

### Результати досліджень та їх обговорення

Для достовірної оцінки патологічних змін на термокристалограмах хворих обстежено контрольну групу, яка складалась із 35 дітей, котрі не мали захворювань органів травлення. На термокристалограмах передньої поверхні черевної стінки здорових дітей реєструються не-контрастні теплові ланки; при цьому відмічається фізіологічна термоасиметрія щодо середньої лінії тіла, що не перевищує 1,0°C (фото 1). Виявлення вогнищ гіпертермії з різницею температур між ними і симетричними ділянками передньої черевної стінки понад 1,0°C свідчить про наявність патологічного процесу.

У хворих на ХК вогнища патологічної гіпертермії, що достовірно перевищують фізіологічну ( $p < 0,001$ ), виявлено в 75±8% випадків; вони локалізувалися за ходом товстої кишки і характеризувалися невеликими розмірами, частіше округлою формою (фото 2). Відмічено тенденцію наростання позитивних результатів у міру

збільшення активності процесу і ступеня його вираженості: при помірно вираженому і вираженому запальному процесі збіг результатів морфологічного і термографічного досліджень складав 100%. Серед хворих з СПК вогнища патологічної гіпертермії фіксувалися лише в 2 випадках; у інших термографічна картина передньої поверхні черевної стінки практично не відрізнялась від даних, отриманих у здорових дітей.

### Висновки

Таким чином, використання рідиннокристалічної термографії дозволяє в 75% випадків виявити наявність запального процесу (ХК), що підтверджується результатами морфологічного дослідження. Це дозволяє рекомендувати використання контактної рідиннокристалічної термографії в якості одного з критеріїв діагностики ХК у дітей та диференціальної діагностики ХК і СПК, особливо на догоспітальному етапі спостереження.

### Список літератури

1. Алиева Э.И., Новикова А.В., Филлин В.А., Мызин А.В. Клинико-эндоскопические и морфологические особенности хронических неязвенных колитов у детей. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2001; 5: 51.
2. Баранов А.А. Научные и организационные приоритеты в детской гастроэнтерологии. Педиатрия 2002; 1: 12-18.
3. Волошина Л.Г. Тепловизионный контроль за эффективностью лечения хронического холецистохолангита у детей. В: Материалы научно-практ. конф. «Хроническое воспаление и заболевания органов пищеварения». Харьков; 1991: 156.
4. Михайленко А.А. Использование тепловидения при герпетических заболеваниях нервной системы. В: Актуальные проблемы современных достижений психоневрологии. Харьков; 1995: 104-106.
5. Яхонтова О.И., Рутайзер Я.М., Босикова Э.П. Термография и хронические заболевания органов пищеварения. В: Материалы научно-практ. конф. «Хроническое воспаления и заболевания органов пищеварения». Харьков; 1991: 36.

## ГИПОКСИЧНА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ: БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ КЛІТИННОГО МЕТАБОЛІЗМУ

А.Г. БАБІНЦЕВА

Буковинська державна медична академія (ректор – проф. В.П. Пішак), м. Чернівці

**Резюме.** Проведено клініко-параклінічне дослідження недоношених дітей в ранньому неонатальному періоді з метою встановлення патогенетических зв'язків формування гіпоксическої енцефалопатії. Аналіз перинатальних факторів показав, що деякі з них (вік матері, повторна вагітність, анемія, ускладнений акушерський анамнез, інфекційні процеси у вагітних) мають безпосереднє негативне вплив на процеси метаболіческої адаптації дітей після народження, сприяючи розвитку гіпоксического ураження головного мозку. В результаті параклінічного дослідження встановлено, що в комплексі механізмів гіпоксическої енцефалопатії у передчасно народжених дітей знаходяться глибокі дисметаболическі зміни, а саме: порушення енергетического забезпечення нейронів в результаті истощення вуглеводного, ліпідного і білкового резервів, дисбаланс кальцієвого гомеостазу і надмірна активація метаболіческі активних ферментів. Дані зміни клітинного метаболізму коррелювали з вираженістю неврологіческої симптоматики і тяжістю гіпоксического ураження центральної нервової системи у недоношених дітей. Встановлені патогенетическі зв'язки гіпоксическої енцефалопатії потребують

своевременного назначения адекватной метаболической коррекции, направленной на поддержание энергетических потребностей и стабилизацию клеточных мембран нейронов. Это позволит уменьшить тяжесть клинических проявлений гипоксической энцефалопатии у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде и улучшить формирование неврологических функций в дальнейшем.

