

УДК: 616-053.2-08-031.81

Шкурупій Д.А.

СТАН ЦИТОЕНЕРГЕТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ В ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

З метою встановлення ланок патогенезу синдрому поліорганної недостатності у новонароджених було проведено дослідження вмісту молочної і піровиноградної кислот, сечовини і активності сукцинатдегідрогенази венозної крові новонароджених із наслідками перинатального інфікування і перинатальної асфіксії. Було встановлено достовірне підвищення концентрації молочної і піровиноградної кислот та їх співвідношення, що демонструє наявність клітинного енергодефіциту. Був наявний прямий кореляційний зв'язок між концентраціями піровиноградної кислоти і сечовини. При застосуванні сукцинату натрію знижувався вміст молочної і піровиноградної кислот, їх співвідношення, підвищувалась активність сукцинатдегідрогенази, що є свідченням покращення енергопродукції мітохондрій.

Ключові слова: новонароджені, синдром поліорганної недостатності, клітинне енергозабезпечення, сукцинат натрію.

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи курсу анестезіології та інтенсивної терапії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Поліорганна недостатність у новонароджених: фактори ризику, механізми розвитку, принципи профілактики та інтенсивної терапії», № держреєстрації: 0107U006285.

Вступ

Термінальні стани є проявом процесів танатогенезу за умови розвитку яких при відсутності спеціалізованого медичного втручання настають незворотні органічні і функціональні порушення, які призводять до смерті організму [1]. Удосконалення медичної апаратури сприяли пролонгації у часі критичних станів, формуючи ряд своєрідних імунних, ендотелінових, пероксидантних реакції, що призводить до одночасного ураження декількох органів і систем. Такий перебіг критичного стану відомий як синдром поліорганної недостатності (СПОН). Перебіг цього синдрому часто має летальний фінал не дивлячись на тривале лікування і його високу вартість [2, 3].

Критичні стани завжди призводять до розвитку клітинного енергодефіциту внаслідок формування анаеробного гліколізу через тканинну гіпоксію. В таких випадках замість утворення піровиноградної кислоти (ПВК), яка є метаболітом аеробного гліколізу, утворюється молочна кислота (МК). Метаболізм останньої дає в підсумку утворення 2 молекул аденозинтрифосфату замість 38 при аеробному гліколізі [3]. Утворення клітинної енергії перебігають на внутрішній мембрані мітохондрій, тому можна припустити, що супроводжується мітохондріальною патологією із змінами концентрації вище описаних субстратів [4, 5].

У новонароджених проблема клітинного енергоутворення в критичних станах є більш актуальною, ніж у інших вікових груп, оскільки значна частина енергії у них витрачається на постнатальну адаптацію, ріст і фізичний розвиток [5, 6].

Відомі дані, які дозволяють припустити, що в умовах розвитку СПОН одним з шляхів усунення цитоенергетичної недостатності може бути використання препаратів бурштинової кислоти [4].

Мета

Оптимізація інтенсивної терапії (ІТ) у новона-

роджених із СПОН шляхом дослідження цитоенергетичних змін і обґрунтування застосування сукцинату натрію.

Об'єкт і методи дослідження

Було проведено дослідження сироваткового вмісту МК, ПВК, сечовини, визначені співвідношення МК/ПВК та активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) венозної крові 110 новонароджених, які перебували на лікуванні в неонатальних стаціонарах. До дослідження були включені новонароджені, які мали наслідки перинатального інфікування чи гіпоксично-ішемічних уражень. До основної групи були віднесені новонароджені, які мали ознаки СПОН і перебували на лікуванні у відділенні ІТ (n=93), до групи порівняння (2-га група) - новонароджені без ознак цього синдрому, які перебували у відділенні передчасно народжених і патології новонароджених (n=17). В подальшому частині новонароджених основної групи (n=55) окрім базисного лікування був призначений препарат сукцинату натрію (Реамберин, ТОВ НТФФ ПОЛІСАН, Російська Федерація). Решта новонароджених (n=38) отримувала традиційну ІТ.

