вторичной профилактики сердечно - сосудистых заболеваний // SYNOPSIS medicinalis. - 2003. - №1. - С.6-10.

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ НАРУШЕНИЯХ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА

Э.Ц.Ясинская

Резюме. На основе углублённого изучения обращаемости уточнены данные об особенностях структуры сопутствующих заболеваний при нарушениях ритма и проводимости сердца.

Ключевые слова: источники информации, сопутствующие заболевания, структура сопутствующих заболеваний.

STRUCTURE PECULIARITIES OF CONCOMITANT DISEASES IN RHYTHM DISTURBANCES AND CORDIAL CONDUCTION

E. Ts. Yasynska

Abstract. Data concerning structure peculiarities of concomitant diseases in rhythm disturbances and cardial conduction have been specified on the basis of profound study of appealability.

Key words: sources of information, concomitant disease, structure of concomitant diseases.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2006.- Vol.5, №1.-P.99-102.

Надійшла до редакції 03.02.2006

УДК 616.24.-003.823-053.31-092-085.835.3-07

Ю.Б. Ященко
Л.В. Ященко

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

НЕСПЕЦИФІЧНЕ ВРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ НА ФОНІ ПОСТАСФІКТИЧНОГО СИНДРОМУ ТА РЕАЛІЗАЦІЇ ВНУТРИШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ

Ключові слова: *сепсис, асфіксія, гостре ушкодження легень, новонароджені.*

Резюме. *У новонароджених при критичних станах на фоні сепсису та постасфіктичного синдрому розвивається дисметаболізм за рахунок порушень гомеостазу, що ініціюється активованими нейтрофілами крові, а при асфіксії, також не виключено, й вентилятор-асоційованим ушкодженням легень.*

Вступ

Згідно сучасних уявлень, патогенез розвитку патологічних змін під дією гіпоксії в новонароджених проходить за тими ж самими механізмами, що і при реалізації внутрішньоутробного інфікування, коли пошкоджувальний фактор, який запускає патофізіологічний процес, у подальшому відсутній, а порушення в органах і системах розвиваються за каскадом "синдрому загальної запальної системної відповіді" [1, 4]. Патогенетичними наслідками впливу біологічних компонентів системно-запального медіаторного каскаду є зміни легеневої ендотеліальної фізіології (проникність судинної стінки; регулювання швидкості кровотоку; зв'язок з гемостазом, як внутрішнім, так і зовнішнім його шляхами; з імунологічними реакціями та впливом на синтез оксиду азоту) [5, 7]. Клінічно порушення проявляються розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), який спричиняє летальність у 40-80% випадків. Проте, біологічні маркери початкових стадій ГРДС (синдрому гострого ушкодження легень - СГУЛ) вивчені недостатньо, що утруднює своєчасну діагностику та раціональне лікування даної групи хворих.

Мета дослідження

Провести порівняльний аналіз біологічних маркерів порушення легеневого метаболізму в новонароджених на фоні реалізації внутрішньо-

© *Ю.Б. Ященко, Л.В. Ященко, 2006*

утробної бактеріальної інфекції та постасфіктичного синдрому.

Матеріали і методи

Обстежено 42 новонароджених, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених ОДКЛ №1 м.Чернівці. Всі діти перебували у вкрай утрудненому стані, що клінічно проявлялося тяжким ступенем респіраторного напруження (дихальна недостатність паренхіматозного типу зі зниженою резистентністю до кисню), що потребувала апаратного протезування дихальних функцій у режимі примусової вентиляції, включаючи гіпервентиляцію; серцевою недостатністю з порушенням центральної та периферичної гемодинаміки та розвитком преренальної ниркової недостатності, що визначало призначення вазоактивних амінів; тромбоцитопенією та коагулопатією споживання, на фоні якої застосовували дотацію факторів згортання крові та замісні гемотрансфузії. Оцінка тяжкості дихального дистресу проводилася за шкалою J.Downess та співавт. (1970), на підставі якої в дітей визначався важкий дихальний дистрес (7 і більше балів). Ураження легень підтверджено рентгенологічно двобічними набряковими інтерстиціальними змінами в легенях.

Тяжка асфіксія в пологах, як основний діагноз, діагностована в 20 новонароджених (I група). До II групи спостерження ввійшли діти з реалізацією внутрішньоутробної інфекції (9 дітей із неонатальним сепсисом; 8 - із уродженою пневмонією; 5 - із неонатальним сепсисом на фоні постасфіктичного синдрому з розвитком поліорганної недостатності) Контрольну групу склали 10 новонароджених, які перебували в лікарні на реабілітаційному лікуванні сприводу гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи.

