

УДК 616-053.31-001.8-036.17-018.71-074

ОВЧАРЕНКО С.С.

Харьковский национальный медицинский университет

## ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ АСФИКСИЮ ПРИ РОЖДЕНИИ

**Резюме.** В данной статье представлены результаты исследования биохимических критериев системного воспалительного ответа: показателей функциональной активности эндотелия и цитокинов у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении. Исследование позволило установить, что изменения в системе эндотелиоцитов у больных с летальным исходом заболевания более значительные, чем у выздоровевших новорожденных, при этом они в той или иной степени сохраняются на протяжении всего заболевания. У больных с летальным исходом к седьмым суткам жизни происходит резкое снижение провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и противовоспалительного цитокина интерлейкина-4, что говорит об истощении цитокиновой системы.

**Ключевые слова:** системный воспалительный ответ, цитокины, эндотелий сосудов, оксид азота.

### Введение

Литературные данные свидетельствуют, что увеличение содержания цитокинов в системном кровотоке является началом системного воспалительного ответа (СВО). Цитокины стимулирующе действуют на эндотелий сосудов, в ответ на это эндотелиальная клетка увеличивает секрецию самого мощного эндогенного вазодилатора оксида азота. Кроме этого, активирование эндотелиальных клеток инициируют нарушения в свертывающей системе крови. Тромборезистентность сосудистой стенки поддерживается постоянной базальной секрецией самого физиологически значимого антиагрегантного фактора тромбомодулина. В настоящее время неизвестны вещества, достоверно влияющие на его продукцию. При развитии системного воспаления эндотелиальные клетки теряют тромбомодулин, что в крайних случаях сопровождается диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови. А.К. Кирсанова [1] считает, что генерализованная активация эндотелия является ключевым патогенетическим фактором развития СВО. И.Н. Лейдерман [2] — что СВО — это симптомокомплекс, характеризующий выраженность реакции в системе эндотелиоцитов. В предыдущих наших исследованиях мы изучали динамику содержания цитокинов и установили, что у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, к третьим суткам жизни развивается СВО [3], и целью данной работы являлось изучение активности эндотелия у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

### Материалы и методы

Обследовано 34 доношенных новорожденных ребенка с СВО, которые находились на лечении в отде-

лении анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных областной детской клинической больницы г. Харькова с диагнозом «асфиксия тяжелой степени тяжести». Больные дети были транспортированы бригадой планово-консультативной экстренной медицинской помощи новорожденным из медицинских учреждений Харьковской области. Они изначально находились в крайне тяжелом состоянии за счет острой дыхательной и церебральной недостаточности на фоне отсутствия очагов воспаления. Протезирование функции дыхания осуществлялось с первых минут жизни современными респираторами. Проводился постоянный мониторинг состояния детей с помощью следящей аппаратуры, стандартных параклинических, биохимических и бактериологических исследований.

Все исследуемые дети были поделены на 3 группы: контрольная группа — новорожденные, перенесшие асфиксию легкой степени (15 чел.); группа I — выздоровевшие новорожденные (25 чел.); группа II — новорожденные с летальным исходом (9 чел.).

У всех детей было проведено динамическое исследование следующих показателей: интерлейкина-4, интерлейкина-6, производных оксида азота, тромбоцитов.

Результаты исследования были обработаны с использованием пакета программ статистики общего предназначения Statistica for Windows версии 6.0.

На первом этапе расчетов были получены дескриптивные (описательные) статистики для показателей, измеряемых в количественных шкалах. Такими харак-

© Овчаренко С.С., 2014

© «Медицина неотложных состояний», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

теристиками являются: медиана и среднее значение; стандартное отклонение и квартили; минимальное и максимальное значение.

Распределение всех проанализированных количественных показателей достоверно отличалось от нормального (критерий Колмогорова — Смирнова), поэтому для обработки данных использовались методы непараметрической статистики. Для определения расхождения между группами использовался непараметрический критерий Манна — Уитни. Для демонстрации показателей системного воспалительного ответа нами главным образом использовались значения медианы. В табл. 1, 2 представлены только достоверные данные ( $p \leq 0,05$ ).

## Результаты исследования и их обсуждение

Представленные в табл. 1 данные позволяют охарактеризовать показатели активности эндотелия при развитии СВО у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

Из табл. 1 следует, что на 3-и сутки в контрольной группе содержание тромбоцитов в пределах нормы (226), в группе I имеется тенденция к тромбоцитопении (140), тогда как в группе II наблюдается выраженная тромбоцитопения (81,5). Уровень нитритов в контрольной группе выше чем в группе I, а в группе I — выше, чем в группе II. Данные показатели к 7-м суткам нарастают в группах I и II, при этом в группе I уровень тромбоцитов нормализуется, а в группе II сохраняется тромбоцитопения. Уровень нитритов в группе I остается выше, чем в

группе II. Данные показатели в контрольной группе на 7-е сутки не исследовались. Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушения функциональной активности эндотелия у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, отмечаются уже на 3-и сутки заболевания в виде тромбоцитопении и снижения уровня метаболитов оксида азота. Характерно, что сниженный уровень оксида азота и умеренная тромбоцитопения в группе новорожденных с легальным исходом сохраняются и на 7-е сутки заболевания.

