

## СЕРЦЕВО-СУДИННІ РОЗЛАДИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ У НЕОНАТАЛЬНИЙ ПЕРІОД: ДІАГНОСТИКА ТА КОРЕКЦІЯ

Гончарь М.О., Бойченко А.Д., Подгала Є.В., Тесленко Т.О.

Харківський національний медичний університет,

кафедра педіатрії №1 та неонатології

Особливе місце серед патофізіологічних чинників займає тканинна гіпоксія, що виникає в результаті порушення процесів біологічного окислення, ключові етапи якого відбуваються в мітохондріях [1].

L-карнітин є кофактор, необхідний для перетворення вільних довголанцюжкових жирних кислот в ацилкарнітин, а також для їх подальшого транспортування в мітохондріальний матрикс, де вони піддаються бета-окисленню для виробництва клітинної енергії, збільшуючи потенціал мітохондрії [2].

Дослідження L-карнітину, що було проведене в 2002 році показало високій ефект від призначення 2 г карнітіна в день у порівнянні з плацебо на показники крові, відновлення м'язів – міоглобіну, креатинкінази і малонового альдегіду у дорослих чоловіків, які займалися спортом [3].

Використання L-карнітіна в дорослій практиці показало поліпшення толерантності до фізичного навантаження, зниження ознак ішемії, скорочення числа передчасних шлуночкових скорочень у стані спокою, збільшення максимального систолічного артеріального тиску і зниження депресії ST-сегмента під час максимальних зусиль за даними ЕКГ у пацієнтів зі стабільною стенокардією [4]; покращення фракції викиду та скоротливої здатності міокарда у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією [5]; запобігання ремоделювання лівого шлуночка серця після перенесеного гострого інфаркту міокарда, якщо хворий в ранні терміни гострого періоду хвороби отримуватиме L-карнітин [3].

Дефіцит карнітіну може привести до розвитку кардіоміопатії, серцевої недостатності, енцефалопатії, гепатомегалії, порушення росту і розвитку у дітей раннього віку, а також нервово-м'язових розладів [10].

У практику неонатолога препарати L-карнітину увійшли нещодавно. Так, результати досліджень провідних фахівців свідчать про те, що використання карнітину у недоношених новонароджених з респіраторними розладами може допомогти підвищити рівень ендогенного карнітину, тим самим зменшуючи тривалість механічної вентиляції [6]. Доведено, що використання L-карнітину може попередити деякі випадки раптової смерті, апное і нерегулярного дихання, поряд з біохімічними дефектами та порушенням бета-окислення [7].

Дефіцит карнітину може бути придбаним або розвинутих в результаті вроджених порушень метаболізму [11]. Передчасно народжені діти схильні до ризику розвитку дефіциту карнітину в зв'язку з порушенням синтезу і недостатньою резорбцією у нирках [12]. Є опит використання препаратів L-карнітіна при корекції транзиторної постгіпоксичної ішемії міокарда [8, 15], у тому числі у передчасно народжених дітей [16, 17], з малою масою тіла при народженні та з затримкою внутрішньоутробного розвитку, а також у дітей з непрямою гіпербілірубінемією [8]. В літературі є дані про користь використання препаратів L-карнітину у дітей раннього віку та підлітків, що часто страждають на гострі респіраторні інфекції, при ідіопатичних і мітохондріальних кардіоміопатіях [9]. Оpubліковано дані щодо позитивного ефекта від тривалого призначення L-карнітину у пацієнтів з вторинними кардіоміопатіями [13].

Брін І.Л. і співавт. (2004) провели багаторічне дослідження клініко-функціональних показників розвитку 170 дітей різного віку (від перших місяців життя до 18 років з катамнезом від 6 місяців до 2 років) з перинатальним неблагополуччям в анамнезі і різними наслідками ураження нервової системи. При додаванні L-карнітину до комплексної загальноприйнятої терапії було отримано позитивний ефект у різних сферах нервово-психічного реагування за рахунок поліпшення нейродинамічних процесів [10].

