

БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ ГІПОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ У РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Буковинська державна медична академія

Вступ

Перинатологи приділяють значну увагу питанням невиношування вагітності та виходжування передчасно народжених дітей, однією з провідних причин захворюваності й смертності яких є внутрішньоматкова гіпоксія та асфіксія в пологах [1; 2].

Центральна нервова система (ЦНС) недоношеної новонародженої дитини високочутлива до умов гіпоксії, що пов'язано з морфологічною незрілістю головного мозку, особливостями васкуляризації при різних термінах гестації, підвищенням проникності капілярів, залежністю церебрального кровоплину від стану загальної гемодинаміки, недосконалістю авторегуляторних механізмів тощо. Це відповідно призводить до зниження можливостей координування складного комплексу адаптаційно-приспосувальних реакцій та загальної дизрегуляції життє-

діяльності організму дитини [3; 4].

Основою адекватної терапії гіпоксичних уражень у недоношених дітей є забезпечення ефективності процесів кардіореспіраторної та метаболічної адаптації новонародженого з першої доби життя, яка полягає в наданні ефективної первинної реанімації, забезпеченні адекватної респіраторної підтримки, живлення та метаболічної корекції. Ефективність останньої залежить від розуміння тих фізико-хімічних зрушень, які відбуваються в організмі недоношеної дитини із урахуванням морфофункціональної незрілості організму [5; 6].

Мета дослідження — вивчити особливості процесів метаболічної адаптації недоношених новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді та їх роль у формуванні гіпоксичного ураження центральної нервової системи.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 62 дитини, які народилися у міському клінічному пологовому будинку № 2 м. Чернівці за період 2001–2003 рр. До I (дослідної) групи увійшло 34 недоношених дитини з терміном гестації 28–36 тиж, II (контрольна) група — 28 доношених дітей з терміном гестації 37–41 тиж. Середня маса тіла дітей I групи — $(1963,4 \pm 44,6)$ г, II групи — $(3084,4 \pm 132,0)$ г; $P < 0,05$. За глибиною морфофункціональної незрілості у 13 дітей I групи було діагностовано I ступінь недоношеності, у 11 дітей — II ступінь, у 8 дітей — III ступінь, у 2 дітей — IV ступінь недоношеності.

Параклінічне обстеження складалося з вивчення показників біохімічного спектра сироватки крові (рівнів загального білка, альбуміну, глюкози, сечовини, сечової кислоти, холестерину, тригліцеридів; ак-

тивності аспартамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лактатдегідрогенази). Дослідження проводили на базі Обласного медичного діагностичного центру з використанням біохімічного аналізатора "Ultra" фірми Kone (Фінляндія) та реактивів фірми.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз перебігу вагітності у жінок I групи показав, що провідними патологіями, які негативно впливали на плід і зумовили його передчасне народження, були обтяжений акушерський анамнез (штучні аборти, викидні, ускладнення під час і після попередніх пологів) — у 58,8 %, гестози I та II половини даної вагітності — у 47 %, загроза переривання вагітності — у 44 %, екстрагенітальна патологія (особливо захворювання серцево-судинної системи та ендокринна патологія) — у 44 %, запальні процеси уrogenітальної сфери — у 41,2 %, TORCH-інфекції — у 29,2 % випадків. Сім вагітних даної групи, що не перебували на обліку в жіночій консультації, надійшли у період потуг.

Серед дітей I групи 29,4 % народилися шляхом кесарського розтину у зв'язку з наростанням внутрішньоутробної гіпоксії плода та неготовністю пологових шляхів, тяжким гестозом, передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти. Безводний проміжок більше 24 год відзначався у 14 випадках пологів, меконіальні навколоплідні води — у 10 випадках.

Вагітність і пологи у жінок II групи перебігали фізіологічно.

Аналіз гістологічного дослідження плацент при передчасних пологах свідчить про віро-

гідне збільшення відсотка патологічного дозрівання плаценти (передчасне — 16 %, уповільнене — 12 %, дисоційоване — 10 % випадків), відкладання кальцію (59 %), крововиливів у міжворсинчастий простір, строму ворсин і децидуальну оболонку (72 %), хоріонамніоніту (56 %), дистрофії стромі ворсин (46 %), набряку стромі ворсин (54 %), що зумовило порушення транспортної, трофічної, метаболічної та ендокринної функцій плаценти й негативно вплинуло на внутрішньоутробний стан плода. Плаценти при вчасних пологах відповідали гестаційному терміну та характеризувалися мінімальними патологічними змінами.

Оцінка за шкалою Апгар на 1–5-й хвилині у недоношених дітей становила 1–6 балів, у доношених новонароджених — 7–8 балів. При цьому тільки троє недоношених дітей народилися в стані тяжкої асфіксії, а стан 7 передчасно народжених дітей погіршився наприкінці I–II доби за рахунок наростання дихальної та серцевої недостатності, погіршення неврологічного статусу, що зумовило переведення дітей на режим ШВЛ.

