

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАНОГО ЗНАМЕНИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГОРБУНОВА

Маргарита Владимировна

УДК 576.8.094.7:616.24-002-053.31

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРЫ
КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН, ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
ФЕРМЕНТОВ ТРАНСМЕМБРАННОГО ТРАНСПОРТА И ВЕГЕТАТИВНОГО
ТОНУСА ПРИ ПНЕВМОНИЯХ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

14.00.09 - педиатрия

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Свердловск - 1989

Работа выполнена в Тюменском государственном медицинском институте на кафедре детских болезней № I педиатрического факультета.

Научный руководитель — доктор медицинских наук,
профессор КРЫЛОВ Вячеслав Иванович.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор ШИЛКО Владимир Иванович;
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник КЛИМОВА
Любовь Ивановна.

Ведущее учреждение: 2-ой Московский ордена Ленина государственный медицинский институт им. Н.И.Пирогова.

Защита состоится " 21 " апреля 1989 года в 13 часов
на заседании специализированного Ученого Совета К.084.10.02.
Свердловского государственного ордена Трудового Красного Знамени

I. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И ПОСТАНОВКА ОСНОВНЫХ ЗАДАЧ

Заболееваемость пневмонией у новорожденных детей, несмотря на значительные успехи в профилактике, терапии и реабилитации больных с данной патологией, продолжает оставаться актуальной проблемой для неонатологии и педиатрии в целом. Это обусловлено значительной распространенностью острого поражения органов дыхания у новорожденных, высокой летальностью и формированием группы риска по заболеваниям органов дыхания на первом году жизни и в раннем возрасте (К.А.Сотникова и др., 1983, Ю.Е.Вельтицев, 1986, С.Ю.Каганов и др., 1986). Все вышесказанное предопределяет социальную значимость проблемы пневмоний и пневмопатий у новорожденных детей, что обусловило разработку целевой республиканской программы "Снижение смертности от пневмонии" на 1985-1990 годы, разработанной под руководством НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР. Однако успешная реализация этой проблемы возможна только при условии дальнейшего углубленного изучения вопросов патогенеза пневмоний у детей, ибо только на новых патогенетических принципах возможно дальнейшее развитие современных методов профилактики, терапии и реабилитации больных.

В последние годы патогенез пневмоний у детей рассматривается с позиций мембранопатологии. Установлено, что структурно-функциональная организация клеточных мембран является одним из важнейших факторов поддержания гомеостаза и регуляции биохимических процессов в клетках (А.П.Авцын, В.А.Шахматов, 1979, А.М.Чернух и др., 1979, 1984). В этой связи представляется важной оценка состояния функциональных констант клеточных мембран, что прежде всего может относиться к показателям активности ведущих ферментов трансмембранного транспорта - Na^+K^+- , $\text{Mg}^{2+}-$, Ca^{2+} -АТФ-азам, а также их взаимосвязи со структурной дезорганизацией липидного бислоя мем-

бран. В современной педиатрии начинает придаваться большое значение изучению вопроса о состоянии регуляции вегетативных функций у здоровых и больных детей. В сферу центральных механизмов регуляции вегетативных функций, по всей видимости, должны включаться и мембранные комплексы, осуществляющие поддержание адаптивных реакций гомеостаза на внутриклеточном, тканевом и организменном уровнях (А.Д.Ноздрачев, 1983). Исходя из данного положения, можно предположить, что состояние вегетативных регуляций в организме и структурно-функциональная организация клеточных мембран тесно взаимосвязаны. В связи с этим, изучение характера взаимосвязей в системе "мембранология-вегетология" представляется актуальным с точки зрения раскрытия дополнительных механизмов формирования патологических процессов, в том числе и при пневмониях у новорожденных.

Таким образом, учитывая тесную взаимосвязь структурно-функциональной организации клеточных мембран и механизмов вегетативного обеспечения организма, а также неизученность данного вопроса у новорожденных, больных пневмонией, сформулирована следующая ЦЕЛЬ исследования: изучить клинко-патогенетические особенности пневмонии у новорожденных детей в зависимости от состояния структуры клеточных мембран, функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта и вегетативного тонуса с последующим обоснованием мембрано-стабилизирующих принципов терапии.

Цель работы предопределила следующие задачи:

1. Изучить при различных вариантах пневмоний у новорожденных и недоношенных детей функциональное состояние ферментов трансмембранного транспорта (Na^+K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФ-азы) эритроцитов.

2. Исследовать методом кардиоинтервалографии (КИГ) состояние исходного вегетативного тонуса у новорожденных, больных пневмони-

ей, а также взаимосвязь его с клиническими проявлениями заболевания и структурно-функциональной организацией клеточных мембран.

3. Проанализировать роль факторов, влияющих на активность мембранных ферментов – содержание и соотношение фосфолипидов, стерина, эфиров холестерина в структуре липидного бислоя; роль процессов нейтрализации промежуточных продуктов метаболизма через систему шиффовых оснований, а также взаимосвязь данных механизмов с исходным вегетативным тонусом у новорожденных, больных пневмонией.

4. Обосновать и апробировать рациональность применения в составе комплексной терапии при пневмониях у новорожденных препарата с мембранорепаративными свойствами – эссенциале.

2. НАУЧНАЯ НОВИЗНА

В настоящей работе впервые представлены комплексные данные о функциональном состоянии важнейших ферментов трансмембранного транспорта (Na^+K^+ -, Mg^{2+} -, Ca^{2+} -АТФ-азы) при различных клинко-патогенетических вариантах пневмонии у новорожденных детей. Выявлено изменение функциональной активности мембранных энзимов в зависимости от вида пневмонии, тяжести течения, периода заболевания и исхода. Получены конкретные данные об определяющей роли исходного вегетативного тонуса в реализации тяжести и исходов пневмоний у новорожденных детей.

