

что является фактором риска развития судорожных приступов в старшем возрасте и требует динамического наблюдения.

У детей с неблагоприятными исходами НС интриктальные паттерны ЭЭГ характеризовались несоответствием БЭА в цикле сна скорректированному возрасту, задержкой созревания более 2 недель и нарушением формирования БЭА.

Не выявлено четкого соответствия клинического типа приступа и иктального паттерна ЭЭГ. ЭЭГ-паттерны «вспышка–подавление», «общая депрессия активности» были прогностически неблагоприятными.

*Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Scher MS, Aso K, Berggarly ME, Hamid MY, Steppe DA, Painter MJ. Electrographic seizures in pre-term and full-term neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. *Pediatrics*. 1993; 91: 128–134.
2. Clancy RR, Legido A. Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia*. 1991; 32: 69–76.
3. Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJJr, Eisenfeld L. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J. Pediatr*. 2002; 140: 707–711.
4. Mizrahi EM, Kellaway P. Diagnosis and management of neonatal seizures. Philadelphia: Lippincon-Raven Publisher, 1998: 181–195.
5. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe J.J., ed. *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2008: 203–204.
6. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics*. 2006; 117 (4): 1270–1280.
7. Строганова Т.А., Дегтярева М.Г., Володин Н.Н. Электроэнцефалография в неонатологии. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2005: 277.
8. Дегтярева М.Г., Рогаткин С.О., Ворон О.А., Володин Н.Н. Экспертная оценка ЭЭГ физиологического сна у недоношенных детей различного гестационного возраста с перинатальными поражениями ЦНС. Вопросы практической педиатрии. 2006; 5 (1): 5–13.
9. Elisson P. The neurological examination of newborn and infant. In: David R.B., ed. *Pediatric Neurology for the clinician*. Norwalk, Appleton and Longe, 1992: 19–64.
10. Воронина Т.А. Пантогам и пантогам актив. Фармакологические эффекты и механизм действия. В сб.: Пантогам и пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования. М., 2009: 11–30.
11. Гребенникова О.В., Заваденко А.Н., Рогаткин С.О., Медведев М.И., Дегтярева М.Г. Клинико-нейрофизиологическое обоснование и оценка эффективности лечения детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114 (4): 63–67.
12. Гузева В.И., ред. Федеральное руководство по детской неврологии. М.: МК, 2016: 41.
13. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2013; 18 (4): 224–232.
14. Mizrahi EM. Neonatal seizures. In: *Pediatric Epilepsy diagnosis and therapy*. Pellock J.M., Bourgeois B.F., Dodson W.E., eds. 3<sup>rd</sup> ed. NY: Demos, 2008: 229–240.

© Коллектив авторов, 2016

С.В. Гарина<sup>1</sup>, Л.А. Балькова<sup>1</sup>, И.С. Назарова<sup>1</sup>, Н.Р. Белкина<sup>2</sup>, Е.С. Глухова<sup>1</sup>

## ПОСТГИПОКСИЧЕСКАЯ КАРДИОПАТИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» МЗ РФ, <sup>2</sup>ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница», г. Саранск, РФ

Целью исследования было оценить эффективность и безопасность применения препарата Элькар® для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл в комплексном лечении новорожденных детей с постгипоксической кардиопатией. В исследование были включены 83 ребенка с постгипоксической кардиопатией. Пациенты рандомизированы на 2 группы, сопоставимые по возрасту, сроку гестации, степени церебральной ишемии. Основная группа (n=43) получала дополнительно к стандартной терапии Элькар® внутривенно в дозе 50–100 мг/кг/сут, группа сравнения (n=40) получала только стандартную терапию постгипоксической кардиопатии. Контрольную группу составили 20 детей без клинически значимого поражения ЦНС и сердечно-сосудистой системы (ССС). Дополнительное назначение Элькара способствовало

### Контактная информация:

Гарина Светлана Васильевна – к.м.н., доц. каф. педиатрии медицинского института ФГБОУВО «МГУ им. Н.П.Огарева»  
Адрес: Россия, 430000, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68  
Тел.: (8342) 35-30-02, E-mail: astra-svet@rambler.ru  
Статья поступила 26.12.16, принята к печати 23.01.17.

### Contact Information:

Garina Svetlana Vasilievna – Ph.D, associate prof. of Pediatric Department, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University  
Address: Russia, 430000, Republic of Mordovia, Saransk, Bolshevikskaya str., 68  
Tel.: (8342) 35-30-02, E-mail: astra-svet@rambler.ru  
Received on Dec. 26, 2016, submitted for publication on Jan. 23, 2017.

выраженному улучшению клинического статуса и оптимизации постнатальной перестройки деятельности ССС, проявляющейся эффективной редукцией признаков электрической нестабильности и ишемии миокарда, восстановлением частоты сердечных сокращений, нормализацией систолической и диастолической функции, размеров правых отделов сердца, уменьшения диаметра и гемодинамической значимости функционирующих фетальных коммуникаций, восстанавливало вегетативную регуляцию сердечного ритма и его циркадную организацию, способствуя сокращению длительности пауз ритма и представленности аритмий. Применение Элькара внутривенно переносилось новорожденными удовлетворительно и не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами. Наиболее быстрый и полный регресс проявлений постгипоксической кардиопатии отмечен при внутривенном введении препарата в дозе 80–100 мг/кг/сут № 10 и продолжении приема per os до 1 месяца.

*Ключевые слова:* новорожденные, постгипоксическая кардиопатия, церебральная ишемия, препараты карнитина, Элькар для парентерального применения.

*Цит.:* С.В. Гарина, Л.А. Балькова, И.С. Назарова, Н.Р. Белкина, Е.С. Глухова. Постгипоксическая кардиопатия у новорожденных: новые возможности лечения. Педиатрия. 2017; 96 (1): 28–36.

