

## ИННОВАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Доронина Т. Н., Черкасов Н. С.

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России (414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121), e-mail: [kafedra1@mail.ru](mailto:kafedra1@mail.ru)

У 70 детей раннего возраста с врожденными пороками сердца (ВПС) изучались особенности оценки биоэнергетического обмена. В основу исследования положен количественный анализ аминокислот и карнитинового спектра крови. Установлено, что определение карнитинового спектра можно использовать как перспективный инновационный метод для оценки биоэнергетического обмена у детей с ВПС. Состояние карнитинового спектра зависит от выраженности нарушений гемодинамики и наличия сопутствующей патологии. У пациентов с компенсированным течением порока сердца выявляются умеренные нарушения карнитинового спектра. Выраженные нарушения карнитинового спектра, преимущественно за счет повышения уровней ацилкарнитинов, снижения уровней свободного карнитина и метионина, отмечаются только у детей с врожденными пороками сердца, сопровождающимися значительными нарушениями гемодинамики, в сочетании с различными сопутствующими пороку заболеваниями.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, биоэнергетический обмен, инновационная оценка.

## NEWISH ASPECTS OF BIONERGETIC EXCHANGE ESTIMATION IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART FAILURE

Doronina T. N., Chercasov N. S.

Astrakhan state medical academy, Russia (414000, Astrakhan, street Bakinskaya, 121), e-mail: [kafedra1@mail.ru](mailto:kafedra1@mail.ru)

82 children from two months to 3 years old (53 boys and 29 girls) were put under observation. 3 groups were formed: the first one included 12 healthy children, there were 38 patients with congenital heart failure of stages from II A to II B in the second group, the third group was represented by 32 children with congenital heart failure having a minimum degree of hemodynamics disturbance (I stage) or without it. General clinical research methods were used to verify heart failures and to estimate the condition of the cardiovascular system. Quantitative analysis of the carnitin blood spectrum made with the help of liquid tandem chromate mass spectrometer Agilent Technologies 6410 Triple Quad LC / MS (USA) was used in the laboratory research. It was ascertained that carnitin spectrum condition depends on the degree of hemodynamics disturbance and contaminant pathology. In patients with compensated heart failure (the 3 –d group) moderate violations of carnitin spectrum are indentified Expressed disturbances of the carnitin spectrum, mainly due to higher levels of acetylcarnitine, lower levels of free carnitine and methionine are found in children with congenital heart failure accompanied by considerable violations in hemodynamics (the 2 –d group). Concominant diseases, evidently, play a very important role. The results of the research show that carnitin spectrum estimation may be recommended as a promising newish method of bioenergetic exchange estimation in children with congenital heart failure.

Kew word: children, congenital heart failure, bioenergetic exchange, newish estimation.

### Введение

Биоэнергетический обмен в кардиомиоцитах может определяться локальными изменениями в организме первичного и вторичного характера. Известна связь между недостаточностью карнитина в миокарде и сердечными заболеваниями, например, при кардиомиопатиях. В этих случаях уровень свободного карнитина снижается почти на 40 %, что сопровождается нарушением сократимости сердечной мышцы [1,2,3].

Биохимические исследования крови у пациентов с гипоксией свидетельствуют о важной роли L-карнитина в реактивации производства аденозинтрифосфорной кислоты. Карнитин усваивается вместе с пищей и синтезируется в печени из аминокислот лизина и метионина.

Метионин в процессе обмена выступает в качестве донора метильных групп. Поэтому уровни его производных могут служить косвенными признаками изменения содержания карнитина [3,4,5].

Основным источником энергии, требуемой для энергетического кардиального обмена, являются липиды. Около 80 % энергетических потребностей сердца обеспечиваются окислением свободных жирных кислот, остальное за счет метаболизма глюкозы [5]. Основное назначение карнитина – доставка липидов в митохондрии для  $\beta$ -окисления. Аномалии обмена карнитина ведут к нарушению кардиального энергетического метаболизма. В связи с тем, что энергетические изменения в миокарде могут определяться спектром карнитинов и остаются малоизученными, актуальным является исследование их у детей с врожденными пороками сердца (ВПС).

**Цель исследования** – установить новые возможности оценки биоэнергетического обмена у детей с врожденными пороками сердца.

#### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 82 ребенка, в возрасте от 2-х месяцев до 3-х лет, из них 53 мальчика и 29 девочек. Нами было сформировано 3 группы: в первую вошли условно здоровые дети (12). Вторую группу составили пациенты (38), имеющие различные ВПС с сердечной недостаточностью от II А до II Б стадии. Третья представлена детьми (32), у которых врожденные пороки сердца протекали с минимальными нарушениями гемодинамики (I стадия) или без таковых.

Для верификации порока сердца и оценки состояния сердечно-сосудистой системы использовались общеклинические методы исследования. Лабораторные методы включали: комплексный (по 42 наименованиям) количественный анализ аминокислот и карнитинового спектра крови с помощью жидкостного tandemного хромато-масс-спектрометра Agilent Technologies 6410 TripleQuadLC/MS (США). Исследования проводились в лаборатории Федерального центра неонатального скрининга и наследственных патологий детей ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий».