Новыми являются данные о взаимосвязи механизмов регуляции вегетативных функций и состояния функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта, а также содержания и соотношения фосфолипидов липидного бислоя.

Имеет существенное значение для клинической медицины вывод о роли структурной дестабилизации липидного бислоя в формировании функциональной недостаточности ферментов трансмембранного транс-

порта, что, в первую очередь, связано с изменением соотношения важнейших классов фосфолипидов, холестерина и его эфиров.

Впервые установлен факт низкой активности ингибирования продуктов межклеточного метаболизма через систему шиффовых оснований у новорожденных, больных пневмонией.

Результаты проведенных исследований позволили комплексно обобщать патогенетические аспекты пневмонии у новорожденных с позиции взаимосвязи вегетологии и мембранологии. При этом на уровне констант структурно-функциональной организации клеточных мембран у новорожденных с пневмонией показана катаболическая направленность симпатoadреналовой регуляции вегетативных функций и анаболическая — со стороны парасимпатической, что проявлялось в разнонаправленном содержании и соотношении ведущих классов липидов в структуре липидного бислоя клеточных мембран, а также в различной активности мембранных ферментов.

3. ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАБОТЫ

Исходя из взаимосвязи констант вегетативного тонуса с проявлением тяжести и исхода заболевания, основные параметры кардиоинтервалографии (ИН, АМО, МО, ΔХ) могут быть использованы в практическом здравоохранении в целях прогноза, исхода, динамической оценки эффективности терапии, адаптационных возможностей, а также направленности изменений структурно-функциональной организации клеточных мембран.

Снижение функциональной активности мембранных ферментов у новорожденных детей при пневмонии является основанием для коррекции функции данных энзимов. С этой целью могут быть рекомендованы препараты, обладающие мембранорепаративными свойствами и нормализующие содержание и соотношение ведущих классов фосфолипидов в структуре клеточных мембран.

Состояние ингибирования активности Ca^{2+} -АТФ-азы и накопление Ca^{2+} в клетке, выявленное у новорожденных, больных пневмонией, особенно при септических формах, является основой для апробации в составе комплексной терапии препаратов, ингибирующих трансмембранный ток Ca^{2+} – коринфар, изоптин и др.

Наряду с этим, низкая функциональная активность нейтрализации перекисных соединений через систему шифф-реакций может быть основанием для разработки методов коррекции указанных детоксикационных метаболических процессов у новорожденных, больных пневмонией. Анализ содержания шиффовых оснований при пневмонии у новорожденных детей имеет практическое значение как тест оценки состояния резерва адаптивных возможностей организма больных детей.

Вкладом в практическое здравоохранение является выделение тестов, свидетельствующих о функциональной несостоятельности ферментов трансмембранного транспорта: выраженная интоксикация, массивная и длительная эксудация в легких, нарушения микроциркуляции, стойкая тахикардия.

Итоги апробации в составе комплексной терапии пневмонии у новорожденных препарата с мембранотропным эффектом – эссенциале, позволяет рекомендовать его в широкую практику, особенно при вирусно-бактериальной пневмонии.

4. РЕАЛИЗАЦИЯ РАБОТЫ

Результаты работы внедрены в практику отделений патологии новорожденных, отделения функциональной диагностики 2 ГКБ и родильных домов г.Тюмени.

Материалы диссертации используются для чтения лекций на областных семинарах врачей-неонатологов в Тюменском медицинском институте.

Фрагменты настоящих исследований доложены на областной конфе-

ренции молодых ученых (Тюмень, 1985, 1988), на городской научно-практической конференции врачей (Тюмень, 1986, 1988). Материалы диссертации доложены и обсуждены на проблемной комиссии "Охрана материнства и детства" Тюменского медицинского института (1988). По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 4 - в центральной печати.

5. СТРУКТУРА И ОБЪЕМ РАБОТЫ

Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, обзора литературы, двух глав, в которых представлены материалы собственных исследований, и обсуждение полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Текстовая часть изложена на 126 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 35 таблицами. Список литературы содержит 175 отечественных и 44 иностранных авторов.

6. СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследования проведены в динамике заболевания пневмонией у 120 новорожденных. Контрольную группу по специальным биохимическим методикам составили 30 здоровых новорожденных, по функциональным методикам исследования - 90 здоровых новорожденных.

При диагностике характера пневмоний у новорожденных в работе использована принятая в неонатологии классификация К.А.Сотниковой и др. (1975). Распределение новорожденных было проведено по этиопатогенетическому признаку: с вирусно-бактериальной пневмонией - 67 новорожденных, с пневмонией на фоне пневмопатии - 21 недоношенный ребенок, с септическими пневмониями - 15 новорожденных и с аспирационной пневмонией - 17. 30 новорожденных детей, больных пневмонией, обследованы на фоне применения в комплексной терапии пре-

парата с мембранотропным эффектом – эссенциале.

43 ребенка были переведены из родильного дома, 77 – поступили с педиатрических участков. Возраст детей при поступлении в ОПН от 3 дней до месяца.

