

Недостаточность карнитина у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом

В.В. Гармаева, Г.М. Дементьева, В.С. Сухоруков, М.И. Фролова

Carnitine deficiency in preterm infants with respiratory distress syndrome

V.V. Garmayeva, G.M. Dementyeva, V.S. Sukhorukov, M.I. Frolova

Московской НИИ педиатрии и детской хирургии

Представлены собственные данные, касающиеся содержания карнитина в цельной крови у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом в сравнении с показателями у условно здоровых детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, респираторный дистресс-синдром, карнитин, карнитиновая недостаточность.

The authors present their own data on the whole blood content of carnitine in preterm infants with respiratory distress syndrome as compared with those in apparently healthy infants.

Key words: preterm infants, respiratory distress syndrome, carnitine, carnitine deficiency.

Согласно современным представлениям, недоношенные дети являются группой риска по развитию недостаточности карнитина в связи с незрелостью механизмов, участвующих в синтезе и сохранении запасов карнитина, а также со сниженным поступлением его от матери при преждевременных родах [1–8]. Увеличение содержания карнитина в тканях плода четко коррелирует с гестационным возрастом. У недоношенных детей по сравнению с доношенными была выявлена как низкая активность одного из основных ферментов синтеза карнитина γ -бутиробетаингидроксилазы [2], так и сниженная реабсорбция карнитина в канальцах почек [3]. Поступление карнитина трансплацентарно от матери может быть недостаточным, так как в основном это происходит ближе к концу беременности [5, 6]. У недоношенных детей, особенно в первые дни жизни и с очень низкой массой тела, существенно возрастает необходимость в карнитине в связи с увеличением роли жиров как источников энергии. Количество карнитина, поступаемое с питанием, не обеспечивает эти потребности [7, 8].

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволили предполагать возможное участие недостатка карнитина у недоношенных детей в развитии респираторного дистресс-синдрома. У них снижена активность фермента

карнитинпальмитойлтрансферазы и содержание карнитинпальмитоида, влияющего на синтез сурфактанта. Кроме того, установлено ускоренное созревание сурфактанта в легких (увеличение содержания фосфатидилхолина) при введении беременным бетаметазона в сочетании с карнитином по сравнению с введением только одного бетаметазона [9–11].

Клинические проявления недостаточности карнитина, такие как одышка, нерегулярное дыхание, апноэ, гипотония мышц, энцефалопатия, гипогликемия, кардиопатия, не являются специфическими и могут наблюдаться при различных состояниях у недоношенных детей. Поэтому определение уровня карнитина в крови, по-видимому, является основным в диагностике недостаточности карнитина. Однако соответствующие исследования весьма немногочисленны и результаты их противоречивы.

С учетом вышесказанного обозначена цель исследования: определить обеспеченность карнитином недоношенных с респираторным дистресс-синдромом на основании сравнительного анализа содержания карнитина и его фракций в периферической крови у здоровых и больных новорожденных детей.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проведено у 100 недоношенных новорожденных детей, находившихся на лечении и выхаживании в отделении реанимации и интенсивной терапии, в детских отделениях городской

Элькар®

левокарнитин

ИСТОЧНИК ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ЭНЕРГИИ

- ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ ЛЕВОКАРНИТИНА
- ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ВАЖНЕЙШИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ
- УЛУЧШАЕТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ
- ШИРОКИЙ СПЕКТР МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ



Универсальный
стимулятор и корректор
энергетического обмена



Рег. уд. № ЛС-000184



ООО «ПИК-ФАРМА»
129010, Москва, Спасский тупик., д. 2, стр. 1
Тел.: (495) 925-57-00, 680-76-46
www.elkar.ru, www.pikfarma.ru

клинической больницы №13 Департамента здравоохранения Москвы. С учетом цели исследования дети были разделены на 2 группы. Критериями включения детей в 1-ю группу были: а) гестационный возраст до 37 нед, масса тела до 2500 г и б) наличие респираторного дистресс-синдрома, искусственная вентиляция легких. В 1-ю группу вошли 80 недоношенных детей с гестационным возрастом $33,62 \pm 0,4$ нед (28—36 нед), у которых при рождении масса тела составляла $2127,38 \pm 81,2$ г; длина тела — $44,24 \pm 0,4$ см, окружность головы — $31,40 \pm 0,4$, окружность груди — $29,41 \pm 0,4$ см. Во 2-ю группу включены 20 условно здоровых недоношенных детей с гестационным возрастом $34,14 \pm 0,25$ нед (33—36 нед), массой тела $2142,78 \pm 74,42$ г, длиной тела $44,98 \pm 0,42$ см, окружностью головы $31,79 \pm 0,41$ см и окружностью груди $29,7 \pm 0,54$ см, т.е. новорожденные, у которых основным патологическим состоянием была недоношенность. Дети двух сравниваемых групп по гестационному возрасту и показателям физического развития при рождении были репрезентативны. Клиническое наблюдение всех детей осуществлялось с момента поступления детей в стационар и до выписки. Специальные исследования недоношенных детей 1-й группы осуществлялись в динамике заболевания начиная с $6,85 \pm 0,37$ дня жизни, у детей 2-й группы — в первые 2 нед жизни.

