

УДК 616-053.31-001.8:615.21

ПОХИЛЬКО В.І., КОВАЛЬОВА О.М.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава
КАСЯНЧУК Н.Р.

Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, м. Київ

ОСОБЛИВОСТІ МІТОХОНДРІАЛЬНОГО ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПЕРИНАТАЛЬНУ АСФІКСІЮ. НЕЙРОПРОТЕКТОРНИЙ ТА МЕТАБОЛІТНИЙ ЗАХИСТ

Резюме. У роботі проаналізовано активність кінцевих продуктів обміну нітритів (NO_2^-) і нітратів (NO_3^-) у сечі, рівень концентрації лактатдегідрогенази в сироватці крові, а також активність сукцинатдегідрогенази лімфоцитів периферичної крові як маркерів енергетичної дисфункції у доношених новонароджених із перинатальною асфіксією в ранньому неонатальному періоді на фоні використання в лікуванні Цереброкуруину® й ліпін. Проведене дослідження деяких показників енергетичного обміну виявило порушення компенсаторних процесів окислювального фосфорилування й перекисного окислення в новонароджених, які перенесли перинатальну асфіксію. Включення в комплекс стандартного лікування новонароджених препарату нейропротекторної дії Цереброкуруину® сприяє покращенню компенсаторно-приспосувальних механізмів енергетичного гомеостазу.

Ключові слова: новонароджені, асфіксія, лактатдегідрогеназа, сукцинатдегідрогеназа, нітрати, нітрити, Цереброкуруин®, ліпін.

Вступ

Згідно з сучасними уявленнями, енергетичний обмін є сукупністю реакцій окислення, які проходять у всіх клітинах органів та систем дитини [3, 4, 27]. Його головна функція — забезпечення організму енергією у вигляді аденозинтрифосфату (АТФ). Процеси гліколізу й глюконеогенезу, первинний клітинний захист, синтез антитіл, транспорт речовин через клітинну мембрану неможливі без АТФ [20]. У нормі енергетичний обмін переважно проходить у мембранах мітохондрій шляхом клітинного дихання та окислювального фосфорилування. Відомо, що для функціонування внутрішньомітохондріальної частини процесу енергообміну необхідний кисень, однак саме гіпоксія є причиною найбільш виражених порушень енергозабезпечення та невідповідності між енергопотребами клітини й енергопродукцією в системі мітохондріального окислювального фосфорилування [14]. При гіпоксії зниження надходження кисню в клітину призводить до порушення мітохондріального окислення та дефіциту АТФ [3]. За рахунок активації процесів анаеробного гліколізу посилюється внутрішньоклітинний ацидоз, що, у

свою чергу, призводить до ушкодження цитомембран, яке супроводжується ініціацією перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та накопиченням його продуктів [18, 22]. Крім того, тривала гіпоксія суттєво змінює структуру гемоутримуючих білків, що призводить до накопичення зв'язаних з ним іонів NO_2^- з подальшим утворенням оксиду азоту (NO) та порушенням функції ферментів, які регулюють електролітний обмін [1]. За таких умов навіть незначне підвищення продукції NO може негативно впливати шляхом цитотоксичної дії. Токсичний ефект NO зумовлений зв'язуванням його з супероксидним аніоном (O_2^-) та утворенням існуючого аніону пероксинітриту ($ONOO^-$) — потужного ініціатора ПОЛ [19]. На відміну від NO, пероксинітрит стимулює захоплення Ca^{2+} мітохондріями, розділяючи в такий спосіб процеси тканинного дихання та окислювального фосфорилування, що обумовлює зниження енергетичного потенціалу клітин, ушкодження клітинного ДНК і, як наслідок, смерть клітин [7, 16]. Усе це призводить до розладу регуляції життєво важливих функцій у новонароджених, тяжких неврологічних порушень та ушкоджень серцево-судинної й дихальної сис-

тем. Особливо чутливими до гіпоксії є нейроглія та кардіоміоцити, оскільки в цих клітинах мітохондрії складають до 30% об'єму цитоплазми [21].

Стандартні методи оцінки внутрішньоклітинних процесів (біопсія, молекулярно-генетичний аналіз та ін.) технічно складні, інвазивні, коштують дорого, що суттєво зменшує їх застосування в новонароджених та дітей. Методом, що має свої переваги та відображає стан енергетичного обміну клітин і тканин, а також корелює з морфологічними змінами в біоптатах, є цитохімічний аналіз ферментного стану клітин периферичної крові (лактатдегідрогенази (ЛДГ), що бере участь в окисненні L-аргініну в піровиноградну кислоту та сукцинатдегідрогенази (СДГ) й інших ферментів, які є каталізаторами циклу трикарбонових кислот [10, 11]. Однак дослідження останніх років свідчать, що нітритний шлях утворення NO постійно спостерігається в ішемічних і постішемічних тканинах [29]. Аніони NO_2^- та NO_3^- є кінцевими продуктами метаболізму NO в організмі людини, у якому кожна молекула NO перетворюється в кінці метаболічного шляху або на NO_2^- , або NO_3^- [25, 29]. Синтезований оксид азоту виводиться з організму у вигляді NO_2^- та NO_3^- в основному з сечею (95 %) [23].