Неблагоприятные факторы в ante-, intra- и постнатальном периоде развития были выявлены у 84% обследованных больных. Наиболее частыми из них в антенатальном периоде явились токсикозы беременности (42,4%), острые респираторные заболевания матерей во время беременности (36,8%) и очаги хронической инфекции (II,8%). Среди интранатальных материнских факторов чаще встречалась дискоординация родовой деятельности (24,6%) – слабость родовой деятельности, быстрые и стремительные роды, длительный безводный период, особенно значимы эти факторы у новорожденных с аспирационной пневмонией. В анамнезе у недоношенных детей наиболее часто встречались: угроза прерывания беременности (62,4%), преждевременная отслойка плаценты (22,3%). Все недоношенные дети, в раннем неонатальном периоде, имели проявления пневмопатии средней и тяжелой степени тяжести. У 62% новорожденных наблюдался синдром дисадаптации, 28,5% детей родились в асфиксии, II,5% – имели проявления локализованной бактериальной инфекции. Среди 56% детей с вирусно-бактериальной пневмонией установлен контакт с больными ОРВИ в домашних условиях, а в 8,9% имела место госпитальная инфекция.

В клинической картине пневмонии на первый план выступали симптомы, обусловленные интоксикацией и гипоксией. Проявления обструктивного синдрома с явлениями бронхолита, предшествующие развитию пневмонии, имели 28 детей, деструктивный легочный процесс – 4 ребенка, в 22 случаях диагностировались токсико-септические осложнения. В группе детей с септическими пневмониями поражение органов дыхания было ведущим очагом септического процесса.

Пневмония протекала на фоне энцефалопатии у 46,8% детей, гипотрофии - 22,4%, анемии - 8,7%, дисбактериоза - 5,4%, пневмопатии - 17,8%.

Очаговый процесс в легких имел место у 85 детей, сегментарный и полисегментарный - у 22-х, деструктивный процесс в легких (пиопневмоторакс, буллы) - у 4 новорожденных детей.

Распределение больных по степени тяжести заболевания было следующим: 78 новорожденных детей имели тяжелую степень тяжести пневмонии, 29 - среднюю и 13 детей - легкую степень тяжести. Течение заболевания у всех детей было острым, летальных исходов - 4.

Для решения поставленных в работе задач использовались биохимические методы исследования:

1. Определение активности Na^+K^+ -, Mg^{2+} -, Ca^{2+} -АТФ-аз в мембранах эритроцитов (Reinila M.e.a., 1982, Казеннов А.М. и др., 1984).

2. Исследование липидного бислоя посредством определения фракций фосфолипидов, холестерина и эфиров холестерина методом ТСХ (Шталь Э., 1965, Крылов В.И. и др., 1984).

3. Анализ содержания шиффовых оснований липидов в мембранах эритроцитов (Бидлак в модификации Меерсона Ф.З., 1979).

4. Контроль электролитного гомеостаза красных клеток крови по:

а) содержанию K^+ и Na^+ в эритроцитах методом пламенной фотометрии;

б) концентрация ионов Ca^{2+} в эритроцитах ионометрическим методом с применением селективных электродов.

Функциональные методы исследования:

5. Определение коэффициента использования кислорода (KIO_2) с помощью аппарата "Педиметатест".

6. Определение исходного вегетативного тонуса с помощью кардиоинтервалографии (КИГ).

Статистическая обработка и математический анализ результатов исследований проведен по методу Фишера-Стьюдента с применением мини-ЭВМ. Наряду с этим, в работе проведен многоплановый математический анализ парных корреляционных взаимосвязей результатов биохимических и клинических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что при всех вариантах пневмонии в периоде разгара заболевания функциональная активность ферментов трансмембранного транспорта (Na^+K^+ -, Mg^{2+} -, Ca^{2+} -АТФ-азы) снижена, однако эти изменения дифференцированы. Данные представлены в таблице I. Так, уменьшение функциональной активности Na^+K^+ -АТФ-азы было достоверно в сравнении с контролем при вирусно-бактериальных пневмониях, на фоне пневмопатии и септических пневмониях. Функциональное состояние Mg^{2+} -АТФ-азы более устойчиво к воздействию патофизиологических факторов пневмонического процесса. Уменьшение показателей активности фермента установлено у новорожденных с вирусно-бактериальной пневмонией и особенно при септических вариантах патологии. Снижение функциональной активности Ca^{2+} -АТФ-азы было статистически достоверно при всех вариантах пневмонии, причем наибольшее изменение анализируемого показателя отмечалось также при септических пневмониях.

Обобщая в целом воздействие патофизиологических факторов пневмоний на ферментативную активность мембран, можно заключить, что септические пневмонии создают предпосылки для наибольшего ингибирования функциональной активности всех исследуемых ферментов, далее следуют вирусно-бактериальные пневмонии с аналогичными, но менее выраженными тенденциями, затем пневмонии на фоне пневмопатии, и наименьшей мембранодетергентной активностью сопровождаются ас-

Таблица I

Сравнительная характеристика активности АТФ-аз мембран эритроцитов у новорожденных детей с различными вариантами пневмоний ($\bar{X} \pm x$, мкмоль Р/час/мл)

