

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОКСИДА АЗОТА В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕБНОГО СРЕДСТВА В НЕОНАТОЛОГИИ

Ю.Б. Яценко, А.Г. Буряк

ДУ «Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины»

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Буковинский государственный медицинский университет

Резюме. Представлены определение и патогенетическое участие нитроксида азота в развитии у новорожденных дыхательной недостаточности легочного происхождения. Изучен нитроксида азотный статус у 80 новорожденных с синдромом острого повреждения легких и с острым респираторным дистресс-синдромом. Показано, что у новорожденных с паренхиматозной дыхательной недостаточностью возникает дисбаланс метаболизма оксида азота в легких, изменения которого можно использовать в диагностике воспалительного процесса на уровне альвеолярного барьера.

Ключевые слова: новорожденные, оксид азота, дыхательная недостаточность.

Исследования последних лет свидетельствуют о важнейшей биологической роли молекул оксида азота (NO), выступающих в организме животных и человека в качестве медиатора. Хотя эмпирически донаторы NO используются в медицине более века (уже в 1879 г. использовался нитроглицерин для лечения стенокардии), только в последние годы стали более ясными механизмы участия этого соединения во многих физиологических и патофизиологических процессах [8]. NO принимает участие в регуляции артериального давления, свертываемости крови, клеточной пролиферации, обеспечении передачи нервного импульса, а в иммунной системе способствует уничтожению опухолевых и бактериальных клеток [18].

Новейшая история исследования NO в медицине начинается с открытия в 1980 г. эндотелиального расслабляющего фактора, который продуцируется интактным эндотелием для расслабления сосудистой стенки в ответ на действие ацетилхолина. Им оказался NO [2]. За годы, прошедшие после сообщения R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki в 1980 г., выяснилось, что NO является универсальным биологическим регулятором и содержится практически во всех тканях человеческого организма [9]. Однако очевидно, что влияние NO неоднозначно и разнонаправлено, а эффект воздействия определяется его концентрацией.

Наиболее изучен на сегодняшний день процесс регуляции оксидом азота тонуса сосудистой стенки и его влияние на периферический кровоток. Значимость этих исследований подтверждена присуждением группе американских ученых R. Furchgott, F. Murad, L. Ignarro Нобелевской премии в 1998 г. за серию исследований «Моноксид азота как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе».

В легких NO образуется в клетках эндотелия артерий и вен, нейронах неадренергической нехолинергической ингибирующей нервной системы, эпителиоцитах, макрофагах, нейтрофилах [17]. В 1991 г. NO был обнаружен в выдыхаемом воздухе у животных и здоровых людей [7]. Особый интерес к NO в настоящее время обусловлен тем, что повышение его содержания в выдыхаемом воздухе является одним из наиболее ранних и достоверных маркеров воспаления дыхательных путей, что открывает возможность использования его для подбора и мониторинга терапии. Уровень NO в выдыхаемом воздухе высоко коррелирует со степенью воспалительных изменений, что

дает возможность как дифференцировать характер поражений, так и контролировать эффект проводимой терапии, прогнозировать и предупреждать развитие обострений [8]. К тому же сама процедура измерения уровня NO в выдыхаемом воздухе является неинвазивной, безопасной, легко воспроизводимой у пациентов любого возраста. Методика не требует длительного времени для анализа полученных результатов, что делает ее особо ценной в педиатрической практике [12, 13, 21]. У младенцев используется способ непрерывной оценки уровня NO при каждом выдохе через специальную маску, соединенную с газоанализатором [16].

В связи с трудностями выявления NO в биологических жидкостях вследствие его быстрого перехода в нитриты и нитраты (период полужизни NO составляет 5–30 с) рекомендуют исследовать сумму его конечных продуктов метаболизма — нитритов и нитратов. Продукты метаболизма NO возможно определить в крови, моче, бронхоальвеолярной жидкости, конденсате выдыхаемого воздуха по методике L.C. Green.

Учитывая рекомендации по определению метаболитов NO в биологических жидкостях, нами изучен легочной синтез метаболитов NO у новорожденных с критической гипоксемией по содержанию нитратов и нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) детей [11]. Общее содержание метаболитов NO в КВВ — нитрат-аниона и нитрит-аниона определяли фотометрически с использованием реактива Грейса. Легочной экспират (КВВ) собирали из дыхательного контура аппарата искусственной вентиляции легких на выдохе. В зависимости от степени тяжести дыхательной недостаточности мы сформировали две группы наблюдений: первая — 60 детей с начальной стадией развития острого респираторного дистресс-синдрома (синдром острого повреждения легких (СОПЛ)), вторая — 20 детей с реализованным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) (рис. 1).

