

ПРЕДИКТОРНАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

П. И. Миночкин, И. А. Волчегорский, Д. К. Волосников

*ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Челябинск)*

С целью контроля уровня пероксидации изучали содержание продуктов перекисного окисления липидов в лаважном содержимом из трахеобронхиального дерева. Обследовано 200 интубированных новорожденных детей на ИВЛ с полиорганными дисфункциями. Для проведения ROC-анализа и вычисления предикативных критериев использовалось приложение MedCalc (2010). Выявлены высокочувствительные и высокоспецифичные критерии развития полиорганной недостаточности и летальных исходов у новорожденных детей на основе определения в экстрактах лаважной жидкости продуктов липопероксидации диенкониюгатов, кетодиенов, сопряженных триенов и оснований Шиффа.

Ключевые слова: новорожденные дети, полиорганная недостаточность, перекисное окисление липидов, лаважное содержимое, предикативные критерии.

Миночкин Павел Иванович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии, заместитель декана педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск, рабочий телефон: 8 (351) 232-74-73, e-mail: pavelmin@mail.ru

Волчегорский Илья Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, проректор по учебной работе ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск, рабочий телефон: 8 (351) 232-74-69, e-mail: volcheg@yandex.ru

Волосников Дмитрий Кириллович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии, декан педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск, рабочий телефон: 8 (351) 232-74-73, e-mail: dk_vol@mail.ru

Введение. Частота летальных исходов, несмотря на достижения современной неонатологии, в отделениях неонатальной реанимации остается высокой [2]. Основной причиной гибели новорожденных детей независимо от нозологической единицы в отделениях реанимации и интенсивной терапии является полиорганная недостаточность (ПОН) [6]. В развитии ПОН решающую роль могут играть механизмы оксидативного стресса, наиболее чувствительным компонентом которого является липопероксидация [7].

Материалы и методы. С целью контроля уровня пероксидации изучали содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в лаважном содержимом из трахеобронхиального дерева (ТБД) экстракционно-спектрофотометрическим методом И. А. Волчегорского [3]. Обследовано 200 новорожденных детей с полиорганными дисфункциями (ПОД) [4], критериями ПОД считали дисфункции 2-х и более органических систем [1].

В результате исследования было сформировано 3 группы новорожденных детей: группа детей, не имеющих ПОН (1-я группа), — 35 детей, группа выживших новорожденных детей с ПОН — 117 пациентов (2-я группа), группа умерших новорожденных детей с ПОН — 48 пациентов (3-я группа). Критериями ПОН считали сочетание ПОД с оценкой тяжести состояния новорожденных детей по шкале SNAP-PE ≥ 20 баллов [5]. Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 6.0. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны дескриптивными методами и представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me (LQ—UQ)).

Для оценки исходной сопоставимости сформированных групп по интервальным и ординальным параметрам и межгрупповых различий на заключительном этапе исследования применяли U-критерий Манна-Уитни. Межгрупповые сопоставления по качественным (номинальным) параметрам осуществляли с помощью точного критерия Фишера. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$. Для проведения ROC-анализа и вычисления предикативных критериев использовалось приложение MedCalc (2010).

Результаты исследований. Клинические характеристики изучаемых групп детей представлены в табл. 1. Все дети находились на ИВЛ, всем проводилась инфузия вазопрессоров, вolemическая поддержка, парентеральное и трофическое питание, антибактериальная терапия по протоколу сепсис. Массивность терапевтических вмешательств оценивалась по шкале NTISS [8]. Как следует из табл. 1, масса тела при рождении в группе детей без ПОН значимо выше, чем в группах детей с ПОН. В группе умерших детей масса тела значимо ниже, чем в группе выживших детей с ПОН. При изучении гендерных особенностей (табл. 1) видно, что 1-я и 2-я группы были однородными по полу при сравнении с группой умерших, мальчиков в группе выживших детей с ПОН оказалось значимо больше, а девочек меньше.

