

Е.В. Неудахин¹, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач России, В.В. Деревцов², д-р мед. наук

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АТЕРОГЕНЕЗА ПРИ ЗАДЕРЖКЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Ключевые слова: дети с задержкой внутриутробного развития, фетальное программирование, атерогенез, хронический стресс, L-карнитин, Элькар®

Keywords: children with intrauterine development delay, fetal programming, atherogenesis, chronic stress, L-carnitine, Elkar®

Резюме. Атерогенез в детском возрасте – одна из наиболее актуальных, дискуссионных и малоизученных проблем медицины. Атеросклероз – это не заболевание взрослого человека, не нозологическая единица, а мультифакторный патофизиологический процесс, который начинается во внутриутробном периоде и заканчивается со смертью человека. Продолжительность жизни человека в значительной степени зависит от активности атерогенеза. При отягощенном течении беременности плод находится в состоянии хронического стресса, в результате чего у него усиливаются процессы атерогенеза, программируются заболевания на ближайшие и отдаленные годы. В статье рассматривается патогенез ранних атерогенных нарушений у детей, а также их профилактика.

Summary. Atherogenesis in childhood is one of the most urgent, debatable and poorly studied problems of medicine. Atherosclerosis is not a disease of an adult, not a nosological unit, but a multifactorial pathophysiological process that begins in the intrauterine period and ends with the death of a person. The life expectancy of a person largely depends on the activity of atherogenesis. With a burdened course of pregnancy, the fetus is in a state of chronic stress, as a result of which the processes of atherogenesis are intensified, diseases are programmed for the coming and distant years. The article discusses the pathogenesis of early atherogenic disorders in children, as well as their prevention.

Для цитирования: Неудахин Е.В., Деревцов В.В. Патогенетические особенности атерогенеза при задержке внутриутробного развития плода. Практика педиатра 2021;(3):43–50.

For citation: Neudakhin E. V., Derevtsov V. V. Pathogenetic features of atherogenesis with delayed intrauterine development of the fetus. Pediatrician's Practice 2021;(3):43–50. (In Russ.)

ВВЕДЕНИЕ

Можно предположить, что история изучения атеросклероза началась более 250 лет назад, когда в 1755 г. Альбрехт фон Галлер (A. Haller) впервые предложил термин «атерома» (от греч. *athera* – каша) для обозначения жировых масс в стенке артерий. Позднее были описаны патологические изменения в виде уплотнений в их стенках (Morgagni GB., 1761; Cruveilhier J., 1829). В 1833 г. J. Lobstein применил термин «артериосклероз», а в 1904 г.

F. Marchand – термин «атеросклероз» (от греч. *athera* – каша, *sklerosis* – уплотнение), который и получил всеобщее признание. Одновременно с этим стали появляться теории атеросклероза: тромбогенная теория К. Rokitansky (1850), воспалительная теория R. Virchow (1856) и т. д. [1] В настоящее время существует более 40 теорий атеросклероза, число которых продолжает увеличиваться. За исследования, углубляющие представления о патогенезе атеросклероза, присужде-

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»

² АО «Медицинские услуги» МБУЗ «Детский центр диагностики и лечения им. Н.А. Семашко», г. Москва

но несколько Нобелевских премий. Несмотря на это, выдающийся кардиолог акад. Е.И. Чазов [2], лауреат Ленинской и четырех Государственных премий СССР и России, утверждает, что до настоящего времени «не раскрыта суть атеросклероза, его исходные причины».

О ПРИРОДЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ЕГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ СУЩНОСТИ

По мнению многих авторов, на сегодняшний день отсутствует общепризнанное определение атеросклероза. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, атеросклероз – это варибельная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии). Безусловно, это слишком суженное представление об атеросклерозе, не отражающее процесс его развития, многоэтапность альтернативного взаимодействия многочисленных патогенетических звеньев. Атеросклероз – это не столько местные изменения сосудистой стенки, сколько системные поэтапные изменения в организме. Многие авторы называют его хроническим (системным, мультифокальным, воспалительным, инфекционным, метаболическим, многофакторным и т. д.) **заболеванием** [3–10]. Между тем, много лет назад акад. И.В. Давыдовский [11], признавая атеросклероз биологическим явлением, отвергал его нозологическую сущность. Он считал его естественным возрастным процессом, который начинается в детстве и которого не миновать никому. Он также подвергал сомнению правомочность холестериновой теории атеросклероза Н.Н. Аничкова.

