

## Клинико-метаболические особенности новорожденных с очень низкой массой тела

Е. В. Фарейтор, Г. А. Черданцева, А. М. Литвинова, Л. А. Пестряева

Отделение по изучению физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста, ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

### Clinic and metabolic peculiarities of newborn infants with very low body weight

E. V. Fareitor, G. A. Cherdantseva, A. M. Litvinova, L. A. Pestryaeva

Objectives: to assess the peculiarities of cell metabolism of newborns with very low (LBW) and extreme low body weight (ELBW)

#### Резюме

**Цель работы:** выявить особенности клеточного метаболизма у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в динамике их роста.

**Материалы и методы:** обследованы 78 детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела после перенесенной реанимации в динамике их роста. Исследование клеточного метаболизма проводилось на основании биохимического анализа крови (ферментного статуса клеток), определения уровня фетального гемоглобина, контроля кислотно-основного состояния крови.

**Результаты:** выявлены особенности метаболизма у детей с очень низкой массой тела: низкое содержание гемоглобина на фоне высокого уровня фракции фетального гемоглобина, низкое общее содержание кислорода, высокий уровень щелочной фосфатазы, снижение лактатдегидрогеназы на фоне повышенного содержания лактата, — отражающие значительные гипоксические нарушения, дыхательный ацидоз, проявления тканевой и смешанной гипоксии, интенсивность процессов энергообмена в организме глубоконедоношенного ребенка.

**Выводы:** в процессе роста детей с очень низкой массой тела требуется проведение неоднократных курсов антигипоксикантной терапии с включением в общий курс лечебных мероприятий лекарственных препаратов с энерготропными свойствами.

**Ключевые слова:** дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела, состояние здоровья, клеточный метаболизм.

#### Resume

**Materials:** 78 newborn infants with very low and extremely low body weight were investigated after resuscitation and following rehabilitation. The cellular metabolism was assessed by the results of biochemical blood analysis (the enzyme status assessment), fetal hemoglobine (fHb) determination and acid-base blood balance assessment.

**Results:** The increase the fraction of fetal hemoglobin with low general Hb content; low oxygen saturation, high level of based phosphatase, low level of lactatdehydrogenase with high lactate concentration were determined in ELBW infants, which reflects significant hypoxic disorders, pulmonary acidosis, tissue and mixed hypoxia and intensity of energy production in these infants.

**Conclusion.** Several courses of antihypoxic therapy, including medicines with energy tropic action, should be repeatedly used during the treatment of ELBW infants.

**Key words:** very low and extreme low birth weight infants, state of health, cellular metabolism

#### Введение

Особый контингент среди недоношенных — это дети сочень низкой массой тела при рождении, менее 1500 грамм. К настоящему времени достигнуты значительные успехи в выхаживании и снижении летальности в этой группе детей, однако у них сохраняется высо-

кий процент соматических и психоневрологических отклонений в последующем (1, 2, 3). В связи с этим актуальным остается совершенствование условий выхаживания и реабилитации недоношенных детей.

Одним из главных вопросов в выхаживании недоношенных детей является поддержание адекватного энергетического обмена, который занимает центральное место в процессах роста и дифференцировки тканей и органов (4). В настоящее время большой интерес вызывает изучение обмена веществ различного уровня, изменения клеточного и тканевого метаболизма, нарушения клеточного энергообмена у недоношенных детей. Интенсивность метаболических (обменных) процессов характеризуется

*Е. В. Фарейтор — врач-неонатолог отделения ранней реабилитации новорожденных и недоношенных, заочный аспирант;*

*Г. А. Черданцева — д. м. н., профессор, рук. научного отдела МЦ «Бонум»;*

*А. М. Литвинова — к. м. н., с. н. с., вед. научный сотрудник отделения по разработке и внедрению новых медико-организационных форм перинатальной помощи;*

*Л. А. Пестряева — к. б. н., рук. научного отделения биохимических методов исследования.*

активностью ферментов. В клинических работах наиболее часто исследуется активность различных ферментов нейтрофилов и лимфоцитов: сукцинатдегидрогеназы (СДГ) (5), митохондриальной  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы ( $\alpha$ -ГФДГ), гиалоплазматической  $\alpha$ -ГФДГ ( $\alpha$ -ГФДГ, НАД), глутаматдегидрогеназы (ГДГ) и др.

Нормальное течение метаболических процессов в органах и тканях определяется состоянием транскапиллярного обмена, уровнем проницаемости биологических мембран. Длительные метаболические расстройства приводят к дезинтеграции гуморальных и клеточных механизмов защиты, нарушению деятельности центральной и вегетативной нервной системы, угнетению процессов тканевого дыхания, увеличению сосудистой проницаемости. Расстройства микроциркуляции являются непосредственной причиной, которая нарушает кислородо- и энергозависимые функции клеток. Именно гипоксия является одним из важных пусковых моментов при различных нарушениях обмена веществ. На фоне хронической тканевой гипоксии возможно снижение процессов синтеза структурных компонентов мембран, что несомненно влияет на процесс роста всего организма.