**Ключевые слова:** недоношенный новорожденный ребенок, хроническая внутриутробная гипоксия, гипоксическая энцефалопатия, метаболическая дезадаптация.

**Summary.** The author has carried out a study of the cell metabolism parameters in premature newborn infants who underwent the states of chronic intrauterine hypoxia and asphyxia at birth. It has been established that deep disturbances of energy supply, imbalance of calcium homeostasis and an excessive activation of intracellular enzymes are found in the complex of pathogenetic mechanisms. These changes reliably correlated with negative perinatal factors and a marked character of neurological symptoms in children after birth. The disclosed dysmetabolic disorders require a timely and adequate correction that is directed to support the energy needs of neurons and a stabilization of the cell membranes. This will make it possible to reduce the severity of clinical manifestations of hypoxic encephalopathy in premature infants at an early neonatal period and improve the formation of neurological functions in the future.

**Key words:** premature newborn infant, chronic intrauterine hypoxia, hypoxic encephalopathy, metabolic dysadaptation.

ОДНІЄЮ з важливих проблем, якими займається перинатальна неврологія, є порушення формування та функціонування центральної нервової системи недоношених новонароджених дітей. Численні негативні перинатальні фактори, серед яких провідне місце належить гіпоксії, призводять до пошкодження нейронів та зменшення їх кількості, що вимагає функціональної реабілітації після народження, обсяг якої не завжди є достатнім [6, 11, 16]. Підвищена чутливість головного мозку до вмісту кисню зумовлена високим рівнем нейронального метаболізму, який необхідний для функціонування синапсів, АТФ-азних реакцій нейронального проведення, синтезу специфічних білків, асо- та дендропліну [2, 5, 8]. На розвиток кисневої недостатності центральної нервової системи реагує перебудовою біохімічних процесів, у першу чергу, механізмів енергоутворення, що спрямовано на забезпечення оптимального функціонування нейронів у нових умовах. Виснаження компенсаторних механізмів призводить до глибоких метаболічних змін у нейронах та розвитку функціональної та органічної патології головного мозку [1, 2, 14]. Порушення у формуванні основних функцій центральної нервової системи, яка координує та інтегрує процеси роботи всіх життєвоважливих органів, призводить до розвитку поліорганних уражень та загального дизадаптаційного синдрому у недоношених новонароджених дітей [6, 11].

Важливим завданням на сучасному етапі є вивчення особливостей патогенезу гіпоксичного ураження головного мозку передчасно народжених дітей, що надасть можливість встановити маркери гіпоксичної енцефалопатії та розробити патогенетично обґрунтовані заходи реабілітації.

Метою роботи було вивчення показників клітинного метаболізму у недоношених новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді для встановлення патогенетичних ланок формування гіпоксичної енцефалопатії та діагностики ступеня її тяжкості.

#### Матеріали та методи

Проведено клініко-параклінічне обстеження 81 дитини, яка народилася при терміні гестації

28-36 тижнів. I групу склали 27 (33,3%) дітей з відносно задовільним періодом адаптації, II групу – 26 (32,1%) дітей з порушеннями адаптаційних процесів середнього ступеня тяжкості, III групу – відповідно 28 (34,6%) дітей з клінічними проявами важкого перебігу раннього неонатального періоду. До контрольної групи увійшли 20 здорових доношених новонароджених дітей.

Параклінічне обстеження включало вивчення показників біохімічного спектру сироватки крові (рівнів загального білка, альбуміну, глюкози, сечовини, сечової кислоти, холестерину, тригліцеридів, загального білірубіну та його фракцій, йонів кальцію та заліза; активності аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази). Дослідження проводили на базі Обласного медичного діагностичного центру із використанням біохімічного аналізатора «Ultra» фірми Копе (Фінляндія); реактиви фірми.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми «Statgraph» із використанням загальноприйнятих методів дослідження.

