

## АТФ – КАЧЕСТВЕННЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ОТСРОЧЕННОЙ МАНИФЕСТАЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Друккер Н.А.<sup>1</sup>, Селютина С.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (НИИ акушерства и педиатрии), Ростов-на-Дону, e-mail: edu.center@rniiap.ru

Целью исследования явилось изучение аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) – энергетического источника метаболических факторов отсроченной манифестации перинатального поражения центральной нервной системы (ППЦНС) у новорожденных детей. Для достижения цели сформулированы задачи исследования: изучить анамнестические данные матерей и характер течения их беременности; определить неврологический статус новорожденных детей; выявить количественное содержание АТФ в крови пуповины пациенток и новорожденных; сформулировать теоретический прогноз отсроченной манифестации ППЦНС у новорожденных детей. Проведен анализ клинических данных 59 доношенных детей. У 29 из них на 2–3-и сутки после рождения обнаружено перинатальное поражение ЦНС (2-я группа). Контрольную группу составили 30 детей, рожденных здоровыми женщинами, беременность и роды у которых соответствовали физиологическим данным (1-я группа). Количественное содержание энергетического показателя – АТФ в крови пуповины пациенток контрольной группы достигало  $6,88 \pm 0,02$  ммоль/л, что значительно ниже по сравнению с данными патологии –  $3,24 \pm 0,02$  ммоль/л. Такая же тенденция наблюдалась и в крови их новорожденных. В венозной крови на 2–3-и сутки после рождения у младенцев группы патологии наблюдали повышение уровня АТФ по сравнению с контрольными значениями (соответственно  $2,05 \pm 0,05$  ммоль/л и  $1,68 \pm 0,02$  ммоль/л). Рост уровня АТФ обеспечивает манифестацию клинических проявлений поражения ЦНС. Полученные данные могут быть использованы для прогнозирования отсроченной манифестации ППЦНС у новорожденных детей.

Ключевые слова: отсроченная манифестация перинатального поражения центральной нервной системы, новорожденные дети, патология матери, аденозинтрифосфорная кислота.

## ATP – A QUALITATIVE INDICATOR OF DELAYED MANIFESTATION OF PERINATAL LESION TO THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN NEWBORN CHILDREN

Drukker N.A.<sup>1</sup>, Selyutina S.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU HE «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of Russia (Research Institute of Obstetrics and Pediatrics), Rostov-on-Don, e-mail: edu.center-1@yandex.ru

We studied the amount of adenosine triphosphoric acid (ATP) during delayed manifestation of perinatal CNS damage in newborns. The mothers' medical history and the nature of their pregnancy were reviewed. The neurological status of newborns was determined. The quantitative content of the energy indicator – ATP in the umbilical cord blood of patients and newborns was determined. We formulated a theoretical forecast for delayed manifestation of PPCNSL in newborns. Clinical data of 59 full-term children were analyzed. In 29 patients, perinatal damage to the central nervous system was discovered on days 2–3 after birth (group 2). The control group consisted of 30 healthy children (group 1). The level of ATP in the umbilical cord blood of patients in the control group was  $6.88 \pm 0.02$  mmol/l, which is higher than the pathological data –  $3.24 \pm 0.02$  mmol/l. In the venous blood of newborns on days 2–3 after birth in the group of women with pathology, an increase in the level of ATP was observed compared to control values, respectively ( $2.05 \pm 0.05$  mmol/l and  $1.68 \pm 0.02$  mmol/l). It was concluded that the increase in ATP ensures the manifestation of clinical manifestations of CNS damage. The level of ATP in the blood of a newborn can be used to predict delayed manifestation.

Keywords: delayed manifestation of perinatal damage to the central nervous system, newborn children, maternal pathology, adenosine triphosphoric acid.

У детей первого года жизни частой причиной заболевания являются перинатальные гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы (ППЦНС). В качестве основного и сопутствующего заболевания данный диагноз выставляется более чем у 90%

детей, получающих лечение в неонатологических стационарах [1, 2]. Для хронических гипоксических поражений головного мозга характерно значительное увеличение объема первичного очага за счет вовлечения других отделов мозга с разрывом синаптических связей, запустениями и атрофией сосудов [3]. Перинатальная энцефалопатия в структуре патологии нервной системы детского возраста в России составляет более 60% случаев. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, – 50,5%, что соответствовало в 2020 году 242,5 новорожденных на 1000 детей в возрасте от 0 до 14 лет [4, 5]. Диагноз «перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС)» входит в понятие «мозговая дисфункция» и характерен для детей не старше 1 месяца. Последствия болезни у данных детей могут варьировать от минимальной мозговой дисфункции до гидроцефалии. Видимые признаки поражения ЦНС плода могут быть в некоторых случаях отсрочены на 1–2 дня. Известно, что при осложненном течении беременности имеет место фетоплацентарная недостаточность, приводящая к хронической гипоксии плода и обуславливающая нарушение мозгового кровообращения у новорожденных [5]. При этом установлены причины возникновения хронической гипоксии у беременных [6]:

- возраст первородящих женщин (до 18 или старше 30 лет);
- нарушение физиологического течения беременности, которое возникает в процессе гестации;
- соматические и инфекционные заболевания женщины, сопровождающиеся нарушением периферического кровотока, ухудшением транспорта кислорода и метаболическими расстройствами;
- отягощенный акушерский анамнез (наличие аборт, выкидышей и мертворождений);
- гинекологические заболевания инфекционной и эндокринной природы;
- неправильное положение плода;
- патологическое течение беременности (гестозы, преэклампсия, гипертонус матки, нарушение плацентарного кровотока, фетоплацентарная недостаточность, тромбоз вен, поддержание матки в тонусе);
- гинекологические заболевания инфекционной и эндокринной природы;
- неправильное положение плода.

Указанные причины патологии включают в себя, прежде всего, нарушение энергетического потенциала клетки. Известно, что источником энергии в живых клетках, обеспечивающим все виды деятельности, является аденозинтрифосфорная кислота – АТФ. Освобождающаяся энергия при расщеплении аденозинтрифосфорной кислоты обеспечивает любые виды клеточных функций: движение, биосинтез, перенос веществ через мембраны и др. Так как запас АТФ в клетке невелик, то по мере ее расходования содержание этого

энергетического источника должно восполняться. Пополнение запаса израсходованной АТФ в клетках происходит в результате химических реакций окисления углеводов и других веществ. При длительной и не очень напряженной работе содержание аденозинтрифосфорной кислоты в клетках может существенно не изменяться, поскольку реакции окисления успевают обеспечить быстрое и полное восстановление израсходованного энергетического источника.

Следствием повышенного расходования АТФ является высокая интенсивность биоэнергетических процессов, наиболее выраженная у детей раннего возраста (особенно у новорожденных); в дальнейшем она постепенно снижается [7]. Для обеспечения энергетических потребностей ребенка необходимы значительно большие энергетические резервы организма. Метаболизм организма матери и плода обуславливает сохранение гомеостаза, выполняя две функции, одна из которых – обеспечение клетки энергией, используемой для синтеза АТФ. Известно, что в период внутриутробного развития плод использует 2 молекулы АТФ для жизнедеятельности, в то же время после рождения количество АТФ, необходимое для роста, увеличивается многократно [8]. В условиях отсутствия поддержания аэробного метаболизма происходит высвобождение ионов водорода в период перехода ферментации глюкозы (окисление глюкозы до двуокиси углерода и воды). Эти ионы водорода входят в состав молочной кислоты. Организм пользуется данным, менее эффективным способом выработки АТФ в условиях низкого содержания кислорода. При этом существует ситуация, когда дети, рожденные от матерей с заболеваниями и перенесшие гипоксию-ишемию внутриутробно или интранатально, не имеют неврологической симптоматики в раннем периоде. Это обусловлено тем, что в этом сроке у них еще не сформированы ассоциативные связи, которые отвечают за клиническую реализацию того или иного дефекта. Церебральные нарушения у данного контингента детей проявляются спустя два-три дня после рождения, т.е. имеет место отсроченная манифестация ППЦНС [9]. Существующие методы диагностики этой патологии не позволили значительно снизить частоту ее формирования. В исследованиях такого патологического процесса у детей большой интерес представляют анамнестические данные здоровья матери и клинические показатели течения настоящей беременности.

В ситуации отсроченной гипоксически-ишемической манифестации у новорожденных можно констатировать, что в условиях гипоксии для поддержания жизненных процессов организм пользуется менее эффективным способом инициации энергетического потенциала АТФ в организме – гликолизом. Этот процесс всегда бывает кратковременным, поскольку большинство тканей животных не могут переносить длительные анаэробные условия. Данный период у новорожденных продолжается до 2–3 дней. Возвращение к нормальному метаболизму обуславливает восстановление энергетического баланса, что реализуется в

отсроченной манифестации определенных клинических признаков ППЦНС (сонливость или возбуждение).

Целью данной научной работы было установить механизмы формирования клинических признаков поражения центральной нервной системы (ППЦНС) у новорожденных детей с учетом метаболических особенностей гестации женщин.

Для достижения поставленной цели авторами исследования были сформулированы следующие задачи:

- изучить клиничко-анамнестические данные матерей детей с ППЦНС и характер течения их беременностей;
- охарактеризовать неврологический статус новорожденных детей;
- определить в венозной крови родившихся младенцев количественное содержание аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ);
- определить количественное содержание аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в венозной крови артерии пуповины пациенток;
- сформулировать теоретический прогноз отсроченной манифестации ППЦНС у новорожденных детей.

