

DOI :10.31718/2077-1096.18.4.84

УДК: 616-053.2-08-031.81 : 616.3-008.1

Холод Д.А., Шкурупій Д.А

СТАН ТА КОРЕКЦІЯ ЦИТОЕНЕРГЕТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ В КОМПЛЕКСІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ СИНДРОМУ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

З метою оптимізації інтенсивної терапії у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності шляхом обґрунтування застосування препарату бурштинової кислоти проведено рандомізоване клінічне дослідження за участю 110 новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності. До основної групи увійшли новонароджені, які в комплексі терапії отримували інфузію препарату із вмістом сукцинату натрію ($n=66$), до групи порівняння – новонароджені, яким застосування цього препарату не проводилось ($n=44$). У обстежених новонароджених на початку дослідження спостерігалась тенденція до формування лактат-ацидозу, при цьому не було встановлено значимого кореляційного зв'язку між виразністю синдрому гастроінтестинальної недостатності і показниками цитоенергетичного забезпечення. Наприкінці дослідження показники цитоенергетичного забезпечення в обох групах різнились за рахунок зменшення рівня молочної кислоти, її співвідношення відносно пірвіноградної кислоти і збільшення активності сукцинатдегідрогенази у новонароджених, які додатково отримували препарат бурштинової кислоти. При цьому був встановлений прямий значимий кореляційний зв'язок між виразністю синдрому гастроінтестинальної недостатності і рівнем молочної кислоти. Таким чином, у обстежених новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності формуються цитоенергетичні порушення, що відображається на прогресуванні і виразності даного синдрому. Призначення препаратів бурштинової кислоти дозволяє покращити стан клітинного енергозабезпечення, зменшуючи прояви лактат-ацидозу і призводять до зменшення виразності і прогресування синдрому гастроінтестинальної недостатності.

Ключові слова: новонароджені, інтенсивна терапія, гастроінтестинальна недостатність, сукцинат натрію.

Стаття є фрагментом ініціативної науково-дослідної теми кафедри анестезіології з інтенсивною терапією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Оптимізація якості анестезіологічного забезпечення і інтенсивної терапії хворих з урахуванням вікового та гендерного диморфізму клініко-функціональних, імунних і метаболічних змін» № держреєстрації: 0114U006326

Вступ

Інтенсивна терапія (ІТ) є системою послідовних лікувально-діагностичних заходів, спрямованих на відновлення, стабілізацію і підтримку основних життєво важливих функцій при будь-яких патологічних станах [2]. Відтак, глобальні стратегії ІТ не залежать від характеру патології, віку і статі пацієнта, що обумовлено типовістю патогенезу критичних станів.

Однією з універсальних ланок розвитку критичних станів є формування клітинного енергодефіциту внаслідок анаеробного гліколізу через тканинну гіпоксію. Наслідком цього є утворення молочної кислоти (МК) замість пірвіноградної кислоти (ПВК), яка є метаболітом аеробного гліколізу. Енергетична ефективність анаеробного гліколізу в 19 разів менша, ніж у аеробного гліколізу, оскільки забезпечується утворенням лише 2 молекул аденозинтрифосфату замість 38 [1]. Утворення клітинної енергії перебігає на внутрішній мембрані мітохондрій. Депресія цього процесу, яка пов'язана із тканинною гіпоксією і зниженою екстракцією кисню тканинами навіть після відновлення системної гемодинаміки, дістала назву мікроциркуляторно-мітохондріального дистрес-синдрому [8].

Питання клітинного енергоутворення в умовах ІТ найбільш актуальним є для контингенту новонароджених, оскільки велика частка енерге-

тичних ресурсів залучається для процесів постнатальної адаптації, росту і фізичного розвитку [11]. При цьому, оскільки мікроциркуляторно-мітохондріальний дистрес-синдром є універсальним механізмом критичних станів, його розвиток запускається у всіх органах і системах організму новонароджених, зокрема і в гастроінтестинальній системі [7].

Одним із напрямків корекції цитоенергетичної недостатності є використання препаратів бурштинової кислоти через їх здатність до корекції гіпоксії тканин альтернативним сукцинатоксидазним окисленням внаслідок підвищення активності сукцинатдегідрогенази і поліпшення проникнення екзогенного сукцинату в мітохондрії клітини [4,5].

Зважаючи на наведені літературні дані можна припустити, що застосування препаратів бурштинової кислоти є патогенетично обґрунтованим заходом в комплексі інтенсивної терапії у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності (СГІН).

