

УРОВЕНЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 В ПЛАЗМЕ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Д. В. Дмитриев, В. С. Коноплицкий, К. Т. Берцун

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Украина

Plasma Endothelin-1 Levels in Preterm Neonatal Infants with Acute Respiratory Failure

D. V. Dmitriyev, V. S. Konoplytsky, K. T. Bertsun

N. I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Ukraine

Повышенное сопротивление легочных сосудов у недоношенных детей взаимосвязано с острой дыхательной недостаточностью, и эндотелин-1 (Э-1) играет при этом важную роль в легочной сосудистой реактивности у новорожденных. **Методы.** Уровень эндотелина-1 определяли иммуноферментным методом в двух пробах у 12-и недоношенных детей с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) и у 12-и детей в группе сравнения (в сроках гестации: $32,2 \pm 1,3$ и $29,8 \pm 1,2$ недель, соответственно). Первая и вторая проба крови были взяты с 18-го до 40-го часа после рождения для определения уровня эндотелина-1. **Результаты.** Уровень Э-1 в плазме первой пробы не отличался между новорожденными двух групп. Значительно выше концентрация Э-1 во второй пробе отмечалась у новорожденных с ОДН, по сравнению с группой сравнения. Концентрация Э-1 в первой пробе была выше по сравнению со второй пробой в обеих группах ($p < 0,001$). Имелась выраженная положительная корреляционная связь между вторым образцом Э-1 и оценкой по шкале SNAPPE 2 ($r = 0,38$, $p = 0,02$). Уровень Э-1 плазмы крови в первой пробе не отличался в обеих группах (11,9 и 12,2 пг/мл, соответственно). **Заключение.** Новорожденные с острой дыхательной недостаточностью и без нее в показателях первой пробы имели аналогичный уровень Э-1 в плазме, принимая во внимание, что уровень Э-1 выше при острой дыхательной недостаточности, чем у новорожденных в группе контроля с 18-го по 40-й час после рождения. Повышенное сопротивление сосудов при острой дыхательной недостаточности может быть связано с высоким уровнем Э-1. **Ключевые слова:** эндотелин-1, острая дыхательная недостаточность.

Increased pulmonary vascular resistance in preterm infants is associated with acute respiratory failure (ARF) and at the same time endothelin-1 (E-1) plays an important role in neonatal pulmonary vascular responsiveness. **Methods.** Endothelin-1 levels were measured in two blood samples in 12 preterm infants with ARF and in 12 controls (at 32.2 ± 1.3 and 29.8 ± 1.2 weeks of gestation, respectively) by enzyme immunoassay. For this, the first and second blood samples were taken at 18 to 40 hours after birth. **Results.** The plasma level of E-1 in the first sample did not differ between the neonates of both groups. In the second sample, significantly higher E-1 concentrations were observed in the newborns with ARF than in the controls. In the first sample, E-1 concentration were higher than in the second one in both groups ($p < 0.001$). There was a significant positive correlation between the second E-1 sample and the SNAPPE 2 scale rating ($r = 0.38$; $p = 0.02$). The plasma level of E-1 in the first sample did not differ in both groups (11.9 and 12.2 pg/ml, respectively). **Conclusion.** Neonates with and without ARF had the similar plasma E-1 levels in the first sample, by taking into account the fact that the E-1 levels were higher in ARF than in the controls at 18 to 40 hour after birth. Increased vascular resistance in ARF may be associated with the high level of E-1. **Key words:** endothelin-1, acute respiratory failure.

Исследования последних лет показывают, что у недоношенных детей с острой дыхательной недостаточностью (ОДН), наблюдается повышение легочного сопротивления сосудов. Однако механизмы этого остаются недостаточно изученными [1]. Эндотелин-1 — это пептид, состоящий из 21 аминокислоты в цепи и имеющий два дисульфидных соединения. Известны три изоформы эндотелина [2]. Эндотелину-1 присущи следующие эффекты: спазмирование легочных вен, положительные инотропные и хронотропные эффекты, бронхоконстрикция [3, 4]. Эндотелин-1 обладает выраженным сосудосу-

живающим эффектом легочных сосудов [5]. Высокий уровень эндотелина в плазме у новорожденных наблюдается при сепсисе [6], перинатальной асфиксии [7], легочной гипертензии новорожденного [8, 9], респираторном дистресс-синдроме [10]. Мы предположили, что эндотелин-1 принимает участие в патогенезе острой дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных.

Цель исследования — определить уровень эндотелина-1 в плазме у новорожденных с клиникой острой дыхательной недостаточности в период от 18 до 40 часов после рождения.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Показатель	Значения показателей по группам	
	Контрольная группа (n=12)	ОДН группа (n=12)
Срок гестации (недели)	32,2±1,3	29,8±1,2*
Вес при рождении (г)	1762,2±34,4	1320,4±104,4*
Мальчики/Девочки	7/5	6/6
Маленький срок гестации	3 (25%)	4 (33,3%)
Оценка на 5-й минуте по шкале Апгар (баллы)	8 (7–8)	6 (5–7)**
Оценка по SNAPPE II	0 (0–7)	22 (17–34)**
Время получения второй пробы (часы)	28,4±14,1	30,1±12,4

Примечание. ОДН — острая дыхательная недостаточность. SNAPPE II — оценка по шкале Neonatal Acute Physiology and Perinatal Extension II. * — $p < 0,05$ в сравнении с группой сравнения (Стьюдент тест); ** — $p < 0,05$ в сравнении с группой сравнения (тест Mann-Whitney).

