

Ю. Б. Яценко

ПАТОГЕНЕТИЧНА УЧАСТЬ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ КРОВІ В РОЗВИТКУ ГОСТРОГО УШКОДЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Вступ

Синдром гострого ушкодження легень (СГУЛ) — тяжка форма дихальної недостатності, особливості розвитку якої детермінуються поліетиологічністю пускового фактора [1; 2]. Проте, незалежно від причини, даний патологічний процес має загальний патогенез. На сьогоднішній день встановлено, що основою розвитку СГУЛ є активація нейтрофілів крові з подальшою їх агресією щодо «органа-мішені», яким виступає мікроциркуляторне русло легень [3]. Локальне порушення мікроциркуляції, вивільнення нейтрофілами ушкоджуючих факторів (кисневі радикали, секреторні дегранулянти — протеази, лізосомальні полікатіонні протеїни, цитокіни) призводять до ушкодження ендотелію легневих капілярів і альвеолярного епітелію, порушення реологічних властивостей крові, наслідком чого є набряк інтерстиціальної та альвеолярної тканини [4; 5]. Однак, при достатньо широкому висвітленні питань патогенезу нині не існує даних про клінічне та діагностичне значення показників гомеостазу при СГУЛ.

Мета дослідження — вивчити зміни показників активності нейтрофілів крові та особливості протеолітичної активності та фібринолізу кон-

денсату видихуваного повітря у новонароджених дітей при синдромі гострого ушкодження легень.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням у відділенні інтенсивної терапії новонароджених ОДКЛ № 1 м. Чернівці знаходилося 40 новонароджених дітей, у яких на фоні основного захворювання визначався тяжкий ступінь респіраторного напруження, що потребував протезування дихальних функцій апаратом штучної вентиляції легень у режимі примусової вентиляції, включаючи гіпервентиляцію, а при самостійному диханні — методикою самостійного дихання під постійним позитивним тиском у режимі СРАР. До контрольної групи ввійшли 10 практично здорових новонароджених, які перебували на реабілітаційному лікуванні у лікарні.

Проводили дослідження легневих експіратів (конденсат видихуваного повітря — КВП) та плазми крові. Легневі експірати збирали з системи дихального контуру апарата штучної вентиляції легень (на видиху). Стан необмеженого протеолізу оцінювали за лізисом азоальбуміну (лізис низькодисперсних білків), азоказеїну (лізис високомолекулярних білків) та азоколу (лізис колагену) за допо-

могою 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 [6]. Дослідження нейтрофільних показників — фагоцитарного числа та фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів крові — проводили за методикою Е. Ф. Чернушенко та Л. С. Когосової; активність нейтрофільних гранулоцитів крові оцінювали за показниками їх киснезалежного метаболізму за даними НСТ-тесту, спонтанного та стимульованого (В. Park et al., 1968, у модифікації В. В. Климова та співавт., 1988).

Статистичну обробку результатів проводили методом варіаційної статистики за програмою Statistica v6.0 на РС IBM 586. Діагностична цінність тестів визначалася методами клінічної епіде-



міології за R. C. Greenberg, 1995.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведене клініко-пара-клінічне дослідження серед новонароджених дітей показало, що у дітей із синдромом гострого ушкодження легень спостерігалася підвищена порівняно з групою контролю активність нейтрофілів крові (фагоцитарне число, фагоцитарна активність, активність киснезалежного метаболізму).

При дослідженні показників протеолізу встановлена тенденція до ініціації нейтрофілами каскадних реакцій протеолізу. Про адгезивну секвестрацію активованих нейтрофілів у легенях свідчить вірогідний кореляційний зв'язок між показниками НСТ-тестів та деградацією низькомолекулярних білків, за даними інтенсивності лізису азоальбуміну ($r=0,88$; $P=0,04$). Крім того, при аналізі протеолітичної активності конденсату видихуваного повітря дітей

груп порівняння було встановлено підвищення активності показників протеолізу у новонароджених дітей із синдромом гострого ушкодження легень, особливо колагенолітичної активності. На підставі отриманих результатів можна припустити, що колагеназа нейтрофілів вибірково розщеплює колаген на фрагменти, впливаючи на базальну мембрану, та призводить до некрозу епітеліальних клітин. Це ушкоджує судини та порушує периферичний кровообіг на рівні мікроциркуляції («криза мікроциркуляції»).