#### Результати досліджень та їх обговорення

При проведенні аналізу перинатальних факторів виявлено збільшення частоти провідних патологій у вагітних жінок, які зумовили розвиток хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода та спричиняли поглиблення тяжкості дизадаптаційного синдрому у дітей після народження. Так, анемію вагітних II-III ступеня було діагностовано у 14,8% жінок I групи, у 19,2% – II групи та у 28,6% – III групи. Обтяжений акушерський анамнез спостерігався відповідно за групами у 25,9, 26,9 та 35,7% вагітних. Запальні процеси уrogenітальної сфери відмічено у 33,3, 57,9 та 78,9% жінок. При народженні тяжкості гіпоксичного ураження організму новонароджених також відмічалось збільшення випадків меконіальних навколоплодових вод (відповідно в I групі – 3,7%, у II групі – 11,5%, у III групі – 14,3%).

Середня оцінка загальної адаптації на 1-ій хвилині за шкалою Апгар у дітей I групи скла-

дала 6-7 балів, II групи – від 4 до 7 балів, III групи – відповідно від 1 до 7 балів. При цьому, у I групі дослідження 6 дітей народилися у стані помірної асфіксії, у II групі – 15 дітей у помірній асфіксії, у III групі – відповідно 12 дітей у помірній та 4 – у тяжкій асфіксії.

Гіпоксичне ураження центральної нервової системи у дітей основних груп проявлялося у вигляді синдрому пригнічення (відповідно у I групі – в 74,1% випадків, у II групі – в 57,7%, у III групі – в 57,1%), синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості (відповідно в 25,9, 38,5 та 21,4% випадків). В III групі в 10,7% випадків спостерігався судомний синдром, 10,7% дітей мали прояви вегето-вісцеральних дисфункцій, а 57,2% дітей знаходилися в коматозному стані. Наростання тяжкості

неврологічного статусу недоношених новонароджених дітей супроводжувалося збільшенням відсотків випадків синдрому дихальних розладів (відповідно у I групі – в 37% випадків, у II групі – в 57,7%, у III групі – в 78,6%). Прояви кон'югаційної жовтяниці відмічалися у дітей I групи в 66,7% випадків, II групи – в 76,9%, III групи – в 85,7%.

Результати дослідження показників біохімічного спектру сироватки крові недоношених дітей, які перенесли умови гіпоксії, показали виражені порушення клітинного енергозабезпечення на фоні надмірної активації ферментів та дисбалансу кальцієвого гомеостазу, поглиблення яких корелювало з наростанням тяжкості гіпоксичного ураження центральної нервової системи. Отримані дані наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники біохімічного спектру сироватки крові дітей груп порівняння у ранньому неонатальному періоді, М±m

Показники	Контроль (n=21)	I група (n=20)	II група (n=20)	III група (n=22)	p <sub>г</sub>
Загальний білок, г/л	58,4±1,32	49,9±1,96*	45,0±1,49*	47,1±1,19*	p <sub>I-III</sub> >0,05 p <sub>I-II</sub> >0,05 p <sub>I-III</sub> >0,05
Альбуміни, г/л	33,0±1,23	25,2±1,19*	22,9±1,03*	23,2±1,18*	p <sub>I-III</sub> >0,05 p <sub>I-II</sub> >0,05 p <sub>I-III</sub> >0,05
Білірубін загальний пуловинний, мкмоль/л	33,9±2,16	32,8±2,24	32,9±1,67	47,9±3,83*	p <sub>I-III</sub> <0,05 p <sub>I-II</sub> <0,05
Білірубін загальний на 3-тю добу, мкмоль/л		123,8±9,44	155,6±9,27	131,2±8,91	p <sub>I-III</sub> <0,05 p <sub>I-II</sub> <0,05
Аланінамінотрансфераза (АЛАТ), Од/л	16,3±1,89	11,7±1,25	16,4±1,9	28,4±2,74*	p <sub>I-III</sub> <0,05 p <sub>I-II</sub> <0,05
Аспаратамінотрансфераза (АСАТ), Од/л	30,1±1,89	37,8±1,5*	44,3±3,08*	75,5±6,27*	p <sub>I-III</sub> <0,05 p <sub>I-II</sub> <0,05
Глюкоза, ммоль/л	3,8±0,27	2,2±0,22*	2,6±0,24*	2,9±0,21*	p <sub>I-III</sub> <0,05 p <sub>I-II</sub> <0,05
Сечовина, ммоль/л	3,2±0,16	5,7±0,57*	5,4±0,49*	11,3±0,82*	p <sub>I-III</sub> <0,05 p <sub>I-II</sub> <0,05
Лужна фосфатаза, Од/л	277,0±17,74	329,3±19,21	363,1±26,72*	346,6±19,89*	
Гамма-глутаміл-трансфераза (ГГТ), Од/л	90,8±8,71	117,9±8,07*	71,7±6,77	84,0±8,43	p <sub>I-III</sub> <0,05 p <sub>I-II</sub> <0,05
Холестерин, ммоль/л	1,73±0,09	2,01±0,15	2,1±0,14*	3,5±0,37*	p <sub>I-III</sub> <0,05 p <sub>I-II</sub> <0,05
Тригліцериди, ммоль/л	0,36±0,03	0,6±0,05*	0,6±0,06*	0,5±0,05*	p <sub>I-III</sub> <0,05 p <sub>I-II</sub> <0,05
Сечова кислота, мкмоль/л	292,1±25,1	414,3±35,36*	515,7±51,97*	570,5±53,11*	p <sub>I-III</sub> <0,05
Лактатдегідрогеназа (ЛДГ), Од/л	579,2±26,47	732,4±24,27*	852,3±38,28*	1185,1±91,6*	p <sub>I-III</sub> <0,05 p <sub>I-II</sub> <0,05 p <sub>I-III</sub> <0,05
Кальцій	2,3±0,05	2,03±0,05*	1,94±0,06*	1,6±0,07*	p <sub>I-III</sub> <0,05 p <sub>I-II</sub> <0,05 p <sub>I-III</sub> <0,05
Залізо	31,3±3,29	37,5±2,1	30,2±2,96	28,8±2,9	p <sub>I-III</sub> <0,05 p <sub>I-II</sub> <0,05

