

Л. Ф. Вахитова, Х. М. Вахитов, Н. Н. Симонова

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В НЕОНАТОЛОГИИ

Ключевые слова: новорождённый, перинатальная гипоксия, липидный обмен, янтарная кислота, сукцинат кальция.

Исследованы показатели липидного обмена и антиокислительной активности сыворотки крови у новорождённых детей, перенёсших перинатальную гипоксию, проведена коррекция выявленных нарушений препаратом янтарной кислоты – сукцинатом кальция.

Keywords: newborn, perinatal hypoxia, lipid metabolism, succinic acid.

Factors of lipid metabolism and blood serum antioxidative activity were investigated in newborns, which were undergone perinatal hypoxia. Correction of revealed disorders was conducted by succinic acid medicine - calcium succinate.

Гипоксия – широко распространенное явление, в результате которого происходит снижение доставки кислорода к тканям до уровня, недостаточного для поддержания функции, метаболизма и структуры клетки[1]. Выявленные дисметаболические нарушения при перинатальной гипоксии побуждают к поиску новых лекарственных препаратов, влияющих на внутриклеточный энергетический обмен в сочетании с неинвазивностью и безопасностью применения, что является значимыми аспектами терапии у новорожденных.

Под гипоксией принято понимать патологический симптомокомплекс, обусловленный кислородной недостаточностью плода и новорожденного. Различают внутриутробную и постнатальную формы гипоксии.

Постнатальная гипоксия всегда вторична по отношению к какой-то иной патологии новорожденного ребенка. Внутриутробная гипоксия, или гипоксия плода, рассматривается как первичная патология. В свою очередь она может быть антенатальной, т.е. иметь место до начала родовой деятельности, и интранатальной, когда кислородная недостаточность плода возникает в период родового акта. Наконец, возможно сочетание антенатальной и интранатальной гипоксии, сочетание антенатальной, интранатальной и постнатальной гипоксии, так называемая перинатальная гипоксия плода и новорожденного [2,3].

Внутриутробная гипоксия обусловлена двумя основными причинами: недостаточностью фетоплацентарного комплекса и болезнью самого плода. Фетоплацентарная недостаточность является наиболее частой причиной развития внутриутробной гипоксии. По длительности различают хроническую внутриутробную гипоксию, которая охватывает период от нескольких недель, и острую, которая продолжается от нескольких минут до нескольких часов, и обычно развивается в родах [4,5].

Гипоксия может привести к развитию асфиксии. «Асфиксия новорожденных – синдром, характеризующийся отсутствием эффективного газообмена в легких сразу после рождения, неспособностью самостоятельно дышать у ребенка с наличием сердцебиений и (или) других признаков живорожденности» [6].

Кислородная недостаточность является отправной точкой патогенеза перинатальной гипоксии. Дальнейшее развитие патологического процесса определяется временным фактором. Кратковременная умеренная внутриутробная гипоксия вызывает включение механизмов компенсации, направленных на поддержание адекватной оксигенации тканей плода. При хронической внутриутробной гипоксии кислородная недостаточность, как правило, умеренная, но длительно сохраняющаяся, что позволяет плоду постепенно приспосабливаться к изменяющимся условиям существования.

В первую очередь отмечается усиление процессов тканевого дыхания и повышение анаэробного гликолиза, что приводит к потере из клеток так называемой возбуждающей аминокислоты – глутамата, а также других аминокислот – глицина, янтарной и т.д.

Повышение проницаемости клеточных мембран при гипоксии вызывает дисэлектролитемия (гиперкалиемию, гипомagneмию, гипокальциемию), и также может спровоцировать синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Это в свою очередь усугубляет нарушение газообмена в тканях, усиливает гипоксию, нарушает васкуляризацию паренхиматозных органов с последующим нарушением их функции [3,1].

Гипоксия плода и новорожденного приводит к нарушению активности ферментов трансмембранного транспорта и уровня интрацеллюлярного кальция, который наиболее высок при хронической гипоксии. Это, прежде всего, обусловлено низкой активностью Ca^{++} -АТФазы.

В условиях клиники и эксперимента доказано, что гипоксия вызывает генерализованное повреждение многих органов и систем (головной мозг, сердце, печень, почки, лёгкие). Она рассматривается как единый энергетический дистресс-синдром [7, 8].

