

# Патология перинатального периода: особенности метаболической адаптации детей, родившихся «малыми к сроку гестации»

Ю.Д. Годованец

Буковинская государственная медицинская академия, г. Черновцы

Изучен комплекс биохимических показателей сыворотки крови на фоне функционального состояния иммунной и антиоксидантной систем у детей, родившихся «малыми к сроку гестации», на первой неделе жизни. Полученные результаты свидетельствуют о наличии дисметаболических нарушений в организме новорожденных на фоне имевшей место плацентарной недостаточности у матери во время беременности и родового «оксидативного стресса». Своевременная диагностика, начиная с изменений внутриклеточного уровня, дает возможность предупредить развитие тяжелых синдромов дезадаптации новорожденных в раннем неонатальном периоде, улучшить качественный уровень реабилитации детей после перенесенной гипоксии.

**Ключевые слова:** плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития, дети, родившиеся «малыми к сроку гестации», метаболизм.

Внутриутробная гипоксия имеет выраженное и часто необратимое влияние на различные стороны жизнедеятельности плода и новорожденного, в момент рождения отрицательно влияя как на адаптацию каждой отдельной системы органов, так и организма в целом. Причиной внутриутробной гипоксии является плацентарная недостаточность (ПН), которая сопровождает большинство соматической и акушерско-гинекологической патологии у женщин репродуктивного возраста. Следует отметить, что на фоне гипоксии у плода уже внутриутробно возникают существенные метаболические нарушения, обусловленные дисфункцией печени [8]. Одним из проявлений ПН является задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), следствием которой являются проблемы адаптации новорожденного на первой неделе жизни. Не следует забывать, что реализация факторов перинатального риска в родах способствует усилению влияния «оксидативного стресса», являющегося серьезным испытанием для организма незрелого ребенка. Нарушения метаболизма, возникающие при этом, требуют своевременной диагностики и коррекции.

ЗВУР рассматривают как хроническое нарушение развития плода, характеризующееся наличием клинических признаков пониженного питания, дефицитом массы тела по отношению к длине, изменением функционального состояния фетальной центральной нервной системы, метаболическими расстройствами и сниженной иммунологической реактивностью, что обусловлено недостаточным энергетическим и пластическим обеспечением вследствие ухудшения обменно-трофической и дыхательной функций плаценты.

При наличии ЗВУР дети могут родиться до срока, в физиологический срок или после срока гестации. ЗВУР обуславливает высокий уровень абдоминального родоразрешения, создает предпосылки для роста перинатальной заболеваемости и смертности, вызывает нарушения физического и психического здоровья детей, способствует в дальнейшем

развитию функциональных и органических заболеваний, таким образом, с момента рождения ухудшая качество жизни пациентов [2, 3, 6].

В Украине за последние 10 лет, по данным разных авторов, частота наблюдений синдрома ЗВУР плода колеблется от 1 до 31,2% от общего количества родов, при наблюдающейся тенденции к росту [8]. По МКБ X пересмотра клинический диагноз в отношении детей, родившихся с клиническими проявлениями ЗВУР, звучит как ребенок «малый к гестационному возрасту». Актуальность поставленных в научном исследовании задач определяется наличием проблем выхаживания и лечения данного контингента детей, с которыми часто встречаются врачи-неонатологи.

**Задачей** исследования было изучение особенностей функционирования иммунной системы и системы антиоксидантной защиты организма новорожденных, имеющих клинические признаки задержки внутриутробного развития, с целью углубления знаний патогенеза дисметаболических нарушений, лежащих в основе тяжелых синдромов дезадаптации в раннем неонатальном периоде.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основную, I группу наблюдения составили 36 детей, рожденных «малыми к сроку гестации», соответственно контрольную, II группу – 60 здоровых доношенных новорожденных. Гестационный возраст детей обеих групп составлял 37-40 недель. Диагноз «малый к сроку гестации» был выставлен детям с учетом степени морфо-функциональной зрелости по таблице Баллард и результатов оценочных характеристик по таблицам перцентилей.