Анализируемые группы детей	Периоды заболевания	Величины показателей АТФ-аз		
		$\text{Na}^+\text{K}^+\text{-АТФ-аза}$	$\text{Mg}^{2+}\text{-АТФ-аза}$	$\text{Ca}^{2+}\text{-АТФ-аза}$
Вирусно-бактериальные пневмонии	разгара	6,16 $\pm$ 0,34*	19,8 $\pm$ 0,81*	38,9 $\pm$ 1,82*
	репарации	6,91 $\pm$ 0,57	23,6 $\pm$ 1,65	52,3 $\pm$ 2,75
Пневмонии на фоне пневмопатии	разгара	5,1 $\pm$ 0,51*	26,2 $\pm$ 2,15	29,8 $\pm$ 2,92*
	репарации	6,8 $\pm$ 0,39	24,1 $\pm$ 1,85	61,8 $\pm$ 6,37
Аспирационные пневмонии	разгара	6,6 $\pm$ 2,31	23,5 $\pm$ 1,92	36,0 $\pm$ 3,85*
	репарации	8,8 $\pm$ 1,13	24,7 $\pm$ 3,32	63,0 $\pm$ 6,17
Септические пневмонии	разгара	3,8 $\pm$ 0,77*	18,8 $\pm$ 0,55*	26,6 $\pm$ 2,31*
	репарации	7,7 $\pm$ 0,72	28,2 $\pm$ 2,74	47,2 $\pm$ 6,43
Здоровые дети		7,0 $\pm$ 0,08	26,7 $\pm$ 1,37	53,6 $\pm$ 3,52

Примечание: знаком * отмечены показатели, статистически достоверные относительно контроля.

пирационные пневмонии.

Следствием изменения функционального состояния ферментов трансмембранного транспорта при пневмониях у новорожденных является нарушение соотношения между ведущими электролитами интра- и экстрацеллюлярных пространств - K^+ , Na^+ , Ca^{2+} . Так, у новорожденных, больных септическими, аспирационными пневмониями, а также при развитии пневмонии на фоне пневмопатии, имеет место тенденция к снижению содержания в интрацеллюлярном пространстве калия и накопление при всех вариантах патологии (особенно в случаях септических пневмоний) натрия и кальция. Причастность патологии ферментов трансмембранного транспорта к указанным выше нарушениям электролитного обмена подтверждается достоверными корреляционными связями между ферментами и константами интрацеллюлярного обмена электролитов. Так, при всех анализируемых вариантах пневмонии выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием калия в клетке и активностью Na^+K^+ -АТФ-азы (от $r=+0,6155$ до $r=+0,8452$; $P \leq 0,01$; $0,001$) и Ca^{2+} -АТФ-азы (от $r=+0,6939$ до $r=+0,9351$; $P \leq 0,001$). Одновременно установлена обратная корреляционная связь между активностью Na^+K^+ -АТФ-азы и содержанием интрацеллюлярного натрия (от $r=-0,5324$ до $r=-0,6784$; $P \leq 0,02$; $0,001$), а также между Ca^{2+} -АТФ-азой и концентрацией Ca^{2+} в клетке ($r=-0,5460$; $P \leq 0,02$).

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что резервы ферментативной активности Ca^{2+} -АТФ-азы у новорожденных, больных пневмонией, оказались значительно ниже, нежели "натриевого насоса". Кроме того, отмечена взаимосвязь показателей активности ферментов с тяжестью заболевания пневмонией, выявлены достоверные корреляционные связи между ферментами и клиническими симптомами патологического процесса (длительность и выраженность интоксикации, тахикардия, нарушение микроциркуляции, эксудативные

изменения в легких). Указанные корреляции характеризуются отрицательной направленностью, что имеет не только научное, но и существенное практическое значение.

Большое внимание в настоящей работе уделено исследованию механизмов, обуславливающих изменение функций ферментов трансмембранного транспорта. Анализ корреляций между показателями активности ферментов трансмембранного транспорта и константами газового состава крови позволили независимо от варианта пневмонии выявить общие тенденции, в частности: активность Na^+K^+ -АТФ-азы положительно взаимосвязана с pO_2 , особенно у больных аспирационной пневмонией ($r=+0,8514$, $P \leq 0,001$). Функциональная активность Ca^{2+} -АТФ-азы и Mg^{2+} -АТФ-азы также положительно и статистически достоверно коррелирует с pO_2 при всех пневмониях (от $r=+0,5751$ до $r=+0,7236$; $P \leq 0,02$; $0,001$). У новорожденных, больных пневмонией, имеет место взаимосвязь показателей активности Ca^{2+} - и Mg^{2+} -АТФ-аз с KIO_2 при септических пневмониях и пневмониях на фоне пневмопатии ($r=+0,7132$; $+0,7295$; $P \leq 0,01$; $0,01$).

Таким образом, изменения газового состава крови являются существенным фактором, лимитирующим функциональную активность ферментов трансмембранного транспорта, которая прямо взаимосвязана с pO_2 и обратно - с pCO_2 .

В настоящей работе выявлена значимость и других приводящих факторов в ингибировании активности мембранных ферментов. Так, в результате проведенных клинико-биохимических и анамнестических сопоставлений установлено, что наиболее низкие величины анализируемых ферментов ($\bar{X} - 1\sigma$) у новорожденных, больных пневмонией, установлены в случаях недоношенности, наличия в анамнезе у матерей токсикозов беременности, гипоксии плода, внутриутробной гипотрофии и ряда других патологических факторов. Наряду с этим, на-

рушение функционального состояния ферментов трансмембранного транспорта у больных новорожденных может быть обусловлено также изменением структуры липидного (фосфолипидного) бислоя клеточных мембран. Основу подобной зависимости составляет тесная структурно-функциональная связь между ферментами и отдельными фосфолипидами (Т.И.Торховская и др., 1980, *Parker J.C.*, 1981, В.М.Лопухин и др., 1983). Результаты проведенных исследований позволили доказать, что изменение содержания и соотношения основных классов фосфолипидов в мембранах клеток является одним из механизмов, обуславливающих ингибирование ферментов трансмембранного транспорта. Так, у новорожденных установлено значительное повышение коэффициента соотношения лизофосфатидилхолин/фосфатидилхолин за счет уменьшения концентрации фосфатидилхолина (ведущего класса фосфолипидов в структурно-функциональной организации клеточных мембран) и накопления лизофосфатидилхолина как следствие повышения активности эндогенных фосфолипаз и детергентного воздействия их на фосфолипидный бислой. Параллельно при септических пневмониях установлено уменьшение коэффициента соотношения легкоокисляемых фосфолипидов/трудноокисляемых фосфолипидам за счет относительного преобладания трудноокисляемых фосфолипидов (фосфатидилхолин и сфингомиелин) над легкоокисляемыми (фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин).

