

УДК 618.33:577.118-07]-053.31

РАННЯ ДІАГНОСТИКА МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ДИСБАЛАНСУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Т.М. Клименко¹, В.Е.Маркевич², І.В. Тарасова²¹Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна²Медичний інститут Сумського державного університету МОМолодьспорту України, м. Суми, Україна

Early diagnosis of microelement imbalance in newborns with perinatal pathology

Klimenko T.M. 1, Markevich V.E., Tarasova I.V. 2

1 Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

2 Medical Institute of Sumy State University

Purpose. To increase the effectiveness of early detection and prognosis of formation of microelement imbalances in newborn infants with perinatal diseases on the grounds of determining the content and the balance of microelements in biological fluids, also clinical and paraclinical criteria. To create a modern diagnostic-prognostic conception of microelementosis in the newborn infants.

Patients and methods. With the aid of atomic absorption mass-spectrophotometry method the content and the balance of microelements (Fe, Zn, Cu, Co, Mn is the Cr) have been examined in biological matrix (serum, red blood cells, urine) in 299 infant newborns with perinatal pathology ((hypoxic-ischemic lesion of the central nervous system (45 full-term and 51 preterm), hypoxic-hemorrhagic lesions of the CNS (40 full-term and 45 preterm), intrauterine pneumonia (35 full-term and 36 preterm), respiratory distress syndrome (47 preterm)). Control group included 60 healthy full-term infants and 12 conditionally healthy preterm newborns. There has been examined the influence of moderate and severe hypoxia in the process of providing brain tissues, tissues of liver, of heart and kidneys with micro-elements (Fe, Zn, Cu, Co, Mn and Cr) in 44 white laboratory rats.

Results. With the aid of experimental model of hypoxia that has been applying for white rats, organospecificity of microelementary disorders have been studied. There has been determined the nature of the correlation between the level of trace elements (Fe, Zn, Cu, Cr, Mn, Co) in various tissues (brain, heart, liver, kidneys) of the experimental animals. There were identified changes of micro elementary content and balance in infant newborns with perinatal pathology with consideration for their gestational age, numbers of days of living, the kind of pathology, severity of illness, whereby the early disease detection with the aid of microelement imbalance has been improved. A non-invasive method for determining the level of microelements in the urine is considered to be optimum for predicting the development of anemia and posthypoxic cardiomyopathy in infants due to its very high predictive information content ($I = 6,89-15,1$). There have been developed and put into practice the complex prognostic algorithms of anemia and posthypoxic cardiomyopathy for different gestational age in infant newborns with perinatal pathology (the method of Wald-Genkin) that allows to provide the corresponding prevention and treatment of these states in proper time.

Conclusion. Based on comprehensive study of the content and balance of microelements (Fe, Zn, Cu, Cr, Mn, Co) in serum, red blood cells, urine of infant newborns and analytical comparison of anamnestic, clinical, biochemical and instrumental survey data of babies of different gestational age with perinatal hypoxic CNS lesions, intrauterine pneumonia, respiratory distress syndrome, a modern diagnostic – predictive conception of microelementosis has been developed.

Keywords: microelementosis, perinatal pathology, newborns, early diagnosis, prognosis.

Ранняя диагностика микроэлементного дисбаланса у новорожденных с перинатальной патологией

Клименко Т.М.¹, Маркевич В.Э.², Тарасова И.В.²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²Медицинский институт Сумского государственного университета

Цель. Повысить эффективность ранней диагностики и прогноза формирования микроэлементного дисбаланса у новорожденных с перинатальной патологией на основе определения содержания и баланса микроэлементов в биологических средах и клинико-параклинических критериев. Создать современную диагностически-прогностическую концепцию микроэlementоза у этих новорожденных.

Пациенты и методы. Методом атомно-абсорбционной мас-спектрофотометрии изучены содержание и баланс микроэлементов (Fe, Zn, Cu, Co, Mn та Cr) в биосредах (сыворотка, эритроциты крови, моча) 299 новорожденных с перинатальной патологией (гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (45 доношенных и 51 недоношенный); гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (40 доношенных и 45 недоношенных); внутриутробная пневмония (35 доношенных и 36 недоношенных); респираторный дистресс-синдром (47 недоношенных)). Группы контроля включали 60 здоровых доношенных новорожденных и 12 условно здоровых недоношенных новорожденных. В эксперименте исследовали влияние умеренной и тяжелой гипоксии на обеспечение микроэлементами (Fe, Zn, Cu, Co, Mn та Cr) тканей головного мозга, печени, сердца и почек 44 белых лабораторных крыс.

Результаты. С помощью экспериментальной модели гипоксии на белых крысах исследована органоспецифичность микроэлементных нарушений. Установлен характер корреляции между уровнем микроэлементов (Fe, Zn, Cu, Cr, Mn, Co) в различных тканях экспериментальных животных (мозг, сердце, печень, почки).

Выявлены характерные изменения содержания и баланса микроэлементов у новорожденных с перинатальной патологией с учетом гестационного возраста, суток жизни, вида патологии, тяжести заболевания, на основе чего была улучшена ранняя диагностика микроэлементного дисбаланса. Оптимальным для прогноза развития анемии и постгипоксической кардиомиопатии у новорожденных является неинвазивный метод определения уровня микроэлементов в моче, в связи с его очень высокой прогностической информативностью ($I = 6,89-15,1$).

