

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616-053.31-092:612.648]-074

А. С. Попова², Л. И. Крупицкая¹, В. Э. Цейликман¹, В. Е. Рябинин¹, А. И. Синицкий¹, Р. В. Деев¹

СОСТОЯНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У НОВОРОЖДЕННЫХ В НОРМЕ И ПРИ РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ АДАПТАЦИИ В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

¹ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ; ²МУЗ городская клиническая больница № 6, Челябинск

Для лабораторной оценки состояния энергетического обмена при переходных состояниях новорожденных представляется перспективным использовать комплексный подход, включающий одновременное определение содержания основных энергосубстратов, а также активности аденозинтрифосфатаз и сукцинатдегидрогеназы в пуповинной крови, характеризующихся высокой чувствительностью к гипоксии.

Ключевые слова: новорожденные, АТФазы, сукцинатдегидрогеназа

A.S. Popova, L.I. Krupitskaya, V.E. Tseylikman, V.E. Ryabinin, A.I. Sinitsky, R.V. Deyev

THE ENERGETIC METABOLISM IN NEWBORNS IN NORMAL CONDITIONS AND UNDER DEVELOPMENT OF DISORDERS OF ADAPTATION IN EARLY POSTNATAL PERIOD

The article deals with the prospective complex approach to laboratory analysis of energetic metabolism under states of newborns. The approach provides simultaneous detection of content of main energy substrates, activity of adenosinetriphosphatases and succinate dehydrogenases in umbilical blood, characterized by high sensitivity to hypoxia.

Key words: newborn, adenosinetriphosphatase

Задачи организации профилактики заболеваний и снижения детской смертности требуют изучения и объективной оценки факторов, предопределяющих выносливость и сопротивляемость организма новорожденного [1]. Вопросам адаптации новорожденных посвящено много работ [7, 11, 12, 14]. Одной из проблем постнатального ведения новорожденных является отсутствие достаточно надежных объективных методов оценки адаптационного процесса. Однако вопросы, касающиеся постнатального функционального развития такой важной сферы, как процессы энергетического обеспечения у новорожденных, далеки от окончательного понимания.

Одним из универсальных регуляторов энергетических процессов в нормальных условиях и при патологических состояниях является гипоксия. Особенности реакции организма на гипоксию характеризуют его резервные компенсаторные возможности. Независимо от вида гипоксии в основе метаболических нарушений лежит снижение продукции АТФ. Родовой стресс, изменение температуры окружающей среды, появление самостоятельного дыхания, возрастание мышечной активности и усиление деятельности мозга у новорожденных увеличивают расход энергии, приводя к быстрому снижению содержания глюкозы в крови. Повышенное потребление глюкозы тканями приводит к усилению гликогенолиза и использованию резервного гликогена и жиров. Поэтому особенностью углеводного обмена у плода и новорожденного является высокая активность процессов гликолиза, позволяющая лучше адаптироваться к условиям гипоксии [6, 16].

Около 40% АТФ в клетке расходуется на поддержание функции калиево-натриевого насоса клеточных мембран, осуществляющего активный транспорт ионов. АТФазы (Na⁺, K⁺, Ca²⁺-, H⁺-, K⁺- и H⁺,K⁺-АТФаза) – ферменты из группы транспортных АТФаз (КФ 3.6.3.9). Изменение активности

АТФаз обнаружено при многих заболеваниях, что указывает на важную роль, которую они играют в развитии различных патологических процессов. В клинике наиболее удобно исследовать состояние транспортных АТФаз эритроцитов [5, 13].

В условиях гипоксии решающая роль в компенсаторных реакциях принадлежит сукцинатдегидрогеназному шунту. Именно в состоянии гипоксии активизируется система окисления янтарной кислоты, которая минует медленные стадии цикла Кребса и позволяет значительно ускорить процессы энергообразования [2, 9]. По данным многих авторов, по активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ, КФ 1.3.99.1) в лейкоцитах можно судить об интенсивности тканевого дыхания [10, 15].

Несмотря на значительное количество исследований энергетического обмена у новорожденных, отсутствуют работы, касающиеся его особенностей при различных синдромах, которые часто связаны с нарушением процессов адаптации. Это синдром срыгивания, болевой синдром, синдром угнетения, синдром гипервозбудимости, кардиореспираторная депрессия (КРД), задержка внутриутробного развития (ЗВУР). При всех вышеописанных синдромах дезадаптации одним из ведущих этиологических факторов является гипоксия.

Поэтому мы посчитали целесообразным использовать для лабораторной оценки энергетического обмена новорожденных определение уровня основных энергосубстратов (глюкоза, общие липиды), а также активности АТФаз и СДГ в пуповинной крови.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе родильного отделения МУЗ ГКБ № 6 Челябинска при участии сотрудников кафедры биохимии ГБОУ ВПО Челябинской госмедицинской академии Минздравсоцразвития РФ. Для исследования использовали пуповинную кровь, которую забирали сразу после перерезки пуповины в пробирки со стабилизатором.