Мета

Оптимізація ІТ у новонароджених із СГІН шляхом обґрунтування застосування препарату бурштинової кислоти на основі дослідження цитоенергетичного статусу.

Матеріали та методи дослідження

Проведене рандомізоване клінічне дослідження, яке включало ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарного хворого та проспективне обстеження пацієнтів. До дослідження були включені 110 новонароджених, які перебували на лікуванні у неонатальних відділеннях ІТ лікувально-профілактичних закладів Полтавської області і мали наслідки перинатального інфікування чи гіпоксично-ішемічних уражень. У всіх новонароджених на момент включення в дослідження були наявні ознаки СГН. До основної групи увійшли новонароджені, які в комплексі ІТ отримували інфузію препарату із вмістом сукцинату натрію (Реамберин, ТОВ НТФФ ПОЛІСАН, Російська Федерація) терміном до 5 днів відповідно до інструкції виробника (n=66), до групи порівняння – новонароджені, яким застосування цього препарату в комплексі ІТ не проводилось (n=44).

Проводили дослідження клінічних і лабораторних показників на початку та наприкінці призначення препарату бурштинової кислоти в основній, і в аналогічні терміни - в контрольній групі.

Проводили оцінку ступеня СГН, екстраполюючи на контингент новонароджених рекомендації робочої групи з абдомінальних проблем Європейської асоціації ІТ (2012 р.) [12].

Для оцінки цитоенергетичного статусу було проведено дослідження сироваткового вмісту молочної (МК), піровиноградної (ПВК) кислот, їх співвідношення (МК/ПВК), активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) венозної крові.

Вміст МК, ПВК крові проводили ензимними

методами. Активність СДГ визначали за відновлювальною реакцією з використанням реагентів відповідно до рекомендацій виробника [3].

При трактуванні змін вище вказаних показників у обстежених пацієнтів проводили їх порівняння із аналогічними показниками, отриманими у новонароджених, які не потребували ІТ [10].

Статистичний аналіз проводився методами описової і непараметричної статистики з використанням медіани і квартильного розмаху у вигляді $Me (Q_1; Q_2)$, проценту у вигляді $\%(n/N)$, G-критерію знаків із зазначенням його емпіричного значення (G_{emp}), критерію Манна-Уїтні (U) з показником нормальної апроксимації (Z), критерію χ^2 Пірсона з вказанням числа ступенів свободи (df), коефіцієнту кореляції (r_s) Спірмена. За мінімальний рівень безпомилкового прогнозу вважали $P=0,95$ і, відповідно, рівнем імовірності помилки - $p<0,05$.

Результати та їх обговорення

Було встановлено, що у обстежених новонароджених на початку дослідження спостерігалась тенденція до формування метаболічного ацидозу, про що свідчать напрямки дисперсії показників цитоенергетичного забезпечення відносно очікуваних значень, які складали для МК – 0,49 ммоль/л, для ПВК – 0,07 ммоль/л, для співвідношення МК/ПВК – 7,2 ум.од, для СДГ – 0,02 ммоль/л/год. Так, встановлено, що тенденція до формування метаболічного ацидозу у обстежених новонароджених формувалась за рахунок зростання рівня МК і зменшення ПВК на тлі підвищеної активності СДГ (табл. 1).

Табл. 1
Значення розрахункових показників G-критерію у обстежених новонароджених

Показник	МК	ПВК	МК/ПВК	СДГ
n	43	43	43	41
Кількість негативних зсувів	0	29	12	12
Кількість нульових зсувів	0	3	0	0
Кількість позитивних зсувів	43	16	31	34
p	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05

При цьому не було встановлено значимого кореляційного зв'язку між виразністю СГН і показниками цитоенергетичного забезпечення. Ці кореляційні зв'язки становили:

– між ступенем СГН і рівнем МК (n=43): $r_s=0,07$; $p=0,67$;

– між ступенем СГН і рівнем ПВК (n=43): $r_s=0,13$; $p=0,4$;

– між ступенем СГН і співвідношенням МК/ПВК (n=43): $r_s=-0,1$; $p=0,55$;

– між ступенем СГН і активністю СДГ (n=41): $r_s=-0,03$; $p=0,84$.

