную, по-видимому, тем, что активация СДГ и НАДН-Д

Динамика активности СДГ и НАДН-Д после первого курса цитофлавина у больных с ХСН ($M \pm m$; $n = 35$)

Форма МН	СДГ (количество продукта ферментной реакции), усл. ед.			НАДН-Д (количество продукта ферментной реакции), усл. ед.		
	до цитофлавина	после цитофлавина	p	до цитофлавина	после цитофлавина	p
Декомпенсированная	51 014,08 ± 3347,06	61 384,46 ± 3139,16	0,01	34 940,42 ± 2070,80	50 583,54 ± 4162,90	0,01
Компенсированная	52 322,81 ± 1790,38	62 678,80 ± 2272,653	< 0,01	66 709,68 ± 2506,98	62 734,32 ± 2508,41	0,03
Митохондриальная активация	79 425,46 ± 2754,045	60 646,07 ± 2703,251	< 0,01	72 011,86 ± 4515,456	62 992,92 ± 4590,611	0,16

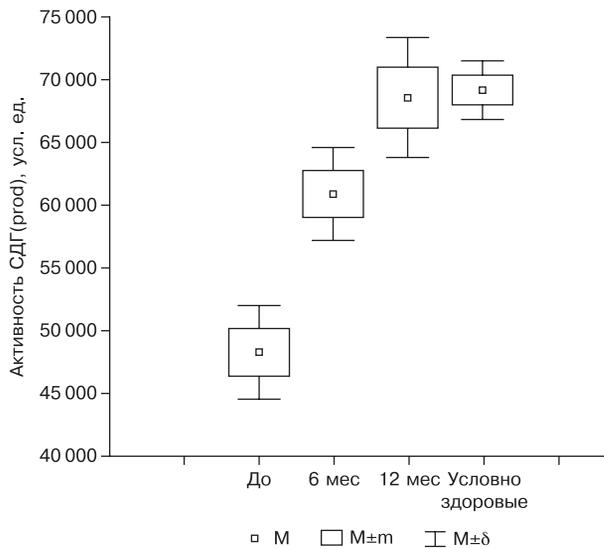


Рис. 2. Изменение активности СДГ при длительном применении цитофлавина.

на фоне гипоксии является симптомом разобщения процессов дыхания и окислительного фосфорилирования. Подобное состояние ферментных систем, как правило, бывает кратковременным и в случае отсутствия патогенетической (метаболической) терапии сменяется декомпенсированной МН из-за интенсивного субстратного потребления. В данном случае терапия с использованием цитофлавина обеспечивала поступление в организм необходимого количества субстратов энергетического обмена и в определенной мере предупреждала развитие энергетического истощения.

После курсового лечения в стационаре дети выписывались домой на амбулаторный этап лечения с рекомендациями по базисной и метаболической терапии ХСН. В качестве метаболической терапии использовалась таблетированная форма цитофлавина в дозе 20–25 мг/кг в сутки (из расчета по янтарной кислоте) курсами по 20 дней в месяц ежемесячно. Нами была проанализирована динамика клинических симптомов ХСН и показателей активности СДГ на фоне длительного курсового лечения цитофлавином. При динамическом наблюдении в течение 12 мес у пациентов отмечалось постепенное нарастание активности фермента (рис. 2) и улучшение клинической картины заболевания. Если до начала лечения у 60% детей отмечалась НК ПА, а у 40% детей – НК ПБ–III стадии ХСН, то спустя 6 мес терапии у всех детей была клинически диагностирована НК ПА стадии ХСН. Через год после начала лечения у 25% детей отмечалась уже НК I стадии ХСН, 75% детей оставалось в группе с НК ПА стадии.

Точная диагностика формы патологии сердца и изменение тактики лечения с использованием метаболической терапии значительно изменяли прогноз заболевания. У 57% пациентов использование в терапии цитофлавина позволило сократить сроки пребывания в стационаре без ущерба для эффективности терапии.

Таким образом, заболевания сердца, сопровождающиеся развитием ХСН, характеризуются изменениями активности митохондриальных ферментов, выраженность которых зависит от степени ХСН. При этом условно можно выделить 3 варианта МН (компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная) и митохондриальную активацию. Наиболее тяжелая стадия НК (ПБ–III) характеризуется активацией СДГ и НАДН-Д, которая, скорее всего, обусловлена разобщением окислительного фосфорилирования и дыхания в митохондриях; для ПА стадии НК характерна МН, причем декомпенсированная ее форма наиболее часто встречается у пациентов с легочной гипертензией; всем детям с ХСН для коррекции митохондриальных нарушений показана метаболическая терапия; использование цитофлавина приводит к нормализации функциональной активности митохондриального аппарата и положительной динамике клинической картины заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у детей и подростков: Метод. рекомендации ассоциации детских кардиологов России. – М., 2010.
2. *Меньшикова Л. В.* Хроническая сердечная недостаточность. – Иркутск, 2011.
3. *Мутафьян О. А.* Детская кардиология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
4. *Лукьянова Л. Д.* Современные проблемы гипоксии // *Вестн. РАМН.* – 2000. – № 9. – С. 3–12.
5. *Непряхина О. К.* Изучение динамики митохондриального ретикула при окислительном стрессе: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – 2009.
6. *Епинетов М. А., Шимановский Н. Л.* Моделирование стресс-гипоксических повреждений миокарда и способы фармакологической защиты сердца. – 2007.
7. *Лукьянова Л. Д.* Современные подходы к поиску антигипоксантов // *Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов.* – Томск, 1999. – Т. 10. – С. 59–67.
8. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии / *Петричук С. В., Шищенко В. М., Духова З. Н.* и др. – М., 2005.

Поступила 17.05.12

Сведения об авторах:

Федорова Нина Владимировна, врач-кардиолог кардиологического отд-ния НЦЗД РАМН, e-mail: fedorova@nczd.ru; **Петричук Светлана Валентиновна**, доктор биол. наук, проф., зав. лаб. цитохимии НЦЗД РАМН, e-mail: cito@list.ru; **Басаргина Елена Николаевна**, доктор мед. наук, проф., зав. кардиологическим отделением НЦЗД РАМН