S.V. Garina<sup>1</sup>, L.A. Balykova<sup>1</sup>, I.S. Nazarova<sup>1</sup>, N.R. Belkina<sup>2</sup>, E.S. Gluhova<sup>1</sup>

## NEWBORNS POSTHYPOXIC CARDIOPATHY: NEW TREATMENT OPTIONS

<sup>1</sup>Ogarev Mordovia State University; <sup>2</sup>Republican Children's Clinical Hospital, Saransk, Russia

Objective of the research – to assess efficacy and safety of drug Elkar® 100 mg/ml for intravenous and intramuscular injection in treatment of newborns with posthypoxic cardiopathy. Patients were randomized into 2 groups, comparable in age, gestational age, severity of cerebral ischemia. The main group (n=43) in addition to standard therapy received Elkar® intravenously at a dose of 50–100 mg/kg/day, the comparison group (n=40) received only standard therapy for posthypoxic cardiopathy. The control group consisted of 20 children without clinically significant CNS and cardiovascular system (CVS) lesions. Elkar® contributed to a significant improvement in clinical status and optimization of postnatal CVS adjustment, manifesting as effective reduction of electrical instability and myocardial ischemia, heart rate recovery, systolic and diastolic function normalization, size of right heart chambers, reduced the diameter and hemodynamic significance of fetal functioning communications, restored vegetative regulation of heart rate and its circadian organization, helped to reduce rhythm pauses duration and arrhythmias representation. Elkar® intravenous use was satisfactorily tolerated by newborns and had no clinically significant adverse effects. The most rapid and complete regression of posthypoxic cardiopathy manifestations revealed after intravenous drug use at a dose of 80–100 mg/kg/day and continuing oral administration up to 1 month.

*Keywords:* posthypoxic cardiopathy, newborns, Elkar, cerebral hypoxia.

*Quote:* S.V. Garina, L.A. Balykova, I.S. Nazarova, N.R. Belkina, E.S. Gluhova. Newborns posthypoxic cardiopathy: new treatment options. PEDIATRIA. 2017; 96 (1): 28–36.

Несмотря на бурное развитие перинатальных технологий в последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости новорожденных преимущественно за счет последствий отдельных состояний перинатального периода, среди которых ведущую роль играет внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении. Комплекс изменений, возникающих при этом, оказывает неблагоприятное влияние на центральную нервную систему (ЦНС), нарушая регулирующее влияние подкорковых структур головного мозга на функциональное состояние внутренних органов, в частности на сердечно-сосудистую систему (ССС) [1].

В основе функциональных изменений ССС при синдроме постгипоксической дезадаптации

кровообращения лежат нарушение нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса, транзиторная неонатальная легочная гипертензия (ЛГ) и длительное персистирование фетальных коммуникаций (ПФК), а также задержка формирования зрелого типа метаболизма кардиомиоцитов [2, 3]. Наряду с этим в генезе дезадаптационных расстройств кровообращения у новорожденных детей, особенно рожденных раньше срока и маловесных к сроку гестации, большую роль играет карнитинная недостаточность [4].

Постгипоксическая кардиопатия является одним из факторов риска развития кардиоваскулярной патологии (нарушений ритма, сосудистых дистоний и др.) в последующие возрастные периоды [5, 6]. Поэтому поиск эффек-

тивных и безопасных методов коррекции постгипоксических изменений ССС у новорожденных является актуальной задачей неонатологии и педиатрии.

Одним из перспективных средств для коррекции дезадаптационных нарушений ССС у новорожденных являются препараты L-карнитина, пероральная форма которого – Элькар® (ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) давно и успешно используется в детской кардиологии, проявляя противоишемическое, антиоксидантное, положительное гемодинамическое действие, уменьшая явления электрической нестабильности миокарда и автономной дисфункции [7, 8]. Однако с учетом фармакокинетики лекарственных средств у новорожденных оптимальная биодоступность препарата будет получена при внутривенном способе введения.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения препарата Элькар® (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл) в комплексном лечении новорожденных детей разного срока гестации с постгипоксической кардиопатией.

#### Материалы и методы исследования

С одобрения Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (протокол № 48 от 12.05.2015) проведено открытое простое сравнительное рандомизированное исследование препарата Элькар® для коррекции признаков дезадаптационной (постгипоксической) кардиопатии у 83 доношенных и недоношенных новорожденных. Все дети находились на обследовании и лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ РМ «ДРКБ» и нуждались в проведении инфузионной терапии в связи с основной и/или сопутствующей патологией (церебральная ишемия, гипербилирубинемия, гипотрофия, недоношенность и др.).

Критериями включения явилось наличие в анамнезе ребенка указаний на перенесенную перинатальную гипоксию с явлениями гипоксически-ишемического повреждения ЦНС по

типу церебральной ишемии (ЦИ) и постгипоксическими сердечно-сосудистыми нарушениями перинатального периода (Код P29 по МКБХ) или дезадаптационной кардиопатией по классификации Н.П. Котлуковой по данным объективного и/или инструментального обследования (нарушение процессов реполяризации на ЭКГ, расстройство ритма и проводимости сердца, нарушение сократительной способности миокарда, дилатация полостей сердца, признаки ЛГ) на 4–6-е сутки жизни.

Из исследования исключались дети с органической патологией ССС (врожденные пороки сердца, кардиты, кардиомиопатии) и нервной системы (врожденные пороки развития, перинатальные поражения ЦНС травматического генеза), тяжелой соматической и хирургической патологией (клинически значимые врожденные пороки развития других органов и систем – например, гастрошизис, атрезия пищевода, атрезия желчевыводящих путей, некротизирующий энтероколит, муковисцидоз, врожденный гипотиреоз, кишечная непроходимость и др.), с экстремально низкой массой тела при рождении, требующие длительной кардиотонической поддержки или приема антиаритмических препаратов.

