

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

Ю.Б. Яценко

Л.В. Яценко

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**Ключові слова:** новонароджені,
синдром гострого ушкодження
легень.**СИНДРОМ НЕСПЕЦИФІЧНОГО
ЗАПАЛЕННЯ ПРИ СЕПСИС-
ІНДУКОВАНОМУ УШКОДЖЕННІ ЛЕГЕНІВ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ****Резюме.** У статті описані ключові механізми гострого ушкодження легень у новонароджених на фоні сепсису. На підставі власних досліджень показана роль нейтрофільної активації в патогенезі розвитку неспецифічного легеневого запалення та порушення системного та легеневого гомеостазу.**Вступ**

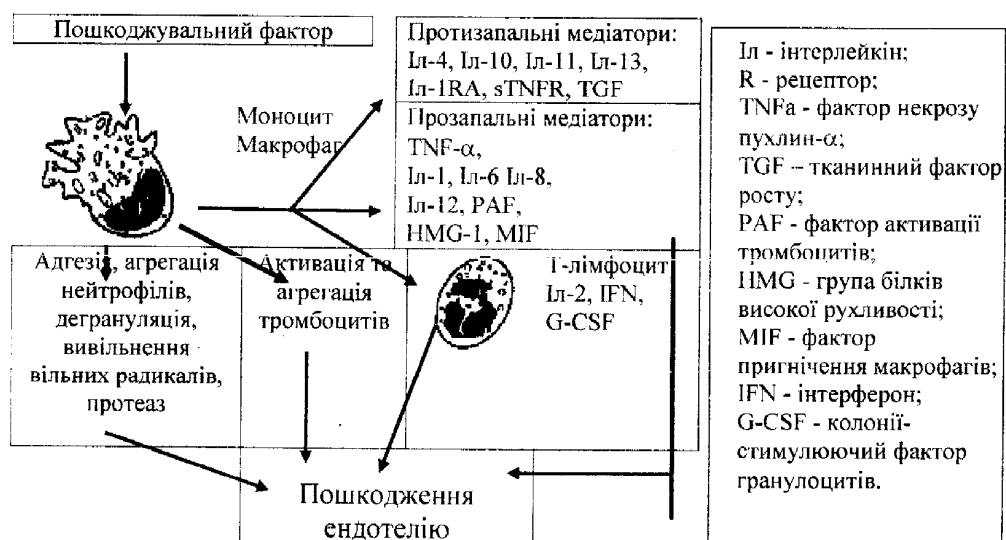
Неонатальний сепсис є однією з найбільш частих причин розвитку гострого ушкодження легень (ГУЛ) у новонароджених, що становить біля 40% випадків. До чинників, які відіграють найбільш значиму роль у розвитку ГУЛ відносяться: несприятливий фоновий стан дитини (імунний дисбаланс, супутня патологія, характер інфекційного збудника на тлі яких розвивається системна запальна реакція з розвитком поліорганної недостатності [16].

Провідними механізмами сепсис-індукованого ГУЛ є проникнення до організму новонародженого патогенних мікроорганізмів та модуляція продуктами їхньої життєдіяльності та/або розпаду транскрипційного ядерного фактору каппа В (NF- κ B), що призводить до підвищеного синтезу вільних радикалів, оксиду азота, протеаз, цитокіногенезу, секвестрації нейтрофілів в легенях та утворенню мікротромбів [4, 6].

Залучені патофізіологічні механізми призводять до ушкодження легеневої тканини, розвитку легеневої гіпертензії, підвищення проникливості легеневих судин, накопичення екстравазальної рі-

дини та ексудації білків із формуванням набряку легень. Провідну роль у даному патофізіологічному каскаді відіграє вторинне ушкодження сурфактанту з виникненням ателектазів. Ушкодження легень призводить до артеріальної гіпоксемії, в розвитку якої велике значення посідає вентиляційно-перфузійний дисбаланс та внутрішньо-легеневе шунтування крові. Гіпоксемія, збільшення фізіологічного "мертвого" простору, зниження легеневого комплаєнсу та підвищення опірності дихальних шляхів призводять до дихального напруження та дихальної недостатності [11, 15, 17, 18].

