

УДК 616.149.7-053.32-003.725

**КАТЕХОЛАМИНЫ СЫВОРОТКИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**Л.Н. Шейбак<sup>1</sup>, д.м.н.; Е.В. Каткова<sup>1</sup>;Е.М. Дорошенко<sup>2</sup>, к.м.н.<sup>1</sup> - УО «Гродненский государственный медицинский университет»<sup>2</sup> - Гродненский областной клинический перинатальный центр

*Показано, что в сыворотке пуповинной крови недоношенных новорождённых детей увеличено содержание предшественников адреналина и норадреналина и, напротив, снижено содержание продуктов деградации дофамина. Приведен анализ показателей обмена катехоламинов в зависимости от степени зрелости организма, способа родоразрешения и наличия дефицита массы тела к сроку гестации.*

**Ключевые слова:** новорожденные, недоношенные, пуповинная кровь, катехоламины.

*It has been shown that the content of adrenaline and noradrenaline precursors in serum of the umbilical cord blood of premature newborns is increased and on the contrary the content of dopamine degradation products is decreased. The analysis of indices of catecholamine metabolism depending on maturity of the organism, mode of delivery and body mass deficit during gestation has been made.*

**Key words:** newborns, premature newborns, umbilical cord blood, catecholamines.

Недоношенность представляет собой одну из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. Статистика свидетельствует о наличии высокой смертности недоношенных детей в перинатальном периоде и высокой частоте физической, интеллектуальной и эмоциональной неполноценности выживших. Способность к адаптации недоношенных новорожденных детей снижена, и для них весьма специфичен целый ряд пограничных состояний раннего неонатального периода [4]. Многие пограничные состояния нередко являются лишь лабораторными феноменами, реакциями, не имеющими клинических проявлений, но предрасполагающими в дальнейшем к определенным патологическим процессам.

Огромное влияние на процесс адаптации к внеутробной жизни оказывает симпатно-адреналовая система, состояние которой отражают её медиаторы и гормоны – катехоламины (дофамин, норадреналин и адреналин). Одно из основных значений этих гормонов – обеспечение полноценной функциональной активности развивающегося организма [5]. Очевидно, что процесс становления данной системы, имеющей важнейшее значение в адаптационных механизмах, должен существенно отличаться у доношенных и недоношенных новорожденных. Целью работы явилось сравнение уровней катехоламинов и их метаболитов у новорожденных детей в зависимости от срока гестации.

**Материалы и методы исследования**

Обследовано 40 новорожденных детей, из них 18 доношенных и 22 недоношенных. Среди недоношенных детей 4 (18,2%) родились в сроке гестации 35-36 недель, 11 (50%) – в сроке гестации 32-34 недели и 7 (31,8%) – в сроке гестации менее 31 недели. Средняя масса тела недоношенных детей –  $1810 \pm 177$  г, длина тела –  $42,8 \pm 1,1$  см.

Антропометрические показатели в группе доношенных детей (группа сравнения) составили по массе тела  $3440 \pm 92,2$  г, по длине тела –  $52,6 \pm 0,45$  см. При доношенной беременности родоразрешение проводилось через естественные родовые пути. В данной группе беременность и роды у матерей, а также течение раннего неонатального периода у новорожденных детей протекали без особенностей.

Родоразрешение при преждевременных родах проводилось путем операции кесарева сечения у 15 (37,5%). Дыхательную недостаточность имели все недоношенные

дети, причем искусственная вентиляция лёгких проводилась 11 (46%) новорожденным. У 19 (87,5%) недоношенных детей отмечался синдром дыхательных расстройств первого типа (рассеянные ателектазы лёгких, болезнь гиалиновых мембран) и у 3 (13,6%) была выявлена врождённая пневмония. Задержка внутриутробного развития отмечалась у 6 недоношенных новорожденных детей. Выраженная гипербилирубинемия имела место у 14 недоношенных новорождённых. Изменения при нейросонографии в виде перивентрикулярных кровоизлияний выявлены у 3 недоношенных детей, вентрикулодилатация – у 6 детей.

Для исследования использовалась сыворотка пуповинной крови. Определение концентрации тирозина, DOPA (дигидроксифенилаланин), DOPAC (дигидроксифенилуксусная кислота) и HVA (гомованилиновая кислота) проводили с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработка данных – с помощью программы Agilent ChemStation A10.01. Обработка данных была реализована с помощью программы Statistica 7.0.

**Результаты и обсуждение**

Исходным продуктом для образования катехоламинов является аминокислота тирозин. После ее гидроксирования образуется дигидроксифенилаланин (DOPA), который является непосредственным предшественником катехоламинов. Он легко проникает через гематоэнцефалический барьер, но обладает относительно невысокой биологической активностью. Гидроксирование тирозина является ключевым звеном биосинтеза катехоламинов. В дальнейшем из DOPA образуется дофамин, норадреналин и адреналин. В результате деградации дофамина образуется дигидроксифенилуксусная (DOPAC) и гомованилиновая кислоты (HVA) [2, 3].