Порушення періоду ранньої постнатальної адаптації недоношених новонароджених дітей було зумовлено розвитком гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у 100 % випадків (у 11 дітей — легкого ступеня, у 12 — середнього, у 11 — тяжкого), синдрому дихальних розладів — у 76,5 %, кон'югаційної жовтяниці — у 52,9 %, природжених вад розвитку — у 8,8 % випадків. Високий ризик реалізації внутрішньоутробного інфікування було діагностовано у 58,8 % дітей.

Вивчення неврологічного статусу довело, що у 55,9 % недоношених новонароджених спостерігався синдром пригнічення центральної нервової системи, у 24,2 % — синдром підвищеної нервово-рефлек-

торної збудливості, у 19,6 % — синдром внутрішньочерепної гіпертензії, у 17,6 % — судомний синдром, 8,8 % перебували в коматозному стані відразу після народження. У 26 % дітей було діагностовано ВЧК різної локалізації.

Соматичний та неврологічний статус доношених новонароджених дітей групи контролю був у межах фізіологічної норми.

Аналіз біохімічних показників сироватки крові недоношених дітей показав, що в основі патологічних процесів за умов дії внутрішньоутробної гіпоксії лежать функціонально-метаболічні порушення в клітині, серед яких провідне значення належить зміні енергетичного обміну [7–9].

При гіпоксії як енергетичний субстрат переважно використовується глюкоза, що призводить до швидкого її виснаження та необхідності відновлення вуглеводних субстратів шляхом гліко- та гліконеогенезу з використанням амінокислот, пірувату, лактату, жирних кислот [5; 8]. Про це свідчить вірогідне зниження рівнів глюкози у дітей I групи порівняно з дітьми II групи (відповідно $(2,8 \pm 0,1)$ і $(3,8 \pm 0,3)$ ммоль/л; $P < 0,05$).

За умов енергетичної недостатності збільшується роль жирних кислот і посилюється їх розпад з утворенням проміжних кислотних метаболітів, кетонів тіл, які посилюють ацидоз [10]. У недоношених новонароджених за умов гіпоксії порівняно з доношеними дітьми відмічається вірогідне збільшення рівнів холестерину (відповідно $(2,4 \pm 0,2)$ і $(1,7 \pm 0,1)$ ммоль/л; $P < 0,05$) та тригліцеридів (відповідно $(0,7 \pm 0,1)$ та $(0,4 \pm 0,1)$ ммоль/л; $P < 0,05$), які є менш енергетичними субстратами.

Необхідність амінокислотного джерела гліконеогенезу, підвищена пероксидація білків, надмірний викид глюкокортикоїдів, незрілість білоксин-

тезуальної функції печінки, порушення процесів фосфорування/дефосфорування білків зумовлює формування негативного азотистого балансу [8; 9; 11]. На це вказує вірогідне зменшення рівнів загального білка у дітей I групи порівняно з дітьми II групи (відповідно $(48,5 \pm 0,9)$ і $(60,1 \pm 1,8)$ г/л; $P < 0,05$), альбуміну — $(24,5 \pm 0,9)$ і $(35,1 \pm 1,2)$ г/л; $P < 0,05$, вірогідне збільшення рівнів сечовини — $(7,3 \pm 0,7)$ і $(3,6 \pm 0,3)$ ммоль/л; $P < 0,05$ і сечової кислоти — $(510,5 \pm 47,3)$ і $(281,7 \pm 23)$ мкмоль/л; $P < 0,05$). Підвищений катаболізм білка призводить до утворення великої кількості середніх молекул, які токсично впливають на ЦНС, серцево-судинну систему та імунітет.

Вивчалася активність процесів пероксидного окислення білка, який у недоношених новонароджених за умов гіпоксії був вірогідно вищим, ніж у доношених дітей (відповідно $(82,4 \pm 2,7)$ і $(73,4 \pm 2,9)$ Е/г білка; $P < 0,05$). Окисна деструкція білків обумовлює деградацію мієліну, демієлінізацію, руйнування мієлінових білків. Порушення структури ДНК призводить до появи мутантних форм білків, які також посилюють процеси демієлінізації мозкової тканини [12].

Порушення ліпідного обміну призводить до зміни конфомації білків і фізичних властивостей клітинних мембран, що зумовлює зміну їх проникності, функцій іонних каналів і насосів. Це сприяє надмірному надходженню іонів кальцію всередину клітини, які активують фосфоліпази, окис азоту, протеази із руйнуванням клітинної мембрани та лізисом клітин [7; 8]. Вірогідне зниження рівня екстрацелюлярного кальцію в сироватці крові у недоношених дітей порівняно з доношеними (відповідно $(1,9 \pm 0,1)$ і $2,4$ ммоль/л; $P < 0,05$) свідчить про його «втечу» всередину клітини.