Дослідження легеневого метаболізму проводили в легеневих експіратах (конденсат повітря, що видихує дитина - КВП). Легеневі експірати (КВП) збирали з системи дихального контуру апарата штучної вентиляції легень (на видиху). Серед контрольної групи дітей легеневий експірат збирали за методом Г.І. Сидоренко та співавт. (1980), використовуючи модифікований прилад.

Стан необмеженого протеолізу оцінювали за лізисом азоальбуміну (лізис низькодисперсних білків), азоказеїну (лізис високомолекулярних білків) та азоколу (лізис колагену) за допомогою реактивів фірми "Simko Ltd.", Україна, використовуючи колорогенні сполуки з реєстрацією екстинції на фотокалориметрі КФК-2. Використовуючи реактиви цієї ж фірми, досліджували фібринолітичну активність шляхом інкубації азофібрину зі стандартною кількістю плазміногену. Інтенсивність фібринолізу оцінювали за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі в присутності ε-амінокапронової кислоти (неферментний фібриноліз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між ними відповідає інтенсивності ферментативного фібринолізу (О.Л.Кухарчук, 1996). Сумарний вміст метаболітів NO - нітританіона (NO^-_3) та нітрат-аніона (NO_2) визначали методом фотометрії за реакцією Грейса. Оцінку окисної модифікації білків проводили за принципом взаємодії аміно-кислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням похідних 2,4-динітрофенілгідразону за методикою Є.Є. Дубініної , С.О. Бурмістрова та співавт. (1995).

Враховуючи, що основою розвитку синдрому гострого ушкодження легень (СГУЛ) є активація нейтрофілів крові з подальшою їх агресією щодо "органу-мішені", яким виступає мікроциркуляторне русло легень [6, 7], нами проведено дослідження нейтрофільних показників - фагоцитарне число та фагоцитарна активність нейтрофільних лейкоцитів крові за методикою Е.Ф. Чернушенко та Л.С. Когосової , а активність нейтрофільних гранулоцитів крові оцінювали за показниками їх киснезалежного метаболізму за даними НСТ-тесту, спонтанного та стимульованого (Park B. et al., (1968) у модифікації В.В. Климова та співавт., (1988).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили методом варіаційної статистики за програмою StatSoft Statistica v6.0 на PC.

Обговорення результатів дослідження

Згідно до сучасних уявлень, провідну роль у патогенезі розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому відіграють активовані нейтрофіли крові [10], а патофізіологічною основою синдрому є підвищення внутрішньосудинного згортання крові в легенях та порушення регіонарної мікроцидкуляції [11].

Дослідження функціонального стану (метаболічної активності) нейтрофільних гранулоцитів крові показало, що в новонароджених як на фоні сепсису, так і постасфіктичного синдрому (ПАС) спостерігається напруженість клітинного імунітету. Крім того, серед II групи дітей мала місце тенденція до підвищення фагоцитувальної активності нейтрофілів крові, що може свідчити про активацію ферментативної функції нейтрофілів in vivo під впливом бактеріального запального процесу.

Порівнюючи показники реакцій спонтанного та стимульованого відновлення нітросинього тет-

разолію (НСТ) у групах спостереження, можна стверджувати, що при розвитку неспецифічного ураження легень у новонароджених проходить активація кисневозалежного метаболізму нейтрофілів та підвищується їх здатність до утворення біооксидантів, що призводить до окисної модифікації білків. Дослідження функціональних можливостей нейтрофілів крові показало вірогідне зниження резервних можливостей гранулоцитів крові в дітей на фоні бактеріального процесу, що вказує на виснаження метаболічного профілю нейтрофілів або про зменшення кількості активних форм нейтрофілів у периферичній крові за рахунок їх надмірного регіонарного споживання, в тому числі і в мікросудинному руслі легень. Отже, на підставі отриманих результатів можна дійти висновку, що в новонароджених при критичних станах внаслідок тяжкої асфіксії в пологах та реалізації внутрішньоутробної бактеріальної інфекції проходить активація нейтрофілів крові, що ініціює системну запальну відповідь та розвиток поліорганних порушень у тому числі й розвиток гострого ушкодження легень.