Клинические характеристики изучаемых групп новорожденных детей

Клинические характеристики	Группа без ПОН (n = 35)	Группа с ПОН (n = 117)	Группа умерших (n = 48)
Масса тела при рождении (г) Me (LQ—UQ)	2110 (1730–980)*	1495 (1260–840)*	1257 (990–415)*
Пол (М/Д)	24/11	86/31*	27/21*
Гестационный возраст (нед.) Me (LQ—UQ)	34 (31–37)*	31 (29–32)*	29 (28–32)*
Постнатальный возраст Me (LQ—UQ)	2 (2–4)	4 (2–5)**	3 (2–5)**
SNAP-PE Me (LQ—UQ)	17 (12–18)*	25 (24–29)*	29 (25–41)*
NTISS Me (LQ—UQ)	24 (21–26)*	29 (26–33)*	34 (27–40)*

Примечания: * — данные, имеющие значимые различия между отмеченными группами, ** — данные, имеющие значимые различия с группой детей без ПОН (с 1-й группой)

Между 1-й и 3-й группами значимых различий по полу не обнаружено. При сравнении по гестационному возрасту (ГВ) (табл. 1) 2-я и 3-я группы детей имели значимые различия с группой новорожденных без ПОН, ГВ в 1-й группе значимо выше, чем в группах детей с ПОН. Группа умерших детей с ПОН, как следует из табл. 1, также имела ГВ значимо ниже, чем выжившие новорожденные с ПОН. Постнатальный возраст в группах детей с ПОН (2–3-я группы) значимо превышал таковой в группе детей без ПОН. Объем терапевтических вмешательств по шкале NTISS [8] значимо выше в группе умерших, чем в группах выживших детей, но в группе выживших детей с ПОН значимо выше, чем в группе детей без ПОН.

Результаты ROC-анализа определения продуктов перекисидации отражены в табл. 2 и 3. Как видно из табл. 2, пороговым критерием развития ПОН является индекс окисления, отражающий содержание диеновых конъюгатов (ДК) в гептановой фазе в острой стадии повреждения легких $> 0,92$ единиц индекса окисления (е.и.о.) при этом специфичность (СП) составила 100 %, положительная и отрицательная предикативная ценность также составили 100 % при уровне значимости $p < 0,0001$. В подострой стадии $> 0,2$ е.и.о. при чувствительности (Ч) 90,4 %, СП 94,7 %, положительной предикативной ценности (+ПЦ) 98,7 % уровень значимости $p < 0,0001$. Изопропанольная фаза липидных экстрактов оказалась непоказательной из-за уровней значимости $p > 0,05$. При изучении предикативной ценности в отношении развития летального исхода, содержания ДК в лаважном содержимом больных с ПОН выявлено, что уровень ДК в гептановой фазе в подостром периоде имеет статистически значимый уровень $p = 0,03$, критерий оказался $> 1,21$ е.и.о., СП 88,9 %, отрицательная предикативная ценность (—ПЦ) 82,8 %, но Ч и +ПЦ низкие.

Критерии (е.и.о.) развития ПОН на основе изучения продуктов ПОЛ в лаважной жидкости новорожденных детей, находящихся на ИВЛ

Продукты ПОЛ	Критерий	Ч, %	СП, %	+ПЦ, %	–ПЦ, %	P
<i>ДК гептан — 1</i>	> 0,92	54,1	100	100	100	< 0,0001
<i>ДК гептан — 2</i>	> 0,2	90,4	94,7	98,7	69,2	< 0,0001
ДК изопропанол — 1	≤ 0,68	89,9	45,7	83,8	59,3	0,3
<i>ДК изопропанол — 2</i>	> 0,12	100	63,2	92,3	100	0,09
<i>КД и СТ гептан — 1</i>	> 0,47	65,1	94,4	97,3	46,5	< 0,0001
<i>КД и СТ гептан — 2</i>	> 0,01	90,4	100	100	70,4	< 0,0001
<i>КД и СТ изопропанол — 1</i>	> 0	99,1	34,3	82,2	92,3	0,0083
<i>КД и СТ изопропанол — 2</i>	> 0,28	62,7	100	100	38	< 0,0001
<i>ШО гептан — 1</i>	> 0,284	67,2	100	100	50	< 0,0001
<i>ШО гептан — 2</i>	> 0,01	85,5	100	100	61,3	< 0,0001
<i>ШО изопропанол — 1</i>	> 0,28	64,5	100	100	47,9	< 0,0001
<i>ШО изопропанол — 2</i>	> 0	80,7	94,4	100	52,9	< 0,0001