Разработаны и внедрены в практику комплексные алгоритмы прогноза анемии и постгипоксической кардиомиопатии для новорожденных разного срока гестации с перинатальной патологией (метод Вальда-Генкина), которые позволяют своевременно проводить профилактику и лечение этих состояний.

Заключение. На основе комплексного исследования содержания и баланса микроэлементов (Fe, Zn, Cu, Cr, Mn, Co) в сыворотке, эритроцитах крови, моче новорожденных и аналитического сопоставления анамнестических, клинических, биохимических и инструментальных данных обследования детей разного срока гестации с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС, внутриутробной пневмонией, респираторным дистресс-синдромом создана современная диагностически-прогностическая концепция микроэlementоза.

Ключевые слова: микроэlementоз, перинатальная патология, новорожденные, ранняя диагностика, прогноз.

Адреса для корреспонденції:

Тарасова Ірина Віталіївна – к.м.н., доцент кафедри педіатрії з курсом медичної генетики; м. Суми, вул. Заливна, 13, кв. 478, тел. 066 0577382;

E-mail: ira5-5@mail.ru

Період новонародженості є визначальним з погляду адаптації, виживання та наступної якості життя. Провідні місця в структурі захворюваності та смертності новонароджених займають внутрішньоматочна гіпоксія та асфіксія в пологах, синдром дихальних розладів та інфекції, специфічні для перинатального періоду, зокрема внутрішньоутробна пневмонія (ВУП) [1-3]. Киснева недостатність, яка неодмінно супроводжує перинатальну патологію, призводить до характерних змін метаболізму, гемодинаміки та мікроциркуляції при народженні у кожній другій дитині та порушує процеси адаптації в перші дні життя у 7,5-50% дітей [4]. Особливо це стосується недоношених дітей, перинатальна смертність яких у 40 разів, а захворюваність у 5 разів вища, ніж у доношених [5].

Останнім часом увага дослідників прикута до проблеми мікроелементозів, обумовленої високим рівнем забруднення навколишнього середовища токсичними металами та аліментарною недостатністю есенційних хімічних сполук. Забруднення навколишнього середовища мікроелементами впливає на дітей, починаючи з внутрішньоутробного періоду через організм матері і безпосередньо, бо інтенсивне накопичення ксенобіотиків відбувається уже в плаценті і багато з них проникають в кровоток плода і накопичуються в його органах [6].

Важливість комплексного дослідження гомеостазу мікроелементів (МЕ) визначається високою біологічною активністю та фізіологічною значимістю багатьох з них, складними взаємовідносинами між ними при фізіологічних і особливо при патологічних станах. Надлишкове надходження заліза (Fe), цинку (Zn), міді (Cu), марганцю (Mn) та інших МЕ, так само як і вроджений їх дефіцит, призводить до зниження імунітету, затримки розумового та фізичного розвитку, а також до множинних захворювань, схильних до хронічного перебігу. Дисбаланс хімічних елементів є відправною точкою або супроводжує розвиток патології, провокує виникнення та прогресування ускладнень [7-9].

Залишається не вивченим питання прогнозування розвитку мікроелементозів у новонароджених із перинатальною патологією та не існує патогенетично обґрунтованих підходів до діагностики вказаних порушень, не визначені індикаторні біосубстрати новонародженої дитини. Крім цього, має місце недооцінка впливу дисбалансу МЕ на перебіг та прогноз таких захворювань періоду новонародженості, як перинатальні гіпоксичні ураження ЦНС, ВУП та респіраторний дистрес-синдром (РДС). Тому виникає необхідність комплексної оцінки мікроелементного балансу при конкретній патології у новонароджених дітей, що дозволить запровадити у клінічну практику ранні критерії діагностики та дасть можливість прогнозування ускладнень перинатальної патології. Це може знизити малькову захворюваність та інвалідність дітей, що має неабияке економічне і соціальне значення.

Мета дослідження. Створення сучасної діагностично-прогностичної концепції мікроелементозу у новонароджених із перинатальною патологією на підставі визначення показників вмісту і балансу мікроелементів у біологічних середовищах та клініко-параклінічних критеріїв.

Матеріал та методи дослідження. У роботі представлено аналіз результатів обстеження 371 новонародженого різного строку гестації (СГ) з моменту народження за період із 2005 по 2010 роки. Дослідження проводилось у кілька етапів.

На першому етапі була вивчена органоспецифічність мікроелементних порушень на експериментальній моделі гіпоксії на білих щурах. Встановлено характер кореляції між рівнем МЕ в різних тканинах експериментальних тварин. За допомогою двофакторного дисперсійного аналізу (ДДА) визначено переважаючий вплив фактора гіпоксії чи віку на вміст МЕ у органах (головний мозок, печінка, нирки, серце) досліджуваних тварин.