Физические параметры детей I группы наблюдения при рождении: масса тела –  $2667,1 \pm 50,31$  г, длина –  $49,2 \pm 0,31$  см, окружность головы –  $32,5 \pm 0,24$  см, окружность грудной клетки –  $31,0 \pm 0,32$  см. Физические данные новорожденных II группы: масса –  $3409,6 \pm 78,07$  г, длина тела –  $53,0 \pm 0,61$  см, окружность головы –  $34,8 \pm 0,36$  см, окружность груди –  $33,5 \pm 0,28$  см. Процентное соотношение детей по полу характеризовалось тем, что в I группе было  $63,5 \pm 4,29\%$  мальчиков и  $36,5 \pm 4,29\%$  девочек; во II группе – соответственно  $48,3 \pm 5,36$  и  $51,7 \pm 5,36\%$ .

В ходе исследований были проанализированы данные анамнеза беременности и родов, соматической патологии у матерей групп сравнения, проведена оценка особенностей адаптации детей в раннем неонатальном периоде, в том числе, клинической характеристики синдромов дезадаптации. Дополнительные методы исследования включали: биохимический анализ крови с использованием анализатора «ULTRA» фирмы «Коне» (Финляндия, реактивы фирмы) и аппарата для электрофореза «PARAGON» фирмы «Бекман» (Австрия, реактивы фирмы) в условиях областного диагностического центра; исследование перекисного окисления белков (ПОБ) и системы антиоксидантной защиты организма (АОСЗ) в плазме крови по общепринятым методикам (Тра-

**ПОДОМАРИН** – эффективное средство для профилактики гинефитимы, заблуждений

вина О.В., 1955; Андреева И.М., 1988; Королюк М.А., 1988; Мецшиен И.Ф., 1988, 2002), а также уровня IL-1 $\beta$  и IL-6, показателей CD2, CD14, CD15, CD19 и CD54 с использованием метода непрямой иммунофлюоресценции в условиях центра репродукции человека Буковинской государственной медицинской академии (реактивы ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Выбранный нами комплекс мотивирован результатами клинических и экспериментальных исследований, подтверждающих участие представленных показателей в патогенезе дисметаболических нарушений в организме новорожденного в условиях гипоксии [1, 5].

Использовались специальные микрометодики, позволяющие проводить анализы при небольших объемах крови. Забор крови осуществлялся в количестве 1,0 мл из периферической вены, после чего добавляли 0,1 мл (500 Ед) гепарина, разведенного 0,4 мл 0,9% NaCl (соотношение 1:4). Путем центрифугирования гепаринизированной крови при 3 тыс. об./мин отделяли плазму, которую замораживали в пластмассовых пробирках при температуре -12 $^{\circ}$ C.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «STATGRAPHICS» (Санкт-Петербург, 1992), достоверность различий изучалась по среднему арифметическому и среднеквадратическому отклонению для равновеликих рядов с использованием t-критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение особенностей соматической патологии у женщин, родивших детей «малыми к сроку гестации» показало, что в 11 (30,6%) случаях наблюдалась вегето-сосудистая дистония, в 9 (25,0%) – диффузный зуб, в 6 (16,7%) – хронический пиелонефрит, в 5 (13,9%) – хронический холецистит. В 10 (27,8%) случаях отмечались различные формы носительства, в том числе у 3 женщин – стафилококка, у 3 – HBS-антигена, у 2 – цитомегаловируса и у 2 – вируса простого герпеса. Гинекологическая патология была представлена у 2 женщин кольпитом, в одном случае наблюдался хро-

