

Девіз: „Ad disputandum”

**ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ
ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГІПОКСИЧНО-
ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ
НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У НЕДОНОШЕНИХ
НОВОНАРОДЖЕНИХ**

2012

ЗМІСТ

Вступ.....	3
Огляд літератури.....	5
Матеріали і методи дослідження.....	7
Результати та їх обговорення.....	8
Висновки.....	18
Список використаних джерел.....	19

ВСТУП

Актуальність теми

Гіпоксія плода та новонародженого посідає особливе місце серед пошкоджуючих факторів центральної нервової системи (ЦНС). Ця патологія, як правило, є наслідком плацентарної недостатності, яка супроводжує майже всі ускладнення вагітності, – невиношування, гестози, затримку розвитку плода, передчасні пологи, інфекції. Особливо велике значення має гіпоксичне ураження у недоношених новонароджених, у яких воно в 10-15 разів частіше постає причиною загибелі дітей [1].

Будь-яка форма кисневої недостатності супроводжується розвитком біоенергетичної гіпоксії, яка призводить до напруження метаболічних процесів організму [2]. Метаболічний ефект впливу гіпоксії виявляється у різкому зниженні активності мітохондрій через значне пригнічення активності ферментів циклу Кребса: сукцинатдегідрогенази (СДГ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ).

Ряд авторів вважають, що адекватним відображенням дизметаболічних процесів та стану енергетичного обміну клітин є активність окисно-відновних ферментів лімфоцитів, зокрема сукцинатдегідрогенази [3, 4].

Зазначені ензими (ЛДГ, СДГ) є ключовими у процесах аеробного та анаеробного гліколізу, а зниження їх активності служить маркером загальної мітохондріальної дисфункції [5, 6]. Тому об'єктивним критерієм оцінки ступеня тяжкості ураження ЦНС є показники енергообміну клітин.

Механізми гіпоксичного ураження клітин головного мозку характеризуються складним каскадом патофізіологічних процесів, кінцевим наслідком яких є загибель нейронів внаслідок некрозу та апоптозу [7].

У новонароджених дітей не завжди можливо об'єктивно оцінити стан ЦНС, оскільки часто важкість ураження не відповідає клінічній симптоматиці, особливо у недоношених новонароджених. Дотепер у сучасній медицині досить актуальною залишається визначення важкості гіпоксично-

ішемічного ураження ЦНС. Один з методів, що дозволяє об'єктивізувати таку оцінку, – визначення активності нейроспецифічної енолази (НСЕ) [7].

Мета дослідження

Підвищити ефективність діагностики гіпоксично- ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених шляхом визначення активності НСЕ та дослідження стану енергетичного забезпечення протягом неонатального періоду.

Встановлена мета реалізована шляхом вирішення наступних **завдань**:

1. Дослідити сироваткову концентрацію лактатдегідрогенази у недоношених дітей з перинатальною асфіксією.
2. Вивчити показники активності сукцинатдегідрогенази у недоношених дітей з гіпоксично- ішемічним ураженням ЦНС.
3. Оцінити вираженість альтерації нейрональних мембран при гіпоксичному ураженні ЦНС різного ступеня за показником нейроспецифічної енолази у сироватці крові.

Об'єкт дослідження – недоношені діти гіпоксично- ішемічним ураженням ЦНС різного ступеня тяжкості.

Предмет дослідження – сироватка крові та лімфоцити периферичної крові недоношених дітей.

Методи дослідження:

1. Клінічні;
2. Аналіз медичної документації;
3. Лабораторні методи (біохімічний (цитохімічний, кінетичний), імуноферментний аналіз);
4. Статистичні.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Сукцинатдегідрогеназа (СДГ) належить до так названої сукцинатоксидазної системи ферментів, об'єднаних в ланцюг в мітохондріях. СДГ є першим ензимом цієї системи, цитохромоксидаза - останнім. Даний ензим міцно зв'язаний із внутрішньою мембраною мітохондрій і його функція не залежить від системи НАД/НАДН⁺, що дозволяє зберегти енергосинтезуючу активність мітохондрій в умовах гіпоксії [8]. Фермент має SH-групи, від котрих залежить його ферментативна активність. Агенти, які блокують SH-групи, наприклад ртуть, селен, діють як неконкурентні інгібітори, причому ці речовини проявляють свої пригнічуючі властивості в дуже низьких концентраціях (0,01-0,1мМ). Ензим приймає участь в циклі лимонної кислоти (цикл Кребса, цикл трикарбонових кислот). Висока активність СДГ встановлена в клітинах міокарду, клітинах проксимальних і дистальних каналців нирок, у гепатоцитах [9, 10]. СДГ – один із ключових ферментів кінцевого метаболічного шляху окисного руйнування вуглеводів, жирів та білків. Його активність відображає енергетичний потенціал клітини,

В умовах кисневого голодування відбувається активація анаеробного гліколізу, який частково компенсує дефіцит енергії. Проте, він швидко призводить до накопичення лактату [11]. Саме тому для оцінки стану енергетичного забезпечення, поряд із вивченням СДГ, було обрано визначення активності ЛДГ сироватки крові.