Дослідження легеневого експірату у дітей груп спостереження показало збільшення показників фібринолітичної активності в конденсаті видихуваного повітря у новонароджених, які перебували в критичному стані. Проведений кореляційний аналіз показав, що ці процеси пов'язані з активацією локального протеолізу. Встановлений вірогідний зв'язок між активацією колагенолітичної активності в легенях та показниками як ферментного

локального фібринолізу, так і неферментного ($r=0,57$; $P=0,005$ та $r=0,5$; $P=0,014$ відповідно). На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що активацію фібринолізу в легенях можна розцінювати як самостійний процес, а підвищення фібринолітичної активності як наслідок патофізіологічної активації плазміногену фактором Хагемана в даному випадку можна розглядати як захисну реакцію організму на тромбоемболізацію легеневої судин. Крім того, проведений кореляційний аналіз встановив вірогідні зв'язки між фагоцитарною активністю нейтрофілів, а також фагоцитарним числом та показниками ферментативної фібринолітичної активності легеневого експірату ($r=0,7$; $P<0,05$). Проте підвищення фагоцитарної активності на фоні внутрішньосудинної легеневої гіперкоагуляції можна розглядати як маркер стану плазмінової системи, що спрямована на розчинення та елімінацію тромбоцитарно-фібринових агрегатів та, вірогідно, є прогностично

Таблиця

Стан протеолітичної та фібринолітичної активності легеневого експірату та імунологічних показників крові

Показники	Група контролю, n=10	Гостре ушкодження легень, n=40	P
Конденсат видихуваного повітря			
Лізис азоальбуміну, E_{440} /(мл·год)	1,15±0,06	1,88±0,12	$P<0,05$
Лізис азоказеїну, E_{440} /(мл·год)	1,50±0,06	2,05±0,15	$P<0,05$
Лізис азоколу, E_{440} /(мл·год)	0,20±0,01	0,40±0,07	$P<0,05$
Сумарна фібринолітична активність, мкмоль азозофібрину/1мл за 1 год	0,50±0,05	0,75±0,05	$P<0,05$
Неферментативна фібринолітична активність, мкмоль азозофібрину/1мл за 1 год	0,21±0,02	0,35±0,03	$P<0,05$
Ферментативна фібринолітична активність, мкмоль азозофібрину/1мл за 1 год	0,29±0,04	0,41±0,03	$P<0,05$
Кров			
Фагоцитарна активність, %	70,9±1,4	84,2±4,8	Немає відмінностей
Фагоцитарне число	3,7±0,2	11,2±2,2	$P<0,05$
НСТ-тест спонтанний, %	16,29±0,70	35,40±5,95	$P<0,05$
НСТ-тест стимульований, %	40,3±1,9	45,60±6,04	Немає відмінностей



сприятливою ознакою. Отже, активація протидіючих тромбоутворенню систем являє собою значний фібринолітичний резерв, який в умовах патології може бути вагомою компенсаторною реакцією, яка запобігає виникненню внутрішньосудинного згортання крові на рівні мікроциркуляції в легенях.

Про участь нейтрофілів у даному каскаді реакцій можна говорити й опосередковано на підставі показників киснезабезпечення їх метаболізму. Так, встановлені від'ємні кореляційні зв'язки між показниками НСТ-тесту та колагенолітичною активністю конденсату видихуваного повітря ($r = -0,71$; $P < 0,05$), а також показниками сумарного фібринолізу за рахунок неферментативного ($r = -0,72$ – $-0,77$); $P < 0,05$) можуть свідчити про надмірне споживання нейтрофілів у мікросудинах легень. Отримані результати підтверджують сучасні уявлення про участь нейтрофілів у пусковому механізмі розвитку даного патологічного стану, які в активованому стані утворюють та вивільняють кисневі радикали, секреторні дегранулянти, що мають пряму ушкоджуючу дію на ендотеліальні клітини.