У рамках другого етапу вивчені і представлені особливості вмісту та балансу есенційних МЕ (Fe, Zn, Cu, Co, Cr, Mn) у біосередовищах (сироватка, еритроцити, сеча) новонароджених різного СГ із перинатальною патологією (перинатальні гіпоксичні ураження ЦНС, ВУП, РДС). Встановлені регіональні стандарти нормативних показників вмісту МЕ у сироватці, еритроцитах та сечі при фізіологічному перебігу неонатального періоду у дітей різного СГ. Розроблено та апробовано диференційний підхід до діагностики мікроелементного дисбалансу у новонароджених із перинатальною патологією з урахуванням СГ, доби життя, виду патології, тяжкості захворювання.

Третім етапом було на основі мікроелементного гомеостазу, клініко-анамнестичних та лабораторних даних встановлення та розробка рангових структур факторів ризику розвитку анемії та постгіпоксичної кардіоміопатії – найбільш частих ускладнень перинатального періоду.

Завершальним етапом дослідження була розробка комплексних алгоритмів прогнозу анемії та постгіпоксичної кардіопатії для новонароджених різного СГ із перинатальними гіпоксично-ішемічними (ГІУ) та гіпоксично-геморагічними (ГГУ) ураженнями ЦНС, ВУП, РДС.

Доношені новонароджені (120) залежно від перинатальної патології були поділені на групи: I група – 45 дітей із ГІУ ЦНС (ішемія I-III ступеня), II група – 40 пацієнтів із ГГУ ЦНС (внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК) I-III ступеня), III група – 35 обстежених із ВУП. Група контролю включала 60 здорових доношених новонароджених (ЗДН). Недоношені діти з перинатальною патологією, що народились у термін гестації 28-36 тижнів, були поділені на групи: I група – 51 дитина із ГІУ ЦНС (ішемія I-III ступеня), II група – 45 новонароджених із ГГУ ЦНС (ВШК I-III ступеня), III група – 36 обстежених із ВУП, IV група – 47 пацієнтів із РДС. Групу контролю для них склали 12 умовно здорових недоношених новонароджених із відносно благополучним перебігом неонатального періоду життя,

що знаходилися разом з матір'ю і отримували грудне годування на вимогу.

Усі новонароджені з діагнозами ПУ та ГГУ ЦНС, ВУП, РДС були обстежені згідно з існуючими в Україні протоколами спостереження за новонародженими дітьми, які знаходились на лікуванні в установах III рівня акредитації.

Вміст мікроелементів (Fe, Zn, Cu, Co, Mn та Cr) у біосередовищах (сироватка, еритроцити крові, сеча) новонароджених визначався методом атомно-абсорбційної мас-спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1, оснащеному комп'ютерною приставкою для автоматичного обчислення вмісту мікроелементів у зразку, виробництва НВО "Selmi" (Україна) у динаміці: на 1, 7 та 14-у добу життя. Вміст мікроелементів у сироватці крові та сечі виражали у мкмоль/л, в еритроцитах – у мкг/мг/попелу, добову екскрецію – у мкмоль/кг/добу.

В експерименті проводили дослідження впливу помірної гіпоксії та гіпоксії тяжкого ступеня на забезпеченість МЕ (Fe, Zn, Cu, Co, Mn та Cr) тканин головного мозку, печінки, серця та нирок 44 білих лабораторних щурів. Була відтворена експериментальна гіпобарична (висотна) модель гіпоксії відповідно до методики, адаптованої у відділі вивчення гіпоксичних станів Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України. Помірну гіпоксію створювали шляхом розміщення щурів на 10-12 годину після народження в герметичну камеру на 2 години, де за допомогою вакуумного насоса Комовського створювали атмосферний тиск у 525 мм рт. ст., що відповідає парціальному тиску кисню у 110 мм рт. ст. При гіпоксії тяжкого ступеня рівень атмосферного тиску становив 380 мм рт. ст., що забезпечує парціальний тиск кисню у 80 мм рт. ст.

Вміст МЕ в органах тварин визначали на спектрофотометрі С115-М1 з полуменевим та електротермічним атомізатором. Вибір методу атомізації залежить від концентрації мікроелемента в розчині. Методом полуменевої атомізації визначали вміст Fe, Cu та Zn; методом електротермічної атомізації – вміст Co, Mn та Cr. Для визначення вмісту МЕ будували калібрувальний графік шляхом використання стандартних розчинів елементів (ГСОРМ). Виміри та розрахунки проводили за допомогою програми AAS-SPECTR.

Статистична обробка результатів досліджень проводилась за допомогою програм "Statistica" та "Excel". Використовувалися методи варіаційної статистики, придатні для медико-біологічних досліджень [10]. Для всіх показників визначали середнє арифметичне значення та його похибку ($M \pm m$). Показник достовірності (p) абсолютних величин визначали за допомогою критерія Ст'юдента (t), а для виборок з ненормальним розподілом застосовували U-тест Манна-Уїтні. Для порівняння між собою частково використовували метод кутового перетворення Фішера. Кореляційний аналіз проводили за методом Спірмена. Для визначення впливу ступеня гіпоксії, постконцептуального віку, терміну гестації та виду гіпоксичного ураження ЦНС на концентрацію МЕ у біосередови-

вищах новонароджених був застосований ДДА. Прогнозування анемії та постгіпоксичної кардіоміопатії проводили методом регресійного аналізу. Для визначення диференційно-діагностичних критеріїв застосовували неоднорідну процедуру Вальда-Генкіна [11].