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ, К.Ф.1.1.1.27) – цитозольний цинквмісний фермент анаеробного гліколізу, каталізує зворотню реакцію окислення L-лактату в піруват. У сироватці крові він присутній у вигляді 5 ізомерів. Ізоферменти ЛДГ-1 та ЛДГ-2 знаходяться у великій концентрації в міокарді, а також в еритроцитах та корковому шарі нирок; ізоферменти ЛДГ-4 та ЛДГ-5 - у скелетних м'язах та в печінці; ізофермент ЛДГ-3 характерний для легеневої тканини. Головним джерелом ізоферментів ЛДГ в сироватці є зруйновані клітини крові, а підвищення концентрації окремих ізоферментів характеризує пошкодження конкретних органів. У дітей сироваткова

активність ферменту вища, ніж у дорослих, з віком активність ЛДГ повільно знижується [12].

Літературні дані про клінічне значення визначення сироваткового вмісту ЛДГ суперечливі. Нагорна Н.В. та ін. вважають, що підвищений рівень ЛДГ є об'єктивним показником активації анаеробного шляху гліколізу та одним із критеріїв оксидативного стресу у дітей [13].

В експерименті на щурах із стрептозон-індукованим цукровим діабетом Uma Bhandari, Neeti Jain and K. K. Pillai встановили, що хворі тварини мають одночасно підвищений вміст ЛДГ, креатинкінази та знижений рівень глутатіону. Саме тому вони розцінюють даний ензим як один із маркерів оксидативного стресу [14].

Інші вчені [15] стверджують, що збільшення сироваткової активності ЛДГ у тварин із експериментальним ЦД зумовлене підвищенням печінкової фракції ферменту. Вихід ензиму із гепатоцитів у сироватку виникає внаслідок пошкодження клітинних мембран вільними радикалами кисню, що утворюються в результаті активації ПОЛ.

Надмірна сироваткова концентрація ферменту може бути викликана ішемією та активацією анаеробного гліколізу, оскільки гіпоксія підвищує проникливість клітинних мембран [16].

Різні види альтерацій нейрональних мембран, що виникають під впливом гіпоксії, супроводжуються високим рівнем у крові нейроспецифічних білків, до яких відноситься нейроспецифічна енолаза [17].

НСЕ – це гліколітичний фермент, який міститься у цитоплазмі та дендритах нейронів і нейроендокринних клітин. Значне проникнення його у кров через уражені плазматичні мембрани клітин головного мозку внаслідок перинатального ураження ЦНС може свідчити про значні структурно-функціональні та деструктивні порушення цитомембран мозку [18]. А отже, НСЕ є одним із найбільш специфічних та ранніх діагностичних маркерів ураження нейронів, що обумовлює актуальність його дослідження у недоношених новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Активність НСЕ визначали імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми «Fujirebio» (Швеція) на автоматичному аналізаторі «Multiscan Plus» фірми «Labsystems» (Фінляндія). Матеріалом для дослідження була периферійна венозна кров новонароджених, яку брали шляхом венепункції зранку натщесерце.

Стан енергетичного забезпечення у новонароджених дітей оцінювали за показниками активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) у лімфоцитах та лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові.

Активність СДГ у лімфоцитах периферичної крові визначали кількісним цитохімічним методом із застосуванням реактивів фірми «SIGMA-ALDRICH» (Швейцарія).

Для дослідження стану анаеробного обміну у новонароджених визначали активність ЛДГ у сироватці крові кінетичним методом на напівавтоматичному фотометрі з використанням наборів реактивів фірми “Диакон-ДС”, відповідно до оптимізованого стандартизованого методу DGKC (Німецьке Товариство Клінічної Хімії) UV-тест (піруват ==> лактат).

Вміст ферментів у крові досліджували у ранньому неонатальному та наприкінці неонатального періодах.