Согласно современным представлениям о патофизиологических механизмах развития ОРДС, повышение уровня стабильных метаболитов NO в КВВ у новорожденных с СОПЛ является результатом стимуляции провоспалительными цитокинами индуцибельной NO-синтазы. Теоретически повышение метаболитов NO на уровне альвеолярного барьера в начальных стадиях ОРДС можно рассматривать как компенсаторную реакцию эндотелиальной легочной системы, направленную на восста-

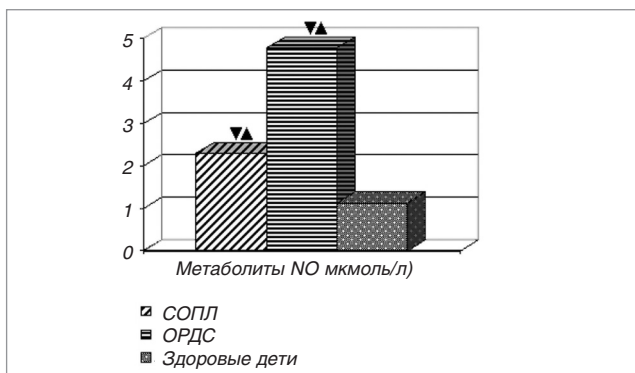


Рис.1. Содержание стабильных метаболитов NO у новорожденных с СОПЛ и ОРДС в конденсате выдыхаемого воздуха.

Примечание. 1. ▼ — $p < 0,05$ в сравнении группой здоровых детей; 2 ▲ — $p < 0,05$ при сравнении показателей у новорожденных с СОПЛ и ОРДС.

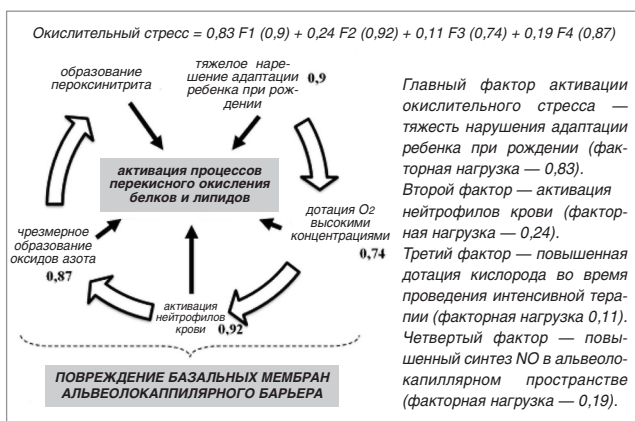


Рис. 2. Модель развития дыхательной недостаточности паренхиматозного типа у новорожденных при критических состояниях на основании результатов многофакторного анализа методом главных компонентов.

новление кровотока в условиях «кризиса» легочной микроциркуляции.

Последующее наблюдение за динамикой уровня метаболитов NO в легочных экспиратах показало, что в терминальной стадии ОРДС содержание метаболитов NO в КВВ у всех детей резко уменьшалось, что свидетельствует об истощении метаболической функции легких и/или об избыточном окислении NO в пероксинитрит с развитием окислительного стресса. Данное предположение подтверждается установленной средней силы достоверной ($r=0,03$) корреляционной связью между содержанием в КВВ метаболитов NO и продуктов окислительной модификации белков.

Изучая полифакторность механизма повреждения базальных мембран азрогематического барьера у новорожденных, мы определили роль NO в развитии активации процесса окислительной модификации белков и липопероксидации при критических состояниях (рис. 2).

Протекторную и повреждающую роль NO в отношении биологических структур показывают ряд зарубежных исследований [3]. Так, в острый период гипоксии и церебральной ишемии NO функционирует не только как регулятор сосудистого тонуса, что обеспечивает полноценное кровоснабжение жизненно важных органов и нормальную постнатальную адаптацию новорожденного, но и как нейропротектор. Исследования показывают, что у новорожденных, перенесших гипоксию в период внутриутробного развития и после рождения, повышена продукция NO, что на определенном этапе является компенсаторно-

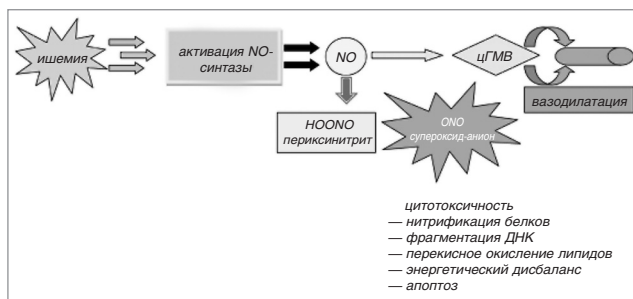


Рис. 3. Феномен цитотоксичности и повреждения коры головного мозга при гипоксии (Матвеев А.Г, 2004).

