

УДК 618-053.34-056.5:616.152

О. С. ГодованецьБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ПЕРИНАТАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ:
БІОХІМІЧНИЙ СПЕКТР КРОВІ У ДІТЕЙ,
НАРОДЖЕНИХ «МАЛИМИ ДО ТЕРМІНУ
ГЕСТАЦІЇ»**

Ключові слова: ЗВУР, діти,
народжені «малими до гестаційно-
го віку», біохімічні показники крові.

Резюме. У статті представлені результати комплексного обстеження біохімічного спектру сироватки крові в дітей, народжених «малими до гестаційного віку», на фоні перинатальної патології. Виявлені вірогідні відмінності показників із урахуванням тяжкості перебігу захворювань. Зроблено висновок про доцільність використання біохімічних показників крові для проведення поглибленої діагностики дисметаболических порушень у новонароджених при патологічних станах у ранньому неонатальному періоді.

Вступ

За останні роки перинатологія стала одним з пріоритетних напрямків світової та вітчизняної медичної науки. При незаперечності досягнень сучасних перинатальних напрямків, неонатологи і педіатри стикаються з низкою проблем, пов'язаних з підвищеною захворюваністю дітей, причинами чого є антенатальне неблагополуччя [3, 8, 11, 6, 18].

Внаслідок реалізації несприятливих факторів ризику під час вагітності, головною причиною серед яких є плацентарна недостатність, на фоні гіпоксії у плода виникають поєднані гемодинамічні та дисметаболическі порушення з клінічними проявами затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР). Наслідками антенатального неблагополуччя є порушення адаптації новонароджених з розвитком тяжкої перинатальної патології в ранньому неонатальному періоді. Діти, народжені «малими до гестаційного віку», мають підвищений ризик розвитку функціональної та органічної патології, формування імунодефіцитних станів, відставання у психофізичному розвитку [13]. Вивчення особливостей метаболічної адаптації у дітей, народжених з ознаками морфофункціональної незрілості, є актуальним та перспективним напрямком наукових досліджень, спрямованим на удосконалення лікувально-діагностичного комплексу при перинатальній патології.

Мета дослідження

Вивчити особливості біохімічного спектру крові у дітей, народжених «малими до гестацій-

ного віку», при перинатальній патології для удосконалення комплексу діагностичних заходів у ранньому неонатальному періоді.

Матеріал і методи

Для виконання досліджень з урахуванням ступеня зрілості новонароджених та особливостей ранньої неонатальної адаптації було сформовано три групи спостереження. I групу склали діти, народжені «малими до терміну гестації», у яких впродовж раннього неонатального періоду були відмічені порушення адаптації середнього ступеня тяжкості (53 ос.); II групу склали новонароджені, у яких діагностовані тяжкі форми перинатальної патології (48 ос.). Групу порівняння склали здорові новонароджені діти за умов фізіологічного перебігу раннього неонатального періоду (55 ос.). Клініко-параклінічні показники цієї групи були використані як контрольні при порівнянні даних додаткових методів обстеження новонароджених основних груп спостереження. Оцінка відповідності ознак ступеня морфо-функціональної зрілості дітей гестаційному віку при народженні здійснювалася за шкалою Баллард і таблицями перцентилів [14]. Перелік захворювань раннього неонатального періоду включав клінічні діагнози згідно МКХ X перегляду. Перебіг ранньої неонатальної адаптації у новонароджених груп спостереження вивчався у кореляції з даними перебігу вагітності та пологів у матері, а також їх соматичного анамнезу. Для узгальнення вище вказаних даних, відповідно групам спостереження, проведений аналіз об-

мінних карт вагітних (Ф№113/о), історій пологів (Ф№096/о) та карт розвитку новонароджених (Ф№097/о).