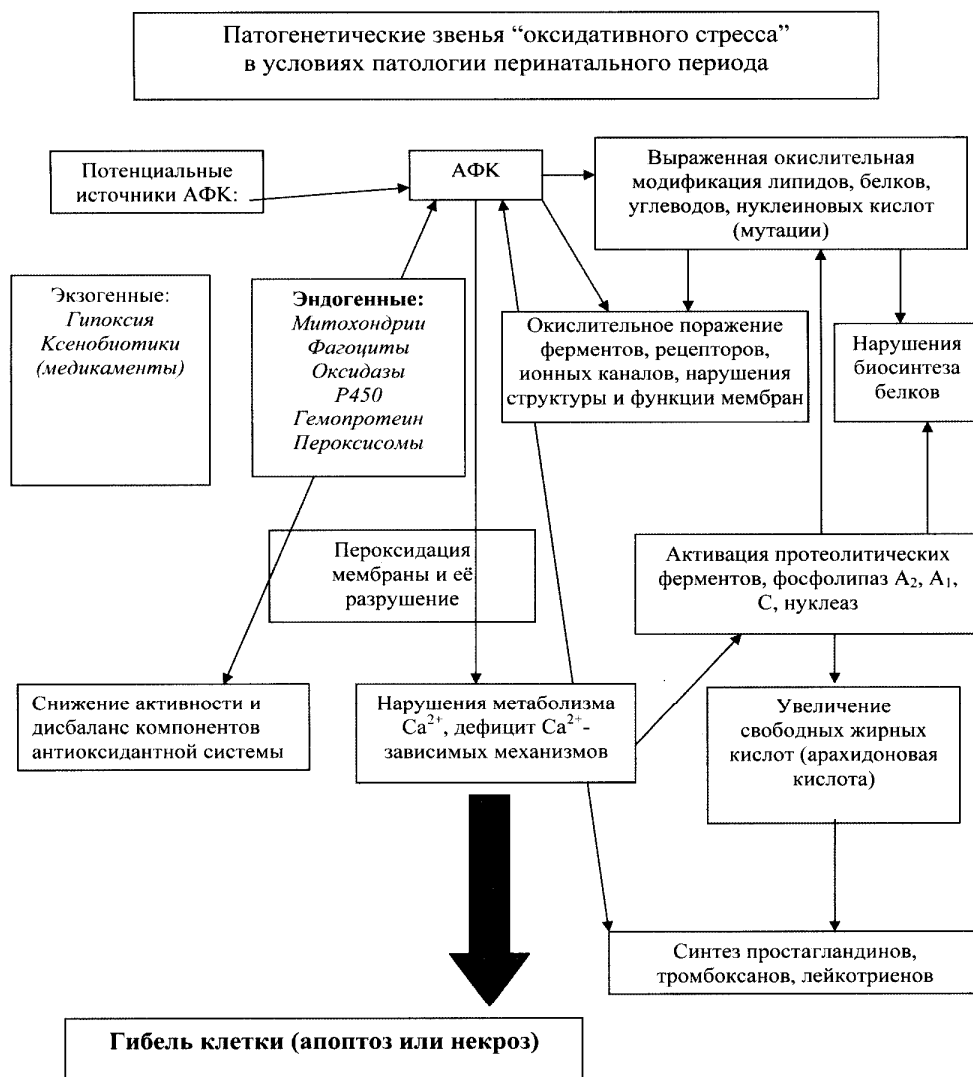


Рис. 1. Патогенетические звенья «оксидативного стресса» в условиях патологии перинатального периода (Дубинина Е.Е., 2001 в модификации Годованец Ю.Д., 2004)

**ТАРДИФЕРОН — золотой стандарт ВОЗ в лечении железодефицитной анемии**

Показатели системы иммунитета у новорожденных групп сравнения на первой неделе жизни

