

УДК: 616-053.2-08-031.81

Д.А. Шкурупій

Сукцинат натрію як засіб оптимізації інтенсивної терапії синдрому
поліорганної недостатності у новонароджених

Вищій державний навчальний заклад України «Українська медична
стоматологічна академія»

Курс анестезіології та інтенсивної терапії (завідувач курсу – к.мед.н, доцент
Д.А. Шкурупій)

Вступ. Під критичним станом розуміють такий стан організму при якому за умови відсутності зовнішнього медичного протезування вітальних функцій настає смерть організму як біологічного об'єкту внаслідок незворотних органічних і функціональних порушень [4]. В останні десятиліття через удосконалення монітуючої і лікувальної медичної техніки в перебігу критичних станів з'явилась особливість їх пролонгації у часі. В цей період розвивають схиблені імунні, ендотелінові, пероксидантні реакції, які одночасно уражують декілька органів і систем збільшуючи ризик летального фіналу не дивлячись на тривале і вартісне лікування пацієнта. Подібний розвиток критичного стану дістав назви «Синдром поліорганної недостатності» (СПОН) [2, 4].

Однією з обов'язкових ланок розвитку критичного стану є розвиток тканинної гіпоксії, наслідком якої неодмінно є клітинний енергодефіцит. Останній розвивається як наслідок анаеробного гліколізу. За умови адекватного надходження кисню і наявності метаболічного субстрату в клітинах проходить фізіологічний аеробний гліколіз одним з основних учасників якого є пірвіноградна кислота (ПВК). ПВК є переважно цитозольним субстратом. Вона здатна до взаємоперетворення з глюкозою і є метаболітом для подальших реакцій аеробного процесу енергоутворення які перебігають на мітохондріальних мембранах з утворенням 38 молекул аденозінтрифосфату. Однак, в умовах кисневого дефіциту ПВК може

перетворюватись на молочну кислоту (МК). При цьому запускається енергодефіцитний шлях функціонування клітин з утворенням лише 2 молекул аденозинтрифосфату, блокуванням енергозалежної утилізації МК, і зрушенням рівноваги між МК і ПВК в бік першої і розвитком метаболічного ацидозу [1]. Зважаючи на те, що процеси енергоутворення перебігають на внутрішній мембрані мітохондрій можна вважати, що однією із ланок патогенезу СПОН є мітохондріальна патологія, а її маркерами – наявність клітинного енергодефіциту, який можна діагностувати за концентрацією МК, ПВК та їх співвідношенням [7, 11].

Новонароджені є тією віковою групою, яка через адаптацію до позаутробного існування, ріст і фізичний розвиток має найвищий серед всіх вікових груп рівень метаболізму, основного обміну, а отже – і енергопотреби. Тому проблема зменшення клітинного гіпоергозу в критичних станах саме у новонароджених є актуальною [10, 11].

Можливим шляхом вирішення проблеми є використання в комплексі інтенсивної терапії у новонароджених із СПОН препаратів, які містять бурштинову кислоту. Її аніон (сукцинат) є субстратом шостої реакції циклу Кребса в процесі якої за участю сукцинатдегідрогенази (СДГ) він перетворюється в аніон фумарової кислоти (фумарат) з утворенням двох молекул аденозинтрифосфату [3].

Вище викладене дає можливість припустити, що використання препаратів бурштинової кислоти дозволять зменшити прояви мітохондріальної дисфункції у новонароджених із СПОН.

Мета дослідження: оптимізація інтенсивної терапії у новонароджених із СПОН шляхом застосування сукцинат натрію.

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення сформульованої мети було проведено дослідження сироваткового вмісту МК, ПВК, сечовини визначені співвідношення МК/ПВК та активність СДГ венозної крові 110 новонароджених, які перебували на лікуванні в неонатальних стаціонарах

міст Полтави і Кременчука. Критеріями включення в групу були наявність у новонароджених наслідків перинатального інфікування чи перинатальної асфіксії, критеріями виключення були наявність вроджених аномалій розвитку з впливом на дихальну та гемодинамічну системи та наявність хірургічної патології. Дослідження було проведене в два етапи. на першому етапі пацієнти були рандомізовані наступним чином: до основної групи (1-ша група) були віднесені новонароджені, які мали ознаки СПОН і перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії (n=93), до групи порівняння (2-га група) - новонароджені без таких ознак, які перебували у відділенні передчасно народжених і патології новонароджених (n=17). На другому етапі діти 1-ої групи були розділені залежно від тактики лікування. До групи 1А увійшли новонароджені, яким в курсі інтенсивної терапії був призначений препарат, який містить сукцинат натрію (Реамберин, ТОВ НТФФ ПОЛІСАН, Російська Федерація) (n=55), до групи 1Б увійшли новонароджені, яким цей препарат не призначався (n=38). реамберін призначали виходячи з рекомендацій виробника в дозі 5 мл/кг терміном до 5 діб. Перед початком обстеження у законних представників всіх пацієнтів були отримані письмові акти інформованої згоди на участь в обстеженні. Під час дослідження були дотримані права пацієнтів відповідно вимог Гельсинської декларації.