Концентрацію НСЕ, СДГ та ЛДГ визначали у 15 умовно здорових недоношених новонароджених (УЗНН), що склали групу порівняння, та 64 недоношених із гіпоксично- ішемічним ураженням ЦНС, які були поділені на три групи:

I група - 26 дітей з легким ураженням ЦНС;

II група - 20 малюків із важким гіпоксично- ішемічним ураженням та малою масою тіла при народженні;

III група - 18 новонароджених із важким ураженням ЦНС та дуже малою масою тіла при народженні.

Ступінь важкості гіпоксії визначався з урахуванням перебігу вагітності та пологів, стану після народження (оцінки за шкалою Апгар, наявності ознак порушення функцій центральної нервової системи, дихальної, серцево-судинної та сечовидільної систем протягом перших трьох діб життя), лабораторних (показники сечовини та креатиніну в крові, клінічний аналіз сечі, рН крові) та інструментальних (УЗД) даних.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася за допомогою програм Excel та Statistica 6.0. Використовувалися методи варіаційної статистики, придатні для медико - біологічних досліджень. Визначали середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m). За допомогою критерію Ст'юдента (t) визначали показник достовірності (P).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній гестаційний вік і маса тіла при народженні у групах малюків становили відповідно $33,77 \pm 0,26$ тижнів і $2024 \pm 32,1$ г у I групі, $33,16 \pm 0,58$ тижнів та $2015,48 \pm 34,2$ г - у II і $28,88 \pm 0,72$ тижнів та $1126,48 \pm 24,3$ г - у III групі. До групи порівняння увійшли діти, народжені у термін $35,26 \pm 0,51$ тижнів, маса тіла яких була $2194,8 \pm 81,11$ г.

Аntenатальний період розвитку плода має вирішальну роль для нормального процесу росту та подальшою адаптації новонародженої дитини. Стан здоров'я вагітної жінки, перебіг вагітності та особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу безпосередньо впливають на розвиток у плода патологічних станів, до яких відноситься і хронічна гіпоксія. Тому значну роль при обстеженні новонароджених дітей приділяли перебігу антенатального періоду.

Перебіг вагітності без патологічних відхилень спостерігався лише у 34,8% матерів I групи, 27,8% жінок II групи та 13,5% породіль III групи. У 48,0% матерів, які народили умовно здорових недоношених новонароджених, вагітність перебігала фізіологічно. Решта жінок мала обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, який представлений у таблиці 1.

Аналіз антенатального онтогенезу

Показник	I група	II група	III група	Група порівняння
Загроза переривання вагітності, %	26,1	27,8	57,7 р; р ₁ ; р ₂	36,0
Анемія вагітних, %	24,6	25,0	38,5	30,0
Вагіноз, кольпіт, %	13,0	8,6	13,5	12,0
Фетоплацентарна недостатність, %	14,4	22,2	38,5 р; р ₁ ; р ₂	12,0
Інфекційна патологія, %	23,2	27,8	34,6 р	14,0
Прееклампсія, гестози, %	8,6	8,6	17,3	7,0
Соматична патологія, %	8,6	25,0 р ₁	26,9 р ₁	14,0
Багато -, маловоддя, %	5,8	16,7 р; р ₁	19,2 р; р ₁	3,5
Токсикоз, %	8,6	16,7	26,9 р; р ₁	12,0
Аборти в анамнезі, %	34,8 р	44,4 р	46,2 р	20,0
Вживання алкоголю, паління, %	5,8 р	13,9 р; р ₁	7,7 р	-
Матково-плацентарне інфікування, %	4,3 р	11,1 р	15,4 р; р ₁	-
Патологія плаценти, %	4,3	13,9 р	17,3 р; р ₁	3,5
Обвиття пуповини навколо шиї, %	10,1 р	8,6 р	15,4 р	-

Примітки: р – достовірність різниці показників відносно групи порівняння;

р₁ – достовірність різниці показників відносно групи I;

р₂ – достовірність різниці показників відносно групи II.

Через природні пологові шляхи народжено 86,9% малюків I групи, 83,3% дітей II групи та 78,8% новонароджених III групи. Решта дітей –

народжені шляхом кесарського розтину. Частота кесарського розтину у групі порівняння складала 12,0%.