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=20)	Pst
Относительное количество лимфоцитов (%)	25,8±1,86	26,3±1,86	
Абсолютное количество лимфоцитов (x10 <sup>9</sup> /л)	4,5±0,31	4,7±0,36	
Относительное количество CD2 (%)	30,5±1,09	29,4±1,58	
Абсолютное количество CD2 (x10 <sup>9</sup> /л)	1,4±0,10	1,4±0,09	
Относительное количество CD14 (%)	17,4±1,53	15,0±0,48	
Абсолютное количество CD14 (x10 <sup>9</sup> /л)	0,8±0,08	0,7±0,05	
Относительное количество CD15 (%)	33,1±1,78	44,8±1,0	p<0,05
Абсолютное количество CD15 (x10 <sup>9</sup> /л)	1,4±0,16	2,1±0,13	p<0,05
Относительное количество CD19 (%)	29,0±1,59	18,3±0,43	p<0,05
Абсолютное количество CD19 (x10 <sup>9</sup> /л)	1,2±0,09	0,85±0,08	p<0,05
Относительное количество CD54 (%)	19,1±0,83	15,8±0,78	
Абсолютное количество CD54 (x10 <sup>9</sup> /л)	0,9±0,09	0,8±0,07	
IL-1β	16,8±1,93	63,3±6,07	p<0,05
IL-6	1,1±0,09	6,0±0,43	p<0,05

нический аднексит, также по одному случаю имела место киста яичников и гипоплазия шейки матки.

Среди причин осложнений гестационного периода на первом месте была хроническая фетоплацентарная недостаточность (94,4%), на втором – угроза прерывания беременности (44,4%), на третьем – анемия (41,7%); у 19,4% женщин отмечался гестоз, у 13,9% – отеки беременных, у 5,6% – маловодие, у 2,8% – многоводие.

Роды в большинстве случаев были проведены физиологическим путем, лишь в 13 (36,1%) случаях по различным причинам – путем кесарева сечения. Продолжительность первого периода родов в среднем составляла 6,9±0,41 часа, второго – 23,8±1,59 мин, длительность безводного промежутка – 4,5±0,52 часа. У 2 (5,6%) женщин I группы наблюдалась слабость родовой деятельности, также у 2 (5,6%) – проводилась амниотомия или ручное отделение последа.

Оценка по шкале Апгар у детей, родившихся «малыми к сроку гестации», на 1-й минуте составила 5,8±0,21, на 5-й минуте – 6,9±0,17 балла, что свидетельствовало о снижении уровня адаптации после рождения. В том числе, тяжесть состояния у 11 (30,6%) новорожденных была обусловлена асфиксией средней степени тяжести, у 20 (55,6%) – гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы; в 3 (8,3%) случаях основным диагнозом было антенатальное поражение плода, в 2 (5,6%) – гемолитическая болезнь новорожденных. Сопутствующая патология была представлена синдромом дыхательных расстройств (19,4%), внутриутробной пневмонией (11,1%), конъюгационной желтухой (38,9%). У детей наблюдались единичные случаи аспирационного синдрома, родовой травмы, гипоксически-травматического поражения ЦНС, а также гипоспадия и дисплазия бедренных суставов. В 86,1% случаев была отмечена угроза реализации внутриутробного инфицирования.

Общее состояние детей I группы после рождения в 10 (27,8%) случаях было расценено как тяжелое, соответственно в 26 (72,2%) – как средней степени тяжести. При этом, состояние в первом случае у 7 новорожденных, несмотря на проведенное лечение, к концу первой недели жизни не имело клинического улучшения, во втором случае такая же тенденция наблюдалась у 2 детей.

В соответствии с концепцией аварийного реагирования в условиях родовой «оксидативного стресса» (ОС) организм

ребенка вынужденно жертвует частью функций, требующих значительных энергетических затрат. Этот процесс невозможен без активного участия основных регулирующих систем – иммунной и антиоксидантной, благодаря чему максимально используются основные ресурсы ради поддержания постоянства гомеостаза и адаптации организма новорожденного к новым условиям существования.

Особенности реакций организма в условиях ОС при патологии перинатального периода представлены на рисунке 1 [4].