Лабораторний аналіз вмісту МК, ППК та активності СДГ проводився лабораторним відділом ТОВ «Б.А.Т. – БіоАналітичні технології» (м. Харків). Концентрація сечовини крові визначалась біохімічними лабораторіями закладів, в яких перебували пацієнти. Визначення концентрації МК і ППК проводили ензимними методами, вміст сечовини визначали колориметричним методом по реакції з діацетилмонооксимом [5], 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 кватильного розмаху ($50L$, $50U$), критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні (U) з розрахунком суми рангів Σr , коефіцієнту кореляції (R) Спірмена, а також критерію χ^2 Пірсона. За мінімальний рівень безпомилкового прогнозу вважали $P=0,95$ і, відповідно, рівнем імовірності помилки - $p<0,05$ [8].

Результати та їх обговорення. На першому етапі дослідження було встановлено, що у новонароджених із СПОН мав місце клітинний гіпоергоз, про що свідчили підвищені показники МК, ПВК та зсув співвідношення МК/ПВК в бік МК; достовірних змін в активності СДГ виявлено не було. (табл. 1). Для органних уражень і критичних станів підвищення вмісту як МК так і ПВК є характерним. Гіперлактатемія може бути обумовлена підвищенням активності Na^+-K^+-ATP -ази при наявності нормоксії, зниженням її кліренсу печінкою, але частіше за все асоціюється з тканинною гіпоксією. Підвищення рівня ПВК обумовлюють дисфункція піруватдегідрокіназного комплексу, гіперактивність аеробного гліколізу при відсутності необхідності продукції енергоємних субстратів, посилення глюконеогенезу при розпаді білків. Переважна більшість цих та подібних до них процесів перебігають у позаклітинному секторі і зазвичай є зворотними. На відміну від них внутрішньоклітинна реакція перетворення ПВК на ацетил-КоА означає його незворотне залучення в процес енергоутворення. Таким чином, для оцінки змін рівня МК і ПВК в крові більш доцільним є не вимірювання абсолютних величин, а оцінка їх співвідношення [5].

Рівень сечовини крові 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 кореляційна 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 [3].

Таблиця 1

Порівняльна характеристика вмісту МК, ПВК, співвідношення МК/ПВК та активності СДГ в групах дослідження

Показник	Група 1: новонароджені із СПОН (n=44)					Група 2: новонароджені без СПОН (n=17)					U	p
	M±m	Me	50L	50U	Σr	M±m	Me	50L	50U	Σr		
МК, ммоль/л	0,72 ±0,02	0,69	0,62	0,79	1732,50	0,49 ±0,01	0,49	0,46	0,51	158,50	5,50	<0,001
ПВК, ммоль/л	0,08 ±0,002	0,08	0,07	0,10	1532,50	0,07 ±0,004	0,07	0,06	0,07	358,50	205,50	0,005
МК/ПВК, ум.од.	9,03 ±0,36	8,70	7,31	10,32	1509,0	7,34 ±0,44	7,21	5,87	8,70	382,0	229,0	<0,001
СДГ, ммоль/л-год	0,02 ±0,001	0,02	0,01	0,02	1353,0	0,02 ±0,001	0,02	0,01	0,02	538,0	363,0	0,87

На другому етапі дослідження вище вказані показники були досліджені залежно від факту застосування сукцинату натрію. Було встановлено, достовірно менші показники МК, ПВК, їх співвідношення і підвищення активності СДГ у новонароджених, яким був застосований сукцинат натрію (табл. 2). Аналогічна тенденція спостерігалась при проведенні кореляційного аналізу (n=44). Були встановлені статистично достовірні кореляційні зв'язки факту призначення сукцинату натрію з:

- концентрацією МК ($R=-0,61$; $p<0,0001$);
- концентрацією ПВК ($R=-0,31$; $p=0,04$);
- співвідношенням МК/ПВК ($R=-0,39$; $p=0,01$);
- активністю СДГ ($R=-0,61$; $p<0,001$).

