

*Н.В. Болотова, М.Г. Петрова, Е.В. Копытина, Е.Г. Дронова,  
Е.П. Новикова, В.К. Поляков*

## **СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И КЛЕТОЧНОГО ЭНЕРГООБМЕНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЙ ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА**

ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, г. Саратов, РФ

Представлены результаты изучения состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и клеточного энергообмена у детей и подростков с конституциональной задержкой роста (КЗР) и оценка эффективности метаболической коррекции выявленных нарушений. Установлено, что у детей с КЗР в 100% выявлены признаки соединительнотканной дисплазии сердца в сочетании с нарушениями электрической активности миокарда, встречающейся с большей частотой, чем в популяции здоровых детей. Выявленные нарушения сердечно-сосудистой системы сопровождались нарушениями функции митохондрий в виде снижения активности глицерофосфатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, повышения активности лактатдегидрогеназы. Метаболическая терапия препаратом Элькар позволила улучшить показатели цитохимического статуса лимфоцитов периферической крови.

*Ключевые слова:* дети, подростки, конституциональная задержка роста, сердечно-сосудистая система, клеточный метаболизм, Элькар.

### **Контактная информация:**

**Болотова Нина Викторовна** – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Адрес: 410012 г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Тел.: (8452) 52-51-87, E-mail: kafedranv@mail.ru

Статья поступила 15.03.10, принята к печати 2.06.10.

Authors studied state of cardiovascular system (CVS) and cell energy change in children with constitutional growth retardation (CGR) and estimates results of metabolic correction of these changes. 100% of children with CGR had signs of cardiac connective tissue dysplasia, and they were associated with disorders of myocardium electric activity, whose rate was higher than in population of healthy children. Detected disorders of CVS were accompanied by such disorders of mitochondrial functions as decreased activity of glycerphosphate dehydrogenase and succinate dehydrogenase and as increased activity of lactate dehydrogenase. Metabolic therapy by Elkar permitted to improve parameters of cytochemical state of peripheral blood lymphocytes.

*Key words:* children, constitutional growth retardation, cardiovascular system, cellular metabolism, Elkar.

По данным массовых профилактических осмотров школьников и подростков, нарушение роста является весьма распространенной патологией. Отставание в росте наблюдается примерно у 3% детского населения нашей страны, а недостаточность гормона роста, как причина задержки физического развития (ФР), выявляется у 8–9% детей из этого числа. Наиболее часто отставание в росте обусловлено конституциональными особенностями роста и развития ребенка.

Данные о функциональном состоянии отдельных органов и систем при этой патологии представляют большой интерес, так как исследования у детей с этой патологией единичны.

Все патологические состояния приводят к изменению процессов энергообмена в клетках различных органов и систем организма. Степень и

качество процессов клеточного обмена зависят от активности окислительно-восстановительных и гидролитических ферментов. В педиатрических исследованиях степень нарушений энергообмена оценивается по активности дегидрогеназ и гидролаз в лейкоцитах периферической крови с помощью количественного цитохимического метода [1].

Специфика изменений в состоянии энергообмена лейкоцитов позволяет применять индивидуальную корригирующую терапию кофакторами и субстратами различных метаболических путей (метаболитная терапия) и как самостоятельное, и как дополнительное лечение на фоне базовой терапии. При этом эффективность последней увеличивается.

Целью работы явилось изучение состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и клеточного энергообмена у детей и подростков с конституцио-

нальной задержкой роста (КЗР) и оценка эффективности метаболической коррекции выявленных нарушений.

### Материалы и методы исследования

Было проведено клинико-лабораторное обследование 64 детей с КЗР в возрасте от 10 до 15 лет (средний возраст  $12,6 \pm 1,7$  лет).

Диагноз соматотропной недостаточности исключен с помощью пробы со стимуляцией секреции соматотропного гормона (проба с клонидином) после исключения гипотиреоза и гипогонадизма.

Всем детям проводили общеклиническое обследование, включающее оценку ФР с расчетом SDS роста, определением костного возраста (КВ) и соотношения КВ и хронологического возраста (ХВ).

Для оценки состояния ССС проводили физикальное и стандартное лабораторно-инструментальное кардиологическое обследование: ЭКГ, ЭХОКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ).

