



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

Л. О. Безруков, Ю. Б. Яценко, О. Г. Буряк

## ОКИСНИЙ СТРЕС У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ ІЗ РОЗВИТКОМ ТЯЖКОЇ ДИХАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ. ПРИНЦИПИ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

У неонатальній практиці відділень інтенсивної терапії новонароджених гостра дихальна недостатність є одним із найбільш частих клінічних супутників критичних станів різного генезу. Незважаючи на значний розвиток технологій лікування дихальної недостатності у новонароджених дітей упродовж останніх десятиріч, проблема дихальних розладів у них залишається актуальною [1]. Це пов'язано як з труднощами в діагностиці причин неонатального респіраторного дистресу, відсутністю специфічних характерних клінічних симптомів основних нозологічних форм, які призводять до респіраторних розладів, так і з розвитком дихальної недостатності у новонароджених на фоні іншої, позалегеневої, патології, що утруднює не тільки своєчасну діагностику, але й призводить до запізненого початку етіотропного лікування.

Найважчим варіантом гострої дихальної недостатності є синдром гострого ушкодження легенів (ГУЛ) з його крайнім проявом — гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС). Згідно з сучасними уявленнями, ГРДС розглядають як крайню тяжку форму гострої дихальної

недостатності, яка розвивається стадійно у відповідь на ушкодження легенів екзогенними або ендогенними факторами і характеризується прогресуючим некардіогенним набряком легенів унаслідок ураження альвеолокапілярних мембран, задишкою і гіпоксемією, стійкою до оксигенотерапії [2]. Сучасне визначення синдрому ГУЛ ухвалено в 1992 р. Американсько-Європейською погоджувальною конференцією з питань гострого респіраторного дистрес-синдрому [3]. Було визначено критерії діагностики синдрому, проте відмічено їх недосконалість і необхідність пошуку специфічних біологічних маркерів синдрому — імунних, біохімічних і клітинних медіаторів, кількість яких динамічно змінюється на ранніх стадіях розвитку ГРДС [4].

Дослідження останніх років патогенетичних ланок розвитку ГУЛ/ГРДС показують, що серед основних ушкоджуючих факторів легенів у хворих при критичних станах слід у першу чергу виділити окисний стрес із розвитком ендогенної інтоксикації [5]. Окисний стрес формується в умовах неконтрольованої генерації активованих форм кисню (АФК). Цим термі-

ном поєднують активні кисневімісні сполуки, що утворюються в результаті східчастого одноелектронного відновлення молекулярного кисню і низки інших реакцій. В іноземній науковій літературі для таких сполук більш розповсюджений термін «реакційноздатні форми кисню». Загальні питання утворення і функціональна роль АФК у біологічних системах висвітлюються в деяких оглядах і монографіях [6; 7].

Донедавна основна увага при вивченні ушкоджуючої дії АФК приділялася ліпідам. За останні 10 років істотно зріс інтерес дослідників до вивчення механізму впливу АФК на білки. Це цілком зрозуміло, оскільки добре відома виняткова функціональна роль білків у всіх живих організмах. Функціональна активність білків пов'язана, як правило, з унікальною структурою локальних ділянок, наприклад, активних центрів ферментів. До складу таких ділянок входять найбільш реакційноздатні амінокислотні залишки, які внаслідок цього модифікуються АФК у першу чергу [8]. Тому інактивація білків відбувається практично з їх модифікацією [9]. Цей факт набуває особливого значення для хво-



рих у критичному стані, коли фактор часу стає одним із вирішальних. Різні аспекти взаємодії АФК з білками відображені в оглядових роботах [10; 11]. Модифікація амінокислотних залишків у білках (тобто на рівні первинної структури) призводить у подальшому до глибоких змін білкової структури. Це проявляється агрегацією та фрагментацією модифікованих білків. Наслідком цих структурних ушкоджень є різке підвищення чутливості білків до протеолітичної деградації. Так, швидкість протеолітичного розщеплення ОН-модифікованих білків протеазами еритроцитів, ретикулоцитів або бактеріальних клітин підвищується в 50 разів. Тому процеси окисної модифікації білків повинні знаходитися під постійним лабораторним моніторингом.

