

# ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

**С.В. Думова, доцент, к. м. н., О.Л. Чугунова, профессор, д. м. н., кафедра госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ**

В последнее время в медицине изучается значение клеточного энергообмена в формировании различных патологических процессов.

Важнейшим звеном этого процесса является митохондрия – органелла, имеющаяся в цитоплазме всех клеток и выполняющая жизненно важные для каждой клетки функции, в частности синтез АТФ. Митохондриальные нарушения – обширная группа патологических состояний, определяющихся нарушениями структуры и функций митохондрий и связанных с патологией митохондриального или ядерного генома (первичная митохондриальная недостаточность). Воздействие лекарственных препаратов, неблагоприятных факторов окружающей среды, длительное течение заболевания могут вызывать оксидативное повреждение митохондрий, приводя к их различным дисфункциям (вторичная митохондриальная недостаточность) [1].

В литературе выделяются следующие клинические, биохимические и морфологиче-

ские признаки нарушения митохондриальных функций: низкая толерантность к физическим нагрузкам, быстрая утомляемость, слабость, мышечная гипотония, гипотрофия, миопатический синдром, задержка умственного развития, судороги, гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, нарушение сердечной проводимости, нарушения зрения и слуха, ацидоз, кетоз, увеличение уровня молочной и пировиноградной кислот в крови натошак или после нагрузки глюкозой, повышение соотношения лактат/пируват в сыворотке крови, снижение уровня глюкозы в крови, снижение содержания общего карнитина в крови, увеличение содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов, высокая экскреция органических кислот, феномен «рваных красных мышечных волокон» в количестве

более 5%, гистохимические признаки недостаточности митохондриальных ферментов, ультраструктурные признаки повреждения митохондрий, гистохимические признаки нарушения внутримышечного распределения гликогена, липидов, кальция.

Нарушения клеточной энергетики приводят к полисистемным поражениям. В первую очередь страдают наиболее энергозависимые органы и ткани: нервная мышечная системы, почки, печень, эндокринные органы. Проявления патологических состояний этих органов и систем могут быть выражены в различной степени: повышенная утомляемость, сниженная толерантность к физической нагрузке, синдром хронической усталости, мигрени, умеренное снижение мышечного тонуса, миопатии, тяжелые энцефалопатии, нарушения сердечного ритма, кардиомиопатии, гликогенозы, болезни соединительной ткани (в частности – туберозный склероз), диабет, рахит, проксимальная тубулопатия, панцитопения, гипопаратиреоз. Применение аминогликозидов, стероидных препаратов, высокие дозы ультрафиолетового и ионизирующего излучений, факторы окружающей среды (нитрозамины), недостаточность микроэлементов (селен) приводят к нарушениям митохондриальной активности. Во многих случаях чувствительность митохондриальной ДНК к действию повреждающих факторов окружающей среды в несколько раз выше по сравнению с чувствительностью ядерного генома [2]. В России разработан скрининг-метод выявления митохондриальных дисфункций по активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах крови, которые отражают полисистемные изменения всего организма. Проводится оценка активности таких ферментов, как сукцинатдегидрогеназа (СДГ), альфа-глицерофосфатдегидрогеназа (ГФДГ), глутаматдегидрогеназа (ГДГ), размеры их гранул, оптическая плотность, уровень кластообразования [1, 2]. По изменениям этих показателей можно судить о той или иной степени выраженности нарушения внутри-

клеточного энергообмена. Показатели митохондриальной активности у здоровых новорожденных, новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы (ЦНС) и недоношенных детей ранее были описаны в работах В.М. Шищенко и соавт. в 1988 году [3], однако остается открытым вопрос об особенностях митохондриальной активности в других группах новорожденных. Представляет интерес изучение изменений энергетического статуса в неонатальный период, то есть в период активной адаптации всех систем организма к внеутробной жизни. Кроме того, остаются неясными изменения уровня клеточной энергетики у новорожденных с различными патологическими состояниями, в том числе и у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития, а также представляет интерес возможность коррекции выявленных нарушений.

