

Раздел I.

БИОЛОГИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. ФИЗИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ЧЕЛОВЕКА

УДК УДК 612.172+519+57.02

МЕТОДЫ ОБРАБОТКИ RR-ИНТЕРВАЛОГРАММ ДЛЯ АНАЛИЗА УПОРЯДОЧЕННОСТИ РИТМА СЕРДЦА

А.А.КУЗНЕЦОВ¹

Ключевые слово: метод, RR-интервалограмм, порядок, структура этажа, сердечный ритм

Понятие упорядоченности [1] можно отнести к ярусной диаграмме RR-интервалов [2], представляемой в форме реализации макроскопического состояния ритма сердца. Каждому макро-состоянию соответствует набор микросостояний в виде ярусов значений RR-интервалов (фазовых ячеек). Чтобы однозначно определить микросостояние необходимо знать, какое количество информации (I_2) надо получить о данном макро-состоянии ритма.

Предлагаются два метода обработки RR-интервалограммы с последующим анализом $I(n_0)$ и $I_2(n_i)$. При формировании $I(n_0)$ по объему n выборки дифференциальным методом применялось «скользящее окно» назначаемой ширины ($n_0 = 0,1n$). Результат приведен в форме оконной функции $I(n)$ (рис. 1, а, низ). При формировании $I_2(n_i)$ интегральным методом из исходного цифрового ряда n выделялись выборки растущего объема: (10, 20, 40, 80, ..., 5000). Для каждой выборки объема n_i рассчитывалось собственное значение $I_{2,i}$. На рис. 1, б представлен график функции $I_2(n)$, который имеет форму, приближающуюся к линейной зависимости. Эту зависимость можно компенсировать, применяя для анализа удельную величину $I^* = I/n$. Используя формулу Стирлинга, легко получить расчетную формулу ее оценки:

$$I^* \approx \ln \frac{n}{N_1^{p_1} \cdot N_2^{p_2} \cdot \dots \cdot N_k^{p_k}},$$

где n – объем выборки RR-интервалограммы, N_i – количество значений на каждом ярусе, $p_i = N_i/n$.

На рис. 1 показаны результаты обработки RR-интервалограммы больного М-на (отделение реанимации ОКБ г. Владимира) обоими методами. Больной находился в коматозном состоянии в течение суток. Отношение $I^* = I_2/n$ росло от 4,2 при поступлении в больницу (рис. 1, б) до 4,5 – при четвертой регистрации (рис. 1, а). Ход функции $I(n)$ указывает на стремление ритма обрести хаотическую составляющую. В конце четвертой регистрации больной вышел из коматозного состояния. Линейный рост функции $I_2(n)$ свидетельствует о стационарности по признаку упорядоченности ярусной структуры RR-интервалограммы для выборки – в пределах одной регистрации и для ритма – в пределах нескольких, разнесенных по времени, регистраций. В этом случае графиком функции $I(n)$ является горизонтальная линия, а I^* не меняется. Физический смысл величины I^* можно трактовать как среднее выборочное число степеней свободы (микрорешений) для реализации одного микросостояния (яруса фазы). Если величина I^* является средним пошаговым (на единицу ритма) потенциальным выбором значения RR-интервала, то она показывает богатство или обедненность выбора при реализации действительного значения RR-интервала. Текущим состоянием ритма непрерывно предлагается I^* ярусов для принятия среднего решения.

В таком случае $I_2 = I^*n$ является общим числом степеней свободы выборки: реализованных (n) и ($m = I_2 - n = n(I^* - 1)$) отвергнутых. Если одну выборку большого объема с I^* разбить на две равного объема с I_1^* и I_2^* , то можно ожидать, что $I^* \approx I_1^* \approx I_2^*$. Если две выборки разных людей дают одно и то же значение I^* , то эти выборки как реализации ритма подобны по критерию упорядоченности. Подобие динамики упорядоченности определяется качественно по форме согласованного изменения оконных функ-

ций $I(n)$ с одинаковыми параметрами настройки расчетной программы или по величине коэффициента корреляции.

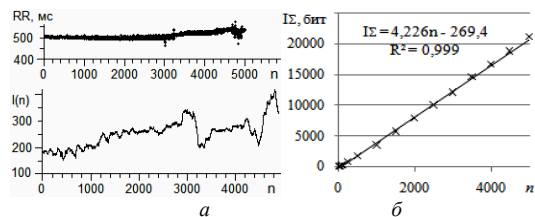


Рис. 1. Графики RR-интервалограммы, $I(n)$ 4-й регистрации (а) и $I_2(n)$ первой регистрации (б) больного М-на: $n = 5000$, $\sigma = 13$ мс, $RR_{cm} = 510$ мс

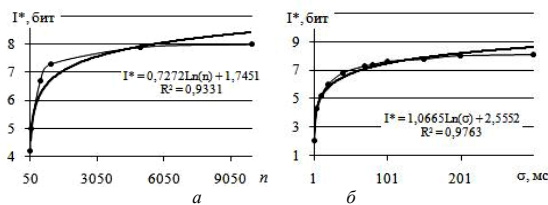


Рис. 2. Графики зависимостей $I^*(n)$ (а) и $I^*(\sigma)$ (б). Показаны функциональные линии тренда

Для определения свойств расчетных формул оценок величин I_2 и I^* были созданы цифровые ряды генерацией случайных чисел по нормальному закону. При генерации установочные параметры соответствовали параметрам реальных RR-интервалограмм. Интегральным методом обработки были получены функции $I^*(n)$ при стандартном отклонении $\sigma = 70$ мс (рис. 2, а) и $I^*(\sigma)$ при $n = 999$ (рис. 2, б). В обоих случаях монотонный рост функции I^* при росте аргумента заканчивается участком насыщения. Функцию $I_2(n)$ можно представлять линейной зависимостью: для объема выборки $n = 3600$ с погрешностью $< 0,5\%$ или для объема $n = 1000$ с погрешностью до 10% .