Результати численних експериментів із дослідження механізмів постгіпоксичного ураження ЦНС свідчать про те, що своєчасне фармакологічне втручання в каскад ініційованих гіпоксією процесів може в ряді випадків попередити ушкодження клітин нервової тканини, обмежити вогнище ураження та покращити неврологічний результат. Проміжок часу («терапевтичне вікно»), упродовж якого фармакологічне втручання з церебропротекторною, метаболічною метою може бути ефективним, за даними літератури, становить від шести годин життя до трьох діб [5, 6, 12, 24, 28]. Використання препаратів вітчизняного виробництва Цереброкурин® та ліпін природного походження має свої переваги над стандартними схемами лікування.

У неонатальній та неврологічній практиці, на жаль, широко використовуються препарати різних груп, ефект яких у новонароджених не є достатньо вивченим, а їх хімічна структура викликає обґрунтовані заперечення щодо їх застосування в даній категорії хворих — це так звані вазоактивні препарати. До них належать препарати різних груп (зокрема, блокатори повільних Ca^{2+} -каналів — цинаризин; похідні аповінкамінової кислоти — кавінтон та ін.); препарати, що містять гідролізати амінокислот, нейропептидів та ін. (церебролізин, актовегін, солкосерил, кортексин); ГАМКергічні препарати (пірацетам, аміналон, фенібут, пантогам) [2]. Концепція доказової медицини в останні роки ставить під сумнів доцільність широкого використання медикаментозної терапії в реабілітаційному процесі, не заперечуючи при цьому значення медикаментозних

препаратів у гострому та ранньому відновному періодах захворювання.

Наші попередні експериментальні дослідження показали, що у шурят за умови створення експериментальної моделі гіпоксії спостерігаються значні порушення енергетичного метаболізму, зокрема, зменшується кількість мітохондрій на фоні різкого зростання ушкоджених органел у нейроцитах стовбура мозку, визначається так званий структурний дистрес мітохондрій, що характеризується відсутністю юних форм цих структур. Крім того, під дією гіпоксії відбувається мозаїчне руйнування мієліну [8]. З метою корекції зазначених змін в експериментальних тварин був застосований Цереброкурин®. Цереброкурин® — препарат, що містить комплекс вільних амінокислот, пептидів та низькомолекулярних продуктів контрольованого протеолізу білків головного мозку ембріонів великої рогатої худоби, генотип яких індіферентний для генотипу реципієнта-людини. Подальші дослідження показали, що застосування Цереброкуруну® в експериментальних тварин нормалізує енергообмін нейроцитів стовбура мозку, а саме збільшується кількість мітохондрій на фоні зменшення кількості пошкоджених органел та відновлюються мієлінові оболонки [9]. Успішне використання протягом останнього десятиріччя такого препарату, як Цереброкурин®, у клініці неврологічних та психіатричних захворювань зумовлене властивостями даного нейропептиду вільно проникати через гематоенцефалічний бар'єр та здійснювати багатофакторну дію на ЦНС за умови малої концентрації його в організмі.

Упродовж останніх десятиріч у медицині, зокрема в педіатрії, інтенсивно розвивається метаболічний напрямок досліджень, що ставить за мету теоретичне та практичне вивчення обмінних процесів різного рівня як основи чи фону для розвитку багатьох захворювань. Ліпін — препарат ліпосомальної дії, що має антигіпоксичні, метаболічні властивості; нормалізує процеси тканинного дихання, функціональну активність ендотеліальних клітин; поліпшує реологічні властивості крові; інгібує процеси ПОЛ і має мембранопротекторний ефект. Принципова можливість використання ліпосом у першу чергу ґрунтується на функції біологічних мембран. Патологічні зміни в організмі, як правило, відбуваються саме в ліпідному компоненті мембран, і тому можливість відновлення порушеної мембрани шляхом введення фосфоліпідних ліпосом вирішує саме цю проблему.

Мета роботи — проаналізувати активність кінцевих продуктів обміну нітритів (NO_2^-) і нітратів (NO_3^-) у сечі, рівень концентрації лактатдегідрогенази в сироватці крові й активність сукцинатдегідрогенази лімфоцитів периферичної крові як маркерів енергетичної дисфункції у доношених новонароджених із перинатальною асфіксією в ранньому неонатальному періоді й на фоні застосування Цереброкуруну® та ліпіну.

