

РІВНІ КАТЕХОЛАМІНУРІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ У ПЕРШІ ДНІ ЖИТТЯ

Ріра О. О.

Харківський національний медичний університет

Мозкова речовина надниркової залози є симпатичним ганглієм, у якому постгангліонарні нейрони втратили аксони і стали секреторними клітинами. У людини 90 % клітин є адреналінпродукуючими, а 10 % — нор-адреналінпродукуючими. Тип клітин, що виділяють дофамін досі залишається невідомим [1]. Адреналін, норадреналін, дофамін не є життєво необхідними, як кортизол, проте вони допомагають особі підготуватися до критичних станів [1, 2]. Відомий фізіолог У. Б. Кеннон назвав збільшення секреції мозковою речовиною катехоламінів, спровоковане критичними станами, «надзвичайною функцією симпатoadреналової системи». У щойно народженої дитини продукція катехоламінів наднирковою залозою відіграє ключову роль в процесах адаптації до позаутробного існування. Респіраторна, метаболічна, кардіоваскулярна адаптація під час пологового стресу залежить від адреномедулярної активності та передбачає її підвищення незважаючи на процеси незрілої взаєморегуляції центральної нервової системи та надниркової залози [2, 3]. Ефекти катехоламінів на організм численні та охоплюють глікогеноліз у печінці і скелетних м'язах, мобілізацію жирних кислот, збільшення лактату плазми, стимулювання метаболізму, регуляцію «гострих» адаптивних реакцій організму через

вплив на α - та β -адренорецептори. Норадреналін і адреналін збільшують силу і ступінь скорочень серця, міокардіальну збудливість завдяки активації β 1-адренергічних рецепторів [4, 5]. Через α 1-адренергічні рецептори норадреналін зумовлює вазоконстрикцію в багатьох органах. Катехоламіни збільшують секрецію інсуліну і глюкагону через β -адренергічні механізми та інгібують секрецію цих гормонів через α -адренергічні механізми. Показано, що у передчасно народжених дітей зменшення продукції катехоламінів призводить до гіпотермії, гіпоглікемії та набряку легень [3, 6]. Dalmaz Y. та співавт. виявили у дітей з низькою масою тіла при народженні найбільший рівень катехоламінів в сечі та пояснили це життєво важливою необхідністю підвищеної адреносекреції для підтримки температури тіла та нормального рівня глюкози. В той же самий час P. L. Mehandru та співавт. в дослідженні рівня катехоламінів крові у новонароджених в першу добу життя встановили лише достовірну різницю між рівнем адреналіну та не виявили різниці рівнів норадреналіну і дофаміну між доношеними та недоношеними немовлятами [7]. Фізіологічна функція дофаміну в кров'яному руслі остаточно не з'ясована [1], однак уведений в організм дофамін спричинює багаточисленні ефекти на

периферичну та центральну гемодинаміку в залежності від дози та в залежності від гестаційного віку немовля [8–14]. Так, дофамін може викликати у новонароджених ниркову вазодилатацію [15]. З іншого боку, дофамін зумовлює вазоконстрикцію, можливо вивільняючи норадреналін, що чинить позитивний інотропний ефект на серце завдяки впливу на β -адренергічні рецептори та підвищує систолічний тиск [1]. В експерименті показано, що гіпоксія змінює експресію рецепторів до дофаміну в організмі новонаро-

джених тварин [16, 17]. Багатьма дослідниками також приділяється значна увага вивченню як гемодинамічних ефектів різних доз дофаміну у новонароджених, так і взаємовідносин їх з роботою інших ендокринних залоз [18–20]. Суперечливі дані щодо визначення рівню катехоламінів у неонатальній популяції спонукали нас до даного дослідження.

Мета роботи — вивчити рівні катехоламініурії у новонароджених в перші дні життя.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Рівні екскреції адреналіну, норадреналіну, дофаміну в перші 5 днів життя визначались в когорті 80 новонароджених дітей, що народилися в КЗ ОЗ «Обласна клінічна лікарня — центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова протягом 2008–2010 років.

