

М.В. Кушнарeвa¹, д-р биол. наук, профессор; В.В. Гармаева², канд. мед. наук, врач-педиатр;
Н.В. Клейменова³, канд. биол. наук, доцент; Е.И. Шабельникова¹, канд. мед. наук; Г.М. Дементьева¹,
д-р мед. наук, профессор; Г.В. Байдакова⁴, канд. биол. наук

ЭФФЕКТИВНОСТЬ L-КАРНИТИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВЕНТИЛЯТОР- АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Ключевые слова: L-карнитин, недоношенные новорожденные, пневмония, лечение

Keywords: L-carnitine, premature infants, pneumonia, treatment

Резюме. Мы обследовали 100 недоношенных новорожденных с массой тела при рождении от 1540 до 2500 г и гестационным возрастом от 30 до 37 недель. 80 детей с вентилятор-ассоциированной пневмонией получали комплексное антибактериальное, иммунокорректирующее и посиндромное лечение, оксигенотерапию. 40 детей (2-я группа) находились на указанной базисной терапии, 40 детей (1-я группа) получали дополнительно препарат L-карнитина в дозе 100 мг/кг/сут в два приема энтерально 25 дней. 20 здоровых недоношенных новорожденных составили контрольную группу. L-карнитин оказал положительный терапевтический эффект: быстрее исчезали дыхательные нарушения, улучшались двигательная активность, мышечный тонус, физиологические рефлексы, сокращалась длительность базисной терапии, пребывания в стационаре. Быстрее нормализовались биохимические показатели (снижение высокого уровня молочной и пировиноградной кислот, соотношения лактат/пируват в сыворотке крови). Уровни карнитина и ацилкарнитин в крови соответствовали норме в периоде восстановления. Активность биоэнергетических ферментов лимфоцитов крови в основной группе достигла нормы после лечения, а в группе сравнения увеличилась, что указывало на напряжение биоэнергетических процессов в клетке.

Summary. 100 preterm infants with body weight at birth from 1540 to 2500 g and gestational age from 30 to 37 weeks were surveyed. 80 infants with ventilator-associated pneumonia received complex antibacterial, immunocorrective and syndromic treatment, oxygen therapy. 40 infants (group 2) were on the indicated basic therapy, 40 infants (group 1) received an additional a drag of L-carnitine at a dose of 100 mg/kg per day in two doses during 25 days enteral. 20 healthy preterm infants made up the control group. L-carnitine had a positive therapeutic effect: respiratory disorders disappeared faster, also motor activity, muscle tone, physiological reflexes were improved, but the duration of basic therapy and hospital stay were reduced. Biochemical parameters normalized faster (a decrease in the high level of lactic and pyruvic acids, the fall of lactate/pyruvate in the blood serum). The levels of carnitine and acylcarnitines in the blood corresponded to the norm in the recovery period. After the treatment the activity of bio-energetic enzymes of blood lymphocytes in the main group reached the norm, and in the comparison group increased, that indicated the voltage of bio-energy processes in the cell.

¹ ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

² Детская клиника МЕДСИ, г. Москва

³ Кафедра патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета, кафедра педиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

⁴ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) у недоношенных новорожденных детей остается серьезной проблемой в педиатрии. Это заболевание является одной из основных причин неонатальной смертности, нередко ведет к формированию хронической патологии легких и инвалидизации. Остается актуальным вопрос о повышении эффективности медикаментозного лечения ВАП [1, 2].

Известно, что при тяжелой дыхательной недостаточности существенно возрастают энергетические затраты организма, особенно на фоне тяжелой бактериальной инфекции [3–5]. Заслуживает внимания вопрос о дефиците карнитина, участвующего в обмене липидов – источников энергии [4–8]. У недоношенных детей ситуация усложняется недостаточной трансплацентарной передачей карнитина, которая осуществляется преимущественно в 3-м триместре беременности, незрелостью ферментов синтеза карнитина и сниженной его реабсорбцией в почках [3–5, 9, 10]. Известно, что дыхательная недостаточность, в том числе респираторный дистресс-синдром (РДС) у недоношенных новорожденных, сопровождается дефицитом карнитина в крови [3, 6, 9–10]. РДС часто осложняется развитием ВАП, что может способствовать формированию вторичной недостаточности карнитинового обмена на фоне бактериального воспаления [8, 9]. Дефицит карнитина у недоношенных детей с перинатальной патологией может развиваться также по причине нарушений со стороны центральной нервной системы [10, 11], сердечно-сосудистой системы [12], из-за длительного парентерального питания [9, 13].