Оксид азоту (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 стимулювальним впливом на розчинну гуанілатциклазу, а захисна — з окисною модифікацією чужорідних елементів у вогнищі запалення [12]. Проте залишаються неясними механізми, в результаті яких роль молекул оксиду азоту змінюється від захисної до ушкоджуючої. Утворення NO каталізується групою ферментів, які можна поєднати терміном «нітрооксидсинтаза». Сучасні експериментальні дослідження показують, що в клітинах одночасно із синтезом NO індуквана нітрооксидсинтаза утворює чималу кількість активних форм кисню та перекис водню, які мають виражену цитотоксичність [13; 14]. Вважають, що гіперпродукція цих біорегуляторних молекул може робити свій внесок у розвиток гострого ушкодження легенів, порушуючи легеневу гемодинаміку, підвищуючи проник-

ність судин і викликаючи локальний набряк тканин [15]. Так, в умовах окисного стресу NO взаємодіє із супероксидним аніоном з утворенням пероксинітриту [16]. Вважають, що саме з пероксинітритом ONOO- пов'язана ушкоджуюча дія оксиду азоту на біологічні макромолекули, перш за все, на білки [17]. Пероксинітрит — сильноїючий оксидант, який здатний ушкоджувати альвеолярний епітелій та легеневий сурфактант. Він спричинює руйнування білків і ліпідів мембран, ушкоджує ендотелій, підвищує агрегацію тромбоцитів, залучається до процесів ендотоксемії. Підвищене його утворення відмічено при синдромі ГУЛ [18]. Отже, NO є однією з ключових ланок у патофізіології вільнорадикального окиснення та розвитку ГРДС.

Таким чином, в умовах окисного стресу та неконтрольованої генерації АФК переважаючими стають процеси нерегульованої модифікації білків, що призводить до втрати їхньої біологічної активності (ферментативної, рецепторної, транспортної функції та ін.). Продукти такої модифікації можуть слугувати причиною вторинного ушкодження інших біомолекул, тому при патологічних станах, які супроводжуються розвитком окисного стресу, процеси окисної модифікації білків повинні знаходитися під лабораторним контролем.

Дослідження легеневих експіратів є новим і перспективним методом діагностики запального процесу й окисного статусу дихальної системи. З методологічної точки зору, вивчення конденсату повітря, що видихається, можна розцінити як практично єдиний доступний спосіб для всебічного дослідження мікросередовища та граничних мембран аерогематичного бар'єра [19]. Дослідження конденсату видихуваного повітря в неонатальній практиці є досить актуальним, особливо серед дітей, у яких обмежена можливість проведення дослі-

дження крові в зв'язку з інвазивністю існуючих методик, а з другого боку — з великою кількістю крові, необхідної для дослідження, порівняно із загальним об'ємом циркулюючої крові у новонародженої дитини (80 мл/кг маси дитини).

Дослідження В. Б. Шуматової і співавторів (2002), які вивчали вміст конденсату видихуваного повітря у хворих із ГПЛ, показали, що у початковій фазі цього гострого патологічного процесу оксид азоту функціонує як фізіологічний месенджер, бере участь у процесах імунного захисту; як регулятор проникності судин, синтезу ферментів і регуляторних білків. У подальшому провідна роль в ушкодженні легенів належить пероксинітриту — продукту взаємодії оксиду азоту з супероксидним аніоном. Отримані результати можна використовувати в клінічній практиці для моніторингу синдрому [20].

Проведені нами дослідження впродовж останніх 5 років конденсату видихуваного повітря серед новонароджених при критичних станах показали доцільність вивчення рівнів метаболітів оксиду азоту та продуктів пероксидного окиснення білків у легеневих експіратах з метою ранньої діагностики ГРДС у новонароджених. Також показана діагностична чутливість і специфічність даних біохімічних тестів у діагностиці ГУЛ [21].