В обследование не включались дети с заболеваниями ССС в анамнезе и/или имеющиеотягощенную наследственность по этой патологии. Физическая активность всех детей соответствовала общепринятой школьной программе (два 45-минутных урока физкультуры в неделю).

Активность ферментов ( $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназа – ГФДГ, сукцинатдегидрогеназа – СДГ, лактатдегидрогеназа – ЛДГ) оценивали у 28 детей из этой группы с помощью наборов реактивов фирмы ООО МНПК «Химтехмаш», ГосНИИ «ИРЕА» по методу Everson Pearse A.G. (1957) в модификации Р.П. Нарциссова [1]. Метод основан на способности *p*-нитротетразолия фиолетового в процессе ферментативной реакции образовывать нерастворимые в воде круглые гранулы формазана в лейкоцитах и тромбоцитах периферической крови. Об активности фермента в клетке судили по количеству темно-фиолетовых гранул формазана. Для определения активности фермента в популяции лимфоцитов подсчитывали количество гранул в 30–50 клетках, а затем по специальной программе рассчитывали параметры распределения клеток в популяции.

Группу контроля составили 30 практически здоровых детей в возрасте  $11,9 \pm 1,2$  лет, не имеющих задержку роста.

Для метаболической коррекции в группе детей с задержкой роста (28 детей) был использован препарат L-карнитин (Элькар 20%). Доза препарата назначалась с учетом возраста детей в соответствии с утвержденной инструкцией. Длительность терапии составила 1 месяц.

Для статистической обработки использовали пакет программ ПО XLStat.4 и Microsoft Excel 2000. Параметры изучаемых признаков в группах при нормальном распределении представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ), для асимметричных показателей – медиана (Me); достоверным считали уровень значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

При анализе параметров роста все дети при рождении имели показатели в пределах  $\pm 2\sigma$ . Массо-ростовой показатель не выходил за пределы нормальных значений.

У всех матерей наблюдаемых детей выявлен отягощенный акушерский анамнез. Одинаково часто встречались осложнения беременности (в виде гестозов I и II половины, угрозы прерывания беременности, хронической внутриутробной гипоксии плода) и фоновая патология урогенитального тракта (токсоплазмоз, трихомониаз).

При изучении семейного анамнеза отягощенная наследственность по низкорослости встречалась у 20% обследованных. Около половины детей (51,5%) имели сопутствующую патологию: желудочно-кишечного тракта – дискинезия желчевыводящих путей, хронический гастродуоденит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; мочевыводящей системы – хронический пиелонефрит без нарушения функции почек, врожденные anomalies мочевыделительной системы (пиелоэктазия, удвоение левой почки); ЛОР-органов – аденоиды I степени, хронический тонзиллит.

При клиническом обследовании больных установлена значительная задержка роста (SDS роста от  $-1,0$  до  $-3,5$ ). Соотношение КВ/ХВ, характеризующее биологическую зрелость, составило от 0,15 до 0,95, что свидетельствует о задержке созревания организма.

При клиническом обследовании ССС у 70% пациентов (в группе контроля – у 47%), находившихся под наблюдением, аускультативно выявлялся функциональный систолический шум на верхушке, в точке Боткина–Эрба и вдоль левого края грудины. У части больных выслушивался тон открытия митрального клапана в III левом межреберье. Реже встречалось нефиксированное расщепление II тона над легочной артерией (2%), мезосистолический шум во II межреберье слева от грудины (2%) и снижение звучности I тона на верхушке (3,5%).

Значения артериального давления у пациентов соответствовали 3–10-му перцентилем для данного пола и возраста, что подтверждает данные литературы о наличии артериальной гипотонии у детей с задержкой ФР [2].

При УЗИ сердца патологические изменения в виде различных вариантов малых сердечных аномалий (МАРС) и пороков сердца выявлены у 100% обследованных детей (в группе контроля – у 60%). У 86% больных (55 человек) выявлены дополнительные хорды в полости левого желудочка, что превышает это значение в контрольной группе (53%). Одинаково часто встречались пролапсы митрального (ПМК) и трикуспидального (ПТК) клапанов (4,6% и 6,2% соответственно, что не отличается от данных в контрольной группе – 6,6%), причем ПТК во всех случаях сопровож-

