

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

Ю.Б. Яценко
Л.В. Яценко

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ПОРУШЕННЯ СИСТЕМНОГО ТА ЛЕГЕНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ У ДЕБЮТІ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО УШКОДЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ

Ключові слова: новонароджені,
синдром гострого ушкодження
легень, критерії діагностики,
конденсат видихуваного повітря.

Резюме. В роботі досліджені показники активності протеолізу, фібринолізу, рівней метаболітів оксиду азоту, інтерлейкінів-6 та 8 в конденсаті видихуваного повітря в новонароджених з метою виявлення їх значимості при діагностиці гострого ушкодження легень. Вивчена діагностична значимість даних показників у діагностиці синдрому гострого ушкодження легень в новонароджених за показниками чутливості та специфічності діагностичних тестів.

Вступ

Синдром гострого ураження легень (ГУЛ) - це симптомокомплекс неспецифічного ураження легень, який може реалізуватися в синдром гострого респіраторного дистрес-синдрому дорослого. Розвиток ГУЛ у новонароджених відбувається на фоні багатьох патологічних станів пов'язаних із дією перинатальних та постнатальних чинників (пологова травма, асфіксія, синдром аспірації, сепсис, гемолітична хвороба новонародженого та ін.), які ініціюють синдром системної запальної відповіді [1, 4, 5]. Патолофізіологічною основою синдрому є порушення легеневої мікросудинної циркуляції внаслідок зрушення рівноваги протеїназно-антипротеїназної системи, яка забезпечує легеневий гомеостаз [2, 3]. Проте багато механізмів даного патологічного стану не мають чіткої клініко-діагностичної інтерпретації.

Мета дослідження

Вивчити зміни гомеостатичних показників у новонароджених при критичних станах та дослідити їх діагностичну значимість у прогнозуванні розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому за типом дорослого.

Матеріал і методи

Проводили дослідження легневих експіратів та крові в новонароджених, які знаходилися на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії ОДКЛ №1 м. Чернівці з дихальною недостатністю тяжкого ступеня на фоні різних патологічних станів. Основну групу склали 70 дітей з гострим ушкодженням легень, в яких визначалася суттєва киснева резистентність, що вимагала протезування дихальних функцій апаратом штучної вентиляції. Клініко-епідеміологічне порівняння клінічних та гомеостатичних показників у новонароджених із

синдромом неспецифічного ураження легень проводили з показниками групи новонароджених (25 дітей), у яких клінічно спостерігали тяжкий синдром дихальних розладів на фоні різної патології (гострого бронхіту, пневмонії, бронхіоліту та ін.), але серед яких синдром гострого ушкодження легень відсутній. До контрольної групи ввійшли 15 практично здорових новонароджених, які перебували на реабілітаційному лікуванні (стан після постгіпоксичного ураження ЦНС). Легеневі експірати (конденсат видихуваного повітря - КВП) збирали з системи дихального контуру апарату штучної вентиляції легень (на видосі). В контрольній групі легеневі експірати збирали за Сидоренко Г.І. та співавт. (1980) з використанням модифікованого приладу.

Стан протеїназної активності вивчали за показниками необмеженого протеолізу та оцінювали за лізисом азоальбуміну (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїну (лізис високомолекулярних білків) та азоколу (лізис колагену). Дослідження системи фібринолізу проводили на підставі оцінки загальної фібринолітичної активності, що включає плазмінову та активаторну активності (сумарна фібринолітична активність - СФА) та клітинного фібринолізу (неферментативний фібриноліз - НФА). Різниця між цими показниками оцінювалася як ферментативний фібриноліз (ФФА) (Кухарчук О.Л., 1996). Сумарний вміст метаболітів оксиду азоту (NO) - нітрит-аніона (NO₂) та нітрат-аніона (NO₃) визначали методом фотометрії за реакцією Грейса. Біохімічне дослідження крові включало визначення фібриногену, активності антитромбіну III (АТ III), фібринстабілізуючого фактора (ф-ор XIII). Дослідження нейтрофільних показників - фагоцитарне число та фагоцитарна активність нейтрофільних лейкоцитів крові проведено за методикою