Таблиця 1. Загальна активність лактатдегідрогенази та рівнів NO₂, NO₃ у дітей дослідних груп

Групи	ЛДГ, од/л		NO ₂ , NO ₃ , мкмоль/л		
	1-й день життя	3-й день життя	1-й день життя	3-й день життя	6-й день життя
I (n = 30)	265 95% ДІ 236,03–293,96	230 95% ДІ 210,89–249,10	16,08 95% ДІ 15,19–18,97	74,18 95% ДІ 43,14–105,24	33,70 95% ДІ 20,15–47,25
II (n = 55)	769,40* 95% ДІ 359,20–1179,60	658,00* 95% ДІ 372,25–943,75	18,94 95% ДІ 11,18–26,71	33,52 95% ДІ 25,90–44,13	33,38 95% ДІ 22,74–44,03
III (n = 25)	353,33 95% ДІ 297,44–462,22	315,00*. ** 95% ДІ 294,29–335,71	24,57 95% ДІ 15,54–33,59	23,50 95% ДІ 16,55–30,44	35,51 95% ДІ 31,94–39,08
IV (n = 20)	1068,43 95% ДІ 797,47–1339,38	1071,00 95% ДІ 792,70–1349,30	22,83 95% ДІ 18,11–27,55	49,06 95% ДІ 31,09–67,03	21,16** 95% ДІ 18,11–24,21
V (n = 10)	1011,67 95% ДІ 641,08–1382,25	890,00 95% ДІ 655,16–1124,84	13,41 95% ДІ 9,44–17,39	27,61 95% ДІ 17,83–37,38	32,97 95% ДІ 21,11–44,84
VI (n = 20)	750,40 95% ДІ 466,42–1034,38	640,40 95% ДІ 401,34–879,46	18,92 95% ДІ 11,08–26,76	22,33 95% ДІ 14,96–29,69	17,71** 95% ДІ 12,42–22,01
VII (n = 10)	884,50 95% ДІ 337,11–1431,89	1195,50*** 95% ДІ 796,24–1594,76	19,55 95% ДІ 6,20–32,90	40,39 95% ДІ 11,76–69,02	22,61*** 95% ДІ 10,99–31,23
VIII (n = 20)	1355,83 95% ДІ 935,65–1776,02	1543,33*** 95% ДІ 1360,35–1726,32	19,24 95% ДІ 13,13–25,35	36,31 95% ДІ 21,42–51,20	47,54 95% ДІ 37,52–57,55
IX (n = 10)	1984,00 95% ДІ 1758,39–2209,61	1080,00 95% ДІ 785,60–1374,40	44,66 95% ДІ 32,94–56,38	26,14 95% ДІ 15,54–36,73	31,63 95% ДІ 25,02–38,24

Примітки: ДІ – довірчий інтервал; * – $p < 0,05$ порівняно з показниками I групи; ** – $p < 0,05$ порівняно з показниками II групи; *** – $p < 0,05$ порівняно з показниками III групи.

Матеріали та методи дослідження

Дослідженню підлягали діти, які лікувалися у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених м. Полтави й Полтавської області впродовж 2007–2008 років та відповідали критеріям включення в дослідну групу: доношені діти (гестаційний вік 37–41 тиждень), наявність помірної або тяжкої асфіксії. Критерії невключення до цієї групи: наявність уроджених вад розвитку, внутрішньоутробне інфікування, судоми, пологові травми, будь-яке підвищення рівня білірубину в перші 24 години життя, недоношеність (гестаційний вік менше 37 тижнів), маса при народженні менше 2500 г. Розподіл немовлят на групи відбувався в кінці третьої доби після оцінки клінічних і параклінічних критеріїв та встановлення тяжкості асфіксії згідно з наказом МОЗ України № 312 «Про затвердження клінічного протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим». Дослідження проводилось у ранньому неонатальному періоді (з першого по шостий день життя). I групу (n = 30) склали здорові новонароджені, II групу (n = 55) – новонароджені з помірною асфіксією, III (n = 25) – новонароджені з тяжкою асфіксією, які отримували

стандартне лікування, IV (n = 20) – новонароджені з помірною асфіксією, V групу (n = 10) – новонароджені з тяжкою асфіксією, яким додатково до стандартної терапії призначався ліпін, VI групу (n = 20) – новонароджені з помірною асфіксією, VII (n = 10) – новонароджені з тяжкою асфіксією, яким додатково до стандартної терапії призначався Цереброкурин®, VIII групу (n = 20) новонароджені з помірною асфіксією та IX групу (n = 10) – новонароджені з тяжкою асфіксією, яким додатково до стандартної терапії призначався ліпін одночасно з Цереброкурином®. За антропометричними даними, гестаційним віком групи були однорідними.