Исследования особенностей иммунной системы у детей, родившихся «малыми к сроку гестации», свидетельствовали о наличии изменений показателей в сравнении с показателями контрольной группы.

Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют о том, что у детей, родившихся «малыми к сроку гестации», достоверно выше после рождения был уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6, значительно больше абсолютное и относительное количество CD15-ассоциированных нейтрофилов и ниже количество CD19-ассоциированных В-лимфоцитов. Это, с нашей точки зрения, свидетельствует о том, что каскад реакций родовой ОС у детей, родившихся «малыми к сроку гестации», запускается обычным путем через активацию интерлейкинов [9-11]. Однако, принимая во внимание достаточно высокий уровень активности провоспалительных цитокинов, можно думать о наличии в данной группе детей значительно более выраженных изменений в последующих биохимических реакциях организма.

Развитие патологического родовой ОС в организме новорожденных данной группы поддерживается дисбалансом системы «пероксидное окисление липидов/белков – антиоксидантная система защиты». Активация окислительно-восстановительных реакций приводит к повышенной генерации активных метаболитов кислорода, обладающих высокой реакционной способностью, вызывающих окислительную модификацию белков, перекисное окисление липидов, нуклеиновых кислот и углеводов. Степень активности процессов перекисидации, наряду с показателями АОСЗ, по данным литературы, является маркером патогенетических проявлений перинатальной гипоксии у новорожденных детей [1, 3]. Полученные в ходе исследований данные системы антиокси-

**ИДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йододефицитных заболеваний**

Результаты биохимического анализа крови у детей групп сравнения в раннем неонатальном периоде

Показатели	Контрольная группа (n=25)	Основная группа (n=25)	Pst
Общий белок (г/л)	60,0±1,7	48,7±2,7	p<0,05
<b>Альбумины (г/л)</b>	<b>34,4±1,1</b>	<b>23,8±2,0</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Билирубин общий (мкмоль/л)	37,7±3,2	52,2±1,2	p<0,05
<b>Билирубин прямой (мкмоль/л)</b>	<b>9,4±0,4</b>	<b>13,4±1,0</b>	<b>p&lt;0,05</b>
АЛАТ (Ед/л)	18,6±2,0	32,5±1,2	p<0,05
<b>АСАТ (Ед/л)</b>	<b>33,0±2,3</b>	<b>45,1±4,5</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Глюкоза (ммоль/л)	3,9±0,2	2,6±0,3	p<0,05
<b>Мочевина (ммоль/л)</b>	<b>3,7±0,3</b>	<b>3,3±0,3</b>	
ЛДГ (Ед/л)	575,0±20,9	811,5±54,8	p<0,05
<b>Щелочная фосфатаза (Ед/л)</b>	<b>281,6±16,3</b>	<b>266,8±22,3</b>	
ГГТ (Ед/л)	88,5±3,2	62,7±6,2	p<0,05
<b>Холестерин (ммоль/л)</b>	<b>1,6±0,1</b>	<b>1,9±0,1</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Триглицериды (ммоль/л)	0,4±0,1	1,2±0,1	p<0,05
<b>Мочевая кислота (мкмоль/л)</b>	<b>286,4±20,4</b>	<b>270,2±26,1</b>	
Кальций (ммоль/л)	2,3±0,1	2,1±0,1	
<b>Железо (ммоль/л)</b>	<b>32,8±3,2</b>	<b>37,5±3,2</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Фосфор (ммоль/л)	1,3±0,1	1,5±0,1	p<0,05

дантной защиты у детей I группы, в сравнении с показателями контрольной группы, свидетельствовали о достоверно более высоком уровне активности каталазы (соответственно  $5,4 \pm 0,24$  и  $1,7 \pm 0,25$  Ед/мин на 1 г белка, при  $p < 0,05$ ) и снижении уровня HS-группы плазмы крови (соответственно  $1,2 \pm 0,1$  и  $1,9 \pm 0,13$  МкМНС/1 г белка, при  $p < 0,05$ ). Кроме того, в крови детей наблюдался более низкий уровень церулоплазмина ( $35,3 \pm 0,25$  и  $43,6 \pm 3,64$  Ед/1 г белка, при  $p < 0,05$ ). На основании вышеизложенного, видимо, следует думать о существенном снижении механизмов антиоксидантной защиты у детей, родившихся «малыми к сроку гестации» на фоне родового ОС.