Пациенты были рандомизированы на две группы (табл. 1), а основной группы – на две подгруппы, сопоставимые по возрасту, сроку гестации, степени ЦИ, характеру и тяжести сопутствующей патологии. Новорожденные основной группы получали дополнительно к стандартным мерам по выхаживанию и лечению (оптимальное вскармливание, респираторная поддержка, коррекция электролитов, инфузионная, антибактериальная и диуретическая терапия по показаниям) 10 внутривенных инфузий Элькара с переходом на прием препарата per os в дозе 40–60 мг/кг/сут в 2 приема до 1 месяца. Препарат, разведенный в 20 мл 5% раствора глюкозы, вводили внутривенно капельно со скоростью 20 капель в минуту 1-й подгруппе (n=23) в дозе 80–100 мг/кг/сут, 2-й (n=20)– 40–60 мг/кг/сут.

Группу сравнения составили 40 пациентов

Таблица 1

#### Характеристика детей, включенных в исследование

Показатели	Основная группа (n=43)		Группа сравнения (n=40)	Группа контрольная (n=20)
	1-я подгруппа (n=23)	2-я подгруппа (n=20)		
Срок гестации, M±m, нед	36,2±0,59	36,05±0,57	37,3±0,85	37,9±0,71
Мальчики/девочки	11/12	10/10	20/20	11/9
Масса тела при рождении, M±m, г	2480,5±124,26	2486,7±130,92	2500,1±71,63	2710,2±82,51
Оперативные роды, n (%)	12 (52,1)	10 (50)	16 (40)	6 (30)
Оценка по шкале Апгар, баллы				
1 мин, M±m	6,9±0,11	6,8±0,13	6,8±0,3	8,1±0,2
5 мин, M±m	7,4±0,13	7,3±0,16	7,3±0,07	9,6±0,05
Доношенные/недоношенные	11/12	11/9	20/20	15/5
Степень недоношенности I/II/III	8/3/1	7/1/1	14/4/2	4/1/0
Степень ЦИ I/II/III	10/7/6	10/8/2	18/16/6	-/-/-

(доношенные и недоношенные) с постгипоксической кардиопатией, сопоставимые с детьми основной группы по гендерному составу, сроку гестации, характеру основной и сопутствующей патологии. Контрольную группу составили 20 доношенных и недоношенных детей без признаков перинатальной гипоксии и клинически значимого постгипоксического повреждения ЦНС и ССС.

Масса тела детей при рождении в зависимости от гестационного возраста варьировала от 1090 до 3850 г (в среднем в основной группе  $2483,5 \pm 127,3$  г и в группе сравнения –  $2500,1 \pm 71,6$  г), при этом 45–51,2% детей в каждой группе родились раньше срока и каждый 8-й ребенок имел внутриутробную задержку роста. Около половины детей, включенных в исследование, перенесли хроническую внутриутробную гипоксию, 15–23,2% – острую асфиксию в родах и 27,9–35% – их сочетание.

Неврологическая патология у недоношенных новорожденных была представлена главным образом ЦИ средней и тяжелой степени с синдромом угнетения, реже – мышечной дистонией и судорогами. 17 (39,5%) детей основной группы (по 8–9 в каждой подгруппе) и 16 (40%) – группы сравнения находились на зондовом кормлении. В респираторной поддержке нуждались 15–18,6% детей. У 40–41,8% новорожденных в каждой группе имела место анемия, у 55,8–60% – неонатальная желтуха со средними значениями билирубина  $139,83 \pm 16,3$  мкмоль/л, у 11,6–15% – инфекции кожи, мягких тканей, мочевыводящих путей, требовавшие инфузионной и/или антибактериальной терапии.

Протокол исследования включал ежедневный осмотр и физикальное обследование в течение 10 дней и анализ результатов инструментальных (ЭКГ и эхокардиография – ЭХОКГ) и биохимических исследований (клинические и биохимический анализы крови) на 1-й, 10-й, 25–27-й день наблюдения. Катанестическое наблюдение осуществляли через 3 месяца.

Динамику изменений ССС оценивали по результатам объективных данных (выраженности признаков недостаточности кровообращения, представленности аритмий, характера и интенсивности аускультативной симптоматики), ЭКГ в 12 стандартных отведениях (Л.М. Макаров, 2013), ЭХОКГ на ультразвуковом сканере «TOSHIBA Aplio XGSSA-790A» по общепринятой методике (Ю.М. Белозеров и др., 1995). Уровни кардиоспецифических ферментов: креатинфосфокиназы, лактат дегидрогеназы, тропонина I определяли на автоматическом анализаторе «DIRUI CS T-240».

Суточное мониторирование ЭКГ проводили на 1-й и 25–27-й день наблюдения на системе «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург) с оценкой циркадного индекса по рекомендациям Л.М. Макарова (2008).

Безопасность препарата Элькар оценивали по динамике витальных функций (частота дыхания, сердечных сокращений – ЧСС, температура тела),

лабораторных показателей: клинического и биохимического анализа крови (общий белок, билирубин, креатинин, мочевины, аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики, достоверность оценивали с помощью метода хи-квадрат и t-критерия Стьюдента (для зависимых и независимых выборок) при 5% уровне значимости.

### Результаты и их обсуждение

Состояние детей на момент включения в исследование определялось степенью морфофункциональной незрелости и тяжестью ЦИ. У большинства новорожденных (43,5–40%) постгипоксическая дезадаптационная кардиопатия проявлялась признаками неонатальной ЛГ и/или персистированием фетальных коммуникаций, а также транзиторной дисфункцией миокарда с дилатацией полостей с нормальной или повышенной сократительной способностью миокарда (34,7–30%), реже встречались расстройства ритма и проводимости (8,8–10%) и в среднем у каждого 10-го ребенка имели место сочетанные нарушения.