Проводилась колекція сечі за добу за допомогою сечових катетерів та сечоприймачів з підрахунком добового діурезу. Маса тіла при народженні дітей, які увійшли в дослідження була: Me — 1800,0 г [min — 700,0; max — 4200,0]; гестаційний вік: Me — 32 тижні [min — 23, max — 42].

Визначення рівнів адреналіну, норадреналіну, дофаміну в сечі у новонароджених дітей проводили імуноферментним методом за допомогою імуноферментного аналізатора «Labline-90» (Австрія) з використанням тест-систем фірми IBL International (Німеччина).

Статистичний аналіз здійснено із визначенням медіани (Me), інтерквартильного

розмаху (Lq — нижній квартиль; Uq — верхній квартиль), середньої (Mean) та довірчого інтервалу (CI). Для порівняння двох виборок застосовували непараметричний U — критерій Манна-Уїтні (MW). Для порівняння даних в залежних виборках — T-критерій Вілкоксона. Порівнюючи вибіркові частки, використовували метод кутового перетворення з оцінкою F-критерія. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Для множинного зрівняння груп використовували критерій Краскла-Уолліса H для непараметричного дисперсійного аналізу (KW ANOVA by Ranks), відмінності вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні (при $\hat{p} = p/k$, де k — кількість парних порівнянь). Оцінку зв'язку між рядами показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Spearman (r). Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичного пакету Statistica 7.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Всіх новонароджених дітей було розподілено за ваговим категоріям: 1 група ($n = 9$) — діти з масою тіла < 999 г, 2 група — діти з масою тіла при народженні 1000–1499 г ($n = 15$), 3 група — діти з масою тіла при народженні 1500–1999 г ($n = 22$), 4 група ($n = 17$) — діти з масою тіла 2000–2499 г, 5 група ($n = 17$) — діти з масою тіла більше 2500 г (KW ANOVA by Ranks: $H = 75,26$,

$p = 0,0000$; MW U Test: $p_{1-2} = 0,000$; $p_{1-3} = 0,000$; $p_{1-4} = 0,0000$; $p_{1-5} = 0,000$; $p_{2-3} = 0,000$; $p_{2-4} = 0,0000$; $p_{2-5} = 0,0000$; $p_{3-4} = 0,0000$; $p_{3-5} = 0,000$; $p_{4-5} = 0,000$).

Зрозумілим є той факт, що чим нижча маса тіла при народженні дитини, тим частіше виникають критичні стани та несприятливий перебіг неонатального періоду життя у неї. Так, тяжка асфіксія при наро-

Рівні адреналіну, норадреналіну, дофаміну в добовій сечі у новонароджених дітей в перші 5 днів життя

Показник	1 група (n = 9)	2 група (n = 15)	3 група (n = 22)	4 група (n = 17)	5 група (n = 17)
Адреналін, нг/мл	5,25 [5,08; 8,56]	7,22 [5,15; 9,86]	6,35 [5,58; 6,72]	6,32 [5,68; 7,96]	7,33 [4,98; 12,84]
KW ANOVA by Ranks: H = 2,05, p = 0,6273; MW U Test: p ₁₋₂ = 0,19; p ₁₋₃ = 0,35; p ₁₋₄ = 0,33; p ₁₋₅ = 0,45; p ₂₋₃ = 0,20; p ₂₋₄ = 0,39; p ₂₋₅ = 0,88; p ₃₋₄ = 0,62; p ₃₋₅ = 0,52; p ₄₋₅ = 0,65					
Норадреналін, нг/мл	32,52 [31,08; 41,05]	38,82 [44,82; 64,46]	38,10 [31,61; 44,07]	41,05 [33,84; 51,15]	37,90 [31,21; 51,68]
KW ANOVA by Ranks: H = 2,6, p = 0,62; MW U Test: p ₁₋₂ = 0,05; p ₁₋₃ = 0,37; p ₁₋₄ = 0,10; p ₁₋₅ = 0,36; p ₂₋₃ = 0,20; p ₂₋₄ = 0,68; p ₂₋₅ = 0,33; p ₃₋₄ = 0,51; p ₃₋₅ = 0,96; p ₄₋₅ = 0,60					
Дофамін, нг/мл	540,05 [475,14; 630,93]	581,60 [547,87; 641,30]	560,83 [477,74; 612,75]	607,56 [532,26; 623,10]	586,79 [490,72; 662,10]
KW ANOVA by Ranks: H = 2,6, p = 0,62; MW U Test: p ₁₋₂ = 0,22; p ₁₋₃ = 0,71; p ₁₋₄ = 0,31; p ₁₋₅ = 0,48; p ₂₋₃ = 0,22; p ₂₋₄ = 0,96; p ₂₋₅ = 0,71; p ₃₋₄ = 0,22; p ₃₋₅ = 0,60; p ₄₋₅ = 0,76					