Усі новонароджені були оглянуті неврологом та окулістом. При проведенні обстеження, крім загальноклінічних методів, використовувалися методи оцінки неврологічного стану новонародженого за показниками рухової активності, крику, біцепітального рефлексу, колінного рефлексу, рефлексів Moro та Бабкіна, хватального рефлексу; нейросонографії (апарат «Алока-500», секторальний датчик 5 МГц); ЕхоКГ; ультразвукового дослідження органів черевної порожнини. Усі обстеження, включаючи оцінку неврологічного профілю, проводились у динаміці на 1-шу, 3-тю та 6-ту добу.

Цереброкурин® призначався у дозі 0,5 мл внутрішньом'язово на першу, третю та п'яту добу, ліпін у разовій дозі 10–15 мг/кг на добу внутрішньовенно з першого по шостий день додатково до стандартної терапії, що включала: інфузійну терапію із забезпеченням добової потреби в рідині, калоріях та корекцією водно-електролітних порушень, інотропну підтримку при нестабільній гемодинаміці, штучну вентиляцію легень (ШВЛ) при синдромі дихальних розладів III ст., антибіотикотерапію. Рандомізація відбувалася випадковим методом через 3–6 годин після народження. Тривалість періоду до рандомізації — 3–6 годин, термін лікування — 6 діб.

Сумарну кількість нітритів (NO_2^-) та нітратів (NO_3^-) в сечі визначали спектрофотометричним методом за допомогою приладу СФ-26 при $d = 540$ нм із використанням реактиву Грися та попередньою обробкою зразка [26, 27, 29]. Забір сечі в дітей проводили в першу, третю та шосту добу в денний час. Уміст метаболітів NO в мкмоль/л визначали за допомогою калібровочних графіків. Розрахунок проводили на нітрит-іони.

Визначення загальної активності лактатдегідрогенази в сироватці крові проводили за допомогою набору реагентів «Філіт-діагностика» кінетичним ультрафіолетовим методом, що базується на оптимізованому стандартному методі відповідно до вимог DGKS (Німецьке товариство клінічної хімії) і модифікований відповідно до рекомендацій SCE (Скандинавський комітет з ензимів).

Активність СДГ визначали шляхом кількісного вивчення активності цього ферменту в лімфоцитах периферичної крові новонароджених на першу та шосту добу, а розподіл клітин щодо активності проводили за методикою Р.П. Нарцисова [17]. Висушені мазки мікроскопували з масляною імерсією без покривного скла та підраховували за допомогою мікроскопу «Біолаб», окуляр 7×100 . Ферментну активність (індекс активності) популяції лімфоцитів визначали у вигляді долі клітин із високою активністю до низької та помірної:

$$I = a + 2b + 3c,$$

де a — клітини з низькою активністю; b — клітини з помірною активністю; c — клітини з високою активністю. Лімфоцити з низькою активністю містили до 9 гранул, із помірною активністю — 10–19 гранул, із високою активністю — 20 та більше.

Результати подані середнім значенням та довірчими інтервалами. Вірогідність змін у різних групах визначали за допомогою t -тесту.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз перинатального анамнезу з розрахунком коефіцієнта відношення шансів (КВШ), що в нашому випадку свідчить про можливий зв'язок між дією якогось перинатального фактора та порушенням стану здоров'я дитини, виявив наступне. Наявність

у матері під час вагітності загрози переривання вагітності (КВШ 1,4), токсикозу (КВШ 0,62), анемії (КВШ 0,99), фетоплацентарної недостатності (КВШ 0,59), багатоводдя (КВШ 0,36), кольпиту (КВШ 1,05) не впливає на майбутній стан здоров'я дитини. Більш детальний аналіз факторів ризику перебігу пологів виявив такі закономірності: перші пологи в матері (КВШ становив 1,34); слабкість пологової діяльності (КВШ 1,05); операція кесаревого розтину (КВШ 0,95), накладання щипців (КВШ 0,57), передчасне вилиття навколоплідних вод (КВШ 0,85), обвиття пуповини навколо шиї дитини (КВШ 0,92), прееклампсія (КВШ 0,62), тобто ці особливості пологової діяльності не впливають на подальший розвиток дитини. У той же час стимуляція пологової діяльності (КВШ 3,19), відшарування плаценти (КВШ 6,72) суттєво збільшують вірогідність розвитку в дитини хронічних захворювань. Оцінка за шкалою Апгар < 3 балів на 1-й хвилині (КВШ 2,11), тяжка асфіксія (КВШ 2,43) свідчили про помірну ймовірність віднесення дитини до III–V груп здоров'я. У той же час маса при народженні понад 4 кг (КВШ 1,66), штучне вигодовування (КВШ 0,55), проведення ШВЛ у ранній неонатальний період (КВШ 1,5), наявність синдрому пригнічення (КВШ 0,27) не мали суттєвого впливу на подальший розвиток дитини. Отже, наше дослідження засвідчило, що на сьогодні не існує доступних критеріїв прогнозування подальшого розвитку немовляти, тобто неможливо оцінити величину гіпоксичного впливу на дитину лише за особливостями перинатального онтогенезу, оцінкою за шкалою Апгар та наявністю неврологічних симптомів. Причиною цього, імовірно, є індивідуальна чутливість ЦНС новонародженого до гіпоксії та значні компенсаторні механізми в немовляти.