Клітинний компонент реакції імунної системи на інфекційний агент обумовлений активацією нейтрофілів, макрофагів, моноцитів і лімфоцитів та проявляється адгезією, хемотаксисом та хемокінезом цих клітин. Гуморальний компонент характеризується порушеннями в плазмі крові - активація комплементу, коагуляції та фібринолізу, кінінової системи, що проявляється вивільненням із різних клітин прозапальних та протизапальних медіаторів, які поряд із нейтралізацією чужорідного агенту мають властивості пошкоджувати власні тканини та ініціювати ГУЛ [4, 11] (рис. 1-2).

**Рис. 1.** Механізм розвитку запалення при сепсисі

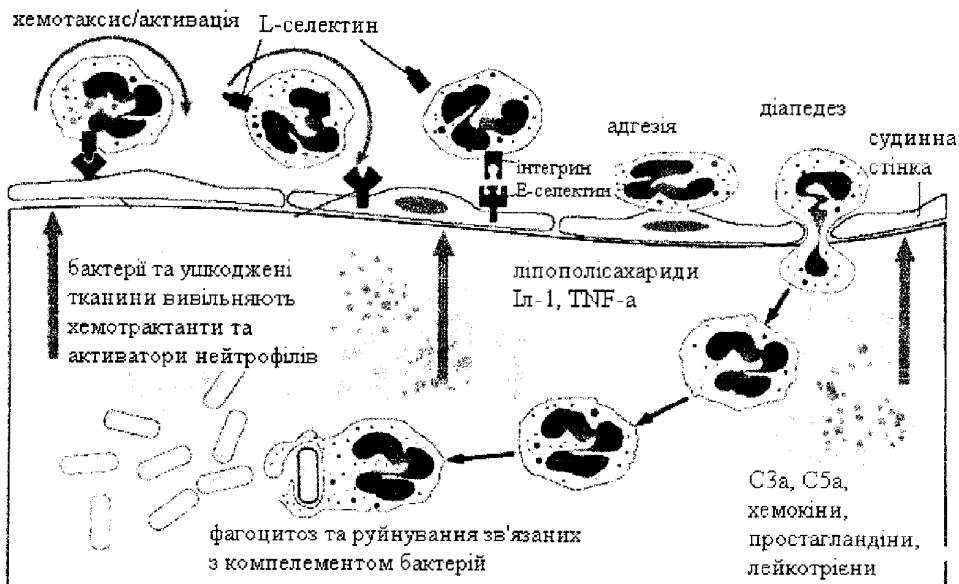
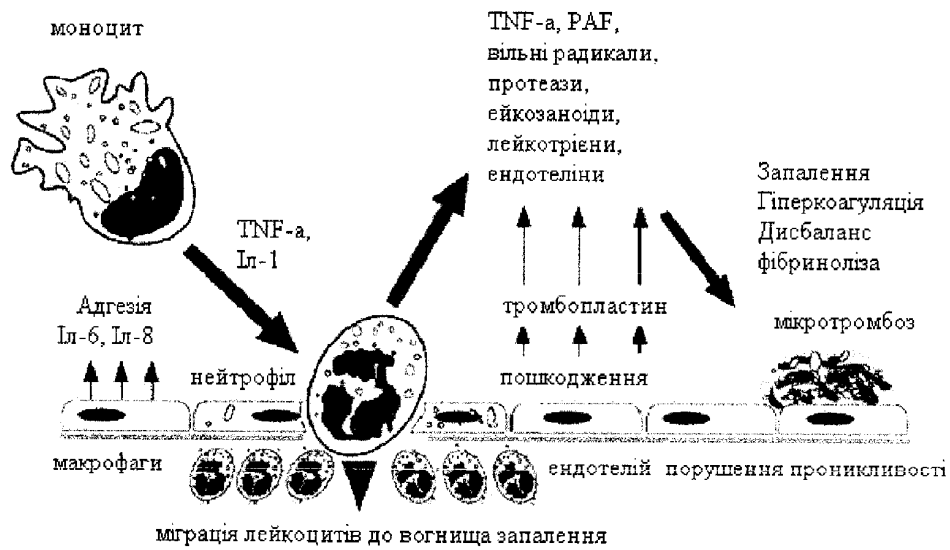


Рис. 2. Роль нейтрофілів в ушкодженні ендотелію при сепсисі (Киров М.Ю. и соавт.)

