

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ КРОВИ ПРИ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ НОВОРОЖДЁННЫХ

П. И. Миронов¹, И. З. Гареев², Ю. С. Александрович³, К. В. Пшениснов³

SPECIFIC METABOLISM OF BLOOD AMINO-ACIDS IN RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME OF THE NEWBORNS

P. I. Mironov¹, I. Z. Gareev², Yu. S. Aleksandrovich³, K. V. Pshenisnov³

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

²Республиканская детская клиническая больница, г. Уфа

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург

¹Bashkirsky State Medical University, Ufa, RF

²Republican Children Clinical Hospital, Ufa, RF

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, RF

Респираторный дистресс-синдром новорождённых является одним из наиболее распространённых критических состояний неонатального периода, в основе развития которого лежит первичный дефицит сурфактанта с последующим прогрессированием гипоксии, синдрома фетального системного воспалительного ответа и гиперметаболизма.

Цель исследования: оценка метаболизма аминокислот крови у новорождённых с респираторным дистресс-синдромом в зависимости от длительности искусственной вентиляции лёгких.

Материалы и методы: проспективное, контролируемое, нерандомизированное, одноцентровое исследование, в которое включено 48 новорождённых. Основная группа ($n = 22$) – новорождённые, которым сурфактант вводили однократно, контрольная группа ($n = 26$) – дети, которым требовались повторное введение сурфактанта и длительная (72 ч и более) искусственная вентиляция лёгких.

Результаты исследования. Выявлено, что у детей контрольной группы имели место более высокая концентрация цитруллина в плазме крови ($21,0 \pm 0,7$ против $14,4 \pm 1,2$; $p < 0,05$) и низкая концентрация общего белка в плазме крови ($49,10 \pm 0,87$ против $64,8 \pm 1,8$; $p < 0,05$). Установлена отрицательная корреляционная зависимость между гипопроотеинемией и содержанием аланина ($r = -0,99$; $p < 0,05$), аргинина ($r = -0,97$; $p < 0,05$), цитруллина ($r = -0,93$; $p < 0,05$) и тирозина ($r = -0,66$; $p < 0,05$).

Заключение. Тяжёлое течение респираторного дистресс-синдрома у новорождённых сопровождается выраженными нарушениями метаболизма аминокислот, что требует своевременной коррекции.

Ключевые слова: новорождённые, респираторный дистресс-синдром, метаболизм, аминокислоты.

Respiratory distress syndrome of the newborns is one of the most common critical states of the neonatal period, the cause of this complication is the primary deficiency of surfactant with the consequent progress of hypoxia, syndrome of fetal systemic inflammatory response and hypermetabolism.

Goal of the trial: the evaluation of blood amino-acid metabolism in the newborns with respiratory distress syndrome depending on the duration of artificial pulmonary ventilation.

Materials and methods: prospective controlled non-randomized one-centered trials with 48 newborns included. The main group ($n = 22$) included newborns to whom surfactant was administered one, and the control group ($n = 26$) included children who required the repeated administration of surfactant and continuous (72 hours and more) artificial pulmonary ventilation.

Results of the trial. It has been found out that the children from the control group had higher concentration of citrulline in blood plasma (21.0 ± 0.7 versus 14.4 ± 1.2 , $p < 0.05$) and lower concentration of the total protein in blood plasma (49.10 ± 0.87 versus 64.8 ± 1.8 ; $p < 0.05$). The negative correlation dependency was found between hypoproteinemia and content of alanine ($r = -0.99$; $p < 0.05$), arginine ($r = -0.97$; $p < 0.005$), citrulline ($r = -0.93$; $p < 0.05$) and tyrosine ($r = -0.66$; $p < 0.05$).

Conclusion. Severe course of respiratory distress syndrome in the newborns is accompanied by obvious disorders in amino acid metabolism, which requires timely management.

Key words: newborns, respiratory distress syndrome, metabolism, amino-acids.

Респираторный дистресс-синдром новорождённых (РДСН) является одним из наиболее распространённых критических состояний неонатального периода, в основе развития которого лежит первичный дефицит сурфактанта с последующим прогрессированием гипоксии, синдрома фетального системного воспалительного ответа и гиперметаболизма [1, 3]. Именно эти патологические процессы обуславливают тяжесть состояния ребёнка и требуют проведения протезирования функции повреждённых органов и систем в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Помимо респираторной недостаточности, существенным фактором, влияющим на исход лечения новорождённых с респираторным дистресс-синдромом, является наличие у них белково-энергетической недостаточности, сопровождающейся гипопроteinемией, метаболическим ацидозом, гипергликемией и существенными нарушениями метаболизма аминокислот [4].

