

# ГІПОКСИЧНА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ: СТАН АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ В РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

А.Г. Бабінцева

Буковинська державна медична академія

Кафедра акушерства, гінекології та перинатології м.Чернівці, Україна

З останнє десятиріччя зусилля багатьох науковців та клініцистів направлені на вивчення механізмів розвитку гіпоксичного ураження центральної нервової системи (ЦНС) у новонароджених дітей та розробку ефективних методів його лікування. Значної уваги вимагають питання особливостей формування гіпоксичної енцефалопатії у недоношених новонароджених, що обумовлено високим відсотком інвалідності дітей даної групи в результаті перинатальних ушкоджень ЦНС [5, 8].

На початкових стадіях гіпоксичного впливу в організмі плода розвиваються компенсаторні механізми, які направлені на підтримку газового гомеостазу: централізація кровообігу та його перерозподіл, збільшення частоти серцевих скорочень та хвилинного об'єму серця, покращення киснево-транспортної функції гемоглобіну, інтенсифікація процесів гліколізу, активація нуклеїнового обміну, синтезу білків та окисно-відновних ферментів [4, 5].

При поглибленні гіпоксії відмічається невідповідність між енергопотребою клітин та енергопродукцією із порушеннями в системі мітохондріального окислювального фосфорилування, що викликає прогресуючий дефіцит АТФ та АТФ-залежних насосів, порушення іонного гомеостазу, накопичення внутрішньоклітинного кальцію із утворенням окису азоту та активацією фосфоліпаз і метаболізму арахідонової кислоти, деполаризацію пресинаптичних мембран, вихід у синаптичну щільність збуджуючих амінокислот, утворення вільних кисневих радикалів (ВКР). Останні в дуже великій кількості генеруються під час фази реперфузії-реоксигенації, при першому вдосі дитини та проведенні кисневої терапії [4, 5, 8].

ВКР викликають пероксидацію мембранних фосфоліпідів із утворенням гідропероксидів, які змінюють фізичні властивості мембрани, збільшуючи вміст води в бішарі та змінюючи конформацію білків, що призводить до порушень проникливості клітинних мембран. ВКР також викликають окисну деструкцію білків із порушенням ферментних систем та ушкодженням структур ДНК і РНК. Крім того, ВКР взаємодіють із оксидом азоту із утворенням пероксинітритів, які блокують ферменти дихального ланцюга мітохондрій, порушують кальцієвий гомеостаз, розривають ланцюги ДНК, активують каспази та внутрішньоклітинні ліпази, що призводить до некрозу/апоптозу нервових клітин [1, 2, 6].

У нормі прооксидантним впливам ВКР в організмі протидіє потужна багатокомпонентна система антиоксидат-

ного захисту, окремі компоненти якої діють як синергісти, але не здатні замінити один одного. Взаємовідносини прооксидантної та антиоксидантної систем носять характер зворотного зв'язку. Наявність адекватної, достатньо потужної відповіді саме антиоксидантної системи може забезпечити фізіологічну реакцію організму новонародженої дитини на стресорні впливи, у тому числі й на гіпоксичні умови [1, 2].

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Метою роботи було вивчити стан активності системи антиоксидантного захисту у недоношених новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді, характер взаємовідносин між окремими її компонентами та їх роль у формуванні гіпоксичної енцефалопатії.

Проведено клініко-параклінічне обстеження 88 дітей, які народилися у міському клінічному пологовому будинку №2 м.Чернівці за період 2001-2003 рр. Першу (дослідну) групу становили 58 дітей з терміном гестації 28-36 тижнів. Другу (контрольну) групу становили 30 дітей з терміном гестації 37-41 тиждів. Середня маса тіла дітей I-ї групи становила  $2026,0 \pm 54,6$  г, дітей II-ї групи –  $3594,7 \pm 52,2$  г,  $p < 0,05$ . За глибиною морфофункціональної незрілості у 27 дітей I-ї групи був діагностований I-й ступінь недоношеності, у 23 дітей – II-й ступінь, у 6 дітей – III-й ступінь та у 2 дітей – IV ступінь недоношеності.