Регуляція метаболізму здійснюється всією сукупністю дії

ферментів, які функціонують як складний надмолекулярний комплекс [7; 8; 12]. Перехід енергетичного обміну на шлях анаеробного гліколізу за умов нестачі кисню зумовлює підвищення активності лактатдегідрогенази (ЛДГ), яка на початкових стадіях допомагає організму адаптуватися до гіпоксичних умов. Але в подальшому такий шлях енергетичного забезпечення клітини стає неефективним і фермент чинить ушкоджуючу дію, порушуючи перенесення електронів у дихальному ланцюгу. Про це свідчить вірогідно вищий рівень ЛДГ у сироватці крові недоношених дітей порівняно із доношеними — $(830,6 \pm 25,6)$ і $(560,9 \pm 33,1)$ од/л; $P < 0,05$).

За умов гіпоксії у дітей I групи порівняно із дітьми II групи збільшується активність аспартатамінотрансферази — $(49,9 \pm 2,7)$ і $(31,3 \pm 2,1)$ од/л; $P < 0,05$ й аланінамінотрансферази — $(45,3 \pm 1,6)$ і $(16,8 \pm 1,6)$ од/л, що на початкових стадіях свідчить про використання глутамату в реакціях ліпогенезу з його нейтралізацією, а при наростанні тяжкості процесу є маркерами глибоких порушень клітинного метаболізму.

Таким чином, негативний вплив факторів ризику періоду гестації у матері, провідною ланкою яких є гіпоксія, має наслідком порушення клініко-метаболическої адаптації передчасно народжених дітей. Своєчасна діагностика й адекватна корекція внутрішньоутробного стану плода та дитини від народження надасть змогу запобігти тяжким наслідкам гіпоксичного ураження ЦНС.

Висновки

1. Формування гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених новонароджених дітей тісно корелює з негативними факторами перебігу вагітності та патологічними змінами посліду.

2. У патогенезі гіпоксичного ураження ЦНС недоношених

новонароджених дітей провідну роль відіграють зміни енергетичного обміну та клітинного метаболізму.

3. Прогнозування, своєчасна діагностика та адекватна корекція процесів метаболическої дизадаптації можуть забезпечити покращання адаптаційних можливостей організму недоношених дітей у ранньому неонатальному періоді й зменшити наслідки перинатальної гіпоксії.

4. Дослідження, спрямовані на вивчення можливостей прогнозування та корекції дисметаболических порушень на фоні гіпоксії у недоношених новонароджених, є актуальними, потребують подальшого розвитку в зв'язку зі значним відсотком клінічно вираженої патології, що знижує в подальшому якість життя дітей даної групи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Суліма О. Г., Терещенко Т. В. Асфіксія новонароджених — сучасний погляд на проблему // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 1. — С. 37-39
2. Kurkinen-Raty M. Preterm delivery for maternal or fetal indications: maternal morbidity, neonatal outcome and late sequelae in infants // VJOG. — 2000. — N 107 (5). — P. 648-655.
3. Гіпоксичні ушкодження головного мозку у новонароджених: Навч.-метод. посібник / С. К. Євтушенко, О. П. Шестова, Т. М. Морозова та ін. — К.: Інтермед, 2003. — 104 с.
4. Cornette L., Levene M. I. Post-resuscitative management of the asphyxiated term and preterm infant // Semin Neonatol. — 2001. — N 6 (3). — P. 271-282.
5. Барашнев Ю. И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2002. — № 1. — С. 6-13
6. Bevilacqua G. Neonatal emergency in the delivery room // Acta Biomed Ateneo Parmense. — 2000. — 71 (3-4). — P. 63-69.
7. Лебкова Н. П. Современные представления о внутриклеточных механизмах обеспечения энергетического гомеостаза в норме и патологии // Вестник РАМН. — 2000. — № 9. — С. 16-22.

8. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П., Шумилина А. П. Современные представления о перинатальной энцефалопатии // Рос. педиатр. журнал. — 2001. — № 1. — С. 31-35.

9. Dirnagl U., Ladecola C., Moskowitz M. A. Pathobiology of ischemic stroke: an integrated view // Trends

Neurosci. — 1999. — Vol. 22. — P. 391-397

10. Ещенко Н. Д., Путилина Ф. Е. Процессы липогенеза в головном мозге при гипоксии // Вестник РАМН. — 2000. — № 9. — С. 12-16.

11. Савченкова Л. В. Биохимические основы патогенеза гипокси-

ческого синдрома (обзор литературы) // Укр. біохім. альманах. — 1998. — № 1. — С. 90-97.

12. Мецишен І. Ф., Польовий В. П. Механізм окиснювальної модифікації білків // Буковин. мед. вісник. — 1999. — № 1. — С. 196-205.