Выводы. Предложенные методы обработки RR-интервалограмм обеспечивают мониторинг ритма сердца и формируют информационную и функциональную базу данных ритма сердца лиц с сертификацией по признаку упорядоченности ярусной диаграммы.

Литература

1. Пригожин И. От существующего к возникающему: Время и сложность в физических науках: пер. с англ./ Под ред. Ю.Л. Климановича. М.: Наука. 1985. 327 с.
2. Кавасма Р., Кузнецов А., Сушкова Л. Автоматизированный анализ и обработка электрокардиографических сигналов. Методы и система./ Под ред. Л.Т. Сушковой. М.: Сайнс-пресс, 2006. 144 с. ISBN 5-88070-103-4

УДК 616.2:616.151.5-053.32

ОТДЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

Г.Н. КУЗЬМЕНКО, С.Б. НАЗАРОВ, В.В. ЧЕМОДАНОВ^{*}

На основании анализа влияния гуморальных факторов уточнены механизмы гемостатических нарушений у недоношенных новорожденных с РДС, которыми являются выраженность гипоксии, развитие иммуновоспалительной реакции, усиление интенсивности СРО.

Ключевые слова: гемостаз недоношенных новорожденных

¹ Владимирский госуниверситет 600000, г. Владимир, ул. Горького, 87.

^{*}Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова. 153731, г.Иваново, ул. Победы, д. 20; e-mail: ivniimid@ivnet.ru; ИвГМА, 153000, г. Иваново, пр.Ф.Энгельса,8

Актуальность исследований определяется значительной частотой респираторного дистресс-синдрома (РДС) среди недоношенных новорожденных, сочетающимся с тяжелыми формами неонатальной патологии, в том числе с тромбгеморрагическими расстройствами. В Российской Федерации рождается около 30000 детей с РДС, летальность при котором достигает 12,4% [1]. Если в его лечении достигнуты значительные успехи, то причины, механизмы и наиболее значимые факторы развития тяжелых геморрагий у этой категории детей остаются до конца невыясненными. Известно, что легкие являются центральным органом регуляции гемостаза, контроля и предупреждения тромбогенеза [2], они богаты тромбопластином [3] и обладают уникальным фибринолитическим потенциалом [4], в них образуются простаглицлины [5]. При прохождении крови через легкие в ней снижается активность ингибитора активатора плазминогена I типа (РАI- I) на 26% [6], увеличивается содержание антитромбина III [2]. Легкие являются местом гибели мегакариоцитов [7], а альвеолярные макрофаги, активно участвующие в коагуляции, составляют 14,9% всех макрофагов организма [7]. Учитывая локальные механизмы развития гемостатических нарушений у детей с РДС, нельзя недооценивать вклад гуморальных изменений на уровне всего организма в развитие данной патологии.

Цель исследования – уточнение механизмов гемостатических нарушений у недоношенных новорожденных с РДС.

Материалы и методы. В работе представлены результаты обследования и наблюдения 550 недоношенных новорожденных с РДС. Для суждения о степени тяжести РДС мы использовали шкалу Downes, данные исследований кислотно-основного состояния крови (КОС), газового состава крови, рентгенологических методов, согласно которым выделили РДС легкой, средней и тяжелой степени. Выделены 3 группы наблюдения. Первую (I) составили 159 (28,9%) недоношенных новорожденных детей с легким, вторую (II) – 284 (51,6%) – со среднетяжелым, третью (III) – 107 (19,5%) – с тяжелым РДС. Средние показатели массы тела у новорожденных с РДС I составили $2310,9 \pm 39,46$ г при сроке гестации $34,9 \pm 0,12$ недель; у детей с РДС II – $1827,1 \pm 31,6$ г при сроке гестации $32,5 \pm 0,14$ недель; масса тела у детей с РДС III составила $1611,8 \pm 62,50$ г, срок гестации $30,6 \pm 0,31$ недель. Контрольную группу представляли 89 недоношенных новорожденных со средним сроком гестации $35,6 \pm 0,42$ недель и средней массой тела $2493,0 \pm 29,1$ г, которые не нуждались в проведении лечебных мероприятий, а течение раннего неонатального периода у них проходило без осложнений.

Клинические и функциональные и лабораторные методы исследования выполнены на 1-3 и 5-8 дни жизни. 35,8% детей проводилась оксигенотерапия с концентрацией кислорода во вдыхаемом воздухе более 0,6, всем детям с тяжелым РДС – ИВЛ. Клинические признаки дыхательных нарушений (выраженность цианоза, признаки ригидности грудной клетки, изменение характера дыхания, его частоты и ритма, кислородозависимость, втяжение уступчивых мест грудной клетки и участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, западение грудины, данные перкуторного и аускультативного исследования, распространенность ателектазов) оценивали по сумме баллов.

