

Лечение постгипоксической кардиопатии у новорожденных на втором этапе выхаживания

А.К.Баженова, А.Букейр, М.В.Нароган

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Анализируется состояние сердечно-сосудистой системы у 65 новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы средней тяжести и эффективность коррекции ее нарушений с помощью кардиотрофных средств. По результатам клинко-инструментального обследования с применением электро-, эхо- и доплерэхокардиографии у всех новорожденных были выявлены нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, и наиболее информативной для их диагностики оказалась электрокардиография. Изменения на ЭКГ характеризовались синусовыми нарушениями ритма, систолической перегрузкой правого желудочка, снижением электрической активности миокарда, перегрузкой правого предсердия, нарушением процессов реполяризации. Примерно у 1/3 детей по данным эхо- и доплерэхокардиографии регистрировались нарушения гемодинамики в виде легочной гипертензии и пролабирования клапанов. Мы сравнили состояние сердечно-сосудистой системы к возрасту 1 мес у детей, получавших различное лечение в неонатальном периоде: дополнительно назначались левокарнитин (Элькар) и инозин (Рибоксин). Улучшение клинического состояния, ЭКГ и эхокардиографических параметров происходило у большинства детей. Полученные данные свидетельствуют об эффективности кардиотрофных средств при постгипоксических нарушениях сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей.

Ключевые слова: новорожденные, постгипоксическая кардиопатия, диагностика, лечение, L-карнитин, Рибоксин

Treatment of posthypoxic cardiopathy in newborn infants at the second stage of nursing

L.K.Bazhenova, A.Bukeir, M.V.Narogan

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

The authors herein analyse the state of the cardiovascular system in 65 newborn infants with a moderate-severity perinatal lesion to the central nervous system, and the efficiency of correction of its disorders by means of cardiotrophic agents. The carried out clinical and instrumental examination using electro-, echo- and Doppler echocardiography in all the infants revealed cardiovascular-system disorders, with electrocardiography having turned out the most informative method for diagnosis thereof. Alterations in the ECG were characterised by sinus rhythm disorders, systolic overloading of the right ventricle, decreased electric activity of the myocardium, overloading of the right auricle, and disordered processes of repolarization. According to the data of echo- and Doppler echocardiography, approximately 30 % of the infants had haemodynamic disorders in the form of pulmonary hypertension and valvular prolapses. We compared the state of the cardiovascular system by the age of 1 month in the infants having received various treatment in the neonatal period: additionally prescribing levocarnitine (Elcar) and inosine (Riboxin). Improvement of the clinical condition, ECG and echocardiographic parameters was noted to occur in the majority of the infants. The data obtained are indicative of efficiency of the cardiotrophic means in posthypoxic disorders of the cardiovascular system in newborn infants.

Key words: newborn infants, posthypoxic cardiopathy, diagnosis, treatment, L-carnitine, Riboxin

Известно, что в основе гипоксического поражения центральной нервной системы лежат метаболические расстройства, связанные с дефицитом кислорода, изменениями энергетического и электролитного баланса, накоплением свободных радикалов и гибелью отдельных клеток [1]. Аналогичные расстройства наблюдаются и в других органах и системах, в том числе в сердечно-сосудистой системе [2–4]. В последнее время большое внимание уделяется диагностике и лечению сердечно-сосудистой патологии у новорожденных и детей первых лет жизни, в связи с тем, что истоки многих тяжелых поражений сердца, приводящих в дальнейшем к инвалидизации и даже к летальным исходам, часто лежат именно в этом воз-

расте [5, 6]. Постгипоксическая кардиопатия, по мнению разных авторов, встречается у 40–70% новорожденных [2, 6, 7].

Клиническая картина постгипоксической кардиопатии у новорожденных детей отличается полиморфизмом и нередко маскируется под другие заболевания, создавая дифференциально-диагностические трудности. В этой связи особое значение приобретают инструментальные исследования: электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование, эхокардиография и доплерэхокардиография. В диагностике помогает также определение кардиоспецифических ферментов в сыворотке крови (КВК-МВ и лактатдегидрогеназы 1) [2, 8, 9]. К основным принципам терапии постгипоксической кардиопатии у новорожденных детей относят коррекцию гемодинамических нарушений, улучшение метаболических процессов в миокарде, купирование аритмий и применение симптоматических средств. Большое внимание уделяется лечению перинатального поражения центральной нервной системы, что создает более благоприятные условия для

Для корреспонденции:

Баженова Лина Карловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Адрес. 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 19

Телефон (095) 248-4211

Статья поступила 16.06.2003 г., принята к печати 13.08.2003 г.