В объективном статусе на 4–6-е сутки жизни у новорожденных отмечались одышка и другие дыхательные нарушения (20–26,1%), мраморность кожных покровов (86,9–90%), цианоз носогубного треугольника (35–39,1%), систолический шум средней интенсивности во II–III межреберье слева от грудины (50–52,2%), приглушенность сердечных тонов (35–43,5%), акцент II тона легочной артерии (15–16,3%), различные нарушения ритма: тахи- и брадикардия, аритмия, экстрасистолия (50–65%). Представленность этих нарушений была сопоставима в обеих подгруппах основной группы и группе сравнения (рис. 1).

В процессе исследования у новорожденных обеих групп отмечалась положительная динамика клинического статуса. Но скорость редукции клинических симптомов была максимальна в группе, получавших Элькар в дозе 80–100 мг/кг/сут. Уже к концу курса внутривенных инъекций Элькара у новорожденных этой группы статистически значимо реже, чем в группе сравнения определялись цианоз носогубного треугольника (в 8 случаях из 23 против 32 из 40) и нарушения ритма, особенно брадиаритмия (в 6 случаях из 23 против 20 из 40).

После месяца лечения Элькаром в обеих подгруппах основной группы зарегистрировано полное купирование дыхательных нарушений и статистически значимое уменьшение представленности другой клинической симптоматики. В группе сравнения также был отмечен регресс симптомов поражения ССС, однако их представленность была в среднем в 1,8–2,4 раза выше, чем в основной группе. К 3-му месяцу жизни клинических проявлений дезадаптационной кардиопатии в основной группе не наблюдалось,

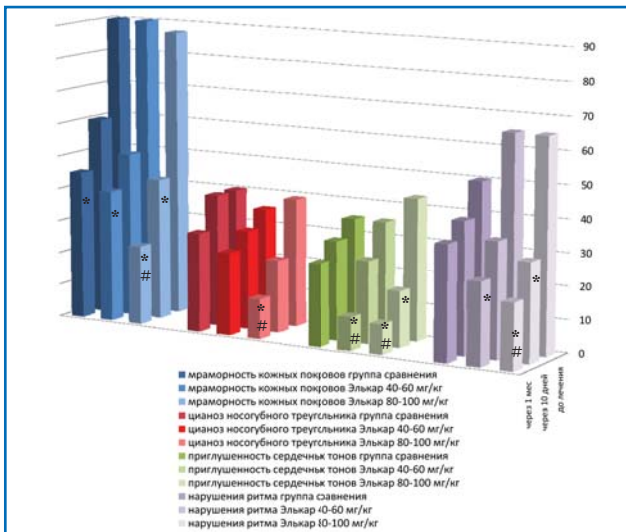


Рис. 1. Динамика клинических проявлений у детей с постгипоксической кардиопатией на фоне терапии.

\* Достоверность при  $p \leq 0,05$  по сравнению с исходом, # достоверность при  $p \leq 0,05$  по сравнению с группой сравнения.

а в группе сравнения они сохранялись у 5–7,5% новорожденных.

Нами также подтверждено известное положительное влияние Элькара на общесоматический статус детей. В основной группе отмечалась более выраженная динамика прибавки массы тела относительно группы сравнения:  $236,0 \pm 23,1$  г против  $190,7 \pm 31,9$  г за 10 дней и  $806,2 \pm 49,1$  г против  $703,4 \pm 52,1$  г за месяц соответственно ( $p < 0,05$ ). Анаболический эффект Элькара был более выражен у детей, имевших задержку внутриутробного развития. Длительность ИВЛ в исследуемой группе составила  $5,3 \pm 0,4$  дня против  $7,2 \pm 0,5$  дней в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). К 10-му дню терапии 16 из 21 (76,2%) недоношенных детей основной группы (11 из которых получали Элькар в дозе 80–100 мг/кг/сут), а к 1-му месяцу жизни все недоношенные перешли на самостоятельное питание, тогда как в группе сравнения к 1-му месяцу жизни у 5 недоношенных сохранялось нарушение координации актов глотания и сосания.

Положительная динамика неврологического статуса была более наглядной к концу 1-го месяца жизни. В основной группе отмечен значительный регресс синдрома угнетения и мышечной дистонии, тогда как в группе детей, получавших стандартные меры лечения и выхаживания, они сохранялись в 62,5–90% случаев от исходного уровня. Более того, неврологические проявления в группе сравнения сохранялись даже к 3-му месяцу с частотой 15–22,5%, что в среднем в 2–2,3 раза выше по сравнению с основной группой.

По результатам стандартной ЭКГ синусовая тахикардия с ЧСС  $188,6 \pm 4,3$  уд/мин выявлялась в 32,6–35% случаев в основной группе (с сопоставимой представленностью в обеих подгруппах) и группе сравнения, чаще у недоношенных детей, а синусовая брадикардия с ЧСС

$87,3 \pm 3,96$  уд/мин – в 20–20,9%, как правило, у доношенных с ЦИ II–III степени. Резкое отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо определялось у 30,2–35%, а экстрасистолия – у 9,3–10% новорожденных, включенных в исследование с сопоставимой представленностью у детей обеих подгрупп основной группы и группы сравнения. Нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса, как следствие перенесенной гипоксии, зафиксировано у 22 из 43 (51%) детей основной группы (по 12–10 в 1-й и 2-й подгруппах) и у 18 из 40 (45%) новорожденных группы сравнения.