В последние годы все больше авторов склоняется к мысли, что атеросклероз – это не заболевание, а системный патологический (воспалительный, метаболический) или физиологический **процесс** [12–15]. По мнению Н.И. Яблучанского и Н.В. Макиенко [13], атеросклероз является судьбой человека из-за его неизбежности, а по мнению И.А. Латфуллина [14] – единственной болезнью человека, генетически предназначенной каждому. Однако следует отметить, что термин «болезнь» здесь вряд ли уместен.

Следовательно, напрашивается вывод, что атеросклероз – это закономерный (генетически запрограммированный) процесс, протекающий в организме человека от зачатия до смерти. В рождении человека генетически запрограммирована его смерть, в здоровье – болезнь, в болезни – здоровье. Болезнь и здоровье – две стороны одной медали. Это процессы, сущностью которых являются адаптационно-компенсаторные реакции. Между здоровьем и болезнью существуют переходные (донозологические, преморбидные) состояния.

В развитии атеросклероза можно выделить два периода: доклинический и клинический [12]. В последнем манифестируют различные нозологические заболевания (ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, атеросклероз артерий эластического и мышечно-эластического типов). Характер динамических изменений при развитии атеросклероза позволяет считать его **патофизиологическим процессом**.

В детском возрасте клинические признаки атеросклероза в большинстве случаев отсутствуют. Тем не менее, по данным многочисленных исследований, в первую очередь патолого-анатомических, было установлено, что в сосудах у детей определяются морфологические изменения атеросклеротического характера в виде липидных полосок [16, 17]. В связи с этим профилактика атерогенных нарушений должна начинаться уже в детском возрасте.

У всех людей скорость развития атеросклероза разная. Она зависит от наследственности, экологической среды, образа жизни, достижений медицины [18], влияющих на формирование многочисленных патогенетических звеньев, объединяющей сущностью которых являются адаптационно-компенсаторные реакции, обеспечивающие сохранение гомеостаза организма. В свое время А.Д. Сперанский [19] писал: «Организм на огромное количество повреждающих факторов отвечает относительно небольшим набором стандартных форм реагирования». Стандартные формы реагирования на различные повреждающие факторы Г. Селье [20] назвал общим адаптационным синдромом, или стрессом.

До настоящего времени нет общепринятой теории атеросклероза. В существующих теориях (их уже больше 40, периодически появляются новые) обосновываются отдельные его патогенетические звенья. Для углубления представлений о сущности патогенеза атеросклероза необходимо сосредоточить внимание на мультифакторной и мультисистемной природе атеросклероза, интегральной организации адаптационных процессов в организме, функция которых осуществляется благодаря альтернативному взаимодействию различных адаптивных реакций.

Адаптивные реакции стимулируют друг друга по принципу «замкнутого круга» [21, 22]. «Замкнутый круг» свидетельствует о необходимости повышенного энергообеспечения жизнедеятельности организма. Такой «замкнутый круг» указывает на состояние гиперadaptation («общего адаптационного синдрома» по Г. Селье), характеризующегося отклонением от закона постоянства внутренней среды организма, что является признаком хронического стресса [23]. По мнению В.М. Дильмана [23], хронический стресс формирует типичную болезнь старения – атеросклероз. Он считает, что хронический стресс, атероскле-

роз и старение – одна и та же категория явлений.