Таблица 1

## Выявленные аномалии и пороки развития сердца у детей и подростков с КЗР

Аномалии и пороки развития	Частота встречаемости
Дополнительные хорды в полости левого желудочка	55 (86%)
Пролапс митрального клапана, в т.ч. с регургитацией I–II степени	4 (6,2%)
Пролапс трикуспидального клапана, в т.ч. с регургитацией I–II степени	3 (4,6%)
Открытое овальное окно	1 (1,5%)
Двухстворчатый клапан аорты с регургитацией I степени	1 (1,5%)
Аномальное развитие передней митральной створки с регургитацией II степени	–
Аномальное развитие аортального клапана	3 (4,6%)
Дополнительная верхняя полая вена	1 (1,5%)

Таблица 2

## Активность митохондриальных ферментов у детей и подростков с КЗР

Ферменты	Дети с КЗР (n=28)	Контрольная группа (n=30)
$\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназа, усл. ед.	7,94±1,68*	12,28±2,3
Сукцинатдегидрогеназа, усл. ед.	15,32±1,65	18,77±2,08
Лактатдегидрогеназа, усл. ед.	20,34±0,79*	17,17±2,8

\* p&lt;0,05.

дался регургитацией I–II степеней, тогда как при ПМК в 3 случаях из 4 регургитации не отмечалось. Все выявленные пролапсы клапанов сопровождались аускультативной картиной систолического шума. Сочетание пролапса клапанов с аномальными хордами диагностировано в 4 случаях. У 3 детей выявлены аномалии развития аортального клапана в сочетании с фальш-хордой в полости левого желудочка. В одном случае имелось открытое овальное окно, дополнительная верхняя полая вена. Степень выраженности аномалий развития сердца не сочеталась с наличием или отсутствием стигм дизэмбриогенеза (табл. 1).

При проведении стандартной ЭКГ было выявлено, что у 48,9% больных (у 45 детей) ЭКГ имела нормальный тип без преобладания электрической активности того или иного желудочка. У всех пациентов водителем ритма был синусовый узел. Наиболее частой формой нарушения ритма у детей с низкорослостью было замедление внутрижелудочковой проводимости (14 – 21,8%), тогда как в группе контроля – всего лишь у 2 человек (6,6%). Другие признаки нарушения электрофизиологического состояния миокарда встречались реже: синусовая аритмия – у 3 детей (4,6%), брадикардия – в одном случае (1,5%), замедление проводимости по АВ-соединению – у 2 детей (3%) (причем в одном из них было сочетание с нарушением внутрижелудочковой проводимости), блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса – у 1,5%, у одного пациента диагностирована дисфункция синусового узла в сочетании с желудочковой экстрасистолией.

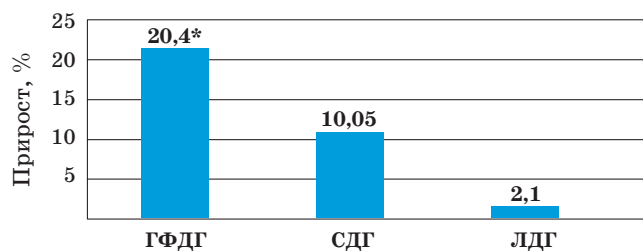
По данным некоторых авторов [3, 4], нарушения ритма и проводимости в 69–71% случаев сочетаются с недифференцированным синдромом дисплазии соединительной ткани. В нашем исследовании по данным ЭХОКГ только у 3 пациентов (20% от числа всех выявленных МАРС) признаки соединительнотканной дисплазии сердца сочетались с нарушениями проводимости.

По результатам ХМ ЭКГ в одном случае зарегистрирована синусовая аритмия. У 2 пациентов отмечалось недостаточное снижение частоты сердечных ритмов (ЧСС) в ночные часы. Циркадный индекс у всех обследуемых соответствовал нормальным значениям [5]. Экстрасистолы выявлены только у 2 пациентов в виде единственной суправентрикулярной экстрасистолы за все время наблюдения. В одном случае диагностирован синдром ранней реполяризации миокарда желудочков.

Таким образом, задержка роста у детей и подростков сопровождалась различными изменениями со стороны ССС в виде соединительнотканной дисплазии сердца и функциональных нарушений.