Удлинение скорректированного интервала QT (QTc) свыше 440 мс выявлено у 12 (27,9%) новорожденных основной группы (у 7 в 1-й подгруппе и у 5 – во 2-й) и у 10 (25%) детей группы сравнения, при этом существенное замедление этого показателя (свыше 460 мс) отражающее наличие электрической нестабильности миокарда с высоким риском развития аритмий, имело место у 2 из 43 новорожденных в основной группе и у 2 из 40 в группе сравнения (4,7 и 5% соответственно). Максимальная продолжительность QTc (565 мс) была зафиксирована у недоношенного ребенка с ЦИ II степени, рожденного на сроке гестации 35 недель путем кесарева сечения. Нарушения реполяризации отмечались у 58,1–60% детей, включенных в исследование, но типичные ишемические изменения (инверсия зубцов Т, депрессия/подъем сегмента ST) регистрировались у каждого 5-го ребенка (табл. 2).

Уже к 10-му дню лечения в обеих группах отмечалась положительная динамика ЭКГ показателей. В основной группе у половины детей, имевших исходно признаки перегрузки правых отделов сердца, резкое отклонение ЭОС вправо, блокаду правой ножки пучка Гиса, нарушения реполяризации, они исчезли к концу курса лечения, тогда как в группе сравнения подобные эффекты отмечены только у каждого 10-го ребенка. При этом статистически значимая относительно исхода редукция расстройств реполяризации была выявлена только в группе больных, получавших Элькар в дозе 80–100 мг/кг/сут (рис. 2).

В основной группе у 14 из 27 (51,9%) больных произошло восстановление синусового ритма с нормальной ЧСС, тогда как в группе сравнения исчезновение аритмий (синусовой тахи-, брадиаритмии, миграции водителя ритма, экстрасистолии) произошло у 6 из 26 (23,1%) пациентов. Кроме того, у всех детей, получавших Элькар, полностью купировались ишемические нарушения, тогда как в группе сравнения они продолжали регистрироваться (хотя и меньшей выраженности) у 20% новорожденных. Представленность замедления электрической систолы уменьшилась на 58,3% от исходного уровня в основной группе и на 20% – в группе сравнения, однако только у детей, получающих большую дозу Элькара, перестало

## Динамика некоторых показателей ЭКГ у детей с постгипоксической кардиопатией

Показатели	Группа сравнения n=40			Основная группа n=43					
				Элькар 80–100 мг/кг, n=23			Элькар 40–60 мг/кг, n=20		
	до лечения	через 10 дней	через 1 мес	до лечения	через 10 дней	через 1 мес	до лечения	через 10 дней	через 1 мес
ЧСС средняя, уд/мин	136,3±10,7	135,4±9,2	133,3±9,3	137,8±11,4	132,9±9,2	130,7±9,5*	137,2±10,5	136,4±11,0	132,6±10,2*
Тахи- или брадиаритмия, n (%)	22 (55%)	16 (40%)	11 (27,5%)	13 (55%)	4 (17%)#	0 (0%)*	10 (50%)	6 (30%)	1 (5%)*
QTc средняя, мс	410,9±32,0	408,9±21,5	405,6±16,7	412,7±25,3	386,7±21,6*	375,3±15,1*	411,6±21,4	398,5±20,9	389,4±19,7*
Удлинение интервала QTc, n (%)	10 (25%)	8 (20%)	4 (10%)	7 (30,1%)	1 (4%)	0 (0%)	5 (25%)	4 (20%)	2 (10%)
PCO-ST, мм	0,66±0,08	0,49±0,04	0,39±0,05*	0,69±0,06	0,35±0,03*#	0,17±0,05*#	0,67±0,07	0,42±0,04*	0,20±0,03*#
Ишемические изменения, n (%)	8 (20%)	4 (10%)	0 (0%)	5 (21,7%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (20%)	2 (10%)	0 (0%)

Здесь и в табл. 3: \*достоверность отличий от исходных показателей при  $p \leq 0,05$ ; #достоверность отличий от показателей детей группы сравнения при  $p \leq 0,05$ .

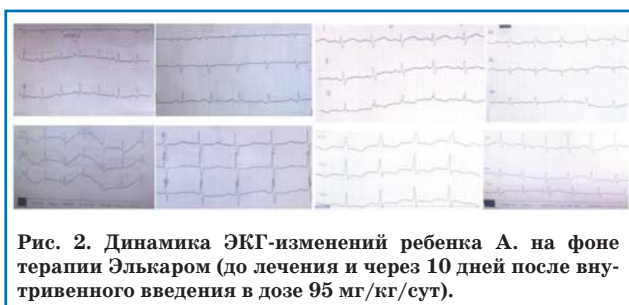


Рис. 2. Динамика ЭКГ-изменений ребенка А. на фоне терапии Элькаром (до лечения и через 10 дней после внутривенного введения в дозе 95 мг/кг/сут).

регистрироваться существенное замедление QTc (выше 460 мс).

К 1-му месяцу среди пациентов, получавших Элькар в дозе 80–100 мг/кг, регистрировалась лишь блокада правой ножки пучка Гиса (8,7%), тогда как во 2-й подгруппе основной группы продолжали выявляться синусовая тахикардия, экстрасистолия, признаки перегрузки правых отделов сердца и резкое отклонение ЭОС вправо, ишемические нарушения, хотя и в 2 раза реже (5–10%), чем в группе сравнения (10–22,5%). Средняя продолжительность интервала QTc и отклонения сегмента ST от изолинии были значительно меньше в 1-й подгруппе основной группы, чем в группе сравнения (табл. 2) и соответствовали показателям здоровых детей.

Терапевтический эффект Элькара сохранялся даже после отмены препарата. Так, к концу 3-го месяца в группе детей, дополнительно получивших Элькар, отмечены нормализация электрофизиологической активности миокарда, полное восстановление ЧСС, продолжительности интервала QTc и возвращение сегмента ST к изолинии и приближение их к показателям здоровых детей, рожденных от физиологической беременности и родов, тогда как у 7 детей группы сравнения (17,5%) сохранялись нарушения ритма (тахи- и брадиаритмия, экстрасистолия,

у 2 (5%) – отклонение ЭОС вправо и у 4 (10%) – умеренное замедление QTc.