Обследовано 689 детей со следующими диагнозами: здоровые дети, составившие контрольную группу (219), синдром срыгивания (119), болевой синдром (97), синдром гипервозбудимости (82), синдром угнетения (26), КРД (61), синдром ЗВУР (85).

Содержание глюкозы в сыворотке пуповинной крови определяли глюкозооксидазным методом с использовани-

Для корреспонденции:

Цейликман Вадим Эдуардович, д-р биол. наук, проф., зав. каф. биохимии. Адрес: 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64.
Телефон: (351) 232-74-76.
E-mail: vadimed@yandex.ru

Таблица 1

Содержание глюкозы, общих липидов, активность СДГ в пуповинной крови новорожденных при различных синдромах нарушения адаптации в раннем постнатальном периоде

Группа	Глюкоза, ммоль/л	Общие липиды, г/л	СДГ, фмоль/мин/кл
Контроль	3,963 ± 0,010 (n = 27)	2,762 ± 0,091 (n = 43)	0,255 ± 0,03 (n = 40)
Срыгивание	2,545 ± 0,179*** (n = 27)	2,001 ± 0,225** (n = 42)	0,238 ± 0,03 (n = 32)
Болевой синдром	3,957 ± 0,324 (n = 29)	2,966 ± 0,180 (n = 36)	0,086 ± 0,01*** (n = 30)
Гипервозбудимость	2,621 ± 0,246*** (n = 17)	2,721 ± 0,373 (n = 23)	0,310 ± 0,03** (n = 29)
Угнетение	4,285 ± 0,982 (n = 6)	1,862 ± 0,394* (n = 6)	0,469 ± 0,11* (n = 9)
КРД	3,720 ± 0,071* (n = 18)	2,714 ± 0,171 (n = 18)	0,339 ± 0,04** (n = 21)
ЗВУР	1,790 ± 0,081*** (n = 22)	1,161 ± 0,074*** (n = 26)	0,387 ± 0,08*** (n = 27)

Примечание. Здесь и в табл. 2: * - $p < 0,05$; ** - $p > 0,001$; *** - $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

ем тест-систем компании "Вектор-Бест" (Новосибирск); содержание общих липидов – с использованием диагностического набора химических реактивов (с фосфовалином и H_2SO_4) производства Pliva-Lachema (Чехия); активность АТФаз – по методу [13]. Оценивали общую активность АТФаз, активность Na^+, K^+, Ca^{2+} - и Mg^{2+} -АТФазы. Активность СДГ определяли в суспензии лейкоцитов по методике [3].

При обследовании детей с КРД для исключения повреждения миокарда определяли тропонин I в венозной крови через 16–20 ч после родов. У всех обследованных детей с КРД тропонин I был в пределах нормы.

Данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики и выражали в виде среднеарифметической (\bar{X}) и ее стандартной ошибки (m). Для оценки различий в средних тенденциях использовали критерий Манна–Уитни (U). Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$ [4, 8]. Для обработки результатов использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 for Windows.

Результаты и обсуждение. При большинстве исследованных состояний наблюдалось статистически значимое снижение уровня глюкозы в пуповинной крови (табл. 1), наиболее выраженное при ЗВУР. ЗВУР диагностируют у детей, имею-

щих недостаточную массу тела при рождении по отношению к их гестационному возрасту, т. е. когда величина массы тела ниже 10% центиля при сроке беременности матери и (или) морфологический индекс зрелости отстает на 2 и более недель от истинного гестационного возраста. ЗВУР может возникать на разных сроках внутриутробной жизни. Для плодов с синдромом ЗВУР родовой акт даже при нормальном течении может быть травматичным, и потому у них уже на 1-й минуте жизни значительно снижаются адаптационные возможности. Поэтому при синдроме ЗВУР запасы гликогена закономерно снижены, а акт родов приводит к быстрому их истощению, чем и объясняется развившаяся гипогликемия. При синдроме ЗВУР также наблюдалось наиболее выраженное снижение содержания общих липидов (см. табл. 1) и активности АТФаз (табл. 2). При этом выявлена значимая активация СДГ лейкоцитов (см. табл. 1).