Примечания: КД — кетодиены, СТ — сопряженные триены, ШО — Шиффовы основания, 1 — острый период поражения легких, 2 — подострый период поражения легких, выделенным шрифтом отмечены строки статистически значимых критериев

При изучении предикативной ценности в отношении развития летального исхода, содержания ДК в лаважном содержимом больных с ПОН выявлено, что уровень ДК в гептановой фазе в подостром периоде имеет статистически значимый уровень $p = 0,03$, критерий оказался $> 1,21$ е.и.о., СП 88,9 %, отрицательная предикативная ценность (–ПЦ) 82,8 %, но Ч и +ПЦ низкие. Выявлены пороговые критерии развития ПОН и летальных исходов по содержанию кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), табл. 2 и 3. Все 4 критерия КД и СТ имеют статистически значимый уровень $p < 0,05$ по отношению к развитию ПОН. Для гептановой фракции в острый период критерий развития ПОН составляет $> 0,47$ е.и.о. с высокой СП 94,4 % и +ПЦ 97,3 %. Для гептановой фракции в подострый период критерий $> 0,01$ е.и.о. напротив обладает высокой Ч 90,4 %, СП и +ПЦ ценность также очень высокие — 100 %. В изопропанольной фракции в острый период критерием является > 0 , причем критерий имеет Ч 99,1 %, также высока и –ПЦ 92,3 %, что дополняет гептановую фракцию. В подострой стадии изопропанольная фракция выявила критерий $> 0,28$ е.и.о., обладающий высокой СП и +ПЦ 100 %. При рассмотрении предикативных значений определения продуктов КД и СТ в лаважной жидкости в отношении развития летальных исходов, табл. 3, только два критерия имели приемлемый уровень статистической значимости $p < 0,0001$, это гептановая и изопропанольная фракции в подостром периоде.

**Критерии (е.и.о.) развития летального исхода на основе изучения продуктов ПОЛ
в лаважной жидкости новорожденных детей, находящихся на ИВЛ**

Продукты ПОЛ	Критерий	Ч, %	СП, %	+ПЦ, %	-ПЦ, %	P
ДК гептан — 1	> 1,02	68,7	67,6	47,8	83,3	0,17
ДК гептан — 2	> 1,21	54,5	88,9	66,7	82,8	0,03
ДК изопропанол — 1	> 0,22	100	21,6	35,6	100	0,7
ДК изопропанол — 2	≤ 0,4	63,6	67,9	43,7	82,6	0,5
КДиСТ гептан — 1	> 0,23	93,7	21,62	34,1	88,9	0,5
КДиСТ гептан — 2	> 0,35	90,9	66,7	52,6	94,7	< 0,0001
КДиСТ изопропанол — 1	> 0,22	100	21,6	35,6	100	0,7
КДиСТ изопропанол — 2	> 1,3	72,7	92,6	80	89,3	< 0,0001
ШО гептан — 1	> 0,49	62,5	83,8	62,5	83,8	0,0014
ШО гептан — 2	> 0,227	90,9	66,7	52,6	94,7	< 0,0001
ШО изопропанол — 1	> 1,44	56,2	89,2	69,2	82,5	0,002
ШО изопропанол — 2	> 0,11	100	66,7	55	100	< 0,0001