Основні принципи лікування ГРДС та/або ГУЛ включають: забезпечення достатнього газообміну в легенях і адекватної серцевої діяльності та перфузії тканин, усунення анемії, нормалізацію об'єму циркулюючої крові, корекцію метаболічних зрушень, розладів водно-електролітного обміну та кислотно-лужного стану, запобігання інфекціям та лікування їх. У комплексі терапевтичних заходів провідне місце посідає оксигенотерапія, яка забезпечує газообмін у легенях, знижує роботу дихання та надає час для відновлення функцій орга-



нів і систем. Її мета — достатнє насичення киснем артеріальної крові при мінімально можливій концентрації кисню в дихальній суміші. Найкращими моделями респіраторів для новонароджених із респіраторною недостатністю є апарати штучної вентиляції легенів постійного потоку з обмеженням тиску і регулятором часу.

З метою зменшення гіпероксидного ушкодження легенів продуктами неконтрольованих реакцій пероксидного окиснення ліпідів і білків у лікуванні ГУЛ патогенетично обґрунтованим вважається застосування антиоксидантів [22].

N-ацетилцистеїн серед препаратів даної групи найбільш вивчений та широко застосовується [23]. N-ацетилцистеїн легко деацетилується, утворюючи тіолові метаболіти, і забезпечує внутрішньоклітинну регенерацію глутатіону, пригнічує продукцію медіаторів запалення (фактора некрозу пухлин, інтерлейкіну-1 тощо), модулює функції T-лімфоцитів, виявляє місцеву антикоагулянтну активність, гальмує утворення фібрину в легенях на фоні ГРДС, зменшує тяжкість ураження внутрішніх органів під час синдрому реперфузії тощо. Внаслідок проведення лікувального комплексу з застосуванням препарату N-ацетилцистеїну значно зменшується летальність, частота виникнення синдрому стійкої легеневої хвороби, скорочується загальний час штучної вентиляції легень і самостійного дихання під позитивним тиском, а також тривалість госпіталізації дітей [24].

Крім N-ацетилцистеїну, на особливу увагу в лікуванні ГУЛ заслуговує амброксол (Лазолван) — дериват алкалоїдів *Adhatoda Vasica*. За хімічною структурою — це транс-4-(2-аміно-3,5-дібромобензиламіно)-циклогексанол гідрохлорид. Амброксол змінює вміст мукополісахаридів у бронхіальному слизу, стимулює продукцію трахеобронхі-

ального секрету. Крім секретолітичного та мукокінетичного ефектів, має здатність до стимуляції продукції ендogenous сурфактанта альвеолоцитами II типу [25].

Іншими важливими ефектами амброксолу є регіонарна блокада активації фосфоліпази A<sub>2</sub>, антиоксидантні та протизапальні властивості внаслідок нагромадження його в легеневій тканині та безпосередньої взаємодії з вільними радикалами, які індукуються бронхоальвеолярними макрофагами та гранулоцитами, а також пригнічення вивільнення цими клітинами прозапальних цитокінів [26]. Даний феномен патогенетично повинен сприяти підвищенню комплаєнсу легень, забезпечуючи збільшення кількості вентильованих альвеол, та зниженню ступеня внутрішньолегеневого шунтування крові, що має позитивний вплив на перебіг синдрому.