Для оцінки загального стану новонароджених, тяжкості перебігу перинатальної патології використовувалися загальноприйняті методи клінічного обстеження, у тому числі оцінено характер адаптації при народженні на 1-5-й хвилини життя за шкалою Апгар. Враховуючи неоднорідність патології, що вивчалася, для уникнення непослідовності у трактуванні отриманих результатів і додаткових статистичних похибок був використаний загальний методологічний підхід, який передбачав розподіл дітей в групах за ступенем тяжкості загального стану, який визначався за клінічними ознаками та частково, з використанням стандартизованої оцінки шкали гострої фізіології новонароджених [19] та бальної оцінки ступеня тяжкості новонароджених [9].

Комплекс додаткових методів дослідження відповідає існуючим рекомендаціям [7] та діючому Наказу МОЗ України № 620 від 29.12.2003р. «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатальної допомоги в Україні» щодо комплексу обстеження новонароджених з перинатальною патологією. Під час виконання дослідження використовувалися мікрометодики, які дозволяли проводити аналіз при невеликих об'ємах крові. Дослідження проводилися на базі відділення неонатального догляду та лікування міського пологового будинку з урахуванням основних принципів біоетики. Комплекс лабораторних досліджень виконано із залученням можливості біохімічної лабораторії Обласного медичного діагностичного центру. Біохімічні дослідження виконувалися з використанням аналізатору «ULTRA» фірми «Копе» (Фінляндія, реактиви фірми), біохімічного аналізатору «ACCENT» фірми «Согмау» (Польща, реактиви фірми) та апарату «PARAGON» фірми «Векман» (Австрія, реактиви фірми) на базі біохімічної лабораторії Обласного медичного діагностичного центру.

Статистична обробка отриманих результатів проведена на персональному комп'ютері з використанням статистичної програми «STATGRAPHICS», версія 5.0. Використані статистичні модулі «Основи статистики» та «Кореляційний аналіз», вірогідна відмінність статистичних показників між абсолютними величинами визначалася за допомогою критерія «t» Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Тяжкість стану новонароджених I групи спостереження була зумовлена переважно неонатальною енцефалопатією – 51 дитина (94,4%) з клі-

нічними проявами синдрому кволості та синдромом вегето-вісцеральних дисфункцій. У 2 дітей була діагностована асфіксія помірного ступеня (3,7%) та у 1 дитини – гемолітична хвороба новонародженого за системою АВО, жовтянична форма (1,9%). Перинатальна патологія у дітей II групи включала в 16 випадках антенатальне ураження плоду (34,0%), при цьому у 8 дітей були діагностовані множинні вади розвитку (17,0%); у 9 випадках була представлена асфіксією новонародженого (19,2%); 16 дітей мали ознаки неонатальної енцефалопатії тяжкого ступеня (34,0%) та 5 дітей – клінічні прояви СДР на фоні вродженої пневмонії (10,6%).

Отримані дані досліджень біохімічного спектру крові у новонароджених показали суттєві відмінності з урахуванням тяжкості загального стану в ранньому неонатальному періоді. Результати показали вірогідне зниження рівня загального білка та альбуміну. Так, якщо у здорових новонароджених рівень загального білка становив $58,4 \pm 6,18$ г/л, у дітей I та II груп - $49,9 \pm 5,00$ та $46,6 \pm 4,82$ г/л, $p < 0,05$. Вміст альбумінів дорівнював відповідно $35,5 \pm 3,54$, $25,0 \pm 2,52$ та $24,4 \pm 2,42$ г/л, також при вірогідній відмінності середніх показників порівняно з контрольними показниками ($p < 0,05$). За даними літератури, зміни білкового обміну у новонароджених можуть бути спричинені як функціональною недостатністю печінки зі зниженням білковосинтезуючої функції, так і з підвищеним рівнем споживання білка в організмі. Порушення синтезу білків зумовлює гіпопротеїнемічний синдром та є одним з причин розвитку геморагічного синдрому. Гіпопротеїнемічний синдром виникає внаслідок зменшення концентрації альбумінів у плазмі крові, що призводить до зниження онкотичного тиску плазми, спричиняючи набряки. Геморагічний синдром є наслідком порушень синтезу білків – факторів згортання крові (фібриногену, протромбіну, проконвертину та проакцелерину) [1].