Изменение клеточного энергообмена может быть связано с дефицитом L-карнитина, нарушениями на различных этапах дыхательной цепи, патологией или дефицитом ферментов цикла Кребса. Безусловно, в схему энерготропной терапии должны входить препараты L-карнитина (**Элькар®**), кофакторы цикла Кребса. В настоящее время в России в лечении недоношенных детей для этой цели используются следующие препараты:

- **Элькар® 30%** – лекарственный препарат на основе L-карнитина, который осуществляет транспорт жирных кислот в митохондрии, где они окисляются с выделением энергии (АТФ). L-карнитин участвует в модуляции внутриклеточного гомеостаза кофермента А в матриксе митохондрий, дезинтоксикации избытка уксусной и ряда других органических кислот, а также в процессе гликолиза, обмене кетоновых тел и холина.

- **Корилип-нео**, в состав которого входит кокарбоксилаза, катализирующая декарбоксилирование и карбоксилирование альфа-кетокислот, и рибофлавин, являющийся кофактором цикла Кребса.

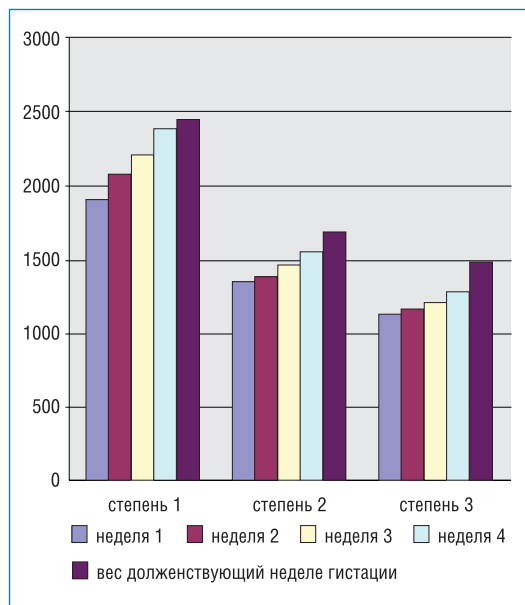
• Витамин В<sub>6</sub>, который выступает в роли фермента, участвующего в переносе аминокислотной группы на альфа-кетоглутарат.

Под термином «задержка внутриутробного развития» (ЗВУР) понимают хроническое расстройство питания плода, проявляющееся снижением антропометрических показателей по сравнению с должствующими для данного гестационного возраста ребенка. Все эти состояния приводят к высокому риску развития нарушений нервно-психического состояния, задержке интеллектуального развития [4]. Очень часто неонатологи сталкиваются с проблемой формирования тяжелой постнатальной белково-энергетической недостаточности у данной группы недоношенных детей. К сожалению, применение принципов «догоняющего роста» зачастую не дает ожидаемых результатов у недоношенных детей со ЗВУР. Вероятно, это связано с развитием 2-й и 3-й стадии хронической стрессорной реакции и истощением адаптационных механизмов, согласно теориям Селье. Кроме того, ряд исследователей доказывают, что повышенное потребление белка в период новорожденности, в том числе и у детей с низкой и экстремально низкой массой тела, приводит к повышению риска развития гипертонической болезни, сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома в старшем возрасте [5, 6]. Поэтому актуальным является вопрос об особенностях энергетического обмена в этой группе новорожденных недоношенных детей и возможностях его коррекции.

На базе ГБ № 8 г. Москвы под нашим наблюдением находилось 43 недоношенных ребенка различного гестационного возраста. У курируемых детей диагностировались синдром дыхательных расстройств первого типа, внутриутробная пневмония, аспирационный синдром, гемолитическая болезнь, некротизирующий энтероколит, ЗВУР, гипоксические и метаболические поражения ЦНС, нейроинфекции, сепсис. У 28% детей масса при рождении составляла 2–2,5 кг, у 37% детей – 1,5–2 кг, у 16% – 1–1,5 кг, с экстремально

Рисунок 1

Динамика прибавки массы в течение первого месяца жизни у недоношенных новорожденных со ЗВУР