Следовательно, самой обоснованной следует признать **стрессовую теорию** атеросклероза, которая объединяет и объясняет все существующие теории, представляющие собой на самом деле лишь ее патогенетические звенья. А. Эйнштейн [24] считал, что стрессовую теорию следует рассматривать как «единую теорию медицины». По нашему мнению, именно «единая теория медицины» и должна ассоциироваться с атеросклерозом. Таким образом, атеросклероз – проблема здоровья человека, качества его жизни, ее продолжительности, скорости старения. Процессы развития атеросклероза и старения зависят от выраженности взаимосвязанного с ними хронического стресса. Хронический стресс – неизбежный, но управляемый процесс.

Определяющую роль в развитии атеросклероза играет инициированная хроническим стрессом митохондриальная недостаточность, сопровождающаяся замедлением образования АТФ, развитием энергодефицита, повреждением митохондриальной ДНК. Для нормального функционирования цикла трикарбоновых кислот и дыхательной цепи в митохондриях необходимо оптимальное обеспечение синтеза белков, ферментов и коферментов, связанных с определенными витаминами и микроэлементами.

УГЛУБЛЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПАТОГЕНЕЗЕ ФЕТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ И МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ РАННИХ АТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ

Выражение «атеросклероз начинается с рождения» широко известно. Развитие атерогенных нарушений зависит от образа жизни плода, а его образ жизни – от образа жизни его родителей, в первую очередь, матери. Поэтому заботиться о состоянии ребенка необходимо до его зачатия. Нормальное развитие плода возможно лишь в условиях достаточной способности его организма адаптироваться к действию повреждающих факторов с целью реализации генетической программы онтогенетического развития [25]. Особенно это актуально в период раннего онтогенеза, когда происходит формирование регуляторных механизмов на всех иерархических уровнях: клеточном, органном, организменном.

Благодаря сопоставлению данных исследования пренатального и постнатального периодов жизни человека с учетом неблагоприятных условий его внутриутробного существования была сформулирована теория фетального программирования [26], основой которой является гипотеза «экономного фенотипа». Суть этой гипотезы заключается в том, что в условияхотягощенной беременности у плода формируются адаптивные реакции, обеспечивающие перераспределение нутриентов, в первую очередь глюкозы, в пользу головного моз-

га, сердца и надпочечников, а также развитие гиперлипидемии, атеросклероза, ожирения, сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы в ближайшие и отдаленные сроки после рождения [27–29].

При неблагоприятно протекающей беременности, сопровождающейся изменением внутриматочной среды, развитием гипоксии плода, выраженным дефицитом нутриентов, возникает напряжение адаптационных механизмов у плода, направленное на сохранение его жизни: либо путем стимуляции преждевременных родов, либо путем **задержки (замедления) внутриутробного развития** (ЗВУР) плода [28, 30]. У плода фиксируются признаки развития оксидативного стресса, воспалительного процесса, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, характерной для атерогенных нарушений. Такие признаки указывают на развитие хронического стресса, а также на формирование «предварительной стадии атеросклероза» [31].

ЗВУР является универсальной реакцией плода в ответ на действие повреждающих факторов в антенатальном периоде в условиях неблагоприятно протекающей беременности. Фетальное программирование, ассоциированное с хроническим стрессом, обуславливает развитие «запланированных» заболеваний посредством инициированных изменений в генетическом и эпигенетическом кодах, так как под влиянием эпигенома формируется генотип человека, определяющий его краткосрочную и долгосрочную перспективу [32, 33].

Следовательно, уровень здоровья и риск развития ряда заболеваний у человека в ближайшем и отдаленном будущем в значительной степени зависит от образа жизни плода, ассоциированного в основном с состоянием маточно-плацентарного кровотока [25, 28, 30–32, 34]. При действии многочисленных причин, вызывающих нарушение маточно-плацентарного кровотока, у плода развивается хронический стресс, который подтверждается повышением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, уменьшением продукции инсулина и инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 с понижением чувствительности тканей к ним. На фоне этих изменений возникает компенсаторное развитие инсулинорезистентности [27, 31, 35, 36]. Эндокринная перестройка, возникающая у плода со стрессом, необходима для активации механизмов «стратегии выживания», стимулирующих патогенетически оправданные реакции: задержку роста, атрофию тимуса, переключение обмена веществ с преимущественно углеводного на преимущественно липидный, что необходимо для повышения энергетического обеспечения органов и тканей плода.