Для гептановой фракции критерием явился показатель > 0,35 е.и.о. с Ч 90,9 % и —ПЦ 94,7 %, остальные значения слишком низкие. Для изопропанольной фракции критерием явился показатель > 1,3 е.и.о. с высокой СП 92,6 % и —ПЦ 89,3 %, и +ПЦ 80 %. Предикативная ценность ПОН индекса окисления, отражающего содержание Шиффовых оснований (ШО), как видно из табл. 2, имеет высоко значимый уровень р. Два критерия: это индекс окисления в гептановой и в изопропанольной фракции в подострый период имеют р < 0,0001. Но и в острый период обе фракции для ШО имеют высокосignификантные критерии, р < 0,05, но низкие предикативные значения. Обе фракции предикторов ПОН критериев ШО оказались высокими. Однако для раннего предсказания смертности эти критерии не подходят, потому что они имеют высокую предикативную ценность только в период подострой фазы повреждения легких. Чувствительность критериев определения ШО в острую стадию слишком низкая, хотя СП и —ПЦ на приемлемом уровне (табл. 3).

Обсуждение результатов. Результаты изучения динамики продуктов ПОЛ у детей изучаемых групп показывают высокую роль процессов липопероксидации в развитии ПОН и летальных исходов и являются обоснованием применения средств антиоксидантной защиты при лечении новорожденных с ПОН. ДК относятся к ранним продуктам ПОЛ, что может объяснить высокие предикативные значения ПОН гептановой фракции как в острый, так и в подострый период повреждения легких. Более поздние продукты пероксидации увеличивают свою предикативную ценность в подострый период. Такие поздние продукты липопероксидации, как ШО имеют высоко значимые критерии как в отношении развития ПОН, так и в развитии летальных исходов во все периоды повреждения легких, что может указывать на высокую интенсивность процессов липопероксидации еще в начальном периоде заболевания.

Вывод. Выявлены высокочувствительные и высокоспецифичные критерии развития ПОН и летальных исходов у новорожденных детей на основе определения в экстрактах лаважной жидкости продуктов липопероксидации ДК, КД и СТ и ШО.

Список литературы

1. Синдром полиорганной недостаточности в неонатальной практике / Ю. С. Александрович, Р. И. Череватенко, К. В. Пшениснов [и др.] // Ребенок, врач, лекарство : II междисциплинарный конгресс. — СПб., 2007. — С. 18–19.
2. Снижение младенческой смертности как итог организационной деятельности службы родовспоможения и детства [Электронный ресурс] / Р. Т. Бабина, С. Н. Боярский, Э. Г. Курова [и др.] // Журн. интенсивная терапия. — 2005. — № 2. — Режим доступа : <http://www.icj.ru/2005-02-02.htm>
3. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский, Р. И. Лифшиц // Вопр. мед. химии. — 1989. — Т. 35, № 1. — С. 127–131.
4. Жданов Г. Г. Реанимация и интенсивная терапия / Г. Г. Жданов, А. П. Зильбер. — М. : Издательский центр «Академия», 2007. — 400 с.
5. Шкала SNAP-PE и синдром полиорганной недостаточности у новорожденных детей / П. И. Миночкин, Д. К. Волосников, О. В. Лапин, Д. А. Суровцев // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2008. — № 1. — С. 23–27.
6. Multiple organ failure syndrome in the newborn: morphological and immunohistochemical data / G. Faa, D. Fanni, C. Gerosa, S. Nemolato [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2012. — Vol. 25 (Прил. 5). — P. 68–71.
7. Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls : the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide / R. Radi, J. S. Beckman, K. M. Bush, B. A. Freeman // J. Biol. Chem. — 1991. — Vol. 266. — P. 4244–4250.
8. Scoring systems for ICU and surgical patients : NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.sfar.org/scores2/ntiss2.html>

PREDICTIVE INFORMATIONAL CONTENT OF PRODUCTS OF LIPOPEROXIDATION AT NEWBORN CHILDREN WITH MULTIORGAN FAILURE

P. I. Minochkin, D. K. Volosnikov, I. A. Volchegorsky

SBEI HPE «Southern Ural State Medical University» of Ministry of Health (Chelyabinsk c.)