Анализ парных корреляций между показателями активности ферментов и содержанием отдельных фракций фосфолипидов установил: активность Na^+, K^+ -, Ca^{2+} -АТФ-азы закономерно отрицательно коррелирует с лизофосфатидилхолином ($r = -0,7045$ и $-0,7004$, соответственно $P \leq 0,01$). Доказано также, что метаболически инертные фракции фосфолипидов, в частности сфингомиелин, могут оказывать нивелирующее влияние на ферментативную активность Ca^{2+} -, Na^+, K^+ -АТФ-азы ($r = -0,6692$ и $r = -0,7474$, соответственно $P \leq 0,01$).

При исследовании эфиров холестерина у новорожденных в периоде разгара пневмонии было выявлено относительное преобладание ненасыщенных фракций эфиров холестерина, могущих в определенной мере компенсировать дефицит фосфолипидов. Структурная реорганизация клеточных мембран при пневмониях у новорожденных проявлялась и на уровне содержания отдельных классов стерина, а также соотношения концентрации холестерина и суммы фосфолипидов и, наконец, холестерина/фосфатидилхолину. Данные представлены в таблице 2.

Роль процессов свободно-радикального окисления липидов клеточных мембран у новорожденных в генезе гипоксического синдрома к настоящему времени доказана. Однако остаются нерешенными и мало изученными проблемы метаболизма продуктов ПОЛ, одним из механизмов которого является система шифф-реакции. В настоящей работе установлено состояние несовершенства системы нейтрализации липоперексидов через шифф-реакции. При всех вариантах пневмонии у новорожденных отмечено снижение содержания шиффовых оснований в периоде разгара заболевания. В периоде репарации наблюдалось повышение содержания шиффовых оснований, однако контрольного уровня показатели не достигали. Значимость ингибирования данных механизмов дополнительно подтверждалась рядом корреляционных связей отрицательной направленности между частотой и выраженностью клинических проявлений пневмонии и уровнем шиффовых оснований.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что существенное значение в формировании патофизиологических проявлений пневмонии у новорожденных принадлежит структурно-функциональной дезорганизации клеточных мембран и нарушению интрацеллюлярного метаболизма. Причем, конкретная роль в этих процессах принадлежит реорганизации липидного бислоя, несостоятельности инактивации липоперексидов, приводящим факторам — недоношенности,

Таблица 2

Характеристика соотношения показателей липидного обмена мембран эритроцитов у новорожденных детей, больных пневмонией

Анализируемые показатели	Здоровые дети	Вирусно-бактериальные пневмонии		Пневмония на фоне пневмопатии		Септические пневмонии		Аспирационные пневмонии	
		разгар	репар.	разгар	репар.	разгар	репар.	разгар	репар.
ФЛ/ЛФХ	3,14	2,18	3,88	1,65	2,90	3,82	1,46	2,81	1,95
ЛОФ/ГОФ	0,54	0,60	0,48	0,65	0,51	0,48	0,41	0,61	0,58
ХС/ФЛ	2,95	2,27	1,56	3,31	3,5	4,53	3,37	2,31	3,29
ХС/ФХ	10,27	8,52	5,84	11,21	16,90	17,83	11,50	7,62	12,37
Ненас.ЭХ/насыщ.ЭХ	0,57	0,54	0,47	0,48	0,56	0,47	0,40	0,52	0,46
Шифровые основания (отн.ед.)	32,3+1,74	16,4+ 0,39	23,3+ 1,30	15,2+ 0,46	22,5+ 1,85	17,7+ 0,77	25,0+ 3,21	15,5+ 1,21	20,8+ 2,56

И

внутриутробной гипотрофии, перинатальной энцефалопатии и другим.

Параллельно с биохимическим обследованием в работе проведена оценка тяжести состояния, адаптационных возможностей организма новорожденных, больных пневмонией, методом кардиоинтервалографии (КИГ). По данным многочисленных авторов (Баевский Р.М., 1979, Клецкин С.З., 1979, Кубергер М.Б., 1984, Ляликова В.Б. и др., 1984) метод кардиоинтервалографии является высокочувствительным и удобным в практической реализации методом прогнозирования и контроля за состоянием больных детей.