У сучасних умовах одним з актуальних завдань перинатальної кардіології є розробка методів корекції транзиторної ішемії міокарда у новонароджених. Сутністю такої терапії, спрямованої на зменшення зони дистрофічних змін в

скорочувальному міокарді і провідній системі серця, є запобігання подальших порушень стану серцево-судинної системи, у тому числі – аритмій серцевої діяльності [14]. Це вимагає від неонатолога, дитячого кардіолога пошуку ефективних та безпечних лікарських препаратів, які повинні відповідати стандартам перинатальної фармакотерапії. Є клінічні дослідження, з достовірним позитивним ефектом від використання кардіометаболічних препаратів, але, з точки зору сучасної доказової медицини, вони не відповідають її критеріям через відсутність подвійних - сліпих рандомізованих досліджень з включенням достатньої кількості хворих відповідної вікової категорії, з тривалим терміном спостереження. До подібних препаратів відносять коензим Q10, неотон, L-карнітин та інші [2]. У зв'язку недостатністю інформації та проведення досліджень з використанням та оцінкою ефективності препаратів L-карнітину в неонатологічній практиці, нами була зроблена спроба накопичення власного практичного досвіду впливу препарату «Агвантар» на функціональний стан серцево-судинної системи новонароджених у ранній неонатальний період.

Мета: оцінити функціональні, структурні зміни серцево-судинної системи новонароджених з серцево-судинними розладами у ранній неонатальний період та визначити критерії ефективності використання препарату L-карнітину (Агвантар).

Матеріали і методи. Обстежено 90 новонароджених, з них 1 група – 30 новонароджених з серцево-судинними розладами, які отримували препарат L-карнітину (Агвантар) по 0,5 мл 2 рази на добу (відповідно до інструкції), 2 група – 30 новонароджених з серцево-судинними розладами, яким проводилась терапія основного захворювання та 3 група (контрольна) – 30 здорових доношених новонароджених, у яких внутрішньоутробний розвиток та ранній неонатальний період проходив без соматичних та неврологічних ускладнень для встановлення нормального типу центральної гемодинаміки.

Вивчали дані акушерського анамнезу, фізикального та інструментального (доплерехокардіографія (ДЕХОКГ), ЕКГ, Холтеровське моніторування ЕКГ)

обстежень. Ехокардіографічне обстеження проводилось на апараті «MyLab 25Gold» фірми «Esaote» (Італія). Проведення ДЕХОКГ та розрахунків показників центральної гемодинаміки, визначення трансмітрального та транстрикуспідальних потоків проводилося за стандартними методиками відповідно до рекомендацій American Society of Echocardiography та запропонованими у посібниках з ехокардіографії [18]. До еукінетичного варіанту гемодинаміки відносили значення систолічного індексу (CI) 3,3-4,4 л/хв×м<sup>2</sup> [19]. Ультразвукове дослідження серця проводили на момент реєстрації патологічних ознак зі сторони серцево-судинної системи та через 7-10 діб після встановлення діагнозу та/або призначення Агвантару. Статистичну обробку даних проводили за допомогою метода непараметричної статистики – критерія Манна-Уїтні.

Результати дослідження. Аналіз перебігу вагітності показав, що у 80,0% ( $p \leq 0,05$ ) матерів мало місце її ускладнення у вигляді загрози передчасних пологів (55,0%,  $p \leq 0,05$ ), прееклампсії та гестозу вагітності (25,0%), субкомпенсованої дисфункції плаценти та відшарування плаценти (31,7%). Анемія вагітних зареєстрована у 20,0% породіль; у 8,3% жінок мало місце загострення хронічного пієлонефриту. За анамнестичними, клініко-інструментальними даними дистрес плода встановлено у 38,3% обстежених, що було наслідком несприятливих умов внутрішньоутробного розвитку при обтяженому перебігу вагітності на тлі супутньої соматичної патології у 66,7% ( $p \leq 0,05$ ) матерів, як ожиріння, первинний гіпотиреоз (медикаментозно компенсований); захворювання шлунково-кишкового тракту (жовчнокам'яна хвороба, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки); хронічний пієлонефрит, варикозне розширення вен нижніх кінцівок, гепатит С. Обтяжена спадковість з боку серцево-судинної системи у вигляді порушень ритму серця і провідності (АВ-блокада I ступеня, передсердна екстрасистолія), вроджена вада серця (вторинний дефект міжпередсердної перегородки, дефект міжшлуночкової перегородки, стеноз легеневої артерії), вегето-судинна дисфункція, гіпертонічна хвороба виявлена у 35% жінок.