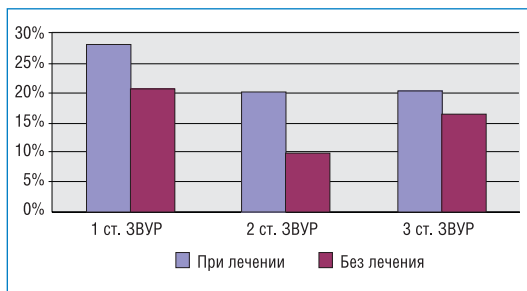


низкой массой тела наблюдалось 19% детей. У 47% из наблюдаемых детей ЗВУР не диагностирована. 1-я степень ЗВУР отмечалась у 9% детей, 2-я степень – у 14% и 3-я степень – у 30% новорожденных. Кроме рутинных методов обследования и антропометрических измерений, мы наблюдали изменение активности митохондриальных ферментов с рождения до 28-го дня жизни (уровень активности митохондриальных ферментов определялся еженедельно), а также динамику массо-ростовых показателей в те же периоды развития. Показатели активности СДГ в наблюдаемой группе детей сравнивались с нормами активности СДГ у доношенных детей, которая составляет  $12,07 \pm 0,86$  у. е. Наименьшая активность СДГ при рождении (8,8 у. е.) наблюдалась у детей, родившихся на сроке 32–36 недель гестации, самая высокая активность СДГ (10,8 у. е.) – у детей, родившихся с 29-й по 32-ю неделю гестации.

У детей без ЗВУР независимо от гестационного возраста при рождении наблюдалась

Рисунок 2

## Сравнительная динамика прибавки массы у недоношенных детей со ЗВУР



положительная динамика как весовой кривой, так и нарастания активности СДГ, а к 21-му дню жизни показатели активности клеточных ферментов достигали первоначальных значений.

Однако у недоношенных детей со ЗВУР 2–3-й степеней на 21-е и 28-е сутки жизни не происходило нормализации активности митохондриальной СДГ. Также у этой категории новорожденных не восстанавливалась первоначальная масса тела (рис. 1).

В связи с этим 15 из 22 недоношенных детей со ЗВУР в течение 3 недель начиная с месячного возраста проводилась коррекция выявленных нарушений энергообмена препаратом **Элькар®** из расчета 100 мг/кг в сутки. Также в терапии использовались кофакторы цикла Кребса (корилип-нео, пиридоксина хлорид, альфа-токоферола ацетат), что приводило к лучшей прибавке массы тела по сравнению с детьми, не получавшими энерготропную терапию.

К 51-му дню жизни у детей со ЗВУР, не получавших лечения, не наблюдалось нормализации прибавки массы тела и активности митохондриальной СДГ, а у детей, получавших энерготропные препараты, отмечалась хорошая положительная динамика массы тела (рис. 2). Таким образом, у недоношенных детей со ЗВУР к концу первого месяца не происходит восстановления активности СДГ и достижения должествующей массы тела, что подтверждает

целесообразность проведения терапевтических мероприятий, направленных на коррекцию карнитиновой недостаточности и восстановление внутриклеточных энергетических процессов.

Применение энерготропных препаратов у недоношенных детей, возможно, приведет не только к нормализации массо-ростовой прибавки, но и коррекции темпов психомоторного развития, повышению толерантности к физической нагрузке, предотвращению формирования метаболического синдрома.

## Список литературы:

1. Сухоруков В.С. Гетерогенность и клинико-морфологическая неоднородность митохондриальной патологии у детей / Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1998, 35 с.
2. Николаева Е.А., Семячкина С.В., Васильев С.Ц. Основные способы медикаментозного лечения детей с митохондриальными заболеваниями / Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии, т. 2, «Клиническая генетика» под общей редакцией А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. М.: Медпрактика-М., 2002, с. 32–44.
3. Шищенко В.М. Клинико-цитохимические основы прогнозирования здоровья, роста и развития новорожденных детей / Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1988, 43 с.
4. Fewtrell M.S., Cole T.J., Bishop N.J., Lucas A Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? J. Pediatr., 2000; 137: 668–673.
5. Nobili V., Alisi A, Panera N., Agostoni C. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. Pediatr. Endocrinol. Rev., 2008 Dec; 6 (2): 241–7.
6. Dulloo AG. Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: a thrifty phenotype that predisposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity. Horm. Res., 2006; 65, Suppl. 3: 90–7.