дженні значуще частіше була у передчасно народжених: у (100 ± 3,3) % дітей 1 групи, у (27 ± 11,5) % дітей 2 групи, у (23 ± 8,9) % дітей 3 групи (p₁₋₂ = 0,0024; p₁₋₃ = 0,0006; p₁₋₄ = 0,0001; p₁₋₅ = 0,0023; p₂₋₄ = 0,038). Серед 17 доношених новонароджених, які склали 5 групу, тяжка асфіксія мала місце у (29 ± 11,0) % дітей (p₄₋₅ = 0,029). Респіраторні розлади відбувалися у всіх немовлят 1 та 2 групи, у (77 ± 8,9) % немовлят 3 групи, у (47 ± 12,1) % немовлят 4 групи та у (53 ± 12,1) % немовлят 5 групи (p₁₋₄ = 0,0142; p₁₋₅ = 0,0239; p₂₋₄ = 0,029; p₂₅ = 0,0056).

Концентрації адреналіну, норадреналіну, дофаміну в сечі у новонароджених дітей різних вагових категорій (табл. 1) значуще не відрізнялися з тенденцією до зниження у дітей з екстремально низькою масою тіла при народженні (1 група).

Концентрація норадреналіну в 1 мл сечі в десять разів перевищує концентрацію адреналіну, а концентрація дофаміну в десять разів вища за концентрацію норадреналіну у новонароджених. Наші дані співпадають з даними G. M. Maxwell та співавт. [21]. Достовірну різницю в концентрації катехоламінів в сечі у новонароджених одержано при визначенні її за віком дитини — добою життя (рис.) Порівняльна статистична хара-

ктеристика концентрації катехоламінів в різні дні життя за допомогою T-критерія Вількоксона встановила значущі відмінності на рівні p < 0,001 за кожним катехоламіном та за кожним днем життя.

Спостерігалось зниження вмісту адреналіну та норадреналіну в сечі у новонароджених на 4–5 добу життя з максимальною концентрацією в першу добу життя. Тенденція до зменшення до п'ятої доби життя властива й для дофаміну сечі, але на четверту добу життя нами встановлено підвищення його концентрації з великою варіацією показника. Ми припускаємо, що дане підвищення концентрації дофаміну в сечі обумовлено призначенням його з третьої доби життя у 14 дітей із загальної когорти з метою корекції гемодинамічних порушень у них.

За даними В. Ф. Ганонга, якщо мозкова секреція надниркової залози збільшена, то співвідношення кількості НА і А в секреті залози загалом незмінне, однак асфіксія й гіпоксія збільшують це співвідношення [1]. З урахуванням того, що діти з малою масою тіла частіше мали критичні стани, що супроводжувалися гіпоксією та асфіксією, ми вирішили перевірити гіпотезу підвищення відношення на кшталт моделі співвідношення концентрації НА/А в сечі. Значущої різниці між співвідношенням концентрацій НА/А