Учитывая возможный дефицит карнитина у недоношенных детей с РДС, осложненным ВАП, мы включили препарат на основе L-карнитина (Элькар) в комплексное лечение.

Цель исследования – определить эффективность применения L-карнитина в комплексном лечении недоношенных новорожденных детей с вентилятор-ассоциированной пневмонией на основании анализа клинического состояния, биохимических и цитохимических исследований крови.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы проводили клиническое наблюдение, обследование и лечение 80 недоношенных новорожденных детей с РДС, осложненным ВАП. Состояние всех новорожденных при рождении было тяжелым и требовало проведения аппаратной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В возрасте 4–6 суток жизни у младенцев была диагностирована очаговая ВАП.

Дети с ВАП были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 40 недоношенных новорожденных, которые получали базисную терапию с препаратом L-карнитина (Элькар) в дозе 100 мг/кг/сут в два приема энтерально курсом 25 дней в комплексном лечении. L-карнитин назначали детям с 4–10 суток жизни после снятия с аппарата ИВЛ. Дети 2-й группы (n=40) не полу-

чали данный препарат и находились только на базисной терапии. За нормальные показатели биохимических и цитохимических исследований принимали собственные данные, полученные у 20 «условно здоровых» недоношенных детей (контрольная группа). По гестационному возрасту и массе тела при рождении группы детей с ВАП и контрольная группа были репрезентативны. Обследованные дети родились с массой тела при рождении от 1540 до 2500 г ($2135,1 \pm 77,8$ г) и гестационным возрастом от 30 до 37 недель ($33,9 \pm 0,31$ недели).

Базисная терапия ВАП новорожденных 1-й и 2-й групп включала оксигенотерапию (кислородная палатка – 60% O₂, маска), антибиотики широкого спектра действия, иммунозаместительные препараты внутривенных иммуноглобулинов, инфузионную терапию. Все дети получали сочетанное парентеральное и энтеральное питание, находились в кувезах с контролем температуры и влажности. Новорожденные контрольной группы были на физиологическом выхаживании.

Специальные биохимические и цитохимические исследования проводили в остром периоде ВАП на 4–10-е сутки жизни и в динамике заболевания на 19–25-й день наблюдения в периоде выздоровления. У детей 1-й группы обследования проводили до назначения L-карнитина и после курса лечения, а во 2-й группе – в соответствующие по времени периоды базисной терапии.

В качестве критериев эффективности L-карнитина использовали клинические, биохимические и цитохимические показатели.

Клиническими критериями служили: динамика дыхательных нарушений, зависимость от оксигенотерапии, сроки ликвидации симптомов пневмонии, динамика массы тела, улучшение изменений двигательной активности, мышечного тонуса, физиологических рефлексов. Кроме того, анализировали в целом длительность антибактериальной терапии, инфузионной терапии, парентерального питания, длительность пребывания в стационаре.

Содержание в периферической цельной крови общего, свободного карнитина и ацилкарнитинов определяли методом тандемной масс-спектрометрии. Концентрацию карнитинов выражали в мкмоль/л. Исследование уровня лактата и пирувата в крови проводили энзиматическим методом Rollinghoff (1967) (ммоль/л), а также на аппарате ABL-735 (Radiometer, Дания) [14].

Исследовали активность ферментов цикла Кребса – сукцинатдегидрогеназы (СДГ), альфаглицерофосфатдегидрогеназы (α-ГФДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – в лимфоцитах периферической крови количественным цитохимическим методом по реакции с нитрофиолетовым тетразолиевым. В основную среду добавляли субстраты, специфичные для выявляемого фермента. Подсчет гранул формазана, который являлся продуктом цитохимической реакции, проводили в 50 лимфоцитах периферической крови. Активность фермента выражали в условных единицах (гранулы/клетка), соответствующих среднему числу гранул формазана в клетке (метод Пирса в модификации Р.П. Нарциссова) [15].

Таблица 1 Содержание общего, свободного карнитина и ацилкарнитинов в цельной крови (мкмоль/л) у детей контрольной группы и с ВАП до и после лечения

Биохимические показатели (мкмоль/л)	1-я группа (L-карнитин)		2-я группа (базисная терапия)		Контрольная группа
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Общий карнитин	39,44±4,08	54,7±4,20*	41,44±4,08	39,23±6,1	41,3±1,22
Свободный карнитин	17,57±1,99	36,62±0,32*	19,71±2,607	20,81±4,74	20,2±0,02
Ацилкарнитины	21,15±1,34	18,12±1,79	21,151±1,34	20,63±2,95	19,7я1

Примечание: * – достоверное отличие показателя после лечения по сравнению с показателем до лечения.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ Biostat, Ver.3.03. Определяли средние величины (M) и ошибку средних величин ($\pm m$). Сравнение показателей в пределах исследуемых групп и между группами проводили по критериям Стьюдента (t-критерий) и Пирсона (χ^2 -критерий).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Содержание карнитина в крови. Результаты биохимического исследования крови на содержание карнитина представлены в таблице 1.