Аналогичным образом анализировали неврологические нарушения (состояние сознания, двигательная активность, мышечный тонус, выраженность безусловных рефлексов, симптомы поражения черепно-мозговых нервов, наличие судорог и признаков внутричерепной гипертензии). Кроме того, учитывалась суммарная балльная оценка геморрагического синдрома (петехии, экхимозы, гематомы, легочные, желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из мест инъекций и висцеральные геморрагии). Проведено комплексное лабораторное обследование детей, включавшее гемостазиологические – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновый индекс (ПВ), уровни протеина С (ПС) и анти-тромбина III (АТ III), плазминогена, факторов VIII, V, VII, X, фактора Виллебранда, содержание растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК) и Д-димера, выполненные на приборе «STA Compact» с использованием реактивов фирмы «Diagnostika Stago», иммунологические исследования – уровни интерлейкина 6 (ИЛ-6) методом хемилюминесцентного анализа на автоматической системе «IMMULITE» (фирма DPC), интерлейкина 8 (ИЛ 8) методом ИФА при помощи поликлональных антител реактивами фирмы «Cytimmune sciences inc.» на автоматическом ридере EL 808, фирмы «BIO-TEK» (США), компонен-

тов комплемента C3 и C4, белков $\alpha 1$ -антитрипсина, C 1 ингибитора и $\alpha 2$ -макроглобулина, α 1-кислого гликопротеина на биохимическом анализаторе «Cobas Mira Plus». Исследовали интенсивность реакций свободно радикального окисления (СРО) – метаболиты оксида азота (NO), уровни малонового диальдегида (МДА), антиокислительную активность крови (АОА) и уровни церулоплазмينا (ЦП). Содержание малонового диальдегида определяли в сыворотке методом Jagi K., Nishigaki I., Chama H. (1968), суммарную антиоксидантную активность оценивали по методу Al-Timitt D.L., Doimandy T.U. (1974) в модификации М.Ш. Промыслова и М.Л. Дамчука. Определение метаболитов оксида азота (нитритов) в сыворотке крови выполнено фотометрическим методом (1989), который основан на изменении интенсивности окраски азосоединения розово-малинового цвета, образующегося в реакции нитритов с α -нафтиламином и сульфаниловой кислотой (реактив Грисса) в кислой среде.

Определение уровней церулоплазмينا выполняли с использованием реактивов фирмы «Sentinel CH» (Италия) на биохимическом анализаторе «Merc Vitalab» при длине волны 340 нм (микрометод). С использованием методов вариационного и корреляционного анализа, t-критерия Стьюдента, однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, многофакторного дисперсионного, множественного регрессионного анализов, оценки силы влияния по Н.А. Плохинскому (1990) – выполнен многоаспектный анализ влияния гуморальных факторов на развитие нарушений гемостаза у новорожденных с РДС.

Результаты. Оценка индивидуальных параметров прокоагулянтного, антикоагулянтного и фибринолитического статуса позволили выявить наиболее характерные гемостазиологические профили. В частности, гемостазиологический профиль у детей с РДС характеризуется при легком течении: нормо – и гиперкоагуляцией с разнонаправленными изменениями тестов в сочетании с признаками тромбинемии, неизменным или усиленным фибринолизом; при среднетяжелом течении – гиперкоагуляцией с разнонаправленными изменениями тестов, дефицитом антикоагулянтов АТ-III и протеина С, выраженными признаками тромбинемии, повышенным (реже – сниженным) и неадекватным фибринолизом; при тяжелом течении – гипокоагуляцией с разнонаправленными изменениями тестов, дефицитом основных субстратов свертывания, антикоагулянтов, высокой степенью тромбинемии, усилением фибринолиза с нарушением равновесия последнего с коагуляционными реакциями. При легком и среднетяжелом РДС имеет место высокий уровень прокоагулянтов, обуславливающий развитие общего гиперкоагуляционного потенциала, тогда как при тяжелом РДС скоротечность коагуляционных фаз ведет к развитию гипокоагуляции и геморрагий. Дефицит основных прокоагулянтов (VII, V, VIII и X факторов) отмечен у 1/3 детей с тяжелыми РДС, а физиологические механизмы, обеспечивающие гемостатическое равновесие, становятся недостаточными, что связано с недоношенностью, замедленным удалением прокоагулянтов из циркуляции или их усиленным поступлением при гипоксии и инфекции, а также нарушении гемостатической функции легких.

Геморрагические проявления, выявленные у 18,2% детей с легким РДС, в 13,8% случаев развивались по сосудисто-тромбоцитарному типу (рис. 1). Дети этой группы имели наименьшую частоту (27,0%) внутричерепных кровоизлияний (ВЧК). Частота геморрагических расстройств недоношенных новорожденных средней степени тяжести составляла 37,3% и наряду с сосудисто-тромбоцитарными (10,6%), имели место кровоизлияния гематомного типа (5,7%), желудочно-кишечные, легочные и другие висцеральные геморрагии (рис.1), а ВЧК развивались достоверно чаще (63,4%), чем при легком РДС. Геморрагии сосудисто-тромбоцитарного характера выявлены у 32,8% новорожденных, гематомного – у 18,7% детей с тяжелым РДС. Высокую частоту (56,1%) составили висцеральные геморрагии, отечно-геморрагический синдром установлен в 44,9% случаев, а ВЧК – почти у всех новорожденных.