Пониженный уровень тромбоцитов у больных с СВО отмечают многие исследователи [4, 5] и объясняют это тем, что оксид азота ингибирует агрегацию тромбоцитов, следовательно, при сниженном уровне оксида азота агрегация тромбоцитов усиливается [6, 7]. Кроме того, нарушение функциональной активности эндотелия приводит к нарушению тромборезистентности сосудистой стенки и усилению тромбообразования [8]. Снижение уровня метаболитов оксида азота ведет к нарушению перфузии и оксигенации тканей, что сопровождается гипоксией. В ответ на гипоксию эндотелиальными клетками вырабатываются эндогенные вазоконстрикторы, усугубляющие гипоксию, что замыкает порочный круг и приводит к метаболической катастрофе.

Следующим этапом нашего исследования являлось сопоставление показателей цитокинов с показателями функциональной активности эндотелия. Наиболее информативными показателями цитокинов оказались противовоспалительный интерлейкин-4 и провоспалительный интерлейкин-6, значения которых представлены в табл. 2.

Таблица 1. Динамическая картина показателей активности эндотелия

Показатель, ед. изм	Группа	Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. отклон.
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л (3-и сутки)	Контроль	240,8	226	186	366	211	262	48,6823
	I	169,28	140	53	350	115	215	75,6623
	II	111,75	81,5	34	250	55	168,5	84,9293
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л (7-е сутки)	I	222,5	190,5	135	501	156,5	225	117,989
	II	134,33	127	76	200	76	200	53,1504
Нитриты, мг/л (3-и сутки)	Контроль	55,425	56,23	41,23	78,93	47,14	58,44	10,462
	I	48,54	48,84	31,37	64,95	43,42	53,44	9,1726
	II	42,40	41,08	35,83	51,64	36,63	48,18	6,5048
Нитриты, мг/л (7-е сутки)	I	65,23	59,94	46,94	98,61	51,86	74,09	18,777
	II	48,81	48,81	46,82	50,8	46,82	50,8	2,1273

Таблица 2. Результаты динамического исследования показателей цитокинов

Показатель, пг/мл	Группа	Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. отклон.
ИЛ-4, 3-и сутки	Контроль	20,111	18,73	9,62	32,07	16,71	22,9	5,88
	I	24,73	22,89	13,05	42,25	17,16	29,25	9,0559
	II	29,76	28,4	18,23	43,94	19,97	39,55	10,681
ИЛ-4, 7-е сутки	I	28,36	30,32	18,06	37,47	18,85	35,16	8,283
	II	15,53	15,53	13,84	17,22	13,84	17,22	1,806
ИЛ-6, 3-и сутки	Контроль	131,21	104,85	71,81	224,75	91,22	158,46	54,74
	I	116,08	116,47	28,58	204,47	91,69	138,64	38,494
	II	159,01	171,85	74,9	217,43	101,49	216,52	62,499
ИЛ-6, 7-е сутки	I	110,86	112,98	78,59	157,72	81,34	121,58	29,206
	II	97,5	97,5	96,39	98,61	96,39	98,61	1,186

Сравнительная характеристика показателей цитокинов на 3-и сутки свидетельствует о том, что уровни ИЛ-4 и ИЛ-6 в контрольной группе ниже, чем в группе I, а в группе I — ниже, чем в группе II ( $p \leq 0,05$ ). К 7-м суткам жизни в группе I уровень ИЛ-4 становится выше, а уровень ИЛ-6 остается стабильным. Стабильность уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 свидетельствует об адекватности системного воспалительного ответа. Такую стабильность, возможно, обеспечивает нарастающий уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4, так как противовоспалительные цитокины влияют на синтез провоспалительных. В группе II уровни ИЛ-4 и ИЛ-6 снижаются к 7-м суткам и становятся достоверно ниже, чем в группе I. Это свидетельствует об истощении цитокиновой системы. В контрольной группе показатели цитокинов на 7-е сутки не исследовались.

Представленные в табл. 1, 2 данные свидетельствуют, что на 3-и сутки жизни у всех больных детей нарушения функциональной активности эндотелия сочетаются с активацией цитокиновой системы в виде повышения уровней как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов.

На 7-е сутки жизни в группе выздоровевших новорожденных отмечается нормализация показателей функциональной активности эндотелия на фоне стабильности уровня провоспалительного цитокина и нарастания уровня противовоспалительного цитокина.