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета программ Statgraphics (Manugistic Inc., USA). В работе использованы методы вариационной статистики, основанной на определении средней арифметической ( $M$ ), средне-квадратного отклонения ( $\sigma$ ), средней арифметической ошибки ( $m$ ) и критерия Стьюдента.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Первую (контрольную) группу составили 12 условно здоровых детей, без клинико-инструментальных признаков ВПС. Среди наблюдаемых пациентов часто болеющих не выявлено, острые респираторно-вирусные заболевания у них были редко. На ЭХОКГ этой

группы обнаружены пролабирование или незначительное смещение створок заинтересованных клапанов, а также небольшая регургитация (1–2 ст.).

Во второй группе у 38 детей с ВПС тяжесть проявлений хронической сердечной недостаточности нарастала постепенно, были периоды ухудшения состояния, связанные с присоединившейся острой респираторной вирусной инфекцией. Продолжительность нарушений кровообращения отмечалась до 3–6 месяцев, в зависимости от вида порока и выраженности сопутствующих заболеваний. Клинически у детей этой группы были: синусовые тахикардии (29), умеренно выраженная одышка (21), не выраженное увеличение размеров печени (9).

На ЭКГ определялись отклонения электрической оси вправо у 19 человек, нарушения процессов реполяризации – 17, гипертрофия миокарда появлялась на 2-м году жизни и сохранялась в дальнейшем в динамике наблюдения у большинства наблюдаемых (21). Выявлено, что 23 пациента имели различные виды блокад, среди которых преобладали неполные блокады правой ножки пучка Гиса, на второй позиции располагались атриовентрикулярные блокады, чаще 1-й степени.

На ЭХОКГ подтверждались диагностированные клинически пороки сердца, среди которых были преимущественно дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, реже открытый артериальный проток. Выявлялись изменения размеров полостей сердца, в большинстве случаев за счет гипертрофии миокарда и увеличения полостей (32); парадоксальные движения перегородок (10), изменения амплитуды движения створок клапанов (7), аномальный кровоток через имеющийся дефект (21), а также определялись изменения диаметра крупных сосудов (12) и недостаточность клапанов (11).

Из сопутствующих заболеваний встречались: у 17 пациентов гипотрофия на первом году жизни, у 8 человек – рахит. Наряду с этим, у 18 – в течение первых 12-ти месяцев жизни диагностировалась анемия легкой степени тяжести, на втором году жизни ее признаки сохранялись у 12 пациентов. Анемия средней степени тяжести в раннем возрасте выявлялась в 7 случаях.

Кроме того, определялась гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ): с синдромами гипервозбудимости – 18 детей, с синдромом угнетения – 8. На 2 – 3 году жизни у большинства детей сохранялись остаточные изменения перенесенной гипоксически-ишемической энцефалопатии. Все дети получали общепринятую консервативную терапию в соответствии с разработанными стандартами лечения.

Третья группа была представлена 32 пациентами, имеющими врожденные пороки сердца, которые либо не сопровождалась нарушениями гемодинамики, либо эти изменения были минимальны. У 20 детей не было признаков нарушения кровообращения ни при нагрузке,

ни в покое, а у остальных – доклинические проявления изменений гемодинамики, которые становились выраженными чаще при присоединении респираторных инфекций, и их можно было расценивать, как соответствующие первой стадии хронической сердечной недостаточности. В этой группе тоже отмечалась сопутствующая патология: рахит (12), гипотрофия различной этиологии (11), ГИЭ с различными синдромами (18). Однако выявлено, что повторные респираторные инфекции встречались у них в 2,2 раза реже, чем у пациентов второй группы. Пороки были представлены различными дефектами, которые были гемодинамически не выражены и не требовали терапии.

На ЭКГ правограмма встречалась редко, гипертрофия отделов сердца отсутствовала, довольно редко (5 случаев) отмечались не выраженные метаболические нарушения, кроме того выявлялось незначительное количество нарушений реполяризации.

На ЭХОКГ, кроме подтверждения обнаруженных клинически прямых и косвенных признаков врожденных аномалий сердца, определялись умеренные объемные перегрузки (11) и увеличения размеров полостей (7), гипертрофии не отмечались.

При оценке показателей карнитинового спектра и некоторых аминокислот выявлено, что уровни метионина были снижены (табл.) во второй группе ( $p < 0,01$ ) больше, чем в третьей ( $p < 0,05$ ). Содержание свободного карнитина имело тенденцию к снижению у пациентов второй группы ( $p > 0,05$ ), а в третьей группе существенных изменений его уровней не отмечалось (табл.).