На початку дослідження у новонароджених обох груп значення показників цитоенергетичного забезпечення достовірно не відрізнялись. Ці значення в основній і порівняльній групах) відповідно склали:

– для МК: 0,7(0,67; 0,84) ммоль/л (n=19) і 0,69(0,6; 0,78) ммоль/л (n=24) (U=183; Z=1,09; $p=0,28$);

– для ПВК: 0,08(0,07; 0,1) ммоль/л (n=19) і 0,08(0,07; 0,1) ммоль/л (n=24) (U=222; Z=0,13; $p=0,89$);

– для співвідношення МК/ПВК: 8,7(7,4; 11,5) ум.од. (n=19) і 8,6(7,1; 10) ум.од. (n=24) (U=203; Z=0,61; $p=0,54$);

– для СДГ: 0,08(0,07; 0,1) ммоль/л/год (n=17) і 0,08(0,07; 0,1) ммоль/л/год (n=24) (U=193; Z=-0,2; $p=0,78$).

Наприкінці дослідження показники цитоенергетичного забезпечення в групах дослідження різнилися за рахунок зменшення рівня МК, співвідношення МК/ПВК і збільшення активності СДГ у новонароджених, які додатково отримували препарат бурштинової кислоти. Ці значення в основній і порівняльній групах відповідно склали:

– для МК: 0,59(0,56; 0,71) ммоль/л (n=19) і 0,92(0,77; 1,1) ммоль/л (n=24) (U=75; Z=3,7; $p<0,001$);

– для ПВК: 0,08(0,07; 0,1) ммоль/л (n=19) і 0,06(0,06; 0,08) ммоль/л (n=24) (U=165; Z=1,8; p=1,13);

– для співвідношення МК/ПВК: 9,7(8,9; 10,6) ум.од. (n=19) і 11,5(9,8; 14,7) ум.од. (n=24) (U=124; Z=2,5; p=0,01);

– для СДГ: 0,02(0,02; 0,04) ммоль/л/год (n=17) і 0,01(0,01; 0,02) ммоль/л/год (n=24) (U=69; Z=-3,5; p<0,001).

При цьому був встановлений прямий значимий кореляційний зв'язок між виразністю СГІН і рівнем МК. Кореляційні зв'язки між ступенем СГІН і показниками цитоенергетичного забезпечення наприкінці дослідження становили:

– між ступенем СГІН і рівнем МК (n=43): $r_s=0,5$; p<0,001;

– між ступенем СГІН і рівнем ПВК (n=43): $r_s=0,1$; p=0,26;

– між ступенем СГІН і співвідношенням МК/ПВК (n=43): $r_s=0,34$; p=0,02;

– між ступенем СГІН і активністю СДГ (n=41): $r_s=0,01$; p=0,1.

Аналогічна залежність встановлена між динамікою виразності СГІН і рівнем МК. Кореляційні зв'язки між динамікою виразності СГІН і показниками цитоенергетичного забезпечення наприкінці дослідження становили:

– між ступенем СГІН і рівнем МК (n=43): $r_s=0,6$; p<0,001;

– між ступенем СГІН і рівнем ПВК (n=43): $r_s=0,3$; p=0,06;

– між ступенем СГІН і співвідношенням МК/ПВК (n=43): $r_s=0,34$; p=0,01;

– між ступенем СГІН і активністю СДГ (n=41): $r_s=0,2$; p=0,14.

Можна стверджувати, що зменшення рівня МК у новонароджених, які отримували препарат бурштинової кислоти, призводило до зменшення проявів СГІН. Так, в основній групі частота зменшення виразності СГІН становила 60,6%(40/66) проти 40,1% (18/44) в групі порівняння ($\chi^2=4,11$; df=1; p=0,04).

Отримані результати можна трактувати наступним чином. Для пацієнтів, які потребують ІТ є характерним порушення цитоенергетичного статусу, наслідком чого є формування метаболічного ацидозу, маркерами якого є збільшення як МК так і ПВК. Але ці зміни не є рівномірними і переважну роль у формування ацидозу відіграє накопичення МК. Тому аналіз подібних змін доцільний із врахуванням співвідношення МК/ПВК [3]. Як видно з наведених вище даних, для новонароджених в умовах ІТ характерним є формування лактат-ацидозу на тлі неспроможності клітинних ферментних систем циклу трикарбонових кислот не зважаючи на їх функціональне напруження, про що свідчать високі значення активності СДГ. Така ситуація є характерною для новонароджених в критичних станах на тлі недостатньої перфузії тканин [6].

Відсутність кореляційного зв'язку між виразністю СГІН і показниками клітинного енергоза-

безпечення на початку дослідження може свідчити про мультифакторіальність початкових патофізіологічних механізмів формування СГІН [12], для яких зміни цитоенергетичного статусу можуть бути лише одним з тригерів.