По нашим данным, показатели нормы карнитинового обмена в крови у условно здоровых недоношенных находились в следующих пределах: общий карнитин – 25–60 мкмоль/л, свободный карнитин – 12–30, сумма ацилкарнитинов – 12–30 мкмоль/л.

Как видно из таблицы 1, средние показатели общего карнитина, свободного карнитина и ацилкарнитинов не отличались от нормы в исследуемых группах в начале заболевания. Однако при индивидуальном анализе было установлено, что у детей с ВАП эти показатели варьировали в широких пределах. Нужно отметить, что у 28 (70%) детей 1-й группы и у 26 (65%) новорожденных 2-й группы карнитин в крови был снижен (или находился на нижней границе нормы) по 1–3 показателям.

У этих детей не было его запаса в условиях тяжелой пневмонии с повышенной потребностью организма в энергообеспечении. У 5 (12,5%) детей 1-й группы и у 6 (15%) детей 2-й группы содержание карнитина было повышено по 1–2 показателям, что указывало на адекватную реакцию организма на начало инфекционного процесса и достаточный запас карнитина. У остальных детей (7 и 8 детей в 1-й и 2-й группах, что составило 17,5 и 20% соответственно) показатели карнитина были в пределах нормы и имели средние величины.

После лечения препаратом L-карнитина у всех детей 1-й группы отмечалось увеличение концентрации общего карнитина в крови по сравнению с исходными величинами за счет повышения уровня свободного карнитина. Такая динамика указывала на увеличение обеспеченности организма карнитином и повышение его биодоступности [3, 10].

Содержание карнитина у 32 (80%) детей 1-й группы после лечения было выше показателей у здоровых, что указывало на создание его хорошего запаса. У 8 (20%) детей показатели имели средние значения и существенно превышали исходные низкие концентрации.

В соответствующий период наблюдения (восстановительный период) у детей 2-й группы, находившихся на базисной терапии, как средние показатели карнитина в крови, так и показатели у каждого ребенка

Таблица 2 Концентрация лактата, пирувата и их соотношение в сыворотке крови до и после окончания курса лечения у детей 1-й и 2-й групп

Показатели (ммоль/л)	1-я группа (L-карнитин)		2-я группа (базисная терапия)		Контрольная группа
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Лактат	7,71±2,06▼	3,08±1,06*	7,30±1,8▼	4,9±1,77т▼	1,44±0,51
Пируват	0,32±0,06▼	0,26±0,04т▼	0,36±0,12▼	0,24±0,08т▼	0,16±0,08
Лактат/пируват	24,1±4,4▼	12,8±4,78*	22,05±3,8▼	16,79±3,41	11,02±3,72

Примечания: * – достоверное снижение показателя после лечения; т – тенденция к снижению показателя после лечения, $p < 0,05$; ▼ – достоверное отличие показателя от нормы, $p < 0,05$.

Таблица 3 Показатели активности СДГ, ЛДГ и α -ГФДГ (гранулы/клетка) в контрольной группе и в группах детей с ВАП до и после лечения

Ферменты	1-я группа (L-карнитин)		2-я группа (базисная терапия)		Контрольная группа
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
СДГ	11,25±0,59#	13,51±0,89Δ*	11,41±0,72#	16,25±1,89*Δ	13,52±0,62
ЛДГ	5,82±0,80#	7,88±0,84*	5,82±0,64#	8,67±1,21*	7,85±0,35
α -ГФДГ	4,18±0,45#	3,67±0,49	4,83±0,62#	3,76±0,38#	2,45±0,35

Примечания: * – достоверность отличия показателя в пределах группы до и после лечения, $p < 0,05$;

Δ – достоверность различия между группами после лечения, $p < 0,05$;

– достоверность отличия показателя по сравнению с нормой, $p < 0,05$.

не отличались от нормы. Положительная динамика была у всех 26 детей с исходно низкими показателями. У остальных детей концентрация карнитина оставалась без изменений или незначительно снижалась в границах нормы. У 12 (30%) детей карнитин был на нижней границе нормы, а у 28 (70%) детей имел средние величины. Повышенного содержания карнитина не было ни у одного ребенка.