У структурі діагнозів у обстежених дітей: асфіксія під час пологів у 8,3%, що стало причиною розвитку транзиторної постгіпоксичної ішемії міокарду; гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи у 30,0% ( $p \leq 0,05$ ) дітей, діабетична кардіоміопатія у 10,0%, вроджені вади серця у 6,7%, респіраторний дистрес-синдром у 11,6%; синдром затримки внутрішньоутробного розвитку у 5,0% пацієнтів. Множинні вроджені вади розвитку встановлені у двох новонароджених.

Під час клінічного обстеження у всіх пацієнтів (за виключенням групи контролю) були виявлені симптоми, що свідчили про порушення діяльності серцево-судинної системи та стали показанням для обстеження новонароджених за кардіологічною програмою. Так, систолічний шум на верхівці серця та у точці проекції тристулкового клапана вислуховувався у 36,7%, систолічний /або систоло-діастолічний шум у точці проекції клапана легеневої артерії у 21,7% передчасно народжених дітей, що було обумовлено функціонуванням відкритої артеріальної протоки, у 6,7% - систолічний шум у 3-4 міжребер'ях та на клапані легеневої артерії на тлі вродженої вади серця (дефект міжшлуночкової перегородки), глухість серцевих тонів у 5%, порушення ритму серця у 28,3%, периоральний ціаноз – у 11,7% обстежених, у 18,3% – нестабільні показники насичення крові киснем.

У структурі порушень ритму серця зареєстрована синусова брадикардія у 6,6% дітей, у 10,0% - екстрасистоля, частіше одиночні, номотопні, передсердні, у двох дітей – за типом квадрігемінії. У 15% пацієнтів зафіксована синусова тахікардія; у одного новонародженого зареєстровано синдром подовженого інтервалу QT. У однієї дитини скороминуча АВ-блокада I ступеня. У 11,7% пацієнтів визначалося порушення внутрішньошлуночкової провідності у вигляді неповного блоку правої гілки Гіса.

За час спостереження стан дітей залишався стабільним, проведення антиаритмічної терапії пацієнти не потребували. У віці  $6,2 \pm 2,9$  доби у 83,3% ( $p \leq 0,05$ ) дітей зареєстрована нормалізація серцевого ритму.

Транзиторна постгіпоксична ішемія міокарду встановлена 8,3% новонародженим. До ЕКГ-критеріїв транзиторної ішемії міокарда було віднесено: деформації шлуночкового комплексу QRS, порушення внутрішньошлуночкової провідності, поодинокі суправентрикулярні екстрасистоли, відхилення сегмента ST від ізолінії більш ніж на 1,5 мм в прекардіальних відведеннях, ізоелектричні або інтервертіровані зубці T.

Порушення процесів реполяризації шлуночків серця мало місце у 25% новонароджених, з них на тлі наявності вроджених вад серця у 6,7% обстежених та супутньої соматичної патології.

При ЕКГ-дослідженні у 8,3% новонароджених з діабетичною кардіоміопатією виявлені порушення процесів реполяризації міокарда лівого шлуночка у 50,0% ( $p \leq 0,05$ ) дітей, що стало підставою для проведення ХМ-ЕКГ.

Холтеровське моніторування ЕКГ проведено 16 новонародженим. Середній час реєстрації ХМ-ЕКГ склало  $20,2 \pm 2,4$  годин. Середньодобова ЧСС склала 143,9 уд./хв. з максимальними значенням – 240 уд./хв. НСР у новонароджених мали наступну структуру: передсердна екстрасистолія (ЕС) у вигляді ізольованих комплексів – у 6 дітей, передсердна ЕС за типом квадрігемінії у двох дітей, блокована передсердна ЕС у одного новонародженого, подовження інтервалу QT у однієї дитини, у якої корегований QTc склав - 477 мс. Параметри варіабельності серцевого ритму новонароджених характеризувалися високим рівнем активності симпатикотонічної регуляції.