Изменения гемостаза развивались на фоне усиления свободно-радикальных процессов. Так у детей с РДС отмечено нарастание липидной пероксидации, которая является одним из механизмов повреждения сурфактанта. Увеличение содержания МДА в сыворотке у недоношенных новорожденных, отмеченное нами, было максимально выражено при тяжелом течении РДС. В остром периоде показатели МДА коррелировали с такими показателями гемостаза, как АЧТВ в первые три дня жизни ($r = 0,43$), $\alpha 1$ -антитрипсин ($r = 0,52$), фибриноген ($r = 0,23$). Кроме того, на 5-8 дни прослежена взаимосвязь МДА с длительностью тромбинового ($r = 0,62$) и про-

тромбинового времени ($r=-0,34$), что указывает на взаимообусловленность липидной перекисидации с коагуляцией.

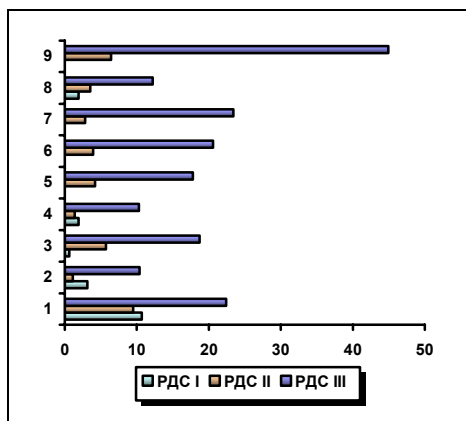


Рис. 1. Частота геморагических признаков у недоношенных новорожденных с РДС различной тяжести (%). 1 – петехии, 2 – экхимозы, 3 – гематомы, 4 – кровотечения из мест инъекций, 5 – гематурия, 6 – локальные геморагии (печень, надпочечники), 7 – легочные кровотечения, 8 – желудочные кровотечения, 9 – отечно-геморагический синдром

Сила влияния (по Н.А.Плохинскому) показателей МДА на уровни фибриногена (21,5%) также подтверждает сопряженность коагуляционных и свободно-радикальных нарушений. Сила влияния концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (F_{IO_2}) на бальную оценку гемостатических расстройств составила 39,0%, церулоплазмينا – 44,5%, сочетанных изменений РН и парциального давления кислорода (PO_2) – 30,2%, уровней МДА и АОА – 86,8%, нитритов – 32,7%, инфекционных проявлений – 11,6%, что показывает, что нарушения коагуляции взаимосвязаны с выраженностью гипоксии, свободно-радикальных реакций, антиоксидантами и инфекцией.

Протеолитически активируемые рецепторы тромбина (PAR) обеспечивают механизмы коагуляции. По-видимому, они, как все мембранные структуры, чувствительны к перекисидации. Образование нитритов у детей с нарушениями гемостаза при тяжелом течении РДС являлось негативным фактором, поскольку избыточное образование NO может оказывать прооксидантный эффект с поражением белковых компонентов мембран [8]. Гипернитритемия способствует развитию нитрозинового стресса, образованию токсичного для клеток пероксинитрита [9]. Гипернитритемия, возрастающая при тромбинообразовании, оказывает повреждающее действие на клетки, что наряду с их выраженным антиагрегантным эффектом может инициировать гемостазиологические расстройства. Уровни нитритов коррелировали с F_{IO_2} ($r=0,36$), индексом оксигенации (ИО) ($r=0,37$) и парциальным давлением углекислого газа (PCO_2) ($r=0,31$), с инфекционными проявлениями ($r=0,43$), отражая связи нитритообразования, гипоксии и инфекции. Показатели нитритов коррелировали с бальной оценкой дыхательных и гемостазиологических нарушений ($r=0,44$ и $r=0,38$). По-видимому, имеется смешанный генез усиления СРО - гипоксический и инфекционный, этот механизм реализуется в коагуляционных нарушениях. Выраженность гипоксии позитивно взаимосвязана с коагуляционными тестами ($r=0,40$). Корреляционные связи показателей индекса оксигенации и F_{IO_2} с нитритами при развитии ДВС-синдрома у детей с РДС ($r=-0,43$ и $r=0,46$) подтверждают роль гипоксии и реоксигенации в избыточном накоплении NO. Нами прослежены многочисленные корреляции, отражающие взаимосвязь нарушений коагуляции и нитритообразования. У детей в первые трое суток жизни выявлены достоверные связи между показателями нитритов и тромбинового времени ($r=0,32$), длительностью свертывания в АЧТВ тесте ($r=0,27$). Кроме того, выявлена слабая обратная корреляция между уровнями нитритов и АТ III ($r=-0,22$) и более сильная - между уровнями протенина С и нитритов ($r=-0,41$). Взаимосвязь показателей нитритов и Д-димера ($r=0,30$) иллюстрирует зависимость фибринолиза и нитритемии. Уровни нитритов коррелировали со степенью тромбинемии, определяемой по уровням РФМК ($r=0,28$), а также с показателями плазминогена ($r=-0,29$). Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи NO и гемостатических расстройств у недоношенных новорожденных, причем увеличение нитритов в крови сопровождается декомпенсированными нарушениями гемостаза и более тяжелым течением РДС.