приспособительной реакцией [19, 24]. Но спустя уже несколько часов, особенно при реперфузии и поступлении кислорода в ишемизированную ткань, его эффект меняется на противоположный [23]. В этой ситуации в фокусе ишемического повреждения интенсивно накапливается большое количество супероксидных анион-радикалов, нейротоксическое действие которых многократно усиливается в результате взаимодействия с молекулами NO и образования пероксинитритов. Последние, в свою очередь, распадаются на высокореактивные свободные радикалы гидроксильон и пероксинитрит — окончательные эффекторы токсичности NO, вызывающие нейродеструкцию. Ишемия стимулирует индукцию NOS и/или активирует ее конститутивную изоформу. Однако нейротоксические эффекты в данном случае не связаны напрямую с гиперпродукцией NO, а опосредованы вторичным образованием пероксинитрита в зоне ишемизации (рис. 3) [20].

По данным литературы и результатам нашего наблюдения, снижение уровня метаболитов NO в КВВ меньше чем 1,0 мкмоль/л в условиях нарастающей неконтролируемой гипоксемии является неблагоприятным маркером прогноза критического состояния новорожденного [4].

Учитывая достоверное увеличение уровней метаболитов NO в КВВ у новорожденных при СОПЛ, мы проанализировали возможность использования исследования содержания метаболитов NO в КВВ в диагностике у новорожденных острой дыхательной недостаточности паренхиматозного типа [10]. Повышение у новорожденных в КВВ метаболитов NO более 2 мкмоль/л можно рассматривать как диагностический маркер дыхательной недостаточности легочного происхождения. По нашим данным, чувствительность диагностического теста исследования уровней метаболитов NO (диагностическая граница теста больше 2 мкмоль/л) в диагностике дыхательной недостаточности легочного происхождения составила 70,5%, специфичность — 88,8%. Абсолютный риск наличия у новорожденного в критическом состоянии с тяжелой дыхательной недостаточностью легочного повреждения (при условии увеличения в КВВ метаболитов NO свыше 2,0 мкмоль/л) составляет 60,5% (95% ДИ: 45,0–76,0). Истинно положительный результат данного теста при диагностике повреждения легких у новорожденных с критической гипоксемией составляет 6,35, истинно негативный — 0,3.

При увеличении в КВВ уровня метаболитов NO выше данной диагностической границы относительный риск наличия у новорожденного паренхиматозной дыхательной недостаточности, по данным нашего исследования, составляет 3,2, а показатель отношения шансов — 19,2. Полученные данные относительно диагностической значимости данного теста в диагностике паренхиматозной дыхательной недостаточности можно считать достоверными, что подтверждается доверительными интервалами



Рис. 4. Эффекты ингаляции оксида азота

показателей относительного риска и отношения шансов — соответственно 95% ДИ: 1,5–23,0 и 95% ДИ: 6,3–58,1.

Область применения NO в медицинской практике постоянно расширяется. На сегодняшний день он активно используется в кардиологии, интенсивной терапии, неонатологии, хирургии.

В неонатальной практике экзогенный NO используют как селективный вазодилататор для лечения стойкой легочной гипертензии. При назначении в виде ингаляции NO снижает легочное сосудистое сопротивление и не влияет на тонус гладкой мускулатуры сосудов большого круга кровообращения, т.к. молекула NO быстро разрушается и при обычной дозировке не попадает в системный кровоток. Отсутствует побочный эффект, в отличие от ранее применявшихся препаратов, таких как толазоллин, нитропруссид, перлингит, сульфат магния. Поступая в сосудистые гладкомышечные клетки, он стимулирует образование в них цГМФ, вызывает их расслабление. Оказывает вазодилаторное действие, принимает активное участие в поддержании нормального уровня арте-

риального давления и целого ряда других параметров деятельности сердечно-сосудистой системы (рис. 4) [22].

Несмотря на то, что эффективность NO доказана большим количеством клинических испытаний, показано, что он эффективен не у всех больных, в частности, при врожденной диафрагмальной грыже возможно ухудшение. Кроме того, 40% больных не отвечают на ингаляцию NO должным образом [5]. Мета-анализ 12 рандомизированных клинических испытаний, которые проводили N.N. Finer, K.J. Barrington (2001), показал повышение оксигенации в результате ингаляции NO приблизительно у 50% больных (RR=0,63, 95% ДИ=0,54–0,75, ЧБНЛ=5,3) [14, 15]. Описаны случаи эндокардита и легочной микроэмболии при первичной легочной гипертензии, резистентной к ингаляции NO [6, 25].