Важливим діагностичним тестом, який характеризує сечовино-утворюючу функцію печінки, видільну функцію нирок, стан білкового обміну як основного джерела азоту амінокислот і продуктів їх розпаду для біосинтезу сечовини, є концентрація сечовини у плазмі крові. За даними проведених досліджень, рівень сечовини в плазмі крові новонароджених відрізнявся від контрольних показників і мав тенденцію до збільшення відповідно зростанню тяжкості стану. А саме, якщо у здорових дітей він становив $3,8 \pm 0,39$ ммоль/л, у дітей I групи - $4,3 \pm 0,45$ ммоль/л, то у дітей II групи він зростав до $5,6 \pm 0,54$ ммоль/л, $p < 0,05$.

Продуктом обміну пуринових основ, які входять до складу нуклеотидів РНК, ДНК та складних білків – нуклеопротейнів, є сечова кислота. Її рівень у плазмі новонароджених дітей мав також вірогідні відмінності залежно від тяжкості загального стану в ранньому неонатальному періоді. При цьому, тяжка перинатальна патологія супроводжувалася зростанням показника порівняно з групою контролю майже у 2 рази – відповідно у I групі - $287,4 \pm 28,6$ мкмоль/л, у II групі - $408,0 \pm 40,90$ мкмоль/л, у III (контрольній) групі - $229,9 \pm 22,9$ мкмоль/л.

Рівень тригліцеридів у сироватці крові новонароджених I та II груп спостереження був значно вищим, ніж у здорових новонароджених дітей. Так, якщо контрольні показники у середньому становили $0,4 \pm 0,06$ ммоль/л, середній та тяжкий стан у дітей відповідав рівню тригліцеридів $0,9 \pm 0,05$ та $0,9 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,05$. Мабуть, це свідчить про те, що зростання тяжкості стану при перинатальній патології супроводжується значними розладами ліпідного обміну. Однією з причин надлишкового утворення тригліцеридів з жирних кислот є порушення процесів їх окиснення у гепатоцитах внаслідок гіпоксії та дефіциту коферментів. Недостатність виведення тригліцеридів з печінки в кров у складі ліпопротеїнів плазми крові може бути пов'язано з порушенням синтезу основних компонентів ліпопротеїдних частинок (білкової частинки – апопротеїну, фосфоліпідів), порушенням формування міцел ліпопротеїнів та розладами секреції ліпопротеїнів. Початковим етапом розвитку як гіперліпідемії, так і жирової дистрофії клітин печінки слугує підвищений синтез гліцерол-3-фосфату і як наслідок, - підсилення естерифікації жирних кислот та синтезу тригліцеридів. Поряд з тим, зростання концентрації НАДН супроводжується зниженням швидкості б-окиснення жирних кислот, що також сприяє їх відкладанню в печінці [2].

У новонароджених II групи дослідження було відмічено суттєве збільшення рівня холестерину у сироватці крові – до $2,1 \pm 0,28$ ммоль/л, що порівняно з даними контрольної та I групи дослідження мало вірогідні відмінності (відповідно $1,8 \pm 0,19$ та $1,8 \pm 0,15$ ммоль/л, $p < 0,05$). Основним місцем біосинтезу холестерину є печінка, де вміщується 80% вільного та 20% ефіров'язаного холестерину. У складі ліпопротеїнів холестерин покидає печінку і надходить у кров. Біологічний сенс утворення ліпопротеїнів у печінці полягає головним чином у тому, що комплекси тригліцеридів та холестерину з білком забезпечують здатність циркуляції їх у крові. Лише незначна кількість холестерину (до 10%) може знаходитися в

крові в зв'язку з фосфоліпідами за відсутності білкового компоненту. Синтез холестерину в печінці збільшується при ушкодженні мембран продуктами ПОЛ, тому його ще називають «структурним» антиоксидантом [12].

