

УДК 616.2-008.64-053.31-07

О.Г.Буряк

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

МОНООКСИД НІТРОГЕНУ – ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ У ДІАГНОСТИЦІ ДИХАЛЬНО- ГО ДИСТРЕСУ ЛЕГЕНЕВОГО ҐЕНЕЗУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ НА ТЛІ ДОТАЦІЇ ВИСОКИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ КИСНЮ

Ключові слова: новонароджені, дихальна недостатність, монооксид нітрогену, діагностична цінність, конденсат повітря, що видихається.

Резюме. Оцінено предикторну інформативність показників нітрозитивного дисбалансу у верифікації дихальної недостатності паренхіматозного ґенезу серед 84 новонароджених із тяжкими дихальними розладами. Встановлено досить високу діагностичну та прогностичну цінність визначення показників метаболітів монооксиду нітрогену в легневих експіратах для неінвазивного підтвердження ушкодження легеневої паренхіми при дихальній недостатності у новонароджених при критичних станах.

Вступ

Монооксид нітрогену (NO) є одним із найбільш вивчених вільних радикалів, що утворюються в організмі. За останні десятиріччя накопичений великий експериментальний матеріал, який свідчить про важливі медіаторні та захисні функції NO. Медіаторна функція NO пов'язана з його стимулюючим впливом на розчинну гуанілатциклазу, а захисна – з окисною модифікацією чужорідних елементів у вогнищі запалення [2, 8, 9].

Різноманітні клітинні ефекти NO (розслаблення клітин гладенької мускулатури і ін.) запускаються при зв'язуванні NO з гемовмісним ферментом гуанілатциклазою. Встановлено, що NO швидко реагує із гемоглобіном еритроцитів, утворюючи метгемоглобін і аніон NO_2^- (нітрити) і NO_3^- (нітрати). Також, за умов окислятивного стресу є другий шлях метаболізму NO, який пояснює цитотоксичність NO, – взаємодія з супероксидним аніоном (O_2^-) з утворенням пероксинітриту, яка призводить до утворення гідроксирадикала [7]. Пероксинітрит – сильнодіючий оксидант, який здатний ушкоджувати альвеолярний епітелій та легневий сурфактант. Він викликає руйнування білків і ліпідів мембран, ушкоджує ендотелій, підвищує агрегацію тромбоцитів, залучається до процесів ендотоксемії [4]. Отже, NO є однією з ключових ланок у патофізіології вільнорадикального окиснення та розвитку дихального дистресу. Визначення NO в КПВ може слугувати додатковим критерієм оцінки активності запального процесу безпосередньо в дихальних шляхах.

Мета дослідження

Оцінити діагностичну та прогностичну цін-

ність визначення метаболітів монооксиду нітрогену в легневих експіратах у діагностиці дихальної недостатності паренхіматозного походження в новонароджених при критичних станах на тлі дотації високих концентрацій кисню.

Матеріал і методи

З метою визначення динаміки синтезу метаболітів монооксиду нітрогену в новонароджених із дихальними розладами було створено дві групи спостереження. До I групи увійшли 34 новонароджених із тяжкою дихальною недостатністю без рентгенологічного підтвердження паренхіматозного ушкодження. II групу (50 дітей) склали новонароджені, які знаходились у вкрай тяжкому стані внаслідок резистентної до кисню гіпоксемії та мали рентгенологічно підтверджене паренхіматозне ушкодження.

Стан нітрозитивного дисбалансу вивчали в конденсаті повітря, що видихається (КПВ), оскільки дана методика неінвазивна, а також її з легкістю можна проводити дітям, які тяжко хворі та знаходяться на штучній вентиляції легень [5]. Легневі експірати збирали з системи дихального контуру апарата штучної вентиляції легень (на видиху).

Вміст метаболітів монооксиду нітрогену в легневих експіратах визначали методом фотометрії, використовуючи реактив Грейса, який дає малинове забарвлення за наявності метаболітів NO в рідині [3].

Отримані результати дослідження аналізувалися методами біостатистики та клінічної епідеміології [6]. Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилася на персональному комп'ютері з використанням статистичної програми Statistica v5.5.

Обговорення результатів дослідження

За нашими дослідженнями, рівень метаболітів монооксиду нітрогену в новонароджених II групи був достовірно вищим, ніж у дітей I групи ($2,24 \pm 0,17$ проти $1,51 \pm 0,09$ мкмоль/л, $p < 0,001$), що може бути обумовлено компенсаторною реакцією ендотеліальної легеневої системи, яка направлена на відновлення кровотоку за умов «кризи легеневої мікроциркуляції» при паренхіматозному ушкодженні респіраторної системи. Проте, надмірне утворення монооксиду нітрогену є фактором ризику паренхіматозного ушкодження легень внаслідок здатності NO ініціювати процеси оксидативного стресу.