Дослідження системи антиоксидантного захисту сироватки крові включало вивчення активності церулоплазміну в плазмі крові за методикою Камишнікова В.С., Колб В.Г. (1982); активності каталази сироватки крові за методом Королюк М.А. (1998); рівня HS-груп еритроцитів за методом Мещишена І.Ф. (2002). Вивчалася інтенсивність окисної модифікації білків за методикою Бурмістрова С.О. та співавторів у модифікації Мещишена І.Ф. (1998). Дослідження проводилися на базі біохімічної лабораторії кафедри медичної хімії Буковинської державної медичної академії. У комплексі дослідження проводилося визначення в сироватці крові рівнів сечової кислоти, активності лактатдегідрогенази із використанням біохімічного аналізатора "Ultra" фірми Kone (Фінляндія), реактиви фірми на базі Обласного медичного діагностичного центру м.Чернівці.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою комп'ютерної програми "Statgraph" із використанням загальноприйнятих методів дослідження.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз характеру перебігу вагітності у жінок дослідної групи показав, що провідними патологіями, які обумовили хронічну внутрішньоутробну гіпоксію плода та призвели до передчасного народження дітей, були загроза переривання даної вагітності – у 50,0% жінок, анемія – у 48,3%, запальні процеси урогенітальної сфери – у 41,4%, хронічна екстрагенітальна патологія – у 36,2%, TORCH-інфекції – у 22,4%, обтяжений акушерський анамнез (штучні аборти, викидні, ускладнення під час та після попередніх пологів) – у 20,7%, гестоз I-ї та II-ї половин даної вагітності – у 17,2% жінок. 6 вагітних даної групи не знаходилися на обліку у жіночій консультації та не були повністю обстежені.

15,5% дітей I-ї групи народилися шляхом кесарського розтину у зв'язку із передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, наростанням внутрішньоутробної гіпоксії плода та неготовністю пологових шляхів, важким гестозом. Безводний проміжок більше 24 годин тривав у 18-ти випадках пологів. Меконіальні навколоплідні води спостерігалися у 7-ми випадках.

Вагітність та пологи у жінок контрольної групи протікали фізіологічно.

Аналіз макро- та мікроскопічного дослідження плацент при передчасних пологах показав високий відсоток патологічних змін посліду: патологічне дозрівання плаценти (передчасне – у 20,7%, уповільнене – 6,9%, дисоційоване – 5,2% випадків), крововиливи у міжворсинчастий простір, строму ворсин та децидуальну оболонку (48,3%), кальцифікати (37,9%), набряк стромы ворсин (43%), дистрофія стромы ворсин (36,2%), хоріонамніоніт (56%), що обумовило порушення транспортної, трофічної, метаболічної та ендокринної функції плаценти та негативно впливало на внутрішньоутробний стан плода. Плаценти при доношеній вагітності відповідали гестаційному терміну та характеризувалися мінімальними патологічними змінами.

Оцінка за шкалою Апгар на 1-5-й хвилини у дітей I-ї групи становила 1-7 балів, у доношених новонароджених – 7-8 балів. Слід відмітити, що 34,5% недоношених дітей народилися в стані помірної асфіксії, 5,2% – в стані важкої асфіксії.

Порушення періоду ранньої постнатальної адаптації недоношених новонароджених дітей було зумовлено розвитком гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у 100% випадків, у тому числі у 19 дітей – легкого ступеня, у 21 дитини – середнього ступеня, у 18 дітей – важкого ступеня тяжкості. Синдром дихальних розладів спостерігався у 72,4% випадків, кон'югаційна жовтяниця – у 70,7%, мала вага до терміну гестації – у 12,1%, вроджені вади розвитку – у 8,6% випадків. Високий ризик реалізації внутрішньоутробного інфікування було діагностовано у 32,8% дітей.

Оцінка неврологічного статусу показала, що у 70,7% недоношених новонароджених спостерігався синдром пригнічення центральної нервової системи, у 29,3% – синдром підвищеної нерво-рефлекторної збудливості, у 5,2% – судомний синдром, у 3,4% – вегето-вісцеральний синдром, у 1,7% – синдром внутрішньочерепної гіпертензії. 8,6% дітей відразу після народження знаходилися у коматозному стані.

Соматичний та неврологічний статуси доношених новонароджених дітей групи контролю були оцінені у межах фізіологічної норми.

