



КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСТГИПОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОПАТИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ.

Кулиева Назик Александровна

Ассистент, кафедра госпитальной педиатрии, Туркменский государственный Медицинский университет имени Мурата Гарриева,

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 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.

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 карнитиновая 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 эффективных 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

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±127,3 г и в группе сравнения – 2500,1±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. Катamnестическое 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, сер-дечных сокращений – ЧСС, температура тела), лабораторных показателей: клинического и биохимического анализа крови (общий белок, билирубин, креатинин, мочеви́на, 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.

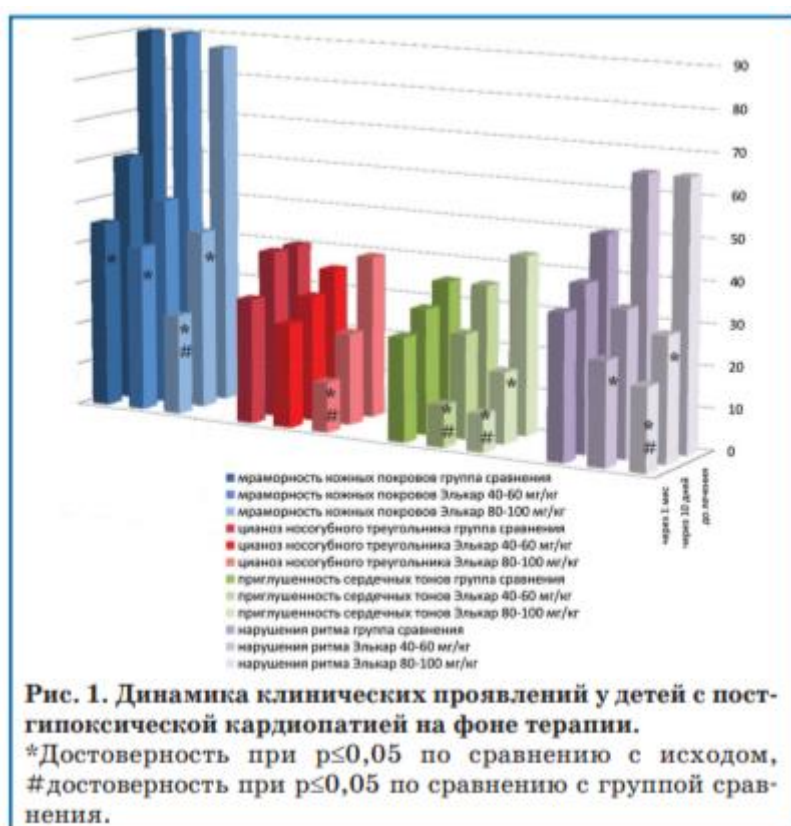
Результаты и их обсуждение

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 дезадапционной кардиопатии в основной группе не наблюдалось, 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 ($p \leq 0,05$). 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 ($p \leq 0,05$). 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.

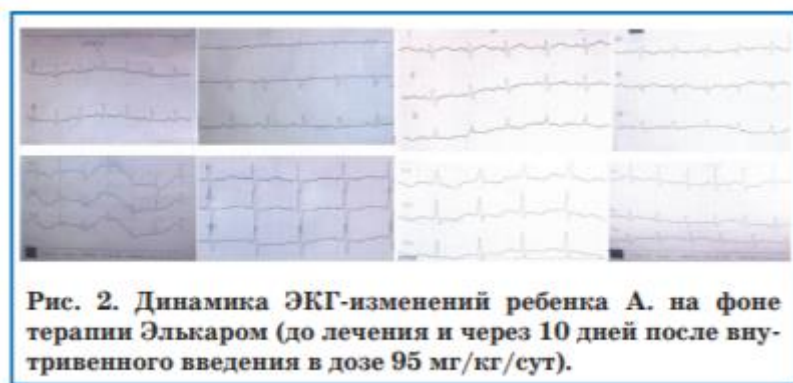
Представленность замедления электрической систолы уменьшилась на 58,3% от исходного уровня в основной группе и на 20% – в группе сравнения, однако только у детей, получающих большую дозу Элькара, перестало регистрироваться существенное замедление QTc (выше 460 мс).