Таким образом, при ишемии создается парадоксальная ситуация, состоящая в том, что уменьшение концентрации O_2 приводит к увеличению кислородных радикалов и других активных форм кислорода [9]. Гипоксия плода и

асфиксия новорожденного сопровождается накоплением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [10]. Новорожденные дети особенно предрасположены к реализации токсического действия продуктов ПОЛ вследствие повышенного содержания полиненасыщенных жирных кислот в мембранах эритроцитов плода и относительной гипероксии сразу после рождения при недостаточности защитных механизмов антиоксидантной системы [11,12].

Целью исследования явилось изучение нарушений некоторых показателей функционального состояния печени, липидного обмена, активности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у новорожденных детей, перенесших перинатальную гипоксию, и разработать методы их коррекции.

Нами наблюдались 104 новорождённых ребенка. Из них 47 детей перенесли умеренную асфикию в родах, 17 детей – тяжелую асфикию, 40 новорожденных родились без признаков перенесенной гипоксии и асфиксии (контрольная группа). Все исследования проводились в начале и конце раннего неонатального периода. Относительное число мальчиков оказалось больше в группе с тяжелой асфиксией, а девочек – в контрольной группе. Среди детей, перенесших перинатальную гипоксию, преобладали переношенные и крупновесные дети. Интересным представляется тот факт, что в группах детей, рожденных в асфиксии, преобладал возраст матерей младше 18-ти и старше 30-ти лет. Наиболее распространенной соматической патологией у матерей всех групп является хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия, хронический тонзиллит. Отягощённый акушеро-гинекологический анамнез встречался чаще в группе новорожденных, перенесших тяжелую асфикию (52,9%). Многоплодная беременность, по нашим данным, во всех случаях приводила к рождению детей в асфиксии. Хроническую внутриутробную гипоксию перенес почти каждый 4-й ребенок, рожденный в асфиксии. Следует подчеркнуть, что оперативное родоразрешение путем кесарева сечения также чаще имело место в группах детей с асфиксией. Среди детей, рожденных в тяжелой асфиксии, преобладали дети с тугим обвитием пуповины. Таким образом, осложненное течение ante- и интранатального периодов обуславливает больший процент детей, родившихся в асфиксии.

У детей, перенесших перинатальную гипоксию, чаще, по нашим данным, встречались и патологические состояния раннего неонатального периода, такие как перинатальная патология центральной нервной системы, синдром дыхательных расстройств, геморрагический синдром.

При исследовании показателей липидного обмена (холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), общие липиды (ОЛ), малоновый диальдегид (МДА) и антиокислительной активности (АОА) сыворотки крови в сравнительном аспекте у детей в исследуемых группах нами получены следующие результаты:

- у детей, рожденных в асфиксии, наблюдались меньшие значения ХС по сравнению с контролем, что, возможно, указывает на гипоксическое

нарушение холестеринсинтезирующей функции печени и активацию процессов мембранной деструкции;

- большие значения ТГ у детей, перенесших перинатальную гипоксию по сравнению со здоровыми детьми, что, вероятно, связано со снижением β -окисления жирных кислот под воздействием активации деструкции митохондриальных мембран;

- линейной зависимости динамики показателей общих липидов в исследуемых группах не выявлено, что, на наш взгляд, связано с изменчивостью коррелятивных взаимоотношений между отдельными параметрами компенсаторно-приспособительных реакций;

- активация ПОЛ и АОА пропорциональна степени перенесенной асфиксии в родах, что, возможно, говорит о разрушении клеточных мембран под действием гипоксии;

- у детей с тяжелой асфиксией в родах на 5-7 день жизни отмечен рост уровня МДА наряду со снижением АОА, что говорит о сохранении нестабильности компенсаторно-приспособительных механизмов и возможном их срыве;

- при динамическом наблюдении в течение раннего неонатального периода у здоровых детей отмечено достоверное повышение уровня ХС и ТГ, что, на наш взгляд, связано с началом грудного вскармливания. У детей, рожденных в асфиксии, выраженных изменений вышеуказанных показателей не наблюдалось;

На основании сравнительного анализа уровня органоспецифического фермента печени – гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), являющейся маркером синдромов цитолиза и холестаза [13,14,15], в исследуемых группах новорожденных выявлено следующее:

- перенесенная перинатальная гипоксия, как острая, так и хроническая, приводит к повышению уровня ГГТП в плазме крови, при этом отмечено достоверное увеличение данного показателя пропорционально степени перенесенной асфиксии в родах, что связано с активацией цитолиза у этих детей. В течение раннего неонатального периода уровень ГГТП существенно не изменялся;