Результати проведеного дослідження показали достовірно високу активність каталази сироватки крові (відповідно  $3,03 \pm 0,3$  Е/хв/г білка та  $1,54 \pm 0,1$  Е/хв/г білка,  $p < 0,05$ ) у дітей I-ї групи порівняно з дітьми II-ї групи. Підвищення активності каталази сироватки, яка руйнує перексид водню та інгібує передачу сигналу від первинних посередників при окисному стресі, у недоношених дітей в ранньому неонатальному періоді за умов гіпоксії можна розцінювати як захисний механізм проти дії організму ВКР [1]. У групі недоношених новонароджених дітей також виявлений тісний прямий кореляційний зв'язок між активністю каталази та вагою-гестаційним віком ( $kk = 0,55$  при  $p < 0,05$ ), що може вказувати на виснаження функції даного ферменту при поглибленні загальної незрілості організму дитини.

Відсутність достовірної різниці між середньою активністю церулоплазміну у дітей основної та контрольної груп (відповідно  $41,4 \pm 2,6$  Е/г білка та  $43,6 \pm 3,6$  Е/г білка,  $p > 0,05$ ), який бере участь у дисмутації супероксидного аніон-радикалу шляхом окислення вільних іонів заліза та зв'язування іонів міді, може вказувати на недостатню активність даного антиоксидантного компоненту, що обумовлює підвищену чутливість клітинних мембран до пероксидних дій у передчасно народжених дітей, які розвивалися в умовах гіпоксії [3]. Виявлений тісний прямий кореляційний зв'язок між активністю каталази сироватки та церулоплазміну ( $kk = 0,83$  при  $p < 0,05$ ) у недоношених дітей може вказувати на однонаправленість дії даних ферментів, але в умовах гіпоксії на фоні морфофункціональної незрілості спроможність антиоксидантного захисту демонструє тільки каталаза сироватки.

При гіпоксичному ураженні ЦНС поряд із пероксидним окисленням ліпідів відбуваються процеси пероксидації білкових структур, що обумовлює деградацію мієліну та демієлінізацію, а порушення структури ДНК призводить до появи мутантних форм білків, які також посилюють процеси демієлінізації мозкової тканини [2, 6]. Це підтверджує достовірно вищу активність пероксидного окислення білків у недоношених новонароджених за умов гіпоксії порівняно із здоровими доношеними дітьми (відповідно  $82,4 \pm 2,7$  Е/г білка та  $73,4 \pm 2,9$  Е/г білка,  $p < 0,05$ ). Виявлений тісний зворотний кореляційний зв'язок між активністю пероксидації білків та вагою-гестаційним віком у недоношених дітей ( $kk = -0,44$  при  $p < 0,05$ ), що може вказувати на посилення процесів пероксидного окислення білків при поглибленні ступеня незрілості організму. Виявлений у недоношених дітей, які розвивалися у гіпоксичних умовах, тісний зворотний кореляційний зв'язок між активністю каталази сироватки та пероксидного окислення білків ( $kk = -0,71$  при  $p < 0,05$ ), що вимагає більш детального вивчення даних показників залежно від тяжкості гіпоксичного ураження організму.

Відсутність достовірної різниці між рівнями HS-груп еритроцитів у недоношених дітей та доношених здорових новонароджених (у середньому відповідно  $0,96 \pm 0,04$  мкмоль/мл ер.маси та  $0,87 \pm 0,07$  мкмоль/мл ер.маси,  $p > 0,05$ ) може вказувати на неспроможність системи глутатіон-глутатіонзалежні ферменти за гіпоксичних умов на фоні морфофункціональної незрілості організму [2]. Але виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем HS-груп еритроцитів та активністю каталази сироватки ( $kk = 0,37$  при  $p < 0,05$ ) у дітей I-ї групи вказує на однона-

правленість дії даних компонентів антиоксидантного захисту при гіпоксичних умовах.

У недоношених дітей в умовах хронічної гіпоксії в ранньому неонатальному періоді також спостерігалося збільшення рівнів неферментативних компонентів АОЗ, дія яких направлена на стабілізацію клітинних мембран. У сироватці крові дітей I-ї групи порівняно з дітьми II-ї групи був достовірно збільшений рівень сечової кислоти (відповідно  $510,5 \pm 47,3$  мкмоль/л та  $273,7 \pm 23,9$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), яка виконує роль маркера підсиленого метаболізму гіпоксантину, блокує активність ендогенної ксантиноксидази та є ефективним акцептором синглетного кисню та ОН-радикалу [1,7].

