

УДК: 616.61-001.8-085.32-053.31:618.5

Ю.Д. Годованець, А.Г. БабінцеваБуковинський державний медичний
університет МОЗ України
(м. Чернівці, Україна)**ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ
АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ
У КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ
НОВОНАРОДЖЕНИХ З ГІПОКСИЧНИМ
ПОШКОДЖЕННЯМ НИРОК****Ключові слова:** новонароджена дитина, гіпоксичне пошкодження нирок, ферментурія, вільнорадикальне окиснення ліпідів та білків, антиоксидантна система захисту організму, препарат «Цитофлавін».**Резюме.** У статті наведено патогенетичне обґрунтування використання препарату «Цитофлавін» у комплексі лікування новонароджених, які розвивалися за умов тяжкої перинатальної патології та мали клініко-параклінічні прояви гіпоксичного пошкодження нирок у ранньому неонатальному періоді. Показано позитивні ефекти препарату на перебіг постнатальної адаптації та становлення функціонування сечовивідної системи, що пояснюється його впливом на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів/білків та стан системи антиоксидантного захисту організму.**Вступ**

Функціональні та органічні ураження нирок у новонароджених дітей виникають внаслідок дії патологічних факторів, у першу чергу гіпоксичних, як в антенатальному періоді, так і після народження [6,9,12]. Киснева недостатність викликає нейроендокринні зміни у вигляді підвищення секреції альдостерону, реніну, антидіуретичного гормону, що призводить до ренальної вазоконстрикції та порушення перфузії нирок [3,7]. Негативний вплив гіпоксії спричиняє пошкодження гломерулярного фільтру внаслідок порушення цілісності стінки клубочкових капілярів активними формами кисню та протеолітичними ферментами за умов патологічного оксидативного стресу (ОС) [8,11]. Це призводить до порушення бар'єрних властивостей клубочків по відношенню до розмірів частин, втрати здатності диференціювати білки стосовно заряду внаслідок пошкодження ніжок відростків подоцитів. Дані зміни поєднуються із внутрішньонирковим шунтуванням області коркової речовини, що викликає пошкодження проксимальних каналців більшості нефронів. При глибокій ішемії виникає ниркова аферентна вазоконстрикція з перерозподілом ренального кровоплину та значним зниженням швидкості клубочкової фільтрації, ішемічним некрозом епітелію звивистих каналців та формуванням термінальної стадії гострого пошкодження нирок – олігоуричного типу гострої ниркової недостатності [8,9].

З урахуванням вище зазначеного, одним з напрямків профілактики та лікування гіпоксичного пошкодження нирок у новонароджених при тяжких формах перинатальної патології за умов пологового стресу є активація клітинного дихання і енергоутворення, покращення процесів утилізації кисню тканинами, відновлення активності ферментів антиоксидантного захисту, що сприяє стабілізації клітин гломерулярної мембрани та каналцевого нефротелію, покращенню функцій фільтрації, реабсорбції та секреції [10]. Вище зазначеному, на нашу думку, відповідає механізм

дії препарату «Цитофлавін», до складу 1 мл якого входять компоненти: янтарна кислота (100 мг), нікотинамід (10 мг), рибоксин/інозин (20 мг) та рибофлавіну мононуклеотид/рибофлавін (2 мг). За механізмом дії янтарна кислота є ендегенним внутрішньоклітинним метаболітом циклу Кребса, який виконує в клітинах організму універсальну енергосинтезуючу функцію. За участю кофериенту флавінаденіндинуклеотиду (ФАД) та мітохондріального ферменту сукцинатдегідрогенази (СДГ) янтарна кислота швидко трансформується у фумарову кислоту та інші метаболіти циклу трикарбонових кислот. Це призводить до стимуляції аеробного гліколізу та синтезу АТФ у клітинах. Крім того, янтарна кислота покращує процеси тканинного дихання за рахунок активації транспорту електронів у мітохондріях. Рибофлавін (вітамін В2) є флавіновим кофериентом, який активує СДГ та інші окисно-відновні реакції циклу Кребса. Нікотинамід (вітамін РР) – амід нікотинової кислоти, який шляхом каскаду біохімічних реакцій трансформується у форму нікотинамідаденіннуклеотиду (НАД) та його фосфату НАДФ, активуючи нікотинамід-залежні ферменти циклу Кребса, які необхідні для клітинного дихання та стимуляції синтезу АТФ. Рибоксин (інозин) – похідний пурину, який є попередником АТФ та має властивість активувати ферменти циклу Кребса, стимулюючи синтез ключових ферментів-нуклеотидів: ФАД та НАД [1,5].

Препарат «Цитофлавін», згідно інструкції для медичного застосування (Наказ МОЗ України №2 від 03.01.2012 р., реєстраційне посвідчення № UA/5449/01/01), може призначатися новонародженим у комплексній терапії церебральної ішемії [5]. Враховуючи універсальність ланок гіпоксичного впливу на організм, механізм дії препарату, призначення «Цитофлавіну» для профілактики та лікування порушень функціонального стану нирок у комплексі лікування новонароджених з клінічними проявами перинатальної патології за умов пологового стресу, на наш погляд, є доцільним.