Тромбин активирует свертывание и гиперпродукцию NO макрофагами через нуклеарный фактор (NF- κ B) [10]. В то же время,

чрезмерная активация свертывания фактором Ха может инициировать 5-кратный рост продукции оксида азота и ИЛ-6 [11]. В системе микроциркуляции эндотелиальные рецепторы PAR-2, активируемые коагуляционными факторами VIIa и Ха, стимулируют вазодилатацию, опосредованную азотной окисью, что ведет к гипотензии [12]. При использовании жестких режимов ИВЛ усиление интенсивности СРО способствует нарушениям коагуляции. Результаты множественного регрессионного анализа подтверждают связь гипероксии (F_{IO_2}) с нарушениями коагуляции (ТВ), протенином С и гипернитритемией ($r=0,35$, $r=-0,43$ и $r=0,68$ соответственно), а также связь гипероксии (F_{IO_2}) с гипернитритемией и усилением фибринолиза (Д-димером) ($r=0,55$, $r=0,33$ соответственно). Являясь эффективным методом лечения РДС, ИВЛ способствует интенсификации СРО и нарушениям гемостаза, что диктует поиск щадящих режимов оксигенотерапии.

Активация свертывающей системы у новорожденных (через протеиназ-активируемые рецепторы) связана с усилением экспрессии NO, который в высоких концентрациях инициирует коагуляцию. Поэтому одним из путей регуляции свертывания при РДС является достижение стабилизации продукции оксида азота.

Антиоксиданты препятствуют усилению СРО, сохраняя стабильность последних. У детей с тяжелым и среднетяжелым течением РДС выявлено снижение суммарной АОА сыворотки крови, которая коррелировала с антикоагулянтом АТ III ($r=0,24$) и плазминогеном ($r=0,33$). В динамике на 5-8 дни жизни у недоношенных новорожденных с тяжелым РДС отмечен наиболее низкий уровень антиоксидантной защиты, а АОА и длительность конечного этапа коагуляции были взаимосвязаны ($r=-0,39$). Кроме того, у детей с гипокоегуляцией (в сравнении с группой с нормокоегуляцией) выявлены более низкие значения АОА ($52,8 \pm 4,42\%$ и $63,3 \pm 2,15\%$ соответственно, $p < 0,05$). Корреляция индекса оксигенации и АОА ($r=0,30$), указывают на взаимосвязь нарушений равновесия в цепи «СРО-антиоксиданты» с процессами гипоксии и реоксигенации, то есть на кислородозависимость.

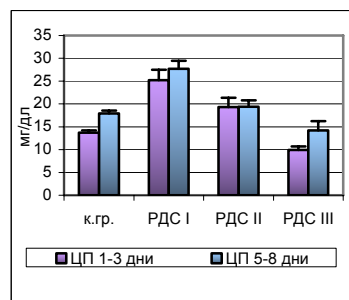


Рис. 2. Уровни церулоплазмينا у недоношенных новорожденных с РДС в зависимости от тяжести и периода заболевания (мг/дл).

В первые 3 дня жизни уровни церулоплазмينا у новорожденных с легким РДС по сравнению со здоровыми детьми были компенсаторно повышены, при среднетяжелом РДС выявлено достоверно значимое снижение уровней данного антиоксиданта, при тяжелой респираторной недостаточности, повышения церулоплазмينا при усилении процессов СРО не отмечено, что служит доказательством нарушения функционального равновесия системы «интенсивность СРО – антиоксиданты» (рис. 2). В динамике в конце раннего неонатального периода у новорожденных выявлены аналогичные первым трем дням жизни изменения показателей.

В остром периоде заболевания уровни церулоплазмينا находились в обратной корреляционной взаимосвязи с показателями МДА в сыворотке крови ($r=-0,48$), подтверждая разнонаправленность изменений данных показателей. Уровни церулоплазмينا коррелировали с показателями гемостаза протенином С ($r=0,33$) и фибриногеном ($r=0,30$). Полученные данные согласуются с экспериментальными, в которых показано, что липидная перекисидация вызывает экспрессию тканевого фактора, уменьшающуюся при действии церулоплазмينا, предотвращая развитие ДВС [13]. Корреляции клинических признаков нарушений гемостаза с уровнями ЦП подтверждают участие антиоксидантной системы в их развитии. Уровни ЦП коррелировали с выраженностью гемостатических нарушений ($r=-0,30$), с индексом оксигенации ($r=0,49$) и с F_{IO_2} , характеризующего степень кислородозависимости ($r=-0,58$), а также с эндогенными нитритами ($r=-0,58$). Сила влияния суммарной бальной оценки гемостатических расстройств на уровни ЦП составила 30,2% в первые дни и 40,5% на 5-8 дни жизни. Учитывая антиоксидантный

эффект ЦП, в синтезе которого участвуют эпителиоциты легких, нарушение равновесия системы «ЦП – СРО» является значимым механизмом нарушений гемостаза при данном заболевании. Результаты множественного регрессионного анализа подтверждают связь гипероксии (F_{10}) с нарушениями коагуляции (ТВ), снижением уровней ЦП и гипернитритемией. При жестких режимах ИВЛ преобладают процессы СРО и снижение антиоксидантной защиты.