Вмісту МК, ПВК проводили ензимними методами, активності СДГ крові в лабораторному відділі ТОВ «Б.А.Т. – БіоАналітичні технології» (м. Харків). Концентрація сечовини крові визначалась біохімічними лабораторіями закладів, в яких перебували пацієнти колориметричним методом по реакції з діацетилмонооксидом [8], активності СДГ визначали за відновлювальною реакцією [1] з використанням реагентів відповідно до рекомендацій виробника.

Статистичний аналіз проводився методами описової статистики і непараметричних критеріїв, а саме середнього арифметичного (M), помилки репрезентативності (m), медіани (Me) і квартильного розмаху (50L, 50U), критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні (U) з розрахунком суми рангів Σr , коефіцієнту кореляції (R) Спірмена, а також кри-

терію χ^2 Пірсона. За мінімальний рівень безпомилкового прогнозу вважали $P=0,95$ і, відповідно, рівнем імовірності помилки - $p<0,05$ [9].

Результати та їх обговорення

Було встановлено, що у новонароджених із СПОН мали місце підвищені показники МК, ПВК та зсув їх співвідношення МК/ПВК в бік МК, що свідчить про клітинний гіпоергоз. Так, вміст МК у новонароджених із СПОН становив $0,72\pm 0,02$ ммоль/л ($Me=0,69$; $50L=0,62$; $50U=0,79$; $\Sigma r=1735,50$; $n=44$) проти $0,49\pm 0,01$ ммоль/л ($Me=0,49$; $50L=0,46$; $50U=0,51$; $\Sigma r=1158,50$; $n=17$) у новонароджених без такого синдрому ($U=5,50$; $p<0,001$).

Вміст ПВК у новонароджених із СПОН і становив $0,08\pm 0,002$ ммоль/л ($Me=0,08$; $50L=0,07$; $50U=0,10$; $\Sigma r=1532,50$; $n=44$) проти $0,07\pm 0,005$ ммоль/л ($Me=0,07$; $50L=0,06$; $50U=0,07$; $\Sigma r=358,50$; $n=17$) у новонароджених без такого синдрому ($U=205,50$; $p<0,001$).

Підвищення вмісту як МК так і ПВК є характерним для органних уражень і критичних станів. Вважається, що зміни цих показників доцільно трактувати з огляду на їх співвідношення [8]. У новонароджених із СПОН співвідношення МК/ПВК становило $9,03\pm 0,36$ ум.од. ($Me=8,70$; $50L=7,31$; $50U=10,32$; $\Sigma r=1509,0$; $n=44$), а у новонароджених без СПОН – $7,34\pm 0,44$ ммоль/л ($Me=7,21$; $50L=5,87$; $50U=8,70$; $\Sigma r=382,0$; $n=17$) ($U=229,0$; $p<0,001$).

Вміст СДГ достовірно не відрізнявся у новонароджених обох груп. Серед дітей, які мали СПОН активність цього ферменту становила $0,02\pm 0,001$ ммоль/л-год ($Me=0,02$; $50L=0,01$; $50U=0,02$; $\Sigma r=1353,0$; $n=44$), а у новонароджених, які не мали цього синдрому – $0,02\pm 0,001$ ммоль/л-год ($Me=0,02$; $50L=0,01$; $50U=0,02$; $\Sigma r=538,0$; $n=17$) ($U=363,0$; $p=0,87$).

Рівень сечовини крові, концентрація якої залежить від роботи циклу Кребса, у хворих із СПОН на початку дослідження становив $6,17\pm 0,49$ ммоль/л ($Me=6,18$; $50L=4,9$; $50U=7,6$; $n=90$) і мав пряму кореляційну залежність з вмістом ПВК ($R=0,35$; $p=0,04$). Такі результати пояснюються активацією роботи орнітинового циклу синтезу сечовини за рахунок надходження до нього спільного з циклом Кребса субстрату – фумарової кислоти [7].