Мета дослідження

Вивчити ефективність використання препарату «Цитофлавін» у комплексі лікування новонароджених, які мають ознаки порушень функціонального стану нирок при тяжкій перинатальній патології за умов пологового стресу.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 50 дітей, які розвивалися за несприятливого перебігу гестаційного періоду та мали клінічні прояви тяжких форм перинатальної патології в ранньому неонатальному періоді. Основну групу обстеження (ІА групу) склали 25 новонароджених, яким у складі корегуючої терапії був призначений препарат «Цитофлавін». Групу порівняння (ІБ групу) склали 25 дітей, які отримували загальноприйнятий комплекс лікування. Контрольну групу (ІІ групу) для проведення оцінки параклінічних показників склали 15 здорових дітей. Всі діти народилися при фізіологічному терміні гестації, групи обстеження достовірно не відрізнялися за масою, довжиною тіла та гендерними ознаками.

У ході дослідження проведено аналіз обмінних карт вагітних (Ф№113/о) та історій пологів (Ф№096/о) з метою вивчення соматичної та акушерської патології матерів дітей груп обстеження, а також особливостей перебігу гестаційного та інтранатального періодів.

Клінічні методи обстеження включали оцінку загального стану дітей при народженні за шкалою Апгар та впродовж раннього неонатального періоду з використанням удосконаленої шкали гострої фізіології новонароджених – Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAPPE), а також медикаментозного навантаження – Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS).

Параклінічні методи обстеження включали визначення рівня креатиніну у сироватці крові з математичним розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за Шварцем, а також активність реноспецифічних ферментів (аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лужної фосфатази (ЛФ), холінестерази (ХЕ)) у сечі з використанням стандартних наборів реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпропетровськ, Україна). Активність ферментів у сечі перераховували на рівень креатиніну, який визначали у тій самій порції біологічного матеріалу.

Дослідження показників вільно радикального окиснення (ВРО) включали: визначення рівня малонового альдегіду (МА) в еритроцитах та сечі за методикою І.Ф.Мещишена (2002) та вмісту продуктів окисної модифікації білків (ОМБ). Визначення показників АОСЗ включали: вміст НS-груп у крові за методикою І.Ф.Мещишена, Н.Г. Григор'євої (2002); рівень церулоплазміну (ЦП) за методикою В.Г.Колб, В.С.Камишнікова (1982); активність каталази (КТ) за методикою М.А. Королюк та співавт. (1988); активність глутатіон-S-трансферази (GST); активність глюкозо-6-

фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) – за методом Корнберга і Хорекера в модифікації Захар'їна (1967); активність глутатіон-редуктази (ГР) – у гемолізатах крові (1:20) по зменшенню кількості НАДФН; активність γ -глутамілтрансферази (ГГТ) за реакцією з L- γ -глутаміл-п-нітроанілідом. Біохімічні дослідження проводилися на базі лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету.

Забір периферичної крові у дітей основної групи та групи порівняння проводився о 9.00 ранку з ліктьової вени, у дітей групи контролю – з вени пуповини при народженні. Забір сечі проводився з 6.00 до 9.00 ранку у пластикові сечоприймачі.

Новонароджені основної групи отримували у комплексі лікування препарат «Цитофлавін», добова доза якого становила 2 мл/кг. Розраховану добову дозу вводили внутрішньовенно краплинно після попереднього розведення у співвідношенні 1:5 з 10% розчином глюкози за допомогою інфузійного насосу зі швидкістю 1-4 мл/год., забезпечуючи рівномірне введення препарату протягом доби. Час першого введення – перші 2-12 годин життя. Курс лікування складав 5 дб.

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996 р.) Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.), з письмової згоди батьків дитини.

Статистична обробка математичних даних проведена з використанням програми Statistica 7.0 (StatSoft Inc., USA) з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проводили з використанням t-критерію Ст'юдента. Для визначення вірогідності відмінностей враховувалася загальноприйнята величина ймовірності (p) – $p < 0,05$. Вірогідність відмінностей між відносними величинами визначалася за методом кутового перетворення Фішера «Ф».

Результати та їх обговорення

Аналіз даних обмінних карт вагітних та історій пологів показав, що діти, які мали тяжкі порушення процесів постнатальної адаптації з клінічними проявами перинатальної патології, розвивалися за умов несприятливого перебігу гестаційного періоду під час вагітності у матері. А саме, від першої вагітності та пологів народилося 13 дітей (52,0%) ІА групи, 14 дітей (56,0%) ІБ групи та 6 дітей (24,0%) ІІ групи при p ІА-ІІ $< 0,05$; p ІБ-ІІ $< 0,05$. Слід зауважити, що в основній групі та групі порівняння, на відміну від групи контролю, спостерігалися жінки, що народжували вперше у віковій категорії старше 35 років (відповідно 3 та 4 жінок (12,0 та 16,0 %), $p > 0,05$). Акушерський анамнез був обтяжений самовільними викиднями,

штучним перериванням вагітності та передчасним народженням попередніх дітей у 18 вагітних (72,0%) ІА групи, у 17 жінок (68,0%) ІБ групи та у 4 жінок (16,0%) ІІ групи спостереження, $p_{IA-II} < 0,05$, $p_{IB-II} < 0,05$. Перебіг даної вагітності був ускладнений загрозою самовільного переривання у ранніх термінах гестації та передчасного народження дитини у 16 жінок (64,0%) ІА групи, у 15 жінок (60,0%) ІБ групи та у 4 жінок (16,0%) ІІ групи обстеження при $p_{IA-II} < 0,05$, $p_{IB-II} < 0,05$. Патологія сечовидільної системи у вигляді інфекційно-запальних захворювань (хронічний та гестаційний пієлонефрит, цистит, безсимптомна бактеріурія) спостерігалася у 20 вагітних (80,0%) ІА групи, у 17 жінок (68,0%) ІБ групи та у 3 осіб (12,0%) ІІ групи обстеження при $p_{IA-II} < 0,05$, $p_{IB-II} < 0,05$.