Нами получено увеличение содержания предшественников катехоламинов в сыворотке пуповинной крови у недоношенных новорожденных детей (табл. 1). Уровень тирозина, как источника катехоламинов, у них был значительно выше, что, вероятно, обусловлено повышенной потребностью в биологически активных регуляторах метаболизма. Одновременно с этим известно, что физиологическая незрелость ферментных систем печени приводит к повышению содержания фенилаланина и тирозина в крови, что может неблагоприятно сказывать

ся на развитии головного мозга [6]. Повышение содержания тирозина в крови при рождении, с постепенным снижением в течение первого года жизни отмечал и Castillo R. et al. (1997) [7].

Достоверно повышено содержание DOPA в сыворотке крови у недоношенных новорожденных детей, по сравнению с детьми, рожденными в срок. В организме недоношенного ребёнка проницаемость гематоэнцефалического барьера может быть увеличена вследствие перенесенной гипоксии, инфекции, незрелости, метаболических нарушений, поэтому можно предположить наличие повышенного транспорта DOPA в кровь из отделов ЦНС [1, 5]. Одновременно с этим, увеличение показателей тирозина и DOPA позволяет предполагать наличие более высоких значений адреналина, норадреналина и дофамина.

Содержание продукта деградации катехоламинов – гомованилиновой кислоты (HVA), у недоношенных детей в сыворотке пуповинной крови значительно снижено (табл. 1). Данное уменьшение у них наблюдалось при практически одинаковых показателях DOPAC в сыворотке пуповинной крови. Вероятно, активность процессов превращения и утилизации катехоламинов у недоношенных детей снижена за счет недостаточной активности декарбоксилаз. На снижение активности ферментов, участвующих в процессах утилизации катехоламинов, косвенно указывает снижение соотношения дигидрофенилуксусной и гомованилиновой кислот (DOPAC/HVA). Следовательно, у недоношенных новорожденных детей происходит накопление биологически активных метаболитов тирозина.

Таблица 1 – Содержание катехоламинов в сыворотке крови у новорожденных детей

Показатели	Недоношенные n=22	Доношенные N=18
Тирозин, нмоль/мл	95±11,2*	61,0±3,3
DOPA, нмоль/л	57,4±4,02*	38,97±5,7
DOPAC, нмоль/л	532,4±50,3	585,4±67,2
HVA, нмоль/л	508,7±46,8*	1225,8±144,0
DOPA/DOPAC	0,11±0,01	0,09±0,01
DOPAC/HVA	1,79±0,17*	0,5±0,05

\* – достоверно ( $p < 0.01-0,001$ ) при сравнении с группой доношенных новорожденных.

Поскольку процесс родов является стрессовой ситуацией как для матери, так и для ребенка, нами проанализированы уровни изучаемых показателей при естественных родах и путем кесарева сечения. Содержание метаболитов тирозина при рождении в пуповинной крови у недоношенных детей, рождённых кесаревым сечением, отличалось от аналогичных показателей сыворотки пуповинной крови детей, рождённых естественным путём. Выявлены значительно более высокие значения DOPAC у недоношенных детей, рождённых оперативным путем (596,8±61,3 нмоль/л, против 394,8±73,6 нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Более низкое содержание продуктов деградации адреналина при самопроизвольных преждевременных родах, вероятно, обусловлено истощением образования катехоламинов и, соответственно, формирующимся его дефицитом.

У детей с задержкой внутриутробного развития и недоношенностью концентрация DOPA в сыворотке пуповинной крови составила в среднем 43,4±10,7 нмоль/л, что существенно не отличалось от значений в группе доношенных новорожденных детей ( $p > 0,05$ ). Можно предположить, что у них имеет место одинаково низкая актив-

ность фермента тирозингидроксилазы в печени. Одновременно с этим, у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития несколько повышено содержание продукта деградации дофамина – DOPAC (664,3±11,9 нмоль/л). В группе детей, родившихся преждевременно с антропометрическими показателями, соответствующими сроку гестации, содержание DOPAC более низкое и составило 483±63,8 нмоль/л. Вероятно, обнаруженное различие содержания продуктов деградации катехоламинов у недоношенных, соответствующих сроку гестации и с дефицитом массы тела при рождении, свидетельствует о различиях в активности ферментов, инактивирующих катехоламины. Можно предположить, что в случае рождения недоношенных детей с дефицитом массы тела для срока гестации, имеет место более высокая активность катехоламинового обмена, которая отражает реакцию на ante-и интранатальный стресс.