Принимая во внимание результаты экспериментальных исследований [5, 7], объясняющие ход реакций оксидативного стресса, нас заинтересовал качественный уровень реализации в организме новорожденных последующих биохимических реакций, дисбаланс показателей которых требует, как правило, незамедлительной терапевтической коррекции. Практический опыт работы показывает, что наиболее стойкими и значительными они бывают именно у детей, имевших проблемы в ходе внутриутробного развития.

На фоне повышенной активации регулирующих систем, в условиях ОС в родах, в той или иной мере отмечается реакция каждой отдельной системы органов, что дает возможность организму адаптироваться к новым условиям существования. В частности, гепатоцеллюлярный ответ на гипоксию проявляется продукцией и высвобождением протеинов острой фазы, угнетением печеночного синтеза белков, ингибированием процессов глюконеогенеза и выходом кислых органических анионов (лактата) в кровь. В период активной секреции цитокинов печень превращается из органа, который должен удалять активные анионы из циркуляции, в орган, увеличивающий их содержание. По существу, печень превращается в основной источник образования кислых валентностей, приводящих к снижению pH артериальной крови. Выработка IL-6 стимулирует синтез белков острой фазы. Под действием TNF $\alpha$  нарушается митохондриальное дыхание (разобщаются процессы окисления и фосфорилирова-

ния), в тяжелых случаях происходит индукция гепатоцеллюлярного апоптоза. Высвобождение купферовскими клетками TNF $\alpha$  и IL-6 стимулируется IL-1 $\beta$ . Совместно TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  ведут к угнетению захвата гепатоцитами желчных кислот и их каналикулярной секреции, развивается холестаз. Одновременно угнетается активность канальцевого транспортера cMOAT/MRP $_2$  и каналикулярной секреции органических ионов, в том числе конъюгат билирубина, развивается гипербилирубинемия [5].

Проведенный анализ показателей биохимического исследования сыворотки крови у детей, родившихся «малыми к сроку гестации», свидетельствует о достаточно выраженных изменениях метаболизма, требующих коррекции. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Данные таблицы 2 показывают, что в патогенезе дисметаболических нарушений у детей, родившихся «малыми к сроку гестации», имеет место недостаточность белковосинтезирующей, гликогенсинтезирующей, липидной, детоксикационной и антиоксидантной функций печени, изменения внутриклеточной ферментативной активности. Видимо, в условиях ОС, когда организм мобилизует все возможные силы для поддержания стабильности гомеостаза, именно уровень метаболической коррекции, стабилизация функций основных систем органов, в том числе, гепатобилиарной системы, является резервом качественного улучшения клинической адаптации новорожденных и предупреждения развития тяжелых отдаленных последствий гипоксии.

## ВЫВОДЫ

1. Условия плацентарной недостаточности и хронической гипоксии в период беременности у матери способствуют возникновению сочетанных метаболических нарушений внутриутробного плода, рождению ребенка «малым к сроку гестации».

2. Сочетанные дисметаболические изменения в организме новорожденного связаны с недостаточностью гепатобилиарной системы на фоне дисфункции регулирующих систем – иммунной и антиоксидантной.

3. Усовершенствование лечебно-реабилитационных мероприятий у детей периода новорожденности должно быть направлено на поиск современных фармакологических средств, позволяющих стабилизировать функцию регулирующих систем организма, нормализовать показатели деятельности основных систем органов, в том числе, гепатобилиарной системы, тем самым способствуя стабилизации гомеостаза.