Шляхом кесарського розтину у зв'язку з дискоординованою пологовою діяльністю, вторинною слабкістю пологової діяльності, яка не піддається консервативному лікуванню, та дистресом плода, що загрожує життю, були проведені 48,0% випадків пологів ІА групи та 44,0% випадків пологів ІБ групи обстеження, $p > 0,05$. У 60,0% випадків пологів ІА та ІБ груп відмічалися меконіальні навколоплідні води. Пологопідсилення та/або пологозбудження було використано при проведенні пологів у 6 жінок (24,0%) ІА групи та у 8 жінок (32,0%) ІБ групи, $p > 0,05$. Інтранатальний період у дітей групи контролю перебігав без ускладнень.

Оцінка антропометричних показників новонароджених показала, що групи дослідження є співставними. Так, середня маса тіла при народженні у дітей, які додатково отримували «Цитофлавін», складала $3261,6 > 143,30$ г; у дітей, яким було призначено традиційне лікування, – $3365,0 > 158,30$ г; у здорових дітей – $3445,4 \pm 161,40$ г, при $p > 0,05$. Середня довжина тіла дітей груп обстеження складала відповідно: $54,3 \pm 2,71$ см, $55,4 \pm 2,77$ см та $54,8 \pm 3,10$ см при $p > 0,05$.

Оцінка загального клінічного стану новонароджених груп обстеження показала суттєві порушення процесів гострої адаптації дітей ІА та ІБ груп. Так, на 1-й хвилині життя оцінка за шкалою Апгар 0-3 бали була відмічена у 48,0% випадків (12 дітей) у групі немовлят, які отримували «Цитофлавін», та у 52,0% випадків (13 дітей) у групі новонароджених, яким було призначено традиційне лікування, $p_{IA-IB} > 0,05$. На 1-й хвилині життя оцінка за шкалою Апгар 4-6 балів відмічена відповідно у 32,0 % випадків (8 дітей) та у 28,0% випадків (7 дітей), $p_{IA-IB} > 0,05$. Слід відмітити, що по 5 дітей (20,0%) ІА групи та ІБ групи народилися із задовільною оцінкою гострої адаптації, але стан погіршився впродовж першої доби життя за рахунок поглиблення соматичної та/або неврологічної симптоматики. Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині у здорових дітей складала 7-10 балів.

У структурі патологічних станів, які зумовили порушення процесів ранньої неонатальної адаптації у дітей ІА та ІБ груп, основне місце належало асфіксії тяжкого (відповідно 40,0 та 48,0%

випадків, $p_{IA-IB} > 0,05$) та помірного (відповідно 24,0 та 28,0% випадків, $p_{IA-IB} > 0,05$) ступеня тяжкості при народженні, синдрому аспірації меконія (відповідно 16,0 та 12,0% випадків, $p_{IA-IB} > 0,05$), вторинним ателектазам легенів (відповідно 20,0% та 12,0% випадків, $p_{IA-IB} > 0,05$). У всіх дітей основної групи та групи порівняння перебіг основного захворювання був ускладнений формуванням синдрому поліорганної недостатності (ПОН) з розвитком дихальної та серцево-судинної невідповідності, гастро-інтестинальними розладами, порушеннями функціонування центральної та периферичної нервової системи, розладами гемостазу. Слід відмітити, що клінічна діагностика пошкодження ниркових функцій у новонароджених утруднена у зв'язку з «маскуванням» специфічних ренальних симптомів, тяжкістю порушень загального стану та наявністю значного медикаментозного навантаження. Але прояви термінальної стадії ниркових пошкоджень – гострої ниркової недостатності – було діагностовано лише в 1 дитини (4,0% випадків) ІА групи та у 3 дітей (12,0% випадків) ІІА групи, $p_{IA-IB} > 0,05$.

Новонароджені ІА та ІБ груп отримували комплекс традиційних лікувальних заходів, які включали: забезпечення охоронного режиму виходження, ентеральне вигодовування зціденим материнським молоком, вентиляційну підтримку, інфузійну терапію з покриттям фізіологічним потреб та патологічних втрат рідини, парентеральне живлення, корекцію порушень іонного гомеостазу, антибіотикотерапію. Діти ІА групи у комплексній терапії отримували препарат антигіпоксичної та антиоксидантної дії «Цитофлавін» згідно рекомендованій дозі 2 мл/кг/добу протягом 5 діб. Розраховану добову дозу вводили внутрішньовенно краплинно після попереднього розведення у співвідношенні 1:5 з 10% розчином глюкози за допомогою інфузійного насосу зі швидкістю 1-4 мл/годину. Дітям ІБ групи було призначено традиційний комплекс медикаментозної корекції на першому тижні життя. Слід зауважити, що за частотою, дозою та тривалістю призначення препаратів, які мають потенційно нефротоксичний ефект, групи достовірно не відрізнялися.