Итак, усиление процессов СРО у детей сопровождается отклонениями показателей антиоксидантной защиты, о чем косвенно свидетельствует снижение суммарной АОА сыворотки крови при тяжелом и среднетяжелом РДС, причем гипокоагуляция сопряжена с низкой АОА. Корреляции клинических признаков нарушений гемостаза с уровнями ЦП ($r=-0,30$) и АОА ($r=-0,39$) подтверждают роль антиоксидантной системы в их развитии. Выраженность нарушений коагуляции у новорожденных с ДВС-синдромом взаимосвязана с дефицитом антиоксидантов, снижением АОА в 1,2 раза и церулоплазмينا в 1,6 раза. АОА коррелировала с ТВ ($r=-0,30$), АТ III ($r=0,24$), плазминогеном ($r=0,33$), а ЦП – с АЧТВ ($r=-0,27$), ТВ ($r=-0,34$), плазминогеном ($r=0,32$), С1 ингибитором ($r=0,30$), нитритами ($r=-0,30$). Показатели СРО у детей без и с ДВС-синдромом (II-III фаза) по уровням нитритов составили соответственно $13,7 \pm 0,33$ мкмоль/л и $18,9 \pm 1,11$ мкмоль/л ($p<0,05$), церулоплазмينا $19,2 \pm 0,75$ мг/дл и $12,9 \pm 1,71$ мг/дл ($p<0,05$), МДА $6,77 \pm 0,10$ нмоль/мл и $8,15 \pm 0,77$ ($p<0,05$), АОА $61,0 \pm 0,67\%$ и $53,4 \pm 4,90\%$ ($p<0,05$). При гиповифриногенемии имелись достоверные различия компонентов системы «СРО-антиоксиданты» (рис.3).

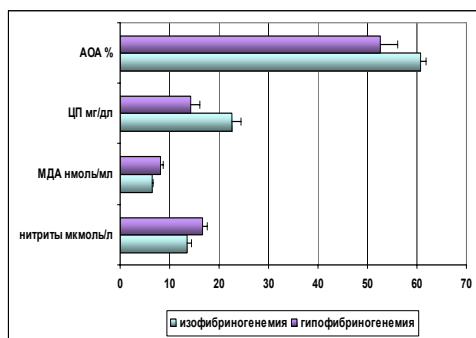


Рис. 3. Уровни показателей системы «СРО антиоксиданты» у детей с приобретенной гиповифриногенемией.

Эти данные иллюстрируют связи между степенью нарушения гемостаза и дефицитом антиоксидантов. Поскольку активация свертывания связана с воспалением, нами исследованы показатели иммунновоспалительных реакций у детей с РДС, характеризующие цитокиновый ответ, реакции системы комплемента, С1-инактиватора, изменения белков острой фазы воспаления (α -1-кислого гликопротеина, α -1-антитрипсина), относящихся к «медленным» белкам «острофазных реакций» и иммуномодулятора α -2-макроглобулина. Ряд составляющих гемостаза и иммунные факторы (компоненты системы комплемента, цитокины) многофункциональны, а их изменения связаны одновременно с модулированием коагуляционных и иммунных механизмов. При РДС снижение С4 сочеталось со снижением С1-ингибитора ($r=0,53$), а недостаточность последнего может способствовать усилению свертывания, активации иммунных реакций.

Компоненты комплемента, способствующие увеличению сосудистой проницаемости, взаимосвязаны с уровнями «острофазных белков». По нашим данным уровни α 1-кислого гликопротеина достоверно повышались у детей с РДС, различаясь с показателями контрольной группы при среднетяжелых и тяжелых вариантах, в том числе в динамике заболевания, что подтверждало наличие воспалительного компонента при РДС, оказывающего регулирующее влияние на агрегацию тромбоцитов и иммунореактивность. Его показатели в течение всего периода наблюдения коррелировали с параметрами ИВЛ, свидетельствуя о нарастании острофазных реакций при более жестких режимах оксигенотерапии. У новорожденных установлены стабильно повышенные показатели α -2-макроглобулина, который является резервным механизмом защиты при нарушениях гемостаза и легких при РДС, при отсутствии достоверных различий от степени тяжести заболевания. При исследовании показателей α -1-

антитрипсина выявлен их росту больных со среднетяжелым и тяжелым РДС в течение всего периода наблюдения. Повышение α -1-антитрипсина является защитной реакцией при повреждении легких и нарушениях гемостаза при РДС, коррелируя с параметрами ИВЛ и её длительностью, что связано с нарастанием воспалительных изменений и протеолиза, ассоциированных с её применением.

При систематизации изменений индивидуальных параметров с учётом тяжести и фазы РДС нами выявлены различные варианты. Для детей с легким течением РДС характерны адаптивные реакции со стороны системы комплемента, С1-инактиватора, ИЛ-6, α -2-макроглобулина при отсутствии повышения ИЛ-8 и таких белков острой фазы, как α -1-кислый гликопротеин и α -1-антитрипсин. Мы трактовали полученные изменения как слабый иммунновоспалительный ответ. Для новорожденных с РДС средней тяжести свойственно повышение С1 инактиватора, С3 с компонента, ИЛ 6, уровней α -2-макроглобулина, α -1-кислого гликопротеина, α -1-антитрипсина, отсутствие реакции С4 и ИЛ-8. Полученные изменения рассматривали как выраженный иммунновоспалительный ответ, включающий реакции со стороны системы комплемента, белков острой фазы без изменений уровней ИЛ-8. Наконец, при тяжелом РДС установлено отсутствие адекватной реакции компонентов системы комплемента, С1-инактиватора, повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-8, α -2-макроглобулина, α -1-кислого гликопротеина и α -1-антитрипсина. Эти данные мы трактуем как декомпенсированный, тяжелый иммунновоспалительный ответ, обусловленный неадекватными реакциями системы комплемента, повышением уровней «белков острой фазы» и «цитокиновым взрывом».

