

ЗМІНИ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЛЕГЕНЕВОГО ЕКСПІРАТУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ НА ТЛІ РІЗНОЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

Ю.Б. Яценко, Л.В. Яценко, О.Г. Буряк

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. В роботі показано, що використання кристалоїдно-колоїдної інфузійної терапії у новонароджених при критичних станах з розвитком гострого ушкодження легенів забезпечує корекцію фібринолітичного легеневого дисбалансу, що створює сприятливі передумови для нормалізації легеневого гомеостазу.

Ключові слова: гостре ушкодження легенів, новонароджені, інфузійна терапія.

Вступ

Однією із складових базової підтримуючої терапії новонароджених при критичних станах є інфузійна терапія, проведення якої передбачає отримання таких ефектів, як дезінтоксикація (усунення ендотоксикозу внаслідок неконтрольованої окисної модифікації білків, активації протеолізу, надмірного утворення продуктів порушеного метаболізму), нормалізація центральної та периферичної гемодинаміки, а також підтримання водного балансу та дотація калорій серед дітей зі зниженою толерантністю до їжі.

Патогенетично обґрунтованим при проведенні інфузійної терапії серед даної групи новонароджених є застосування кристалоїдно-колоїдних розчинів. Це зумовлено тим, що досить часто при критичних станах відбувається неспецифічне запалення легенів (синдром гострого ушкодження легенів), патогенетичною основою якого є підвищення проникності судинної стінки для білків та рідини з їх секвестрацією в легеневому інтерстиціальному водному секторі, розвиток гіпопротеїнемії, набряку інтерстицію, ендотеліальної дисфункції. Даний патофізіологічний каскад призводить до розвитку синдрому капілярної втрати.

Під терміном «синдром капілярної втрати» розуміють один із проявів синдрому системної запальної відповіді, яка розвивається на тлі важкого клінічного стану та не залежить від етіологічної причини критичного стану. Синдром гострого ушкодження легенів з патогенетичної точки зору є також проявом синдрому капілярної втрати. Тому застосування кристалоїдно-колоїдних розчинів при веденні хворих з даним синдромом є доцільним [1].

Мета дослідження: дослідити легеневу фібринолітичну активність у новонароджених при критичних станах з розвитком тяжкої дихальної недостатності та оцінити її зміни на фоні кристалоїдно-колоїдної інфузійної терапії.

Матеріал і методи дослідження

Проведено вивчення показників легеневої фібринолітичної активності за даними інтенсивності фібринолізу в легневих експіратах у 70 новонароджених. Методом ретроспективного аналізу сформовано три групи спостережень: I група — 21 дитина, яка внаслідок розвитку геморагічного синдрому отримувала трансфузії свіжозамороженої плазми на фоні кристалоїдної інфузійної терапії; II група — 34 дитини, яким інфузійна терапія проводилася тільки кристалоїдами; група контролю — 15 практично здорових дітей, які знаходилися на реабілітаційному лікуванні у відділенні патології новонароджених з приводу гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС середнього ступеня тяжкості. Новонароджені I та II груп спостереження знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії з приводу критичної гіпоксемії у зв'язку з розвитком син-

дрому гострого ушкодження легенів на фоні різної патології. Діагностика синдрому базувалася на клінічній картині гострої дихальної недостатності, функціональних, лабораторних та рентгенологічних методах дослідження (Система стандартизації в здравоохранении Российской Федерации. Протокол ведения больных «Диагностика и интенсивная терапия синдрома острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома» ОСТ 91500.11.0001–2002). Клінічно тяжкість стану дітей визначалася за констеляційною таблицею. За ступенем значимості серед симптомів тяжкості були визначені найбільш важливі: холодні на дотик кінцівки, судоми, ціаноз, геморагічний синдром, необхідність дотації високих концентрацій кисню (ці симптоми оцінювалися по 5 балів). В 4 бали оцінювалися наступні симптоми: блідість та мармуровість всього тіла або обличчя, зниження гідратації, сонливість, епізоди апное, блювання «фонтаном» або блювання без видимих причин, знижена толерантність до їжі.