становления нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы в постнатальном периоде [6, 10]. Исследования, проведенные в последние годы, обосновывают применение у новорожденных детей с постгипоксическими нарушениями сердца различных препаратов, оказывающих кардиотрофическое влияние [1, 6, 12]. Вместе с тем в настоящее время не определены четкие рекомендации в использовании того или иного кардиотрофического препарата или их сочетаний для лечения постгипоксических сердечно-сосудистых расстройств у новорожденных детей. В связи с патогенетически обоснованным кардиотрофическим эффектом, возможностью длительного применения и незначительными побочными реакциями, наше внимание привлекли препараты левокарнитин (Элькар) и инозин (Рибоксин).

Левокарнитину принадлежит важная роль в процессе энергообеспечения клеток организма в целом и кардиомиоцитов, в частности. Он был впервые обнаружен и выделен из экстрактов тканей мышц в 1905 г. В 1959 г. установлена ведущая роль левокарнитина в процессе β -окисления жирных кислот, который, наряду с гликолизом, лежит в основе метаболизма кардиомиоцитов. Только при участии левокарнитина возможен транспорт длинноцепочных жирных кислот через митохондриальные мембраны в матрикс митохондрий, где происходит их окисление с образованием большого количества АТФ. Левокарнитин связывает и удаляет высокореактивные цитотоксические органические кислоты, образующиеся в результате окисления жиров. Кроме того, он включает шунт жирных кислот, активность которого не лимитирована кислородом [13, 14]. С учетом этих данных, а также особенностей метаболизма миокарда у новорожденных детей (лабильность углеводного обмена, физиологическая карнитиновая недостаточность, низкие резервные возможности), применение левокарнитина является обоснованным при сердечно-сосудистых нарушениях у новорожденных детей.

Инозин относится к естественным метаболитам, предшественникам нуклеотидов, содержащих аденозин и АТФ. Положительный эффект инозина при поражениях миокарда связывают с активацией ряда ферментов цикла Кребса, улучшением связывания кальция саркоплазматическим ретикулумом, стимуляцией синтеза нуклеотидов и улучшением коронарного кровотока. Инозин самостоятельно индуцирует синтез белка, а высвобождающаяся при его метаболизме рибоза может быть дополнительным источником энергии. Предполагают, что длительное (3 нед) применение препарата способствует стимуляции репаративных процессов в миокарде [11, 12, 15].

Мы наблюдали 65 новорожденных детей на втором этапе выхаживания с диагнозом перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы средней степени тяжести. У всех детей наряду с неврологической симптоматикой имелись признаки нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. Среди клинических симптомов наиболее часто выявлялись «мраморность» кожных покровов в сочетании с периоральным и акроцианозом (у 51) и синусовые нарушения ритма – брадиаритмия (у 32) с эпизодами снижения частоты сердечных сокращений до 80–110 в минуту и тахикардия (у 7) с увеличением частоты сердечных сокращений до 160–180 в минуту. Основные изменения на ЭКГ характеризовались синусовыми нарушениями ритма сердца (у 60), систо-

лической перегрузкой правого желудочка (у 52), наличием низковольтных комплексов *QRS* (у 39), относительно высокими и заостренными зубцами *P* (у 29) и изменениями конечной части желудочкового комплекса *ST-T*, те или иные варианты которых имелись у всех обследованных детей. Наиболее часто отмечались подъем сегмента *ST* вверх в левых грудных отведениях (у 46), укорочение сегмента *ST₁* (у 43) и измененные зубцы *T* (у 63) – сниженные, сглаженные, куполообразные или отрицательные в левых грудных отведениях. По данным эхо- и доплерэхокардиографии, у всех детей выявлены открытое овальное окно и те или иные малые аномалии развития сердца; у 11 обнаружен небольшой открытый артериальный проток без гемодинамически значимого сброса, у 18 – повышение давления в легочной артерии, у 15 – небольшое пролабирование клапанов, чаще легочного. У 1 ребенка наблюдались более значительные изменения в виде небольшой гипертрофии миокарда в сочетании с нерезко выраженной легочной гипертензией и еще у одного – умеренные признаки дилатации полости правого желудочка, гипертрофии его свободной стенки в сочетании с небольшой легочной гипертензией.