Результати та їх обговорення. Легкий ступінь гіпоксії характеризується незначним та здебільш недостовірним зростанням вмісту Cu, Cr та Co у тварин обох вікових періодів. Даний феномен може бути обумовлений меншою чутливістю досліджуваних елементів до гіпоксії, що підтверджується зменшенням цих МЕ за умов її тяжкого ступеня. Так, різниця вмісту Cu порівняно з контролем становить у печінці 32,63% ($p \leq 0,05$), у серці – 41,30% ($p \leq 0,05$), у нирках – 47,27% ($p \leq 0,05$) та у головному мозку – 33,97% ($p \leq 0,05$); Cr – в печінці 21,30% ($p \leq 0,05$), в серці – 62,43% ($p \leq 0,05$), в нирках – 21,97% ($p \leq 0,05$) та в тканинах головного мозку – 41,13% ($p \leq 0,05$); Co – в печінці знижується порівняно з контролем на 49,79% ($p \leq 0,05$), у серці – на 74,86% ($p \leq 0,05$), у нирках – на 22,40% ($p \leq 0,05$) та головному мозку – на 46,02% ($p \leq 0,05$). Тотальне зменшення тканинної форми Cu, Cr та Co може свідчити про зрив адаптаційних механізмів за умов тяжкої гіпоксії.

Як показали проведені експериментальні дослідження, за умов гіпоксії у новонароджених щурят спостерігається формування середньої сили зв'язку між вмістом Zn в серці та в печінці ($r=0,37$) та слабкого позитивного – між його рівнем в серці та в нирках ($r=0,22$). Також відзначено зворотній зв'язок між вмістом Zn в головному мозку та в нирках ($r=-0,62$) і в серці ($r=-0,41$). За умов тяжкого ступеня гіпоксії зберігаються позитивні зв'язки між вмістом МЕ в серці і в печінці та в нирках та формування зворотніх середньої сили взаємовідносин між рівнем цинку в печінці та в нирках ($r=-0,64$). Втрата зворотніх зв'язків між вмістом елементу в ГМ і в нирках та в серці супроводжується формуванням позитивної середньої сили кореляції між рівнем Zn в тканинах мозку та серця ($r=0,54$).

Таким чином, гіпоксія у новонароджених щурів призводить до формування нових кореляційних взаємовідносин між вмістом елементів в досліджуваних органах, що обумовлено різною чутливістю тканин до дії патологічного чинника.

Сила впливу фактора ступеня гіпоксії, за результатами ДДА, переважає для вмісту Fe в печінці та серці, для Mn і Zn – в печінці, серці і нирках щурів. Для Cu в печінці, серці, нирках та головному мозку сила дії гіпоксичного фактора досить слабка. Для Cr провідну роль грає вікова залежність, проте і чинник ступеня гіпоксії має значний вплив на його рівень в печінці, серці та нирках. Гіпоксія має переважний вплив на рівень Co тільки в серці та тканинах головного мозку – 64,5% та 58,1% відповідно, що свідчить про активну участь даних органів в його обміні. Ступінь впливу гіпоксії на вміст Fe, Cu, Cr, Zn у тканинах головного мозку є досить незначним, переважний вплив має віковий фактор. Подібні обставини свідчать про

низьку чутливість мікроелементного складу головного мозку до дії гіпоксії та високі його компенсаторні можливості в ранньому молочному періоді життя тварин.

У новонароджених із перинатальними ГІУ та ГГУ ЦНС відбувається суттєве збільшення сироваткового та еритроцитарного вмісту Fe, Zn, Cr та Mn, тобто цим МЕ властива односпрямованість їх патогенетичного впливу незалежно від строку гестації та виду гіпоксичного ураження ЦНС. Виникає значний дисбаланс Cu і Co із вищезазначеними МЕ та дисбаланс сироваткового та еритроцитарного вмісту Co (табл. 1).

Таблиця 1

Направленість змін вмісту МЕ в сироватці та еритроцитах крові у новонароджених із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС

МЕ	Сироватка		Еритроцити	
	Доношені діти	Недоношені діти	Доношені діти	Недоношені діти
Cu	↓	↓	↓	↓
Fe	↑	↑	↑	↑
Cr	↑	↑	↑	↑
Co	↓	↓	↑	↑
Mn	↑	↑	↑	↑
Zn	↑	↑	↑	↑

Примітка: ↓ – зниження, ↑ – підвищення.