Помимо общеклинических методов исследования в работе использованы специальные методы — определение содержания в периферической крови общего, свободного и ацилкарнитинов методом тандемной масс-спектрометрии (лаборатория наследственных болезней обмена веществ, зав. — канд. мед. наук Е.Ю. Захарова) Медико-генетического научного центра.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у условно здоровых недоношенных детей с гестационным возрастом 33—36 нед в первые 2 нед жизни наблюдается недостаточная обеспеченность карнитином, которая проявляется тенденцией к снижению уровня общего карнити-

на за счет концентрации свободного карнитина и достоверного снижения уровня ацилкарнитинов в крови по сравнению со здоровыми доношенными детьми (см. таблицу).

Выявлено наличие достоверной зависимости содержания общего карнитина и ацилкарнитинов от степени отягощенности беременности у матерей. Так, наиболее низкие показатели общего карнитина наблюдались у детей, матери которых страдали гестозом во время беременности ($r = -0,38$). Относительно более высокий уровень ацилкарнитинов выявлен у новорожденных, внутриутробный период которых протекал с токсикозом ($r = -0,38$) и угрозой прерывания на всем протяжении беременности у матери ($r = 0,36$). Эти данные указывают на значение осложненного течения беременности, особенно когда может нарушаться трансплацентарный переход карнитина от матери к плоду.

Обнаружено, что содержание общего и свободного карнитина находится также в прямой умеренной зависимости от гестационного возраста ($r = 0,43$ и $r = 0,35$ соответственно) и массы тела детей при рождении ($r = 0,43$). В то же время исследования показали, что уровень общего карнитина в крови не зависит от постнатального возраста в первые 7 дней жизни; такая зависимость, хотя и слабая, появляется только на 2-й неделе жизни ($r = 0,35$). Это совпадает с увеличением объема питания и достижением должествующей калорийности. Выявленные нами более низкие уровни карнитина и его фракций в крови у недоношенных детей по сравнению с доношенными согласуются с данными о том, что в пуповинной крови у недоношенных детей содержание карнитина и его фракций ниже, чем у доношенных [12]. Более низкое содержание карнитина выявлено в тканях у недоношенных детей по сравнению с доношенными [3, 4]. Таким образом, с учетом полученных нами результатов и сведений литературы можно сказать, что условно здоровые недоношенные новорожденные характеризуются более низкой обеспеченностью карнитином по сравнению с доношенными.

Установлено, что у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом по сравне-

Содержание карнитина и его фракций (в мкмоль/л) в крови у условно здоровых недоношенных детей в сравнении с доношенными ($M \pm m$)

| Показатель | Условно здоровые недоношенные дети | Доношенные* | <i>p</i> |
|--------------------|------------------------------------|-----------------|----------|
| Общий карнитин | $32,27 \pm 4,02$ | $51,5 \pm 14,4$ | 0,155 |
| Ацилкарнитины | $4,47 \pm 0,77$ | $19,1 \pm 4,8$ | 0,004 |
| Свободный карнитин | $27,80 \pm 3,25$ | $31,6 \pm 10,2$ | 0,400 |

Примечание. * — По данным J. Meyburg и соавт. 2003 [12]