Перебіг ранньої неонатальної адаптації у дітей ІІ групи (контрольна група спостереження) був задовільним. Новонароджені знаходилися у палатах сумісного перебування з матерями, отримували виключно грудне вигодовування.

Оцінка клінічної ефективності препарату «Цитофлавін» показала позитивний вплив даного комплексу на перебіг раннього неонатального періоду дітей, які мали тяжкі порушення процесів адаптації. При використанні «Цитофлавіну» у новонароджених ІА групи, порівняно з новонародженими ІБ групи, спостерігалася достовірно збільшення частоти відновлення свідомості (відповідно у 84,0 та 52,0% випадків, $p_{IA-IB} < 0,05$) та покращення м'язового тонуусу й рефлекторної діяльності (у 80,0 та 52,0% випадків, $p_{IA-IB} < 0,05$),

виражені тенденції до стабілізації гемодинаміки (у 72,0 та 48,0% випадків, $p_{IA-IB} > 0,05$), відновлення толерантності до їжі (у 68,0% та 48,0% випадків, $p_{IA-IB} > 0,05$). Слід відмітити, що терміни відновлення свідомості у дітей, які отримували у комплексі метаболічної корекції «Цитофлавін», порівняно з дітьми, яким була призначена загальноприйнята терапія, був більш коротким (відповідно $3,1 \pm 0,15$ та $6,3 \pm 0,31$ діб, $p_{IA-IB} < 0,05$); терміни стабілізації гемодинамічного статусу мали також вірогідні відмінності (відповідно $4,2 \pm 0,2$ та $7,0 \pm 0,31$ діб, $p_{IA-IB} < 0,05$).

У ході дослідження було вивчено вплив препарату «Цитофлавін» на функціональний стан сечовивідної системи у новонароджених. З ураху-

ванням механізмів дії, позитивні ефекти даного препарату на ренальні функції при тяжкій перинатальній патології можуть бути пов'язані як зі стабілізацією центральних механізмів регуляції ниркового кровоплину, так і безпосереднім впливом на стан гломерулярного апарату та каналцевого нефротелію. Оцінка клінічних та параклінічних показників ниркових функцій наприкінці раннього неонатального періоду у дітей групи IA, порівняно з немовлятами групи IB, показала позитивні тенденції щодо зменшення частоти набрякового синдрому та патологічної прибавки маси тіла, частоти розвитку оліго- та анурії, патологічної протеїнурії, гематурії та циліндрурії. Результати дослідження представлено на рис.1.

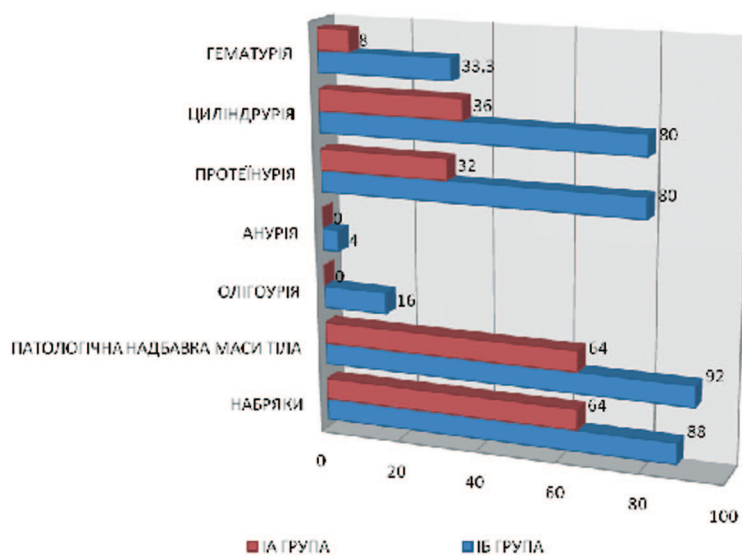


Рис.1. Клініко-параклінічні ознаки ренальної патології у дітей IA та IB груп обстеження на шосту добу життя.

Додаткові методи обстеження показали також більш позитивні зміни біохімічних реноспецифічних показників у сироватці крові дітей, які мали порушення постнатальної адаптації тяжкого ступеня та отримували додатково препарат «Цитофлавін», порівняно з новонародженими, яким було призначено традиційне лікування.

При тому слід відмітити, що при народженні у дітей IA та IB груп, порівняно з групою контролю, спостерігалася відсутність достовірної різниці рівнів креатиніну у сироватці крові та ШКФ за креатиніном. Так, на першій добі життя рівень креатиніну у дітей IA групи склав $46,3 > 2,61$ мкмоль/л, у дітей IB групи – $47,5 > 1,9$ мкмоль/л, у дітей II групи – $43,4 \pm 2,21$ мкмоль/л при $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$, $p_{IA-IB} > 0,05$; ШКФ – відповідно $49,7 \pm 2,44$ мл/хв/1,73м², $42,1 > 2,1$ мл/хв/1,73м² та $49,3 \pm 2,67$ мл/хв/1,73м² при $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$, $p_{IA-IB} > 0,05$.