По данным ЭХОКГ, выявляемость открытого артериального протока (ОАП) и межпредсердных сообщений (МПС) в раннем неонатальном периоде была одинаково высока у всех детей (95–93%), причем у недоношенных она достигала 100%, при этом более чем в половине случаев отмечалось сочетанное функционирование МПС и ОАП. Диаметр МПС у детей колебался в пределах 2,2–5,1 мм, диаметр ОАП – 1–2,6 мм. Право-левый сброс отмечался у 20,9–22,5% детей и был связан с наличием персистирующей ЛГ (ПЛГ) (повышение скорости струи регургитации на трикуспидальном клапане более 25–30 мм рт. ст.). Сочетанная дилатация полостей сердца, в основном правого предсердия и правого желудочка, определялась чаще у недоношенных детей (15 из 43 – 34,9%) в сравнении с доношенными (5 из 40 – 12,5%).

У 25–30,4% детей функционирующие фетальные коммуникации сочетались со снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), а у 30–35% – с ее повышением, отражающим наличие гиперкинетического типа гемодинамики. Нарушение диастолической функции желудочков, как более чувствительной к влиянию гипоксии, регистрировалось у 70–72,1% детей. ПЛГ несколько чаще определялась у доношенных (13 из 40 – 32,5%), чем у недоношенных новорожденных (11 из 43 – 25,6%), однако средний градиент давления на трикуспидальном клапане был существенно выше у недоношенных детей ( $37,4 \pm 2,6$  против  $33,2 \pm 3,4$  мм рт. ст. у доношенных) и был тесно связан с размерами ОАП и потребностью в респираторной поддержке.

На фоне типичных постнатальных сдвигов системы кровообращения уже через 10 дней лечения признаки ПЛГ сохранялись лишь у 2

(8,7%) детей 1-й подгруппы основной группы, у 4 (20%) – 2-й подгруппы и 10 (25%) новорожденных группы сравнения. К концу 1-го месяца жизни ПЛГ продолжала определяться у 5 из 43 (11,6%) детей основной группы, рожденных раньше срока, и 8 из 40 (20%) детей в группе сравнения. К 3 месяцам жизни ЛГ была зарегистрирована только в группе сравнения у одного ребенка, рожденного на сроке 33 недели.

Уже к концу неонатального периода у недоношенных детей обеих групп уменьшалось функционирование фетальных коммуникаций. Персистирование ОАП продолжалось у одного ребенка (2,3%) основной группы, получавшего Элькар в дозе 40–60 мг/кг/сут, и 4 (10%) детей группы сравнения против 13 (30,2%) и 10 (25%) исходно соответственно. Размеры ОАП уменьшились на 43% от исходных значений ( $p < 0,05$ ) в основной группе (более значимо у детей, лечившихся большей дозой Элькара) и на 28% у детей группы сравнения (рис. 3). Статистически значимое уменьшение встречаемости МПС было зафиксировано лишь к 3 месяцам жизни: в основной группе – на 30–34%, тогда как в группе сравнения – на 12%. При этом значительная положительная динамика размеров МПС у детей, получавших Элькар в дозе 80–100 мг/кг/сут, отмечалась уже к 10-му дню лечения и была четко связана с более быстрым регрессом ПЛГ.

Проведение стандартной терапии к 1-му месяцу способствовало восстановлению систолической и диастолической функции у 65–42,5% пациентов. Использование Элькара в дополнении к стандартной терапии способствовало статистически значимому увеличению фракции выброса (ФВ) (табл. 3) и восстановлению систолической функции ЛЖ у всех детей с ее исходным снижением. Также отмечена нормализация диастолической функции левого и правого желудочков по показателю отношения скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А) на митральном и трикуспидальном клапане, при этом больше чем у половины детей (преимущественно получавших Элькар в дозе 80–100 мг/кг/сут) диастолическая функция нормализовалась уже к концу курса парентерального вве-

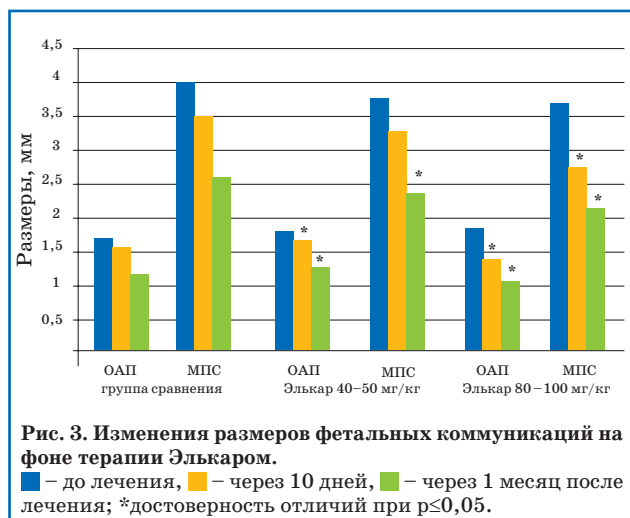


Рис. 3. Изменения размеров фетальных коммуникаций на фоне терапии Элькаром. ■ – до лечения, ■ – через 10 дней, ■ – через 1 месяц после лечения; \*достоверность отличий при  $p < 0,05$ .

дения препарата. Размеры левых камер сердца, исходно увеличенные у 32–67,5% детей, нормализовались у всех детей, получавших Элькар к месяцу жизни, а у детей группы сравнения показатели центральной гемодинамики приближались к показателям практически здоровых детей только к 3 месяцам жизни.

