

чне значення, оскільки дають можливість у перспективі при розробці заходів із профілактики порушень ритму та провідності серця запобігти виникненню життєвонебезпечних аритмій.

Література

1. С.А.Бойцов, А.М.Подлесов. Нарушение ритма сердца при хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. - 2001.- Т.2, №5.- С.224-227.
2. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (расстройства сердечного ритма и проводимости, причины, механизмы, электрокардио-

гическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение). Руководство для врачей – СПб.: ИКР «Фолиант», 1998.- 640с.

3. Мартынов И.В., Господаренко А.А.. Нарушение сердечного ритма и проводимости. Болезни сердечно-сосудистой системы. – М.: Медицина, 1991.-Т.1.- 560с.
4. Чазов Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // SYNOPSIS medicinalis.- 2003.- №1.- Р.6-10.

PECULIARITIES OF THE PATTERN OF DISTURBANCES OF THE CARDIAL RATE AND CONDUCTION

E. Ts. Yasinska

Abstract. According to the findings of visit to a doctor, on the basis of an in-depth analysis with the application of the Minnesota Code, more precise data concerning the peculiarities of the structure based on the kinds and forms of cardiac rate and conduction disturbances among urban inhabitants have been obtained.

Key words: sources of information, kinds and forms and structure of rhythm disturbances, structure peculiarities.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №3.- P.99-101

Надійшла до редакції 12.05.2006 року

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

Ю.Б.Яценко

БИОМАРКЕРЫ ГОСТРОГО УШКОЖДЕНИЯ ЛЕГЕНЬ У НОВОНАРОЖДЕННЫХ ПРИ АСФИКСИИ

Кафедра педиатрии та детских инфекционных болезней (зав.– проф. Л.О.Безруков)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Показано, що в новонароджених у постасфіктичному синдромі виникають порушення в системі легеневого гомеостазу, що складає ризик розвитку гострого ушкодження легень. В основі синдрому значне місце посідає дисбаланс регіонарної протеазно-

антипротеазної системи, порушення якої ініціюються окисним стресом та окисною модифікацією білків на рівні альвеоло-бронхіального простору.

Ключові слова: асфіксія, гостре ураження легень, новонароджені.

Вступ. У загальноклінічній практиці під асфіксією розуміють патологічний стан, який зумовлений гострою або підгострою гіпоксією та гіперкапнією, що проявляється тяжкими розладами діяльності нервової системи, дихання та кровообігу [1]. Сучасні дослідження щодо патогенезу розвитку порушень у новонароджених під дією гіпоксії свідчать про розвиток складних змін у гемокардіодинаміці дитини, що зумовлює централізацію кровообігу, перерозподілення об'єму активно циркулюючої крові зі зменшенням кровообігу в системі мікроциркуляції шкіри, нирок, легень та шлунково-кишковому тракті. Недостатнє надходження в систему легеневої мікроциркуляції кисню призводить до глибоких змін у системі легневих капілярів і метартеріол – розвитку «сладжу» еритроцитів, порушенню проникливості стінок капілярів, глибоких змін у клітинах, що складає певні передумови для розвитку неспецифічного паренхіматозного ураження легень (синдрому гострого ушко-

дження легень та/або гострого респіраторного дистрес-синдрому) [7].

Слід вважати, що окремо взятих критеріїв тяжкості асфіксії в дитини при народженні не існує, а тому наявність і ступінь асфіксії, а також її прогноз доцільно визначати за сукупністю клінічних даних, результатів біохімічних, функціональних та інших досліджень [6]. Дослідження діагностичних критеріїв розвитку гострого ушкодження легень (ГУЛ) при постасфіктичному стані в новонароджених є актуальним.

Мета дослідження. Визначити діагностичні показники розвитку дебюту синдрому гострого респіраторного дистрес-синдрому в новонароджених із постасфіктичним синдромом.