Таблица 2

Уровень эндотелина-1(Э-1) в первой и второй пробе

Показатель	Контрольная группа (n=12)	ОДН группа (n=12)
Первая проба Э-1, пг/мл	11,9±1,3	12,2±1,1
Вторая проба Э-1, пг/мл	1,9±0,4*	3,8±1,2**

Примечание. * — $p < 0,001$ в сравнении между уровнем Э-1 в плазме первой и второй пробы (тест Стьюдента); ** — $p < 0,001$ в сравнении с группой сравнения (тест Mann-Whitney).

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен комиссией по вопросам этики при Винницкой областной детской клинической больницы. Информированное согласие было получено от всех родителей или опекунов пациентов. Исследование проведено у новорожденных с гестационным возрастом 34 недели и весом при рождении от 1800 г и меньше, которые находились на лечении в отделении реанимации новорожденных Винницкой областной детской клинической больницы (Украина), с ноября 2006 г. по декабрь 2007 г.

Критериями исключения были клиническое или лабораторное подтверждение врожденной инфекции и сепсиса, оценка по шкале Апгар на 5-й минуте меньше 5 баллов, врожденные пороки развития, материнская наркомания, материнский сифилис, токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция. Диагноз острой дыхательной недостаточности выставлялся на основе нарушения функции дыхания в первые 24 часа после рождения, тахипноэ и потребности в кислороде в концентрации больше 40%, для поддержки сатурации на уровне 90%. Гестационный возраст был оценен от последней менструации и по первому ультразвуковому исследованию [11]. Оценка по шкале SNAPPE II была проведена у всех новорожденных в первые 24 часа [12].

Классификация новорожденных: группу сравнения составили 12 недоношенных детей без острой дыхательной недостаточности, не требующие подачи кислорода в концентрации больше 40 % в течение 72 часов. Вторую группу составили 12 новорожденных с острой дыхательной недостаточностью, которая у всех детей развилась на фоне хирургической патологии (диафрагмальная грыжа).

Определение Э-1 в плазме: плазма была собрана при рождении у всех новорожденных, дополнительный образец венозной крови был получен при развитии ОДН между 18-м и 40-м часом после рождения. Пробы крови (600 мкл) были собраны в пробирки с EDTA и после центрифугирования немедленно были заморожены при -70°C . Все образцы были проверены в парном экземпляре. Э-1 определялся иммуноферментным методом с помощью стандартных наборов системы «Human endothelin-I», фирмы DRG International, Inc

(США) аппаратом LabSystems Multiskan EX, Финляндия. Минимальная обнаруживаемая доза Э-1 составила 0,16 пг/мл.

Статистический анализ: использовались критерий Стьюдента и тест Mann-Whitney для статистической обработки параметрических и непараметрических данных. Коэффициенты корреляции были рассчитаны для Э-1 и SNAPPE II, а также Э-1 и продолжительностью искусственной вентиляции легких. Достоверными считались значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обе группы новорожденных были идентичны по половому диморфизму, типу рождения, в пропорциональном соотношении по сроку гестации и среднему возрасту. Новорожденные в группе ОДН были с большим сроком гестации и имели более низкий вес при рождении. Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте и оценка по шкале SNAPPE II отличались у новорожденных во второй группе (табл. 1).

У всех новорожденных первая проба крови была получена на 24-й час жизни. Два пациента в группе с ОДН умерли. Уровень Э-1 в плазме первой пробы не отличался между новорожденными двух групп. Значительно выше концентрация Э-1 во второй пробе отмечалась у новорожденных с ОДН, по сравнению с группой сравнения. Концентрация Э-1 в первой пробе была выше по сравнению со второй пробой в обеих группах ($p < 0,001$). Имелась выраженная положительная корреляционная связь между вторым образцом Э-1 и оценкой по шкале SNAPPE II ($r = 0,38$, $p = 0,02$). Корреляционная связь не выявлена между уровнями Э-1 в плазме первой и второй пробы и концентрацией Э-1 и оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте < 6 баллов. Длительность искусственной вентиляции легких имела существенную положительную корреляционную связь с показате-

лями Э-1 второй пробы ($r=0,54$, $p=0,02$). Уровень Э-1 плазмы крови в первой пробе не отличался в обеих группах (11,9 и 12,2 пг/мл, соответственно, $p=0,92$). Во втором образце крови отмечалось значительное повышение уровня Э-1 во второй группе по сравнению с группой контроля (1,9 и 3,8 пг/мл, соответственно, $p=0,001$) (см. табл. 2).