У 36,7% дітей першої групи був встановлений гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки (CI  $2,336 \pm 0,334$  л/хв $\times$ м<sup>2</sup>,  $p \leq 0,05$  у порівнянні з контрольною групою) та було притаманне відносно невірогідне збільшення лінійних розмірів правих камер (ДдПШ  $12,3 \pm 0,4$  мм, ДПП  $11,4 \pm 1,5$  мм,  $p \geq 0,05$ ) та легеневої артерії (ЛА  $8,4 \pm 1,1$  мм,  $p \geq 0,05$ ). У 16,7% новонароджених мала місце тенденція до зниження скоротливої здібності міокарду (ФВ  $62,3 \pm 0,6\%$ ). Порушення діастолічної функції лівого шлуночка за типом уповільненої релаксації – у 56,7% ( $p \leq 0,05$ ) пацієнтів, E/A  $0,96 \pm 0,01$ .

У другій групі гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки зареєстрований у 26,7% доношених дітей, у 10,0% передчасно народжених дітей (30-33 тижні гестації) з клінічними ознаками респіраторних розладів (СІ  $2,486 \pm 0,324$  л/хв $\times$ м<sup>2</sup>,  $p \leq 0,05$  у порівнянні з контрольною групою) та зниження скоротливої здібності міокарду (ФВ  $60,3 \pm 0,1\%$ ,  $p \leq 0,05$ ), що супроводжувалося порушенням діастолічної функції лівого шлуночка за типом уповільненої релаксації Е/А  $0,94 \pm 0,01$ .

Показанням для призначення L-карнітину (Агвантар) були порушення ритму серця та процесів реполяризації, гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки, тенденція до зниження скоротливої здатності міокарда, діастолічна дисфункція шлуночків серця з метою покращення та стимуляції метаболічних процесів у міокарді. Оцінку ефективності проводили через 7-10 діб від початку терапії з оцінкою типу центральної гемодинаміки, фракції вибросу, діастолічної функції шлуночків, ритму серця та процесів реполяризації.

В обох групах новонароджених на тлі проведеного лікування відзначена позитивна динаміка клінічних симптомів: відновлення звучності серцевих тонів, нормалізація серцевого ритму, зменшення периорального ціанозу шкіри та покращення показників сатурації. У першій групі новонароджених, які отримували препарат «Агвантар», нормалізація серцевого ритму та покращення процесів реполяризації шлуночків серця зареєстровано на 4-6 добу після призначення препарату; синусова тахікардія спостерігалася в 1,4 рази рідше, ніж в другій групі. Частота реєстрації інших порушень ритму (брадіаритмія, передсердна екстрасистоля) у першій групі на тлі лікування знижувалася на 4-5 добу після призначення препарату, в той час, як у другій – у кінці першого на початку другого тижня лікування основного захворювання.

У 93,3% ( $p \leq 0,05$ ) пацієнтів першої групи на прикінці першого тижня лікування визначалося покращення скоротливої здібності міокарда (ФВ  $68,3 \pm 3,0\%$ , ( $p \leq 0,05$ )) (рис. 1) та нормалізація діастолічної функції лівого шлуночка (Е/А  $1,11 \pm 0,09$ ) (рис. 2).