При синдроме срыгивания также отмечено значимое снижение уровня глюкозы, общих липидов и активности АТФаз. При этом активность СДГ лейкоцитов статистически значимо не отличалась от показателей контрольной группы. Известно, что срыгивания у новорожденных подразделяют на функциональные и органические. Причиной появления функциональных срыгиваний в большинстве случаев являются провоцирующие факторы, которые могут вызвать срыгивания и у совершенно здоровых детей. Органические срыгивания возникают у детей с признаками перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) или вследствие перенесенной гипоксии. Потому снижение уровня гликемии и общих липидов в данном случае можно объяснить частыми срыгиваниями, а одновременное снижение активности АТФаз при неизменной активности СДГ указывает на снижение продукции АТФ и высокий риск развития (или усугубления) гипонергетического состояния.

Синдром гипервозбудимости проявляется повышенной раздражительностью ребенка. В состоянии бодрствования, даже при незначительном и непродолжительном волнении у него появляется хаотическая двигательная активность, сопровождающаяся дрожанием рук, ног, подбородка, резким пронзительным криком, покраснением лица, запрокидыванием головы. Причиной может быть быстрота развития оксидативного стресса в ЦНС, что определяет интенсивность метаболизма и недостаточность антиоксидантной системы и может привести к нарушению транспорта различных ионов, синтезу медиаторов, участвующих в нервно-мышечном сокращении, и к развитию синдрома. Необходимо дифференцировать данный синдром от схожих изменений, сопровождающих перинатальные повреждения нервной системы, которые сопровождаются судорожным синдромом. Вероятнее всего, именно резкая двигательная активность ребенка при синдроме гипервозбудимости сопровождается усилением потребления глюкозы и снижением ее уровня в крови при неизменном содержании общих липидов, снижением продукции АТФ (соответственно и активности АТФаз) и активацией сукцинатного шунта (см. табл. 1 и 2).

Таблица 2

Активность АТФаз эритроцитов в пуповинной крови новорожденных при различных синдромах нарушения адаптации в раннем постнатальном периоде

Группа	Активность АТФаз, мкг/мл/мин			
	общая	Na^+, K^+ -	Mg^{2+} -	Ca^{2+} -
Контроль (n = 57)	31,2 ± 0,6	7,7 ± 0,2	24,4 ± 0,3	14,8 ± 0,4
Срыгивание (n = 28)	18,2 ± 0,7***	3,7 ± 0,3***	14,5 ± 0,7***	12,9 ± 0,9
Болевой синдром (n = 24)	9,8 ± 0,2***	3,9 ± 0,3***	5,9 ± 0,4***	3,2 ± 0,2***
Гипервозбудимость (n = 22)	13,9 ± 0,9***	7,3 ± 0,8	6,6 ± 0,9***	6,6 ± 0,8***
Угнетение (n = 6)	4,5 ± 0,1***	1,2 ± 0,006***	3,3 ± 0,2***	3,9 ± 0,1***
КРД (n = 12)	10,1 ± 0,6***	3,1 ± 0,4***	7,1 ± 0,2***	6,3 ± 0,5***
ЗВУР (n = 16)	5,4 ± 0,3***	3,1 ± 0,1***	2,4 ± 0,1***	6,1 ± 0,3***

Изучение болевого синдрома у новорожденных детей и профилактика боли являются наиболее сложными задачами в неонатологии. Субъективная природа боли общепризнанна, что затрудняет ее количественную оценку, особенно у ребенка, не умеющего говорить. Симптомы боли нужно отличать от других состояний, например от гипоксии или гиперкапнии. Болевой синдром у новорожденных встречается при родовых травмах, отеке мозга и других состояниях, сопровождающихся выраженным снижением двигательной активности. Поэтому отличительной особенностью болевого синдрома яв-

ляется одновременное снижение активности АТФаз и СДГ при неизменном уровне основных энергосубстратов в пуповинной крови (см. табл. 1 и 2).

Более редким, но и более тяжелым является синдром угнетения ЦНС, который развивается после перенесенной асфиксии или родовой травмы и наблюдается в первые часы и дни жизни ребенка. У таких детей значительно снижены мышечный тонус и двигательная активность. Ребенок выглядит вялым, кричит тихо и слабо. В наиболее тяжелых случаях отсутствует сосательный рефлекс. Синдром общего угнетения, как правило, сопровождается расстройствами дыхания, нарушениями сосудистого тонуса и терморегуляции. У детей с синдромом угнетения наблюдаются наиболее выраженные снижение активности АТФаз и активация СДГ. При этом уровень глюкозы в пуповинной крови соответствует норме, а содержание общих липидов значимо ниже контрольного уровня (см. табл. 1 и 2).