Под влиянием глюкокортикоидов у детей со ЗВУР отмечается повышение активности катаболических процессов, усиление энерготропных реакций, направленных на улучшение энергетического обеспечения.

С другой стороны, в организме плода при этом снижается скорость пролиферации клеток в органах и скелетных мышцах, уменьшается плотность капилляров в большинстве органов, замедляются темпы дифференцировки эндотелиальных и эпителиальных клеток. В связи с этим у детей, родившихся со ЗВУР, часто определяется уменьшение количества и объема нефронов (высокий риск развития почечной недостаточности и почечной гипертензии), снижение синтеза инсулина из-за ослабления пролиферации β -клеток поджелудочной железы, уменьшение толщины сердечной мышцы и объема мышечной массы из-за снижения пролиферативной активности соответствующих клеток.

Особенно хочется подчеркнуть системный характер патологических изменений у детей со ЗВУР, высокую предрасположенность к развитию у них эндотелиальной дисфункции (маркера предатеросклеротического состояния), а также дислипидемии, что свидетельствует о развитии у них ранних атерогенных нарушений [28–30, 35, 37]. Основными патогенетическими звеньями, инициирующими развитие атеросклероза, являются альтернативно взаимодействующие между собой процессы: окислительный стресс, дисфункция эндотелия, воспаление, митохондриальная недостаточность, дислипидемия и многое другое, что и стало причиной «обоснования» более 40 теорий атеросклероза. Отмеченные патогенетические звенья являются активными участниками развития как атеросклероза, так и хронического стресса.

Таким образом, патогенетической сущностью фетального программирования является хронический стресс. «Общий адаптационный синдром» по Г. Селье [20] в значительной степени определяет состояние здоровья в ближайшем и отдаленном будущем у родившихся со ЗВУР детей. Адекватные для плода адаптивные реакции после его рождения становятся дезадаптивными [27–29, 31, 35, 36, 38]. В периоде новорожденности у детей отмечаются гипотермия, гипогликемия, тромбоцитопения, повышенная вязкость крови,

иммунологическая недостаточность. Дети предрасположены к развитию респираторного дистресс-синдрома, бронхолегочной дисплазии, некротического энтероколита, ретинопатии.

У детей более старших возрастов и у взрослых, родившихся со ЗВУР, адаптивные для плода реакции, ассоциированные с перестройкой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и глюкозо-инсулиновой системы, с уменьшением секреции инсулина и развитием инсулинорезистентности, становятся уже патогенетическими звеньями формирования достаточно большого количества неинфекционных заболеваний. Среди них наиболее частыми являются сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет. Многие авторы при этом еще нередко упоминают так называемый метаболический синдром, предрасполагающий к развитию атеросклероза.

Трансформация ЗВУР плода в ожирение у взрослых, с нашей точки зрения, является логичной, если рассматривать эти состояния как проявления хронического стресса. Согласно предложенной классификации хронического стресса [39] рекомендуется выделять эрготропную и трофотропную стадии его развития, а в каждой из них фазы: напряженной адаптации, относительной компенсации и декомпенсации (см. таблицу).

Исходя из представленной классификации хронического стресса, ЗВУР можно рассматривать как **эрготропную** стадию, а ожирение – как **трофотропную**. Трофотропной стадией хронического стресса можно считать и метаболический синдром.

Предлагаемая классификация может использоваться для улучшения организации лечебных и профилактических мероприятий, осуществляемых при заболеваниях, ассоциированных с хроническим стрессом. Проведение мероприятий с учетом стадий и фаз позволит их индивидуализировать.