Таблиця 2

Частота патологічних станів неонатального періоду

Патологічний стан	I група	II група	III група	Група порівняння
Затримка внутрішньоутробного розвитку плода, %	23,2 р ₃	27,5 р ₃	-	14,0
Гемолітична хвороба новонароджених, %	13,0	8,6	7,7	7,0
Респіраторний дистрес-синдром, %	10,1 р	44,4 р, р ₁	92,3 р, р ₁ , р ₂	-
Неонатальна жовтяниця, %	23,2	14,3	32,2 р	12,0
Рання анемія недоношених, %	5,8 р	8,6 р	13,5 р	-
Дихальна недостатність II-III ступеня, %	14,4 р	55,5 р, р ₁	92,3 р, р ₁ , р ₂	-
Виразково-некротичний ентероколіт, %	-	8,6 р, р ₁	13,5 р, р ₁	-
Реалізація інфекції, %	34,8 р	44,4 р	46,2 р	-
Відкриті фетальні комунікації, %	14,4 р	18,4 р	13,5 р	-
Синдром поліорганної недостатності, %	-	22,2 р, р ₁	34,6 р, р ₁	-
Постгіпоксична кардіопатія, %	13,0 р	16,7 р	17,3 р	-
Бронхо-легенева дисплазія, %	-	8,6 р, р ₁	13,5 р, р ₁	-

Примітки: р - достовірність різниці показників відносно групи порівняння;

р₁ – достовірність різниці показників відносно групи I;

р₂ - достовірність різниці показників відносно групи II;

р₃ - достовірність різниці показників відносно групи III.

У клінічній картині гострого періоду хвороби у новонароджених I групи домінував синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості (84,1%). Основним клінічним синдромом гіпоксично- ішемічного ураження ЦНС у дітей II та III груп у 83,3% та 90,4% випадків відповідно був синдром пригнічення.

Перинатальна гіпоксія у значній мірі ускладнює перебіг раннього неонатального періоду у недоношених малюків та створює преморбідний фон для розвитку патологічних станів та хвороб. Гіпоксично- ішемічне ураження ЦНС знижує захисні механізми новонароджених та призводить до порушення ранньої адаптації малюків. Структура захворюваності протягом неонатального періоду наведена у таблиці 2.

Визначення рівня НСЕ у сироватці крові недоношених новонароджених встановило, що наприкінці раннього неонатального періоду у клітинах головного мозку дітей із гіпоксично- ішемічним ураженням ЦНС виявляли деструктивні зміни мембран нейроцитів, про що свідчило достовірне зростання рівня цього ферменту. Так, у разі перинатального ураження ЦНС легкого ступеня вміст НСЕ у плазмі крові дітей I групи збільшувався на 45% відносно групи порівняння ($p < 0,05$). Отже, навіть легка гіпоксія спричиняла значну альтерацію нейрональних мембран та ураження тканин мозку. У малюків II групи з малою масою тіла при народженні на фоні важкої гіпоксії спостерігалось подальше зростання активності даного ферменту у крові, що проявлялось збільшенням сироваткової концентрації НСЕ у 2,2 рази відносно дітей I групи ($p < 0,001$). Слід також зауважити, що її активність у разі гіпоксії важкого ступеня була майже у 3,3 рази вищою порівняно із УЗНН ($p < 0,001$).

Свого максимального значення концентрація енолази досягала у недоношених новонароджених з дуже малою масою тіла при народженні та важким гіпоксично- ішемічним ураженням ЦНС. Її вміст у сироватці крові передчасно народжених III групи був 4 рази більшим, ніж в УЗНН ($p < 0,001$).

та зростав у 2,9 ($p < 0,001$) та 1,3 ($p < 0,05$) рази відносно малюків I та II групи відповідно.