Матеріал і методи. Під спостереженням у відділенні інтенсивної терапії новонароджених ОДКЛ №1 м.Чернівці знаходилося 22 новонароджені дитини, в яких була діагностована асфіксія під час пологів із подальшим розвитком полі-

органної невідповідності (основна група). При народженні тяжка асфіксія (за шкалою Апгар 0-3 бали) була діагностована в 14 дітей, середній ступінь асфіксії (за шкалою Апгар до 6 балів) спостерігався у 8 новонароджених. Оцінка тяжкості дихального дистресу проводилася за шкалою J.Downess et al. (1970), на підставі якої в дітей визначався тяжкий дихальний дистрес (7 і більше балів). Клінічно він проявлявся тяжким ступенем респіраторного напруження внаслідок дихальної недостатності паренхіматозного типу та зниженням резистентності до кисню, що вимагало апаратного протезування дихальних функцій у режимі примусової вентиляції. Рентгенологічно в дітей визначалися двобічні набрякові інтерстиціальні зміни в легенях. Крім дихальної недостатності в новонароджених спостерігалися: серцева недостатність із порушенням центральної і периферичної гемодинаміки та розвитком преренальної ниркової недостатності; ураження системи крові з розвитком анемії, тромбоцитопенії та коагулопатії витрачання. До контрольної групи ввійшли 10 практично здорових новонароджених, які перебували на реабілітаційному лікуванні в лікарні після гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи.

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. Реактивами цієї ж фірми досліджували фібринолітичну активність шляхом інкубації азофібрину зі стандартною кількістю плазміногена. Інтенсивність фібринолізу оцінювали за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі в присутності е-амінокапронової кислоти (неферментативна фібринолітична активність, НФА) або без неї (сумарна фібринолітична активність, СФА). Різниця між ними відповідає ферментативній фібринолітичній активності (ФФА) (Кухарчук О.Л., 1996). Сумарний вміст метаболітів оксиду азоту (NO) визначали методом фотометрії за реакцією Грейса. Оцінку окисної модифікації білків проводили за принципом взаємодії амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням похідних 2,4-динітрофенілгідразону за методикою Дубініної Є.Є. та співавт (1995). Дослідження даних біомаркерів проведено як у крові дітей, так і в конденсаті видихуваного повітря (КВП), що дозволило дослідити особливості місцевого легеневого метаболізму. Легеневі експірати збирали з системи дихального контура апарата штучної вентиляції легень (на видиху). Серед контрольної групи дітей легеневий експірат збирали за методом Сидоренка Г.І. та співавт. (1980), з використанням модифікованого приладу. Біохімічне дослідження крові також включало визначення активності антитромбіну III (АТ III) та фібринстабілізуючого фактору (фактор XIII).

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

Результати дослідження та їх обговорення. Відомо, що на фоні гіпоксії, порушення в органах і системах розвиваються за патофізіологічними законами синдрому запальної системної відповіді [5]. На фоні асфіксії відбувається активація каскаду плазмених протеаз, вивільнення клітинних ферментів, продуктів метаболічного «вибуху»: активних форм кисню та оксиду азоту. Активація тромбінової, фібринолітичної, кінінової та системи комплементу призводить до ендотоксикозу продуктами протеолізу та пошкодженню мембранних клітин (зокрема ендотеліоцитів легневих капілярів), підвищенню судинної проникливості та блокаді мікроциркуляції [1]. Проведене спостереження за сформованими групами новонароджених дітей (табл.1) показало, що в дітей народжених в асфіксії збільшувалася протеолітична активність крові, що підтверджується значним зростанням лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу.

Проте суттєвих відмінностей між групами порівняння в показниках фібринолітичної активності плазми крові не виявлено. Дослідження рівнів метаболітів оксиду азоту та антитромбіну III в плазмі крові показало тенденцію до збільшення їх рівнів у новонароджених основної групи, що підтверджує дані літератури про розвиток «ендогенної інтоксикації» у новонароджених при гіпоксії (Межирова І.П., 1992), та підвищення антикоагуляційної активності при постгіпоксичному синдромі в немовлят.

Слід зазначити, що АТ III синтезується в печінці, нирках та судинною стінкою легень. При патології нирок (порушення фільтрації) та печінки (зниження білково-синтетичної функції) рівень АТ III знижується, як і при ДВЗ-синдромі за рахунок підвищеного споживання [2]. Тому на підставі отриманих даних можна припустити, що надмірний вміст у крові АТ III у дітей основної групи пов'язаний зі стимуляцією його синтезу в легневих капілярах. Щодо зміни рівня фібринстабілізуючого фактору плазми крові, то, виходячи з даного припущення, отримані результати можна пов'язати зі збільшеним споживанням XIII фактору в каскаді моніторингу згортальної системи крові, яке відбувається на рівні мікросудин легень.

Отже, результати дослідження встановили зміни в системному гомеостазі при постасфіктичному синдромі в новонароджених, що передбачило за доцільне дослідити дані показники в легеновому експіраті для виявлення порушень регіонарного легеневого метаболізму (табл. 2).