Нами досліджені у новонароджених на фоні сепсису показники фагоцитарної активності нейтрофілів крові та їхнього киснезалежного метаболізму за результатами цитохімічних реакцій спонтанного та стимульованого відновлення нітросинього тетразолію. Результати дослідження показали, що у новонароджених із неонатальним сепсисом підвищується фагоцитуюча активність нейтрофілів крові в 3 рази, збільшуються показники спонтанного відновлення нітросинього тетразолію в 2 рази та знижуються резервні можливості гранулоцитів крові [9]. Це свідчить про активацію ферментативної функції нейтрофілів *in vivo* під впливом бактеріального запального процесу, а зменшення метаболічного

резерву нейтрофілів вказує на виснаження метаболічного профілю нейтрофілів.

Зниження резервних можливостей гранулоцитів крові у новонароджених з неонатальним сепсисом може вказувати також на зменшення кількості активних форм нейтрофілів у периферичній крові за рахунок їхнього надмірного регіонарного споживання, в тому числі і в мікросудинному руслі легенів. Проведений нами аналіз протоколів патологоанатомічних досліджень померлих новонароджених, в яких клінічно відмічався розвиток крайнього ступеня синдрому гострого ушкодження легенів - гострого респіраторного дистрес-синдрому, свідчить, що при сепсис-індукованому легеневому ушкодженні відмічається

ся дифузне залучення альвеол з нейтрофільною та еритроцитарною інфільтрацією міжальвеолярних перегородок та утворення гіалінових мембран. Мікроскопічна картина гострого респіраторного дистрес-синдрому в новонароджених представлена на рис. 3.

Згідно сучасним уявленням, механізм ушкодження легенів при сепсисі обумовлений гетерогенними порушеннями на рівні аерогематичного бар'єру, лейкосеквестрацією в малому колі кровообігу, облітерацією та вазоконстрикцією легеневих судил, колабуванням альвеол, набряком та запаленням легеневої тканини [10, 14].

Велике значення при септичному стані надається активації коагуляційного каскаду та запуску ДВЗ-синдрому. Слід підкреслити, що до даного патологічного процесу легені активно залучаються за рахунок своєї недихальної функції - синтез цілої низки антикоагуляційних та прокоагуляційних чинників. Крім того, слід відмітити роль легенів при даному патологічному синдромі в секвестрації тромбоцитів, виснаженні запасів плазмених факторів згортання крові та накопиченні продуктів деградації фібрину [16].

Проведене нами біохімічне дослідження крові новонароджених з синдромом гострого ушкодження легенів при неонатальному сепсисі показує вірогідну тенденцію до збільшення серед цих дітей в плазмі крові антитромбіну III, а рівень фібринстабілізуючого фактору (XIII фактор), - навпаки, має тенденцію до зменшення [8]. Слід зазначити, що антитромбін III (АТ III) синтезується в печінці, нирках та судинною стінкою легенів. При патології нирок (за рахунок порушен-

ня фільтрації) та печінки (зниження білково-синтетичної її функції) його рівень знижується, як і при ДВЗ-синдромі за рахунок надмірного споживання [2]. Тому на підставі цих даних можна вважати, що надмірний вміст у крові АТ III у новонароджених із сепсисом пов'язаний зі стимуляцією його синтезу в легеневих капілярах. Зміни рівня фібринстабілізуючого фактору плазми крові, виходячи з цього, можна пов'язати з надмірним споживанням XIII фактору в каскаді моніторингу згортальної системи крові, яке відбувається на рівні мікросудил легенів.

Новим та перспективним методом діагностики запального процесу дихальної системи є дослідження легеневого експірату. З методологічної точки зору вивчення конденсату видихаємого повітря можна розцінити як практично єдиний доступний спосіб для всебічного дослідження мікросередовища та граничних мембран аерогематичного бар'єру [1, 2, 12].