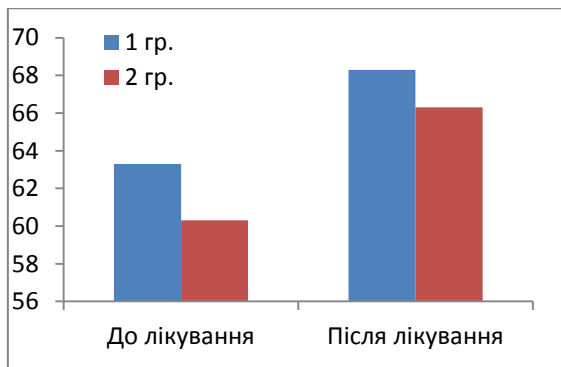


Рис. 1. Показники ФВ (%) лівого шлуночка до та після лікування

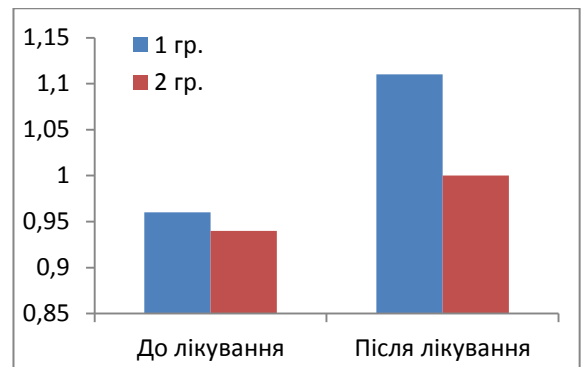


Рис. 2. Е/А (ум. од.) лівого шлуночка у новонароджених до та після лікування

Позитивний терапевтичний ефект препарату мав відбиток на типі центральної гемодинаміки – у всіх пацієнтів I групи, які мали гіпокінетичний тип визначалась його трансформація у нормокінетичний ( $3,312 \pm 0,898$  л/хв $\times$ м<sup>2</sup>,  $p \leq 0,05$ ) (рис. 3).

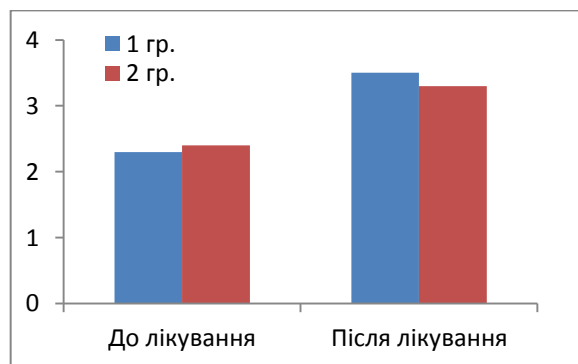


Рис. 3. Показники СІ (л/хв $\times$ м<sup>2</sup>) у новонароджених до та після лікування

У більшості пацієнтів другої групи на тлі лікування основного захворювання покращилась скоротлива здібність міокарда (ФВ  $66,3 \pm 2,2\%$ ,  $p \leq 0,05$ ), забезпеченість (СІ  $3,301 \pm 0,351$  л/хв $\times$ м<sup>2</sup>) та нормалізувались показники діастолічної функції лівого шлуночка (Е/А  $1,09 \pm 0,04$ ). Однак, у 16,7% дітей суттєвої динаміки показників систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка не визначено.

За нашими спостереженнями, зворотний розвиток патологічних симптомів захворювання у новонароджених на тлі лікування «Агвантаром», наступав раніше на  $2,3 \pm 1,4$  доби, ніж у групі пацієнтів, які не отримували препарат.

Необхідно відзначити хорошу переносність препарату у всіх пацієнтів, відсутність побічних ефектів і небажаних реакцій, простоту і зручність в застосуванні.

З урахуванням викладеного вище та накопиченого власного терапевтичного досвіду можна сказати, що спектр вірогідності позитивного впливу препарату L-карнітину на серцевий м'яз знаходиться на рівні доказовості IV (узгоджена думка експертів), ступень рекомендацій C, коли більша частина доказів і думок спеціалістів схиляється на користь ефективності даного виду лікування за відсутності клінічних досліджень належної якості [20]. Тому необхідні подальші дослідження для поглибленого детального вивчення терапевтичного ефекту препаратів L-карнітину на серцево-судинну систему в дитячій популяції.