У підтримці сталої концентрації глюкози в плазмі крові, в обміні вуглеводів задіяна печінка. Печінка вже внутрішньоутробно є джерелом глікогену в організмі плода. Недостатній вміст глюкози в печінці може бути пов'язаний зі зменшенням надходження глюкози в організм, порушенням перетворювання харчових моносахаридів, недостатністю процесів глікогонеогенезу, а також синтезу глікогену, що зумовлено зниженням активності ферментів глікогонеозу і дефіцитом АТФ, необхідного для транспорту глюкози у гепатоцити і реакцій біосинтезу глікогену. Головним проявом вуглеводної функції печінки є розвиток печінкової гіпоглікемії, яка у тяжких випадках призводить до гіпоглікемічної коми. Рівень глюкози у новонароджених, за нашими даними, характеризувався сталими межами. Так, у новонароджених із задовільним станом він становив $3,7 \pm 0,32$ ммоль/л, у новонароджених I групи - $3,3 \pm 0,37$ ммоль/л, у дітей II групи - $3,6 \pm 0,38$ ммоль/л, $p > 0,05$.

Особливу та різнобічну дію на клітинний метаболізм має білірубін. Збільшення його кількості впливає на біосинтез білка, змінює активність ферментів, регулює процеси окисного фосфорилювання і транспорт електронів в ізольованих мітохондріях. При взаємодії з ліпідами білірубін може змінювати структуру і проникливість клітинних мембран [15]. За даними літератури, фізіологічні концентрації білірубину [17] та сечової кислоти [5] розглядаються як важливі і специфічні компоненти АОСЗ новонароджених, присутність яких може до деякої міри компенсувати недостатній перехідний рівень інших оксидантів. Загальний рівень білірубину за рахунок підвищення непрямої фракції має значні відмінності у новонароджених груп дослідження. Слід відмітити, що в новонароджених, які мали значну тяжкість стану, є тенденція до зростання рівня непрямої фракції білірубину порівняно з дітьми із середньою тяжкістю стану – відповідно $111,8 \pm 10,28$ та $96,9 \pm 9,48$ мкмоль/л при нормі у контролі $22,7 \pm 2,18$ мкмоль/л, $p > 0,05$. Висока спорідненість білірубину до ліпідів, здатність проникнення через гематоенцефалічний бар'єр при значному підвищенні рівня непрямого білірубину в сироватці крові можуть викликати у новонароджених клінічні прояви білірубінової енцефалопатії [20], особливо це стосується дітей, народжених з ознаками морфо-функціональної незрілості.

Провідну роль у підтримці метаболізму відіграє ферментативна активність крові. Кількісна недостатність ферментів, а також зміни в утворенні фермент-ферментних комплексів з використанням електростатичних сил віддзеркалюються у зниженні рівня метаболічної адаптації [16]. За нашими даними, тяжкій стан новонароджених з клінічними проявами перинатальної патології супроводжувався суттєвим зростанням активності ферментів АлАТ і АсАТ, що мало вірогідні відмінності від показників контрольної групи дітей. Так, показник АлАТ у дітей II групи спостереження становив $41,9 \pm 4,20$ од/л при нормі в контролі $16,4 \pm 1,68$ од/л ($p < 0,05$), показник АсАТ – відповідно $45,7 \pm 4,59$ од/л та $30,9 \pm 3,46$ од/л ($p < 0,05$). При цьому слід відмітити, що активність АсАТ у новонароджених вірогідно зростала порівняно з дітьми контрольної групи спостереження вже при середній тяжкості стану – $39,3 \pm 3,95$ та $30,9 \pm 3,46$ од/л ($p < 0,05$). Значне підвищення активності ферментів АлАТ та АсАТ, за даними літератури, під час гострого періоду пояснюється компенсаторними процесами, що направлені на забезпечення клітин енергією у вигляді АТФ, утворення важливих біохімічних молекул – ацетил КоА, НАД, ФАД [10].