Таким образом, патогенетической сущностью фетального программирования является хроническое стрессовое состояние, способствующее развитию

Классификация хронического стресса (Неудахин Е.В. [39])

Стадии	Маркеры	Фазы (в каждой из стадий)
Эрготропная	Гипотрофия, симпатикотония при I и II ст., ваготония при III ст. Лейкоцитоз, нейтрофилез, лимфоцитопения, гиперсекреция глюкокортикостероидов, гипосекреция минералокортикостероидов и инсулина, гипогликемия. Гиперлипидемия за счет триглицеридов, фосфолипидов и эфиров холестерина. Снижение уровня фибриногена	Напряженной адаптации
Трофотропная	Ожирение, вегетодистония (ваготония → симпатикотония), лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз, гиперсекреция глюкокортикостероидов и минералокортикостероидов. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликемия. Гиперлипидемия за счет триглицеридов, холестерина, свободных жирных кислот, липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Повышение уровня фибриногена	Относительной компенсации Декомпенсации

ЗВУР у плода, хронических неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистых, сахарного диабета, ожирения и т. д.) у детей в более поздние периоды их жизни. Хронический стресс – это высокий риск развития атерогенных нарушений. Чем интенсивнее стрессовые реакции, тем выше скорость развития атерогенных нарушений, тем быстрее старение.

У новорожденных со ЗВУР атерогенные нарушения фиксируются в доклинической стадии на уровне биохимических изменений. В соответствии с установленными особенностями патогенеза ЗВУР при коррекции атерогенных нарушений особое внимание следует уделять проведению антистрессовых мероприятий: усилению антиоксидантных реакций, стабилизации клеточных мембран, уменьшению метаболического ацидоза, нормализации энергетического обмена, повышению утилизации глюкозы – основного поставщика энергии у плода.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ L-КАРНИТИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ АТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ

По данным многочисленных экспериментальных и клинических исследований, в настоящее время одними из наиболее эффективных лекарственных средств, способных решить указанные проблемы, являются препараты L-карнитина. Основная функция карнитина – биоэнергетическая. L-карнитин принимает участие в регуляции жирового, белкового и углеводного видов обмена. Он обладает энерготропной и трофотропной активностью. Как трофотропный препарат он повышает чувствительность тканей к инсулину. В литературе обращается внимание на антиоксидантный, антигипоксический, мембраностабилизирующий, дезинтоксикационный, противовоспалительный и другие его эффекты [40].

В настоящее время особый интерес вызывают сведения о влиянии L-карнитина на атерогенные нарушения. Тем более, что по мнению И.В. Давыдовского [11], а теперь уже и многих других авторов (с которыми мы полностью согласны), атеросклероз – это не болезнь, а естественный возрастной процесс, который начинается в детстве и которого не миновать никому. Действительно, по нашим представлениям [41], атеросклероз – это закономерный (генетически запрограммированный) **патофизиологический процесс** развития человека от зачатия до смерти, который является пограничным (между здоровьем и болезнью), донозологическим состоянием и который на разных этапах жизни человека может осложняться нозологическими состояниями (заболеваниями).

Учитывая особенности атерогенеза у плода со ЗВУР и целенаправленные механизмы действия L-карнитина на соответствующие его патогенетические звенья, мож-

но допустить высокую эффективность применения препаратов L-карнитина у новорожденных со ЗВУР, что приведет к «отмене» «экономного фенотипа» и запланированных на будущее хронических заболеваний у детей более старших возрастов и у взрослых.

Доказано, что основным биохимическим веществом, необходимым для нормального развития сперматозоидов в придатке яичка, является L-карнитин. Его роль заключается в обеспечении их энергией, используемой для созревания и повышения подвижности [42]. Необходимо подчеркнуть, что карнитин принимает самое активное участие в обеспечении различных функций развивающегося организма [40]. Он проникает из сперматозоида в яйцеклетку, в которой активирует генетические процессы образования собственного карнитина. Вслед за этим стимулируются ферментные системы жизнеобеспечения зародыша, активизирующие его развитие. В начальной стадии развития нервной системы карнитин – единственный нейротрансмиттер [43]. Следовательно, в развитии зародыша карнитин играет ключевую роль. Предполагается, что генетически запрограммированная смерть клеток может быть связана с прекращением внутриклеточного образования карнитина.