Узагальнюючи дані проведених спостережень в умовах клініки (новонароджені із ГІУ та ГГУ ЦНС) та експериментальних досліджень, слід дійти висновку про суттєвий перерозподіл МЕ між внутрішніми органами та плазмою крові. Це, на нашу думку, пов'язано з ураженням системи мати-плацента-плід внаслідок ХФПН, яка, за нашими даними, найчастіше спостерігалась у матерів, що народили дітей із ГГУ ЦНС – (66,7±7,11)% випадків. Вона суттєво порушує баланс мікроелементного, енергетичного, гормонального та інших видів обміну та викликає зрив компенсаторних механізмів, що має негативні наслідки для організму в цілому. Внаслідок мікроциркуляторних, гемодинамічних розладів виникає мікроелементний дисбаланс між організмом матері та плода, що в свою чергу призводить до перерозподілу МЕ між тканинами та сироваткою крові. Втрата тканинами Fe, Zn, Mn та Cr призводить до перевантаження ними сироватки та еритроцитів крові новонароджених із ГІУ та ГГУ ЦНС. А зменшення Co в тканинах супроводжуються перерозподілом його між сироваткою та еритроцитами на користь останніх.

Для новонароджених із ГІУ та ГГУ властиві високі втрапи Fe та Cu з сечею, що може сприяти розвитку сироваткового та клітинного дефіциту. Суттєве зменшення концентрації та екскреції з сечею Co, Cr, Zn та Mn можна розглядати як захисні механізми, спрямовані на збереження цих МЕ в організмі. Підвищена потреба новонароджених у Zn та Mn пояснюється тим, що Zn – важливий ростовий фактор, який має значення в гемопоезі, а Mn є

активатором окисно-відновних процесів, сприяє нормалізації функції ЦНС. Cr, незалежно від шляхів надходження, виводиться із організму нирками. Встановлена висока нефротоксичність Cr на уротелій. Тому слід припустити, що знижена добова екскреція Cr у новонароджених є наслідком ушкоджуючого впливу гіпоксії.

У дітей різного строку гестації з ВУП знайдено значний дефіцит Fe, Zn та Mn в сироватці та еритроцитах крові. Вміст Co та Cr у цих біосередовищах, навпаки був підвищеним. Рівень Cu у сироватці був значно вищим, а в еритроцитах нижчим, ніж у дітей груп контролю (табл. 2).

Таблиця 2

Направленість змін вмісту МЕ в сироватці та еритроцитах крові у новонароджених із ВУП

МЕ	Сироватка		Еритроцити	
	Доношені діти	Недоношені діти	Доношені діти	Недоношені діти
Cu	↑	↑	↓	↓
Fe	↓	↓	↓	↓
Cr	↑	↑	↑	↑
Co	↑	↑	↑	↑
Mn	↓	↓	↓	↓
Zn	↓	↓	↓	↓

Примітка: ↓ – зниження, ↑ – підвищення.

Зважаючи на важливу роль есенційних мікроелементів (Fe, Zn, Cu, Mn) у функціонуванні імунної системи, можливо їх дисбаланс та дефіцит підвищує ризик інфекції та тяжкість клінічного перебігу ВУП. Надлишок токсичних елементів (Cr) та дефіцит есенційних (Fe, Zn, Cu, Mn), в свою чергу посилюють патологічні зміни в імунній системі.

Певною мірою дефіцит у середовищах Fe, Zn та Mn залежить від зростаючої у неонатальному періоді їх сечової концентрації та екскреції і, навпаки, підвищений вміст Co та Cr – від низької їх концентрації в сечі та екскреції.

Гестаційний вік, за даними ДДА, у новонароджених із ВУП має значний вплив на вміст у біосередовищах Cu та Mn, а вік дітей – на вміст Co і Cr.

На фоні РДС відбуваються найбільш значні зміни вмісту мікроелементів та грубі порушення їх балансу. Швидко виникає та довго зберігається сироватковий та еритроцитарний дефіцит Fe, Zn і Mn та перевантаження цих середовищ Cr та Co. Сироватка крові перевантажена Cu, а в еритроцитах спостерігається майже двократний її дефіцит (табл. 3).

Таблиця 3

Направленість змін вмісту МЕ в сироватці та еритроцитах крові у новонароджених із РДС

МЕ	Сироватка	Еритроцити
Cu	↑	↓
Fe	↓	↓
Cr	↑	↑
Co	↑	↑
Mn	↓	↓
Zn	↓	↓

Примітка: ↓ – зниження, ↑ – підвищення.

Дефіцит та дисбаланс Fe, Zn та Mn, певною мірою, обумовлений суттєвим зростанням у разі цієї патології їх ниркової екскреції, а підвищений вміст еритроцитарного та сироваткового Co і сироваткового Cr обумовлений її пригніченням.

За нашими даними, порушення мікроелементного гомеостазу у передчасно народжених дітей із РДС формує патологічне патогенетичне коло: мікроелементоз плода (внаслідок гіпоксії та ХФПН) → передчасні пологи → морфологічна та функціональна незрілість органів та систем → недовершеність механізмів адаптації → імуносупресія → зміни на біохімічному, клітинному, молекулярному рівнях → порушення обмінних процесів та функцій ЦНС, печінки та нирок → патологічний перебіг неонатального періоду → дефіцит та дисбаланс МЕ у новонародженого.