У динаміці спостереження у новонароджених, які мали порушення адаптації тяжкого ступеня та отримували комплекс традиційного лікування, порівняно з першою добою життя, нами відмічено достовірне збільшення рівня креатиніну у сироватці крові ($84,4 > 4,62$ мкмоль/л, $p < 0,05$) та тенденцію до зменшення ШКФ ($35,6 \pm 1,6$ мл/

хв/1,73м², $p > 0,05$). У дітей з тяжкими порушеннями постнатальної адаптації, які отримували у комплексі лікування «Цитофлавін», також діагностовано достовірне підвищення рівня креатиніну у сироватці крові ($61,3 \pm 3,52$ мкмоль/л, $p < 0,05$) та тенденцію до зниження ШКФ ($42,4 > 2,51$ мл/хв/1,73м², $p > 0,05$). Але необхідно зауважити, що наприкінці першого тижня життя у дітей IA групи, які у комплексі лікування отримували препарат «Цитофлавін», підвищення рівня креатиніну у сироватці крові та зниження ШКФ було менш вираженими порівняно з показниками в немовлят IA групи. Так, якщо рівень креатиніну у сироватці крові дітей IA групи склав $61,3 \pm 3,52$ мкмоль/л, то у немовлят IA групи – $84,4 > 4,62$ мкмоль/л, $p_{IA-IB} < 0,05$; ШКФ відповідно $42,4 > 2,51$ мл/хв/1,73м² та $35,6 \pm 1,6$ мл/хв/1,73м² при $p_{IA-IB} < 0,05$. З урахуванням отриманих клініко-параклінічних даних, на нашу думку, можна стверджувати про позитивний вплив препарату «Цитофлавін» на становлення та відновлення ниркових функцій, зокрема функції гломерулярної фільтрації, у новонароджених за умов тяжкої перинатальної патології.

Одним зі специфічних методів діагностики пошкодження нирок будь-якої етіології у новонароджених є визначення рівня реноспецифічних

ферментів у сечі, що надає змогу оцінити ступінь пошкодження структурно-функціональних елементів нирок, а також встановити локалізацію патологічного процесу. Так, ЛФ щільно фіксована на матриксі мембран «щіткової» облямівки нефротелію, АсАТ знаходиться у мітохондріях, АлАТ – у цитозолі клітин. Збільшення екскреції даних ферментів з сечею вказує на пошкодження клітин каналцевого нефротелію. Єдиним ферментом, який віддзеркалює пошкодження клубочкового апарату, є ХЕ [2,4].

Результати проведених досліджень сечі новонароджених наприкінці першої доби життя показали тенденцію до підвищення активності ферментів у дітей, які розвивалися за умов тяжкої перинатальної патології та мали значні порушення процесів постнатальної адаптації, порівняно зі здоровими новонародженими. Так, активність АсАТ у дітей ІА групи складала $0,49 > 0,02$ мкмоль/мл•год на 1 ммоль/л креатиніну, у дітей ІБ групи – $0,48 \pm 0,02$ мкмоль/мл•год на 1 ммоль/л креатиніну, у дітей ІІ групи – $0,45 \pm 0,05$ мкмоль/мл•год на 1 ммоль/л креатиніну при $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$, $p_{IA-IB} > 0,05$; активність АлАТ – відповідно $0,36 \pm 0,02$

мкмоль/мл•год на 1 ммоль/л креатиніну, $0,39 \pm 0,02$ мкмоль/мл•год на 1 ммоль/л креатиніну та $0,32 \pm 0,02$ мкмоль/мл•год на 1 ммоль/л креатиніну при $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$, $p_{IA-IB} > 0,05$; активність ЛФ – відповідно $216,6 \pm 10,94$ нмоль/л•сек на 1 ммоль/л креатиніну, $219,4 \pm 10,97$ нмоль/л•сек на 1 ммоль/л креатиніну та $193,7 \pm 9,68$ нмоль/л•сек на 1 ммоль/л креатиніну при $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$, $p_{IA-IB} > 0,05$; активність ХЕ – $4,53 \pm 0,22$ нмоль/л•сек на 1 ммоль/л креатиніну, $4,43 \pm 0,23$ нмоль/л•сек на 1 ммоль/л креатиніну та $3,25 \pm 0,16$ нмоль/л•сек на 1 ммоль/л креатиніну при $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$, $p_{IA-IB} > 0,05$. При проведенні комплексу традиційної терапії у новонароджених з тяжкою перинатальною патологією відмічено посилення екскреції ферментів із сечею, що мабуть свідчить за поглиблення патологічних змін каналцевого нефротелію. При використанні у комплексі лікування новонароджених препарату «Цитофлавін» нами відмічено навпаки достовірне зменшення активності ферментів у динаміці спостереження, що мало вірогідні відмінності порівняно з групою дітей, які отримували загальноприйняте лікування (табл.1).