Примітка: \* – p<0,05 достовірна різниця порівняно з контрольними показниками

Універсальним патогенетичним механізмом гіпоксії є зниження транспорту кисню до тканин на рівні, який є недостатнім для підтримання функцій клітин, що зумовлює перехід організму на нові шляхи продукції енергії, які не пов'язані з киснем [1, 2, 5, 9, 14]. Основним енергетичним джерелом для головного мозку є глюкоза, метаболізм якої за умов кисневої не-

достатності здійснюється шляхом анаеробного гліколізу [1, 7, 9, 14]. Це призводить до зниження рівня глюкози у сироватці крові недоношених дітей з клінічними проявами гіпоксичного ураження центральної нервової системи різного ступеня. Інтенсивне використання глюкози за умов гіпоксії вимагає активізації процесів глікогенолізу, які у недоношених ді-

тей є недостатніми, що пов'язано зі зниженим рівнем глікогену, накопичення якого відбувається в останні місяці антенатального розвитку [9, 13, 14]. Достовірне збільшення рівня глюкози у сироватці крові при наростанні тяжкості гіпоксичного ураження може бути пов'язано з порушеннями процесів утилізації глюкози в результаті зниження активності аденілатциклази  $\beta$ -клітин острівців Лянгерганса підшлункової залози у недоношених дітей, що корелює з гестаційним віком. За умов вираженої кисневої недостатності у недоношених дітей може розвиватися відносна недостатність кори надниркових залоз, що також призводить до підвищення рівня глюкози у крові. Крім того, відносна гіперглікемія у дітей III групи може бути пов'язана з впливом високо концентрованих розчинів глюкози вагітним жінкам з метою корекції внутрішньоутробної гіпоксії плода [4, 13].

Зниження енергетичного потенціалу нервової тканини при гіпоксичному ураженні призводить до надлишкового утворення лактату та активації вільних форм лактатдегідрогенази з переважним впливом на анаеробний катаболізм вуглеводів [1, 7, 9, 12]. На початкових стадіях гіпоксичного впливу активація даного ферменту носить компенсаторний характер, що пов'язано з підтримкою гліколітичного шляху утворення АТФ та активацією глюконеогенезу з лактату та пірувату, як джерел для відновлення резервів глюкози. Глибокі порушення метаболізму за умов гіпоксії супроводжуються надмірним накопиченням лактатдегідрогенази, що призводить до розвитку метаболічного ацидозу та автоінгібування гліколізу [2, 5, 14]. Помірно виражені гіпоксичні умови викликають активацію системи транспорту глюкози за рахунок її дефосфорилування лужною фосфатазою, про що може свідчити достовірне підвищення активності даного ферменту в сироватці недоношених дітей з проявами гіпоксичної енцефалопатії порівняно з доношеними новонародженими [14]. Відсутність активації лужної фосфатази при поглибленні гіпоксичного ураження у передчасно народжених дітей на фоні достовірного підвищення рівня глюкози у сироватці крові може вказувати на порушення процесів її транспорту до тканин, що, відповідно, призводить до недостатності вуглеводного джерела енергії у клітинах головного мозку.