© Ю.Б. Яценко, Л.В. Яценко, 2006

Чернушенко Е.Ф. та Когосової Л.С. Активність нейтрофільних гранулоцитів крові (активність киснезалежного метаболізму) - за даними НСТ-тесту, спонтанного та стимульованого (Park B. et al., (1968) у модифікації Климова В.В. та співавт., (1988). Дослідження концентрацій у плазмі крові інтерлейкінів (Іл) проводили методом імуноферментного аналізу, використовуючи набори реагентів "ProCon II-6" для визначення інтерлейкіну-6 та "Іл-8-ІФА-БЕСТ" для визначення інтерлейкіну-8. При дослідженні інтенсивності окисної модифікації білків застосований спектрофотометричний аналіз карбонільних груп при довжині хвилі 370 нм, які утворюються при взаємодії активних форм кисню із залишками амінокислот при використанні 2,4-динітрофенілгідазину (Дубініна Є.Є. і співавт., 1995).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою комп'ютерної програми Statistica v5.5A. Діагностична цінність тестів визначалася методами клінічної епідеміології за R.C. Greenberg, 1995.

Обговорення результатів дослідження

Вивчення динамічних клінічних характеристик у новонароджених із тяжкою дихальною недостатністю показало, що при критичних станах незалежно від основної нозології суттєвих специфічних ознак у клінічній картині серед новонароджених виявлено не було. Тяжкість стану дітей обумовлена синдромом респіраторної недостатності, порушенням периферичної гемодинаміки, неврологічними розладами та геморагічними проявами. Але для новонароджених основної групи клінічно характерна більш виражена киснева резистентність при якій застосування гіпероксидної проби з 50% кисневою сумішю не призводило до достатнього насичення гемоглобіну киснем. Проведення рентгенологічного обстеження серед даної групи дітей, яке констатувало ознаки білатерального інтерстиціального та альвеолярного набряку легень, підтверджувало розвиток у новонароджених гострого ушкодження легень.

Відомо, що основою синдрому ушкодження легень є неспецифічна запальна реакція на рівні мікросудин легень із порушенням легеневого гомеостазу, яка ініціюється активацією нейтрофільних гранулоцитів крові. Дослідження активності нейтрофілів крові за показниками фагоцитарної активності та фагоцитарного числа нейтрофілів крові, а також їх оксидазної мікробіцидності за даними спонтанного та стимульованого НСТ-тестів показала, що при розвитку синдрому гострого ушкодження легень активація нейтрофілів крові відбувається неспецифічно та незалеж-

но від основного патологічного фону. Встановлена вірогідна різниця між групою контролю та новонародженими з синдромом ГУЛ в показниках фагоцитарного числа ($3,7 \pm 0,2$ і $11,2 \pm 2,2$ ум. од. відповідно; $p < 0,05$) та спонтанним НСТ-тестом нейтрофільних гранулоцитів крові ($16,29 \pm 0,7\%$ і $35,4 \pm 5,95\%$ відповідно; $p < 0,05$), а також тенденція до збільшення фагоцитарної активності нейтрофілів крові (відповідно $70,9 \pm 1,4\%$ і $84,2 \pm 4,8\%$; $p > 0,05$) та стимульованим НСТ-тестом ($40,3 \pm 1,9\%$ проти $45,6 \pm 6,04\%$; $p > 0,05$).

Кореляційним аналізом доведено, що порушення системного гомеостазу в новонароджених із ГУЛ нейтрофіл-ініційовані. Показники кореляційних навантажень за Спірманом між спонтанним НСТ-тестом і досліджуваними показниками гомеостазу становили відповідно: активація цитокиногенезу (інтерлейкін-8 - $r = 0,82$; $p = 0,025$ й інтерлейкін-6 - $r = 0,75$; $p = 0,0036$), необмеженого протеолізу (лізис низькодисперсних білків - $r = 0,79$; $p = 0,03$ та лізис високомолекулярних білків - $r = 0,87$; $p = 0,03$), підвищення рівнів метаболітів оксиду азоту - $r = 0,70$; $p = 0,03$. Виявлений дисбаланс у показниках згортальної системи крові: підвищення активності АТ III (%) - $77,7 \pm 7,25$ проти 58 ± 6 в групі контролю, зниження XIII фактору (%) - $76,1 \pm 7,5$ проти 100% можливі внаслідок їх споживання в каскадах мікротромбоутворення на рівні капілярів.