#### **Материалы и методы исследования**

Научная работа проводилась по специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки) на базе Ростовского ГМУ (НИИАП) по теме государственного задания «Совершенствование диагностики и лечения новорожденных с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями центральной нервной системы и их последствиями у детей раннего возраста». В проспективное исследование были включены 59 доношенных новорожденных детей. Первую (контрольную) группу составили 30 здоровых детей, рожденных здоровыми женщинами с физиологическим течением беременности. Во вторую группу включены 29 детей, у которых на 2–3-и сутки было обнаружено перинатальное поражение ЦНС. У их матерей имели место в анамнезе такие заболевания, как анемия беременных и плацентарная недостаточность (29 женщин). Также у большинства женщин наблюдался гестоз II половины беременности (21 человек) и у 24 рожениц – угроза ее прерывания. Угроза преждевременных родов зафиксирована у 18 женщин второй группы.

Проведен ретроспективный анализ первичной документации: историй родов и историй развития новорожденных за 2022–2023 гг. Были осуществлены клиничко-неврологическое обследование и клиничко-анамнестический анализ, а также оценены данные нейросонографического исследования, лабораторно-инструментальных методов. При этом проведены консультации узких специалистов (неврологический осмотр) и получены данные отдельных лабораторных показателей. Забор биологического материала в пуповинной крови

артерии (венозная кровь) женщины и венозной крови новорожденного на 2–3-и сутки жизни проводился у новорожденных до кормления с согласия матери. Диагноз перинатального поражения ЦНС устанавливался на основе анализа клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных.

Так как аденозинтрифосфорная кислота является индикатором метаболической активности клеток, то количество жизнеспособных клеток можно оценить на основании количества доступной АТФ. При определении уровня аденозинтрифосфорной кислоты использовали набор для высокочувствительного количественного определения АТФ ATP-GLO bioluminometric cell viability assay, фирмы Biotium. Данный метод разработан для определения в отдельных образцах с использованием люминометра. Полученные результаты АТФ представляли в мкмоль/л.

Результаты исследования подвергали вариационно-статистической обработке, включающей традиционные методы: группировку материала, вычисление средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения ( $\delta$ ) и средней ошибки (m). Применяли лицензионный пакет программ Statistica (версия 5.1. фирмы Stat. Soft. Inc).

Достоверность различий количественных показателей определяли с помощью критериев достоверности Фишера–Стьюдента.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Под наблюдением находились 59 новорожденных детей, из них с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС – 29. У них ППЦНС манифестировало через 1–2 дня после рождения. При оценке неврологического статуса (табл. 1), проведенной в перинатальном периоде у новорожденных 2-й группы (29 детей), были выявлены гипертонус мышц конечностей, снижение сухожильных рефлексов; наличие слабой реакции на свет и звук – у 17 малышей; также выявлена ангиопатия сетчатки – у 9 новорожденных, судорожный синдром – у 3.

Таблица 1

Неврологический статус новорожденных детей 2-й группы

№ п/п	Характер заболевания	Численный показатель
1	2	3
1	Гипертонус мышц конечностей	29
2	Снижение сухожильных рефлексов	29
3	Наличие слабой реакции на свет и звук	17
4	Ангиопатия сетчатки	9
5	Судорожный синдром	3

Анализ здоровья матерей новорожденных с отсроченной манифестацией ППЦНС показал: наличие соматических заболеваний – у 18 человек (сердечно-сосудистой патологии – у 8 женщин и дыхательной системы – у 8 человек); эндокринной патологии – у 2 человек. Анализ течения беременности женщин выявил наличие осложнений, что отражено в таблице 2.

Таблица 2

Характер осложнений беременности у женщин второй группы

№ п/п	Осложнения беременности	Число случаев
1	2	3
1	Анемия	29
2	Пороки развития почек	3
3	Гестоз II половины беременности	21
4	Угроза преждевременных родов	18
5	Угроза прерывания беременности	24
6	Плацентарная недостаточность	29

Известно, что одной из общих закономерностей энергетических процессов у детей является высокая потребность тканей в энергии, т.е. организму необходимо обладать большими энергетическими резервами. Так, на 1 кг массы тела у ребенка первого полугодия жизни расходуется в 3 раза больше АТФ, чем у взрослого; у ребенка второго полугодия энергетические затраты увеличиваются в 2,4 раза [8]. Следствием повышенного расходования АТФ является высокая интенсивность биоэнергетических процессов, наиболее выраженная у новорожденных. У детей, родившихся от матерей с патологией, такого повышения АТФ в этот период не наблюдается, что обусловлено развитием недостаточности биологического окисления и запуском связанных с ним патологических механизмов (гипоксия). При этом в митохондриях понижается скорость окислительных процессов и окислительного фосфорилирования. В результате угнетается синтез АТФ и возникает ее тяжелый дефицит. Еще более усугубляются процессы повреждения клеток, вплоть до их гибели. Выявленные осложнения беременности у наблюдаемых женщин обусловили соответствующее содержание аденозинтрифосфорной кислоты в процессе ее метаболизма. Показатели изучаемой нами субстанции (АТФ) по группам новорожденных детей отражены в таблице 3.