За даними нейросонографії у новонароджених із помірною та тяжкою асфіксією було виявлено підвищення ехопозитивності в підкіркових, субependимальних та перивентрикулярних зонах.

У неврологічному стані обстежених новонароджених із помірною асфіксією були виявлені підвищення м'язового тону у згиначах верхніх та нижніх кінцівок, тремор кінцівок, пожвавлення рефлексів Моро та вегетовісцеральні розлади (акроціаноз, зригування). У немовлят із тяжкою асфіксією мали місце розлади свідомості (неонатальна кома), порушення м'язового тону у вигляді млявих парезів кінцівок зі зниженням періостальних рефлексів колінних та ліктьово-згинальних, а також пригнічення таких уроджених рефлексів: смоктального, ковтального, долонно-ротового (Бабкіна), Моро, верхнього хватального.

Як відомо, лактатдегідрогеназа — фермент, що відображає стан енергетичного обміну клітин і тканин, а також корелює з морфологічними змінами в них. Аналіз отриманих показників рівня ЛДГ у сироватці крові показав, що у здорових дітей цей фермент має тенденцію до зниження на 3-тю добу життя (табл. 1).

Таблиця 2. Активність сукцинатдегідрогенази лімфоцитів новонароджених дітей дослідних груп у динаміці раннього неонатального періоду (розрахунок на 50 клітин)