Виснаження запасів вуглеводів у відповідь на гіпоксію, як стресорну ситуацію, викликає компенсаторну стимуляцію процесів ліполізу, ефективність яких залежить від достатнього внутрішньоклітинного резерву жирних кислот [1, 2, 9, 13]. Важливим субстратом для синтезу триацилгліцеролів є гліцерол-6-фосфат, який утворюється у процесі глікогенолізу та глюконеогенезу, активація яких відбувається на початкових стадіях гіпоксичного синдрому. Достовірне зниження рівня тригліцеридів у сироватці крові дітей III групи може бути пов'язано з ви-

снаженням ліпідного джерела енергії при глибоких гіпоксичних ураженнях організму в результаті недостатнього їх резерву, який формується в останні тижні вагітності [4, 13]. Для головного мозку активація процесів ліполізу не має суттєвого значення, оскільки жирні кислоти з довгим вуглецевим ланцюгом не проникають через гематоенцефалічний бар'єр, тому не можуть бути джерелом енергії для його метаболічних процесів. Але посилення утилізації ліпідів призводить до накопичення проміжних кислих метаболітів та кетонових тіл, які викликають токсичну дію на нервові центри [1, 2, 9, 12]. Це підтверджують встановлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем тригліцеридів у сироватці дітей I групи та гіпотонічною позою ( $kk=0,57, p<0,01$ ), пригніченням міміки обличчя ( $kk=0,49, p<0,05$ ). За умов гіпоксії відбувається більш інтенсивний процес деградації білкових молекул, зниження швидкості білкового синтезу з формуванням негативного азотистого балансу [2, 3, 5, 15]. Стимуляція катехоламінового синтезу у відповідь на гіпоксію, як стресорну ситуацію, призводить до підвищення вироблення глюкостероїдів, які посилюють нирковий амоніогенез, активують глютамінсинтазу та стимулюють АТФ-залежний протеоліз. Надмірне споживання нирками глютаміну порушує ресинтез інших амінокислот, пул яких може підтримуватися тільки в результаті протеолізу білків, що на початкових стадіях гіпоксії є процесом адаптації, а надалі призводить до глибоких порушень білкового обміну. Надмірний катаболізм білків зумовлює утворення великої кількості середніх молекул, які токсично впливають на центральну нервову систему [1, 9]. Киснева недостатність негативно впливає на тканинний метаболізм, пригнічуючи екскреторну функцію нирок, що сприяє затримці продуктів азотистого обміну в організмі. У недоношених дітей за умов гіпоксії спостерігалось достовірне збільшення рівня сечовини, одного з кінцевих продуктів утилізації аміаку, підвищення рівня якого може бути зумовлено утворенням надмірної кількості збудливої амінокислоти – глютаму [15]. Активізація процесів деградації білка при гіпоксії призводить до стимуляції катаболізму аденінових нуклеотидів, кінцевим продуктом якого є сечова кислота. Виснаження резерву аденінових нуклеотидів призводить до пригнічення енергоутворюючих процесів у клітинах, у тому числі нейронах, що зумовлює пригнічення їх функцій [5]. Це підтверджує виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти у сироватці крові та пригніченням фізіологічних рефлексів у дітей I групи ( $kk=0,44, p<0,05$ ).