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 $p \leq 0,05$.

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 значимо 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.

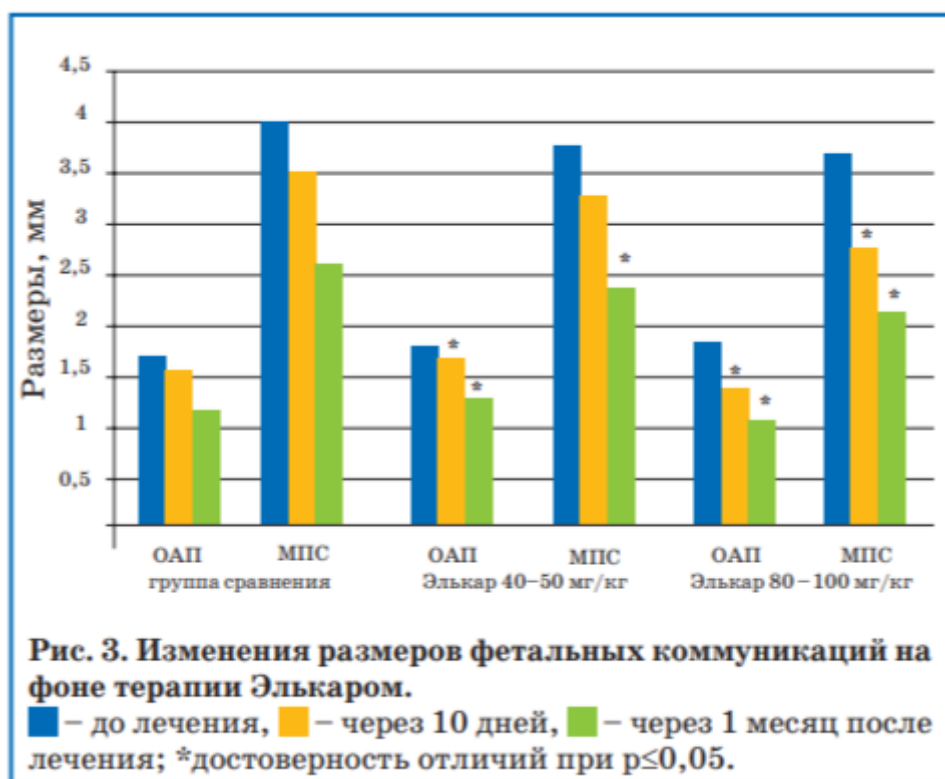
По данным ЭХОКГ, выявляемость открытого артериального протока (ОАП) и межпредсердных сообщений (МПС) в раннем неонатальном периоде была одинаково высока у всех детей (95–93%), причем у недоношенных она достигала 100%, при этом более чем в половине случаев отмечалось сочетанное функционирование МПС и 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 ($p \leq 0,05$) 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 введения препарата. Размеры левых камер сердца, исходно увеличенные