Сердечно-сосудистая система новорожденного, являясь индикатором патологических процессов, отражает адаптивные возможности организма. В сущности, воздействие любого фактора, по силе и длительности превышающее функциональный потенциал вегетативной нервной системы, у ребенка может рассматриваться как "стресс", способствующий реализации синдрома вегетативной дисфункции и возникновению дисрегуляторных расстройств сердечно-сосудистой системы. Возникающие нарушения вызывают изменения в энергетическом обмене миокарда, приводя к быстрому снижению его сократительной функции. Причинами рождения ребенка в состоянии КРД могут быть: лекарственные препараты, полученные интранатально от матери (анестетики и анальгетики, антидепрессанты, магния сульфат, адреноблокаторы), постгеморрагический шок (фето-материнские и фето-фетальные трансфузии, преждевременная отслойка плаценты, разрывы сосудов пуповины и др.), травмы (внутричерепные повреждения, кровоизлияния при быстрых родах, ягодичном и тазовом предлежании). Нередко причину рождения ребенка с КРД выявить не удается. Поэтому особое значение имеет ранняя диагностика КРД и возможность ее прогнозирования. Значимыми маркерами гибели миоцитов являются концентрация в крови креатинфосфокиназы (КФК), повышение в крови содержания миоглобина, цепей миозина, кардиотропонинов Т и I. При КРД наблюдалось незначительное снижение содержания глюкозы в пуповинной крови, что может быть связано с повышением ее потребления миокардом. Наличие гипознергетического состояния при КРД подтверждается одновременным снижением активности АТФаз и активацией СДГ (см. табл. 1 и 2).

Таким образом, при всех вышеописанных синдромах отмечается снижение выработки макроэргических соединений, что вторично может усугубить тяжесть состояния ребенка. Параллельно, частично компенсируя гипознергетическое состояние, активизируется сукцинатный шунт. Поскольку развитие изученных состояний прямо или косвенно связано с гипоксией, все изменения энергетического обмена, описанные выше, однотипны, но выражены в разной степени и

Изменения параметров энергетического обмена у новорожденных в норме и при развитии нарушений адаптации

Синдром	Активность АТФаз				Глюкоза	Общие липиды	СДГ
	общая	Na ⁺ , K ⁺ -	Mg ²⁺ -	Ca ²⁺ -			
Срыгивание	↓	↓	↓	↓	↓	↓	N
Болевой	↓	↓	↓	↓	N	N	↓
Гипервозбудимость	↓	N	↓	↓	↓	N	↑
Угнетение	↓	↓	↓	↓	N	↓	↑
КРД	↓	↓	↓	↓	↓	N	↑
ЗВУР	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑

Примечание. Представлены данные, демонстрирующие изменения энергетического обмена при исследованных состояниях; N – показатели, соответствующие контрольному уровню; ↑ – увеличение, ↓ – снижение.

имеют свои особенности при каждом из синдромов (табл. 3), и говорить об их предикторном значении нецелесообразно. Однако применение описанного диагностического подхода позволяет оценить состояние энергетического обмена у новорожденных с целью его эффективной коррекции и мониторинга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков В. А., Подлевских Т. С. // Педиатрия. – 2005. – № 2. – С. 8–10.
2. Васильев С. И., Сафонов А. Б. // Педиатрия. – 2000. – № 2. – С. 88–91.
3. Гершанович В. Н., Кузнецова Н. В., Бунина Н. Н. // Биохимия. – 1961. – № 2. – С. 323–331.
4. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Ленинград, 1973.
5. Гунько С. В., Леус Н. Ф. // Вопр. мед. химии. – 1989. – № 6. – С. 114–117.
6. Девялтовская М. Г. Влияние гипоксии на углеводный обмен в системе мать–плод–новорожденный и коррекция его нарушений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1997.
7. Загородникова О. А. // Педиатрия. – 1994. – № 5. – С. 100–101.
8. Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика. – СПб., 2003.
9. Измайлова Т. Д., Петричук С. В., Агейкин В. А., Кузнецова Е. Ю. // Вестн. Нижегород. гос. ун-та им. Н. И. Лобачевского. Сер.: Биология. – 2001. – Вып. 2 (4). – С. 127–132.
10. Ильенко Л. И., Бомбардирова Е. П., Харитонова Н. А., Петричук С. В. // Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 37–44.
11. Косов М. Н., Прокопенко В. М., Опарица Т. И., Фоменко Б. А. // Педиатрия. – 2002. – № 1. – С. 19–23.
12. Михеева И. Г. // Педиатрия. – 2008. – № 1. – С. 40–44.
13. Федотов Э. А. // Биологические мембраны и энергетика организма в норме и при патологии: Сборник науч. трудов. – Саратов, 1984. – Т. 110 (127). – С. 60–63.
14. Чернышов В. Н., Козырева Т. Б., Касьян М. С. // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2008. – № 5. – С. 54.
15. Чиковани М. И. // Журн. невропатол. и психиатр. – 1981. – № 10 – С. 1496–1498.
16. Turcot V., Rouleau T., Tsopmo A., Germain N. // Free Radic. Biol. Med. – 2009. – N 3.

Поступила 27.02.12