Необходимо подчеркнуть, что детальная оценка особенностей клинического течения заболевания и метаболических особенностей РДСН способствует более глубокому пониманию динамики развития патологического состояния и позволяет создать рациональную и патогенетически обоснованную программу интенсивной терапии заболевания у конкретного пациента [5, 6]. В то же время следует отметить, что число работ, посвящённых оценке метаболизма аминокислот у новорождённых с РДСН очень невелико, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – оценка метаболизма аминокислот крови у новорождённых с респираторным дистресс-синдромом в зависимости от длительности искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ).

Материалы и методы

Проведено проспективное, контролируемое, нерандомизированное, одноцентровое исследование.

Критериями включения служили гестационный возраст 25–32 недели, наличие РДСН, оценка по шкале Доунса 5 баллов и более, терапия сурфактантом в первые 24 ч жизни.

Критерии исключения – наличие врождённых пороков развития, требующих экстренной хирургической коррекции.

В исследование включено 48 новорождённых, которые разделены на две группы. Основная группа ($n = 22$) – дети, которым сурфактант вводили однократно, после чего отмечалась значительная положительная динамика. Контрольная группа ($n = 26$) – дети, у которых после введения первой дозы сурфактанта (200 мг/кг) положительный эффект был нестабилен, через 4–6 ч кислородный статус стремился к исходным показателям и требовалось повторное введение сурфактанта, при этом

длительность ИВЛ была более 72 ч. Пациенты обеих групп были сопоставимы по массе тела и гестационному возрасту ($29,3 \pm 1,2$ и $29,1 \pm 0,9$ недели).

В исследовании использовали сурфактант фирмы Chiesi (Италия) «Куросурф». Стартовая доза препарата составляла 200 мг/кг, вторая и третья дозы (при необходимости) – 100 мг/кг каждая. Интервал между введениями последующих доз сурфактанта (после оценки эффективности проводимой терапии и принятия решения о необходимости продолжения данной терапии) составлял от 6 до 12 ч.

У пациентов основной группы после введения сурфактанта наблюдалась выраженная положительная динамика (без возврата к исходным показателям через 12–24 ч), выразившаяся в виде: роста парциального давления кислорода и снижения уровня двуокиси углерода крови; роста SpO_2 ; снижения параметров ИВЛ (уменьшение фракции кислорода в дыхательной смеси, снижение частоты принудительных вдохов, пикового давления вдоха, положительного давления в конце выдоха, времени вдоха, переход от принудительной к вспомогательной и неинвазивной вентиляции лёгких; улучшение рентгенологической картины).

ИВЛ проводили респиратором Avea (Care fusion, США) с дыхательным объёмом 6–8 мл/кг, РЕЕР = 4–6 см вод. ст., пиковое давление на вдохе составляло не более 12 см вод. ст.

Неинвазивную вентиляцию лёгких осуществляли аппаратом Infant Flow (Care fusion, США). Оценка показателей гемодинамики проводили с помощью монитора MP-30 (Phillips, США). Газовый состав крови исследовали анализатором ABL-835 Flex (Radiometer, Дания).

На 3-и сут интенсивной терапии проводили сравнительный анализ показателей красной и белой крови на автоматическом гематологическом анализаторе КХ-21 (Sysmex, Германия); общий белок и глюкозу крови исследовали с помощью биохимического анализатора Hitachi 902 (Roche Diagnostics, Германия).

Концентрацию аминокислот в крови оценивали методом тандемной масс-спектрометрии на аналитическом приборе Quattro micro MSMS (Perkin Elmer, Финляндия).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Microsoft Excel. Значимость различий между количественными критериями оценивали с помощью U-теста Манна – Уитни, рассчитывали коэффициент линейной корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлена концентрация свободных аминокислот новорождённых с РДСН в зависимости от длительности ИВЛ.