Статистичний аналіз концентрації сечовини крові за критерієм Вілкоксона–Мана–Уїтні не виявив достовірної різниці цього показника залежно від призначення сукцинату натрію. В групі 1А, де новонароджені отримували цей препарат 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 в групі 1Б, де такий препарат не призначався – $6,95\pm 0,90$ ммоль/л ($Me=6,10$; $50L=3,55$; $50U=9,0$; $\Sigma r=608,5$; $n=24$) ($U=195,5$; $p=0,20$).

Отримані результати слід розцінювати як свідчення покращення енергетичного метаболізму в умовах застосування сукцинату. Враховуючи той факт, що реакція перетворення сукцинату в фумарат в присутності СДГ проходить на внутрішній мембрані мітохондрій [6, 9], можна припустити, що препарати сукцинату натрію здатні коригувати клітинний енергодефіцит як прояв мітохондріальної патології у новонароджених із СПОН і можуть бути рекомендовані для оптимізації інтенсивної терапії цього контингенту пацієнтів.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика вмісту МК, ПВК, співвідношення МК/ПВК та активності СДГ залежно від
призначення сукцинату натрію

Показник	Група 1А: новонароджені із СПОН яким був призначений сукцинат натрію (n=19)					Група 1Б: новонароджені із СПОН яким не був призначений сукцинат натрію (n=25)					U	p
	M±m	Me	50L	50U	Σr	M±m	Me	50L	50U	Σr		
МК, ммоль/л	0,65 ±0,04	0,59	0,55	0,69	259,0	0,94 ±0,04	0,92	0,8	1,1	731,0	69,0	<0,001
ПВК, ммоль/л	0,07 ±0,004	0,06	0,06	0,08	342,0	0,08 ±0,003	0,08	0,06	0,1	648,0	211,0	0,04
МК/ПВК, ум.од.	9,62 ±0,55	9,78	8,53	10,18	319,0	11,98 ±0,59	10,92	9,76	14,52	671,0	129,0	0,01
СДГ, ммоль/л-год	0,03 ±0,002	0,03	0,02	0,04	595,50	0,02 ±0,001	0,01	0,01	0,02	394,50	69,50	<0,001

Висновки:

1. У новонароджених із СПОН наявні підвищення рівнів МК, ПВК та зрушення їх співвідношення в бік МК, що свідчить про наявність клітинного енергодефіциту..
2. Достовірний прямий статистичний зв'язок між рівнями сечовини і ПВК доводить можливість активації орнітинового циклу синтезу сечовини у новонароджених із СПОН за умови активації утворення ПВК;
3. Застосування сукцинату натрію в комплексі інтенсивної терапії новонароджених із СПОН дозволяє зменшити рівень метаболітів гліколізу, переважно – за рахунок МК, про що свідчить зменшення співвідношення МК/ПВК;
4. Підвищення активності СДГ в умовах застосування сукцинату натрію свідчить про здатність цього коригувати мітохондріальну дисфункцію і ліквідувати клітинний енергодефіцит.

Список літератури.

1. Биологическая химия / Е. С. Северин, Т. Л. Алейникова, Е. В. Осипов, С. А. Силаева. - М.: Мед. информ. агентство, 2008. - 367 с.
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. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / А.Ш Зайчик, Л.П. Чурилов.- СПб, 2001.-ЭЛБИ-СПб, 688 с.
4. Зильбер А.П. Полиорганная недостаточность как новый вид патологии: клиническая физиология, интенсивная терапия, профилактика / А.П. Зильбер // Актуальные проблемы медицины критических состояний.- 2004.-№7.- С. 71-91.

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

Резюме. Сукцинат натрію як засіб оптимізації інтенсивної терапії синдрому поліорганної недостатності у новонароджених. Д.А. Шкурупій (Полтава).

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

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

Резюме. Сукцинат натрия как средство оптимизации интенсивной терапии синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных. Д.А. Шкурупий (Полтава).

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.

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

Summery. Sodium succinate as method of intensive care optimization of newborns' multiorgan failure syndrom. D.A. Shkurupiy (Poltava).

With the aim of ascertainment of pathogenesis of newborns' multiorgan failure syndrom it was made a research of lactat, pyruvate, urea containing and succinatedehydrogenase activity of newborns venous blood with sequences to perinatal infection and perinatal asphyxia.

Was set the reliable increase of concentration of lactat, pyruvate and their ratio, that demonstrates the presence of cellular energy deficit. There was direct correlation communication between concentrations of pyruvate and urea. In the application of sodium succinate to reduce the content of lactic and pyruvic acids, their ratio, increase the activity of succinatedehydrogenase, which is evidence of improved mitochondrial energy production.

Key words: newborns, multiorgan failure syndrome, energy supply, sodium succinate