Учитывая основополагающую роль карнитина в зарождении и развитии человеческого организма, можно предположить его активное влияние на атерогенез (генетически запрограммированный процесс). Во внутриутробном периоде плод получает карнитин от матери через плаценту. Потребность в карнитине резко увеличивается при развитии энергетической недостаточности у новорожденных со ЗВУР, ассоциированной с хроническим стрессом, который сопровождается усилением атерогенеза [44].

В условиях эксперимента было установлено, что при применении у беременных свиноматок L-карнитин вызывает увеличение веса новорожденных поросят, активацию метаболизма глюкозы и повышение чувствительности к инсулину [45]. О высокой эффективности применения препарата L-карнитина (препарата Элькар®) в клинических условиях сообщается в работе В.И. Петрова и соавт. [46]. Под наблюдением авторов находились новорожденные дети со ЗВУР в возрасте от 4 до 29 дней жизни, родившиеся в сроки гестации 38–41 нед (средняя масса 2336 ± 17 г). Дети основной группы ($n = 17$) получали Элькар® в суточной дозе от 50 до 100 мг/кг в 2–3 приема курсом до 28 дней. Вторая группа детей ($n = 10$) была контрольной. У детей основной группы среднемесячная прибавка массы тела составляла $37,7 \pm 13,1$ г/сут, а у детей 2-й группы – $19,5 \pm 11,1$ г/сут ($p < 0,05$). На фоне лечения Элькаром отмечалась более выраженная динамика коэффициента усвоения белка, что свидетельствует о трофотропной активности препарата.

При наблюдении за недоношенными детьми со ЗВУР ($n = 72$) и недоношенными детьми без ЗВУР ($n = 51$) С.В. Думова и О.Л. Чугунова [47], кроме антропометрических показателей и данных рутинных лабораторно-инструментальных методов исследования, оценивали показатели цитохимического анализа лимфоцитов, что позволяло определять интенсивность митохондриального энергообмена. О состоянии карнитинового обмена они судили по изменениям показателей свободного карнитина (СК) и связанного карнитина (ацилкарнитина – АК), а также по их соотношению (АК/СК). Полученные данные позволили обнаружить признаки митохондриальной и карнитиновой недостаточности у наблюдаемых детей. При назначении этим детям препарата L-карнитина (**Элькар® 30%**) в дозе 100 мг/кг в сутки, корилипа-нео, пиридоксина хлорида, α -токоферол-ацетата через 3 нед от начала лечения происходило значительное улучшение энергетического и карнитинового обмена, в связи с чем заметно увеличивался темп прибавки их массы тела.

Большой интерес вызывает работа А.А. Альбакасовой и соавт. [48], посвященная оценке липидного спектра крови у новорожденных со ЗВУР. По данным исследователей, у детей основной группы по сравнению с детьми контрольной, отмечается достоверное увеличение среднего уровня общего холестерина ($p < 0,001$), триацилглицеридов ($p < 0,05$), липопротеинов низкой плотности ($p < 0,05$) и липопротеинов очень низкой плотности ($p < 0,001$), снижение уровня липопротеинов высокой плотности ($p < 0,01$), увеличение индекса атерогенности более чем в 2 раза ($p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о том, что дети, рожденные со ЗВУР, нуждаются в профилактике атеросклероза.

Представленная в статье информация о патогенезе атеросклероза, многочисленных механизмах действия L-карнитина позволяет активно рекомендовать использование препаратов L-карнитина для профилактики развития атерогенных нарушений. Это подтверждают работы Е.Ф. Ефимовой и соавт. [49], В.М. Копелевича [50], Д.М. Аронова [51]. По данным указанных авторов, L-карнитин способствует снижению уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, увеличению содержания липопротеинов высокой плотности.