Таблица 1

Концентрация свободных аминокислот крови у новорождённых с РДСН

Аминокислоты, μM	Основная группа	Контрольная группа
Аланин	$340,0 \pm 41,9$	$258,0 \pm 2,7$
Аргинин	$17,9 \pm 4,7$	$23,0 \pm 0,8$
Цитруллин	$14,4 \pm 1,2$	$21,0 \pm 0,7^*$
Цитруллин/аргинин	$1,7 \pm 0,6$	$0,80 \pm 0,05$
Цитруллин/фенилаланин	$0,20 \pm 0,04$	$0,300 \pm 0,008^*$
Цитруллин/тирозин	$0,20 \pm 0,04$	$0,100 \pm 0,002^*$
Глицин	$309,00 \pm 23,08$	$339,0 \pm 3,9$
Лейцин	$147,0 \pm 7,4$	$140,0 \pm 2,2$
Лейцин/аланин	$0,60 \pm 0,07$	$0,500 \pm 0,008$
Лейцин/фенилаланин	$2,80 \pm 0,36$	$2,70 \pm 0,09$
Метионин	$21,9 \pm 2,2$	$20,9 \pm 0,8$
Метионин/лейцин	$0,15 \pm 0,01$	$0,080 \pm 0,001^*$
Метионин/фенилаланин	$0,40 \pm 0,07$	$0,300 \pm 0,005$
Орнитин	$104,0 \pm 19,5$	$62,0 \pm 2,4^*$
Орнитин/цитруллин	$7,7 \pm 1,7$	$4,8 \pm 0,2$
Фенилаланин	$77,4 \pm 25,9$	$36,8 \pm 0,7^*$
Фенилаланин/тирозин	$1,02 \pm 0,31$	$0,400 \pm 0,008^*$
Пролин	$178,0 \pm 13,08$	$158,0 \pm 3,7$
Пролин/фенилаланин	$2,8 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,2$
Сукценилацетон	$0,49 \pm 0,06$	$0,400 \pm 0,001$
Тирозин	$96,7 \pm 18,3$	$91,8 \pm 3,6$
Тирозин/фенилаланин	$1,60 \pm 0,39$	$2,40 \pm 0,09$
Валин	$133,2 \pm 7,6$	$94,5 \pm 1,9^*$
Валин/фенилаланин	$2,05 \pm 0,22$	$3,20 \pm 0,13^*$

Примечание: здесь и в табл. 2 * – статистически значимые различия показателей ($p < 0,05$).

Выявлено, что у детей контрольной группы, нуждающихся в длительной вентиляции, имела место более высокая концентрация цитрулина в плазме крови, которая превысила показатели детей основной группы на 45%, что явилось статистически значимым. В то же время отношение цитруллин/тирозин у детей контрольной группы было статистически более низким, что характерно и для отношения метионин/лейцин. Концентрация орнитина, фенилаланина и валина значительно выше у пациентов основной группы, что было статистически значимым ($p < 0,05$).

Следует отметить, что цитруллин не входит в состав белков организма, однако он играет важную роль в биосинтезе аргинина, являющегося основным прекурсором оксида азота. Кроме того, наряду с орнитином, он необходим для удаления аммиака из тканей организма путём синтеза мочевины (орнитинный цикл) [2].

Валин и фенилаланин обеспечивают работу цикла Кребса путем синтеза Ацетил-КоА, который является ключевым субстратом промежуточного обмена, обеспечивая глюконеогенез и синтез жирных кислот. Также они необходимы для взаимопревращения аминокислот и синтеза порфинов, как важной составляющей гемоглобина [2].

Учитывая это, изучили характеристики эритроцитов, лейкоцитов, общего белка, глюкозы и газового состава крови у всех детей, включённых в исследование (табл. 2).

Установлено, что у детей основной группы показатели красной крови статистически значимо отличались от показателей пациентов контрольной группы. В частности, у них были существенно снижены объём эритроцитов и концентрация гемоглобина в крови, в то время как концентрация гемоглобина в эритроците была значительно выше, что явилось статистически достоверным ($p < 0,05$).

Обращает внимание и то, что у детей контрольной группы отмечалась выраженная гипопротемия, при этом концентрация белка в плазме крови была ниже показателей детей основной группы на 25%, что явилось статистически значимым ($p < 0,05$).