Зважаючи на те, що в новонароджених із дихальним дистресом легеневого генезу спостерігається надмірний синтез метаболітів NO в КПВ та беручи до уваги, що за результатами попередніх досліджень визначено, що одним із провідних чинників надмірного синтезу метаболітів монооксиду нітрогену в новонароджених із паренхіматозною дихальною недостатністю (ДН) є дотація кисню більше 40% при проведенні інтенсивної терапії [1], нами було вирішено дослідити діагностичну цінність показників метаболітів монооксиду нітрогену в новонароджених із дихальними розладами в КПВ більше ніж 2 мкмоль/л, як діагностичного маркера ушкодження легень при тяжкій дихальній недостатності, спираючись додатково на величину дотацію дитини киснем (показник насичення киснем суміші, яка вдихається дитиною – FiO_2).

За даними наших досліджень чутливість діагностичного тесту визначення метаболітів монооксиду нітрогену в легневих експіратах (рівень метаболітів монооксиду нітрогену в КПВ > 2 мкмоль/л) за умов проведення респіраторної підтримки з FiO_2 понад 0,4 у діагностиці паренхіматозної ДН в новонароджених складає 59,5%, а специфічність – 76,1%. Низьку чутливість даного діагностичного тесту можна пояснити тим, що надмірна генерація метаболітів NO є додатковим джерелом активних форм кисню за умов процесів перетворення NO на пероксинітрил, що в подальшому активізує процеси пероксидації.

При збільшенні в КПВ рівня метаболітів монооксиду нітрогену в легневих експіратах вище даної діагностичної межі (2 мкмоль/л) за умов дотації киснем дитини понад 40% у вдихуваній суміші відносний ризик наявності запального процесу в легенях, за даними нашого дослідження, становить 2,05, а показник відношення шансів – 4,7. Отримані результати щодо діагностичної значимості даного діагностичного тесту (рівень метаболітів NO в КПВ > 2 мкмоль/л

за умов проведення респіраторної підтримки з FiO_2 понад 0,4) у діагностиці паренхіматозної дихальної недостатності можна вважати вірогідними, що підтверджується довірчими інтервалами показників відносного ризику та відношення шансів – 95%ДІ: 1,32-3,18 та 95%ДІ: 1,83-12,04 відповідно. Прогностична цінність позитивного результату тесту (рівень метаболітів монооксиду нітрогену в КПВ > 2 мкмоль/л за умов проведення респіраторної підтримки з FiO_2 понад 0,4) становить 71%, а прогностична цінність негативного результату цього ж тесту – 34%.

За умов проведення даного тесту відношення ймовірності отримання справжньопозитивного результату до ймовірності отримання хибнопозитивного результату тесту становить 2,5. У разі проведення запропонованого тесту відношення ймовірності отримання справжньонегативного результату до вірогідності отримання хибнонегативного результату становить 0,5. Відношення правдоподібності позитивного результату тесту дослідження, рівень метаболітів монооксиду нітрогену в легневих експіратах за умов проведення респіраторної підтримки з FiO_2 понад 0,4 для діагностики паренхіматозної ДН становить, за нашими даними, 2,5% (95%ДІ: 1,37-4,53), а відношення правдоподібності негативного результату тесту – 0,5% (95%ДІ: 0,35-0,79).

Атрибутивний ризик дихальної недостатності легеневого походження у новонароджених за умов збільшення рівня метаболітів монооксиду нітрогену в КПВ > 2 мкмоль/л при умові дотації кисню дитині понад 40% у вдихуваній суміші становить 52,1% (95%ДІ: 33,7-70,4). Аналізуючи показник атрибутивного ризику можна стверджувати, що серед новонароджених дітей з тяжкою ДН за умов підвищення в легневному експіраті монооксиду нітрогену в КПВ > 2 мкмоль/л та за умови дотації кисню дитині понад 40% у вдихуваній суміші, у кожного третього дихальна недостатність зумовлена ураженням легеневої тканини (95%ДІ: 1,76-5,99). $\chi^2=11,02$ ($p < 0,005$), що вказує на те, що між досліджуваними ознаками існує достовірний зв'язок.

Таким чином, отримані результати свідчать, що за умови надмірної дотації кисню при проведенні інтенсивної терапії підвищується синтез метаболітів монооксиду нітрогену в легневих експіратах, що можна застосовувати для проведення неінвазивної діагностики ушкодження легеневої паренхіми у новонароджених з дихальними розладами при критичних станах.

Висновки

Збільшення рівня метаболітів монооксиду нітрогену у новонароджених з дихальними роз-

ладами в КПВ більше 2 мкмоль/л за умов дотації кисню дитині понад 40% у вдихуваній суміші можна розглядати як діагностичний маркер ушкодження паренхіми легень.