Итак, у недоношенных новорожденных с РДС имелись признаки иммунновоспалительных реакций, характеризующиеся дифференцированным изменением уровней острофазных белков, цитокиновых реакций, отдельных компонентов системы комплемента и ингибиторов протеолиза. Высокие уровни цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в периферической крови у детей с РДС свидетельствуют о нарушении принципа локальности их функционирования и генерализованной активации клеток иммунной системы, запускающей весь каскад провоспалительных цитокинов и связанные с ними эффекты гиперкоагуляции [14] и нарушения сосудистого тонуса [15]. Важным источником цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) служат эндотелиоциты легочных капилляров, а их эффекты связаны с расширением сосудов, увеличением проницаемости и накоплением жидкости в ткани легкого [16]. Повышение уровней фактора Виллебранда, ИЛ-6 и ИЛ-8 верифицирует наличие воспалительного компонента в развитии гемостатических расстройств у детей с РДС. Корреляции ИЛ-8 с балльной оценкой дыхательных и гемостазиологических нарушений составили $r=0,42$ и $r=0,39$ соответственно. Существование достоверной корреляции нитритов и ИЛ-6 ($r=0,46$) отражает связь нитритообразования и цитокинемии. Интенсивность нитритообразования и липидной пероксидации у новорожденных были взаимосвязаны с выраженностью иммунновоспалительных реакций. Так выявлены корреляции С4 компонента комплемента с уровнями ф. Виллебранда ($r=0,39$), нитритов и ИЛ-6 ($r=0,46$), МДА и ИЛ-8 ($r=0,53$), а также МДА и α 1-антитрипсина ($r=0,57$), α 1-кислого гликопротеина и МДА ($r=0,57$), ИЛ-8 и МДА ($r=0,53$). Активированный протеин С является не только антикоагулянт, он уменьшает воспаление благодаря подавлению NF-kB-сигнального пути и снижению высвобождения цитокинов макрофагами [17]. Однако у детей с высокими уровнями данного ингибитора не было выявлено снижения цитокинов, что может быть обусловлено приобретенной резистентностью к данному протеину.

Как видим, иммунные нарушения являются одним из факторов формирования коагуляционных нарушений у недоношенных новорожденных с РДС в раннем неонатальном периоде, а также, одновременно, следствием респираторного дистресса. Цитокинемия запускается гипоксией, способствуя нарушению гемостатического равновесия и активации свертывания. Поврежденные легкие могут быть источником цитокинов, а при жестких режимах вентилизации липополисахаридные комплексы могут поступать в систему микроциркуляции и дополнительно активировать гемостаз. У детей, находящихся на ИВЛ уровни цитокинов были достоверно выше, чем у детей без ИВЛ. Наличие многочисленных корреляций компонентов плазменного звена с иммунологическими показателями подтверждает связь коагуляции с цитокиновым ответом, а также с параллельной активацией системы комплемента при РДС. Выброс цитокинов, сопровождаемый активацией СРО, иницииру-

ют воспаление и коагуляционные каскады. Иными словами, у новорожденных имеет место коагуляционно-воспалительный ответ, в реализации которого существенная роль принадлежит недостаточности протеина С.



Рис. 4. Ведущие механизмы гемостатических нарушений у недоношенных новорожденных с РДС

Связь коагуляции и воспаления у детей с РДС реализуется затем через образование NO. Тромбин вызывает активирование свертывания и избыток продукции NO, который на ранних этапах экспрессируется на эндотелии, а при снижении запаса антиоксидантов и увеличении СРО является признаком нарастания иммунновоспалительных реакций. На этом этапе оксид азота усиливает коагуляцию, способствует замедлению капиллярного кровотока, вызывая дилатацию. Высокая активность иммунновоспалительных и свободнорадикальных реакций замыкает порочный круг гемостатических нарушений. В свою очередь, тромбин индуцирует реакции воспалительного ответа, регулирует проницаемость сосудов, способствует синтезу NO, секретирует фактор Виллебранда [18]. Усиленное образование нитритов коррелировало с ростом уровня ИЛ-6 ($r=0.46$), регулирующего синтез прокоагулянтов в печени, активируя свертывание.

У детей с легким РДС увеличение метаболита NO носит компенсаторный характер. При избыточном синтезе оксида азота у детей с тяжелым РДС происходит активация свертывания, которая, в свою очередь, усиливает образование NO. При легких респираторных нарушениях и компенсированных гемостатических изменениях у новорожденных оксиду азота принадлежит стабилизирующая роль, поскольку он является ингибитором свертывания, регулирует сосудистый тонус и проницаемость. При тяжелых респираторных нарушениях эндогенная гипернитритемия приводит к декомпенсированным нарушениям гемостаза, нарушениям регуляторных механизмов коагуляции, что приводит к манифестации геморрагий. Иными словами, циркуляторная гипернитритемия участвует в механизмах развития нарушений коагуляции при РДС. По видимому, иницирование процессов СРО на ранних стадиях воспалительного ответа сопровождается активацией коагуляции, а затем, усиление коагуляции при дефиците антиоксидантов иницирует усиление СРО. На этом этапе процесс становится не управляемым и приводит к манифестации ДВС-синдрома. Гипернитритемия приводит к нарушениям микроциркуляции, а через антиагрегантный эффект на тромбоциты – к геморрагиям.