Легеневі експірати збирали з системи дихального контуру апарата штучної вентиляції легенів (на видохи), а у дітей групи контролю — за способом Сидоренко Г.І. та співавторів. (1980) з використанням модифікованого приладу. Фібринолітичну активність визначали за допомогою реактивів фірми «Simko Ltd.» (Україна) методом фотокалориметрії. Інтенсивність фібринолізу оцінювали за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі в присутності ε-амінокапронової кислоти (неферментний фібриноліз — НФА), або без неї (сумарна фібринолітична активність — СФА). Різниця між цими показниками відповідає інтенсивності ферментативного фібринолізу (ФФА) [3]. У периферичній крові визначали активність антитромбіну III (АТ III) та фібринстабілізуючого фактору (Ф-ор XIII), використовуючи реактиви цієї ж фірми.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою комп'ютерної програми Statistica v5.5A. Оцінка ефективності інфузійної терапії визначалася методами клінічної епідеміології за R.C. Greenberg, 1995.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз клінічних характеристик новонароджених I і II груп спостереження показав, що всі діти були у вкрай важкому стані внаслідок поліорганної недостатності: дихальна недостатність зі зниженою чуливістю до кисневої дотації, що потребувало штучної респіраторної підтримки; порушення гемодинаміки (блідість шкіри — 38,7%, блідість із мармуровим малюнком — 48,3%, блідість із сірватим або землистим відтінком — 6,5%), нирковий синдром (олігоурія — 16,1%, порушення азотовидільної функції нирок — 62,9%), зниження толерантності до їжі як наслідок гіпоксично-ішемічного ураження шлунково-

Динаміка фібринолітичної активності легеневих експіратів у новонароджених на тлі різної інфузійної терапії

Показник	Група контролю (n=15)	I група (n=21)		II група (n=34)	
		при поступленні	5-та доба лікування	при поступленні	5-та доба лікування
СФА мл/год	0,91±0,05	0,73±0,04* **	0,97±0,07	0,92±0,04	0,93±0,04
НФА мл/год	0,23±0,02	0,36±0,03*	0,31±0,05	0,42±0,03*	0,29±0,03
ФФА мл/год	0,68±0,04	0,40±0,03* **	0,62±0,04	0,58±0,04*	0,60±0,04

Примітки: *достовірність відмінностей з групою здорових дітей; **достовірність відмінностей між підгрупами спостереження.

кишкового тракту (25,8%). Вивчення тривалості проведення новонародженим оксигенотерапії в групах порівняння показало суттєву відмінність між такими характеристиками – тривалість механічної вентиляції легень (I група – 7,1±0,4 дб, II група – 5,1±0,3 дб, p<0,05), строки виходу на більш низькі, менші ніж 30%, концентрації кисню у вдихуваній газовій суміші (I група – 4,8±0,7 доби, II група – 3,5±0,4 доби, p>0,05), тривалість оксигенотерапії після припинення механічної вентиляції легень (I група – 6,5±0,5 доби, II група – 3,2±0,3 доби, p<0,05), що було зумовлено більш тяжким загальним станом дітей I групи. Так, при поступленні загальний стан новонароджених II групи (19,4±1,02 бала) первісно був відносно менш тяжким, ніж у дітей I групи (26,5±2,1 бала, p<0,05), що проявлялося відсутністю у них геморагічного синдрому, а порушення периферичної гемодинаміки були скориговані створенням адекватних теплого та аерорежимів та проведенням базової інфузійної терапії.

Складовою частиною інфузійної терапії в даній групі дітей була інотропна підтримка гемодинаміки. При виборі препарату для підтримки гемодинаміки перевага надавалася добутаміну, що зумовлено недостатністю у новонароджених системного кровотоку при нормальних показниках артеріального тиску. При низькому артеріальному тиску ми застосовували допамін після відновлення у дитини нормоволемії. У всіх випадках терапевтична доза препарату підбиралася індивідуально та титровано та в середньому складала 8–12 мкг/кг/хв. Добутамін та допамін додавалися до загальної базової інфузійної терапії.

Параклінічне обстеження новонароджених дітей із синдромом гострого ушкодження легень встановило дисбаланс у показниках легеневої фібринолітичної активності (показники фібринолітичної активності легеневого експірату новонароджених I і II груп порівняння при поступленні наведені в таблиці), зміну рівнів антитромбіну III та фібринстабілізуючого фактору в плазмі крові.