При назначении ингаляции NO необходимо помнить, что превышение дозы NO более 40 ppm приводит к угнетению агрегационной способности тромбоцитов. А это повышает риск кровотечения. В связи с высокой нестабильностью NO легко взаимодействует с кислородом, образуя при этом токсичное соединение — диоксид азота (NO₂), которое может вызвать развитие отека легких. При назначении ингаляции NO необходимо проводить мониторинг уровня метгемоглобина в крови [4].

В целом, результаты анализа литературных данных свидетельствуют о важной роли NO в патогенезе ряда заболеваний, а также о необходимости поиска новых подходов к терапии, основанной на усилении или подавлении образования NO в организме в зависимости от его концентрации.

Вариабельность уровней метаболитов NO в КВВ можно использовать в качестве биохимического диагностического теста синдрома острого повреждения легких, а также для мониторинга и прогнозирования клинического течения острой дыхательной недостаточности, верификации ее легочного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биорегуляторные молекулы и цитокиновый профиль у больных с респираторным дистресс-синдромом взрослых / В. Б. Шуматов, Т. А. Шуматова, Е. В. Маркелова [и др.] // Вестник интенсивной терапии. — 2002. — №1. — С. 9–11.
2. Вознесенский Н. А. Окись азота и легкие / Н. А. Вознесенский, А. Г. Чучалин, Н. С. Антонов // Пульмонология. — 1998. — Т. 8, №2. — С. 7–10.
3. Матвеев А. Г. Феномен цитотоксичности и механизмы повреждения нейронов новой коры при гипоксии и ишемии / А. Г. Матвеев // Pacific Medical Journal. — 2004. — №2. — Р. 18–23.
4. Мостовой А. В. Оксид азота в терапии состояний, сопровождающихся стойкой легочной гипертензией у новорожденных [Электронный ресурс] / А. В. Мостовой, С. Л. Иванов // Медицинские конференции. — Режим доступа к журн. : http://www.medico.ru/articles/intensive/article_002.htm.
5. Мостовой А. В. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных / А. В. Мостовой // Белые Ночи 2007 : материалы IV междунар. семинара по интенсивной терапии в неонатологии, 28 мая — 7 июня 2007 г. — СПб., 2007.
6. Фомичев М. В. Персистирующая легочная гипертензия [Электронный ресурс] / М. В. Фомичев // Интенсивная терапия. — 2006. — №2. — Режим доступа к журн. : <http://www.icj.ru/2006—02—08.html>.
7. Харитонов С. А. Окись азота (NO) в выдыхаемом воздухе: новый тест в пульмонологии / С. А. Харитонов, П. Дж. Барнс, А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 1997. — №7. — С. 7–13.
8. Цыпленкова С. Э. Клиническое значение определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе при заболеваниях легких у детей / С. Э. Цыпленкова, Ю. Л. Мизерницкий // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2005. — Т. 50, №6. — С. 16–21.
9. Черный В. И. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики / В. И. Черный, А. Н. Нестеренко // Внутрішня медицина. — 2007. — №3. — С. 25–38.
10. Яценко Ю. Б. Неінвазивний метод діагностики дихальних розладів легеневого походження у новонароджених при критичних станах (методичні рекомендації) / Ю. Б. Яценко, О. Г. Буряк. — К. : Укрмедпартінформ, 2010. — 25 с.
11. Яценко Ю. Б. Нитроксидергические изменения у новорожденных при синдроме острого повреждения легких / Ю. Б. Яценко, А. Г. Буряк // Пульмонология. — 2009. — №1. — С. 51–54.
12. Baraldi E. Measurements of exhaled nitric oxide in children / E. Baraldi, J. C. de Jongste // Eur. Resp. J. — 2001. — Vol. 20, №1. — P. 223–237.
13. Buchvald F. Feasibility and normal values of exhaled nitric oxide in healthy children and adolescents between 4–17 y. Measured with NIOX / F. Buchvald, E. Baraldi, B. Gaston. — Bangkok : World Asthma Meeting, 2004. — P. 1–23.
14. Finer N. N. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term [Electronic resource] / N. N. Finer, K. J. Barrington // Cochrane database of systematic reviews. — 2001. — Vol. 4. — Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687078>.
15. Finer N. N. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term [Electronic resource] / N. N. Finer, K. J. Barrington // Cochrane database of systematic reviews. — 2001. — Vol. 2. — Access mode : <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab000399.html>.