Таким чином, отримані результати показали, що у дітей в критичних станах трапляються порушення в системі гомеостазу. В основі розвитку синдрому гострого ушкодження легень значне місце посідає стан рівноваги локального протеолізу та фібринолізу на рівні альвеоло-бронхіолярного простору, що вказує на доцільність пошуку засобів, сприяючих нормалізації даних патофізіологічних механізмів. Дослідження даних показників у легеневому експіраті доцільно використовувати як діагностичний маркер СГУЛ, а також як клінічний

моніторинг при веденні дітей із синдромом гострого ушкодження легень. Так, чутливість діагностичного тесту дослідження показника колагенолітичної активності легеневого експірату (діагностична межа лізису азоколу $0,46$ мкмоль/(мл · год)) становить 50% , специфічність — $85,7\%$. Позитивна передбачуваність (цінність) даного тесту $85,7\%$, негативна — 50% . Чутливість діагностичного тесту дослідження показника сумарної фібринолітичної активності легеневого експірату (діагностична межа азофібрину $0,7$ (мкмоль/(мл · год)) становить 60% , специфічність — $61,5\%$. Позитивна передбачуваність (цінність) даного тесту $37,5\%$, негативна — 80% . Як видно із отриманих результатів, даний діагностичний тест може бути і хибнопозитивним, що може спостерігатися при бронхітах, пневмоніях та інших запальних процесах з боку легеневої системи. Але, як показали наші дані, ризик наявності СГУЛ у дитини з підвищеним показником лізису колагену в легеневому експіраті становить 50% , відносний ризик — $3,5$ (95 % ДІ: $0,52$ – $23,4$). Ризик наявності СГУЛ у дитини з підвищеним показником сумарної фібринолітичної активності в легеневому експіраті становить 60% , відносний ризик — $1,56$ (95 % ДІ: $0,58$ – $4,19$) з пропорційністю шансів $2,4$ (95 % ДІ: $0,29$ – $19,7$).

Висновки

1. У новонароджених у критичних станах з клінічними ознаками респіраторної декомпенсації як наслідок розвитку синдрому гострого ушкодження легень спостерігається підвищення протеолітичної та фібринолітичної активності конденсату видихуваного повітря, що зумовлено актива-

цією нейтрофільних гранулоцитів крові.

2. Дослідження показників локального протеолізу та фібринолізу, за даними їх активності в конденсаті видихуваного повітря, можна використовувати як маркер синдрому гострого ушкодження легень у новонароджених при критичних станах, а також як неінвазивний метод моніторингу даного синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вермель А. Е. Острый респираторный дистресс-синдром // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2003. — № 5. — С. 57-63.
2. Кассиль В. Л., Золотокрылина Е. С. Острый респираторный дистресс-синдром в свете современных представлений // Вестн. интенс. терапии. — 2000. — № 4. — С. 3-11.
3. Pulmonary microvascular fracture in patient with acute respiratory distress syndrome / J. R. Hotchkiss, D. A. Simonson, D. J. Marek et al. // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 30, N 10. — P. 2368-2370.
4. Neutrophil elastase promotes lung microvascular injury and proteolysis of endothelial cadherins / D. Carden, F. Xiao, C. Moak et al. // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 124, N 2. — P. 385-392.
5. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants / P. J. Ferrera, T. Bunch et al. // J. Pediatrics. — 2000. — Vol. 136, N 4. — P. 466-472.
6. Кухарчук О. Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Одес. мед. ін-т. — Одеса, 1996. — 37 с.