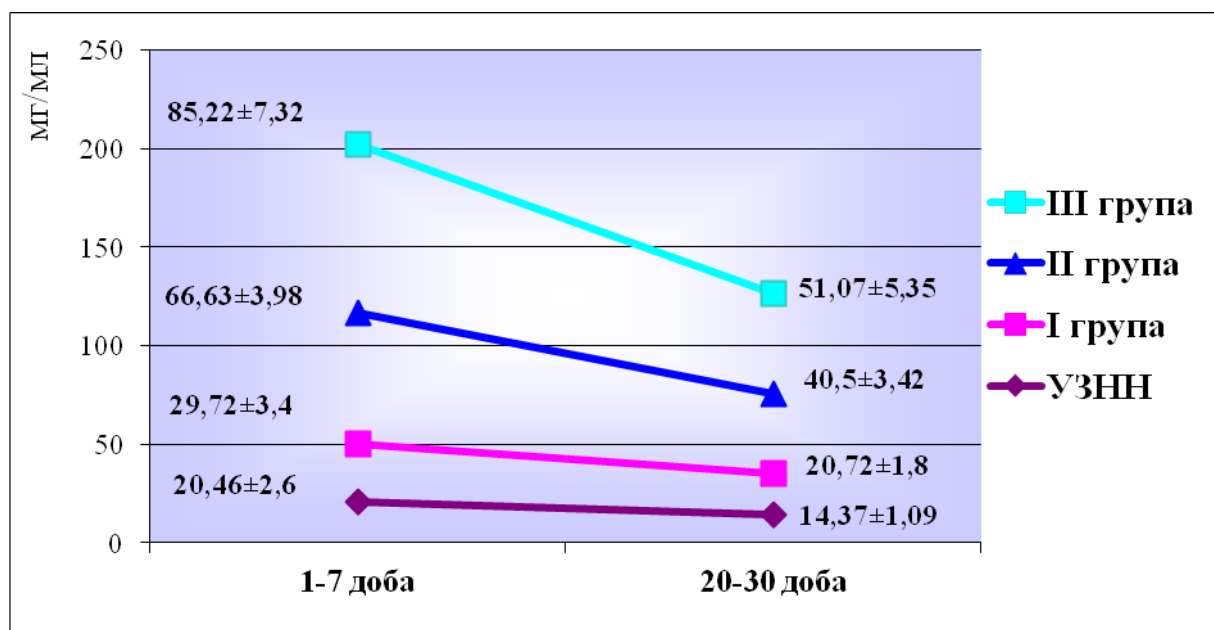


Рисунок 1. Динаміка рівня НСЕ у недоношених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС у неонатальному періоді, мг/мл

Отже, гіпоксично- ішемічне ушкодження нервової тканини викликає підвищення проникності клітинних мембран та вихід у кров нейроспецифічного білка НСЕ. Високі показники НСЕ у сироватці крові недоношених малюків на фоні гіпоксичного ураження свідчать про порушення функціонального стану клітинних мембран нейронів та відповідають ступеню тяжкості ураження головного мозку внаслідок гіпоксії [2]. Тому, для оцінки тяжкості гіпоксії уже у ранньому неонатальному періоді у недоношених новонароджених доцільно визначати вміст НСЕ у сироватці крові.

Протягом неонатального періоду у сироватці крові малюків усіх груп спостерігалось достовірне зниження концентрації енолази, що свідчило про поступове відновлення стану нейроцитів. Слід зауважити, що на кінець 30-ї доби життя рівень цього ензиму у недоношених новонароджених на тлі гіпоксично- ішемічного ураження ЦНС залишався достовірно вищим, ніж в

УЗНН. Так, у дітей I, II та III групи він був у 1,4, 2,8 та 3,5 рази відповідно більшим порівняно із малюками групи порівняння.

Отже, у недоношених новонароджених у разі перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС за відсутності будь-якої клінічної симптоматики на кінець неонатального періоду не відбувається стабілізація стану клітинних мембран нейронів, на що вказують високі показники нейроспецифічної енолази у сироватці крові. Ці дані свідчать про можливість розвитку віддалених наслідків ураження ЦНС та викликають необхідність контролю рівня НСЕ протягом неонатального періоду [18].

Крім того, перинатальна гіпоксія призводить до напруження усіх метаболічних процесів в організмі. Зміни в енергообміні можуть проявлятися порушенням роботи майже всіх органів та систем, особливо ЦНС, серця, нирок. Найбільш доступним середовищем, яке свідчить про ранні метаболічні зсуви в організмі є лімфоцити периферичної крові. Активність ферментів лімфоцитів є «ензиматичним дзеркалом» процесів метаболізму різних тканин. Маркером енергетичних процесів циклу Кребса є окисно-відновний фермент сукцинатдегідрогеназа. Цей ензим є частиною II комплексу дихального ланцюга мітохондрій. Він міцно пов'язаний з внутрішньою мембраною мітохондрій, а низька активність СДГ свідчить про пригнічення функцій циклу Кребса. Ферментативний статус лімфоцитів дає можливість оцінити ступінь гіпоксичного впливу на організм новонародженого [19].

У недоношених новонароджених метаболічний ефект впливу гіпоксії уже у ранньому неонатальному періоді проявлявся у різкому пригніченні дихальної активності мітохондрій, про що свідчило зниження активності основного аеробного ферменту СДГ.

Так, у малюків на фоні легкого перинатального ураження ЦНС у ранньому неонатальному періоді загальна кількість гранул формагану у клітинах знижувалася на 33% відносно групи порівняння ($p < 0,001$). Тоді, як у

малюків II та III групи цей показник був у 1,7 та 2 рази відповідно меншим, ніж в УЗНН ($p < 0,001$).