У больных с летальным исходом отмечается иная картина: сохраняются нарушения функциональной активности эндотелия на фоне истощения цитокиновой системы в виде резкого уменьшения содержания (в 2 раза) как провоспалительных, так противовоспалительных цитокинов.

Таким образом, изменения в системе эндотелиоцитов у больных с летальным исходом заболевания более значительные, чем у выздоровевших новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, при этом они в той или иной степени сохраняются на протяжении всего заболевания. Кроме этого, у больных с летальным исходом к 7-м суткам жизни происходит резкое сниже-

ние провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и противовоспалительного цитокина интерлейкина-4, что говорит об истощении цитокиновой системы.

## Выводы

У новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, к 3-м суткам жизни проявляются нарушения функциональной активности эндотелия сосудов на фоне повышенного уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Стойкая тромбоцитопения, низкое содержание оксида азота на фоне несбалансированной цитокинемии на протяжении семи суток являются прогностически неблагоприятными признаками течения заболевания.

## Список литературы

1. Кирсанова А.К. Механизмы нарушения функции эндотелия сосудов при септических состояниях // *Анестезиология и реаниматология*. — 2003. — № 6. — С. 72-75.
2. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы (Лекция. Часть I) // *Вестник интенсивной терапии*. — 1999. — № 2.
3. Овчаренко С.С., Межирова Н.М., Дмитрова Г.В., Белогуров С.Н. Системное воспаление в патогенезе асфиксии новорожденных // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. — 2012. — № 1.
4. Шано В.П., Гульмамедов Ф.И., Нестиренко А.Н., Джоджуа Т.В., Заркова Е.В. Варианты лечения критических состояний с учетом патогенеза SIRS-синдрома системного воспалительного ответа // *Анестезиология и реаниматология*. — 1997. — № 6. — С. 48-53.
5. Куценко Е.В. Системный воспалительный ответ в случаях злобно-воспалительного процесса и неинфекционного воспаления. Сходство и различие // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. — 2001. — № 2. — С. 46-54.
6. Шуматова Т.А., Шуматов В.Б., Маркелов Е.В., Сухотеплая Л.Г. Роль оксида азота и цитокинов в развитии синдрома острого повреждения легких // *Вестник интенсивной терапии*. — 2001. — № 1. — С. 15-19.
7. Голикова П.П., Тихомирова Н.И., Клычкова Е.В., Сергеева Е.И., Саттарова З.И. Взаимосвязь уровня оксида азота с показателями гомеостаза у больных с миомой матки // *Вестник интенсивной терапии*. — 2005. — № 3. — С. 54-58.
8. Бережанская С.Б., Тодорова А.С., Лукьянова Е.А. Роль оксипинов в формировании эндотелиальной дисфункции и нарушений гомеостаза при перинатальной патологии // *Педиатрия*. — 2011. — Т. 90, № 1. — С. 137-140.

Получено 25.12.13 □

Овчаренко С.С.

Харківський національний медичний університет

### ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ АКТИВНОСТІ ЕНДОТЕЛІУ В НЕМОВЛЯТ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ТЯЖКУ АСФІКСІЮ ПРИ НАРОДЖЕННІ

**Резюме.** У цій статті наведено результати дослідження біохімічних критеріїв системної запальної відповіді: показники функціональної активності ендотелію та цитокинів у новонароджених, які перенесли тяжку асфіксію при народженні. Дослідження дозволило встановити, що зміни в системі ендотеліоцитів у хворих, які померли, більш значущі, ніж у новонароджених, які одужали, при цьому тією чи іншою мірою ці показники зберігаються протягом усього захворювання. У хворих, які померли до сьомої доби життя, відбувається різке зниження прозапального цитокину інтерлейкіну-6 та протизапального цитокину інтерлейкіну-4, що свідчить про виснаження цитокинової системи.

**Ключові слова:** системна запальна відповідь, цитокини, ендотелій судів, оксид азоту.

Ovcharenko S.S.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### ESTIMATION OF ENDOTHELIAL ACTIVITY PARAMETERS IN NEWBORNS WITH SEVERE ASPHYXIA AT BIRTH

**Summary.** This article shows the results of a study of biochemical criteria of systemic inflammatory response: parameters of functional activity of endothelium and cytokines in neonates underwent severe asphyxia at birth. The study revealed that changes in the endothelial cells system in patients with lethal outcome are more significant than in recovered infants, at the same time, they were presented in a varying degree throughout the disease. In patients with lethal outcome on the seventh day of life we detected a sharp decrease in the level of proinflammatory cytokine interleukin-6 and anti-inflammatory cytokine interleukin-4 that indicates the depletion of the cytokine system.

**Key words:** systemic inflammatory response, cytokines, vascular endothelium, nitric oxide.