Таблиця 1

Показники біохімічного спектру сечі дітей груп обстеження у динаміці спостереження, $M \pm m$

Показники	ІА група (n=25)		ІБ група (n=25)	
	1 доба	6 доба	1 доба	6 доба
АсАТ (мкмоль/мл•год на 1 ммоль креатиніну)	$0,49 \pm 0,02$	$(0,26 \pm 0,01)^2$	$0,48 \pm 0,02$	$(0,51 \pm 0,03)^1$
АлАТ (мкмоль/мл•год на 1 ммоль/л креатиніну)	$0,36 \pm 0,02$	$(0,21 \pm 0,01)^2$	$0,39 \pm 0,02$	$(0,54 \pm 0,02)^{1,3}$
ЛФ (нмоль/л•сек на 1 ммоль/л креатиніну)	$216,6 \pm 10,94$	$183,1 \pm 9,71$	$219,4 \pm 10,97$	$(324,55 \pm 11,44)^{1,3}$
ХЕ (нмоль/л•сек на 1 ммоль/л креатиніну)	$4,53 \pm 0,22$	$(2,8 \pm 0,14)^2$	$4,43 \pm 0,23$	$(4,1 \pm 0,21)^1$

Примітки: ¹ – вірогідна відмінність показників на 6 добу життя між ІА та ІБ групами, $p < 0,05$;

² – вірогідна відмінність показників ІА групи на 1 та 6 добу життя, $p < 0,05$;

³ – вірогідна відмінність показників ІБ групи на 1 та 6 добу життя, $p < 0,05$

Враховуючи важливу роль патологічного ОС у формуванні гіпоксичного ураження організму новонароджених, у тому числі сечовидільної системи, нами було вивчено інтенсивність реакцій ВРО ліпідів та білків, а також певних компонентів АОСЗ організму обстежених новонароджених у динаміці спостереження. Необхідно зауважити, що у дітей за умов тяжкої перинатальної патології, порівняно зі здоровими немовлятами, вже при народженні встановлено достовірне збільшення рівня МА в еритроцитах та інтенсивності ОМБ. Так, рівень МА у новонароджених ІА групи становив $28,56 \pm 1,43$ мкмоль/мл, у дітей ІБ групи – $27,16 \pm 1,56$ мкмоль/мл, у немовлят ІІ

групи – $20,37 \pm 1,12$ мкмоль/мл при $p_{IA-II} < 0,05$, $p_{IB-II} < 0,05$, $p_{IA-IB} > 0,05$; інтенсивність ОМБ – відповідно $1,25 \pm 0,06$ о.о.г./мл, $1,29 \pm 0,06$ о.о.г./мл та $0,94 \pm 0,04$ при $p_{IA-II} < 0,05$, $p_{IB-II} < 0,05$, $p_{IA-IB} > 0,05$. У новонароджених, яким було призначено традиційний комплекс лікування, у динаміці спостереження визначені тенденції до зменшення інтенсивності вільнорадикальних процесів ліпідів та білків, але які не мали достовірної різниці. У динаміці лікування при додатковому застосуванні препарату «Цитофлавін» у дітей відмічено достовірне зменшення рівня МА в еритроцитах та інтенсивності ОМБ, що свідчить про нормалізацію процесів ВРО ліпідів та білків у новонароджених (табл.2).

Таблиця 2

Показники ВРО ліпідів та білків у дітей груп обстеження у динаміці спостереження, $M \pm m$

Показники	ІА група (n=25)		ІБ група (n=25)	
	1 доба	6 доба	1 доба	6 доба
МА (мкмоль/мл)	$28,56 \pm 1,43$	$(15,67 \pm 0,81)^2$	$27,16 \pm 1,56$	$(24,19 \pm 1,21)^1$
ОМБ (о.о.г./мл)	$1,25 \pm 0,06$	$(0,8 \pm 0,04)^2$	$1,29 \pm 0,06$	$(1,18 \pm 0,06)^1$

Примітки: ¹ – вірогідна відмінність показників на 6 добу життя між ІА та ІБ групами, $p < 0,05$;

² – вірогідна відмінність показників ІА групи на 1 та 6 добу життя, $p < 0,05$.

Враховуючи основні механізми дії препарату «Цитофлавін», у ході дослідження було також вивчено його вплив на стан показників АОСЗ, результати якого представлено у табл.3. У новонароджених, які мають клінічні прояви тяжкої соматичної патології, порівняно зі здоровими дітьми, на першій добі життя відмічено різноспрямовані зміни певних компонентів АОСЗ, у тому числі, тенденцію до більш високого рівня ЦП та активності ГлСТ у плазмі поряд з меншою активністю ГГТ у плазмі, Г6ФДГ та ГР в еритроцитах. Так, рівень ЦП у дітей ІА групи склав $214,14 \pm 10,71$ мг/л, у дітей ІБ групи – $241,8 \pm 12,1$ мг/л, у дітей ІІ групи –

$193,65 \pm 11,1$ мг/л при $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$, $p_{IA-IB} > 0,05$; активність ГГТ – відповідно $109,58 \pm 5,51$ Од/л, $112,64 \pm 5,63$ Од/л та $132,68 \pm 6,62$ Од/л при $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$, $p_{IA-IB} > 0,05$; активність ГлСТ – $6,02 \pm 0,3$ мкмоль/хв•мг білка, $6,12 \pm 0,36$ мкмоль/хв•мг білка та $5,3 \pm 0,24$ мкмоль/хв•мг білка при $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$, $p_{IA-IB} > 0,05$; активність Г6ФДГ – відповідно $1,36 \pm 0,07$ мкмоль/хв•Нв, $1,41 \pm 0,07$ мкмоль/хв•Нв та $1,53 \pm 0,05$ мкмоль/хв•Нв при $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$, $p_{IA-IB} > 0,05$; активність ГР – $1,73 \pm 0,09$ мкмоль/хв•Нв, $1,89 \pm 0,09$ мкмоль/хв•Нв та $3,25 \pm 0,16$ мкмоль/хв•Нв при $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$, $p_{IA-IB} > 0,05$.