У недоношених дітей, які перенесли гіпоксичні умови, спостерігалось зниження рівня сироваткового альбуміну, який є специфічним переносником білірубіну, що зумовило порушення білірубінового обміну при поглибленні

гіпоксичного ураження організму. Збільшення рівня загального білірубину за рахунок непрямої фракції призводить до зниження синтезу АТФ, гальмування транспорту електронів у дихальному ланцюзі, порушення взаємовідношень між диханням та окисним фосфорилуванням. Непрямий білірубін є ліпофільною сполукою, тому легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, з'єднується з мембранними ліпопротеїдами, руйнуючи лізосоми, мітохондрії та клітинні мембрани нейронів, викликаючи тяжкі ураження центральної нервової системи [10, 15]. Негативний вплив порушень білірубінового обміну на вираженість неврологічної симптоматики вказують на виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем загального білірубину та очною симптоматикою ( $kk=0,53$ ,  $p<0,02$ ), паретичністю кінцівок ( $kk=0,47$ ,  $p<0,05$ ) у дітей I групи дослідження. При розвитку гіпоксичної енцефалопатії середнього ступеня тяжкості встановлено прямі кореляційні зв'язки між рівнем загального білірубину та послабленням крику ( $kk=0,56$ ,  $p<0,05$ ), зниженням м'язового тону ( $kk=0,56$ ,  $p<0,05$ ). Крім того, у дітей II групи виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем прямого білірубину та екстраневральним проявом дизадаптаційного синдрому – ступенем дихальної недостатності ( $kk=0,45$ ,  $p<0,05$ ).

За умов виснаження запасів вуглеводів при гіпоксії відбувається активізація процесів глікоконезу за рахунок вільних амінокислот, що вимагає активації трансаміназних (аспартата аланінамінотрансамінази) та мембранотранспортних (гамма-глутамілтрансфераза) шляхів білкового обміну [7, 12]. Підвищення активності аспаратамінотрансамінази у недоношених дітей з клінічними проявами гіпоксичного ураження головного мозку пов'язано з інтенсивним використанням глутамату у реакціях ліпогенезу, що при незначних гіпоксичних впливах є адаптаційним процесом, оскільки посилює резерв жирних кислот та знешкоджує збуджуючу амінокислоту – глутамат. При посиленні тяжкості гіпоксичного ураження надмірне підвищення активності даного ферменту може бути проявом синдрому цитолізу, у тому числі нейронів, який зумовлює виражені порушення функціонування центральної нервової системи. Це підтверджує виявлений прямий кореляційний зв'язок між активністю аспаратамінотрансамінази та пригніченням фізіологічних рефлексів у недоношених дітей з гіпоксичним ураженням організму тяжкого ступеня ( $kk=0,46$ ,  $p<0,05$ ). Відносно сталі показники активності аланінамінотрансамінази у дітей I та II груп дослідження можуть вказувати на її компенсаторну участь у аланінглюкозному шляху при помірно виражених проявах гіпоксії, у результаті якого утворюється піруват (бере участь у глікоконезі) та глутамат (використовується у ліпогенезі). Надмірна активація даного ферменту при глибоко-

му гіпоксичному ураженні організму також вказує на виражені цитолітичні зміни клітин. Достовірне підвищення активності гамма-глутамілтрансферази у недоношених дітей з відносно задовільним періодом адаптації може бути пов'язано з компенсаторною активацією мембранних механізмів транспорту амінокислот. Зниження активності даного ферменту при поглибленні гіпоксичного ураження головного мозку може призвести до порушення транспорту амінокислот та пептидів, процесів метаболізму біогенних амінів та функціонування системи глутатіон-глутатіонзалежні ферменти [7, 12].

Значна частина енергії, що використовується клітинами головного мозку, витрачається на транспорт йонів через плазматичну мембрану. За умов гіпоксії на фоні зменшення вмісту АТФ у нейронах відбувається пригнічення функцій йонних насосів, що призводить до внутрішньоклітинного накопичення йонів кальцію, які викликають «токсичні каскади» з активацією протеаз, ендонуклеаз, фосфоліпаз та призводять до некротичної дегенерації клітин [3, 9]. Достовірне зниження концентрації вільних йонів кальцію у сироватці крові недоношених дітей за умов наростання гіпоксичного впливу може вказувати на їх «втечу» у середину клітини з розвитком кальцій-залежних патологічних механізмів, які зумовлюють поглиблення гіпоксичних змін головного мозку.