Деякі автори [1] вважають, що антиоксидантні властивості сечової кислоти посилює активність лактатдегідрогенази (ЛДГ). Перехід енергетичного обміну на шлях анаеробного гліколізу за умов нестачі кисню зумовлює підвищення активності даного ферменту, який на початкових стадіях допомагає організму новонародженого адаптуватися до гіпоксичних умов [7]. Про це свідчить вірогідно вищий рівень ЛДГ в сироватці недоношених дітей порівняно із здоровими доношеними ( $830,6 \pm 25,6$  од/л та  $560,9 \pm 33,1$  од/л,  $p < 0,05$ ). Крім того, при аналізі виявлений прямий тісний кореляційний зв'язок між рівнем сечової кислоти та активністю ЛДГ ( $k = 0,58$  при  $p < 0,05$ ) в групі недоношених новонароджених дітей, які перенесли гіпоксичні умови.

#### ВИСНОВКИ

1. Антиоксидантна система організму недоношених новонароджених дітей за умови хронічної внутрішньоутробної гіпоксії характеризується недостатньою активністю окремих її компонентів, які в цілому неспроможні протидіяти прооксидативним впливам вільних кисневих радикалів, що обумовлює розвиток патологічних станів, у тому числі гіпоксичної енцефалопатії. 2. Виявлені зміни антиоксидантної системи у передчасно народжених дітей потре-

бують своєчасного прогнозування, діагностики та адекватної корекції із включенням у комплекс лікування препаратів антиоксидантної дії та стабілізаторів клітинного метаболізму. 3. Подальші дослідження потребують вивчення особливостей антиоксидантного захисту недоношених дітей залежно від ступеня тяжкості гіпоксичного ураження організму та гестаційного віку, виявлення взаємодій з іншими показниками метаболізму.

А.Г. Бабинцева

#### **ГИПОКСИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ: СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

В статье проведен анализ показателей системы антиоксидантной защиты у недоношенных новорожденных детей, которые развивались в условиях хронической внутриутробной гипоксии. Показана недостаточная активность отдельных ее компонентов, которые в целом не способны противодействовать прооксидантным эффектам "оксидативного стресса". Данные изменения на фоне морфофункциональной незрелости организма детей способствуют формированию гипоксической энцефалопатии, что в значительной мере снижает качество дальнейшей жизни.

A.G. Babintseva

#### **HYPoxic ENCEPHALOPATHY OF PREMATURELY BORN INFANTS: THE CONDITION OF THE ANTIOXIDANT PROTECTION OF THE ORGANISM AT AN EARLY STAGE OF THE NEONATAL PERIOD**

The paper deals with an analysis of the parameters of the system of antioxidant protection in premature newborns who developed under conditions of chronic intrauterine hypoxia. The author has demonstrated an insufficient activity of its individual components that are unable, on the whole, to counteract the prooxidant effects of "oxidative stress". Revealed of changes on the a background of the morpho-functional immaturity of the infants' organism contribute to the development of hypoxic encephalopathy that significantly lowers the quality of further life.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Добрянський Д.О. Перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист і легенеve ураження у новонароджених дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – №6. – С.15-21.
2. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т. 47, №6. – С. 561-581.
4. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, №3. – С. 76-80.
3. Мжельская Т.И. Биологические функции церулоплазмينا и их дефицит при мутациях генов, регулирующих обмен меди и железа // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т.130, №8. – С.124-133
5. Шунько Є.С., Кончаковська Т.В. Сучасні погляди на гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи новонароджених // Український медичний часопис. – 2001. – Т. 24, №4. – С. 81-86.
6. Buonocore G., Perrone S., Longini M. Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm hypoxic babies // Pediatr. Res. – 2000. – V. 47. – P. 221-224.
7. Nordstorm L., Arulkumaran S. Intrapartum fetal hypoxia and biochemical markers: a review // Obstetrical and Gynecological Survey. – 1998. – V. 53, №10. – P. 645-657.
8. Saugstad OD Resuscitation of the asphyxial newborn infant: new insight leads to new therapeutic possibilities // Biol. Neonate. – 2001. – V.79 (3-4). – P. 2 58-60.