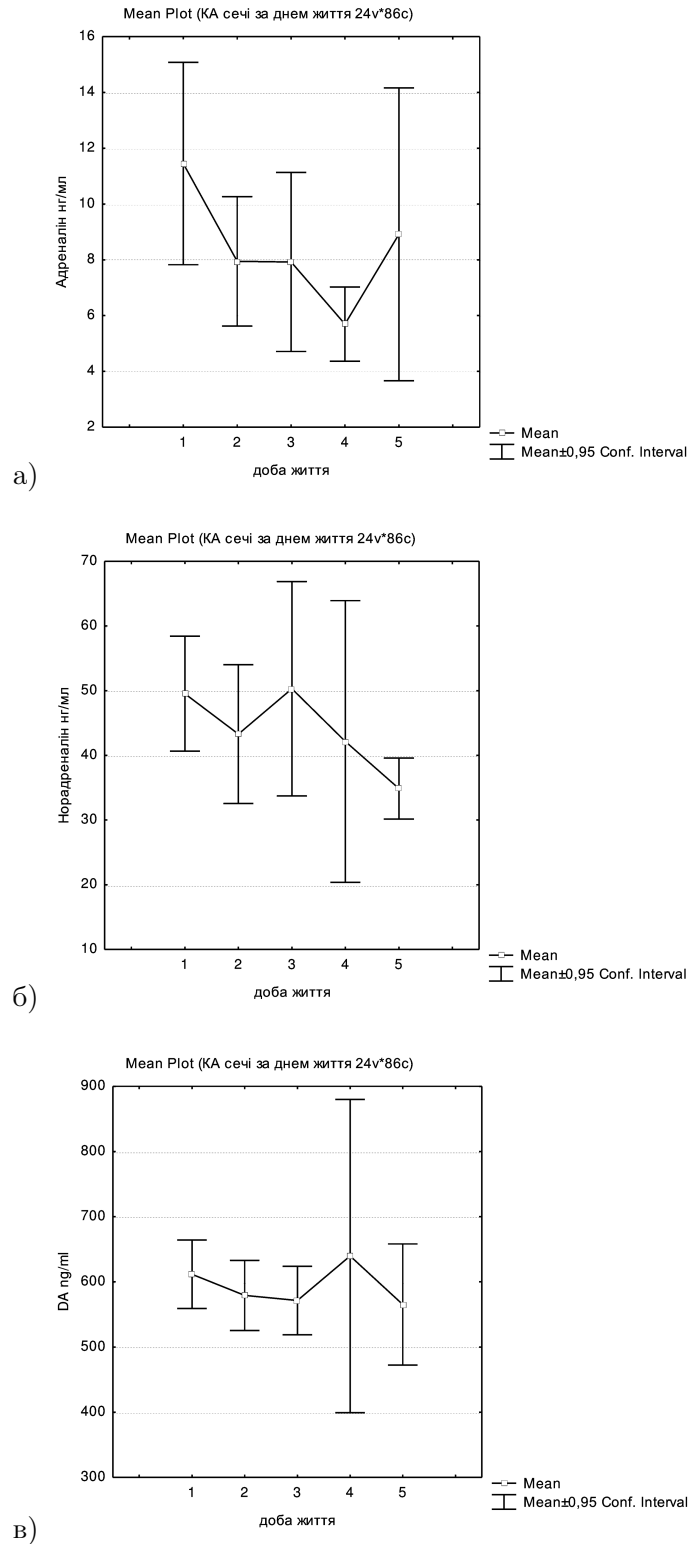


Рис. Середні значення та довірчі інтервали рівнів в добовій сечі в перші п'ять днів життя дитини.
а) адреналін, б) норадреналін, в) дофамін.

в мл сечі у дітей різних вагових категорій при народженні за критерієм U Мана-Уїтні не одержано ($p_{1-2} = 0,63$; $p_{1-3} = 0,71$; $p_{2-3} = 0,79$; $p_{2-4} = 0,99$; $p_{2-5} = 0,23$; $p_{3-4} = 0,83$; $p_{3-5} = 0,29$; $p_{4-5} = 0,39$), хо-

ча має місце тенденція до підвищення співвідношення НА/А по мірі підвищення маси тіла при народженні.