Для решения вопроса об эффективности кардиотрофических препаратов мы разделили детей на 3 группы. Рандомизация проводилась методом случайной выборки. Все новорожденные получали лечение по поводу перинатального поражения центральной нервной системы, принятое в отделении. Детям 1-й группы ($n = 22$) дополнительно назначался левокарнитин (Элькар) 50–75 мг/кг в сут за 30 минут до еды в 2 приема в течение 2 мес; детям 2-й группы ($n = 23$) – инозин (Рибоксин) 1–1,5 мл 2% раствора внутривенно 1 раз в сутки в течение первых 10 дней, затем по $\frac{1}{4}$ таблетки (в таблетке 0,2 г) 2 раза в сутки курсом 1,5–2 мес. Третья группа ($n = 20$) была контрольной, где данные препараты не применялись. Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали к концу первого месяца жизни. Выявлено, что в группах детей, дополнительно получавших левокарнитин и инозин, наблюда-

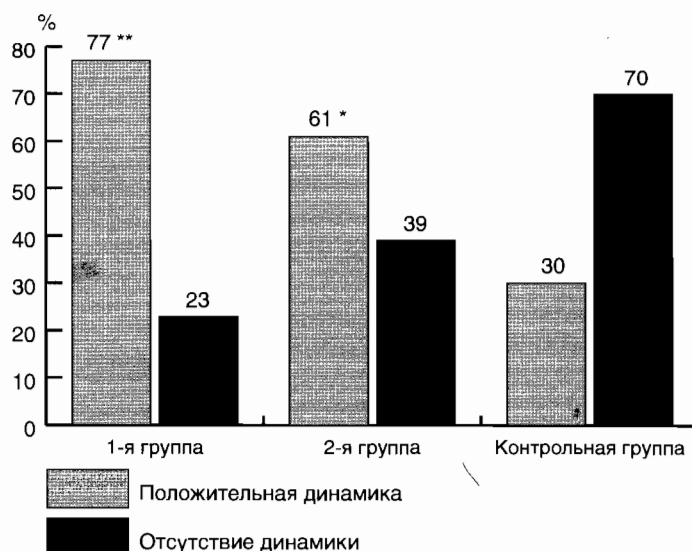


Рисунок. Динамика электрокардиографических нарушений у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы средней тяжести в зависимости от лечения (в условных процентах).

Достоверность различий 1-й и 2-й групп с контрольной: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

лось более отчетливое улучшение. Так, по данным ЭКГ, положительная динамика регистрировалась у 17 детей 1-й группы и 14 детей 2-й группы, что достоверно чаще, чем в 3-й группе – у 6 детей ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). Положительная динамика на ЭКГ характеризовалась улучшением или нормализацией ритма сердца, электрической активности и проводимости миокарда (желудочков и предсердий), процессов реполяризации (конечной части желудочкового комплекса ST-T). Отсутствие отчетливой положительной динамики или неоднозначная динамика, по данным ЭКГ, за счет незначительных улучшений одних параметров и ухудшения других отмечена у 5, 9 и 14 детей трех групп соответственно (см. рисунок). По клиническим, эхо-и доплероэхокардиографическим данным достоверных различий в группах не выявлено, так как у большинства детей во всех группах улучшалось клиническое состояние и произошла нормализация эхо-параметров, и только у нескольких детей сохранялось легкое повышение давления в легочной артерии и пролабирование клапанов (у 2, 3 и 2 детей в трех группах соответственно).

Таким образом, включение препаратов левокарнитина (Элькар) и инозина (Рибоксина) в комплексное лечение новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы средней тяжести оказывает положительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, что наиболее отчетливо проявляется по данным ЭКГ.