Прослеживается тенденция к снижению наработки дофамина по мере увеличения степени недоношенности. Наиболее низкие значения DOPA нами получены в группе новорожденных детей со сроком гестации менее 31 недели (49,0±11,1 нмоль/л). В то время как у более зрелых недоношенных детей 35-36 и 32-34 недель гестации данные показатели были несколько выше. В то же время, основные колебания показателей катехоламинового обмена регистрируются в отношении продуктов деградации. Так, значения DOPAC в сыворотке пуповинной крови у недоношенных новорожденных детей прогрессивно снижались по мере уменьшения степени зрелости (в среднем 613,6 нмоль/л; 518,9 нмоль/л и 504,0 нмоль/л, соответственно). Обнаруженное значительное увеличение HVA у новорожденных при сроке гестации 32-34 недели (746,1±26,4 нмоль/л) предполагает более эффективный ответ на родовой стресс у них. У недоношенных детей 35-36 недель гестации и менее 31 недели гестации показатели содержания HVA в сыворотке пуповинной крови существенно не различались (276,7±80,2 нмоль/л и 266,4±65,8 нмоль/л, соответственно). Следует отметить, что во всех группах недоношенных новорожденных детей содержание предшественников катехоламинов было повышено, что, вероятно, свидетельствует о напряжённости катехоламинового обмена.

Колебания метаболитов катехоламинового обмена связаны с особенностями неврологического статуса [2,4,6]. Так, у недоношенных детей с синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (jitteriness) уровень тирозина повышался в среднем до 175,5±29,4 нмоль/мл. У них отмечалось повышение содержания DOPA (136,9±73,9 нмоль/л) и DOPAC (861,8±28,5 нмоль/л). При синдроме угнетения ЦНС у недоношенных новорожденных детей (угнетение спонтанной двигательной активности, мышечная гипотония, преобладание парасимпатического вегетативного тонуса) некоторые показатели повышались, но в гораздо меньшей степени. Содержание тирозина у них составило 100,6±1,6 нмоль/мл, DOPA – 104,3±3,8 нмоль/л, DOPAC – 534,9±73,6 нмоль/л.

У недоношенных новорожденных детей с выраженными клиническими проявлениями внутриутробного инфицирования, которое сопровождалось изменениями лейкоцитарных индексов, уровня прокальцитонина и С-реактивного белка, уровень содержания DOPA в сыворотке пуповинной крови составил 39±7,1 нмоль/л, DOPAC – 561,9±137,3 нмоль/л при значительном снижении концентрации HVA (258,8±48,21 нмоль/л).

Известно, что интенсивность обмена катехоламинов у недоношенных новорожденных детей определяет воз-

возможности их адаптации, контролирует нейротрансмиттерные функции в клетках головного мозга, воздействует на сосуды, а также может приводить к изменениям мозгового кровотока и кровоснабжения висцеральных органов. Выявленные особенности катехоламинового обмена реализуются на фоне незрелой системы авторегуляции мозгового кровообращения и в целом гемодинамики [1, 5, 6]. При этом гиперкатехоламинемия может оказывать неблагоприятное влияние на организм недоношенного новорожденного ребенка и являться одной из причин перивентрикулярных кровоизлияний, ишемических повреждений головного мозга, кардиомиопатий, язвенно-некротического энтероколита и других состояний перинатального периода.

Таким образом, проведенные нами исследования позволяют утверждать, что в сыворотке пуповинной крови недоношенных новорожденных детей увеличено содержание метаболитов тирозина при достоверном снижении содержания продукта деградации дофамина, гомованилиновой кислоты. Метаболизм катехоламинов определяется и зависит от степени зрелости организма, способа родоразрешения и наличия дефицита массы тела к сроку гестации. При наличии выраженной неврологической симптоматики, характеризующейся как повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью, так и с угнетением центральной нервной системы, изменяется и интенсивность обмена катехоламинов.

### Литература

1. Барашнев, Ю.И. Компенсация нарушенных функций центральной нервной системы и значение стимулирующей терапии при перинатальных повреждениях головного мозга новорожденных / Ю.И. Барашнев // Рос. вест. перинат. и пед. – 1997. – № 6. – с.7-13.
2. Бережанская, С.Б. Уровень биогенных аминов в крови детей с перинатальным гипоксически-ишемическим и травматическим поражением ЦНС / С.Б.Бережанская, Е.А. Лукьянова // Педиатрия. – 2002. – № 1. – С.23-26.
3. Нейрохимические аспекты патогенеза детского церебрального паралича / Л.И. Виноградова [и др.] // Рос. психиатр. журн. – 2000. – № 4. – С.48-51.
4. Пальчик, А.Б. Пограничные состояния нервной системы у новорожденных / А.Б. Пальчик // Педиатрия. – 1998. – № 5. – С. 29-34.
5. Значение кортико-катехоламиновых гормонов плода в патогенезе хронической плацентарной недостаточности / Ю.В. Рец [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – №1. – С. 44-48.
6. Шейбак, Л.Н. Механизмы гипоксически-ишемического поражения мозга у плода и новорожденного / Л.Н.Шейбак, В.М. Шейбак // Медицинские новости. – 2000. – №4. – с.17-20.
7. Castillo, R. Phenylalanine and tyrosine kinetics in critically ill children with sepsis / R. Castillo, Y.Yu, J. Marchini // Pediatr. Res. – 1994. – V.35, №5. – P. 580-588.

Поступила 16.03.09