Дослідження показало підвищення протеолізу низькодисперсних білків та дисбаланс у системі легеневого фібринолізу, тенденцію до зменшення сумарної фібринолітичної активності за рахунок зниження ферментативного фібринолізу або його виснаження. Дане припущення можна

Таблиця 1

Гомеостатичні показники плазми крові обстежених дітей ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n=10)	Основна група (n=22)	P; НВ- немає відмінностей
Лізис азоальбуміну, Е440/мл/год	2,91±0,29	4,09±0,34	P<0,05
Лізис азоказеїну, Е440/мл/год	2,16±0,19	4,1±0,18	P<0,05
Лізис азоколу, Е440/мл/год	0,44±0,07	1,1±0,3	НВ
Сумарна фібринолітична активність, Е440/мл/год	1,54±0,04	1,7±0,25	НВ
Неферментативна фібринолітична активність, Е440/мл/год	0,73±0,03	0,79±0,11	НВ
Ферментативна фібринолітична активність, Е440/мл/год	0,81±0,01	0,84±0,12	НВ
Метаболіти NO, мкмоль/л	9,35±1,7	16,95±2,9	НВ
Антитромбін III, %	58±6	82,4±7,3	НВ
Фібринстабілізуючий фактор, %	100	69,4±5,5	P<0,05

Таблиця 2

Показники протеолітично-фібринолітичної активності легеневого експірату ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n=10)	Основна група (n=22)	P; НВ- немає відмінностей
Лізис азоальбуміну, Е440/мл/год	1,15±0,06	1,49±0,14	P<0,05
Лізис азоказеїну, Е440/мл/год	1,5±0,06	1,68±0,17	НВ
Лізис азоколу, Е440/мл/год	0,23±0,01	0,22±0,03	НВ
Сумарна фібринолітична активність, Е440/мл/год	0,91±0,05	0,58±0,05	P<0,05
Неферментативна фібринолітична активність, Е440/мл/год	0,23±0,02	0,27±0,03	НВ
Ферментативна фібринолітична активність, Е440/мл/год	0,68±0,04	0,32±0,03	P<0,05

підтвердити встановленим позитивним кореляційним зв'язком за методом Спірмена між сумарною фібринолітичною активністю легеневого експірату та рівнем АТ III плазми крові ($R=0,73$; $p\text{-level}=0,005$). Зміни фібринолітичної активності, як наслідок патофізіологічної активації плазміногена фактором Хагемана, у даному випадку можна розглядати як захисну реакцію організму на тромбоемболізацію легеневої судин, а збільшення АТ III у плазмі крові дітей основної групи свідчить про те, що при ГРДС на стадії ГУЛ має місце збільшення його вмісту в плазмі крові, як наслідок стимуляції активного фібринолізу в мікросудинах легень.

Про розвиток ГУЛ у новонароджених основної групи в постасфіктичному синдромі свідчить підвищення активності лізису низькодисперсних білків (табл. 2), а також вмісту окисно модифікованих білків у легеновому експіраті ($2,1 \pm 0,27$ у порівнянні з групою контролю $1,15 \pm 0,08$ мМ/г білка; $p<0,05$) та рівнів метаболітів NO ($2,55 \pm 0,35$ проти $1,12 \pm 0,02$ мкмоль/л; $p<0,05$). Отримані результати свідчать про залучення до каскаду ендотеліальних фізіологічних механізмів, зокрема активацію ендотеліального фактору, діючим чинником якого є оксид азоту, який регулює місцевий судинний тонус та кровотік. Надмірне утворення метаболітів NO, неконтрольована генерація активних форм кисню, перш за все O_2^- , складає передумови для утворення пероксинітриту, з дією якого пов'язано ушкодження білків [4]. Нітрозилювання сульфгідрильних центрів у білках є найбільш характерною особливістю модифікую-

чої 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 [3].