По данным суточного мониторинга ЭКГ на 4–6-й день жизни, у детей основной и группы сравнения было выявлено статистически значимое повышение среднечасовой и минимальной ночной ЧСС, а также продолжительности пауз ритма по сравнению с показателями здоровых детей ( $p < 0,05$ ). При этом у 15–20% обследованных значения асистолии выходили за границы возрастной нормы, достигая максимально 1220 мс. У 12–33% детей выявлены различные нарушения ритма и проводимости в виде одиночных, парных, групповых, блокированных экстрасистол, эпизодов миграции водителя ритма, синоатриальной блокады II степени, атриовентрикулярной диссоциации. Их количество не было клинически значимым и ни у одного ребенка не потребовало подключения традиционных противоаритмических препаратов. Среднее значение циркадного индекса, представляющего собой отношение среднечасовой к среднечасовой ЧСС, составило  $1,02 \pm 0,02$  и  $1,03 \pm 0,03$  в основной группе и группе сравнения соответственно про-

Таблица 3

Динамика некоторых показателей ЭХОКГ у детей с постгипоксической кардиопатией

Показатели	Группа сравнения n=40			Основная группа n=43					
				Элькар 80–100 мг/кг, n=23			Элькар 40–60 мг/кг, n=20		
	до лечения	через 10 дней	через 1 мес	до лечения	через 10 дней	через 1 мес	до лечения	через 10 дней	через 1 мес
ФВ, %	63,6±3,4	64,7±2,5	68,7±2,6	63,2±3,3	66,2±2,7*	69,8±2,1*	63,9±3,7	64,2±3,5	69,9±2,5*
Е/А ЛЖ	0,99±0,03	1±0,01	1,01±0,02	0,98±0,02	1±0,03	1,2±0,01*#	0,99±0,02	1,1±0,04	1,1±0,03
Е/А ПЖ	0,88±0,03	0,91±0,02	0,95±0,03	0,85±0,03	0,95±0,03*	0,98±0,02*	0,86±0,03	0,94±0,03	0,97±0,03*

\*Достоверность отличий от исходных значений при  $p < 0,05$ .

тив  $1,16 \pm 0,03$  у здоровых детей, что свидетельствует о ригидности циркадного ритма и недостаточных адаптационных возможностях системы кровообращения.

Среднедневная, средненочная ЧСС и продолжительность пауз ритма снижалась на всем протяжении исследования. К концу 1-го месяца разница с исходными параметрами составила 5,6–9,4% ( $p < 0,05$ ) в 1-й подгруппе основной группы, 2–4,3% во 2-й подгруппе и 2,6–1,5% в группе сравнения. К 3 месяцам динамика по сравнению с исходными данными достигала 12,5–13,7% и была статистически значима во всех группах, а показатели ЧСС в различные периоды суток и не отличалась от показателей здоровых детей.

К месяцу лечения у новорожденных основной группы отмечался статистически значимый рост минимальной ЧСС на 12–14% по сравнению с исходными данными, тогда как в группе сравнения подобная динамика была отмечена только к концу 3-го месяца жизни.

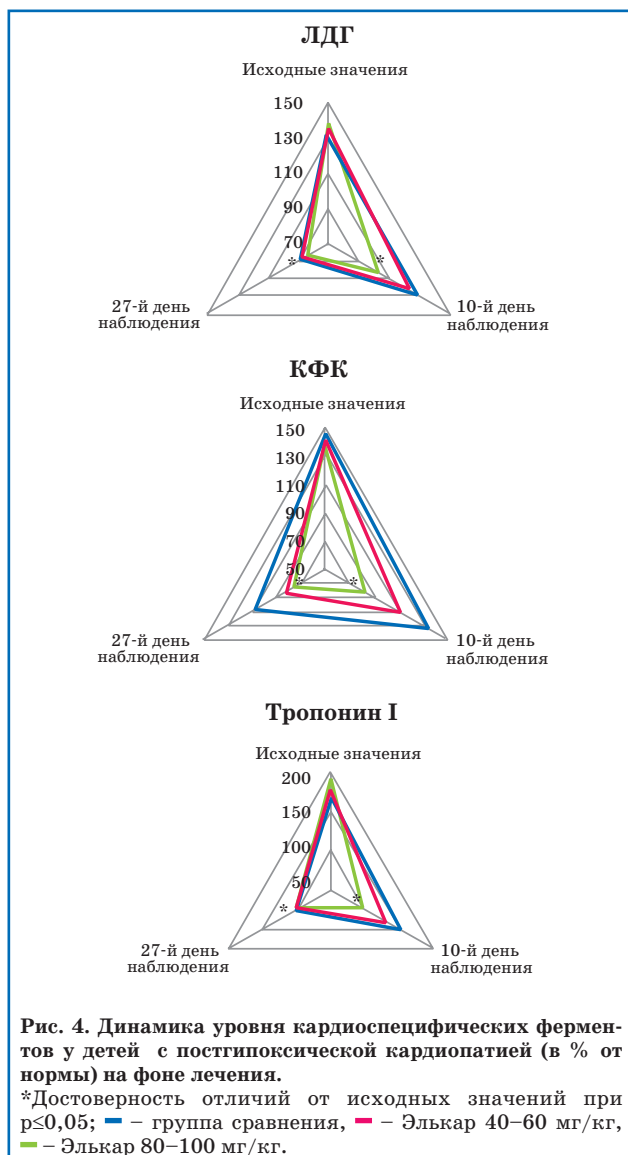
Максимальная ЧСС снизилась к концу периода новорожденности с  $199,9 \pm 9,3$  до  $180,5 \pm 7,2$  уд/мин ( $p < 0,05$ ) в основной группе и с  $201,2 \pm 9,4$  до  $194,3 \pm 12,2$  уд/мин ( $p > 0,05$ ) в группе сравнения. Положительная динамика была особенно заметна у детей, получавших Элькар в дозе 80–100 мг/кг/сут:  $194,7 \pm 4,8$  против  $182,2 \pm 5$  уд/мин в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Средние значения циркадного индекса уже к 10-му дню лечения были статистически значимо выше у новорожденных, лечившихся Элькаром в дозе 80–100 мг/кг/сут, увеличиваясь к месяцу жизни с  $1,02 \pm 0,02$  до  $1,09 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ) (в группе сравнения данный показатель практически не изменился –  $1,04 \pm 0,01$  против  $1,03 \pm 0,03$  исходно). Патологические значения циркадного индекса и пауз ритма регистрировались значимо реже в основной группе относительно группы сравнения (14% против 43%).