Дисбаланс в системі легеневого фібринолізу (зниження сумарної фібринолітичної активності за рахунок пригнічення ферментативної активності) свідчить про виснаження фібринолітичних можливостей на рівні аерогематичного простору на фоні розвитку порушення кровотоку в мікросудинах легень, активації мікротромбоутворення на рівні легеневої мікрогемодинаміки. Поряд з цим, активація неферментативного фібринолізу (клітинного) в конденсаті видихуваного повітря дітей з гострим ушкодженням легень вказує на залучення до патологічного процесу ферментативних систем клітин фагальної системи (легеневі макрофаги, нейтрофіли). Активація клітинного фібринолізу в умовах порушеного легеневого кровотоку, коли має місце мікроциркуляторний стаз та фібриноутворення, на початкових стадіях легеневого ушкодження може бути розцінена як захисна реакція організму, що спрямована на відновлення легеневої гемодинаміки.

Біохімічне дослідження крові новонароджених з гострим ушкодженням легень показало вірогідну тенденцію до збільшення АТ III (83,2±4,4%) порівняно з групою

контролю (58,3±5,8%; p<0,05). Рівень фібринстабілізуючого фактору навпаки мав тенденцію до зменшення (76,4±8,01% проти 91,8±1,6%, p<0,05 відповідно). Відомо, що АТ III синтезується в печінці, нирках та судинною стінкою легень. Слід зазначити, що при патології нирок (порушення фільтрації) та печінки (зниження білково-синтетичної функції) рівень АТ III знижується, як і при ДВЗ-синдромі, за рахунок надмірного його споживання [2]. Беручи це до уваги можна припустити, що надмірний вміст в крові АТ III у дітей I і II груп спостереження пов'язаний зі стимуляцією його синтезу у легеневих капілярах, а зміни рівня фібринстабілізуючого фактору плазми крові можна пов'язати з надмірним споживанням XIII фактора при моніторингу каскаду згортання крові, яке відбувається на рівні мікросудин легень.

Враховуючи ці дані та беручи до уваги притаманну новонародженим фізіологічну недостатність антитромбіну III, серед дітей із геморагічним синдромом та дітям з ризиком спонтанної кровотечі (новонароджені II групи спостереження) проводили дотаційну трасфузійну терапію свіжозамороженою плазмою в дозі 8–10 мл/кг на уведення.

Динаміка змін показників фібринолітичної активності легеневих експіратів на фоні колоїдної та колоїдно-кристалічної інфузійної терапії показана в таблиці.

Оцінка динаміки змін досліджуваних показників фібринолітичної активності конденсату видихуваного повітря серед новонароджених груп порівняння на фоні проведених варіантів інфузійної терапії свідчить про те, що на 5-ту добу лікування відмічалось відновлення рівноваги легеневої плазмінозалежної та клітинної фібринолітичної активностей, причому вірогідної різниці між показниками фібринолітичної активності між групами порівняння виявлено не було.

Аналіз ефективності застосування базової кристалічної інфузійної терапії з внутрішньовенним уведенням свіжозамороженої плазми та інотропної стимуляції гемодинаміки показав, що для досягнення позитивного ефекту щодо стабілізації фібринолітичної легеневої активності (зменшення активності неферментативного фібринолізу легеневого експірату менш ніж 0,30 мл/год та підвищення активності ферментативного фібринолізу понад 0,60 мл/год) на фоні даної терапії впродовж п'яти днів хоча б у одного хворого, необхідно пролікувати чотирьох дітей (95% ДІ: 1,75–6,31).

Дослідження клінічної ефективності кристалічно-колоїдної терапії показало різницю між I і II групами порівняння щодо виникнення несприятливого наслідку лікування (15%), а відносно збільшення частоти несприятливого виходу (летальність) в групі лікування новонароджених застосованим інфузійним комплексом порівняно з II клінічною групою склало 24% (95% ДІ: 19–68). Достатньо високий прогностичний показник несприятливого наслідку кристалічно-колоїдної терапії теоретично можна пояснити наступним чином: по-перше, погіршення загального стану дітей I групи могло бути зумовлене більш тяжким фоном станом (тяжка дихальна недостатність, гемодинамічна не-

достатність, геморагічний синдром, що вимагало проведення трансфузії плазми); по-друге, уведення плазми сприяє підвищенню внутрішньолегового тиску (гідростатичного та онкотичного). Підвищена проникність легневих мікросудин в умовах гострого ушкодження легенів на тлі високого внутрішньосудинного тиску сприяє трансапілярній втраті в легенях рідини та плазмових білків, що призводить до альвеолярного набряку та погіршує стан хворого.