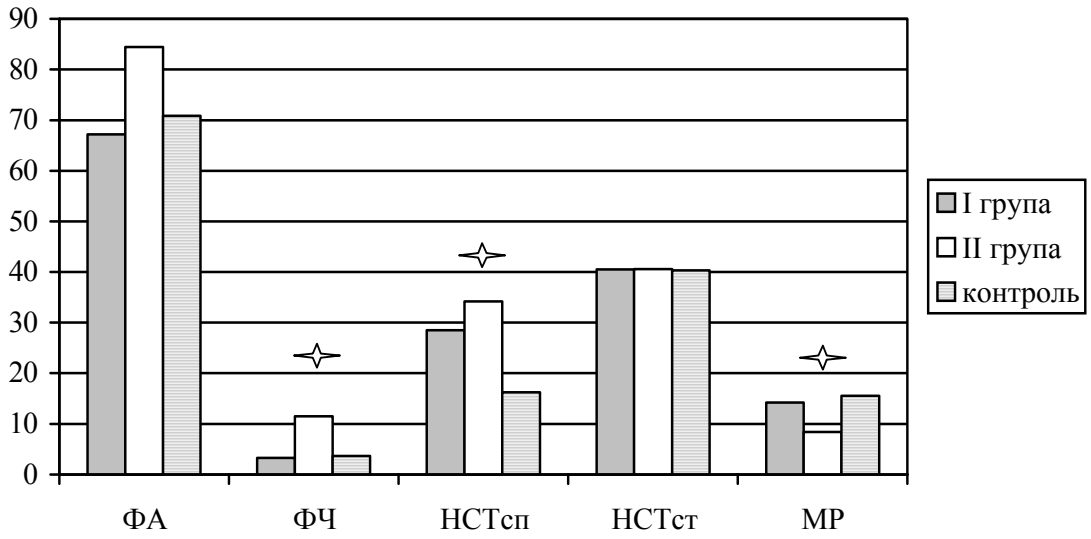

Рис. 1. Зміни функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів крові дітей груп порівняння

Примітка: - $p<0,05$ - вірогідність відмінностей досліджуваних показників порівняно з контролем. ФА-фагоцитарна активність (%); ФЧ - фагоцитарне число; НСТ сп/ст - НСТ-тест нейтрофілів спонтанний/стимульований; МР - метаболічний резерв.

Пошкоджувальними факторами активованих нейтрофілів при СГУЛ виступають вивільнені клітинні ферменти, продукти метаболічного "вибуху": активні форми кисню та оксиду азоту, наслідком чого є порушення легеневої мікроциркуляції, що призводить до активації фібринолітичної системи та ендотоксикозу продуктами протеолізу з пошкодженням мембранних клітин (зокрема ендотеліоцитів легеневих капілярів), підвищенню судинної проникності та блокади мікроциркуляції [9].

Дослідження регіонарної (легеневої) протеїназно-антипротеїназної активності серед групи новонароджених за результатами активності протеолізу та фібринолізу легеневого експірату (рис. 2), показало дисбаланс у системі легеневого фібринолізу - тенденція до зменшення сумарної фібринолітичної активності за рахунок вірогідного пригнічення ферментативного фібринолізу. І, навпаки, збільшення активності клітинного фібринолізу (неферментативна активність) особливо в групі дітей із неонатальним сепсисом. У даній групі дітей також встановлені вірогідні зв'язки між показниками активності лізису колагену в легенях та показниками локального фібринолізу як ферментативного, так і неферментативного ($R=0,76$; p-level=0,01 та $R=0,63$; p-level=0,03 відповідно). І зв'язки між показниками колагенолітичної активності конденсату повітря що видихується за рахунок лізису низькодисперсних ($R=0,71$; p-level=0,04), високо-молекулярних ($R=0,73$; p-level=0,03) білків та спонтанним НСТ-тестом нейтрофілів крові. Отримані результати підтверджують припущення про регіонарну секвес-

трацію нейтрофілів у легенях, внаслідок чого в периферичній крові спостерігається зниження активних форм нейтрофілів, що ймовірно обумовило зниження метаболічного резерву нейтрофілів периферичної крові. Це узгоджується з уявленням про участь нейтрофілів у пусковому механізмі розвитку патологічного стану, які в активованому стані утворюють та вивільняють кисневі радикали, секреторні дегранулянти, що мають пряму пошкоджувальну дію на ендотеліальні клітини.