Характеристика показателей КИГ у новорожденных детей с различными вариантами пневмонии в динамике заболевания представлена в таблице 3. Как следует из таблицы, у новорожденных детей, независимо от варианта пневмонии, в периоде разгара заболевания выявляются однонаправленные изменения показателей кардиоинтервалографии, а именно – уменьшение вариационного размаха, увеличение амплитуды моды, уменьшение значения моды и увеличение индекса напряжения. При этом у больных было установлено состояние вегетативной дисфункции с преобладанием тонуса симпатического отдела ЦНС. Параллельно выявлены четкие взаимосвязи выраженности изменений констант КИГ и тяжести заболевания. Так, по мере возрастания тяжести пневмонии отмечается усиление влияния симпатической нервной системы в регуляции сердечным ритмом, на что указывают уменьшение кардиоинтервалографии от 0,39 с. до 0,36 с.; увеличение однородности кардиоинтервалов от 53,8% до 60,0%; снижение вариационного размаха от 0,06 с. до 0,03 с. и значительное возрастание уровня функционирования центрального контура регуляции ритма сердца от 1324 усл.ед. до 3702 усл.ед. В случаях осложненного течения пневмонии, повторного ухудшения состояния детей, а также у детей с летальным исходом заболевания показатели КИГ четко коррелировали с клиническим стату-

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей кардиоинтервалографии (КИГ) у новорожденных детей с различными вариантами пневмонии в динамике заболевания

Виды пневмоний	Периоды заболевания	Показатели КИГ			
		Mo, с	AMo, %	Δx , с	ИН, усл.ед.
Здоровые дети		0,43 $\pm$ 0,01	40,4 $\pm$ 4,58	0,15 $\pm$ 0,01	486 $\pm$ 196,4
Вирусно-бактери- альные пневмонии	разгара	0,36 $\pm$ 0,005	59,0 $\pm$ 1,89	0,04 $\pm$ 0,002	2518 $\pm$ 223,9
	репарации	0,40 $\pm$ 0,007	38,8 $\pm$ 1,61	0,09 $\pm$ 0,005	635 $\pm$ 34,3
Пневмонии на фоне пневмопатии	разгара	0,37 $\pm$ 0,009	65,6 $\pm$ 3,23	0,04 $\pm$ 0,003	3064 $\pm$ 373,6
	репарации	0,37 $\pm$ 0,013	37,3 $\pm$ 2,21	0,06 $\pm$ 0,006	989 $\pm$ 133,7
Септические пневмонии	разгара	0,37 $\pm$ 0,012	76,6 $\pm$ 4,95	0,02 $\pm$ 0,002	4393 $\pm$ 616,2
	репарации	0,41 $\pm$ 0,02	40,8 $\pm$ 4,93	0,08 $\pm$ 0,003	778 $\pm$ 106,2
Аспирационные пневмонии	разгара	0,39 $\pm$ 0,007	54,4 $\pm$ 7,72	0,07 $\pm$ 0,011	1636 $\pm$ 330,0
	репарации	0,42 $\pm$ 0,005	40,0 $\pm$ 3,97	0,09 $\pm$ 0,01	461 $\pm$ 52,9

сом больных. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

Показатели кардиоинтервалографии у новорожденных, больных пневмониями, в зависимости от осложнений и исхода заболевания

Анализируемые состояния	Показатели кардиоинтервалографии			
	Mo, с	Δх, с	АМо, %	ИН, усл.ед.
Неосложненное течение заболевания	0,41±0,005	0,08±0,003	43,2±0,90	868±66,0
Осложненное течение заболевания	0,36±0,007	0,04±0,002	67,7±2,32	3342±142,7
Пневмонии с летальным исходом	0,36±0,01	0,02±0,002	78,0±4,07	4553±571,7

Патогенетическая значимость изменений констант вегетативного тонуса в реализации клинических особенностей пневмоний у новорожденных подтверждена также характерными корреляционными взаимосвязями между константами КИГ и показателями активности мембранных ферментов. По результатам корреляционного анализа выявлено, что все энзимы трансмембранного транспорта положительно взаимосвязаны с показателями активности гуморального канала регуляции вегетативной функции (M_o), при параллельной тенденции к обратной взаимосвязи с константами симпатической регуляции вегетативного тонуса ($A M_o$ и $ИН$) и, наконец, показатель парасимпатической регуляции вегетативной функции (Δx) по своей величине прямо взаимосвязан с функциональной активностью анализируемых ферментов.

Таким образом, уровень активности ферментов трансмембранного транспорта у новорожденных с различными вариантами пневмонии обратно взаимосвязан с активностью симпатoadреналовых механизмов регуля-

но и вторично обратно взаимосвязан с активностью симпатoadренальных механизмов регуляции вегетативных функций и положительно — с константами парасимпатического тонуса вегетатики. Полученные данные убедительно свидетельствуют о тесной взаимосвязи вегетативного тонуса организма ребенка с константами функциональной организации клеточных мембран. Данные корреляции могут носить первичный характер, но и, возможно, обусловлены процессами катаболизма, характерными для симпатoadренальной фазы воспаления, и проявлениями анаболизма, свойственными для парасимпатической фазы.

Качественная оценка показателей КИГ позволила установить, что гиперсимпатикотония при пневмониях у новорожденных не является универсальным состоянием вегетативного тонуса, у ряда больных имел место парасимпатический характер вегетативных функций. При этом, несмотря на общую направленность метаболических изменений при пневмониях, исходный вегетативный тонус определяет некоторые специфические сдвиги на уровне структурно-функциональной организации клеточных мембран. Данные представлены в таблице 5.

У детей с парасимпатическим исходным вегетативным тонусом имеют место более высокие показатели активности ферментов трансмембранного транспорта, а также более низкое содержание лизофосфатидилхолина и фосфатидилсерина. Различия по другим фракциям фосфолипидов среди новорожденных с пара- и гиперсимпатикотонией были менее существенны. Анализ коэффициентов отчетливо свидетельствует о более эквивалентном, относительно лизофосфатидилхолина, содержании фосфатидилхолина, а также тенденции к относительному превышению трудноокисляемых фракций фосфолипидов.