При оценке цитохимического статуса лимфоцитов периферической крови были выявлены изменения активности ферментов: умеренное снижение активности ГФДГ до 7,94±1,68 усл. ед. (в контроле 12,28±2,3 усл. ед.), СДГ до 15,32±1,65 усл. ед. (в контроле 18,77±2,08 усл. ед.), повышение активности ЛДГ до 20,34±0,79 усл. ед. (в контроле 17,18±2,8 усл. ед.) (табл. 2).

Выявленные изменения указывают на недостаточность биоэнергетической функции митохондрий и отражают функциональную несосто-



**Рисунок.** Динамика активности митохондриальных ферментов у детей с КЗР после курса лечения препаратом Элькар.

\*  $p < 0,05$  при сравнении с показателями до лечения.

тельность органов и систем, в частности, ССС у обследованных детей.

Для коррекции выявленных нарушений был использован лекарственный препарат Элькар, содержащий левокарнитин, – природное вещество, родственное витаминам группы В, участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты подвергаются процессу  $\beta$ -окисления с образованием АТФ и ацетил-КоА [6].

У 28 детей с низкорослостью проводили 4-недельный курс терапии, направленный на нормализацию энергетического обмена и включаю-

щий Элькар в дозе 20 мг/кг/сут (не более 600 мг). Эффективность терапии оценивали через 1 месяц.

У детей с КЗР отмечена положительная динамика активности митохондриальных ферментов. Выявлено повышение средних показателей уровня активности ГФДГ до  $9,56 \pm 1,48$  усл. ед. и СДГ до  $16,86 \pm 2,35$  усл. ед. (см. рисунок). Отсутствие полной нормализации показателей клеточного энергообмена может объясняться недостаточной длительностью терапии. По принятым рекомендациям курс лечения Элькаром должен составлять не менее 6 месяцев.

### Выводы

1. У всех детей и подростков с КЗР выявлены признаки соединительнотканной дисплазии сердца в сочетании с нарушениями электрической активности миокарда, встречающейся с большей частотой, чем в популяции здоровых детей.

2. Выявленные нарушения ССС сопровождались нарушениями функции митохондрий в виде снижения активности глицерофосфатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, повышения активности лактатдегидрогеназы.

3. Метаболическая терапия препаратом Элькар позволила улучшить показатели цитохимического статуса лимфоцитов периферической крови у наблюдаемых больных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Нарциссов Р.П. Применение п-нитротетразолия фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ человека. *Арх. анатомии.* 1969; 5: 55–91.
2. Анищук В.П. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при некоторых формах задержки роста у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Харьков, 1970.
3. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. М.: Медицина, 2005: 76–126.
4. Ключников С.О., Ключникова М.А. Синдром соедини-

тельнотканной дисплазии. Авторские лекции по педиатрии. М.: «МЕДпресс-информ», 2005.

5. Рыбкина Г.В., Соболев А.В. Мониторинг ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. М.: ИД «Медпрактика-М», 2005.

6. Сухоруков В.С. Лечение и профилактика энергодефицитных состояний с применением препарата Элькар: Пособие для врачей. М.: ФГУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава, 2007: 5–6.

## РЕФЕРАТЫ

### ТЯЖЕЛАЯ ВРОЖДЕННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ У 2 СИБСОВ, РОДИВШИХСЯ ОТ РОДСТВЕННОГО БРАКА

Тяжелая врожденная нейтропения (ТВН) – редкое первичное иммунодефицитное заболевание, проявляющееся постоянной нейтропенией и ранними тяжелыми бактериальными инфекциями. Мы описываем 2 сибсов с ТВН, родившихся от родственного брака. Оба сибса – носители мутации *HAX1*. У обоих детей отмечались язвенный стоматит, кандидоз, инфекции дыхательных путей и диарея. Биопсия костного мозга, выполненная для установления причины постоянной нейтропении, показала остановку созревания миелоцитов, что подтвердило диагноз ТВН. Были назначены антибиотики и гранулоцитарный колониес-

тимулирующий фактор. Молекулярное исследование выявило у обоих сибсов гомозиготную мутацию *W44X* гена *HAX1*. Необходимо предполагать дефицит *HAX1* у любого ребенка с тяжелыми инфекциями и нейтропенией, особенно если он родился от родственного брака. Ранняя диагностика и адекватное лечение могут предупредить осложнения у этой группы больных.

Mamishi S, Esfahani SA, Parvaneh N, Diestelhorst J, Rezaei N. J. *Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009; 19 (6): 500–503.