Э-1, оксид азота и другие активные вещества модулируют тонус легочных сосудов у новорожденных. Высокий уровень Э-1 в плазме крови связан с адаптацией к внеутробной жизни [12]. Поэтому, не удивительно, что новорожденные с острой дыхательной недостаточностью и новорожденные контрольной группы имеют подобную концентрацию Э-1. Новорожденные дети имеют высокий уровень Э-1 в первые часы, который прогрессивно уменьшается. Гипоксия, заболевания легких, пороки развития и преждевременное рождение может привести к десинхронизации баланса сосудосуживающих и сосудорасширяющих медиаторов [3]. Наше исследование важно тем, что уровень Э-1 был измерен иммунологическим методом и проводимой статистической обработкой полученных данных. Исследование проводили только у недоношенных детей, с оценкой по шкале Апгар на 5-ой минуте 5 баллов и выше, для исключения влияния перинатальной гипоксии на уровень Э-1. Полученные результаты подтверждают, что недоношенные дети с острой дыхательной недостаточностью имеют высокий уровень Э-1 в период с 18-го до 40-го часа после рождения. Известно, что легкие отвечают за клиренс и

распространение 90% Э-1 [11, 13, 14]. Мы не нашли исследований, изучающих взаимосвязь Э-1 у новорожденных с острой дыхательной недостаточностью; однако доказано, что клиренс и распределение Э-1 уменьшен у взрослых с острой дыхательной недостаточностью [5]. Это дает возможность предположить возможный механизм развития острой дыхательной недостаточности у недоношенных детей. Высокий уровень Э-1 на 40-м часе после рождения у новорожденных с острой дыхательной недостаточностью по сравнению с группой сравнения, и выраженной корреляционной связью уровня Э-1 в плазме и признаками тяжести болезни (продолжительность искусственной вентиляции легких и оценкой по шкале SNAPPE II), дают возможность предположить, что Э-1 оказывает влияние на развитие острой дыхательной недостаточности у недоношенных детей.

Заключение

Новорожденные с острой дыхательной недостаточностью и без нее в показателях первой пробы имели аналогичный уровень Э-1 в плазме, принимая во внимание, что уровень Э-1 выше при острой дыхательной недостаточности, чем у новорожденных в группе сравнения с 18-го по 40-й час после рождения. Повышенное сопротивление сосудов при острой дыхательной недостаточности может быть связано с высоким уровнем Э-1, что оправдывает использование оксида азота и изучение новых терапевтических методик у недоношенных новорожденных с острой дыхательной недостаточностью.

Литература

1. Vroomen M., Cardozo R. H. L., Steendijk P. Endothelin-1 plasma concentration increases in the early phase of pulmonary hypertension development during respiratory distress syndrome: a study in newborn lambs. *Early Human Development* 2001; 63 (1): 9–21.
2. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332 (6163): 411–415.
3. Schears G. J., Costarino A. T. Complexity of inflammatory mediators in acute respiratory distress syndrome (ARDS). *J. Paediatrics* 1999; 135 (2 pt 1): 144–146.
4. Fagan K. A., Mc Murtry I. F., Rodman D. M. Role of endothelin-1 in lung disease. *Respiratory Research* 2001; 2 (2): 90–101.
5. Goraca A. New views on the role of endothelins. *Endocrine Regulations* 2002; 36 (4): 161–167.
6. Figueras-Aloy J., Gómez L., Rodríguez-Miguélez J. M. Plasma nitrite/nitrate and endothelin-1 concentrations in neonatal sepsis. *Acta Paediatrica* 2003; 92 (5): 582–587.
7. Laforgia N., Difonzo I., Altomare M. Cord blood endothelin-1 and perinatal asphyxia. *Acta Paediatrica* 2001; 90 (3): 351–352.
8. Endo A., Ayusawa M., Minato M. Endogenous nitric oxide and endothelin-1 in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Eur. J. Pediatrics* 2001; 160 (4): 217–222.
9. Truog W. E., Pallotto E., Clark P. Interaction of endogenous endothelin-1 and inhaled nitric oxide in term and preterm infants. *Clin. Sci.* 2002; Suppl. 103: 294S–297S.
10. Dobyns E. L., Eells P. L., Griebel J. L. Elevated plasma endothelin-1 and cytokine levels in children with severe acute respiratory distress syndrome. *J. Pediatrics* 1999; 135 (2): 246–249.
11. Ballard J. L., Khoury J. C., Wedig K. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J. Pediatrics* 1991; 119 (3): 417–423.
12. Richardson D. K., Corcoran J. D., Escobar G. J. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J. Pediatrics* 2001; 138 (1): 92–100.
13. Tsukahara H., Sekine K., Miura M. Vasoactive and natriuretic mediators in umbilical cord blood: a report of our observation and review of the literature. *Early Human Development* 2002; 69 (1–2): 57–64.
14. Malamitsi-Puchner A., Economou E., Esfsthopoulos T. Endothelin-1-21 plasma concentrations on days 1 and 4 of life in healthy and ill preterm neonates. *Biology Neonate* 1995; 67 (5): 317–321.

Поступила 08.02.08