При исследовании содержания стерина не получены какие-либо значительные различия в зависимости от исходного вегетативного тонуса. Однако, при анализе коэффициента холестерин/сумма фосфолипи-

Таблица 5

Показатели активности мембранных АТФ-аз, содержание и соотношение липидов в мембранах эритроцитов в зависимости от исходного вегетативного тонуса в разгаре заболевания пневмоний у новорожденных детей ($\bar{X} \pm x$)

Анализируемые показатели	Исходный вегетативный тонус		Статистическая достоверность различий, р
	Гиперсимпатикотонический	Парасимпатикотонический	
АТФ-азы (ммоль Р/час/мл)			
Na ⁺ ,K ⁺ -АТФ-аза	3,8±0,017	6,3±1,02	∠0,02
Mg ²⁺ -АТФ-аза	16,5±1,32	24,7±0,65	∠0,001
Ca ²⁺ -АТФ-аза	26,9±2,92	33,1±2,78	
Фосфолипиды (мкмоль/л)			
Лизофосфатидилхолин	0,034±0,006	0,015±0,009	∠0,001
Фосфатидилсерин	0,062±0,005	0,034±0,002	∠0,01
Сфингомиелин	0,093±0,007	0,081±0,005	
Фосфатидилхолин	0,078±0,003	0,068±0,004	
Фосфатидилэтаноламин	0,047±0,004	0,041±0,004	
ФХ/ЛФХ	2,29	4,53	
ЛОФ/ТОФ	0,63	0,50	
ХС/сумма ФЛ (кроме ЛФХ)	3,2	1,53	
Ненасыщ.ЭХ/насыщ.ЭХ	0,39	0,53	

дов у больных с исходным гиперсимпатикотоническим вегетативным тонусом величина коэффициента выше за счет относительного преобладания в структуре липидного бислоя холестерина. Для детей с парасимпатическим тонусом вегетативных функций типично относительное преобладание фосфолипидов. Аналогичная тенденция отмечена и при

исследовании насыщенных и ненасыщенных эфиров холестерина. Гиперсимпатический тип регуляции характеризуется преобладанием насыщенных, а парасимпатический – ненасыщенных эфиров холестерина. Полученные данные еще раз подтверждают более существенную причастность метаболизма мембранных фосфолипидов к парасимпатическому типу регуляции вегетативных функций, а стерина – к гиперсимпатикотонии.

Таким образом, состояние центральных механизмов регуляции вегетативных функций имеет существенное значение в реализации патофизиологических, а также адаптивных проявлений в патогенезе пневмоний у новорожденных. Причем, в первую очередь это осуществляется на структурных и функциональных константах клеточных мембран.

Весь комплекс проведенных исследований и полученные результаты явились предпосылкой для апробации в составе комплексной терапии эссенциале – препарата с мембранотропным эффектом. В результате исследований установлено, что в условиях применения эссенциале у больных в более короткие сроки купируются проявления токсикоза, дыхательной недостаточности, морфологические изменения в легких, а также экстрапульмональные проявления пневмоний. Наряду с этим выявлено, что включение в комплексную терапию пневмонии эссенциале способствует более существенной стабилизации активности Mg^{2+} -АТФ-азы ($26,2 \pm 2,2$; контроль – $18,2 \pm 0,09$ мкмоль Р/час/мл) и даже приводит к избыточной активности фермента ($32,0 \pm 3,0$ мкмоль Р/час/мл) у детей с парасимпатическим исходным вегетативным тонусом. Применение эссенциале сопровождалось также тенденцией к большей активности Na^+, K^+ -АТФ-азы: $7,58 \pm 0,82$ контроль – $6,88 \pm 0,21$ мкмоль Р/час/мл, а также более высокими значениями коэффициента соотношения легко- и трудноокисляемых фосфолипидов – $0,71(0,51$ у больных контрольной группы). Наряду с этим, препарат обуславливает более выраженное накопление у больных с гиперсимпатикотоническим

вегетативным типом регуляции в составе липидного бислоя мембран эритроцитов фосфатидилхолина. Применение эссенциале у больных индуцирует активность шифф-реакций ($25,0 \pm 4,3$ отн.ед., в контроле — $22,4 \pm 0,6$ отн.ед.).

Дифференцированный анализ влияния эффективности препарата на стабилизацию констант функциональной активности клеточных мембран у доношенных и недоношенных позволил установить, что препарат оказывает более существенное изменение ряда констант у доношенных детей и в большей степени при вирусно-бактериальных пневмониях.

Фармакологический эффект эссенциале является мультифакторным, однако одним из механизмов лечебных свойств препарата, как показали настоящие исследования, представляется стабилизация структурно-функциональных свойств клеточных мембран, что позволяет рекомендовать его применение в комплексной терапии пневмоний у новорожденных детей.

ВЫВОДЫ

1. Тяжесть клинических проявлений и исходы пневмоний у новорожденных обусловлены как общепатологическими механизмами, так и состоянием исходного вегетативного тонуса. В частности, у детей с парасимпатическим исходным вегетативным тонусом заболевание протекает более благоприятно, нежели у новорожденных с гиперсимпатикотонией. Между величиной ИН, константами симпатической (AM_0) и парасимпатической (Δx) регуляции вегетативных функций, по данным КИТ, и тяжестью, а также исходом пневмонии у новорожденных установлена положительная взаимосвязь.

2. Заболевание пневмонией у новорожденных характеризуется снижением функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта Na^+, K^+ -, Mg^{2+} -, Ca^{2+} -АТФ-азы. Данные изменения коррелируют с периодом, формой заболевания, а также с рядом клинических синд-

ромов и симптомов патологии (нарушения функции внешнего дыхания, газового состава крови, проявления интоксикации, эксудативные изменения в легких и др.).