Дальнейшие исследования в этом направлении планируются, принимая во внимание функциональное состояние нервной и эндокринной систем организма у детей, которые развивались внутриутробно в условиях гипоксии.

**Патологія перинатального періоду: особливості метаболічної адаптації дітей, які народилися «малими до терміну гестації»**  
**Ю.Д. Годованець**

Вивчено комплекс біохімічних показників сироватки крові на фоні функціонального стану імунної та антиоксидантної систем у дітей, які народилися «малими до терміну гестації», на першому тижні життя. Отримані результати свідчать про грубі дисметаболичні порушення в організмі новонароджених за наявності плацентарної недостатності у матері під час вагітності та пологового «оксидативного стресу». Своєчасна діагностика, починаючи зі змін внутрішньоклітинного рівня, надає можливість запобігти розвитку тяжких синдромів дизадаптації новонароджених у ранньому неонатальному періоді, поліпшити якісний рівень реабілітації дітей після перенесеної гіпоксії.

**Ключові слова:** плацентарна недостатність, затримка внутрішньоутробного розвитку, діти, народжені «малими до терміну гестації», метаболізм.

**Pathology of perinatal period: specific features of metabolic adaptation of infants born “small by the term of gestation”**  
**Yu.D. Hodovanets**

The author has studied a complex of blood plasma biochemical parameters against a background of the functional condition of the immune and antioxidant system in infants born “small by the term of gestation”

during the first week of life. The obtained findings suggest gross dysmetabolic derangements in the organism of newborns against a background of placental insufficiency in the mother during pregnancy and labor “oxidative stress”. Timely diagnostics, beginning with changes of the intracellular level, will make it possible to prevent the development of severe syndromes of dysadaptation of neonates during an early stage of the neonatal period to improve the qualitative period of infants’ rehabilitation after endured hypoxia.

**Key words:** placental insufficiency, retarded intrauterine development, born “small by gestation term”, metabolism.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бурмистров С.О., Дубинина Е.Е., Арутюнян А.В. Перекисное окисление липидов, белков и активность антиоксидантной системы сыворотки крови новорожденных и взрослых. *Акушерство и гинекология* 1997; 6: 36–40.
2. Василенко Н.В. Стан здоров'я дітей першого року життя, які народилися доношеними із затримкою внутрішньоутробного розвитку. *Педіатрія, акушерство та гінекологія* 2003; 2: 40–45.
3. Вахитова Л.Ф. Влияние перинатальной гипоксии на показатели мембранолиза у новорожденных. *Казанский мед. журнал* 2004; 85 (1): 33–35.
4. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса. *Вопросы мед. химии* 2001; 47 (6): 561–581.
5. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 1998; 5: 13–16.
6. Паращук Ю.С., Грищенко О.В., Лахно И.В., Шевченко О.И. Фетоплацентарная недостаточность: Учебное пособие. Харьков: Изд-во ХГМУ; 1999.
7. Суліма О.Г. Сучасні аспекти профілактики, діагностики, лікування гіпоксії плоду і асфіксії новонароджених. *Нова медицина* 2002; 1: 21–26.
8. Чуб В.В., Чибисова И.В., Сергиенко С.Н. Синдром задержки внутриутробного развития плода: патогенез и диагностика, профилактика и лечение. Луганск; 2002.
9. Bargetzi M.J., Lantz M., Smith C.G., et al. 1b Interleukin induces Interleukin 1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein in humans. *J. Cancer Res.* 1993; 53: 4010–4013.
10. Bona E., Anderasson A.L., Blomgren K., et al. Chemokine and inflammatory cell response to hypoxia- ischemia in immature rats. *Pediatr. Res.* 1999; 45 (4): 500–509.
11. Cytokines, astrogliosis and neurotrophism following CNS trauma. Ransohoff R.M., Benveniste E.N. (Ed.). *Cytokines and the CNS.* CRC Press. Inc. 1996: 309–326.