В подальшому досліджені показники були проаналізовані в динаміці залежно від факту застосування сукцинату натрію. При застосуванні тактики оптимізації ІТ різниця абсолютних значень МК та ПВК наприкінці лікування мала статистично значиму різницю: у новонароджених, яким застосовувалась оптимізована тактика ІТ, рівень МК склав $0,65\pm 0,04$ ммоль/л ($Me=0,60$; $50L=0,55$; $50U=0,69$; $\Sigma r=259,0$; $n=19$), а у новонароджених, яким була застосована традиційна тактика ІТ, – $0,75\pm 0,03$ ммоль/л ($Me=0,69$; $50L=0,66$; $50U=0,82$; $\Sigma r=731,0$; $n=25$) ($U=69,0$; $p<0,001$).

Вміст ПВК крові у новонароджених, яким застосовувалась оптимізована тактика ІТ, склав $0,07\pm 0,04$ ммоль/л ($Me=0,06$; $50L=0,06$; $50U=0,08$; $\Sigma r=342,0$; $n=19$), а у новонароджених, яким була застосована традиційна тактика ІТ – $0,08\pm 0,004$ ммоль/л ($Me=0,07$; $50L=0,06$; $50U=0,10$; $\Sigma r=648,0$; $n=25$) ($U=152,0$; $p=0,04$).

Співвідношення МК/ПВК також було меншим в підгрупі новонароджених із оптимізованою тактикою ІТ і становило в 1-ій підгрупі $9,62\pm 0,55$ ммоль/л ($Me=9,78$; $50L=8,53$; $50U=10,18$; $\Sigma r=342,0$; $n=19$), в 2-ій підгрупі – $11,98\pm 0,59$ ммоль/л ($Me=10,92$; $50L=9,76$; $50U=14,52$; $\Sigma r=671,0$; $n=25$) ($U=129,0$; $p=0,01$).

Звертає на себе увагу підвищення активності СДГ у новонароджених із оптимізованою тактикою ІТ. У новонароджених, яким був застосований сукцинат натрію, цей показник склав $0,03\pm 0,003$ ммоль/л-год ($Me=0,03$; $50L=0,02$; $50U=0,04$; $\Sigma r=595,5$; $n=19$), а серед новонароджених із традиційною тактикою ІТ – $0,02\pm 0,001$ ммоль/л-год ($Me=0,013$; $50L=0,013$; $50U=0,017$; $\Sigma r=394,5$; $n=25$) ($U=69,5$; $p<0,01$).

Статистичний аналіз концентрації сечовини крові за критерієм Вілкоксона–Мана–Уїтні не виявив достовірної різниці цього показника залежно від призначення сукцинату натрію. При застосуванні оптимізованої тактики ІТ рівень сечовини крові становив $5,20\pm 0,63$ ммоль/л ($Me=4,86$; $50L=3,40$; $50U=6,39$; $\Sigma r=426,5$; $n=21$), а серед новонароджених із традиційною такою ІТ – $6,95\pm 0,90$ ммоль/л ($Me=6,10$; $50L=3,55$; $50U=9,0$; $\Sigma r=608,5$; $n=24$) ($U=195,5$; $p=0,20$).

Наведені дані свідчать про підвищення ефективності енергетичного метаболізму в умовах застосування сукцинату натрію. Препарати сукцинату натрію здатні коригувати клітинний енергодефіцит як прояв мітохондріальної патології у новонароджених із СПОН. Очевидно, такий ефект досягається за рахунок вільного проходження сукцинату до мітохондрій і включення його у цикл трикарбонових кислот на внутрішній мембрані мітохондрій з перетворенням в присутності СДГ у в фумарат, результатом чого є утворення двох молекул аденозинтрифосфату [10, 11].

Висновки

1. У новонароджених із СПОН наявні лабораторні ознаки клітинного енергодефіциту у вигляді підвищення рівнів МК, ПВК та зрушення їх співвідношення в бік МК.