Зважаючи на тяжкість перинатальної патології, у 17,5% немовлят мали леталь-

**Рівні катехоламінів в сечі та співвідношення норадреналіну до адреналіну
у новонароджених з несприятливим перебігом раннього неонатального періоду
та у здорових немовлят у перші дні життя**

Катехоламін	Новонароджені з несприятливим виходом (n = 14)	Здорові новонароджені (n = 13)	p
Адреналін, нг/мл	9,48 [5,19; 10,50]	5,02 [4,56; 6,31]	p = 0,0362
Норадреналін, нг/мл	45,96 [33,05; 45,77]	31,87 [29,12; 36,92]	p = 0,1341
Дофамін, нг/мл	554,71 [459,56; 607,56]	579,0 [519,28; 628,33]	p = 0,6461
НА/А	5,64 [5,09; 6,89]	5,64 [5,09; 6,89]	p = 0,3050

ні виходи в ранньому неонатальному періоді життя. Отримана різниця вмісту катехоламінів в сечі у новонароджених з несприятливим перебігом та відносно здорових за адреналіном та норадреналіном (табл. 2).

Одержані дані вмісту адреналіну в сечі у новонароджених можуть слугувати діагностично-прогностичним маркером критичного стану у дитини, оскільки визначення адреналіну в крові не є інформативним внаслідок швидкого періоду напіврозпаду речовини, а також внаслідок етичних причин щодо збору крові у недоношених дітей. Цікавими також виявилися кореляційні зв'язки між рівнями катехоламінів в сечі у дітей з несприятливим перебігом раннього неонатального періоду та здоровими новонародженими. Кореляційний аналіз виявив зв'язок між рівнями екскреції адреналіну та норадреналіну ($r = 0,63$; $p < 0,05$) у здорових, а також адреналіну та норадреналіну ($r = 0,77$; $p < 0,05$) у немовлят з несприятливими виходами. У новонароджених з несприятливим перебігом раннього неонатального періоду, на відміну від здорових дітей, вста-

новлено достовірний від'ємний кореляційний зв'язок між адреналінурією та співвідношенням НА/А в сечі ($r = -0,57$, $p < 0,05$). Зрозумілим вважається відсутність жодних кореляційних зв'язків між адреналінурією, норадреналінурією та екскрецією дофаміну. Незважаючи на те, що дофамін є попередником синтезу адреналіну та норадреналіну, немає переконливих доказів щодо циркуляції його в крові. Збільшене у рази виділення дофаміну з сечею у порівнянні з адреналіном та норадреналіном у новонароджених пов'язано з його продукцією нирками, а не кліренсом дофаміну, що міститься в плазмі. Це обумовлює подальше вивчення ролі периферичної ниркової дофамінергічної системи в організмі новонародженої дитини.

Перспективи подальших досліджень стосуватимуться визначення особливостей центральної та периферичної гемодинаміки в залежності від особливостей функції надниркової залози та екскреції катехоламінів з сечею, а також визначення рівня катехоламінурії в залежності від функції нирок у новонароджених дітей в ранньому неонатальному періоді життя.

ВИСНОВКИ

1. Діти з низькою та наднизькою масою тіла при народженні спроможні продукувати катехоламіни так само як і до-

ношені діти з нормальною масою тіла при народженні, про що свідчать рівні катехоламінурії.

2. У новонароджених з несприятливим перебігом раннього неонатального періоду має місце значуще підвищення концентрації адреналіну в сечі (9,48 нг/мл) у порівнянні зі здоровими новонародженими (5,02 нг/мл), що можна використовувати в практиці як діагностично-прогностичний маркер критичного стану.
3. Співвідношення рівнів норадреналіну до адреналіну в сечі у новонароджених має тенденцію до підвищення по

мірі зрілості дитини, та достовірний від'ємний кореляційний зв'язок з рівнем адреналіну у дітей з несприятливим перебігом раннього неонатального періоду.