3. Изменение активности ферментов трансмембранного транспорта при пневмонии у новорожденных обуславливает изменение констант интрацеллюлярного электролитного гомеостаза. Об этом свидетельствует повышение концентрации в клетках натрия и кальция и уменьшение калия. Данные сдвиги адекватно коррелируют с показателями функциональной активности Na^+K^+ - и Ca^{2+} -АТФ-азы.

4. В периоде разгара пневмонии у новорожденных имеет место изменение содержания и соотношения основных классов фосфолипидов (фосфатидилхолин/лизосфосфатидилхолин, легкоокисляемые фосфолипиды/трудноокисляемые фосфолипиды, холестерин/фосфатидилхолин, холестерин/сумма фосфолипидов), а также стерина и эфиров холестерина в структуре липидного бислоя мембран эритроцитов. Данные сдвиги зависят от характера пневмонии и отрицательно коррелируют с активностью ферментов трансмембранного транспорта.

5. Для детей периода новорожденности при заболевании пневмонией характерно снижение содержания шиффовых оснований, что характеризует состояние напряженности процессов нейтрализации межтучных продуктов обмена, в том числе перекисных альдегидов и кетонов. Выявленные изменения отрицательно коррелируют с комплексом клинических симптомов патологии.

6. Исходное состояние вегетативного тонуса у новорожденных, больных пневмонией, в значительной степени определяет состояние функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта, а также содержание и соотношение ведущих классов липидов в структуре липидного бислоя.

7. Применение в составе комплексной терапии пневмонии у новорожденных детей мембранопротекторных препаратов типа эссенциале оказывает положительное влияние на течение и исход заболевания. Лечебный эффект эссенциале дифференцирован и более выражен у детей доношенных, а также в случае заболевания пневмонией вирусно-бактериальной этиологии и при преобладании у больных гиперсимпатикотонического исходного вегетативного тонуса. Терапевтический эффект эссенциале обусловлен, наряду с прочими механизмами, стабилизацией функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта, понижением содержания лизофосфатидилхолина, а также оптимизацией соотношения легко- и трудноокисляемых фосфолипидов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исследование констант КИГ (M_o , $A M_o$, Δx , ИИ) рекомендуется в качестве объективной оценки тяжести, прогноза течения и исхода пневмоний у новорожденных. Изменения показателей кардиоинтервалограммы (ИИ, $A M_o$ и Δx до величин 3342-4553 усл.ед., 67-78%, 0,04-0,02 с. соответственно) являются объективными критериями прогнозирования осложненного течения заболевания и возможности неблагоприятного исхода.

2. Анализ шифровых оснований может быть использован в оценке адаптивных состояний организма новорожденных детей, больных пневмонией.

3. Изменение активности ферментов трансмембранного транспорта: Na^+, K^+ -АТФ-азы до 6,93; Mg^{2+} -АТФ-азы до 25,31; Ca^{2+} -АТФ-азы до 50,14 мкмоль р/час/мл соответственно является объективным тестом неблагоприятного течения заболевания и исхода пневмоний у новорожденных детей.

4. Выраженная интоксикация, массивная и длительная эксудация

в легких, нарушение микроциркуляции, стойкая тахикардия являются клиническими тестами, свидетельствующими о функциональной несостоятельности ферментов трансмембранного транспорта.

5. Для диагностики состояния дестабилизации клеточных мембран у больных пневмонией, эффективности проводимой терапии, а также для обоснования и коррекции мембраностабилизирующих препаратов целесообразно использовать соотношение ведущих липидов клеточных мембран (фосфатидилхолин/лизофосфатидилхолин, легкоокисляемые/трудноокисляемые фосфолипиды, холестерин/фосфатидилхолин).

6. Для лечения пневмоний у новорожденных, особенно вирусно-бактериальной этиологии, в составе комплексной терапии в периоде разгара заболевания рекомендуется применение эссенциале в дозе 0,5 мл/кг массы, в/в-капельно, длительностью 5-7 дней.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка адаптационных возможностей организма новорожденных при острых пневмониях по данным кардиоинтервалографии// Вопр.охран. мат. и детства. - 1986. - № 6. - С.26-28. - Соавт.: В.И.Крылов, А.В.Шантарина, Т.Т.Крылова.

2. Клиническое значение кардиоинтервалографии при пневмониях у новорожденных детей// Тез.докл. Областной научной конференции молодых ученых. - Тюмень, 1985. - С.82.

3. Патогенетическая роль структурной дезорганизации клеточных мембран при гипоксических состояниях у новорожденных детей// Тез. докл. УП Всесоюзного съезда детских врачей. - Иваново, 1987. - С.195-196. - Соавт.: В.И.Крылов, Е.Е.Иванова, Ф.Р.Миннибаева, Т.Ф.Белогурова, Т.Д.Журавлева.

4. Критерии оценки адаптационных возможностей у новорожденных при неотложных состояниях// Тез.докл. VIII съезда детских врачей

Украинской ССР. - Тернополь, 1987. - С.199. - Соавт.: Ф.Р.Миннибаева, Т.Ф.Белогурова, Т.Д.Журавлева.

5. Роль структурно-функциональной организации клеточных мембран в адаптивных и дисадаптивных состояниях при гипоксиях у новорожденных// Тез.докл. III съезда детских врачей Узбекистана. - Ташкент, 1988. - С.183-184. - Соавт.: В.И.Крылов, Е.В.Пикулина, Н.А.Рахимова, Е.А.Пак, И.А.Сердешнова, Т.Ф.Белогурова, Ф.Р.Миннибаева.