Група	1-ша доба					6-та доба							
	Середня кількість клітин із різною активністю (кількість гранул у клітині)					Середня кількість клітин із різною активністю (кількість гранул у клітині)							
	0-9	10-19	20 та більше	Показник активності	20 та більше	0-9	10-19	20 та більше	Показник активності	20 та більше	0-9	10-19	20 та більше
I (n = 30)	169,00 95% Ді 156,29- 181,71	223,00 95% Ді 181,53- 264,47	400,38 95% Ді 366,87- 433,88	137,75 95% Ді 130,35- 145,15	0,25 95% Ді 0,04- 0,54	31,38 95% Ді 27,87- 34,88	18,38 95% Ді 15,06- 21,69	233,00 95% Ді 221,22- 244,78	105,33 95% Ді 103,13- 107,54	47,33 95% Ді 46,23- 48,44	4,00 95% Ді 3,38- 4,62	4,00 95% Ді 3,38- 4,62	-
II (n = 55)	163,75 95% Ді 156,30- 171,20	166,50 95% Ді 112,01- 220,99	371,33 95% Ді 320,97- 421,70	129,50 95% Ді 119,47- 139,53	0,25 95% Ді 0,03- 0,47	35,503 95% Ді 0,69- 40,31	14,25 95% Ді 9,65- 18,85	220,00 95% Ді 195,56- 244,44	98,40 95% Ді 95,70- 102,30	49,46 95% Ді 46,06- 52,86	3,00 95% Ді 1,80- 4,20	3,00 95% Ді 1,80- 4,20	-
III (n = 25)	151,00 95% Ді 124,5- 177,9	134,23 95% Ді 101,73- 166,73	289,40 95% Ді 121,6- 257,2	98,40*, ** 95% Ді 88,8- 108	0,19 95% Ді 0,17- 0,21	29,40 95% Ді 26,30- 32,50	13,44 95% Ді 11,23- 15,43	-	94,23 95% Ді 85,60- 98,76	50,00 95% Ді 42,4- 57,66	2,00* 95% Ді 1,40- 2,60	2,00* 95% Ді 1,40- 2,60	-
IV (n = 20)	160,67 95% Ді 152,76- 168,57	110,33 95% Ді 90,93- 129,74	271,00 95% Ді 251,37- 290,63	117,33 95% Ді 113,28- 121,38	-	20,34 95% Ді 17,78- 22,5	11,23 95% Ді 7,83- 13,79	190,00 95% Ді 165,5- 214,5	103,35 95% Ді 88,05- 118,65	44,78 95% Ді 44,78- 63,38	4,00 95% Ді 2,80- 5,40	4,00 95% Ді 2,80- 5,40	5,00 95% Ді 2,86- 5,14
V (n = 10)	156,70 95% Ді 122,2- 191,2	145,40 95% Ді 115,7- 175,1	295,40 95% Ді 256,7- 325,1	104,30 95% Ді 80,90- 127,7	0,24 95% Ді 0,14- 0,34	32,47 95% Ді 22,67- 42,7	15,60 95% Ді 12,7- 18,7	180,00*** 95% Ді 154,4- 206,6	108,00*** 95% Ді 96,10- 120,50	46,00 95% Ді 42,6- 49,4	4,00 95% Ді 2,70- 5,30	4,00 95% Ді 2,70- 5,30	-
VI (n = 20)	157,00 95% Ді 154,52- 159,48	201,00 95% Ді 179,93- 222,07	358,00 95% Ді 339,41- 376,59	133,00 95% Ді 131,14- 134,86	0,50 95% Ді 0,19- 0,81	28,50 95% Ді 26,33- 30,67	16,00 95% Ді 14,76- 17,24	120,00** 95% Ді 58,02- 181,98	103,00** 95% Ді 102,38- 103,62	48,50 95% Ді 48,19- 48,81	1,00 95% Ді 0,38- 1,62	1,00 95% Ді 0,38- 1,62	10,00 95% Ді 3,80- 16,20
VII (n = 10)	88,00 95% Ді 80,99- 95,01	71,50 95% Ді 68,43- 74,57	157,00 95% Ді 153,49- 160,51	122,00 95% Ді 113,23- 130,77	-	46,50 95% Ді 44,31- 48,69	5,00 95% Ді 4,12- 5,88	77,00*** 95% Ді 9,51- 144,49	106,00*** 95% Ді 104,25- 107,75	48,00 95% Ді 47,07- 47,97	2,00 95% Ді 1,06- 1,93	2,00 95% Ді 1,06- 1,93	-
VIII (n = 20)	179,40 95% Ді 171,84- 186,96	81,60 95% Ді 55,56- 107,64	197,33 95% Ді 121,13- 273,53	116,00 95% Ді 111,24- 120,76	-	40,00 95% Ді 35,97- 44,03	8,00 95% Ді 5,62- 10,38	228,60 95% Ді 218,08- 239,12	106,80 95% Ді 104,98- 108,62	46,60 95% Ді 45,69- 47,51	3,40 95% Ді 2,49- 4,31	3,40 95% Ді 2,49- 4,31	-
IX (n = 10)	163,75 95% Ді 160,27- 167,23	118,00 95% Ді 91,95- 144,05	268,25 95% Ді 224,47- 312,03	122,25 95% Ді 117,39- 127,11	0,50 95% Ді 0,06- 0,94	38,25 95% Ді 35,66- 40,84	11,25 95% Ді 9,06- 13,44	270,43 95% Ді 231,74- 309,11	109,43 95% Ді 106,24- 112,62	45,86 95% Ді 44,58- 47,13	4,14 95% Ді 2,87- 5,42	4,14 95% Ді 2,87- 5,42	-

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з показниками I групи; ** — $p < 0,05$ порівняно з показниками II групи; *** — $p < 0,05$ порівняно з показниками III групи.

У дітей із помірною асфіксією (II група) вже на першу добу констатовано вірогідно більший рівень цього ферменту, ніж у здорових дітей. Слід зазначити, що рівень ЛДГ залишався високим і вірогідно вищим, ніж у здорових дітей, на третю добу ($p < 0,05$). Можливо, за рахунок цих компенсаторних реакцій організм дитини пристосовується до дії гіпоксії. У той же час у новонароджених із тяжкою асфіксією (III група) рівні ЛДГ також не змінюються впродовж перших трьох днів життя, але вони є вірогідно нижчими, ніж у дітей із помірною асфіксією ($p < 0,05$). Отримані дані, можливо, пояснюються виснаженням компенсаторно-пристосувальних реакцій забезпечення енергією клітин при тривалій дії гіпоксії.

Відомо, що в механізмах адаптації до гіпоксії та ураження ЦНС важливу роль відіграє оксид азоту ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$). Сьогодні NO розглядається як перший представник нового класу сигнальних молекул, які здійснюють міжклітинну комунікацію та регуляцію великої кількості функцій ЦНС. $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ відіграє важливу роль як нейромедіатор у регуляції судинного тонуусу, у забезпеченні кровопостачання життєво важливих органів новонародженого, зокрема мозку, та в його постнатальній адаптації.