Для коррекции метаболических нарушений в группах детей, перенесших перинатальную гипоксию, нами была использована кальциевая соль янтарной кислоты (сукцинат кальция - СК). Данное соединение, являясь природным метаболитом, способствует усилению центрального звена внутриклеточной энергетики, при этом значительно ускоряется образование АТФ и восстановительных эквивалентов, стабилизируется мембранный потенциал. Разностороннее влияние указанного препарата на метаболические процессы используется в практической медицине при целом ряде патологических состояний. Доказаны антигипоксическое, антиоксидантное, кардиотропное и нейротропное действие янтарной кислоты (ЯК). Антигипоксические эффекты солей янтарной кислоты усиливаются благодаря наличию

у сукцинатсодержащих веществ антиоксидантных свойств, их способности модифицировать фосфолипиды, обеспечивая их ресинтез, и снижать в связи с этим ионную проницаемость мембран и выход ионов калия из митохондрий по градиенту концентрации [16]. При введении в организм янтарной кислоты (ЯК), как предполагают, наиболее легко проникает в клетки и ткани, находящиеся в состоянии возбуждения или парабиоза, где она активизирует окислительный ресинтез АТФ [17]. Активация сукцинатдегидрогеназы в митохондриях гепатоцитов под действием ЯК нормализует печеночный холестаз и препятствует жировой дистрофии печени и образованию коллагенозной ткани. При поражении печени ксенобиотиками ЯК стимулирует ее метаболизирующую функцию с одновременным повышением устойчивости мембран гепатоцитов к гипоксии. ЯК предотвращает потерю кальция клетками, что может быть обусловлено ее энергизирующим действием на митохондрии [18-20]. Кроме того, кальций в составе сукцината кальция, легко диссоциирует и всасывается в желудочно-кишечном тракте. Поскольку ЯК представляет собой естественный метаболит, распадающийся в организме до углекислого газа и воды, она принципиально не может оказывать токсического влияния на организм и абсолютно безопасна, что очень важно при выборе препарата для новорождённых детей. Представленные данные свидетельствуют о наличии уЯК и ее соединений биологической активности с уникальным сочетанием проявлений. По отношению к здоровому организму сукцинаты выступают в роли адаптогенов, а при наличии патологических процессов проявляют нетипично высокий для адаптогенов терапевтический эффект.

СК применялся в чистом виде в суточной дозе 30 мг. Длительность курса – до 7 дней (в течение раннего неонатального периода). Проводилось сравнительное изучение показателей ГГТП, ХС, ТГ, ОЛ, МДА и АОА до и после курса реабилитационного лечения с использованием СК. Применение СК в раннем неонатальном периоде у новорожденных приводит:

- к достоверному снижению активности ГГТП, что указывает на уменьшение цитолитических процессов в печени;
- к достоверному уменьшению МДА, что, возможно связано со снижением мембранодеструктивных изменений под воздействием ЯК;
- выраженной динамики содержания ХС, ТГ и ОЛ на фоне приема ЯК не наблюдалось, что, на наш взгляд, связано с недостаточной продолжительностью курса терапии ЯК.

Следует отметить более легкое течение конъюгационной желтухи и меньшие потери первоначальной массы тела (МУМТ) у новорожденных, получавших СК. Напротив, у детей, перенесших перинатальную гипоксию и не получавших СК, отмечено более раннее начало и тяжелое течение конъюгационной желтухи наряду с развитием II - IIIст. МУМТ, что потребовало

проведения дополнительного комплексного лечения желтухи и назначения внутривенной регидратации.

Достоинствами ЯК является ее хорошая переносимость, отсутствие побочных явлений, низкая себестоимость и доступность для населения. Необходимо также отметить, что препарат применялся перорально, что позволяет обходиться без инъекций и не требует высокой квалификации персонала. Учитывая вышеизложенное рекомендуется использование ЯК в широкой педиатрической практике. На основании проведенных исследований нами разработаны и внедрены 2 рационализаторских предложения по использованию янтарной кислоты в комплексе реабилитационных мероприятий новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию.

Таким образом, применение сукцината кальция у новорождённых, перенёсших перинатальную гипоксию, достоверно снижает содержание ГГТП и МДА, оказывает корректирующее влияние на липидный обмен, облегчает течение конъюгационной желтухи и предотвращает патологическую потерю первоначальной массы тела. Следует отметить хорошую переносимость вышеуказанного препарата и отсутствие аллергических и других побочных проявлений, что особенно важно при использовании в неонатологии. Современная технология изготовления отечественными производителями обеспечивает его низкую себестоимость и доступность для населения.