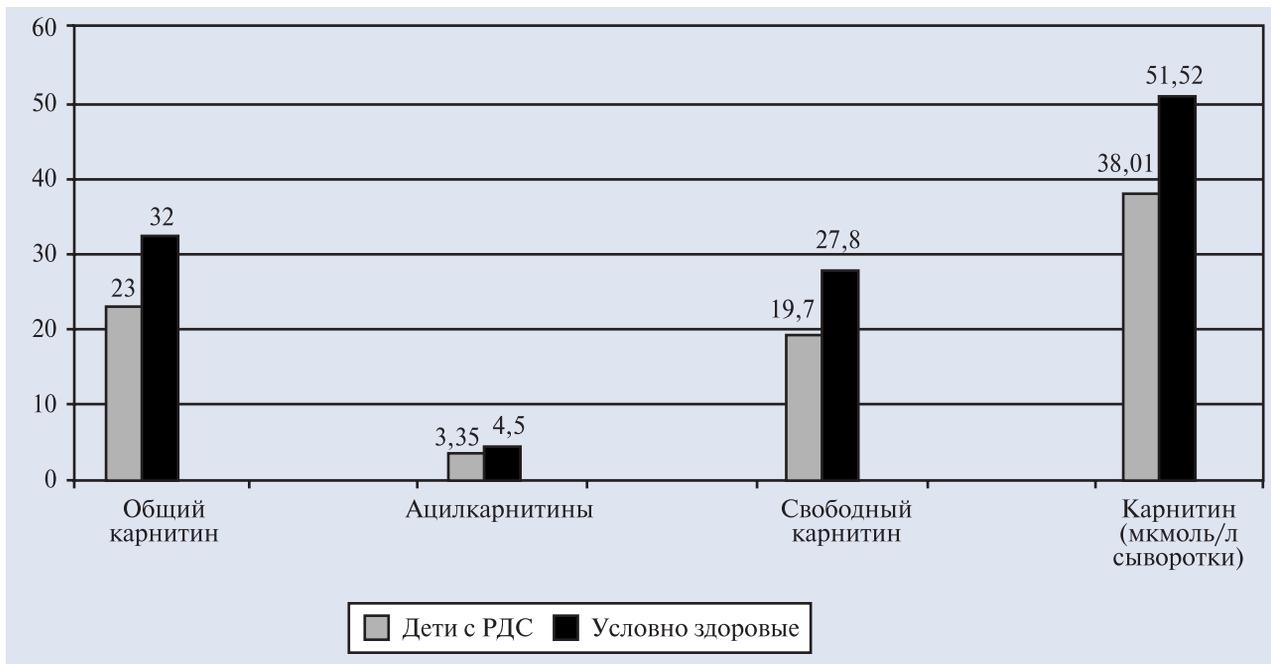


Рис. 1. Содержание общего, свободного и ацилкарнитинов (мкмоль/л) в цельной крови и в сыворотке крови в сравниваемых группах
РДС – респираторный дистресс-синдром.