Дослідження екскреції нітратів та нітритів (табл. 1) у здорових немовлят показало низький рівень $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ відразу після народження та вірогідне збільшення цього показника на третю добу (відповідно 16,08 мкмоль/л, 95% ДІ 15,19–18,97 та 74,18 мкмоль/л, 95% ДІ 43,14–105,24; $p < 0,05$) та зниженням на шосту добу життя (відповідно 74,18 мкмоль/л, 95% ДІ 43,14–105,24 та 33,70 мкмоль/л, 95% ДІ 20,15–47,25; $p < 0,05$). Зважаючи на роль $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ в регуляціях мікроциркуляції, слід розглядати високу продукцію його як необхідну умову для нормальної адаптації в період значної перебудови гемодинаміки і глибоких метаболічних змін на тканинному та органному рівнях. Як видно з табл. 1, у новонароджених із тяжкою асфіксією (III група) відразу після народження спостерігається вірогідно вищий рівень $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ порівняно з дітьми I та II дослідних груп ($p < 0,05$). Слід відзначити широкий діапазон довірчих інтервалів у немовлят, які мали тяжку асфіксію. Літературні джерела свідчать, що у відповідь на гіпоксію спостерігається значне зростання продукції $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$, що відіграє захисну роль, сприяє підтримці кальцієвого гомеостазу клітин, захищаючи їх від загибелі. Але в умовах тривалого гіпоксичного стану відбувається виснаження продукції $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ із L-аргініну. Про виснаження продукції $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$, на нашу думку, свідчить відсутність вірогідного збільшення величини цього показника у немовлят із тяжкою асфіксією на 3-тю добу. У той час у новонароджених із помірною асфіксією відбувається вірогідне збільшення $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ на 3-тю добу, але рівень $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ є вірогідно нижчим, ніж у здорових немовлят ($p < 0,05$). На 6-ту добу в новонароджених із помірною асфіксією рівень

$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ залишається на тому ж рівні ($p \geq 0,05$), а в немовлят із тяжкою асфіксією вірогідно збільшується ($p < 0,05$), тоді як у здорових немовлят цей показник вірогідно знижується ($p < 0,05$). Збільшення рівня $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ у немовлят із тяжкою асфіксією на шосту добу свідчить про тяжкість дисфункцій енергетичного гомеостазу. Отже, відсутність підвищення продукції $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ на 3-тю добу, а потім збільшення на 6-ту добу в новонароджених із тяжкою асфіксією призводить до значної гемодинамічної перебудови, ступінь якої визначає характер та швидкість постнатальної адаптації.

Як відомо, лімфоцити — це клітини, що виконують не тільки спеціальні функції імунного захисту, але є й елементами єдиної інформаційної системи, яка точно відображає стан організму в певний проміжок часу або під дією тих чи інших факторів та дозволяє оцінити терапевтичну дію медикаментозного препарату. Ферментативний статус лімфоцитів у першу годину після народження на 2/3 обумовлений тривалістю другого і третього періоду, а також пологів у цілому. Пологи, що є стресом для новонародженого, викликають короточасну активацію СДГ із поступовим зниженням активності надалі.

Вивчення активності СДГ у першу добу показало, що в новонароджених із тяжкою асфіксією є вірогідно нижчим, ніж у здорових немовлят ($p < 0,05$) та в новонароджених із помірною асфіксією ($p < 0,05$). Слід зазначити, що в дітей із тяжкою асфіксією на 6-ту добу спостерігається майже вдвічі менша кількість клітин із середньою та високою активністю гранул (табл. 2). На нашу думку, депресія СДГ при тяжкій асфіксії спричинює наступну неадекватну відповідь лімфоцитів на будь-яку зовнішню дію.

Дослідження показало, що при додаванні до стандартної терапії ліпіну в новонароджених з помірною асфіксією на 6-ту добу відзначається тенденція до зниження $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$, що може свідчити про нормалізацію процесів перекисного окислення. При тяжкій асфіксії ми не відзначили вірогідних змін рівнів ЛДГ та $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ порівняно з дітьми, які отримували стандартне лікування.

У новонароджених як із помірною, так і з тяжкою асфіксією на фоні застосування Цереброкуруину® на 6-ту добу було відзначено вірогідно нижчі рівні $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$, ніж у немовлят, які отримували стандарту терапію ($p < 0,05$) (табл. 1). Крім того, у новонароджених із тяжкою асфіксією (VII група) було констатовано вірогідно вищий рівень ЛДГ на 3-тю добу, ніж у дітей III дослідної групи, що може свідчити про покращення компенсаторно-пристосувальних реакцій на дію гіпоксії. Як свідчать результати дослідження, у немовлят як із помірною, так і з тяжкою асфіксією на фоні застосування Цереброкуруину® відзначається вірогідно вищий індекс активності лімфоцитів, ніж у дітей II та III груп, $p < 0,05$. Ці зміни відбуваються завдяки вірогідному збільшенню кількості клітин із помірною та високою активністю, $p < 0,05$.