Что касается суммы ацилкарнитинов, то их концентрация оставалась в пределах нормы у детей обеих групп с ВАП. В динамике наблюдения имела место незначительная тенденция к снижению средних показателей по сравнению с началом заболевания. Таким образом, наилучшие показатели карнитинового обмена были у детей, которые получали препарат L-карнитина в комплексном лечении ВАП.

Содержание лактата и пирувата в крови. Результаты исследования лактата и пирувата в сыворотке крови у детей представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, у недоношенных новорожденных в начале развития ВАП отмечались выраженные нарушения в содержании лактата и пирувата в сыворотке крови (лактат увеличен в 5,4 и 5,1 раза, а пируват – в 2 и 2,25 раза в 1-й и 2-й группах соответственно). Соотношение лактат/пируват увеличено в 2 раза. После комплексного лечения на этапе выздоровления уровни лактата и пирувата существенно снижаются, приближаясь к нормальным значениям, однако еще остаются повышенными. Соотношение лактат/пируват в этих группах достоверно не отличалось от нормы. Следует отметить, что нормализация показателей у детей 1-й группы, получавших L-карнитин, была более выраженной. Так, в восстановительном периоде уровень лактата превышал норму в 2,1 раза, пирувата – в 1,6 раза, тогда как во 2-й группе это превышение было в 3,4 и 2,3 раза соответственно.

Активность дегидрогеназ лимфоцитов. Результаты исследования активности ферментов – дегидрогеназ в лимфоцитах крови у детей с ВАП и у здоровых новорожденных представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, у детей с ВАП в остром периоде заболевания отмечался дисбаланс активности энергетических ферментов в клетках. Так, активность ЛДГ и СДГ была снижена, а активность α -ГФДГ повышена по сравнению с нормой. В восстановительном периоде наблюдалось улучшение цитохимических параметров активности этих ферментов с увеличением показателей ЛДГ и СДГ, снижением показателя α -ГФДГ с достижением нормы или приближением к ней. Обращает на себя внимание то, что у детей 1-й группы, получавших L-карнитин, улучшение показателей СДГ, ЛДГ и α -ГФДГ после лечения было более выраженным, чем у детей 2-й группы. Так, активность α -ГФДГ в 1-й группе соответствовала норме, а во 2-й группе, несмотря на положительную динамику, все же была достоверно выше нормального показателя. Кроме того, во 2-й группе у детей на базисной терапии в восстановительном периоде активность СДГ превышала показатель у здоровых новорожденных. Это, по-видимому, было связано с сохранением напряженности биоэнергетических процессов в клетке и необходимостью более длительного лечения до стабилизации клинического состояния [16].

Клиническая эффективность. Наши исследования показали, что комплексная терапия с включением L-карнитина, применяемая в 1-й группе, была клинически более эффективной по сравнению со 2-й группой. Это подтверждается более быстрой ликвидацией симптомов дыхательной недостаточности и воспалительных изменений в легких (13,72±1,22 дня против 17,11±1,02 дня у детей 1-й и 2-й групп соответственно, $p=0,03$). Установлено достоверное различие между двумя сравниваемыми группами по таким показателям, как: нормализация газового состава крови и связанная с этим длительность оксигенотерапии (10,6±1,02 дня для 1-й группы и 13,92±1,11 дня для 2-й группы, $p=0,03$), воспалительные изменения в крови (19±2,53 дня против 33±3,12, $p < 0,05$), что определило более короткую длительность терапии – антибактериальной (15,61±0,98 и 18,61±0,38 дня, $p=0,006$) и инфузионной (13,12±0,52 и 14,92±0,69 дня, $p=0,04$), а также сроки

пробывания в стационаре ($28,34 \pm 1,26$ и $32,66 \pm 1,22$ дня, $p=0,01$). Отмечены тенденция к более раннему улучшению двигательной активности, мышечного тонуса и физиологических рефлексов (на $14,29 \pm 1,1$ сутки исследования в 1-й группе и $16,89 \pm 1,05$ – во 2-й, $p=0,09$), положительная динамика массы тела в среднем с 3-х суток наблюдения ($2,96 \pm 0,41$ суток) в 1-й группе по сравнению со 2-й ($6,26 \pm 0,56$ суток, $p<0,05$). Ежедневная прибавка массы тела в 1-й группе была больше, чем во 2-й, и составила $18,47 \pm 0,29$ и $14,15 \pm 0,94$ г соответственно ($p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показало наше исследование, у недоношенных новорожденных детей с ВАП патологический процесс приводит к существенному изменению процессов энергообмена, на что указывают дисбаланс в системе карнитина, нарушение его биодоступности, изменение уровней лактата и пирувата в крови, а также активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови. Эти нарушения послужили основанием для проведения метаболической коррекции препаратом L-карнитина на фоне базисной терапии у детей [8–10].