The maintenance of products of peroxidation of lipids in lavage contents from tracheobronchial tree is studied for the purpose of control of level of peroxidation. 200 intubated newborn children on artificial pulmonary ventilation with multiorgan dysfunctions were surveyed. MedCalc (2010) application was used for carrying out the ROC analysis and calculation of predicative criteria. Highly sensitive and high-specific criteria of development of multiorgan failure and lethal outcomes at newborn children on the basis of definition in extracts of lavage liquid of products of lipoperoxidation of dieneconjugates, ketodienes, interfaced Tryenums and Schiff's bases are revealed.

Keywords: newborn children, multiorgan failure, peroxidation of lipids, lavage contents, predicative criteria.

About authors:

Minochkin Pavel Ivanovich — candidate of medical sciences, assistant professor of chair of hospital pediatrics, clinical immunology and allergology, deputy dean of pediatric faculty at SBEI HPE «Southern Ural State Medical University» of Ministry of Health, office phone: 8 (351) 232-74-73, e-mail: pavelmin@mail.ru

Volchegorsky Ilya Anatolyevich — doctor of medical sciences, professor, head of pharmacology chair, vice rector on educational work at SBEI HPE «Southern Ural State Medical University» of Ministry of Health, office phone: 8 (351) 232-74-69, e-mail: volcheg@yandex.ru

Volosnikov Dmitry Kirillovich — doctor of medical sciences, professor, head of chair of department of hospital pediatrics, clinical immunology and allergology, dean of pediatric faculty at SBEI HPE «Southern Ural State Medical University» of Ministry of Health, leading consultant at STPHE «Chelyabinsk regional children's hospital», office phone: 8 (351) 232-74-73, e-mail: dk_vol@mail.ru

List of the Literature:

1. Syndrome of a multiorgan failure in neonatal practice / Y. S. Aleksandrovich, R. I. Cherevatenko, K. V. Pshenishnov [etc.] // Child, doctor, medicine: II interdisciplinary congress. — SPb. 2007. — P. 18-19.
2. Depression of infantile mortality as result of organizational activity of service of obstetric aid and childhood [electron resource] / R. T. Babina, S. N. Boyarsky, E. G. Kurova [etc.] // Journ. intensive care. — 2005. — № 2. — Access mode: <http://www.icj.ru/2005-02-02.htm>
3. Comparison of various approaches to definition of products of peroxidation of lipids in heptan-isopropanol extracts of blood / I. A. Volchegorsky, A. G. Nalimov, B. G. Yarovsky, R. I. Lifshits // Quest. of medical chemistry. — 1989. — V. 35, № 1. — P. 127-131.
4. Zhdanov. G. G. Reanimation and intensive cares / G. G. Zhdanov, A. P. Zilber. — M: Publishing center «Academy», 2007. — 400 P.
5. Scale of SNAP-PE and syndrome of multiorgan failure at newborn children / I. I. Minochkin, D. K. Volosnikov, O. V. Lapin, D. A. Surovtsev // Rus. bull. of perinatology and pediatrics. — 2008. — № 1. — P. 23-27.
6. Multiple organ failure syndrome in the newborn: morphological and immunohistochemical data / G. Faa, D. Fanni, C. Gerosa, S. Nemolato [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2012. — Vol. 25 (Прил. 5). — P. 68–71.
7. Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls : the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide / R. Radi, J. S. Beckman, K. M. Bush, B. A. Freeman // J. Biol. Chem. — 1991. — Vol. 266. — P. 4244–4250.
8. Scoring systems for ICU and surgical patients : NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.sfar.org/scores2/ntiss2.html>