Перебіг вагітності та пологів у дітей із перинатальною патологією був обтяженим, тому період постнатальної адаптації супроводжувався високою захворюваністю. Із супутніх захворювань перинатального періоду перше місце займає анемія, яка складала від 22,2% до 31,4% у доношених та від 33,3% до 41,7% у недоношених новонароджених відповідно. Друге місце серед ускладнень неонатального періоду посіла постгіпоксична кардіоміопатія, яка займає від 22,2% до 28,6% у доношених та від 31,9% до 44,4% у недоношених новонароджених відповідно.

Зважаючи на високу частоту таких ускладнень перинатальної патології, як анемія та постгіпоксична кардіоміопатія, нами проведена спроба розробки рангових структур факторів ризику розвитку цих захворювань у дітей різного гестаційного віку з ПУ та ГГУ ЦНС, ВУП, РДС на основі предикторських властивостей анамнестичних, клініко-лабораторних даних та показників мікроелементного гомеостазу. А також визначена роль мікроелементного дисбалансу у виникненні цих захворювань та створені алгоритми прогнозу, які дозволяють своєчасно та диференційовано коригувати тактику лікування в неонатальному періоді.

Встановлено, що найбільш значимим та інформативним фактором ризику розвитку анемії та постгіпоксичної кардіоміопатії, незалежно від строку гестації та виду перинатальної патології, є мікроелементоз.

Залежно від строку гестації формується специфічна патогенетична детермінанта розвитку анемії та постгіпоксичної кардіоміопатії. Так, рангові структури факторів ризику розвитку анемії та постгіпоксичної кардіоміопатії у доношених і недоношених новонароджених із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС, ВУП і РДС суттєво відрізнялися за кількістю та характером.

Крім мікроелементозу, для недоношених новонароджених із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС важливими факторами розвитку анемії є ВШК, термін гестації, тяжкість гіпоксії, дефіцит білково-синтетичної функції печінки, а для доношених – ЗВУР, рівень гемоглобіну при народженні, наявність у матері ХФПН, маса та довжи-

на тіла, стать. Крім мікроелементозу, для доношених новонароджених із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС важливими інформативними факторами розвитку постгіпоксичної кардіоміопатії є ЗВУР, наявність у матері ХФПН, тяжкість гіпоксії, кількість вагітностей та пологів, стать, а для недоношених – СПОН, дефіцит білкової та пігментної функції печінки, термін гестації, маса тіла.

У доношених новонароджених із ВУП важливим додатковим чинником розвитку анемії є ЗВУР та анемія у матері під час вагітності, а у недоношених новонароджених – дефіцит білково-синтетичної, ферментної та пігментної функцій печінки. У доношених новонароджених із ВУП формуванню постгіпоксичної кардіоміопатії, крім мікроелементозу, сприяє ЗВУР, відшарування плаценти, рівень гемоглобіну при народженні, а у недоношених новонароджених – дефіцит білково-синтетичної, ферментної та пігментної функцій печінки, СПОН, ранній початок дихальних розладів.

У недоношених із РДС важливими додатковими чинниками розвитку ранньої анемії, крім мікроелементозу, є дефіцит білково-синтетичної та ферментної функції печінки, кесарів розтин, маса тіла, гестаційний вік, відшарування плаценти, оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині ≤ 6 балів, кількість еритроцитів при народженні. У недоношених із РДС формуванню постгіпоксичної кардіоміопатії, крім мікроелементозу, сприяє дефіцит білково-синтетичної та ферментної функції печінки, оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині ≤ 7 балів, гестаційний вік, маса тіла, оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині ≤ 6 балів, вік матері, ЗВУР.

Прогностична значимість МЕ (прогноз анемії та постгіпоксичної кардіоміопатії) у доношених та недоношених новонароджених із перинатальними ПУ та ГГУ ЦНС, ВУП, РДС залежно від біосередовища, в якому проводилось їх визначення є найвищою для сечі ($I=6,14-13,4$). Комплексна оцінка інформативності вмісту МЕ в різних біосередовищах організму доношених та недоношених новонароджених із перинатальними ПУ та ГГУ ЦНС, ВУП, РДС (прогноз анемії та постгіпоксичної кардіоміопатії) дозволила встановити їх дуже високу прогностичну цінність ($I= 10,1-15,1$).

Таким чином, оптимальним для прогнозу розвитку анемії та постгіпоксичної кардіоміопатії у новонароджених є неінвазивний метод визначення рівня МЕ у сечі.

На користь розвитку анемії у доношених новонароджених із перинатальними гіпоксичними ураженнями свідчать: відносно високий вміст у сечі Cu ($\geq 6,1$ мкмоль/л), Mn ($\geq 3,51$ мкмоль/л), Zn ($\geq 1,81$ мкмоль/л), Co ($\geq 0,41$ мкмоль/л), Fe ($\geq 2,6$ мкмоль/л) та низький рівень Cr ($\leq 0,081$ мкмоль/л).

Згідно з прогностичним коефіцієнтом (ПК) розвиток анемії у недоношених із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС визначають вміст у сечі Fe ($\geq 4,0$ мкмоль/л), Cu ($\geq 6,97$ мкмоль/л), Co ($\leq 0,29$ мкмоль/л), Mn ($\leq 13,0$ мкмоль/л), Zn ($\leq 2,0$ мкмоль/л), Cr ($\leq 14,9$ мкмоль/л).