Таблиця 3

Показники АОСЗ організму дітей груп обстеження у динаміці спостереження, $M \pm m$

Показники	ІА група (n=25)		ІБ група (n=25)	
	1 доба	6 доба	1 доба	6 доба
ЦП плазми (мг/л)	$214,14 \pm 10,71$	$(267,75 \pm 13,4)^2$	$241,8 \pm 12,1$	$270,32 \pm 13,5$
Г6ФДГ еритроцитів (мкмоль/хв•Нв)	$1,36 \pm 0,07$	$(3,1 \pm 0,15)^2$	$1,41 \pm 0,07$	$(2,01 \pm 0,10)^1$
ГСТ плазми (мкмоль/хв•мг білка)	$6,02 \pm 0,3$	$(11,89 \pm 0,59)^2$	$6,12 \pm 0,36$	$(8,24 \pm 0,41)^1$
ГР еритроцитів (мкмоль/хв•Нв)	$1,73 \pm 0,09$	$(3,13 \pm 0,16)^2$	$1,89 \pm 0,09$	$(2,12 \pm 0,11)^1$
ГГТ плазми крові (Од/л)	$109,58 \pm 5,51$	$(177,84 \pm 8,89)^2$	$112,64 \pm 5,63$	$(146,14 \pm 7,31)^3$

Примітки: ¹ – вірогідна відмінність показників на 6 добу життя між ІА та ІБ групами, $p < 0,05$;

² – вірогідна відмінність показників ІА групи на 1 та 6 добу життя, $p < 0,05$;

³ – вірогідна відмінність показників ІБ групи на 1 та 6 добу життя, $p < 0,05$.

Результати дослідження показали, що динаміка показників АОСЗ мала певні відмінності з урахуванням призначеного комплексу лікування. При додатковому призначенні препарату «Цитофлавін» у доношених новонароджених наприкінці раннього неонатального періоду відмічався достовірно більший рівень ЦП та компонентів антиоксидантної системи глутатіон-глутатіонзалежних ферментів (Г6ФДГ, ГСТ, ГР), які мали також вірогідно більші значення, ніж показники у дітей контрольної групи. На нашу думку, активація ланок системи АОСЗ в організмі, поряд зі зниженням інтенсивності ВРО ліпідів та білків, сприяє попередженню подальшого розвитку патологічних ефектів пологового ОС у новонароджених, яким у комплексі лікування додатково було призначено препарат «Цитофлавін». Враховуючи механізми дії препарату, це пояснюється стабілізацією клітинних мембран, у тому числі, гломерулярного фільтру та каналцевого нефроепітелію, що сприяє покращенню функцій нирок у новонароджених за умов перинатальної патології.

Слід зазначити, що призначення «Цитофлавіну» сприяє також позитивному ренопротекторному ефекту за рахунок зменшення загального фармакологічного навантаження на організм дитини, а також тривалості лікувальних заходів, спрямованих на покращення гемодинамічних процесів у нирках. У дітей, які отримували у комплексі лікування препарат «Цитофлавін», порівняно з дітьми, яким була призначена традиційна терапія, виявлено тенденцію до скорочення тривалості ШВЛ (відповідно $3,1$ доби та $5,6$ доби), кисневої терапії (відповідно $3,6$ доби та

$7,2$ доби), застосування інотропної підтримки (відповідно $3,2$ доби та $4,8$ доби). У новонароджених ІА групи, порівняно з дітьми ІБ групи, спостерігалось достовірне зменшення частоти показань до призначення сечогінних препаратів (відповідно $5,8$ та $35,3\%$ випадків, $p < 0,05$), а також відмічено тенденцію до зменшення частоти застосування таких препаратів, як сібазон та ГОМК (відповідно $46,7$ та $64,7\%$ випадків, $p > 0,05$), а також, сульфат магнію (відповідно $33,3$ та $47,1\%$ випадків, $p > 0,05$).

Таким чином, результати проведеного дослідження показали позитивний вплив препарату «Цитофлавін» на становлення функцій сечовидільної системи у новонароджених, які мають тяжкі порушення адаптації за умов перинатальної патології. З урахуванням механізмів дії, ренопротекторний ефект препарату зумовлений покращенням енергетичного забезпечення клітин, нормалізацією системи ВРО/АОСЗ організму, що сприяє стабілізації мембранного потенціалу, відновленню цілісності гломерулярного фільтру та каналцевого нефроепітелію, а також, нормалізації нейро-ендокринної регуляції ниркової діяльності.

Висновки

1. Препарат «Цитофлавін» засвідчив свою ефективність у дітей, які розвивалися за умов екстрагенітальної та акушерської патології під час гестаційного періоду та мали тяжкі порушення постнатальної адаптації за умов перинатальної патології на першому тижні життя.

2. Комплекс речовин, які входять до складу пре-

парату «Цитофлавін», а саме, кислота янтарна, нікотинамід, рибоксин (інозин) та рибофлавіну мононуклеотид (рибофлавін), надає змогу покращити енергетичне забезпечення клітинних потреб, зменшити утворення вільних радикалів та збільшити активність ферментів антиоксидантного захисту, що сприяє покращенню формування процесів постнатальної адаптації.