Изменения клеточного метаболизма имеют место при различных патологических состояниях: гипоксическое поражение ЦНС (1), постгипоксическая кардиопатия (6), гипербилирубинемия, митохондриальные заболевания и др.

Однако показатели клеточного метаболизма у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в динамике их роста не исследовались, в связи с чем терапия, применяемая при различных состояниях у этих детей, пока выбирается эмпирически.

Целью нашего исследования было выявить особенности клеточного метаболизма у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела после перенесенной реанимации в динамике их роста.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 78 глубоко-недоношенных детей, из них 20 детей при рождении имели экстремально низкую массу (ЭНМТ) — 1 группа, 2 из них менее 800 грамм, остальные 58 — родились массой 1000-1499 грамм — 2 группа. Дети были обследованы при поступлении на 2-ой этап выхаживания, т.е. на первом месяце жизни, и при достижении 38-40 недель гестации. В динамике обследовано 52 ребенка. Контрольную группу составили 15 условно здоровых доношенных детей.

Исследование клеточного метаболизма проводилось на основании биохимического анализа крови (ферментного статуса клеток), оп-

ределения уровня фетального гемоглобина, контроля кислотно-основного состояния крови.

Показатели биохимического анализа крови: — ферменты: лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ) определялись оптимизированным кинетическим методом с использованием тест-наборов фирмы «Согтеу» (Польша).

Кислотно-основное состояние крови и фетальный гемоглобин исследовали на аппарате ABL-505 фирмы «Radiometr» (Дания).

Характеристика групп. В первой группе гестационный возраст детей составил  $26,86 \pm 0,69$  недель, во второй —  $31,18 \pm 2,09$  недель. Средняя масса тела детей в первой группе была 860,0 грамм  $\pm 100,0$  грамм, длина тела — 33,86 см  $\pm 2,82$  см, во второй группе масса тела составила 1280,0 грамм  $\pm 120,0$  грамм, рост — 37,88 см  $\pm 2,60$  см.

Анализ акушерского анамнеза и состояния здоровья матерей свидетельствовал о крайне высоком уровне акушерской и соматической патологии. У 43 (55%) (14/19 — первой и во второй группе) матерей течение беременности сопровождалось угрозой прерывания, у 51 (65%) (12/39) имела место хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН), причем преобладала субкомпенсированная и декомпенсированная форма. У 37 (47%) (8/29) женщин во время беременности отмечено нарушение маточно-плацентарного кровообращения (НМПК), в основном II-III степени, у 35 (44%) (6/29) был зарегистрирован синдром задержки развития плода (СЗРП). Маркеры на хроническую внутриматочную инфекцию были положительными у 50 (64%), большинство из них были носителями ЦМВ и ВПГ. Прогрессирующее течение ОПГ — гестоза, ХФПН, НМПК потребовали досрочного родоразрешения в интересах матери и плода способом операции кесарево сечения в 75% случаев.

Все дети родились в тяжелом состоянии и поступили в отделение реанимации (ОРИТН). Тяжесть состояния была обусловлена кардиореспираторным дистресс-синдромом, неврологической симптоматикой, перенесенной гипоксией, течением инфекционного процесса. В ближайшие часы после рождения 52 (67%) (16 — из первой и 36 — из второй группы) детям потребовалось проведение ИВЛ. Продолжительность ее составила от 4 до 25 суток. В настоящее время широко начали использовать респираторную поддержку методом мононазального и биназального СРАР, в нашем случае таких детей было 64 (82%), из них 37 детей были после проведенной ИВЛ. Без ИВЛ и использования СРАР обошлось 17 (21,8%) детей, все они были с СЗРП.

При стабилизации состояния и эффективном спонтанном дыхании дети переводились на

Таблица 1. Некоторые показатели кислотно-основного баланса в капиллярной крови и уровень фетального гемоглобина у детей ОНМТ и ЭНМТ в возрасте 17±0,6 дней жизни

Показатели	I группа, (n - 15)	II группа, (n - 37)	Контроль - III группа, (n - 15)
pH	7,34±0,05	7,36±0,03	7,35±0,0,03
pCO <sub>2</sub> (мм рт. ст.)	48,10±9,13*	43,68±5,57	41,2±4,2
ctHb (г/л)	137,92±29,28*	162,33±33,81**	203,13±34
FHbF (%)	88,25±7*	85,48±10,56**	65,3±4,9
Лактат (моль/л)	2,15±0,83*	2,09±0,58**	1,63±0,19
sO <sub>2</sub> (%)	91,19±3,29*	90,53±4,71**	94,4±2,8
ct O <sub>2</sub> (%)	18,92±4,58*	19,48±4,25**	29,43±2,75
Hctc (%)	42,25±8,86*	49,91±9,93**	61,64±10,08

Примечание. Статистически достоверные различия: \* — p≤0,05 между I и III группами ;  
\*\* — p≤0,05 между II и III группами.