Концентрация кардиоспецифических ферментов превышала референсные значения у 5–45% детей в каждой группе. Причем наиболее часто (в 39–45%) определялось повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), реже (5–8%) – тропонина I (рис. 4). Однако именно последний показатель четко ассоциировался с наличием ишемических изменений ЭКГ. Уровни кардиоспецифических ферментов на фоне терапии достоверно снижались в обеих группах.

В основной группе нормализации показателей у абсолютного большинства пациентов удалось добиться уже к 10-му дню лечения, а в группе сравнения – к концу 1-го месяца жизни. Наиболее динамично менялся под влиянием лечения уровень тропонина I. Положительная динамика этого показателя была максимально выражена в группе, получавших Элькар в дозе 80–100 мг/кг/сут: нормализация отмечалась у всех новорожденных к 10-му дню жизни.

Во время внутривенного введения Элькара и после прекращения инфузии не отмечалось



нарушений общего самочувствия ребенка. У 3 недоношенных (6,9%) детей отмечалось появление срыгиваний до 2 раз в сутки в течение 2 дней, что не потребовало отмены препарата. У 2 новорожденных (один из них получал препарат в дозе 40–60 мг/кг/сут и один – в дозе 80–100 мг/кг/сут) усилились признаки гиперактивности в виде затруднения при засыпании, вздрагиваний, поверхностного сна в течение 2–3 дней, что также не потребовало отмены препарата. Аллергических реакций, нарушений стула, гипертермии изменения функции жизненно важных органов не отмечено ни у одного ребенка. Значения лабораторных показателей в ходе лечения не претерпевали существенной динамики и не отличались от нормы для данного возраста.

### Заключение

Таким образом, препарат Элькар для внутривенного введения (дополнительно к стандартной терапии) является эффективным средством коррекции постгипоксических изменений ССС у новорожденных, очевидно, за счет восстановления энергозависимых процессов в сердечной



мышце [8]. Не исключено, что определенный вклад в реализацию кардиопротекторного действия препарата может вносить его вазодилатирующее действие, способствующее более быстрому регрессу ПЛГ благодаря снижению повышенного вследствие гипоксии легочного сосудистого сопротивления (особенно у недоношенных детей) [9–11]. Дополнительное назначение Элькара внутривенно более эффективно, по сравнению с использованием только стандартной схемы лечения, способствовало улучшению клинического статуса и оптимизации деятельности ССС в виде эффективной редукции признаков электрической нестабильности и ишемии миокарда, восстановления ЧСС и нормализации систолической и диастолической функции сердца, размеров полостей сердца, уменьшения диаметра и гемодинамической значимости функционирующих фетальных коммуникаций. Использование инфузий Элькара восстанавливало циркадную

организацию ритма сердца, способствовало сокращению длительности пауз ритма и представленности аритмий. Наиболее быстрый и полный регресс проявлений постгипоксической кардиопатии отмечен при внутривенном введении препарата в течение 10 дней в дозе до 100 мг/кг/сут и продолжении приема per os до 1 месяца.

Включение инъекционной формы Элькара в план лечения доношенных и недоношенных детей способствовало лучшему набору массы тела, более быстрому регрессу неврологических изменений, улучшению дыхательных функций, становлению глотательного и сосательного рефлексов у недоношенных детей. Внутривенные инфузии Элькара переносились новорожденными удовлетворительно и не сопровождалась клинически значимыми побочными эффектами.

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Белозеров Ю.М. Детская кардиология. М.: МЕДпресс-информ, 2004: 600 с.
2. Котлукова Н.П., Симонова Л.В. Патология новорожденных и детей раннего возраста: лекции по педиатрии. М., 2002; 2: 153–172.
3. Armstrong K, Franklin O, Sweetman D, Molloy EJ. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. Arch. Dis. Child. 2012; 9 (4): 372–375.
4. Николаева Е.А., Ледяев М.Я., Ключников С.О. Недостаточность карнитина у детей: причины возникновения, профилактика и лечение (пособие для врачей). Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008; 2: 35–40.
5. Прахов А.В. Неонатальная кардиология. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2008: 388 с.
6. Sweetman D, Armstrong K, Murphy JF, Molloy EJ. Cardiac biomarkers in neonatal hypox – icischaemia. Acta Paediatr. 2012; 101 (4): 338–343. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02539.x. Epub 2011 Dec 23.
7. Ледяев М.Я. Применение препарата Элькар в практике неонатолога. Медицинский вестник. 2007; 4: 12–15.
8. Catherine Crill, Richard A Helms. The Use of Carnitine in Pediatric Nutrition. Nutrition in Clinical Practice. 2007; 22 (2): 204–213.
9. Балыкова Л.А., Гарина С.В., Назарова И.С. и др. Оценка эффективности применения Элькара (L-карнитин) у недоношенных новорожденных. Вестник Мордовского университета. 2016; 26 (2): 169–179.
10. Тумаева Т.С., Балыкова Л.А., Пиксайкина О.А. и др. Недоношенные дети, рожденные посредством кесарева сечения: динамика состояния в раннем возрасте при использовании в составе комплексной терапии препарата левокарнитина. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11 (2): 31–37.
11. Аганитов Л.И., Белозеров Ю.М. Эффективность L-карнитина в коррекции эндотелиальной дисфункции у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями и нарушением легочной гемодинамики. Вопросы практической педиатрии. 2010; 4: 74–77.