Проте слід зазначити, що дослідження стосовно використання альбуміну в терапії хворих із підвищеною проникністю капілярів при клінічному перебігу септичного шоку та гострого респіраторного дистрес-синдрому не підтвердили факту збільшення об'єму рідини в легенях або погіршення легневої функції на фоні уведення колоїдів. За даними G. Martin, використання 25% альбуміну з наступним уведенням фуросеміду сприяє оптимізації вентиляційно-перфузійних співвідношень шляхом зменшення об'єму позасудинної рідини в легенях, стабілізації гемодинаміки та модуляції оксидативного стресу та/або системної запальної реакції. У результаті проведення двох рандомізованих контрольованих досліджень встановлено, що альбумін порівняно з розчинами кристалоїдів значно знижує частоту розвитку набряку легенів та зменшує фракцію внутрішньолегового шунтування [4,5].

Здатність альбуміну надавати такі ефекти, як видалення вільних радикалів, зв'язування металів та некон'югова-

ного білірубину, оксиду азоту, модуляція генів запальної реакції, пояснює його клінічну ефективність. Поряд з цим рутинне використання альбуміну для корекції гіповолемії та гіпоальбумінемії, так само як і використання свіжозамороженої плазми, не може бути рекомендованим. Трансфузія плазми рекомендується за наявності доказів коагулопатії виснаження при зниженні факторів згортання крові, збільшенні протромбінового часу при клінічній маніфестації кровоточивості. Проте проведене когортне дослідження трансфузії плазми у хворих із коагулопатією на тлі критичних станів показало, що повторний геморагічний синдром відмічався у 6,8% випадків у групі хворих при трансфузії плазми і в 2,8% у групі пацієнтів, яким трансфузія не проводилася. Гострий респіраторний дистрес-синдром розвивався у 18% та 4% хворих відповідно [6]. Саме тому потрібні рандомізовані контрольовані дослідження для оцінки стратегії обмеженого та «вільного» застосування трансфузії свіжозамороженої плазми.

Висновки

Застосуванням кристалоїдних розчинів з дотацією свіжозамороженої плазми при лікуванні новонароджених з синдромом гострого ушкодження легенів мають вплив щодо нормалізації активності легеневого фібринолізу та стабілізації дисбалансу між клітинною фібринолітичною активністю та плазмінзалежною.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беляев А. В. Выбор препарата для коррекции гиповолемии: кристаллоидно-коллоидная и коллоидно-кристаллоидная дилемма / А. В. Беляев // Мистецтво лікування. — 2004. — № 07/13. — С. 53—58.
2. Веремеенко К. Н. Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кизим. — Киев : Здоров'я, 1988. — 200 с.
3. Кухарчук О. Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.03.05 / О. Л. Кухарчук. — Одеса, 1996. — 37 с.
4. Crystalloid versus colloid in fluid resuscitation of patients with severe pulmonary insufficiency / [Metildi L. A., Shackford S. R., Virgilio R. W., Peters R. M.] // Surg. Gynecol. Obstet. — 1984. — Vol. 158. — P. 207—212.
5. Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock / [Rackow B. C., Falk J. L., Fein I.A. et al.] // Crit. Care Med. — 1983. — Vol. 11. — P. 839—850.
6. Mago Clinic / [Dara S. et al.] // Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 33, № 11. — P. 2667—2671.

ИЗМЕНЕНИЯ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕГОЧНОГО ЭКСПИРАТА У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ НА ФОНЕ РАЗНОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Ю. Б. Ященко, Л. В. Ященко, А. Г. Буряк

Резюме. В работе показано, что использование кристаллоидно-коллоидной инфузионной терапии у новорожденных при критических состояниях с развитием острого повреждения легких обеспечивает коррекцию фибринолитического легочного дисбаланса, создавая благоприятные условия для нормализации легочного гомеостаза.

Ключевые слова: острое повреждение легких, новорожденные, инфузионная терапия.

CHANGES OF FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF PULMONARY EXPIRATE IN NEWBORNS UNDER CRITICAL CONDITIONS ON THE BACKGROUND OF VARIOUS INFUSION THERAPY

Yu.B. Yaschenko, L.V. Yaschenko, O.G. Buryak

Summary. The article presents crystalloid-colloid infusion therapy in newborns with critical conditions and acute lung injury that leads to the correction of the lung fibrinolytic disbalance, comfortable conditions for normalization of lung homeostasis.

Key words: acute lung injury, newborns, infusion therapy.