В литературе имеются сведения об опыте применения у новорождённых другого препарата янтарной кислоты – «Реамберина» (сукцината натрия). «Реамберин» – препарат, оказывающий антигипоксическое, антиоксидантное, дезинтоксикационное, гепато-, нефро- и кардиопротекторное действие. Отечественный метаболический препарат «Реамберин», являясь универсальным цитопротектором, отвечает всем необходимым требованиям для широкого применения в неонатологии.

Литература

1. Н.П.Шабалов «Неонатология», учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов и врачей, Санкт-Петербург, изд. «Спец. Лит.», 1997 г., том I, с. 220-222.
2. Л.Д. Мочалов «Кислородный гомеостаз и его нарушения у новорожденных»// Дис. д-ра мед.наук, М., 1989; 289 с.
3. Г.А.Самсыгина «Гипоксическое поражение центральной нервной системы у новорожденных детей. Клиника, диагностика, лечение»//Лекции по актуальным проблемам педиатрии//под редакцией проф. В.Ф.Демина и проф. С.О.Ключникова. РГМУ. Москва.2000; 614 с.;
4. M.Fekete, A.Botykai, L.Klujber Perinatal hypoxia and hepatic cell Function in preterm and Full term newborn infants. ActaPaediatr Hung 28(1): P.23-8 (1987);
5. A.E.Claireaux Pathology of perinatal hypoxia. J ClinPatholSuppl (R GollPathol), 11, 142-148 (1997);
6. Н.П. Шабалов «Асфиксия новорожденных», Москва, МЕДпресс, 2007, 416 с.

7. В.А.Кузнецова, В.Б.Слободин «Роль энергетической недостаточности в формировании нейродистресс-синдрома у новорожденных»//Российский вестник перинатологии и педиатрии. 6, 18-23 (1993);
8. E.Leikin et al. Relationship between neonatal nucleated red blood cell counts and hypoxicischemic injury// Obstet Gynecol, 27, 3, 439-443 (1996);
9. А.П.Голиков, В.Ю.Полумисков, С.А.Бойцов и др. «Антиоксиданты в терапии острого инфаркта миокарда и гипертонического криза», «ЦЕМПИИНОФОРМ», (54), 14-23 (2002);
10. Н.Г. Печевистая «Прогнозирование, диагностика и лечение гипоксии плода и асфиксии новорожденных»//Автореф. дис. к.м.н., Киев, 1992, 23 с.
11. Н.М.Возненко, В.С.Данильчик «Состояние липидного обмена и системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита у детей первого года жизни», Здоровоохранение, Минск, 11, 21-24 (2007);
12. Т.К.Набухотный, В.В.Павлюк, В.З.Маркевич «Состояние антиоксидантной системы недоношенных новорожденных в раннем постнатальном периоде»Педиатрия, 10, 9-14 (1989);
13. Г.Върбанов, В.Михова, Д.Ганчева, А.Атанасова «Изменения активности ГГП при заболеваниях печени и желчевыводящих путей»// Тер. Архив, 4, 29-31 (2009);
14. А.И.Хазанов «Функциональная диагностика болезней печени», М., 2004; 98с.;
15. Титов В.Н. «Биохимические методы диагностики патологии печени», Тер. Архив, 4, 11-13 (2011);
16. М.Н.Кондрашова, Ю.Г.Каминский, Е.И.Маевский «Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве». – Пушкино, 1996г.
17. М.Н.Кондрашова «Терапевтическое действие янтарной кислоты»// Пушкино, Институт биофизики АН СССР.: 1976; 234с. (112).
18. А.Лениджер «Основы биохимии», 2-й том: пер с англ. М., Мир: 1985; С.477.
19. М.А. Ибрагимов, Вестник Казанского технологического университета, 9, 119 – 126 (2012).
20. А. Г. Лиакумович, А. П. Рахматуллина, М. А. Ибрагимов, Н. В. Галкина, Д. Г. Милославский, Вестник Казанского технологического университета, 20, 148 – 154 (2012).

© **Л. Ф. Вахитова** – к.м.н., асс. каф. госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и последипломного образования КГМУ, vhakim@mail.ru; **Х. М. Вахитов** – д.м.н., доц. каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета КГМУ; **Н. Н. Симонова** – ст. науч. сотр. центра по разработке эластомеров КНИТУ, nadsim79@yandex.ru.