Визначення динаміки рівня метаболітів монооксида нітрогену варто застосовувати для проведення неінвазивного моніторингу та прогнозування клінічного перебігу дихальних розладів у новонароджених при критичних станах.

Включення до комплексу заходів з діагностики паренхіматозної дихальної недостатності визначення рівнів метаболітів монооксида нітрогену в легеневиких експіратах дозволить діагностувати дихальний дистрес легеневого генезу в новонароджених на ранніх стадіях його розвитку.

Перспективи подальших досліджень

Доцільним є пошук інших маркерів паренхіматозного ушкодження в принципово новому біологічному матеріалі, а саме конденсаті повітря, що видихається з метою ранньої та неінвазивної діагностики дихальної недостатності легеневого походження у новонароджених при критичних станах.

Література

1. Буряк О. Г. Вплив негативних чинників на розвиток дихальної недостатності легеневого генезу на тлі нітрозитивного стреса у новонароджених при критичних станах / О. Г. Буряк // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. X, № 2 (36), ч. 1. – С. 6-8.
2. Метаболиты оксида азота и их значение в патогенезе бронхиальной астмы / О. В. Козина, Л. М. Огородова, В. В. Андрушкевич [и др.] // Клин. лаб. диагн. – 2008. – № 6. – С. 34-37.
3. Основы аналитической токсикологии / [Р. Дж. Фланаган, Р. А. Брейтуэйт, С. Браун и др.]. – ВОЗ, Женева, 1997. – 7 с.
4. Роль активных форм кислорода в функциональной активности МАР-киназного каскада, глобальных факторов транскрипции и развитии апоптоза (обзор литературы и собственных исследований) / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, Е. Л. Левицкий [и др.] // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 203-217.
5. Смирнов А. С. Применение метода множественной линейной регрессии для оценки повреждения легких, вызванного искусственной вентиляцией, по маркерам в конденсате выдыхаемого воздуха / А. С. Смирнов, А. Д. Таганович // БМЖ. – 2006. – № 2 (16).
6. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.; пер. с англ. под ред. С. Е. Бащинского, С. Ю. Варшавского. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 350 с.
7. Характер взаимосвязи оксида азота с ангиотензинпревращающим ферментом и малоновым диальдегидом у больных с атерогенным стенозом внутренней сонной артерии / П. П. Голиков, В. Л. Лешенев, В. В. Ахметов [и др.] // Клин. мед. – 2004. – № 7. – С. 15-20.
8. Яценко Ю. Б. Окисний стрес та порушення регіонарного (легеневого) гомеостазу у новонароджених при критичних станах / Ю. Б. Яценко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 4. – С. 31-33.
9. Chronic Ethanol Ingestion Increases Nitric Oxide Production in the Lung / John A. Polikandriotis, Heidi L. Ripnow, Lou Ann Brown [et al.] // Alcohol. – 2007. – Vol. 41(5). – P. 309-316.

ОКСИД АЗОТА – ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ В ДИАГНОСТИКЕ ДЫХАТЕЛЬНОГО ДИСТРЕССА ЛЕГОЧНОГО ГЕНЕЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ НА ФОНЕ ДОТАЦИИ ВЫСОКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ КИСЛОРОДА

А.Г.Буряк

Резюме. Оценено предикторную информативность показателей нитрозитивного дисбаланса в верификации дыхательной недостаточности паренхиматозного генеза среди 84 новорожденных с тяжелыми дыхательными расстройствами. Установлена достаточно высокая диагностическая и прогностическая ценность определения показателей метаболитов оксида азота в легочных экспиратах для неинвазивного подтверждения повреждения легочной паренхимы при дыхательной недостаточности у новорожденных при критических состояниях.

Ключевые слова: новорожденные, дыхательная недостаточность, оксид азота, диагностическая ценность, конденсат выдыхаемого воздуха.

NITROGEN MONOXIDE – DIAGNOSTICS AND PROGNOSTIC VALUE IN THE DIAGNOSTICS OF RESPIRATORY DISTRESS OF A PULMONARY GENESIS IN NEWBORNS ON THE BASES OF HIGH OXYGEN CONCENTRATIONS DOTATION

О.Г.Буряк

Abstract. Predictor informativity of nitrogen dysbalance indices in the verification of respiratory failure of a parenchymatous genesis among 84 newborns with severe respiratory disorders is evaluated. Rather high diagnostic and prognostic value to estimate nitrogen monoxide metabolite indices in pulmonary expirates for non-invasive confirmation of pulmonary parenchyma lesion in case of respiratory failure in newborns under critical conditions has been found.

Key words: newborns, respiratory failure, nitrogen monoxide, diagnostic value, expiratory air condensate.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and expir. pathol. - 2011.- Vol.10, №4 (38).-P.21-23

Надійшла до редакції 13.10.2011

Рецензент - проф. Ю.Д. Годованець

© А.П.Боюк, С.П.Польова, 2011