Формування патологічних процесів організму, у тому числі гіпоксичної енцефалопатії, залежить від трансформації метаболізму у нових умовах, що визначається характером корелятивних зв'язків між метаболічно активними ферментами [7, 12]. Так, у групі доношених здорових новонароджених відмічалися достовірні прямі кореляційні зв'язки між активностями аланінамінотрансамінази та аспаратамінотрансамінази ( $kk=0,67$ ,  $p<0,02$ ), аланінамінотрансамінази та лужної фосфатази ( $kk=0,67$ ,  $p<0,01$ ), аспаратамінотрансамінази та лактатдегідрогенази ( $kk=0,65$ ,  $p<0,02$ ). Це вказує на тісні взаємовідношення між різними видами обміну речовин у нормі у новонароджених дітей, що зумовлює фізіологічну адаптацію організму до нових умов зовнішнього середовища. У недоношених дітей I групи спостерігалось збереження достовірного прямого зв'язку між активностями аланінамінотрансамінази та аспаратамінотрансамінази ( $kk=0,69$ ,  $p<0,001$ ) та формування достовірного прямого кореляційного зв'язку між активностями аспаратамінотрансамінази та лужної фосфатази ( $kk=0,61$ ,  $p<0,01$ ), що може вказувати на компенсаторну активацію процесів ліполізу, глікоконезу та системи транспорту глюкози при помірно виражених гіпоксичних умовах з формуванням відносно задовільної постнатальної адаптації. Наростанню тяжкості гіпоксичного ураження головного мозку у дітей II та III груп сприяла втрата взаєморегулюючих відно-

шень між основними ферментами клітинного метаболізму, на що може вказувати зникнення даних кореляційних зв'язків між ними на фоні збільшення їх абсолютних показників. Формування негативних кореляційних зв'язків між активностями гамма-глутамілтрансферази та аспартатаміногрансамінази ( $kk=-0,48$ ,  $p<0,05$ ), гамма-глутамілтрансферази та лужної фосфатази ( $kk=-0,51$ ,  $p<0,02$ ) у дітей III групи може вказувати на виснаження активності системи глутатіон-глутатіонзалежних ферментів при глибоких гіпоксичних впливах у недоношених дітей на фоні вираженого цитолітичного синдрому, що сприяє тяжким порушенням функціонування не тільки головного мозку, а й цілого організму.

У ході роботи вивчався характер кореляційних зв'язків між біохімічними показниками сироватки крові недоношених дітей та негативними антенатальними факторами. Особливо несприятливий вплив останніх виявлено на показники білкового обміну, про що свідчили негативні кореляційні зв'язки між рівнем альбуміну та віком матері ( $kk=-0,47$ ,  $p<0,05$ ), порядком вагітності ( $kk=-0,50$ ,  $p<0,05$ ) та обтяженим акушерським анамнезом ( $kk=-0,47$ ,  $p<0,05$ ). Встановлено негативні кореляційні зв'язки між рівнем загального білка та анемією вагітних ( $kk=-0,53$ ,  $p<0,05$ ), хронічною фетоплацентарною недостатністю ( $kk=-0,49$ ,  $p<0,05$ ), обтяженим акушерським анамнезом ( $kk=-0,43$ ,  $p<0,05$ ) та запальними захворюваннями сечостатевої системи вагітних ( $kk=-0,45$ ,  $p<0,05$ ). Порядок пологів, який пов'язаний зі старшим віком матерів, обтяженим акушерським анамнезом та частотою інфекційних ускладнень, негативно впливав і на рівень глюкози у новонароджених ( $kk=-0,53$ ,  $p<0,05$ ). Про значний вплив інфекційних процесів у вагітних на порушення метаболічної адаптації у дітей вказували прямі достовірні кореляційні зв'язки між комплексом TORCH-інфекцій та рівнем прямого білірубину ( $kk=0,50$ ,  $p<0,05$ ), активністю лактатдегідрогенази ( $kk=0,65$ ,  $p<0,05$ ). Виявлено позитивні кореляційні зв'язки між запальними захворюваннями урогенітальної сфери вагітних та рівнем сечової кислоти ( $kk=0,51$ ,  $p<0,05$ ), сечовини ( $kk=0,55$ ,  $p<0,05$ ). Позитивні кореляційні

зв'язки встановлено між рівнем сечової кислоти та частотою гострих респіраторних вірусних інфекцій ( $kk=0,51$ ,  $p<0,05$ ), загрозою переривання даної вагітності ( $kk=0,42$ ,  $p<0,05$ ). Виявлені закономірності свідчать, що комплекс негативних факторів перебігу антенатального періоду (анемія вагітних, обтяжений акушерський анамнез, старший вік матері, повторні пологи та інфекційні процеси) створює гіпоксичні умови для розвитку плода й сприяє порушенням метаболічної адаптації передчасно народжених дітей.