За даними літератури, підвищення активності ферментів АлАТ і АсАТ свідчать про підвищення проникливості плазматичних мембран печінкових клітин та характеризують стан печінки – центрального органу обміну речовин, що регулює метаболічні процеси в організмі. Активність АлАТ і АсАТ тісно пов'язана з процесом трансамінування, який відіграє ключову роль у проміжному обміні, оскільки забезпечує синтез і розпад окремих АК в організмі. Три АК – глутамінова, аспарагінова та аланінова – завдяки трансамінуванню перетворюються у відповідні кетокислоти, які є компонентами циклу трикарбонових кислот. Після окиснення у ньому, вони стають джерелом енергії. Отже, патологічні зміни активності амінотрансфераз можуть свідчити також і про порушення цього процесу [4].

Таким чином, у ході проведеного дослідження нами виявлені суттєві дисметаболічні порушення у новонароджених, що підтверджуються показниками біохімічного спектру крові та мають вірогідні відмінності з урахуванням ступеня тяжкості перинатальної патології.

Висновки

1. Тяжкість перебігу синдромів дизадаптації в ранньому неонатальному періоді супроводжується суттєвими метаболічними порушеннями, які корелюють зі ступенем тяжкості загального стану новонародженого.

2. Використання комплексу біохімічних показників крові з застосуванням мікротетодик дозволяє покращити рівень діагностики патології раннього неонатального періоду, що є одним із резервів зниження показників неонатальної та перинатальної смертності.

Перспективи подальших досліджень

Напрямок подальших досліджень передбачає вивчення можливостей корекції виявлених дисметаболічних порушень, що спрямовано на удосконалення лікувально-терапевтичних заходів у новонароджених при перинатальній патології.