У новонароджених як I, так і II групи спостережень (рис. 2) встановлено вірогідне підвищення в легеневому експіраті активності лізису низькодисперсних білків, а також вмісту окисно модифікованих білків та рівнів метаболітів оксиду азоту (NO) (I група - 2,3±0,3; II група - 3,04±0,3; група контролю - 1,12±0,02 мкмоль/л).

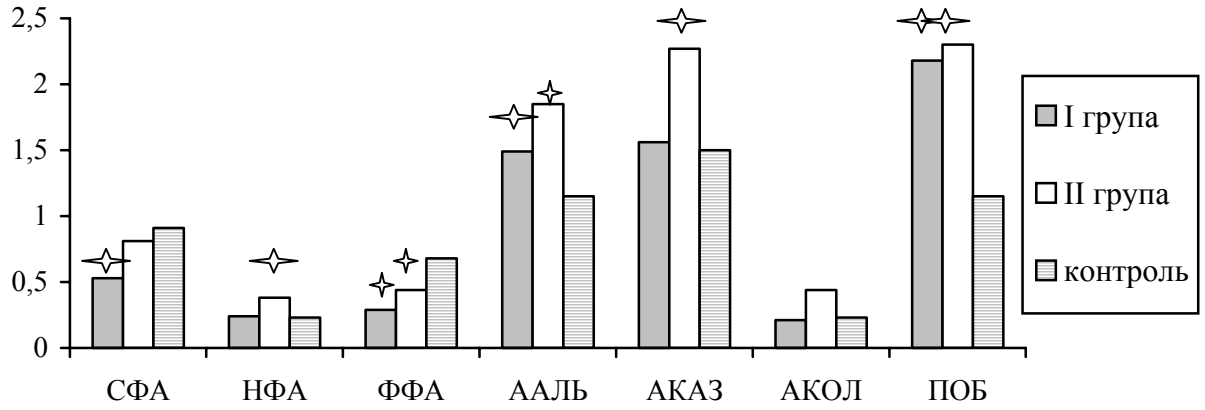

Рис. 2. Показники протеїназно-фібринолітичної активності легеневого експірату дітей груп порівняння

Примітка: - $p<0,05$ - вірогідність відмінностей досліджуваних показників порівняно з контролем. СФА - сумарна фібринолітична активність; НФА - неферментативна фібринолітична активність; ФФА - ферментативна фібринолітична активність (мкмоль азофібрину/1мл за 1 год); ААЛЬ - лізис азоальбуміну; АКАЗ - лізис азоказеіну; АКОЛ - лізис азоколу (Е440/мл/год); ПОБ - продукти перекисного окиснення білків (мМ/г білку).

Дані результати свідчать про залучення до патофізіологічного каскаду ендотеліальних фізіологічних механізмів. Проте, надмірне утворення метаболітів NO, не контрольована генерація активних форм кисню, перш за все O_2-, складає передумови для утворення пероксинітриту, з дією якого пов'язано ушкодження білків [3]. Нітрозилювання сульфгідрильних центрів у білках є найбільш характерною особливістю модифікуючої дії оксиду азоту та пероксинітриту. Модифікація амінокислотних залишків у білках призводить до глибоких змін білкової структури, що проявляється агрегацією та фрагментацією білків. Наслідком цих структурних ушкоджень є підвищення білків до протеолітичної деградації, що в подальшому призводить і до змін у системі фібринолізу [2]. Результати проведеного кореляційного аналізу серед новонароджених із неонатальним сепсисом встановили вірогідний позитивний зв'язок між вмістом у КВП метаболітів NO та показниками лізису високомолекулярних білків і колагену ($R=0,4$; p-level=0,03). Аналіз серед дітей із постасфіктичним синдромом встановив вірогідні зв'язки між активністю легеневого фібринолізу за рахунок неферментативного та вмістом продуктів пероксидного окиснення білків у легеневому експіраті (СФА: $R=(-)0,86$, p-level=0,01; НФА: $R=(-)0,86$, p-level=0,01). Наявність від'ємного кореляційного зв'язку між показниками можна розцінити як наслідок виснаження фібринолітичної системи, що підтверджується позитивною залежністю між показниками фібринолітичної активності та вмістом білка в легеневому експіраті (СФА: $R=0,75$, p-level=0,05; НФА: $R=0,77$, p-level=0,04).

Висновки

1. У новонароджених при критичних станах на фоні сепсису та постасфіктичного синдрому відмічаються порушення в системі легеневого гомеостазу, які розвиваються за подібною схемою патофізіологічного каскаду синдрому системної запальної відповіді.