Таблица 2. Некоторые показатели кислотно-основного баланса в капиллярной крови и уровень фетального гемоглобина у детей ОНМТ и ЭНМТ в возрасте 38–40 недель гестации (60±15 дней)

Показатели	I группа, (n - 15)	II группа, (n - 37)	Контроль - III группа, (n - 15)
pH	7,37±0,05	7,36±0,04	7,35±0,0,03
pCO <sub>2</sub> (мм рт. ст.)	41,52±5,54	39,88±4,72	41,2±4,2
pO <sub>2</sub> (мм рт. ст.)	45,13±6,31*	42,64±6,82**	54,4±7,23
ctHb (г/л)	103,44±9,77*	105,1±17,19**	203,13±34
FHbF (%)	67,11±17,25	81,31±12,10**	65,3±4,9
Лактат (моль/л)	1,38±0,26*	1,88±0,71	1,63±0,19
sO <sub>2</sub> (%)	83,83±7,51*	83,69±5,90**	94,4±2,8
ct O <sub>2</sub> (%)	11,08±2,13*	12,31±2,49**	29,43±2,75
Hctc (%)	31,98±2,92*	32,50±5,41**	61,64±10,08

Примечание. Статистически достоверные различия: \* — p≤0,05 между I и III группами ;  
\*\* — p≤0,05 между II и III группами.

II этап выхаживания в отделение ранней реабилитации новорожденных детей (ОРРН). Большинство детей (72%) были переведены на 2 неделе жизни, 15 (19%) детей — на 3 неделе жизни, 7 (9%) детей поступили в отделение реабилитации после 25 суток жизни.

Все дети имели гипоксическое поражение ЦНС — церебральную ишемию, в основном, III степени. У 10 (50%) детей первой группы и у 8 (13,8%) детей второй — исходом церебральной ишемии явился перивентрикулярный глиоз и формирование лейкомаляционных псевдокист. Кроме того у 54 (69%) детей были выявлены внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), при чем ВЖК I степени встречались преимущественно у детей с СЗРП, ВЖК II-II степени были отмечены только у детей с гестационным возрастом 28-30 недель (у 8 (40%) — из первой группы, у 13 (22%) — из второй), у 2 — кровоизлияние сопровождалось геморрагическим инфарктом (по одному ребенку в каждой группе). У 1 ребенка с ОНМТ на фоне ВЖК III степени сформировалась окклюзионная гидроцефалия, потребовавшая оперативного вмешательства.

Неврологические расстройства к исходу неонатального периода и в первые месяцы жизни проявились в виде следующих синдромов: судорожного синдрома, вегето-висцеральных расстройств, синдрома двигательных нарушений по типу нижнего спастического парализа или тетрапареза, гипертонического и гипертонизионно-гидроцефального синдрома.

Четверо детей (5%) (1/3 соответственно) перенесли внутриутробный сепсис стафилококковой этиологии, у 41 (52%) ребенка инфекционный процесс имел локализованные формы в виде пневмонии (27 детей — 11/17 из каждой группы соответственно), менингита (14 детей — 4/10). В пяти случаях (3/2) была выявлена врожденная цитомегаловирусная инфекция, в двух — врожденная герпетическая инфекция, потребовавшая проведения специфической терапии.

Бронхолегочная дисплазия сформировалась у 20 (25%) детей с гестационным возрастом 28-30 недель (у 6 (30%) детей из первой группы, у 14 (24%) — из второй)

Ретинопатия I степени выявлена у 15 (19%) детей (у 7/8 детей соответственно), II-III сте-

пени у 5 (3/2), III-IV степени — у 3 (2/1), по поводу чего дети получили неоднократно ла- зеркоагуляцию.

К 38-40- недельному сроку гестации недо- ношенные дети не достигают антропометричес- ких показателей, соответствующих доношенным детям. Однако процессы роста происходят дос- таточно интенсивно. Средняя масса тела детей при достижении ими указанного срока состави- ла в первой группе 2075±124 грамма, рост — 41,79±0,99 см., во второй группе масса тела — 2107,23±103,95 грамм, рост- 43,55±1,04 см.