Література. 1. Атаман А.В. Патологическая физиология в вопросах и ответах: учебн. пос. [для студ. выс. мед. уч. зав.] / А.В. Атаман -К.: Вища школа, 2000.-608с. 2. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А.О. Буеверов // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. - 2002. - №4. -С.21-25. 3. Володин Н.Н. Проблемы фармакотерапии в неонатологии / Н.Н. Володин // Педиатрия.-2005.-№1.-С.18-22. 4. Гайдай Г.Л. Активність аспаргата- і аланінамінотрансфераз, лужної фосфатази в амніотичній рідині, пуповинній та материнській крові в процесі фізіологічного розвитку плода при неускладненій вагітності / Г.Л. Гайдай // Лаб. діагност.- 2003.-№3.-С.49-55. 5. Галкин В.А. Современные представления о патогенезе холелитиаза как основа принципов профилактики билиарной патологии // Терапевт. арх.-2003.-№1.-С.6-9. 6. Горбатенко О.О. Статистичний аналіз екологічних та медико-біологічних факторів розвитку ПН в умовах урбанізованого міста. / О.О.Горбатенко // ПАГ.- 2008 -№ 1. - С.61-63. 7. Зворыгин И.А. Статистический анализ лабораторных данных / И.А.Зворыгин // Новости «Вектор Бест».-2006.-№1 (39). 8. Лук'янова О.М. Проблеми здоров'я здорової дитини та наукові аспекти профілактики його порушень / О.М. Лук'янова // Мистецтво лікування.-2005.-№2.- С.6-15. 9. Мельникова Н.И. Оценка тяжести и интенсивная терапия новорожденных в отделении реанимации / Н.И. Мельникова, А.С. Дольский, И.Ф. Острейков // Анестезиол. и реаниматол.-2004.-№1.-С.8-12. 10. Миронова Г.Е., Кривошапкина Э.П., Величковский Б.Т. Изменение функционального состояния печени в течении хронического obstructивного бронхита // Вестник РАМН.- 2004.-№3.-С.14-16. 11. Моиссенко Р.А. Государственная политика Украины относительно охраны здоровья матери и ребенка на этапе формирования отрасли / Р.А. Моиссенко // Современная педиатрия.- 2004.-№2(3).-С.12-18. 12. Оковитый С.В. Антигипоксанты / С.В. Оковитый, А.В. Смирнов // Эксперим. и клин. фармакол.-2001.-Т.64, №3. -С.76-80. 13. Поздняков А.А. Ранняя диагностика гипоксического поражения ЦНС у новорожденных [Электронный ресурс] // <http://www.vsmu.ac.ru/publ/vest/011/09/doc> 14. Шабалов Н.П. Основы перинатологии: учебник [для студ. выс. мед. уч.зав.] / Н.П. Шабалов, Ю.В. Цвелев.-М. МЕДпресс-информ, 2002.-2-е изд., перераб. и доп.-576с. 15. Gatzert M, Pausch J. Treatment of cholestatic liver diseases // Med. Klin. - 2002. -Vol. 97. №3. -P.152-159. 16. Huijmans J.G. Functional hyperactivity of hepatic glutamate dehydrogenase as a cause of the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: effect of treatment / J.G.Huijmans, M.Duran, J.B. de Klerk [et al.] // Pediatrics. - 2000. - Vol.106. - №3. -P.596-600. 17. Mireles L.C., Lum M.A., Denney P.A. Antioxidant and cytotoxic effects of bilirubin on neonatal erythrocytes // Pediatr. Res.-1999.-Vol.45, №3.-P.355-362. 18. Raju T.N.K. Research in Neonatology for the 21st Century Executive Summary of the National Institute of Child Health and Human Development-American Academy of Pediatrics Workshop. Part I: Academic Issues / T.N.K.Raju, R.L.Ariagno, R.Higgins [et al.] // Pediatrics.-2005.-Vol.115.-№2.-P.468-474. 19. Richardson D.K. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care / D.K. Richardson, J.E. Gray, M.C. McCormick [et al.] // Pediatrics.-1993.-Vol.91.-P.617-623. 20. Watchko J.F. Understanding neonatal hyperbilirubinaemia in the era of

genomics / J.F.Watchko, M.J.Daood, M.Biniwale // Semin. Neonatol.-2002.- Vol.7, №2.-P.143-152.

**ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ:
БИОХИМИЧЕСКИЙ СПЕКТР КРОВИ У ДЕТЕЙ,
РОДИВШИХСЯ «МАЛЫМИ К СРОКУ ГЕСТАЦИИ»**

А. С. Годованец

Резюме. В статье представлены результаты комплексного обследования биохимического спектра сыворотки крови у детей, родившихся «малыми к гестационному возрасту», на фоне перинатальной патологии. Выявлены достоверные отличия показателей с учётом тяжести течения заболеваний. Сделан вывод о целесообразности использования биохимических показателей крови для проведения углублённой диагностики дисметаболических нарушений у новорождённых при патологических состояниях в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития, дети, родившиеся «малыми к гестационному возрасту», биохимические показатели крови.

**PERINATAL PATHOLOGY: THE BIOCHEMICAL
BLOOD SPECTRUM IN CHILDREN BORN "SMALL
FOR DATE"**

A. S. Hodovanets

Abstract. The paper presents the results of a complex study of the blood serum biochemical spectrum of the blood serum in infants born "small for date" against a background of perinatal pathology. Reliable distinctions of the indices with due regard for the severity of the course of diseases have been revealed. An inference has been made concerning the expediency of using the biochemical blood indices for the purpose of performing deep diagnostics of dysmetabolic disturbances in newborns in case of pathological conditions in early neonatal period.

Key words: intrauterine growth retardation, infants born "small for date", blood biochemical indices.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2011.- Vol.10, №1 (35).-P.36-40.

Надійшла до редакції 25.02.2011

Рецензент – проф. Т. В. Сорокман

© О. С. Годованець, 2011