Нами вивчена легенева протеїназно-антипротеїназна активність серед групи новонароджених хворих на сепсис за результатами активності протеолізу та фібринолізу легеневого експірату. Проведене дослідження показує дисбаланс у системі легеневого фібринолізу - тенденцію до зменшення сумарної фібринолітичної активності за рахунок пригнічення ферментативного фібринолізу та, навпаки, вірогідного збільшення активності клітинного фібринолізу (неферментативна активність) [7]. Проведений кореляційний аналіз методом Спірмана свідчить, що ці процеси пов'язані з підвищеною регіонарною протеїнасною активністю, а також із активацією нейтрофілів.

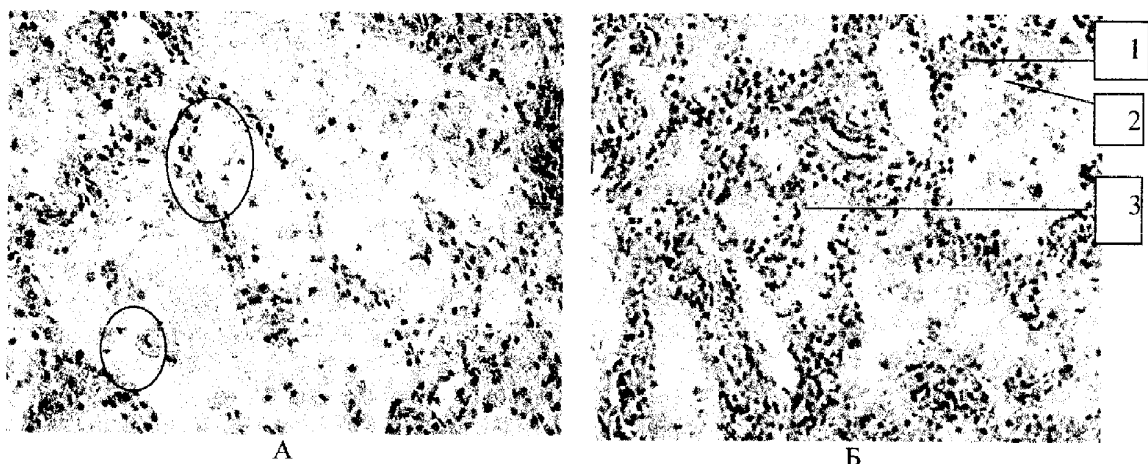


Рис. 3. Зріз легені товщиною 5 мкм. Забарвлення гематоксилін-еозином. Світлооптична мікроскопія мікроскопом "Біолам МБР-15" при різних збільшеннях.

- А - Вихід нейтрофілів у просвіт альвеол;
- Б - 1-Крововиливи в альвеолярні стінки;
- 2-Крововиливи в просвіт альвеол;
- 3-Гіалінові мембрани

Так, встановлені вірогідні зв'язки між показниками колагенолітичної активності легеневого експірату за рахунок лізису низькодисперсних, високомолекулярних білків та спонтанним НСТ-тестом нейтрофілів крові.

Отримані результати підтверджують уявлення про участь нейтрофілів у пусковому механізмі розвитку синдрому гострого ушкодження легень на фоні неонатального сепсису, які в активованому стані утворюють та вивільняють кисневі радикали, секреторні дегранулянти, що мають пряму пошкоджувальну дію на ендотеліальні клітини. Крім того, встановлені вірогідні зв'язки між показниками активності лізису колагену в легенях та показниками локального фібринолізу як ферментативного, так і неферментативного. На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що активація ферментативного фібринолізу в легенях виникає як захисна реакція внаслідок надмірної колагеназної активності, наслідком чого є розщеплення колагену базальних мембран епітеліальних клітин на фрагменти та порушення периферичного кровообігу на рівні мікроциркуляції. Підвищена тенденція до внутрішньосудинного згортання крові в мікросудинах легень сприяє споживанню фібринстабілізуючого фактору в легенях, де відбувається мікротромбоутворення.

Висновки

У новонароджених на фоні неонатального сепсису системна запальна реакція запускає нейтрофіл-ініційований локальний (легеневий) неспецифічний запальний процес, що призводить до розвитку респіраторного дистрес-синдрому за типом дорослого з тяжкою гіпоксемією, що ускладнює перебіг основного патологічного стану дитини.