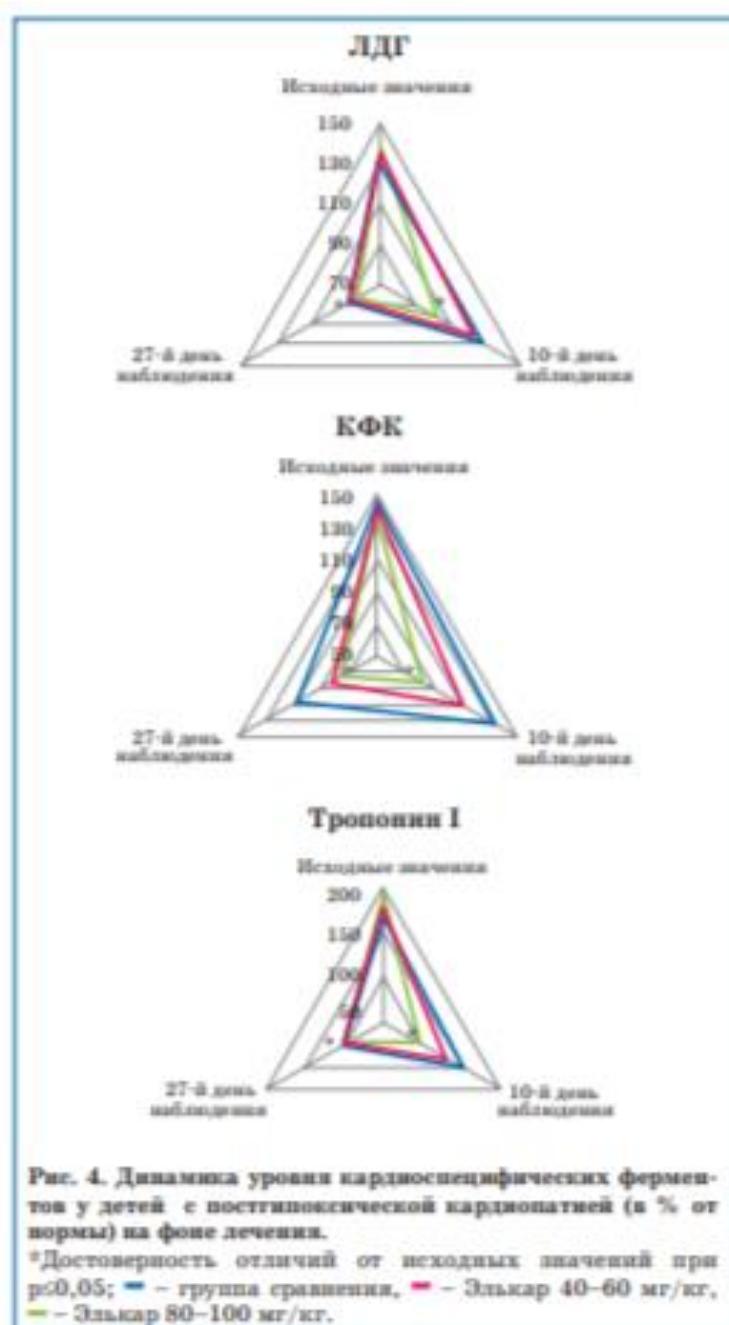
у 32–67,5% детей, нормализовались у всех детей, получавших Элькар к месяцу жизни, а у детей группы сравнения показатели центральной гемодинамики приближались к показателям практически здоровых детей только к 3 месяцам жизни.



По данным суточного мониторирования ЭКГ на 4–6-й день жизни, у детей основной и группы сравнения было выявлено статистически значимое повышение среднедневной и минимальной ночной ЧСС, а также продолжительности пауз ритма по сравнению с показателями здоровых детей ($p \leq 0,05$). 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 среднедневной к среденочной ЧСС, составило $1,02 \pm 0,02$ и $1,03 \pm 0,03$ в основной группе и группе сравнения соответственно против $1,16 \pm 0,03$ у здоровых детей, что свидетельствует о ригидности циркадного ритма и недостаточных адаптационных возможностях системы кровообращения.

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, %	$63,6 \pm 3,4$	$64,7 \pm 2,5$	$68,7 \pm 2,6$	$63,2 \pm 3,3$	$66,2 \pm 2,7^*$	$69,8 \pm 2,1^*$	$63,9 \pm 3,7$	$64,2 \pm 3,5$	$69,9 \pm 2,5^*$
Е/А ЛЖ	$0,99 \pm 0,03$	$1 \pm 0,01$	$1,01 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,02$	$1 \pm 0,03$	$1,2 \pm 0,01^{* \#}$	$0,99 \pm 0,02$	$1,1 \pm 0,04$	$1,1 \pm 0,03$
Е/А ПЖ	$0,88 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,02$	$0,95 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,03$	$0,95 \pm 0,03^*$	$0,98 \pm 0,02^*$	$0,86 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,03$	$0,97 \pm 0,03^*$



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% ($p \leq 0,05$) 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 ($p \leq 0,05$) 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 ($p \leq 0,05$). 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 $1,09 \pm 0,01$ ($p \leq 0,05$) (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 гипервозбудимости 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 сопровождались клинически значимыми побочными эффектами.