Таблиця 3

Морфоцитохімічні показники активності СДГ у лімфоцитах периферичної крові

		Загальна кількість гранул	Кількість клітин з гранулами	Кількість гранул на клітину
УЗНН	1-7 доба	424,62±14,9	43,5±0,5	9,76±0,3
	20-30 доба	417,43±19,2	43,4±0,5	9,66±0,5
I група	1-7 доба	319,0±17,3 р	36,4±0,7 р	8,73±0,4
	20-30 доба	358,08±20,1 р	39,9±0,7 р	8,95±0,4
II група	1-7 доба	249,37±10,4 р, р ₁	32,5±0,9 р, р ₁	7,70±0,4 р
	20-30 доба	260,75±11,6 р, р ₁	34,2±0,9 р, р ₁	7,74±0,4 р, р ₁
III група	1-7 доба	207,87±18,1 р, р ₁	30,6±1,9 р, р ₁	6,72±0,2 р, р ₁ , р ₂
	20-30 доба	233,5±12,6 р, р ₁	32,8±1,1 р, р ₁	7,09±0,2 р, р ₁

Примітки: р - достовірність різниці показників відносно групи порівняння;

р₁ – достовірність різниці показників відносно групи I;

р₂ - достовірність різниці показників відносно групи II.

Поряд із зменшенням загальної кількості гранул формагану, знижувалася і кількість клітин, яка містила ці гранули, а також показник середньої кількості гранул на клітину.

Зниження активності СДГ вказує на початкові етапи процесу декомпенсації, яка супроводжується порушенням енергетичного обміну та призводить до формування тканинної гіпоксії. При тяжкому ураженні ЦНС подальше зниження активності цього ферменту свідчить про прогресування декомпенсації та формування тяжких дисенергетичних розладів.

Протягом неонатального періоду в лімфоцитах периферичної крові недоношених новонароджених із гіпоксично- ішемічним ураженням ЦНС спостерігалася лише тенденція до відновлення активності СДГ. Так, навіть на кінець 30-ї доби, загальна кількість гранул формазану у малюків на тлі важкої гіпоксії була більш, ніж у 1,5 рази меншою, порівняно із УЗНН. Достовірно низькою залишалася і кількість клітин, яка містила ензим.

Дані показники вказують на неефективність процесів аеробного гліколізу навіть наприкінці першого місяця життя, що дає змогу говорити про розвиток енергодефіциту у недоношених новонароджених на фоні гіпоксично- ішемічного ураження ЦНС та потребує розробки ефективних методів корекції.

Таким чином, результати цитохімічного дослідження лімфоцитів встановили, що у недоношених новонароджених на фоні перинатального гіпоксично- ішемічного ураження ЦНС мають місце виражені зміни метаболічної адаптації [18, 19].

Мозок, як основний орган-мішень у разі гіпоксії, дуже чутливий до гіпоксії. Енергетичне забезпечення мозку обумовлене, перш за все, аеробними механізмами. В умовах енергетичної напруги компенсаторно активується анаеробний шлях утилізації глюкози, при якому підвищується активність анаеробних ферментів, насамперед ЛДГ.

Дослідження рівня ЛДГ у сироватці крові недоношених новонароджених на фоні перинатального гіпоксично- ішемічного ураження ЦНС встановили, що в умовах кисневої недостатності у малюків усіх груп відбувалося достовірне підвищення рівня цього ензиму, а отже активування анаеробного гліколізу. Так, у ранньому неонатальному періоду у дітей з

легким гіпоксичним ураженням концентрація ферменту збільшувалася у 2,5 рази відносно УЗНН ($p < 0,001$). Це свідчить про максимальне напруження компенсаторно-приспосувальних механізмів, спрямованих на ефективне засвоєння енергетичних субстратів для запобігання розвитку енергодефіциту.

В умовах важкої гіпоксії спостерігалось деяке виснаження цих компенсаторних механізмів активації анаеробного гліколізу, але слід зауважити, що навіть у малюків II та III груп на фоні важкого гіпоксичного впливу рівень ЛДГ в сироватці крові був у 1,7 рази більшим ($p < 0,001$ та $p < 0,01$ відповідно), ніж у новонароджених групи порівняння.