В своей работе мы в основном используем лекарственный препарат L-карнитина **Элькар®** (МНН: левокарнитин), разработанный отечественной компанией ООО «ПИК-ФАРМА», который выпускается в виде раствора левокарнитина для приема внутрь 300 мг/мл. В клинической практике новорожденным детям со ЗВУР **Элькар® 30%** рекомендуется назначать в суточной дозе 50–100 мг/кг в 3 приема до 30 дней с повторными курсами (при необходимости) через 3 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенетической сущностью задержки внутриутробного развития плода является хронический стресс, который сопровождается атерогенными нарушениями. В связи с этим для профилактики развития атеросклероза необходимо проведение антистрессовой терапии, основу которой могут составлять препараты L-карнитина, обладающие многофункциональным действием и способностью влиять на многофакторные патогенетические звенья атерогенеза. ■

Литература

1. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. М.: ПатиСС, 2017. 140 с.
2. Чазов Е.И. История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции. Терапевтический архив 1998;(9):9–16.
3. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемия 2011;1:48–56.
4. Мазур Н.А. Практическая кардиология (четвертое дополненное издание). М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2015. 680 с.
5. Ткаченко Е.И., Петраш В.В., Орешка Л.С. и др. Факторы риска развития атеросклероза в онтогенезе. Современные проблемы науки и образования 2016;6. URL://Scienceducation.ru/article/viewid=25815.
6. Суворов А.П., Суворов С.А. Эффективное лечение атеросклероза. М., 2017. 154 с.
7. Ахмедов В.А., Шевченко А.С., Исаева А.С. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза. 2019;1(1):57–62.
8. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990 s. Nature. 1993;362(6423):801–9.
9. Fruchart J.-C. Pathophysiology of stages of development of atherosclerosis. Handbook of dyslipidemia and atherosclerosis. France, University of Lille, 2003. 1065 p.
10. Tousoulis D., Oikonomou E., Economou EK et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: Current therapeutic approaches. Eur Heart J 2016;37(22):1723–35.
11. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина, 1969. 612 с.
12. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2005. 536 с.
13. Яблучанский Н.И., Макиенко Н.В. Атеросклероз и артериальная гипертензия: две болезни – одна стратегия. Харьков, 2011. 203 с.
14. Латфуллин И.А. Атеросклероз (краткие сведения истории развития, причины, патогенез заболевания, факторы риска, принципы профилактики). Казань: Изд-во Казанского университета, 2015. 144 с.
15. Шогенова М.Х., Жетишева Р.А., Карпов А.М. и др. Роль окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в иммуновоспалительном процессе при атеросклерозе. Атеросклероз и дислипидемия 2015;2:17–21.