Литература

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М. Триада-Х, 2001, 638
2. Прахов А.В., Гапоненко В.А., Игнашина Е.Г. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. Н. Новгород. Изд-во Нижегородской гос. мед. академии, 2001, 122–7
3. Elias S., Rhilips O.P. The high risk fetus Eds C Win, et al Berlin; 1993, 590–629
4. Itskovitz J., La Gamma E.F., et al. Cardiovascular responses to hypoxemia in sinoaortic – denervated fetal sheep Pediatric Res 1991, 30(4) 381–5.
5. Кравцова Л.А. Критерии риска и профилактика синдрома внезапной смерти у детей первого года жизни. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук М., 2000; 24
6. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни. Под ред. М.А. Школьниковой, Л.А. Кравцовой. М.: МЕДПРАКТИКА – М., 2002, 160.
7. Adams J. M. Neonatology The science and practice of pediatric cardiology T Garson A., Bricker J.T., McNamara D.G. Philadelphia, London, 1993, 3 2477–89
8. Котлюкова Н.П., Лукина Л.И., Жданова Л.И. и др. О некоторых особенностях постгипоксической транзиторной дисфункции миокарда. Актуальные вопросы кардиологии детского возраста. Под ред. Ю.М. Белозерова и др. М., 1997; 28–33
9. Gonzalez de Dios J. Moya M. Perinatal differences in asphyxiated full-term newborns in relation to the presence of hypoxic-ischemic encephalopathy Rev Neurol 1997, 25(144): 1187–94.
10. Ажжамалов С.И., Белопасов В.В. Опыт лечения церебральных повреждений у новорожденных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Неотложные состояния в неврологии Черкесск, 1996; 3–5.
11. Голозубова М.А. Ранняя диагностика и терапия постгипоксической кардиопатии у детей первого года жизни из группы перинатального риска. Дисс. ... канд. мед. наук Ростов-на Дону; 1999, 220
12. Прахов А.В. Коррекция транзиторной постгипоксической ишемии миокарда у новорожденных. Педиатрия 1998; 5: 38–42.
13. Леонтьева И.В. Роль L-карнитина в метаболизме миокарда и возможности его применения для лечения заболеваний сердца. Научный обзор. М.: Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ 2002; 31
14. Lohninger A., et al. Animal experiment and clinical studies of the significance of carnitine for energy metabolism in pregnant patients and the fetus during the pre- and perinatal period Wien Klin Wochenschr 1996, 108(2): 33–9.
15. Гусель А.И., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л.; 1989, 152–3

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Отдаленные последствия терапии дексаметазоном в неонатальном периоде

Глюкокортикоидная терапия новорожденных детей с целью предупреждения хронических легочных заболеваний может вызывать гипертрофию миокарда и повышать содержание миокардиальных протеинов. Хотя считается, что эти изменения носят транзиторный характер, в настоящее время имеются доказательства, что дексаметазон вызывает стойкие кардиальные нарушения. В эксперименте на крысах было исследовано влияние лечения дексаметазоном в неонатальном периоде на формирование в зрелом возрасте анатомических и биохимических нарушений со стороны сердца. Двадцать четыре крысенка на первый, второй и третий день жизни получали дексаметазон (0,5; 0,3 и 0,1 мг/г) в дозах, пропорциональных используемому у новорожденных. Двадцать четыре крысенка контрольной группы получали физиологический раствор. Животные были умерщвлены на 7 день, на 8-й и 45-й неделе (по восемь особей в группе). Измеряли массу тела и сердца, а также отношение массы миокарда к массе тела. Определяли содержание общего сердечного протеина и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), а также вычисляли их отношение. У крыс, умерщвленных на 45 неделе жизни, проводили гистологические и морфометрические исследования ткани миокарда. У 7-дневных крысят, леченных дексаметазоном, масса тела и миокарда были ниже, а их отношение – выше, чем в группе сравнения. Уровень ДНК был ниже, миокардиального протеина – выше, их отношение – также выше. У 8-дневных крысят масса тела, миокарда, уровень ДНК, протеина и их отношения не отличались значимо от таковых в группе сравнения, однако соотношение протеин/ДНК в основной группе имело тенденцию к повышению. У 45-недельных крыс масса миокарда и отношение массы миокарда к массе тела было достоверно ниже, а отношение протеин/ДНК – выше у леченных дексаметазоном крыс. Гистопатологические исследования выявили увеличение кардиомиоцитов, их длины и ширины, свидетельствующие об их гипертрофии, а также увеличение количества коллагена, свидетельствующее о ранней дегенерации.

Заключение. Лечение дексаметазоном в неонатальном периоде в эксперименте на крысах вызывало стойкое снижение массы сердца, а также гипертрофию и раннюю дегенерацию кардиомиоцитов у взрослых особей.

Источник: *Pediatr Res* 2002 Dec 52: 900–6