В подальшому ж, формування лактат-ацидозу стає чинником як виразності, так і динаміки розвитку СГІН, про що свідчать корелятивні зв'язки цих показників наприкінці дослідження.

Враховуючи наявність порушення системи цитоенергетичного забезпечення у новонароджених в критичних станах та їх вплив на динаміку розвитку і виразність СГІН, видається доцільним використання препаратів бурштинової кислоти у таких пацієнтів для корекції вказаних змін. Такий результат можна очікувати завдяки вільному надходженню сукцинату до поверхонь внутрішньої мембрани мітохондрій і включення його у цикл Кребса, де в присутності СДГ він перетворюється у в фумарат з утворенням двох молекул аденозинтрифосфату [9].

Призначення препарату бурштинової кислоти в комплексі ІТ у новонароджених із СГІН дозволило скоригувати стан цитоенергетичного забезпечення, що підтвердилось зменшенням рівня МК та співвідношення МК/ПВК на тлі високої активності СДГ, і призвело до позитивного клінічного впливу, зокрема – до зменшення ступеня і динаміки розвитку СГІН.

Висновки

1. У новонароджених із СГІН, які потребують проведення ІТ, формуються цитоенергетичні порушення, що проявляється формуванням лактат-ацидозу незважаючи на функціональне напруження ферментних систем цитоенергетичного забезпечення;

2. Протягом проведення ІТ підвищенні значення МК відображаються на прогресуванні і виразності СГІН у новонароджених;

3. Призначення препаратів бурштинової кислоти в комплексі ІТ новонароджених дозволяють покращити стан клітинного енергозабезпечення, зменшуючи прояви лактат-ацидозу і призводять до зменшення виразності і прогресування СГІН.

Перспективи подальших розробок

Перспективи подальших розробок полягають у визначенні клінічної ефективності препарату з вмістом бурштинової кислоти у новонароджених в критичних станах із СГІН.

References

1. Gubskii UI, editor. Bioorganicheskaya himiya [Bioorganic chemistry]. Vinnica: Nova kniga; 2010. 232 p. (Russian).
2. Gel'fand BR, Saltanov AI. Intensivnaya terapiya : nacional'noe rukovodstvo : v 2 t [Intensive care: national leadership in 2 volumes]. Moskva. GEHOTAR-Media; 2009. T. I. 960 p. (Russian).
3. Kamyshnikov VS, editor. Spravochnik po kliniko-biohimicheskim issledovaniyam i laboratornoj diagnostike. 3-e izd. [Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics. 3rd edition]. Moskva: MEDpress.-inform; 2009. 912 p. (Russian).
4. Krishtafor AA, Usenko LV, Tyutyunnik AG. Effektivnost' primeneniya reamberina s cel'yu korrekcii kognitivnyh funktsii v ostrom periode politravmy [The effectiveness of Reamberin to correct cognitive

- function in the acute period of polytrauma]. *Ukrains'kij zhurnal medicini, biologii ta sportu*. 2017; 4 (6): 75-81. (Russian).
5. Livanov GA, Lodyagin AN, Batocyrenov BV. Ispol'zovanie reamberina v komplekse intensivnoj terapii ostryh otravlenij [The use of reamberin in the complex intensive care of acute poisoning]. *Klinicheskaya medicina*. 2016; 94(5): 339-342. (Russian).
 6. Makedons'kij IO, Yaremenko SO. Suchasni mozhlivosti diagnostiki ta hirurgichnogo likuvannya nekrotichnogo enterokolitu novonarodzhenih (oglyadova stattiya) [Such cans of diagnostics and that of a harked necrotic necrotic enterococcus of newborns]. *Neonatologiya, hirurgiya ta perinatal'na medicina*. 2015; T.V, 3(17): 116-127. (Ukrainian).
 7. Mal'ceva LA, Mosencev NP, Karas' RK. Anapleroticheskie principy nutricionnoj podderzhki v klinike kriticheskikh sostoyanij [Anaplerotic principles of nutritional support in the clinic of critical states]. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*. 2016; 4(75): 102-107. (Russian).
 8. Nikonov VV, Kursov SV, Beleckij AV. Korrekciya ehndotelial'no-mitohondrial'noj disfunkcii pri kriticheskikh sostoyaniyah [Correction of endothelial-mitochondrial dysfunction in critical conditions]. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*. 2016; 4(75): 205. (Russian).
 9. Orlov YuP. Energeticheskij deficit pri kriticheskikh sostoyaniyah: znachenie sukcinatov [Energy Deficit in Critical Conditions: The Value of Succinates]. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*. 2016; 7(78): 124-131. (Russian).
 10. Shkurupii DA, Kholod DA. Sukcinat natriyu yak zasib optimizacii intensivnoi terapii sindromu poliorgannoї nedostatnosti u novonarodzhenih [Sodium succinate as a means of optimizing the intensive care of multiple organ failure syndrome in newborns]. *Likars'ka sprava*. 2014; 7-8 (1129):76-80. (Ukrainian).
 11. Neu J. *Gastroenterology and Nutrition: Neonatology Questions and Controversies*. Philadelphia: Saunders, 2012. 686 c.
 12. Reintam BA, Malbrain ML, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problem. *Intensive Care Med*. 2012; 38(3). 384-94. doi: 10.1007/s00134-011-2459-y