Таблица

Уровни основных показателей карнитинового спектра  
в зависимости от состояния гемодинамики у детей ( $M \pm m$ )

Показатели (мкмоль/л)	Группы детей		
	1-я группа (n=12)	2-я группа (n=38)	3-я группа (n=32)
Метионин	12,1±0,5	9,8±0,5***	10,2±0,7**
СО (свободный карнитин)	28,3±3,1	20,1±3,2*	23,1±4,7
С2 (ацетилкарнитин)	6,7±0,7	9,2±0,5**	8,7±0,7*
С8 (октаноилкарнитин)	0,25±0,04	0,39±0,05**	0,29±0,07
С16 (гексаденоилкарнитин)	3,2±0,3	3,5±0,3	3,1±0,5
С18 (стеароилкарнитин)	2,1±0,2	2,3±0,2	2,2±0,3

Примечание: Достоверность показателей соответствующих групп детей и условно здоровых пациентов:

\* -  $p > 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,05$ ; \*\*\* -  $p < 0,01$ .

Уровни короткоцепочечных ацилкарнитинов (C2 и C8) были увеличенными во второй группе ( $p < 0,05$ ) и незначительно повышенными в третьей ( $p > 0,05$ ). Содержание длинноцепочечных ацилкарнитинов (C16, C18) в этих группах не превышало значения таковых у условно здоровых пациентов ( $p > 0,1$ ). Результаты исследования карнитинового спектра у детей второй группы свидетельствуют об изменении биоэнергетического обмена, проявляющемся снижением содержания свободного карнитина и повышением уровней короткоцепочечных ацилкарнитинов. Обнаруженные изменения, вероятно, связаны с проявлениями гипоксии, вызванной самим пороком, нарушениями гемодинамики, усугубляющимися наличием сопровождающей сопутствующей патологии. Снижение уровней метионина у этих пациентов может расцениваться как критерий изменения уровня свободного карнитина в тканях даже при нормальном уровне его в плазме, как указывалось в подобных исследованиях [5].

В третьей группе, в отличие от второй, врожденные пороки сердца не сопровождались выраженными гемодинамическими нарушениями. Обращало внимание, что у этих детей сопутствующие соматические заболевания отмечались значительно реже, чем у пациентов групп сравнения. Всё это обуславливает отсутствие существенных изменений карнитинового спектра у данной группы больных.

Углубленный анализ полученных показателей позволил разделить третью группу на 2 подгруппы: без достоверных изменений показателей карнитинового спектра (20 человек) и с умеренными изменениями (12 детей). В первой подгруппе неизменное состояние карнитинового спектра соответствовало выявленным минимальным клиническим проявлениям порока и отсутствию гемодинамических нарушений. Обнаруженный дисбаланс карнитинов во второй подгруппе не настолько выражен, как у пациентов второй группы ( $p < 0,05$ ), но все же величины показателей не соответствуют нормативным значениям, что, возможно, говорит о наличии доклинических нарушений или напряженности функций кардиомиоцитов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что определение карнитинового спектра важно использовать как инновационный подход к оценке биоэнергетического обмена у детей с врожденными пороками сердца. При компенсированном течении порока сердца определяются умеренные нарушения карнитинового спектра, которые носят вторичный характер и, вероятно, связаны с перенесенными сопутствующими заболеваниями. Тогда как у детей с врожденными пороками сердца и значительными нарушениями гемодинамики отмечается сдвиг некоторых показателей карнитинового спектра, преимущественно за счет повышения уровней ацилкарнитинов, снижения уровня свободного карнитина и метионина, свидетельствуют о нарушении биоэнергетического обмена.

## **Выводы**

1. Определение карнитинового спектра можно использовать как перспективный инновационный метод для оценки биоэнергетического обмена у детей с врожденными пороками сердца.
2. У детей с компенсированным течением порока сердца определяются умеренные нарушения карнитинового спектра. Выявленные изменения биоэнергетического обмена носят вторичный характер и, вероятно, связаны с перенесенными сопутствующими заболеваниями.
3. Выраженные нарушения карнитинового спектра, преимущественно за счет повышения уровней ацилкарнитинов, снижения уровня свободного карнитина и метионина, отмечаются только у детей с врожденными пороками сердца и значительными нарушениями гемодинамики.

## **Список литературы**

1. 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. №3. С.2-5.
2. Леонтьева И. В. Роль L – карнитина в метаболизме миокарда и возможности его применения для лечения заболеваний сердца (Научный обзор). – М., 2006. – С.31.
3. Москалёва Н. Е., Мамедов И. С., Веденин А. Н., Сухоруков В. С. Диагностика нарушений обмена веществ методом тандемной хромато-масс-спектрометрии // Клинико-лабораторный консилиум. 2008. 3 (22). С. 21-25.
4. Черкасов Н. С. Заболевания сердца у новорожденных и детей раннего возраста: Монография. – Астрахань, 2009. – 268 с.
5. Korkmaz A., Tekinalp G., Coskun T. et al. Plasma carnitine levels in preterm infants with respiratory distress syndrome. *PediatInternational*. 2005; 47: P.49-52.

## **Рецензенты:**

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Астрахань.

Григанов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Астрахань.