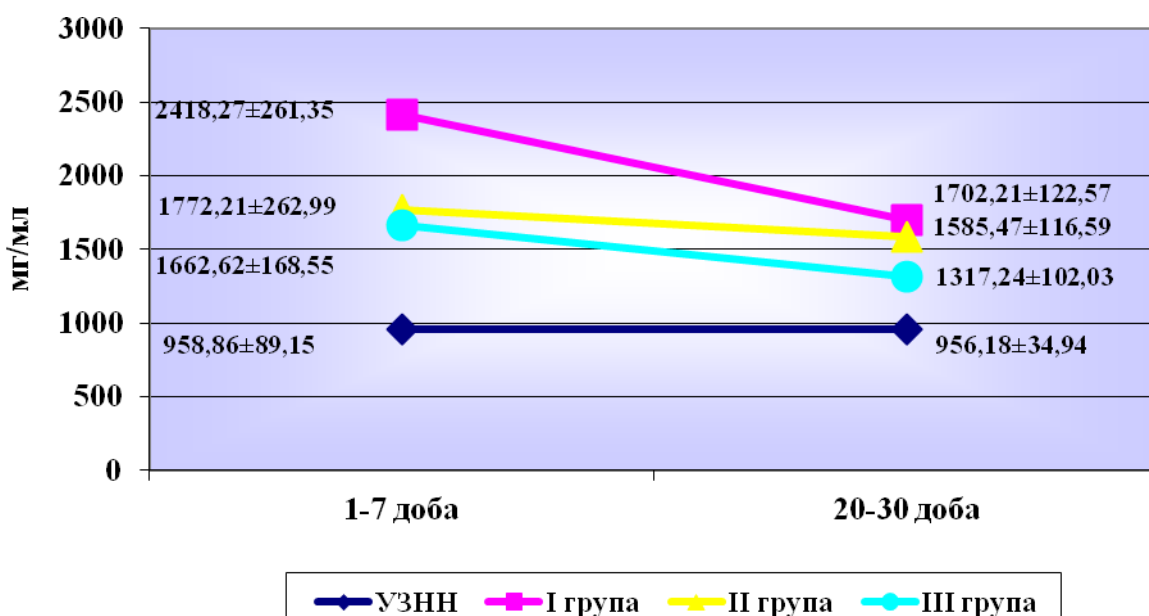


Рисунок 2. Динаміка рівня ЛДГ у недоношених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, мг/мл

Протягом неонатального періоду відбувалося поступове відновлення аеробного шляху утилізації глюкози, на що вказувало деяке зниження рівня ЛДГ в сироватці крові новонароджених із перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС. Достовірне зменшення концентрації цього ензиму спостерігалось лише у малюків на фоні легкої гіпоксії. Але слід зауважити, що навіть наприкінці першого місяця вміст ЛДГ у крові дітей усіх груп

залишався достовірно вищим, ніж в УЗНН, що вказує на відсутність відновлення адекватного енергообміну в клітинах.

Отже, процес аеробного гліколізу відбувається в мітохондріях мозкових клітин у разі дифузії в них кисню з міжклітинного простору за участю ферментів циклу Кребса, основним із яких є СДГ [2, 19].

Гіпоксія різко знижує активність аеробного гліколізу, що проявляється низькою активністю ферменту циклу Кребса – СДГ. Обмінні процеси у клітинах мозку набувають характеру анаеробного з активацією відповідних ферментів (ЛДГ) [2]. Функціональна активність мозку пригнічується, що клінічно проявляється прогресуючим порушенням свідомості. Гіпоксія блокує включення пірвіноградної кислоти до циклу Кребса, яка не окислюється, а перетворюється в молочну кислоту. Збільшення концентрації останньої викликає ацидоз, який є чинником руйнування клітинних мембран нейронів. Порушення цілісності нейрональних мембран спричиняє вихід у кров нейроспецифічного маркера ураження клітин головного мозку – НСЕ, концентрація якої у сироватці крові новонароджених із гіпоксичним ураженням ЦНС різко зростає [18].

Таким чином, у якості маркерів тяжкості перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених протягом неонатального періоду доцільно використовувати показники активності СДГ, ЛДГ та НСЕ.