Останніми роками широкого розповсюдження у новонароджених набула аерозольна терапія на фоні проведення в них респіраторної підтримки для лікування та профілактики патології системи органів дихання. Мета інгаляційної терапії — депонувати адекватну дозу специфічного лікарського засобу в дихальних шляхах для досягнення високого локального клінічного ефекту, запобігаючи тяжким системним побічним ефектам. До засобів із сурфактантнопротекторною дією належать препарати фосфатидилхоліну. Ліпосомальною формою природного фосфатидилхоліну є препарат Ліпін. Згідно з літературними даними, основними функціями ліпідів є відновлення та стабілізація складу і структури біологічних мембран, забезпечення енергією метаболічних реакцій, гальмування процесів пероксидного окиснення ліпідів, стабілізація активності антиоксидантних систем [27]. Ліпін, уведений ендотрахеально, має сурфактантнопротекторну дію, що сприяє збереженню

легеневого сурфактанта, покращує легеневу й альвеолярну вентиляцію, підвищує швидкість транспорту кисню крізь біологічні мембрани. Ліпосомальний препарат Ліпін поліпшує газообмін у легенях, покращує дифузну здатність легенів і сприяє корекції респіраторної гіпоксії [28].

Обов'язковим у лікуванні даної групи дітей є проведення гемодинамічної підтримки. Це інфузійна терапія кристалоїдними розчинами та призначення вазоактивних амінів з метою покращання периферичної гемодинаміки, а також для іотропної стимуляції. Доцільність інфузійної терапії зумовлена також тим, що окисно модифіковані білки не відновлюються, а видаляються шляхом протеолітичної деградації. Тому контрольована інфузійна терапія сприяє зменшенню ендотоксикозу на фоні метаболічної інтоксикації.

## Висновки

Дослідження маркерів окисного стресу в патогенезі розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому у новонароджених на даний час є актуальним і перспективним, особливо кількісне вивчення даних біохімічних показників залежно від тяжкості клінічного перебігу синдрому. Це дозволить не тільки встановити діагностичні критерії початкових стадій розвитку синдрому, але й надасть можливість прогнозувати перебіг захворювання у конкретної дитини та моніторувати ефективність призначеного лікування. Одним із ранніх й ефективних діагностичних показників даного синдрому можна вважати дослідження вмісту в конденсаті видихуваного повітря продуктів окисної модифікації білків і метаболітів оксиду азоту, збільшення рівня яких можна виявити ще в дебюті розвитку синдрому, коли зберігається метаболічна активність легенів, а клінічні прояви синдрому відсутні.