Нормализация уровня карнитинов в крови после лечения указывала на коррекцию энергетических потребностей организма детей и, как следствие, сопровождалась положительной динамикой активности ферментов лимфоцитов, а также уровней лактата и пирувата в крови [16, 17]. Создание запаса карнитина в организме и восстановление энергетического баланса способствовали положительной клинической динамике у новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение в комплексную терапию ВАП препарата Элькар оказало положительный клинический эффект, который проявлялся более быстрой ликвидацией симптомов заболевания, а также увеличением уровня общего карнитина в цельной крови, в основном за счет свободного, нормализацией уровня лактата в крови и стабилизацией активности ферментов лимфоцитов периферической крови по сравнению с детьми, не получавшими Элькар. Определение показателей ферментного статуса лимфоцитов крови, а также содержания лактата и пирувата в сыворотке крови позволяет обосновать назначение метаболической терапии и контролировать ее эффективность. ■

Литература

1. Суханова Л.П., Бушмелева Н.Н., Сорокина З.Х. Младенческая смертность в России с позиций достоверности ее регистрации // Социальные аспекты здоровья населения: Электронный научный журнал. 09.01.2013. Доступ: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/441/30/> (дата обращения: 18.12.2019).
2. Cernada M., Brugada M., Golombek S., Vento M. Ventilator-associated pneumonia in neonatal patients: An update // *Neonatology*. 2014. Vol. 105. No. 2. P. 98–107.
3. Гармаева В.В., Дементьева Г.М., Сухоруков В.С., Фролова М.И. Недостаточность карнитина у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008. Т. 53. № 3. С. 17–22.
4. Ледяев М.Я., Заячникова Т.Е. Роль L-карнитина в лечении постнатальной гипотрофии у недоношенных детей после выписки из неонатологического стационара // *Вопросы практической педиатрии*. 2017. Т. 12. № 3. С. 7–12. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-3-7-12.
5. Насирова У.Ф., Тастанова Р.М., Пак А.А., Шарипова М.К. Ранняя диагностика карнитиновой недостаточности у недоношенных новорожденных // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. Т. 63. № 3. С. 39–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-39-44.
6. O'Donnell J., Finer N.N., Rich W. et al. Role of L-carnitine in apnea of prematurity: A randomized controlled trial // *Pediatrics*. 2002. Vol. 109. No. 4. P. 622–626.
7. Longo N., Amat di San Filippo C., Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle // *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*. 2006. Vol. 142. No. 2. P. 77–85.
8. Clark R.H., Chace D.H., Spitzer A.R. Impact of L-carnitine supplementation on metabolic profiles in premature infants // *Journal of Perinatology*. 2017. Vol. 37. No. 5. P. 566–571. DOI: 10.1038/jp.2016.253.
9. Гармаева В.В. Особенности биосинтеза, метаболизма и функции карнитина в организме плода и новорожденного // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2007. Т. 52. № 5. С. 21–26.
10. Неудахин Е.В. Особенности метаболизма L-карнитина у недоношенных и доношенных новорожденных детей. Опыт применения Элькара // *Практическая педиатрия*. 2015. № 4. С. 38–43.
11. Неврология: Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
12. Пиксайкина О.А., Герасименко А.В., Тумаева Т.С. и др. Опыт метаболической коррекции дезадаптационных изменений сердечно-сосудистой системы у глубоко недоношенных новорожденных // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012. Т. 57. № 4 (2). С. 19–25.
13. Cairns P.A., Stalker D.J. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates (Cochrane review) // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000. No. 4. DOI: 10.1002/14651858. Available at: https://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/cairns_01/cairns_01.html (accessed: 18.12.2019).
14. Назаренко Г.И., Китшкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований: Практическое руководство. М.: Медицина, 2002.
15. Нарциссов Р.П. Диагностическая и прогностическая ценность цитохимического определения дегидрогеназ лимфоцитов // *Вестник АМН СССР*. 1978. № 7. С. 71–74.
16. Сухоруков В.С., Николаева Е.А., Леонтьева И.В. Нарушение клеточного энергообмена у детей. М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, 2004.
17. Соловьева И.В. Лактат в оценке тяжести критических состояний. Пущино, 2018.