Таким чином, у недоношених новонароджених дітей відмічається недостатність процесів енергозабезпечення нервових клітин у результаті виснаження вуглеводного, білкового та ліпідного резервів, яка супроводжується порушеннями кальцієвого гомеостазу та надмірною активацією клітинних ферментів, що сприяє розвитку гіпоксичного ураження центральної нервової системи різного ступеня тяжкості.

### Висновки

1. Суттєвий вплив на порушення обмінних процесів та формування гіпоксичної енцефалопатії у передчасно народжених дітей справляють негативні перинатальні фактори.

2. В основі формування гіпоксичної енцефалопатії у недоношених новонароджених дітей знаходяться дисметаболичні порушення, які полягають у виснаженні енергетичних резервів нейронів, дисбалансі кальцієвого гомеостазу та втраті взаєморегулюючих відношень між метаболічно активними ферментами.

3. Поглиблення метаболічних порушень у недоношених дітей асоціюються з вираженістю неврологічної симптоматики та зумовлюють наростання тяжкості гіпоксичної енцефалопатії.

4. Виявлені зміни клітинного метаболізму у недоношених дітей вимагають своєчасної профілактики, діагностики та адекватної корекції.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на вивчення наступних ланок патогенезу гіпоксичного ураження центральної нервової системи у недоношених новонароджених дітей за участю антиоксидантної та імунної систем, що надасть змогу розробити патогенетично зумовлену корекцію даної патології.

### Список літератури

1. Лебкова Н.П. Современные представления о внутриклеточных механизмах обеспечения энергетического гомеостаза в норме и патологии. Вестн. РАМН 2000; 9: 16–22.
2. Лукьянова Л.Л. Современные проблемы гипоксии. Вестн. РАМН 2000; 9: 3–12.
3. Магура І.С. Мозкова ішемія-гіпоксія та біофізичні механізми нейродегенеративних і нейропротекторних впливів. Фізіологічний журнал 2003; 49 (2): 7–12.
4. Мецишен І.Ф., Ярмій І.М. Особливості обміну речовин у дітей: навчальний посібник. Чернівці; 2003.
5. Новиков В.С., Шанин В.Ю. Гипоксия: адаптация, патогенез, клиника. СПб.: ЭЛБИ; 2000.
6. Павлова Н.Г., Константинова Н.Н. Неврология плода – возможности и перспективы исследования. Журнал акушерства и женских болезней 2003; 2: 86–94.
7. Рослий І.М., Абрамов С.В. Гипотеза: адаптивное значение ферментемии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2003; 4: 5–9.
8. Румянцева С.А. Концепции патогенеза и терапии постгипоксической энцефалопатии. Доктор 2003; 3: 27–29.

9. Савченко Л.В. Биохимические основы патогенеза гипоксического синдрома (обзор литературы). Український біохімічний альманах 1998; 1: 90–97.
10. Ткаченко А.В. Билирубиновая энцефалопатия новорожденных при перинатальной гипоксии. Журнал неврологии и психиатрии 1996; 2: 94–95.
11. Cornette L., Levene M.I. Post-resuscitative management of the asphyxiated term and preterm infant. Semin Neonatol. 2001; 6 (3): 271–82.
12. Gastura V.V., Leonidov N.V. Substrates and enzymes of energy metabolism as inotropic agents. J. Mol. Cell. Cardiol. 1998; 5 (30): A173.
13. Principles of perinatal-neonatal metabolism. Richard M. Cowett (eds.). 1991: 774.
14. Vogt A., Podzuweit T., Ando H. Lacking adenosine causes ischemic preconditioning's refractoriness. J. Mol. Cell. Cardiol. 1996; 5 (2): A72.
15. Bailey J.L. Metabolic acidosis and protein catabolism: mechanisms and clinical implications. Miner. Electrolyte Metab. 1998; 24 (1): 13–19.
16. Haas G., Asprion B., Leidig E. Obstetrical and neonatal risk factors in very low birth weight infants related to their neurological development. Eur. J. Pediatr. 2002; 145 (5): 341–346.