Про розвиток анемії у доношених новонароджених із

ВУП свідчить високий вміст в сечі Fe ($\geq 0,86$ мкмоль/л), Cu ($\geq 5,27$ мкмоль/л), Co ($\geq 0,56$ мкмоль/л), Mn ($\geq 12,6$ мкмоль/л), Zn (≥ 166 мкмоль/л) та відносно низький вміст Cr ($\leq 6,11$ мкмоль/л). Критеріями прогнозу РА у недоношених дітей із ВУП є концентрація в сечі Fe ($\leq 0,90$ мкмоль/л), Zn ($\geq 1,50$ мкмоль/л), Cr ($\leq 5,51$ мкмоль/л) та підвищений вміст Cu ($\geq 5,1$ мкмоль/л), Mn ($\geq 12,1$ мкмоль/л) та Co ($\geq 0,41$ мкмоль/л).

Згідно з ПК, про розвиток ранньої анемії у недоношених із РДС свідчать вміст у сечі: Fe ($\leq 1,0$ мкмоль/л), Co ($\leq 0,32$ мкмоль/л), Mn ($\leq 13,16$ мкмоль/л), Cr ($\leq 4,0$ мкмоль/л), Zn ($\leq 1,2$ мкмоль/л) та Cu ($5,1-7,0$ мкмоль/л).

Про розвиток кардіоміопатії у доношених із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС свідчить вміст у сечі Zn $\leq 1,50$ мкмоль/л, Cu $\leq 5,5$ мкмоль/л, Cr $\geq 6,01$ мкмоль/л, Mn $\leq 4,0$ мкмоль/л, Co $\leq 0,40$ мкмоль/л та Fe $\leq 1,0$ мкмоль/л.

Характерними для прогнозу розвитку постгіпоксичної кардіоміопатії у недоношених із перинатальними гіпоксичними ураженнями ЦНС були вміст у сечі Fe ($\geq 3,31$ мкмоль/л), Cu ($\leq 5,50$ мкмоль/л), Cr ($\geq 5,11$ мкмоль/л), Mn ($\geq 15,1$ мкмоль/л), Co ($\geq 0,036$ мкмоль/л) та Zn ($\geq 1,52$ мкмоль/л).

Згідно з ПК критеріями прогнозу розвитку кардіоміопатії у доношених із ВУП були наступні рівні МЕ у сечі: Zn $\leq 1,62$ мкмоль/л, Fe $\leq 0,085$ мкмоль/л, Cu $\leq 5,50$ мкмоль/л, Co $\leq 0,50$ мкмоль/л, Mn $\leq 12,50$ мкмоль/л та Cr $\leq 6,0$ мкмоль/л.

Про розвиток кардіоміопатії у недоношених із ВУП свідчить вміст у сечі: Fe ($\geq 0,86$ мкмоль/л), Cu ($\leq 4,0$ мкмоль/л), Mn ($\leq 11,0$ мкмоль/л), Cr ($\geq 5,61$ мкмоль/л) та Zn ($\geq 1,51$ мкмоль/л).

Про розвиток кардіоміопатії у новонароджених із РДС свідчить вміст в сечі Fe $\geq 1,21$ мкмоль/л, Cu $\leq 24,0$ мкмоль/л, Co $\geq 0,51$ мкмоль/л, Si $\geq 4,71$ мкмоль/л, Zn $\geq 1,81$ мкмоль/л, Cr $\geq 4,71$ мкмоль/л, та Mn $\geq 12,1$ мкмоль/л.

Таким чином, з метою оптимізації ранньої діагностики анемії та постгіпоксичної кардіоміопатії у новонароджених із перинатальною патологією доцільно використовувати розроблені високонадійні прогностичні алгоритми. Передбачення за допомогою алгоритмів прогнозу розвитку анемії та постгіпоксичної кардіоміопатії у новонароджених різного терміну гестації із перинатальними ураженнями ЦНС, ВУП та РДС здійснюється шляхом алгебраїчного підсумовування ПК до моменту досягнення прогностичного порогу, який для 95% рівня надійності складає $\leq 13,0$ і для 99,9% $\leq 30,0$ [12, 13].

Отже, проведені дослідження дозволили створити сучасну діагностично-прогностичну концепцію мікроелементозу у новонароджених різного гестаційного віку із перинатальною патологією, що суттєво розширює можливість диференціювати підхід до лікування гіпоксично-ішемічних та гіпоксично-геморагічних уражень ЦНС, ВУП, РДС та профілактики таких найбільш частих ускладнень,