4. Значне виділення адреналіну з сечею у дітей з несприятливими виходами раннього неонатального періоду вказує на активацію симпатичної нервової системи та мозкової речовини надниркових залоз.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ганонг, Вільям Ф.* Фізіологія людини [Текст] / Вільям Ф. Ганонг. // Львів: БаК, 2002. — 784 с.
2. *Slotkin, T. A.* Adrenomedullary catecholamine release in the fetus and newborn: secretory mechanisms and their role in stress and survival [Text] / T. A. Slotkin, F. J. Seidler // *J. Dev. Physiol.* — 1988. — Vol. 10 (1). — P. 1–16.
3. Neonatal pattern of adrenergic metabolites in urine of small for gestational age and preterm infants [Text] / Y. Dalmaz, L. Peyrin, J. Dutruge [et al.] // *J. Neural. Transm.* — 1980. — Vol. 49 (3). — P. 151–65.
4. *Johansson, S.* Increased catecholamines and heart rate in children with low birth weight: perinatal contributions to sympathoadrenal overactivity [Text] / S. Johansson, M. Norman, L. Legnevall [et al.] // *J. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 261 (5) — P. 480–487.
5. Correlations between urinary excretion of catecholamines and electrocardiographic parameters of vagal hyperreactivity in infants with fainting spells. Implication of sympathetic hypotonia? [Text] / C. O. Leroy-Bouchereau, P. Urios, A. M. Borsos [et al.] // *Arch. Cardiovasc. Dis.* — 2010. — Vol. 103 (8–9). — P. 430–436.
6. *Schwab, K. O.* Inappropriate secretion of umbilical plasma catecholamines in preterm compared to term neonates [Text] / K. O. Schwab, B. Breitung, H. B. von Stockhausen // *J. Perinat. Med.* — 1996. — Vol. 24 (4). — P. 373–380.
7. Catecholamine response at birth in preterm newborns [Text] / P. L. Mehendru, B. G. Assel, I. F. Nuamah [et al.] // *Biol. Neonate.* — 1993. — Vol. 64 (2–3). — P. 82–88.
8. Systemic and regional hemodynamic effects of high-dose epinephrine infusion in hypoxic piglets resuscitated with 100% oxygen [Text] / P. Y. Cheung, S. Abozaid, Z. Al-Salam [et al.] // *Shock.* — 2007. — Vol. 28 (4). — P. 491–497.
9. *Steinberg, C.* Pharmacokinetics of cardiovascular drugs in children. Inotropes and vasopressors [Text] / C. Steinberg, D. A. Notterman // *Clin. Pharmacokinet.* — 1994. — Vol. 27 (5). — P. 345–367.
10. *Seri, I.* Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant [Text] / I. Seri, J. Evans // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2001. — Vol. 13 (2). — P. 116–123.
11. Effects of low-dose dopamine infusion on cardiovascular and renal functions, cerebral blood flow, and plasma catecholamine levels in sick preterm neonates [Text] / I. Seri, G. Rudas, Z. Bors [et al.] // *Pediatr. Res.* — 1993. — Vol. 34 (6). — P. 742–749.
12. *Seri, I.* Systemic and Pulmonary Effects of Vasopressors and Inotropes in the Neonate [Text] / I. Seri // *Biol. Neonate.* — 2006. — Vol. 89. — P. 340–342.
13. Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes [Text] / E. Valverde, A. Pellicer, R. Madero [et al.] // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 117 (6). — P. 1213–1222.
14. Regional hemodynamic effects of dopamine in the indomethacin-treated preterm infant [Text] / I. Seri, S. Abbasi, D. C. Wood, J. S. Gerdes // *J. Perinatol.* — 2002. — Vol. 22 (4). — P. 300–305.
15. *Lynch, S. K.* The effect of dopamine on glomerular filtration rate in normotensive, oliguric premature neonates [Text] / S. K. Lynch, K. V. Lemley, M. J. Polak // *Pediatr. Nephrol.* — 2003. — Vol. 18 (7). — P. 649–652.
16. *Labaune, J. M.* Age-related modulation of dopamine d1 receptor mRNA level by hypoxia in rabbit adrenal gland [Text] / J. M. Labaune, M. J. Boutroy, A. Bairam // *Biol. Neonate.* — 2003. — Vol. 83 (3). — P. 217–223.
17. *Baserga, C. M.* Different Doses of Dopamine Have Heterogeneous Effects on Cerebral Hemodynamics and Dopamine Receptors in Young Rabbits as Measured with Near Infrared Spectroscopy [Text] / M. C. Baserga, C. Bertolotto, A. Sola // *Biol. Neonate.* — 2005. — Vol. 87. — P. 229–235.
18. Dopamine Infusion and Anterior Pituitary Gland Function in Very Low Birth Weight Infants [Text] / Luca Filippi, Marco Pezzati, Alessandra Cecchi [et al.] // *Neonatology.* — 2006. — Vol. 89 (4). — P. 274–280.