Порівнюючи показники регіонарного (легеневого) гомеостазу в новонароджених основної групи з даними показниками дітей групи контролю можна дійти висновку, що при критичних станах з розвитком гострого ураження легень у дітей відбувається активація протеїназно-фібринолітичної системи та цитокиногенезу, підвищення показників пероксидного окиснення білків та надмірна продукція метаболітів NO.

На підставі отриманих результатів (табл.1) можна стверджувати, що гомеостатичні порушення в легенях можуть бути не тільки первинними за відношенням до системних, але й ініціювати зміни системного гомеостазу, бути джерелом надходження до системного кровоплину медіаторів запалення, продуктів протеолітичного ендотоксикозу, модифікованих білків та активних форм кисню. Дане припущення підтверджується при порівнянні рівнів інтерлейкінів у легеневоїх експіратах та системному кровотоці новонароджених основної групи на 3-у добу розвитку критичної гіпоксемії в яких гостра дихальна недостатність була на фоні постасфіктичного синдрому (Іл-6 плазми крові - $82,0 \pm 7,3$ нг/мл, легеневої експірату - $130,6 \pm 22,4$ нг/мл; Іл-8 плазми крові - $201,0 \pm 16,8$ пг/мл, КВП - $234,6 \pm 32,1$ пг/мл) та неонатального сепсису (Іл-6 плазми крові -

Таблиця 1

Характеристика легеневого експірату дітей груп порівняння

Показники	Контрольна група	Основна група	P; НВ- немає відмінностей
Лізис азоальбуміну, E ₄₄₀ /мл/год	1,15±0,06	1,94±0,21	P<0,05
Лізис азоказеїну, E ₄₄₀ /мл/год	1,5±0,06	2,45±0,13	P<0,05
Лізис азоколу, E ₄₄₀ /мл/год	0,23±0,01	0,46±0,11	P<0,05
СФА E ₄₄₀ /мл/год	0,91±0,05	0,70±0,06	Нв
НФА E ₄₄₀ /мл/год	0,23±0,02	0,35±0,03	P<0,05
ФФА E ₄₄₀ /мл/год	0,68±0,04	0,51±0,02	Нв
Метаболіти NO (мкмоль/л)	1,12±0,2	2,3±0,3	P<0,05
Перекисне окиснення білків, ммоль/г білку	1,15±0,08	2,52±0,45	Нв

120,3±7,6 нг/мл, КВП 110,4±30,4 нг/мл, Іл-8 плазми крові 210,0±20,2 пг/мл, КВП 297,6±37,5 пг/мл).

Проведений кореляційний аналіз показав, що показники порушення легеневого гомеостазу мають тісний взаємозв'язок, а це вказує на те, що система каскадних реакцій легеневого ушкодження поліфакторна.

Враховуючи отримані дані (табл.2) про порушення системного та регіонарного гомеостазу в новонароджених при критичних станах в розвитку синдрому ГУЛ, методом регресійного аналізу створена модель ендотеліальної дисфункції (ЕД) на підставі показників системного (формула 1) та легеневого (формула 2) метаболічного дисбалансу. Показником ендотеліального порушення було

Таблиця 2

Кореляційна матриця порушень легеневого гомеостазу в новонароджених при розвитку легеневого ушкодження

Показник	Лізис азоальбуміну	Лізис азоказеїну	Лізис азоколу	Перекисне окиснення білків
Сумарна фібринолітична активність	0,486 r=,009	0,512 r=,005	0,596 r=,001	-,503 r=,028
Неферментативна фібринолітична активність	0,470 r=,012	0,478 r=,010	0,642 r=,000	-,439 r=,060
Ферментативна фібринолітична активність	0,469 r=,012	0,507 r=,006	0,554 r=,002	-,530 r=,020

обрано рівень метаболітів оксиду азоту в даних біосередовищах.

Враховуючи, що маркером ендотеліальної дисфункції в нашому випадку був обраний рівень метаболітів оксиду азоту, регресійні формули включили значення показників активності нейтрофілів із від'ємним знаком. Від'ємність регресійного коефіцієнта фагоцитарного числа нейтрофілів крові порівняно з метаболітами оксиду азоту в легеновому експіраті підтверджує сучасні уявлення (Гоженко А.І., 2005) про здатність NO утримувати

та накопичувати в вогнищі запалення активні нейтрофіли та сприяти при цьому зменшенню активної фракції нейтрофілів в периферичній крові.