Література. 1. Анаев Э.Х. Маркеры воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2002. - №2. - С.10-12. 2. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. - Киев: Здоровья. - 1988. - 200 с. 3. Гельцер Б.И., Крищенко Л.Е., Незорова В.А., Лукьянов П.А. Респираторное влаговыведение и значение его исследования в пульмонологии // Тер. архив. - 2000. - Т. 72, №3. - С.46-50. 4. Гринли М.А. Патофизиология легких // М., СПб: БИНОМ - Невский диалект. - 2001. - С.19-43. 5. Куклин В.Н., Киров М.Ю., Совершаев М.А. и соавт. Эндотелин-1: физиологическое значение и роль в остром повреждении легких. - В кн.: Тезисы докладов 2-го съезда ассоциации анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада РФ. - Архангельск, 25-27 июня 2003. - С. 150-152. 6. Шуматов В.Б., Шуматова Т.А., Маржолова Е.В. Биорегуляторные молекулы и цитокиновый профиль у больных с респираторным дистресс-син-

дромом взрослых // Вестн. интенсивн. терапии. - 2002. - №1. - С. 9-11. 7. Яценко Ю.Б., Яценко Л.В. Неспецифичне ураження легень у новонароджених при критичних станах на фоні постасфіктичного синдрому та реалізації внутрішньоутробного інфікування // Клінічна та експериментальна патологія. - 2006. - Т.V. №1. - С.103-107. 8. Яценко Ю.Б. Біомаркери синдрому гострого пошкодження легень у новонароджених при сепсисі // Бук. мед. вісник. - 2006. - Т. 10. №2. - С.86-90. 9. Яценко Ю.Б. Синдром гострого пошкодження легень у новонароджених (патогенез, діагностика, прогнозування перебігу: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.10 / Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. - Київ, 2007. - 35 с. 10. Bernard, G.R., Artigas A., Brigham K.L., et al. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1994. - 149. - P.818-824. 11. Fan J, Ye RD, Malik AB. Transcriptional mechanisms of acute lung injury // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. - 2001. - 281. - P.1037-1050. 12. Hunt H., Barnes P. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions // Eur. Respir. J. - 2005. - 26. - P.523-548. 13. Jacobs R., Kaliner M., Shelhamer J.H., Parrillo J.E. Blood histamine concentrations are not elevated in humans with septic shock // Crit. Care Med. - 1989. - 17. - P.30-35. 14. Liu Z., Yu Y., Jiang Y., Li J. Growth hormone increases circulating neutrophil activation and provokes lung microvascular injury in septic peritonitis rats // J. Surg. Res. - 2002. - 105. - P.195-199. 15. Lang J.D., McArdle P.J., O'Reilly P.J., Matalon S. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury // Chest 2002. - 122. - P.314-320. 16. Martin G.S., Bernard G.R. International Sepsis Forum. Airway and lung in sepsis // Intensive Care Med. - 2001. - 27. - P.63-79. 17. Opal S.M., Gluck T. Endotoxin as a drug target // Crit. Care Med. - 2003. - 31. - P.57-64. 18. Ware B.L., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome // N. Engl. J. Med. - 2000. - 342. - P.1334-1349.

СИНДРОМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СЕПСИС-ИНДУЦИРОВАННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Ю.Б. Яценко, Л.В. Яценко

Резюме. В статье описаны ключевые механизмы острого повреждения легких у новорожденных на фоне сепсиса. На основании собственных исследований показана роль нейтрофильной активации в патогенезе развития неспецифического легочного воспаления и нарушения системного и легочного гомеостаза.

Ключевые слова: новорожденные, синдром острого повреждения легких.

SYNDROME OF NON-SPECIFIC INFLAMMATION IN NEWBORNS WITH THE SEPSIS-INDUCED LUNG INJURY

Yu.B. Yashchenko, L.V. Yashchenko

Abstract. Key mechanisms of the acute lung injury in newborns with sepsis are described. On the bases of own investigations the role of the neutrophils activation in the pathogenesis of the development of the non-specific lung inflammation and damage of the system and lung homeostasis are shown.

Key words: newborns, acute lung injury syndrome.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2007. - Vol.6, №3.-P.118-121.

Надійшла до редакції 16.08.2007

Рецензент - проф. Ю.Д. Годованець