Слід наголосити, що протипоказанням до призначення в комплексі лікування Цереброкуруину® були судоми.

При одночасному включенні в стандартне лікування Ліпіну та Цереброкуруину® на 6-ту добу в новонароджених з асфіксією констатовано вірогідно вищий індекс активності лімфоцитів за рахунок збільшення клітин із кількістю гранул 20 та більше.

Слід зазначити, що Ю.І. Барашньов відзначає необхідність строго індивідуального підходу до хворої дитини, «використання тільки індивідуального потенціалу компенсації», враховуючи не тільки ступінь тяжкості неврологічних порушень, але й супутні інфекційно-запальні захворювання, ступені зрілості, аномалії розвитку, індивідуальні конституціонально-генетичні характеристики [2].

Висновки

1. Дослідження рівня лактатдегідрогенази та загальної активності сукцинатдегідрогенази як маркерів енергетичного обміну показало напруження

компенсації процесів окислювального фосфорилування й перекисного окислення в новонароджених, які перенесли тяжку та помірну асфіксію.

2. Включення до стандартного лікування новонароджених з асфіксією препарату нейропротекторної дії Цереброкуруину® сприяє покращенню компенсаторно-приспосувальних механізмів енергетичного гомеостазу.

3. Виявлено вірогідно вищий індекс активності лімфоцитів у новонароджених з асфіксією на фоні включення до стандартного лікування комбінації препаратів — ліпіну (метаболічна дія) та Цереброкуруину® (нейропротекторна дія), що може свідчити про покращення стану енергетичного обміну клітин та тканин.

4. У новонароджених із помірною асфіксією включення в комплекс лікування Цереброкуруину® та ліпіну зменшило збудливість ЦНС, що виявилось зниженням м'язового тону в згиначах верхніх та нижніх кінцівок, тремору, поліпшенням уроджених рефлексів та зменшенням вегетовісцеральних проявів.

Отримано 12.02.09 □

Похилько В.І., Ковалева Е.М.

Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия»,
г. Полтава

Касянчук Н.Р.

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН
Украины, г. Киев

ОСОБЕННОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У НОВОРОЖДЕННЫХ, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ ПЕРИНАТАЛЬНУЮ АСФИКСИЮ. НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ И МЕТАБОЛИТНАЯ ЗАЩИТА

Резюме. В работе проанализированы активность конечных продуктов обмена нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-) в моче, уровень концентрации лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, а также активность сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов периферической крови как маркеров энергетической дисфункции у доношенных новорожденных с перинатальной асфиксией в раннем неонатальном периоде на фоне использования в лечении Цереброкуруина® и липина. Проведенное исследование некоторых показателей энергетического обмена показало нарушение компенсаторных процессов окислительного фосфорилирования и перекисного окисления у новорожденных, которые перенесли перинатальную асфиксию. Включение в комплекс стандартного лечения новорожденных препарата нейропротекторного действия Цереброкуруина® приводит к улучшению компенсаторно-приспособительных механизмов энергетического гомеостазу.

Ключевые слова: новорожденные, асфиксия, лактатдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, нитраты, нитриты, Цереброкуруин®, липин.

Pokhyl'ko V.I., Kovalyova O.M.

High State Educational Institute «Ukrainian Medical
Stomatology Academy»,
Poltava

Kasianchuk N.R.

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of AMS
of Ukraine, Kyiv, Ukraine

FEATURES OF MITOCHONDRIAL ENERGY METABOLISM IN NEONATES WITH PERINATAL ASPHYXIA. NEUROPROTECTION AND METABOLIC PROTECTION

Summary. The paper is devoted to the study of the activity of metabolic-waste products of nitrite (NO_2^-) and nitrate (NO_3^-) in urine, the level of lactate dehydrogenase concentration in blood serum as well as succinate dehydrogenase activity in peripheral blood lymphocytes as markers of energetic dysfunction in full term neonates with perinatal asphyxia at the early neonatal period under the medication with Cerebrocurin® and lipin. The study of some energy metabolic indices has shown the disturbance in compensatory processes of oxidative phosphorylation and peroxidation in newborns with perinatal asphyxia. Adding of the neuroprotective drug Cerebrocurin® into the conventional complex of the neonate therapy leads to the improvement of compensatory and adaptative mechanisms of energy homeostasis.

Key words: neonates, asphyxia, lactate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, nitrates, nitrites, Cerebrocurin®, lipin.