Підтвердження припущення знайшло своє відображення при кореляційному аналізі, який встановив вірогідні зв'язки між активністю легеневого фібринолізу за рахунок неферментативного та вмістом продуктів пероксидного окиснення білків у легеновому експіраті дітей основної групи (СФА: $R=(-)0,86$, $p\text{-level}=0,01$; НФА: $R=(-)0,86$, $p\text{-level}=0,01$). Наявність від'ємного кореляційного зв'язку між показниками можна розцінити як наслідок виснаження фібринолітичної системи, що підтверджується позитивним зв'язком між показниками фібринолітичної активності та вмістом білка в легеновому експіраті (СФА: $R=0,75$, $p\text{-level}=0,05$; НФА: $R=0,77$, $p\text{-level}=0,04$). На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що надмірне надходження та утворення протеїнів у легенових мікросудинах викликає активацію місцевого фібринолізу, що в подальшому призводить до його виснаження. Тому можна вважати, що стимуляція вільнорадикального пероксидного окиснення поряд з ініційованим локальним легеновим дисбалансом протеїназо-фібринолітичної активності є одним із факторів розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому при асфіксії в новонароджених.

На основі отриманих результатів можна вважати, що напрями в лікуванні даної групи дітей повинні включати:

- корекцію та підтримку адекватного газообміну з використанням оптимальних параметрів штучної вентиляції легень;
- забезпечення водного балансу та проведення дезінтоксикаційної терапії з метою зменшення «метаболічної інтоксикації». Перевагу при проведенні інфузійної терапії доцільно віддавати кристалічним розчинам;
- інотропну підтримку гемодинаміки вазоактивними амінами: допаміном у діуретичній дозі (2,5-5 мкг/кг/хв), а при серцевій депресії – у кардіотонічній (6-15 мкг/кг/хв);
- антиоксидантну терапію - амброксол 7,5 мг/кг рго дозі доведено через 6 годин. Даний препарат крім секретолітичного та мукокінетичного ефектів, має здатність до стимуляції продукції ендогенного сурфактанта альвеолоцитами II типу, а також регіонарно блокує активацію фосфоліпази A₂, антиоксидантні та протизапальні властивості за рахунок накопичення в легеневій тканині та безпосередньої взаємодії з вільними радикалами, які індукуються бронхоальвеолярними макрофагами та гранулоцитами;
- інгібування медіаторних прозапальних реакцій та пригнічення фосфоліпази A-2 шляхом призначення в дебюті розвитку синдрому глюкокортикостероїдів: дексаметазон 0,8-1,0 мг/кг/добу.

Висновок

1. У новонароджених при тяжкій асфіксії на стадії постасфіктичного синдрому відбуваються порушення в системі легеневого гомеостазу.

2. В основі розвитку синдрому гострого ушкодження легень при даному патологічному стані значне місце посідає порушення легеневої протеолітично-фібринолітичної активності, розвиток окисної модифікації білків на рівні альвео-

ло-бронхіолярного простору, що вказує на доцільність пошуку засобів, що сприяють нормалізації патофізіологічних механізмів.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження в легеновому експіраті біомаркерів розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому при асфіксії в новонароджених дасть можливість діагностувати розвиток синдрому в стадії гострого ушкодження легень, що дозволить своєчасно провести коригування базисної терапії серед дітей із даною патологією.

Література

1. Асфиксия новорожденных / Шабалов Н.П., Любименко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 368 с.
2. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. – Киев: Здоров'я, 1988. – 200 с.
3. Карімов І.З. Окисна модифікація білків і перекисне окиснення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології // Лаб. діагност. – 2005. – Т.31, №1. – С.7-13.
4. 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.
5. Суліма О.Г. Асфіксія при народженні // Матер. наук.-практ. школи семінару «Сучасні принципи інтенсивної терапії та виходжування новонароджених». – Судак, 2005. – С. 10-18.
6. Суліма О.Г. Діагностика та лікування асфіксії на сучасному етапі // Матер. наук.-практ. школи семінару «Сучасні принципи інтенсивної терапії та виходжування новонароджених». – Судак, 2005. – С. 18-24.
7. Piantadosi C.A., Schwartz D.A. The Acute Respiratory Distress Syndrome // Annals of Internal Medicine. – 2004. – Vol. 141, N. 6. – P. 460-470.

BIOMARKERS OF ACUTE LUNG INJURY IN NEONATES WITH ASPHYXIA

Yu.B.Yashchenko

Abstract. It has been shown that there occur disturbances in the system of pulmonary homeostasis in neonates with post-asphyxial syndrome, constituting a risk of the development of acute lung injury. At the basis of syndrome development a considerable role is played by imbalance of the regional protease-antiprotease system whose disturbances are initiated by oxidative stress and oxidative protein modification at the level of the alveolar-bronchial space.

Key words: asphyxia, acute lung injury, newborns.

Bukoninian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №3. – P.101-104

Надійшла до редакції 22.02.2006 року