як рання анемія і постгіпоксична кардіоміопатія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шунько Є. Є. Впровадження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина 2011; 1: 10-15.
2. Знаменская Т. К. Основные проблемы и направления развития неонатологии на современном этапе развития медицинской помощи в Украине. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина 2011; 1(1): 5-9.
3. Клименко Т. М., Левченко Л.А. Внутриутробные пневмонии у недоношенных новорожденных: ранняя и дифференциальная диагностика. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина 2011; 1(2): 25-30.
4. Похілько В. І. Асфіксія у новонароджених: патогенез, діагностика та лікування (клініко-експериментальні дослідження): дисертація доктора мед. наук: 14.01.10 "Педіатрія". Київ; 2010: 435.
5. Аряев Н. Л., Котова Н.В. Реалии и перспективы выхаживания детей с экстремально малой массой тела при рождении в мире и в Украине. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина 2011; 1(1): 101-107.
6. Маркевич В.Е., Турова Л.О., Тарасова І.В., Маркевич В.В. Значення дефіциту та дисбалансу мікроелементів у системі мати-плацента-плід у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку. ПАГ 2009; 6: 12-15.
7. Маркевич В.Е., Лобода А.М. Порушення мікроелементного балансу у дітей. Вісник СумДУ 2009; 1: 117-124.
8. Марушко Ю. В., Таринська О.Л., Лісоченко О.О. Значення мікроелементозів і змін вмісту окремих мікроелементів для клінічної практики. Здоров'я України 2009; 4:40-41.
9. Маркевич В.Е., Глуценко Н.В. Особливості мікроелементного забезпечення дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу. ПАГ 2011; 1:14-18.
10. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН; 2001: 408.
11. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М.: Медицина; 1978: 294.
12. Тарасова І.В. Прогнозування розвитку ранньої анемії у недоношених новонароджених із респіраторним дистрес-синдромом за умов мікроелементозу/ І.В.Тарасова // Український медичний альманах – 2012. – №5.- Т.15. – С.150-152.
13. Тарасова І.В. Prediction of early anemia progressing in newborns with congenital pneumonia under microelementoses/ І.В. Тарасова // Український морфологічний альманах – 2012. – №3.-Т.10.- С.105-108.

REFERENCES

1. Shunko Є. Є. Vprovadzheniya kontseptsii podalshogo rozvitku perinatalnoi dopomogi v Ukraini. Neonatologiya, khirurgiya ta perinatalna meditsina 2011; 1: 10-15.
2. Znamenskaya T. K. Osnovnyye problemy i napravleniya razvitiya neonatologii na sovremennom etape razvitiya meditsinskoj pomoshchi v Ukraine. Neonatologiya, khirurgiya ta perinatalna meditsina 2011; 1(1): 5-9.
3. Klimenko T. M., Levchenko L.A. Vnutritrobnyye pnevmonii u nedonoshennykh novorozhdennykh: rannyya i differentsialnaya diagnostika. Neonatologiya, khirurgiya ta perinatalna meditsina 2011; 1(2): 25-30.
4. Pokhilko V. I. Asfiksiya u novonarozhdenikh: patogeneza, diagnostika ta likuvannya (kliniko-eksperimentalni doslidzhennya): disertatsiya doktora med. nauk: 14.01.10 "Pediatriya". Kiiv; 2010: 435.
5. Aryayev N. L., Kotova N.V. Realii i perspektivy vykha-zhivaniya detey s ekstremalno maloy massoy tela pri rozhdenii v mire i v Ukraine. Neonatologiya, khirurgiya ta perinatalna meditsina 2011; 1(1): 101-107.
6. Markevich V.E., Turova L.O., Tarasova I.V., Markevich V.V. Znachennya defitsitu ta disbalansu mikroelementiv u sistemi mati-platsenta-plid u novonarozhdenikh iz zatrimkoyu vnutrishnoutrobnogo rozvitku. PAG 2009; 6: 12-15.
7. Markevich V.E., Loboda A.M. Porushennya mikroelementnogo balansu u ditey. Visnik SumDU 2009; 1: 117-124.
8. Marushko Yu. V., Tarinska O.L., Lisochnenko O.O. Znachennya mikroelementoziv i zmin vmistu okremikh mikroelementiv dlya klinichnoi praktiki. Zdorov'ya Ukraini 2009; 4:40-41.
9. Markevich V.E., Glushchenko N.V. Osoblivosti mikroelementnogo zabezpechennya ditey, khvorikh na tsukroviy diabet 1-go tipu. PAG 2011; 1:14-18.
10. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol-zovaniyem Exsel. K.: MORION; 2001: 408.
11. Gubler Ye.V. Vychislitelnyye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov. M.: Meditsina; 1978: 294.
12. Tarasova I.V. Prognozuvannya rozvitku rannoї anemii u nedonoshenikh novonarozhdenikh iz respiratornim distres-sindromom za umov mikroelementozu. Ukrainskiy medichnyy almanakh 2012; 5(15): 150-152.
13. Tarasova I.V. Prediction of early anemia progressing in newborns with congenital pneumonia under microelementoses. Ukrainskiy morfologichnyy almanakh 2012; 3(10): 105-108.

Відомості про авторів:

Тарасова Ірина Віталіївна – к.м.н., доцент кафедри педіатрії з курсом медичної генетики м. Суми, вул. Заливна, 13, кв. 478, тел. 066 0577382; E-mail: ira5-5@mail.ru

Клименко Тетяна Михайлівна – д.м.н., проф., зав. кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти;

Маркевич Віталій Едуардович – д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії з курсом медичної генетики СумДУ

© Т.М. Клименко, В.Е. Маркевич, І.В. Тарасова, 2013