ВИСНОВКИ

1. У якості маркерів тяжкості перинатального гіпоксично- ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених протягом неонатального періоду доцільно використовувати показники активності СДГ, ЛДГ та НСЕ.
2. Метаболічний ефект впливу гіпоксії у передчасно народжених малюків проявлявся у різкому пригніченні дихальної активності мітохондрій, що проявляється у зниженні активності основного аеробного ферменту СДГ та активації ЛДГ в сироватці крові. Протягом неонатального періоду у малюків із перинатальним гіпоксично- ішемічним ураженням ЦНС не відбувається нормалізація рівня НСЕ, СДГ та ЛДГ, що свідчить про розвиток енергодефіциту та потребує розробки ефективних методів корекції цього стану.
3. Перинатальна гіпоксія у недоношених новонароджених спричиняє значну альтерацію нейрональних мембран та вихід у кров нейроспецифічного білка НСЕ, концентрація якого корелює зі ступенем важкості ураження ЦНС.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Никонов В.В. Метаболическая терапия гипоксических состояний / В.В.Никонов, А.Ю. Павленко // Медицина неотложных состояний. –№3-4. – 2009. – С.22-23.
2. Громада Н. Е. Иммунологические и структурно-метаболические нарушения у доношенных детей с гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы, прогнозирование исходов, оптимизация лечения : автореф. дисс... д. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Н. Е. Громада. – Екатеринбург, 2009. – 21 с.
3. Семячкина А.Н. Нарушения процессов клеточной биоэнергетики и методы их терапевтической коррекции у детей с мукополисахаридозами / А.Н. Семячкина, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – №1. – С. 18-21.
4. Синчихин С.П. Возможности использования иммунохимических и морфологических методов исследования в акушерстве и перинатологии / С.П. Синчихин, М.Е. Синчихина, З.Т. Наврузова и др. // Астраханский медицинский журнал. – 2008. – №1. – С. 85-96.
5. Graham R.M. A unique pathway of cardiac myocyte death caused by hypoxia-acidosis / Graham R.M., Frazier D.P., Thompson J.W. // J. Exp. Biol. – 2004. –Vol. 207. – P. 3189-3200.
6. Feala J. D. Metabolism as means for hypoxia adaptation: metabolic profiling and flux balance analysis / J.D. Feala, L. Coquin, D. Zhou // BMC Systems Biology. – 2009. – P. 91-99.
7. Blennow M. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / M. Blennow, K. Savman, P. Lives et al. // Acta Paediatr. – 2001. – Vol. 90. – P. 1171–1175.
8. Нагорная Н.В. Энергетический обмен клетки в норме и патологии. Возможности его оценки / Н.В. Нагорная, Н.А. Четверик, А.А. Федорова и др. // Здоровье ребенка. – 2008. – №6(15). – С. 69-71.

9. Кретович В.Л. Введение в энзимологию / В.Л. Кретович // М.: Наука, – 1974. – 143 с.
10. J.J. Brièrea. Succinate dehydrogenase deficiency in human / J.J. Brièrea, J. Favierb, V. El Ghouzzia et al. // Cell. Mol. Life Sci. – 2005 – Vol.62. – P. 2317–2324.
11. Сенаторова А.С. Болезни энергетического обмена в педиатрической практике: взгляд из будущего / А.С. Сенаторова, И.Ю. Кондратова // Современная педиатрия. – 2009. – №1(23). – С. 25-30.
12. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. – М.: Медицина, – 2000.–544 с.
13. Нагорная Н.В. Антиоксидантный статус у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях, и возможности его коррекции / Н.В. Нагорная, Н.А. Четверик, А.В. Дубовая и др. // Здоровье ребенка. – 2010. – №1 (22). – С. 66-70.
14. Bhandari U. Further Studies on Antioxidant Potential and Protection of Pancreatic β -Cells by Embelia ribes in Experimental Diabetes / U. Bhandari, J. Neeti, K. K. Pillai // Experimental Diabetes Research. – 2007. – №15. – P. 1503-1509.
15. Hwan D. Selenium acts as an insulin-like molecule for the down-regulation of diabetic symptoms via endoplasmic reticulum stress and insulin signaling proteins in diabetes-induced non-obese diabetic mice / D. Hwan, S. Seo, Y. Kim. et al. // J. Biosci. – 2007. – Vol.32, №4. – P. 723–735.
16. Stanely P. Hypoglycaemic and other related actions of Tinospora cordifolia roots in alloxan-induced diabetic rats / P. Stanely, M. Prince, V. P. Menon // Journal of Ethnopharmacology. – 2000. – Vol. 70. – P. 9–15.
17. Према Картик. Патогенез поздних гестозов беременных / Према Картик // Международный медицинский журнал.– 2010. – № 1. – С. 62-66.
18. Хлынина Т. Н. Нейропротекторная терапия в клинико-метаболической адаптации новорожденных с гипоксическим поражением центральной

нервной системы: автореф. дисс... канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Т. Н. Хлынина – Томск, 2008. – 20 с.

19. Синчихин С.П. Прогностическое значение определения перед родами ферментативной активности лимфоцитов у беременных женщин / С.П. Синчихин, Э.У. Лечнева // Вестник ВолГМУ. – 2008.– №2(26).– С.68-70.