19. *Fukuda, S.* Correlation between function of the pituitary-thyroid axis and metabolism of catecholamines by the fetus at delivery [Text] / S. Fukuda // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 1987. — Vol. 27 (3). — P. 331–338.
20. *Moftaquir-Handaj, A.* Neonatal catecholamine content of adrenal and extra-adrenal chromaffin tissue after prenatal exposure to dexamethasone [Text] / A. Moftaquir-Handaj, S. Jafari, M. J. Boutroy // Pediatr. Res. — 1999. — Vol. 45 (1). — P. 60–65.
21. *Maxwell G. M.* Urinary catecholamine levels in the newborn infant [Text] / G. M. Maxwell, S. Crompton, A. Davies // Europ. J. Pediatr. — 1985. — Vol. 143 (3). — P. 171–174.
22. *Ворохобина, Н. В.* Заболевания надпочечников [Текст] / Н. В. Ворохобина, П. А. Сильницький. — СПб.: Изд-во Политех. ун-та, 2009. — 330 с.

РІВНІ КАТЕХОЛАМІНУРІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ У ПЕРШІ ДНІ ЖИТТЯ

Ріга О. О.

Харківський національний медичний університет

В сечі 80 новонароджених дітей з різною масою тіла при народженні визначено концентрації адреналіну, норадреналіну та дофаміну. Аналіз результатів дослідження показав підвищену екскрецію дофаміну з сечею у порівнянні з адреналіном та норадреналіном. Встановлено значуще збільшення рівня адреналіну в сечі у новонароджених з несприятливим перебігом раннього неонатального періоду порівняно до здорових новонароджених, що свідчить про активацію симпатико-адреналової системи та мозкової речовини надниркової залози в умовах критичного стану. Визначення рівня адреналінуриї у новонароджених може бути діагностично-прогностичним маркером критичного стану.

К л ю ч о в і с л о в а: адреналін, норадреналін, дофамін, сеча, новонароджені діти.

УРОВНИ КАТЕХОЛАМИНУРИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ В ПЕРВЫЕ ДНИ ЖИЗНИ

Рига Е. А.

Харьковский национальный медицинский университет

В моче 80 новорожденных детей с различной массой тела при рождении определены концентрации адреналина, норадреналина и дофамина. Анализ результатов исследования показал повышенную экскрецию дофамина с мочой по сравнению с адреналином и норадреналином. Установлено достоверное увеличение уровня адреналина в моче новорожденных с неблагоприятным течением раннего неонатального периода по сравнению со здоровыми детьми, что свидетельствует об активации симпато-адреналовой системы и мозгового вещества надпочечников в условиях критического состояния. Определение уровня адреналинурии у новорожденных может служить диагностично-прогностическим маркером критического состояния.

К л ю ч е в ы е с л о в а: адреналин, норадреналин, дофамин, моча, новорожденные дети.