## Результаты и обсуждение

При исследовании клеточного метаболизма выявлены значительные гипоксические на- рушения, дыхательный ацидоз, проявления тканевой и смешанной гипоксии у всех паци- ентов с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Газовый состав крови характери- зуется нормальными параметрами кислорода в капиллярной крови, повышенным парциальным давлением углекислого газа ( $pCO_2$ ) более низ- ким содержанием гемоглобина, что обусловли- вает низкое общее содержание кислорода ( $ct O_2$ ) (табл. 1).

К достижению срока доношенной беремен- ности у обследуемых детей было выявлено прогрессирующее гипоксическое нарушение за счет снижения гемоглобина до 99 г/л и сниже- ния общего содержания кислорода ( $ct O_2$ ) до 11%, при норме 29%. При этом показатели кис- лотно-основного состава крови детей основных групп достоверно не отличались от показате- лей доношенных детей (табл. 2).

Фракция фетального гемоглобина у детей основных групп при рождении составляла 85-88%, у детей контрольной группы уровень фе- тального гемоглобина был 65% (табл. 1) К дос- тижению срока гестации 38-40 недель уровень фетального гемоглобина у глубоконедоношен- ных детей еще не приближается к парамет- рам доношенного ребенка (табл. 2), что не толь- ко отражает незрелость организма недоношен- ного ребенка, но и поддерживает тем самым тканевую гипоксию. Выраженные проявления гемической гипоксии этой группы детей обус- ловливают, по-видимому, клинико-метаболичес- кие аспекты развития глубоконедоношен- ных детей.

Процессы адаптации организма глубоконе- доношенного ребенка сопряжены с активацией анаэробного гликолиза, развитием гиперфер- ментемии. У детей с ОНМТ на первом месяце было выявлено повышение уровня щелочной фосфатазы в 2,5 раза по сравнению с кон- трольной группой, особенно у детей с экстре- мально низкой массой тела (уровень щелочной фосфатазы составлял от 746,9 до 1195 Ед/л).

При достижении ими 38-40 недельного срока гестации, возраст детей к этому сроку соста- вил 60±15 дней, выявлено снижение показате- лей ЩФ как в первой, так и во второй груп- пе. Однако уровень щелочной фосфатазы еще не приближается к значениям контрольной группы и составляет в среднем 502,86±309, 67 Ед/л, что в 1,5 раза выше показателей в контрольной группе. Сохраняющиеся высокие показатели щелочной фосфатазы указывают на интенсивность процессов энергообмена в дина- мике роста недоношенного ребенка на фоне тканевой и гемической гипоксии. Дефицит кис- лорода провоцирует активацию анаэробного пути окисления глюкозы с развитием метаболи- ческого ацидоза, что может приводить к раз- рушению биомембран клеток и к дезактивации ферментных транспортных систем, что под- тверждается низким уровнем лактатдегидро- геназы на фоне повышенного содержания лак- тата в организме глубоконедоношенных детей.

## Выводы

У детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в динамике роста наблюдается напряжение клеточного метаболизма, процессов энергообеспечения на фоне длительно сохраняющейся тканевой ги- поксии. Лактат — ацидоз, гиперкапния способ- ствуют поддержанию клеточной гипоксии и нарушению функций биомембран, таким обра- зом замыкая порочный круг. Выявленные осо- бенности метаболизма обуславливают необхо- димость включения в общий курс лечебных мероприятий лекарственных препаратов с энерготропными свойствами, оптимизацию и проведение неоднократных курсов антигипок- сантной терапии, что несомненно улучшит адаптационные возможности организма, повы- сит качество жизни детей, способствуя благо- приятному отдаленному прогнозу развития ре- бенка.

## Литература

1. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Волгина С. Я. и др. Недоношенные дети в детстве и отрочестве. ( Меди- ко-психосоциальное исследование). М., 2001. 188.
2. Демьянова Т. Г., Румянцев А. Г., Авдеева Т. Г. Анализ смертности глубоко недоношенных детей на 1-м году жизни. Рос. педиатрический журнал. 2005. 2; 22-26.
3. Tommiska V., Heinonen K., Kero P. et al. Arch. Dis.Child Fetal Neonat. Ed. 2003; 88, 1; 29-35.
4. Нагоран М. В., Сюткина Е. В., Яцък Г. В. Энергетический обмен и увеличение массы тела у недоношенных детей. Вопросы современной педиатрии. 2007; 6: 3: 112-113.
5. Гончарова О. В. Применение препарата Элькар у де- тей с перинатальным гипоксическими поражениями центральной нервной системы. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2005. 3; 36-41.
6. Баженова Л. К., Бужейр А. Лечение постгипоксичес- кой кардиопатии у новорожденных на втором этапе выхаживания. Педиатрическая фармакология 2003, 1(3), с. 57-59.