Реферат

СОСТОЯНИЕ И КОРРЕКЦИЯ ЦИТОЭНЕРГЕТИЧНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В КОМПЛЕКСЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Холод Д.А., Шкурупий Д.А.

Ключевые слова: новорожденные, интенсивная терапия, гастроинтестинальная недостаточность, сукцинат натрия.

С целью оптимизации интенсивной терапии у новорожденных с синдромом гастроинтестинальной недостаточности путем обоснования применения препарата янтарной кислоты проведено рандомизированное клиническое исследование с участием 110 новорожденных с синдромом гастроинтестинальной недостаточности. В основную группу вошли новорожденные, которые в комплексе терапии получали препарат с содержанием сукцината натрия ($n = 66$), в группу сравнения - новорожденные, которым этот препарат не назначался ($n = 44$). У обследованных новорожденных в начале исследования наблюдалась тенденция к формированию лактат-ацидоза, при этом не было установлено значимой связи между выраженностью синдрома гастроинтестинальной недостаточности и показателем цитоэнергетического обеспечения. В начале исследования у новорожденных обеих групп значения показателей цитоэнергетического обеспечения достоверно не отличались. В конце исследования показатели эти показатели в обеих группах отличались за счет уменьшения уровня молочной кислоты, ее соотношения относительно пировиноградной кислоты и увеличения активности сукцинатдегидрогеназы у новорожденных, дополнительно получавших препарат янтарной кислоты. При этом была установлена прямая значимая корреляционная связь между выраженностью синдрома гастроинтестинальной недостаточности и уровнем молочной кислоты. Таким образом, у обследованных новорожденных формируются цитоэнергетические нарушения, что отражается на прогрессировании и выраженности синдрома гастроинтестинальной недостаточности. Назначение препаратов янтарной кислоты позволяет улучшить состояние клеточного энергообеспечения, уменьшая проявления лактат-ацидоза, и приводит к уменьшению выраженности и прогрессирования данного синдрома.

Summary

STATE OF CELL ENERGY SUPPLY AND ITS AND CORRECTION IN INTENSIVE CARE FOR GASTROINTESTINAL INSUFFICIENCY SYNDROME IN NEONATES

Kholod D.A., Shkurupii D.A.

Key words: newborns, intensive care, gastrointestinal failure, sodium succinate.

In order to improve the intensive care for newborns with gastrointestinal insufficiency syndrome by providing the grounds to use amber acid, we carried out a randomized clinical trial involving 110 newborns with gastrointestinal insufficiency syndrome. The main group included newborns who received infusion with sodium succinate ($n = 66$) as a part of integrated therapy; the control group included the newborns who were not administered the above mentioned medication ($n = 44$). At the beginning of the study we observed a tendency towards the formation of lactate acidosis in the examined newborns, while no significant correlation was established between the severity of the gastrointestinal insufficiency syndrome and the indicators of cell energy supply. At the end of the study, the cell energy supply indicators varied in both groups by reducing the level of lactic acid, its ratio regarding pyruvic acid and increase in the activity of succinate dehydrogenase in newborns, who received amber acid in addition to the standard treatment. At the same time we observed a direct significant correlation between the severity of the syndrome of gastrointestinal insufficiency and the level of lactic acid. Thus, the examined newborns with gastrointestinal insufficiency syndrome are found to start developing cell energy disorders that is reflected in the progression and severity of the syndrome. Administration of amber acid medications helps to improve the state of cell energy supply, reducing the manifestations of lactate acidosis and declining the severity and progression of gastrointestinal insufficiency syndrome.