2. В основі розвитку синдрому гострого ушкодження легень у постасфіктичному синдромі та при неонатальному сепсисі суттєву роль відіграють порушення протеолітично-фібринолітичної активності та розвиток окисної моди-

фікації білків на рівні альвеоло-бронхіолярного простору.

3. Розвиток легеневого дисметаболізму при гострому ушкодженні легень відбувається внаслідок ініціації метаболічного каскаду активованими нейтрофілами, а також не виключено за рахунок вентилятор-асоційованого ушкодження легень, особливо в групі новонароджених з постасфіктичним синдромом.

Перспективи подальших досліджень

Обгрунтування та впровадження заходів ранньої діагностики синдрому гострого ушкодження легень у новонароджених при критичних станах, а також розробка терапевтичних заходів з корекції виявлених порушень легеневого гомеостазу вважається актуальним та перспективним напрямком подальшої роботи.

Література. 1. Асфиксия новорожденных / Шабалов Н.П., Любименко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. - М.: МЕДпресс-информ, 2003. - 368 с. 2. *Карімов І.З.* Окисна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології // Лаб. діагност. - 2005. - Т.31, №1. - С.7-13. 3. *Рябов Г.А., Азизов Ю.М., Дорохов С.И. и соавт.* Окислительная модификация белков плазмы крови у больных в критических состояниях // Анестезиол. и реаниматол. - 2000. - №2. - С. 72-75. 4. *Суліма О.Г.* Асфіксія при народженні // Матер. наук.-практ. школи семінару "Сучасні принципи інтенсивної терапії та виходжування новонароджених". - Судак, 2005. - С. 10-18. 5. *Шуматова Т.А., Шуматов В.Б., Маркелова Е.В., Сухотеплая Л.Г.* Роль оксида азота и цитокинов в развитии синдрома острого повреждения легких // Вестн. интенсив. терапии. - 2001. - №1. - С. 15-19. 6. F*errerra P.J., Bunch T. et al.* Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants // J. Pediatrics. - 2000. - V. 136, N 4. - P. 466-472. 7. *Hotchkiss J.R., Simonson D.A., Marek D.J. et al.* Pulmonary microvascular fracture in patient with acute respiratory distress syndrome // Crit. Care Med. - 2002. - Vol. 30, N10. -P. 2368-2370. 8. *Padmam P., Shabbir M., Madhav B.* Chemokines in acute respiratory distress syndrome // Am. J. Phvsiol. Lung Cell Mol. Physiol. - 2005. - N.288. - P. 3-15. 9. *Piantadosi C.A., Schwartz D.A.* The Acute Respiratory Distress Syndrome // Annals of Internal Medicine. - 2004. - Vol. 141, N. 6. - P. 460-470. 10. Reutershan J., Basit A., Galkina E. V., Ley K. Sequential recruitment of neutrophils into lung and bronchoalveolar lavage fluid in LPS-induced acute lung injury // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.- 2005. - Vol. 289, №5. - P.807 - 815. 11. *Wright R.* M., *Ginger L. A., Kosila N. et al.* Mononuclear Phagocyte Xanthine Oxidoreductase Contributes to Cytokine-Induced Acute Lung Injury // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. - 2004. - Vol. 30. - P. 479-490.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ НА ФОНЕ ПОСТАСФИКТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И РЕАЛИЗАЦИИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ю.Б. Ященко, Л.В. Ященко

Резюме. У новорожденных при критических состояниях на фоне сепсиса и постасфиктического синдрома развивается дисметаболизм за счет нарушения гомеостаза, что инициируется активированными нейтрофилами крови, а при асфиксии, также не исключено, и вентилятор-асоционированным повреждением легких.

Ключевые слова: сепсис, асфиксия, острое повреждение легких, новорожденные.

NONSPECIFIC LUNG INJURY IN NEWBORNS WITH CRITICAL STATES AGAINST A THE BACKGROUND OF THE POSTASPHYCTIC SYNDROME AND REALIZATION OF PRENATAL INFECTION

Yu.B. Yashchenko, L.V. Yashchenko

Abstract. In newborns with critical states against a background of sepsis and postasphyctic syndrome lung dysmetabolism develops because of homeostasis disbalance that is initiat by activated blood neutrophiles, and also not excluded by ventilatory-associated lung injury in asphyxia.

Key words: sepsis, asphyxia, acute lung injury, newborns.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2006.- Vol.5, №1.-P.102-106.
Надійшла до редакції 13.03.2006