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:**

1. Сухоруков В. С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии / В. С. Сухоруков // Рациональная фармакотерапия. – 2007. - № 2. - С.40-47.
2. Аронов Д. М. Реалии и перспективы применения L-карнитина в кардиологии. Российский кардиологический журнал. – 2013. - № 5 (103). – С. 73–80.
3. Volek JS, Kraemer WJ, Rubin MR, et al. L-carnitine L-tartrate supplementation favorably affects markers of recovery from exercise stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E474-E482.
4. Iyer RN, Khan AA, Gupta A, et al. L-carnitine moderately improves the exercise tolerance in chronic stable angina. *J Assoc Physicians India* 2000; 48:1050-1052.
5. Rizos I. Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. *Am Heart J* 2000; 139: S120-S123.
6. Mehmet Adnan Ozturk. Effects of L-carnitine supplementation on respiratory distress syndrome development and prognosis in premature infants: A single blind randomized controlled trial. / Mehmet Adnan Ozturk, Zehra Kardas, Fatih Kardas,

- Tamer Gunes, Selim Kurtoglu // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2015. - December 29. – P. 1123-1127.
7. Maya Okamoto, Yasuhiro Ueno. Is sudden death with vitamin C deficiency caused by lack of carnitine? / *Journal of Forensic and Legal Medicine*. – 2006. – V. 13, - Issue 1. – P. 26–29.
  8. Леденев Б.Б. Оптимизация терапии новорожденных с малой массой тела, непрямой гипербилирубинемией и транзиторной ишемией миокарда. // автореф. дисс. на соискание к.мед.н.. – Вологоград, 2012. – 20 с.
  9. Семененко С.И. L -карнитин: опыт и перспективы применения в педиатрии. - *Biomedical and biosocialanthropology*. – 2013. - № 20. – С. 193-198.
  10. Брин И.Л. Элькар в комплексной терапии нарушений нервно-психического развития детей с последствиями перинатальных поражений мозга / Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Шейнкман О.Г. // *Вопр. Современной педиатрии* - 2005. - № 4 (1). - С. 32-39.
  11. Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033:42-51.
  12. Evangelidou A, Vlassopoulos D. Carnitine metabolism and deficit – when supplementation is necessary? *Curr Pharm Biotechnol* 2003;4:211-219.
  13. Hanan Al Azkawi, Angham Al Mutair. Newborn with Dilated Cardiomyopathy Secondary to Vitamin D Deficiency. // *Case Reports in Pediatrics*. - Volume 2012 (2012), Article ID 945437, 5 pages - <http://dx.doi.org/10.1155/2012/945437>.
  14. Прахов А.В. О проекте рабочей классификации функциональных кардиопатий детей периода новорожденности. – 2008. – 5 с.
  15. Гулиева А. В. Карнитина хлорид в комплексной терапии функциональных нарушений сердца при гипоксическом поражении ЦНС у новорожденных детей. // *Международный медицинский журнал*. – 2011. - № 3. – С. 39-42.

16. Виноградова И.В. Новые подходы к диагностике и лечению кардиореспираторной патологии у глубоконедоношенных детей. // Дисс. на соискание ученой степени д.мед.н., 2015. – Москва. – 207 с.
17. Moslem Najafi and Tahereh Eteraf-Oskouei. Metabolic Modulators to Treat Cardiac Arrhythmias Induced by Ischemia and Reperfusion. // Tachycardia Edited by Prof. Takumi Yamada. – 2012 – 202 p.
18. Wyman W. Lai, MD, MPH, FASE, Tal Geva, MD, FASE, Girish S. Shirali, MD, Peter C. Frommelt, MD, Richard A. Humes, MD, FASE, Michael M. Brook, MD, Ricardo H. Pignatelli, MD, and Jack Rychik, MD. Guidelines and Standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography 2007; 19 (12): 1413-1429.
19. Бойченко А.Д. Становлення центральної гемодинаміки у здорових новонароджених. / Бойченко А.Д., Ріга О.О., Сенаторова А.В., Меркулов В.В., Ніколаєва Л.О., Ніколаєва С.О., Прівалова О.В. // Здоровье ребенка. – 2011. – № 2 (29). – С. 103-106.
20. Уровни доказательности данных и степени рекомендаций. – 2014. // [http://bladderexstrophy.ru/pic01/20141121\\_pic001.jpg](http://bladderexstrophy.ru/pic01/20141121_pic001.jpg)