Таблица 3

Содержание АТФ в венозной крови пуповины женщин и новорожденных (мкмоль/л)

№ п/п	Группы обследуемых новорожденных	1-я группа (контрольная) (n=30)	2-я группа (патология) (n=29)	% соотношение содержания АТФ у обследуемых	p – статистическая значимость
1	2	3	4	5	7
1	Венозная кровь из артерии пуповины женщины	6,88±0,08	3,24±0,04	112,34	p<0,001
2	Венозная кровь ребенка при рождении	2,09±0,02	1,49±0,06	40,27	p<0,01
3	Венозная кровь новорожденного на 2–3-и сутки жизни	1,68±0,02	2,05±0,05	22,02	p<0,01

Примечание: p – достоверность различий показателей между группами

Анализируя полученные данные, авторы научной работы обнаружили, что при отсроченной манифестации перинатального поражения ЦНС у новорожденных детей 2-й группы имело место повышение уровня АТФ в венозной крови на 2–3-и сутки после рождения, а именно: с 1,68 мкмоль/л до 2,05 мкмоль/л. Превышение от нормы уровня АТФ на 22% и отсутствие такового при рождении детей позволяют заключить, что в данный период у ребенка включается процесс адаптации, проявляющийся в обратимых изменениях количества, размера, фенотипа и функций клеток в ответ на изменения состояния здоровья матери. Функциональная нагрузка на клетку, вызванная действием факторов среды (состоянием здоровья матери), способствует появлению приспособительных изменений в этой клетке, влияя в первую очередь, на ее генетический аппарат. В основе данного состояния находится гипертрофия клеток, индуцируемая кислородом, что приводит к активации процессов синтеза АТФ, это и обусловило манифестацию клинических проявлений поражения ЦНС у новорожденных 2-й группы.

### **Выводы**

В результате проведенной работы можно сделать следующие выводы:

- значительное количество осложнений у женщин в течение беременности обуславливает плацентарную недостаточность;
- неврологический статус новорожденных детей характеризуется клиническими проявлениями разной степени тяжести;
- дети с выявленным поражением центральной нервной системы относятся к пациентам, испытавшим патологическое воздействие в перинатальный период развития;
- метаболическая коррекция течения беременности у женщин с патологией является необходимым условием рождения здорового ребенка.

## Список литературы

1. Клиточенко Г.В., Малюжинская Н.В. Этиология, патогенез и диагностика перинатального поражения нервной системы у детей // Лекарственный вестник. 2019. Т. 13. № 1 (73). С. 38-41.
2. Нечаев В.Н., Черненко Ю.В., Аверьянов А.П., Утц И.А. Перинатальные поражения центральной нервной системы у новорожденных по данным Клинического перинатального центра Саратовской области // Саратовский научно-медицинский журнал. 2018. № 14 (4). С. 639–645.
3. Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Святнич О.А. и др. Спонтанные и индуцированные экстремально ранние преждевременные роды: исходы для детей // Вопросы гинекологии, акушерства и педиатрии. 2018. Т. 17. № 2. С. 54–62.
4. Здравоохранение в России 2021: Статистический сборник. М., Росстат, 2021. 171 с.
5. Кузьмин В.Н. Влияние неспецифических цервико-вагинальных инфекций на перинатальные исходы у женщин с преждевременными родами // Лечащий Врач. 2018. № 12. С. 8-10.
6. Друккер Н.А., Селютина С.Н. Модификация клеточных мембран плаценты в развитии плацентарной недостаточности у женщин с синдромом поликистозных яичников // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 6-1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32372> (дата обращения: 14.11.2023).
7. Масловская А. Особенности энергетического обмена у детей: аналитический обзор // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2006. № 1 (13). С. 25-28.
8. Логинова И.Г., Афонин А.А., Лебеденко А.А., Бережанская С.Б., Панова И.В., Созаева Д.И., Друккер Н.А., Кравченко Л.В., Афолина Т.А., Домбаян С.Х. Прединдикторы ранней диагностики перинатальных гипоксически-ишемических нарушений головного мозга у новорожденных и их последствий у детей первого года жизни // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31780> (дата обращения: 18.11.2023).
9. Бережанская С.Б., Абдурагимова М.Х. Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга плода и новорождённого при нарушениях гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» // Медицинский вестник Юга России. 2022. № 13 (4). С. 88-99.