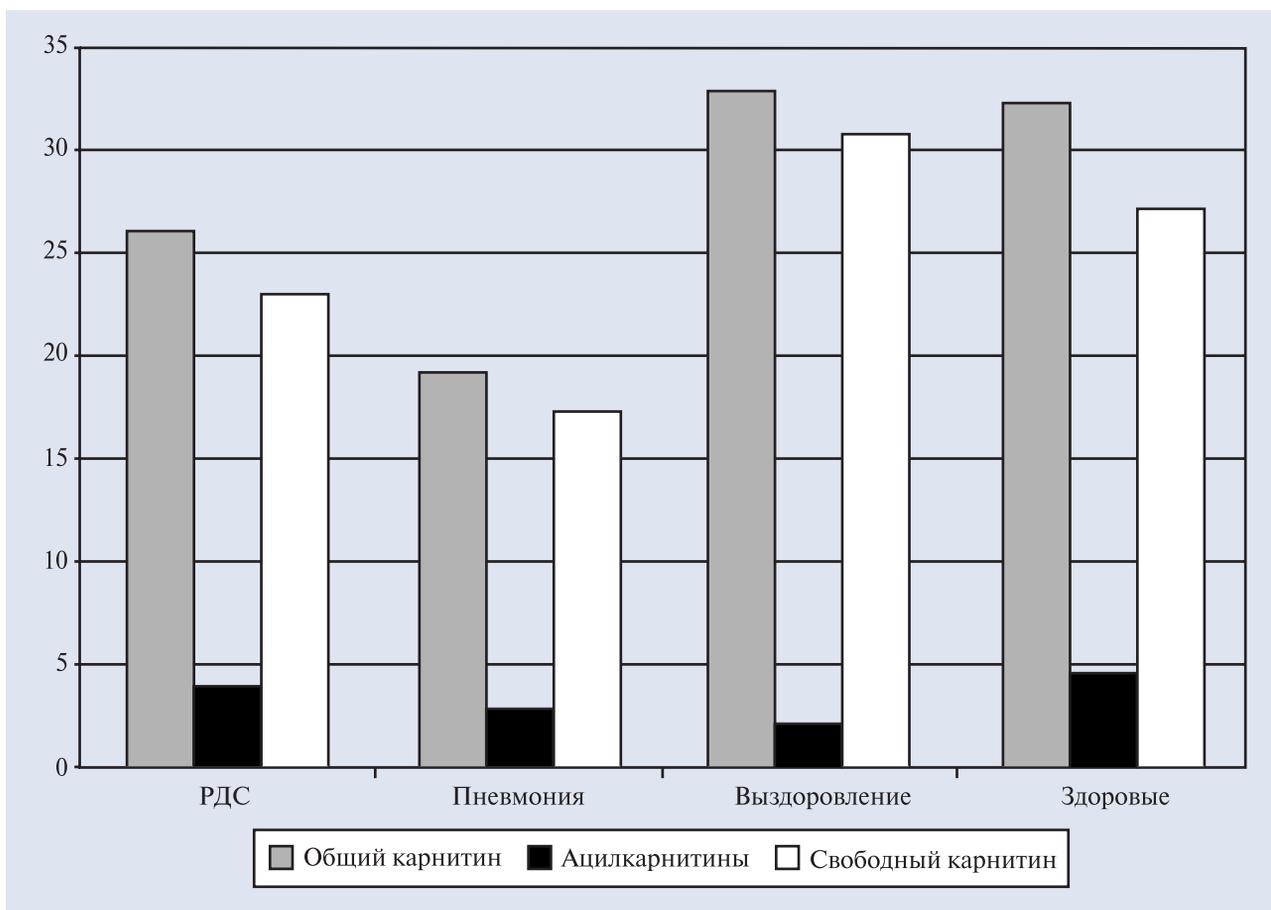


Рис. 2. Содержание карнитина и его фракций в крови (мкмоль/л) у недоношенных с РДС в зависимости от динамики заболевания.

нию с условно здоровыми недоношенными детьми наблюдается достоверное снижение содержания карнитина в сыворотке крови и тенденция к снижению карнитина и его фракций в крови (рис. 1). Так, у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом содержание общего карнитина было снижено на 28,7%, свободного — на 29%, ацилкарнитина — на 25%.

Анализ показал, что у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом сохраняется умеренная прямая зависимость содержания общего и свободного карнитина от гестационного возраста ($r=0,43$ и $r=0,35$ соответственно), а также уровня всех фракций от массы тела при рождении ($r=0,68$ для общего карнитина, $r=0,67$ — для свободного и $r=0,40$ — для ацилкарнитина). Выявлено, что у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом содержание общего, свободного и ацилкарнитина в крови зависит также от объема парентерального питания: чем больше объем парентерального питания по отношению к общему объему питания, тем меньше содержание общего ($r=-0,50$) и свободного карнитина в крови ($r=-0,43$).

На 24 обследованных детей с респираторным дистресс-синдромом у 11 (45,8%), т.е. почти у каждого второго ребенка содержание общего и свободного карнитина было снижено более чем на одно стандартное отклонение от показателей «условно здоровых» детей, что можно рассматривать как наличие карнитиновой недостаточности.

Анализ с учетом особенностей течения заболевания показал, что у детей с респираторным дистресс-синдромом наиболее низкие величины карнитина и его фракций отмечаются при развитии осложнения в виде тяжелой пневмонии, когда уровень общего карнитина составил $19,56 \pm 2,06$ мкмоль/л, свободного — $17,27 \pm 1,99$ мкмоль/л и ацилкарнитина — $2,94 \pm 0,25$ мкмоль/л (рис. 2). Если в остром периоде неосложненного респираторного дистресс-синдрома количество детей с показателями общего и свободного карнитина ниже 1 стандартного отклонения от показателей у условно здоровых недоношенных детей составило 25%, то при осложнении тяжелой пневмонией их количество возросло

до 62,5%, а в периоде восстановления снизилось до 12,5%. Следует отметить, что в комплексном лечении заболеваний часть детей получали отечественный препарат элькар (20% раствор левокарнитина), а низкие показатели карнитина в периоде выздоровления наблюдались в основном у детей, не получавших его.

Таким образом, у условно здоровых недоношенных детей с гестационным возрастом 33—37 нед в первые 2 нед жизни наблюдается недостаточная обеспеченность карнитином, которая проявляется тенденцией к снижению в цельной крови уровня общего карнитина, ацилкарнитина и свободного карнитина по сравнению с доношенными. Степень выраженности недостаточности карнитина находится в прямой умеренной зависимости от наличия гестоза и угрозы прерывания беременности у матери, гестационного возраста и массы тела при рождении ребенка и постнатального возраста со 2-й недели жизни. Полученные данные могут указывать на то, что низкая обеспеченность карнитином недоношенных детей обусловлена недостаточной трансплацентарной передачей карнитина при осложненном течении беременности у матери и преждевременном ее прерывании, а также недостаточным поступлением карнитина с питанием, особенно на 1-й неделе жизни.

У недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом по сравнению с условно здоровыми недоношенными нарастает недостаточность карнитина, степень выраженности которой зависит не только от гестационного возраста и массы тела при рождении, но также от тяжести респираторного дистресс-синдрома, тяжести пневмонии, развившейся на этом фоне, и объема парентерального питания. В этих условиях недостаточность карнитина обусловлена повышенными энергетическими затратами при развитии тяжелой дыхательной недостаточности и инфекционного токсикоза вследствие осложнения респираторного дистресс-синдрома бактериальной пневмонией. Выявленные изменения требуют коррекции препаратами левокарнитина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scaglia F., Longo N. Primary and Secondary Alterations of neonatal carnitine metabolism. *Seminars in perinatology* 1999; 23: 2: 152—161.
2. Hahn P., Scala J.P., Secombe D.W. et al. Carnitine Content of blood and amniotic Fluid. *Pediat Res* 1977; 11: 880—888.
3. Rebouche C.J., Engel A.C. Kinetic compartmental analysis of carnitine metabolism in the human carnitine deficiency syndromes. *J Clin Invest* 1984; 73: 857—867.
4. Shenai J.P., Borum P.P. Tissue Carnitine Reserves of Newborn Infants. *Pediat Res* 1984; 18: 7: 679—681.
5. Giannacopoulou C., Evangelou A., Matalliotakis I. et al. Effects of gestation age and birth weight in concentration of carnitine in the umbilical plasma. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1998; 25: 42—45.
6. Shenai J.P., Borum P.P., Mohan P. Carnitine status at birth of newborn infants of varying gestation. *Pediat Res* 1983; 17: 579—582.

7. Penn D., Dolderer M., Schmidt-Sommerfeld E. Carnitine concentrations in the milk of different species and infant formulas. *J Pediatr* 1987; 52: 70–79.
8. Borum P.R. Carnitine in neonatal nutrition. *J Child Neurol* 1995; 10: 2: 25–31.
9. Lohninger A., Krieglsteiner P., Nikiforov A. et al. Comparison of the Effects of Betamethasone and L-Carnitine on Dipalmitoylphosphatidylcholine. Content and Phosphatidylcholine Species Composition in Fetal Rat Lungs. *Pediatr Res* 1984; 18: 12: 1246–1250.
10. Salzer H., Husslein P., Lohninger A. et al. Alternative Therapy to cortisone: Initial Experience with Carnitine in combination with Betametasone in the Prophylaxis of Fetal Respiratory Distress-Syndrome. *Klinische Wochenschrift* 1983; 95: 20: 724–727.
11. Korkmaz A., Tekinalp G., Coskun T. et al. Plasma carnitine levels in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr International* 2005; 47: 49–52.
12. Meyburg J., Schulze A., Kohlmüller D. et al. Acylcarnitine Profiles of Preterm Infants Over the First Four Weeks of Life. *Pediatrics* 2003; 111: 3: 477–482.

Поступила 11.02.08

Уважаемые коллеги!

Министерство здравоохранения и социального развития сообщает, что 29–30 сентября 2008 года в г. Москве состоится III Конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество» и VI Съезд Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины.

Организаторами конгресса являются:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации,

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий,

Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов,

Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины,

Российский государственный медицинский университет Росздрава.

На Конгрессе будут рассмотрены следующие вопросы:

- Стратегии снижения перинатальной и неонатальной заболеваемости и смертности
- Перинатальные центры: принципы организации, структура и функции
- Новые подходы к профилактике и лечению невынашивания беременности
- Новые технологии в профилактике и лечении перинатальной патологии у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела
- Протоколы базовой медицинской помощи
- Актуальные вопросы питания здоровых и больных новорожденных и детей раннего возраста
- Лабораторная диагностика в неонатологии и перинатологии
- Неонатальный скрининг в РФ – перспективы развития
- Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению перинатальных поражений ЦНС
- Реабилитация детей с врожденной и перинатальной патологией
- Новые методы диагностики, профилактики и лечения внутриутробных и перинатальных инфекций
- Возможности хирургической коррекции врожденной и перинатальной патологии
- Тактика ведения детей первого года жизни с хирургическими заболеваниями
- Кардиология и кардиохирургия новорожденных
- Современные требования к проектированию и оснащению отделений интенсивной терапии новорожденных детей

Контактные телефоны Оргкомитета в г. Москве:
 (495) 254-05-23; 612-78-81, факс: (495) 254-05-23,
 E-mail: glav_neolog@yahoo.com; rasp2004@mail.ru
www.congress-raspm.ru; www.raspm.net