## ЛІТЕРАТУРА

1. *Діагностика, профілактика та лікування гострих легеневих захворювань у новонароджених: Навч.-метод. посібник* / О. Г. Суліма, Д. О. Добрянський, Є. Є. Пясецька. — К., 1999.
2. *Глумчер Ф. С. Острый респираторный дистресс-синдром: определение, патогенез, терапия* // Мистецтво лікування. — 2004. — № 9 (15). — С. 30-35.
3. *The American-European consensus conference of ARDS. Definitions, mechanism, relevant outcomes and clinical trial coordination* / G. R. Bernard, A. Artigas, K. L. Brigham et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1994. — Vol. 149. — P. 818-824.
4. *Власенко А. В., Закс И. О., Мороз В. В.* Прошлое и будущее определение понятия острого повреждения легких и респираторного дистресс-синдрома и их лечения (обзор зарубежной литературы) // *Реаниматология и интенсивная терапия. Анестезиология.* — 2000. — № 3. — С. 3-16.
5. *Oxidative stress and acute lung injury* / C. Chow, M. Abreu, T. Suzuki et al. // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* — 2003. — Vol. 29. — P. 427-431.
6. *Evgenov O., Sager G., Bjertnaes L. J.* Methylene blue reduced lung fluid filtration during the early phase of endotoxemia in awake sheep // *Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 29. — P. 374-379.
7. *Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study* / M. J. Kirov, O. V. Evgenov, N. V. Evgenova et al. // *Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 29. — P. 1860-1867.
8. *Карімов І. З.* Окисна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології // *Лаб. діагностика.* — 2005. — Т. 31, № 1. — С. 7-13.
9. *Modification of proteins by isoketal-containing oxidized phospholipids* / C. J. Brame, O. Boutaud, S. S. Davies et al. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, N 14. — P. 13447-13451.
10. *L-arginine: nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock* / J. Gomez-Jimenez, A. Salgado, M. Moulle et al. // *Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 23. — P. 253-258.
11. *Kelly R. A., Balligand J-L., Smith T. W.* Nitric oxide and cardiac contractile function // *Circ. Res.* — 1996. — Vol. 79. — P. 363-380.
12. *Окислительная модификация белков плазмы крови у больных в критических состояниях* / Г. А. Рябов, Ю. М. Азизов, С. И. Дорохов и др. // *Анестезиология и реаниматология.* — 2000. — № 2. — С. 72-75.
13. *Hart C.* Nitric oxide in adult lung disease // *Chest.* — 1999. — Vol. 115, N 5. — P. 1407-1417.
14. *Weinberger B.* Nitric oxide in the lung: therapeutic and cellular mechanisms of action // *Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 84, N 3. — P. 401-411.
15. *Brett S. J., Evans T. W.* Measurement of endogenous nitric oxide in the lungs of patients with the acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157, N 3. — P. 993-997.
16. *Alexander R. W.* Nitric oxide and peroxynitrite Hypertension. — 1995. — Vol. 25. — P. 155-161.
17. *Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях* / Г. А. Рябов, Ю. М. Азизов, И. Н. Пасечник и др. // *Вестник интенсив. терапии.* — 2002. — № 4. — С. 4-12.
18. *Evidence for in vivo peroxynitrite production in human acute lung injury* / N. W. Kooy, J. A. Roall, Y. Z. Ye et al. // *Amer. J. Respirat. and Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 151, N 4. — P. 1250-1254.
19. *Анаев Э. Х.* Маркеры воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* — 2002. — № 2. — С. 10-12.
20. *Шуматов В. Б., Шуматова Т. А., Маркелова Е. В.* Биорегуляторные молекулы и цитокиновый профиль у больных с респираторным дистресс-синдромом взрослых // *Вестник интенсив. терапии.* — 2002. — № 1. — С. 9-11.
21. *Яценко Ю. Б.* Синдром острого повреждения легень у новорожденных (патогенез, діагностика, прогнозування перебігу): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.10 / Ін-т педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. — К., 2007. — 35 с.
22. *Бурмистров С. О., Дубинина Е. Е., Арутюнян А. В.* Перекисное окисление липидов, белков и активность антиоксидантной системы сыворотки крови новорожденных и взрослых // *Акушерство и гинекология.* — 1997. — № 6. — С. 36-40.
23. *Protective effects of N-acetylcysteine and rutin on the lipid peroxidation of the lung epithelium during the adult respiratory distress syndrome* / O. Ortolani, A. Conti, A. R. de Gaudio et al. // *Shock.* — 2000. — Vol. 13. — P. 14-22.
24. *Добрянський Д. О.* Використання ацетилцистеїну у лікуванні респираторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених: Інформ. лист. — 2001. — N 114.
25. *Перебіг респираторного дистрес-синдрому в недоношених новонароджених на фоні терапії амброксолом* / Д. О. Добрянський, О. П. Борисяк, О. В. Новікова та ін. // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* — 2005. — № 3. — С. 27-32.
26. *Inhibition of inflammatory responses by ambroxol, a mucolytic agent, in a murine model of acute lung injury induced by lipopolysaccharide* / X. Su, L. Wang, Y. Song et al. // *Intensive Care Medicine.* — 2004. — Vol. 30. — P. 133-140.
27. *Дудниченко А. С., Краснопольский Ю. М., Швець В. И.* Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике. — Харьков: Изд. группа «РА-Каравелла», 2001. — 144 с.
28. *Використання ліпосомальної форми препарату фосфатидилхоліну в лікуванні респираторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених* / Б. О. Безкаравайний, М. І. Когутницька, Г. І. Репіна, К. В. Ковшик // *Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Фізіологія і патологія новонароджених».* — К., 2007. — С. 18-23.