2. У новонароджених із СПОН можлива активація орнітинового циклу синтезу сечовини, яка пов'язана із активацією утворення ПВК;

3. Зменшення рівня утворення молочної кислоти у новонароджених із СПОН можливе при застосуванні в комплексі інтенсивної терапії сукцинату натрію;

4. Застосування сукцинату натрію в умовах СПОН у новонароджених підвищує активності СДГ, що свідчить про можливість корекції клі-

тинного енергодефіциту.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні ефективності запропонованої методики в широких клінічних умовах.

Література

1. Зильбер А.П. Полиорганная недостаточность как новый вид патологии: клиническая физиология, интенсивная терапия, профилактика / А.П. Зильбер // Актуальные проблемы медицины критических состояний. – 200. – №7. – С. 71-91.
2. Гринев М.В. Проблема полиорганной недостаточности / М.В. Гринев, А.В. Голубева // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2001. – Т. 160, №3. – С. 110-114.
3. Северин Е. С. Биологическая химия / Е. С. Северин, Т. Л. Алейникова, Е. В. Осипов, С. А. Силаева. - М. : Мед. информ. агентство, 2008. – 367 с.
4. Альтернативные компоненты коррекции микроциркуляторно-митохондриальной дисфункции у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком : Методические рекомендации /

- [Н.П. Мосенцев, Л.В. Усенко, Н.Н. Мосенцев и др.]. - Днепропетровск, 2008. – 32 с.
5. Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний (практические рекомендации) / Яковлев А.Ю. – СПб., 2008. – 32 с.
 6. Хазанов А.И. Клиническая неонатология / Хазанов. А.И. – СПб. : Гиппократ, 2009. – 424 с.
 7. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / А.Ш Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2001. – 688 с.
 8. Камышников В.С. Справочник по клинико_биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С.Камышников. – [3-е изд.]. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 896 с.
 9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / Реброва О. Ю. – М. : Медиасфера, 2002. – 312 с.
 10. Методы общей бактериологии: пер с англ. / Под ред. Ф Герхардта и др. – М. : МИР, 1984. – 472 с.
 11. Торшин В. А. Клиническое значение уровня лактата крови в лабораторной экспресс-диагностике / В.А. Торшин // Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией. – 2006. – № 11. – С. 43-49.

Реферат

СОСТОЯНИЕ ЦИТОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.

Шкурупий Д.А..

Ключевые слова: новорожденные, синдром полиорганной недостаточности, клеточное энергообеспечение, сукцинат натрия.

С целью установления звеньев патогенеза синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных было проведено исследование содержания молочной и пировиноградной кислот, мочевины и активности сукцинатдегидрогеназы венозной крови новорожденных с последствиями перинатального инфицирования и перинатальной асфиксии. Было установлено достоверное повышение концентрации молочной и пировиноградной кислот и их соотношения, что демонстрирует наличие клеточного энергодефицита. Имелась прямая корреляционная связь между концентрациями пировиноградной кислоты и мочевины. При применении сукцината натрия снижалось содержание молочной и пировиноградной кислот, их соотношение, повышалась активность сукцинатдегидрогеназы, что является свидетельством улучшения энергопродукции митохондрий.

Summery

STATE OF CYTOENERGY MAINTENANCE AND ITS CORRECTION IN INTENSIVE CARE FOR NEWBORNS WITH SYNDROME OF MULTIPLE ORGAN FAILURE

Shkurupiy D.A.

Key words: newborns, syndrome of multiple organ failure, energy supply, sodium succinate

In order to establish the links in the pathogenesis of multiple organ failure syndrome in newborns we studied the contents of lactate and private acids, urea, and succinate dehydrogenase activity of venous blood in newborns with sequences to perinatal infection and perinatal asphyxia. It was found out the reliable increase of concentration of lactate, private and their ratio that demonstrated the presence of cellular energy deficiency. There was direct correlation between concentrations of private and urea. The application of sodium succinate resulted in the decrease of lactic and pyruvic acids, their ratio, while the activity of succinate dehydrogenase increased, which was evidence of improved mitochondrial energy production.