16. Franklin P. J. Measuring exhaled NO in infants during tidal breathing; methodological issues / P. J. Franklin, S. W. Turner, R. C. Mutch // *Pediatr. Pulmol.* — 2004. — Vol. 37, №1. — P. 24—30.
17. Kharitonov S. A. Exhaled nitric oxide: a marker of airway inflammation / S. A. Kharitonov, P. J. Barnes // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* — 1996. — Vol. 9. — P. 542—548.
18. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide / M. J. Palmer, K. U. Rees, O. S. Ashtin [et al.] // *Biochem. biophys.* — 2007. — Vol. 153. — P. 1251—1256.
19. Lowenstein C. I. Nitric oxide, a physiological messenger / C. I. Lowenstein, I. L. Oinerman, S. H. Snyder // *Am. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 120. — P. 227—237.
20. Neuronal Nitric oxide synthase activation and peroxynitrite formation in ischemic stroke linked to neural damage / M. J. L. Eliasson, Z. Huang, R. J. Ferrante [et al.] // *J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 19. — P. 5910—5918.
21. NO in clinical practice (NO monitoring in children) / K. Alving, E. Baraldi, P. J. Barnes [et al.] // *Aerocrine.* — 2003. — Vol. 1, №80. — P. 14.
22. Panza J. A. Effect of antihypertensive treatment on endothelium—dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension / J. A. Panza, S. E. Epstein // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1145—1151.
23. Poly (ADP-ribose) ation basally activated by DNA strand breaks reflects glutamate-nitric oxide neurotransmission / A. A. Pieper, S. Blackshaw, E. E. Clements [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 1845—1850.
24. Star R. A. Nitric oxide (Southwestern Internal Medicine Conference) / R. A. Star // *Am. J. Med. Sci.* — 2003. — Vol. 306, №5. — P. 348—355.
25. Winter V. Значение ингаляционных вазодилататоров в интенсивной медицине / V. Winter, E. Czeslick, A. Sablotzki // *Вестник интенсивной терапии.* — 2007. — №3. — С. 1—8.

НЕВИРШЕНІ ПИТАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ОКСИДУ АЗОТУ ЯК МАРКЕРА ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАЛЬНОГО ЗАСОБУ В НЕОНАТОЛОГІЇ

Ю.Б. Ященко, О.Г. Буряк

Резюме. Наведено визначення і патогенетичне значення нітросидергічного дисбалансу в розвитку у новонароджених дихальної недостатності легеневого походження. Вивчено нітросидергічний статус при синдромі гострого ушкодження легень і гострому респіраторному дистрес-синдромі у 80 новонароджених. Показано, що у новонароджених при паренхіматозній дихальній недостатності спостерігається дисбаланс метаболізму оксиду азоту в легенях, зміни якого можна використовувати в діагностиці запального процесу на рівні аерогематичного бар'єра.

Ключові слова: новонароджені, оксид азоту, дихальна недостатність.

UNRESOLVED QUESTIONS OF USING OF NITROGEN OXIDE AS A DIAGNOSTIC MARKER AND THERAPEUTICAL MEANS IN NEONATOLOGY

Yu.B. Yashchenko, O.G. Buryak

Summary. In this article are presents the definition and pathogenetic significance of nitroxydergic dysbalance in the development of pathological states and discussed modern views on the diagnostics of respiratory failure of pulmonary origin in newborns. Was studied a nitroxydergic status with the syndrome of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in 80 infants. Was shown that infants with parenchymatosis respiratory failure had the accumulation of nitrogen oxide metabolites, which can be used in the diagnostics of inflammatory process at the level of aerogematos barrier.

Key words: newborn, nitrogen oxide, respiratory failure.

НОВОСТИ

Правильное время отхода ко сну делает ребенка послушным

В ходе экспериментов японские специалисты обнаружили, что для ребенка является важным и влияет на его поведение определенное время отхода ко сну.

Ученые провели исследование, в котором наблюдали за детьми разных возрастов. Оказалось, что здоровый сон делает малыша менее капризным. Не только количество часов играет роль, но и время отхода ко сну. Специалисты установили, что наиболее оптимальным временем для сна является десять часов вечера.

Распорядок дня и своевременный сон очень положительно влияют на состояние ребенка. Дети становятся более спокойными и послушными. Результаты начинают проявляться уже через несколько недель после начала использования данного метода, сообщили эксперты.

Раннее время сна также делает ребенка более дисциплинированным и ограничивает время, проводимое перед компьютером, подчеркнули ученые.

Источник: <http://medexpert.org.ua>