Таким чином, проведене дослідження показало, що в новонароджених при критичних станах в дебюті розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (табл.3) відбуваються порушення ендотеліальної фізіології на рівні мікроциркуляції, що проявляється в дисбалансі гомеостатичних показників. Методом клінічної епідеміології доведено, що встановлені особливості гомеостатичних

Таблиця 3

Діагностична значимість рівнів в КВП показників легеневого гомеостазу щодо розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому

Діагностичний тест	Чутливість тесту (%)	Специфічність тесту (%)
Рівень метаболітів оксиду азота (діагностична межа 2 мкМ/л)	80	83,3
Перекисне окиснення білків (діагностична межа – 2 мМ/г білка)	80	85,7
Колагенолітична активність (діагностична межа лізису азоколу 0,46 мкМ/мл год)	50	85,7
Сумарна фібрінолітична активність (діагностична межа 0,7 мкМ азофібрину/мл год.)	60	61,5
Інтерлейкін-6 (діагностична межа 70 нг/мл)	94	88
Інтерлейкін-8 (діагностична межа 70 пг/мл)	92	86

порушень при ГУЛ є достатньо інформативними в діагностиці синдрому.

Висновки

1. У новонароджених при критичних станах з розвитком гострого ушкодження легень відбуваються порушення системного та легеневого гомеостазу.

2. Дослідження показників легеневого гомеостазу в конденсаті видихуваного повітря є неінвазивним та достатньо інформативним методом діагностики розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, особливо в початкових стадіях його розвитку.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження динамічних змін легеневого гомеостазу є перспективним напрямком неінвазивного методу діагностики гострого респіраторного дистрес-синдрому за типом дорослого в новонароджених, а також дозволяє оцінити ефективність проводимої терапії та індивідуалізувати терапевтичні заходи.

Література. 1. *Вермель А.Е.* Острый респираторный дистресс-синдром // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. - 2003. - №5. - С. 57-63. 2. *Пестряков Е.В., Яковлева И.И., Мороз В.В.* Патофизиологические механизмы развития острого паренхиматозного повреждения легких у больных с сепсисом и септическим шоком // Анестезиол. и реаниматол. - 2003. - №6. - С. 65-72. 3. *Рябов Г.А., Пасечник И.Н., Азизов Ю.М.* Роль фибриногенита А и D-димера в диагностике нарушений системы гемостаза // Анестезиол. и реаниматол. - 2003. - №1. - С. 69-74. 4. *Khadaroo, R. G., Marshall J. C.* ARDS and the multiple organ dysfunction syndrome. Common mechanisms of a common systemic process //

Crit. Care Clin. - 2002. - Vol. 18. - P. 127-141. 5. *Ware L.B., Matthay M.A.* The Acute Respiratory Distress Syndrome / *New England Journal of Medicine.* - 2000. - Vol. 342. - P. 1334-1349.

ПОРУШЕННЯ СИСТЕМНОГО ТА ЛЕГЕНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ У ДЕБЮТІ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО УШКОДЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ

Ю.Б. Яценко, Л.В. Яценко

Резюме. В работе исследованы показатели активности протеолиза, фибринолиза, уровни метаболитов оксида азота, интерлейкинов-6 и 8 в конденсате выдыхаемого воздуха новорожденных с целью изучения их значимости в диагностике острого повреждения легких. Изучена диагностическая значимость данных показателей в диагностике синдрома острого повреждения легких у новорожденных на основе чувствительности и специфичности диагностических тестов.

Ключевые слова: новорожденные, синдром острого повреждения легких, критерии диагностики, конденсат выдыхаемого воздуха.

DISORDERS OF THE SYSTEMIC AND LUNG HOMEOSTASIS IN NEWBORNS IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE LUNG INJURY

Yu.B. Yashchenko, L.V. Yashchenko

Abstract. In the article the parameters of the proteolysis and fibrinolysis activity, levels of NO metabolites, interleukin-6 and 8 in condensate of expired air in newborns were investigated as to their value in the diagnostics of acute lung injury. The diagnostic value of these indices were investigated as to the diagnostics of acute lung injury syndrome according to the data of the sensitivity and specificity of these diagnostic tests.

Key words: newborns, acute lung injury syndrome, diagnostic criteria, expired air condensate.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2006. - Vol. 5, №3. - P.102-105.

Надійшла до редакції 07.04.2006