16. Berenson GS., Srinivasan S., Bao W. et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338(23):1650–6.
17. Хоффман Дж. Атеросклероз. Детская кардиология. Под ред. Дж. Хоффмана. Пер. с англ. М.: Практика, 2006. С. 467–475.
18. Боковец В.С., Шитов Л.А., Шитова Е.М. Основы валеологии и школьной гигиены (избранные лекции). Брест: БрГУ, 2013. 43 с.
19. Сперанский А.Д. Элементы построения теории медицины. М.-Л., 1935. 344 с.
20. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медицина, 1960. 254 с.
21. Cont E., Megli FM., Khandelia H. et al. Lipid peroxidation and water penetration in lipid bilayers: a W-band EPR study. *Biochim Biophys Acta* 2013;1828(2):510–7.
22. Cordeiro R.M. Reactive Oxygen species at phospholipid bilayers: distribution, mobility and permeation. *Biochim Biophys Acta* 2014;1838(1):438–44.
23. Дильман В.М. Большие биологические часы. Введение в интегральную медицину. М.: Знание, 1986. 256 с.
24. Кузнецов Б.Г., Эйнштейн А. М.: Изд-во Академии наук СССР, 1963. 413 с.
25. Kocak G., Shekhawat P.S., Maroun J Mhanna. Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:285–95.
26. Barker D.I. Fetal programming of coronary heart diseases. *Trends Endocrinol Metab* 2002;19(9):364–68.
27. Barker D.I., Osmond C., Forsen T.J. et al. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005;353(17):1802–9.
28. Белоусова Т.В., Андрияшина И.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей. *Лечащий врач* 2018;9:50–9.
29. Huang Y.T., Lin H.X., Wang C.H. et al. Association of preterm birth and small for gestation age with metabolic outcomes in children and adolescents: a population-based cohort study from Taiwan. *Pediatr Neonatol* 2018;59(2):153–74.
30. Назаренко Л.Г. Теория внутриутробного программирования как формула здоровья потомства. *Жіночий Лікар* 2012;5:26–9.
31. Van de Maele K., Devlieger R., Gies I. In utero programming and early detection of cardiovascular disease in the offspring of mothers with obesity. *Atherosclerosis* 2018;275:182–95. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.016.
32. Lane R.H. Fetal programming, epigenetic and adult onset disease. *Clin Perinatol* 2014;41(4):815–31.
33. Van Otterdijk S.D., Michels K.B. Transgenerational epigenetic inheritance in mammals: how good is the evidence? *Faseb J* 2016;30(7):2457–67.
34. Lin Y.-J. Metabolic syndrome in children and adolescents born premature and small-for-gestational age: A Scenario of Developmental Origin of Health and Disease (DOHAD). *Pediatr Neonatol* 2018;59:109–10.
35. Нагаева Е.В., Ширияева Т.Ю. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития. *Проблемы эндокринологии* 2010;56(6):32–40.
36. Reynolds R.M., Labad J., Buss C. et al. Transmitting biological effects of stress in utero: implications of mother and offspring. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(9):1843–9.
37. Schleicher E., Friess U. Oxidative stress, AGE and atherosclerosis. *Kidney Int Suppl* 2007;106:17–26.
38. Napoli C. Developmental mechanisms involved in the primary prevention of atherosclerosis and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:170–5.
39. Неудахин Е.В. О хроническом стрессе и ассоциированных с ним психовегетативных расстройствах. *Детская вегетология*. Под ред. Р.Р. Шиляева и Е.В. Неудахина. М.: МЕД-ПРАКТИКА-М, 2008. С. 81–103.
40. Брин И.Л., Неудахин Е.В., Дунайкин М.Л. Карнитин в педиатрии: исследования и клиническая практика. М.: МЕД-ПРАКТИКА-М, 2015. 112 с.
41. Атеросклероз – дорога жизни от зачатия до старости. Под ред. Е.В. Неудахина и А.Г. Притыко. М.: РадиоСофт, 2021. 264 с.
42. Михайличенко В.В., Новиков А.И., Фесенко В.Н. и др. Результаты применения комплекса ацетил- L-карнитина и L-карнитина в лечении бесплодия у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2014;2:70–3.
43. Кузин В.М. Карнитин хлорид (25 лет в клинической практике). *РМЖ* 2003;11(10):5–9.
44. Гармаева В.В. Особенности биосинтеза, метаболизма и функции карнитина в организме плода и новорожденного. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2007;5:21–5.
45. Дзгоева Ф.Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм* 2015;12(3):10–7.
46. Петров В.И., Ледяев М.Я., Заячникова Т.Е. Применение препарата элькар у новорожденных с малой массой тела при рождении, конъюгационной желтухой и транзиторными изменениями миокарда. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2004;49(1):23–8.
47. Думова С.В., Чугунова О.Л. Коррекция внутриклеточного обмена у недоношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития. *Педиатрия* 2016;95(1):17–23.
48. Альбакасова А.А., Евстифеева Г.Ю., Ветеркова З.А. и др. Характеристика липидного спектра сыворотки крови у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. *Вестник ОГУ* 2012;1(137):189–92.
49. Ефимова Е.Ф., Гуськова Т.А., Копелевич В.М., Гунар В.И. Ацетил-L-карнитин: биологические свойства и клиническое применение (обзор). *Химико-фармацевтический журнал* 2002;36(3):3–7.
50. Копелевич В.М. Чудо карнитина. М.: Генезис, 2003. 80 с.
51. Аронов Д.М. Реалии и перспективы применения L-карнитина в кардиологии. *Российский кардиологический журнал* 2013;103(5):73–80.