3. Застосування препарату «Цитофлавін» у комплексі лікування сприяє стабілізації нейро-ендокринної регуляції ниркової діяльності, відновленню цілісності гломерулярного фільтру та каналцевого нефроепітелію, що попереджує розвиток значних порушень ренальних функцій.

4. Рекомендована добова доза препарату «Ци-

тофлавін» для доношених новонароджених дітей складає 2 мл/кг, вводиться при попередньому розведенні у співвідношенні 1:5 з 10% розчином глюкози та забезпеченні рівномірного введення препарату у кровотік протягом доби за допомогою інфузійного насосу зі швидкістю 1-4 мл/год. Рекомендований термін першого введення – 2-12 год. життя після народження дитини. Курс лікування – 5 діб.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на пошук нових патогенетично обґрунтованих методів лікування новонароджених, постнатальна адаптація яких проходить за умов пологового стресу з клінічними проявами тяжкої перинатальної патології, з урахування необхідності ренопротекторної дії препаратів.

Література

1. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии / Афанасьев В.В. – С.Пб., 2005. – 35с.
2. Диагностическое значение ферментемии и ферментурии у реципиентов с хронической дисфункцией почечного аллотрансплантата / М.В. Плетень, А.В. Траилин, Н.В. Ефименко [и др.] // Экспериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2013. – №2. – С.90-95.
3. Папаян А.В. Клиническая нефрология детского возраста: руководство для врачей / А.В.Папаян, Н.Д. Савенкова. – СПб.: Левша. – 2008. – 600 с.
4. Фоміна С.П. Прогнозування несприятливого перебігу гломерулонефриту з нефротичним синдромом у дітей: ензимуричні маркери // С.П. Фоміна, І.В. Багдасарова, Л.Я. Мигаль // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – №4 (40). – С.14-19.
5. Цитофлавин. Инструкция к применению [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <http://compendium.com.ua/info/170273компанија-farmmarketinga-zdravo-/tsitoflavin-sup-sup->
6. Evaluation of glomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia / S.Kaur, S.Jain, A. Saha [et al.] // Ann. Trop. Paediatr. – 2011. – Vol. 31. – P.129–34.
7. Durkan AM. Acute kidney injury post neonatal asphyxia / AM. Durkan, RT. Alexander // J. Pediatr. – 2011. – Vol.158. – P.e29–33.
8. Jetton J.G. Update on acute kidney injury in the neonate / J.G. Jetton, D.J. Askenazi // Curr. Opin. Pediatr. – 2012. – №24. – P.191–196
9. Liborio A.B. Acute Kidney Injury in Neonates: From Urine Output to New Biomarkers / A.B. Liborio, C. Branco, C.B. Torres de Melo // Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International. – 2014. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/601568>
10. Lipid and Protein Oxidation in Newborn Infants after Lutein Administration / S. Perrone, M. Tei, M. Longini [et al.] // Hindawi Publishing Corporation. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2014. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/781454>.
11. Oxidative Stress-Mediated Aging during the Fetal and Perinatal Periods / L.Marseglia, G. D'Angelo, S. Manti [et al.] // Hindawi Publishing Corporation. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2014. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/358375>.
12. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates / K. Sarafidis, E. Tsepkenzi, E. Agakidou [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2012. – Vol. 27. – P.1575–82.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

Ю.Д.Годованец, А.Г. Бабинцева

Буковинский государственный медицинский университет МОЗ Украины (г.Черновцы, Украина)

Резюме. В статье представлено патогенетическое обоснование использования препарата «Цитофлавин» в комплексе лечения новорожденных детей, которые развивались в условиях тяжелой перинатальной патологии и имели клинико-параклинические проявления гипоксического повреждения почек в раннем неонатальном периоде. Показаны позитивные эффекты препарата на течение постнатальной адаптации и становления функций мочевыделительной системы, что связано с его влиянием на процессы свободнорадикального окисления липидов/белков и состояние системы антиоксидантной защиты организма.

Ключевые слова: новорожденный ребёнок, гипоксическое повреждение почек, ферментурия, свободнорадикальное окисление липидов и белков, система антиоксидантной защиты организма, препарат «Цитофлавин».

THE EXPERIENCE OF ANTIOXIDANT THERAPY USAGE IN TREATMENT COMPLEX OF NEWBORNS WITH HYPOXIC RENAL INJURY

Yu. D. Hodovanets, A.G. Babintseva

Bukovinian State Medical University HM of Ukraine (Chernivtsi, Ukraine)

Summary. The article deals with pathogenetic substantiation of «Cytoflavin» usage in the treatment complex for newborns which developed under conditions of severe perinatal pathology and had clinical-paraclinical signs of hypoxic renal injury in early neonatal period. Positive effects of the medicine on the course of postnatal adaptation and formation of functioning of the urinary system were indicated that establish linkage with its influence on processes of free radical lipid/protein oxidation and condition of the antioxidant defense system of the organism.

Keywords: newborn, hypoxic renal injury, fermenturia, free radical lipid and protein oxidation, antioxidant defense system of the organism, medicine «Cytoflavin».