Заключение. С учетом полученных в нашем исследовании и экспериментальных данных других авторов мы пришли к мнению, что триггерными механизмами коагулопатии при РДС являются: гипоксия, развитие иммунновоспалительных реакций, активация СРО при недостаточности антиоксидантной защиты. Обобщая результаты исследования, можно определить следующую последовательность развития тромбгеморрагических расстройств: во-первых, активация свертывания через усиление СРО при гипоксии и реоксигенации, во-вторых, усиление иммунновоспалительных реакций активирует свертывания и СРО при недостаточности антиоксидантов, в-третьих, наблюдается манифестация коагуляционных нарушений, усиливающих воспаление и СРО. Данный

порочный круг на органном (легочном) и системном уровнях способствует утяжелению РДС (рис.4).

Результативность терапии тромбгеморрагических расстройств определяется эффективностью лечения основного заболевания. Иными словами, терапия гемостатических нарушений не должна быть узконаправленной, а включать, наряду с лечением РДС, воздействие на все патогенетические механизмы.

Литература

1. Саркисян Е.А., Антонов А.Г., Мазмлян П.Н. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. №3. С. 7–10.
2. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Теплуков И.К. Физиология системы гемостаза. // Под ред. В.П. Балуды. М.: Медицина, 1995. 243 с.
3. Wasi S., Burrowes C.E., Hay J.B., Movat H.Z. // Thromb. Res. 1983. Vol. 30. (Suppl. 1). P. 27–45.
4. Hechtman H.B., Shepro D. // Circ Shock. 1982. Vol. 9 (Suppl.4). P.457–467.
5. Hokama Y., Matsuo M., Seto D.S. // Res Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1983. Vol. 42. (Suppl. 1). P. 145–148.
6. Kloboves-Prevodnik V., Sabovic M., Keber D. // Heart Vessels. 2004. Vol. 19. P. 33–37.
7. Козинец Г.И. // Исследование системы крови в клинической практике /Под ред. Г.И.Козинца и В.А. Макарова. М.: Трида-Х. 1997. 480 с.
8. Alexander R.W. // Hypertension. 1995. Vol. 25. P. 155–161.
9. Tsukahara H. // Curr. Med. Chem. 2007. Vol. 14. P. 339.
10. Kang K.W., Choi S.Y., Cho M.K. et al. // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. (Suppl. 19). P. 17368–17378.
11. Papapetropoulos A., Piccardoni P., Cirino G. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1998. Vol. 95. (Suppl.8). P. 4738–4742.
12. Kawabata A., Kuroda R., Nakaya Y. et al. // Biochem Biophys Res Commun. 2001. Vol. 282. (Suppl. 2). P. 432–435.
13. Crutchley D.J., Que B.G. // Circulation. 1995. Vol. 15. (Suppl. 2). P. 238–343.
14. Mann D.L., Young J.B. // Chest. 1994. Vol. 105. P. 897–904.
15. Katz S.D., Rao R., Berman J. et al. // Circulation. 1994. Vol. 90. P. 12–16.
16. Kobayashi A., Hashimoto S., Kooguchi K. et al. // Chest. 1998. Vol. 113. N.6. P.1632–1639.
17. Hooper W.C., Phillips D.J., Renshaw M.A. // Thromb. Res. 2001. Vol. 103. (Suppl. 3). P. 209–219.
18. Макацария, А.Д., Бицадзе В.О. Баймурадова С.М. [и др.] // Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М.: Трида М., 2007. 456 с.

SEPARATE MECHANISMS OF DEVELOPMENT HEMOSTASIOLGIC DISORDERS IN PREMATURE NEWBORNS WITH A RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

G.N. KUZ'MENKO, S.B. NAZAROV, V.V. TCHEMODANOV

Summary

On the basis of the analysis of influence of the humoral factors the mechanisms hemostasiologic disorders in premature newborns with respiratory distress are improved which are an expressiveness of a hypoxia, development immunoinflammatory reaction, amplification of intensity free-radical oxidations.

Key words: hemostasis premature newborn

УДК 612.57

ОЦЕНКА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО И САНОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТОВ ОБЩЕЙ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПЕРТЕРМИИ НА ПРИМЕРЕ АНАЛИЗА СОСТОЯНИЯ ТКАНЕВОГО МИКРОРАЙОНА ПЕЧЕНИ КРЫС ЛИНИИ WISTAR

К.К. ДМИТРИЕВА, Е.В. ОВСЯНКО, А.В. ЕФРЕМОВ, Ю.В. ПАХОМОВА, К.А. АСТАФЬЕВА, А.В. ИГНАТОВА, С.В. МИЧУРИНА, Я.У. ОВСЯНКО, М.Г. ПУСТОВЕТОВА, В.С. САЗОНОВ, А.В. САМСОНОВ*

Патоморфо- и ультрамикроскопическое исследования тканевого микрорайона печени в остром периоде после ОУГ позволили выявить наличие как патогенетического, так и саногенетического эффектов высокой внешней температуры на организм животного.

Ключевые слова: управляемая гипертермия, печень

* Новосибирский государственный медицинский университет