Значимых различий по сатурации гемоглобина пульсирующей крови кислородом не выявлено, однако потребность в дотации кислорода у детей контрольной группы была существенно выше ($p < 0,05$). Об этом свидетельствуют показатели индекса Горовица, который у детей основной группы составил 334 мм рт. ст., а у детей группы контро-

Таблица 2

Оценка эритроцитов и газового состава крови у новорождённых с РДСН в зависимости от длительности ИВЛ

Показатели крови	Основная группа	Контрольная группа
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	$4,40 \pm 0,09$	$4,60 \pm 0,11$
Средний объём эритроцитов, фл	$75,4 \pm 4,5$	$92,1 \pm 3,8^*$
Концентрация гемоглобина, г/л	$120,20 \pm 2,37$	$130,7 \pm 5,7^*$
Содержание гемоглобина в эритроците, pg	$26,20 \pm 2,06$	$30,9 \pm 1,9$
Концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	$402,70 \pm 2,34$	$334,0 \pm 0,8^*$
Гематокрит, л/л	$35,2 \pm 1,6$	$35,80 \pm 1,66$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	$8,9 \pm 1,8$	$6,7 \pm 2,4$
Нейтрофилы, абс. $\times 10^9/л$	$4,30 \pm 2,47$	$4,40 \pm 1,75$
Лимфоциты, абс. $\times 10^9/л$	$2,3 \pm 1,7$	$3,01 \pm 1,75$
Общий белок, г/л	$64,8 \pm 1,8$	$49,10 \pm 0,87^*$
Глюкоза крови, ммоль/л	$5,2 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,2$
pO ₂ , мм рт. ст.	$81,9 \pm 2,3$	$79,9 \pm 1,6$
SpO ₂ , %	$96,9 \pm 1,3$	$96,3 \pm 2,1$
FiO ₂	$0,29 \pm 0,40$	$0,48 \pm 0,60^*$

ля – 200,6 мм рт. ст., что свидетельствует о наличии тяжёлой гипоксемии.

Столь существенные изменения характеристик эритроцитов и выраженная гипопроотеинемия, вероятно, могут быть ассоциированы с диспропорцией пула свободных аминокислот крови.

Наличие прямых корреляционных зависимостей между концентрацией гемоглобина и концентрацией фенилаланина, аланина и аргинина в крови у новорождённых с РДСН свидетельствует о необходимости дотации указанных аминокислот при проведении нутритивной поддержки у пациентов рассматриваемой категории, что существенно улучшит результаты интенсивной терапии.

При анализе линейных корреляций между содержанием аминокислот и концентрацией общего белка в плазме крови установлены корреляционные зависимости, представленные в табл. 3.

Остальные аминокислоты не имели корреляционных взаимосвязей с концентрацией белка в плазме крови.

Также обнаружена сильная прямая корреляционная зависимость между концентрацией гемоглобина и концентрацией фенилаланина ($r = 0,97$; $p < 0,05$), аланина ($r = 0,95$; $p < 0,05$) и аргинина ($r = 0,84$; $p < 0,05$) в крови у новорождённых с РДСН.

Таблица 3

Корреляционные зависимости между концентрацией общего белка и содержанием аминокислот в плазме крови

Гипопроотеинемия	R	p
Аланин	-0,99	< 0,05
Аргинин	-0,97	< 0,05
Цитруллин	-0,93	< 0,05
Тирозин	-0,66	< 0,05

Известно, что аминокислоты широко используются для синтеза многих белков, пептидов, нейромедиаторов и других биологически важных соединений. Некоторые аминокислоты сами служат нейромедиаторами [2].

Вероятнее всего, у детей контрольной группы имела место значительно более высокая потребность в оксиде азота для стабилизации вентиляционно-перфузионных отношений в лёгких, с чем и был связан явный дефицит цитруллина и аргинина. Существенное снижение содержания фенилаланина, скорее всего, обусловлено необходимостью поддержания адекватной концентрации тирозина и адреналина.

Кроме этого, можно утверждать, что пространственная разобщённость отдельных ступеней метаболизма аминокислот (так называемая метаболическая компартаментализация) у детей с РДСН лежит в основе пространственного разобщения энергетического метаболизма [5].

Таким образом, недоношенные дети с РДСН нуждаются не только в корректном проведении респираторной и волеической поддержки, но и своевременном и полноценном энтеральном или парентеральном питании, что позволит существенно улучшить результаты интенсивной терапии и исход заболевания.

Выводы

1. Для новорождённых с РДСН, нуждающихся в длительной ИВЛ, характерна низкая концентрация цитруллина и аргинина в плазме крови.

2. Гипопроотеинемия и анемия являются прогностически неблагоприятными факторами, свидетельствующими о необходимости длительной ИВЛ у новорождённых с РДСН.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Миронов Пётр Иванович

Башкирский государственный медицинский университет,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры детской хирургии с курсом ИПО.
450077, г. Уфа, ул. Чернышевского, д. 104.
Тел.: 8 (3472) 36–73–70.
E-mail: mironovpi@mail.ru

Гареев Ильдар Замилович

Республиканская детская клиническая больница,
врач отделения анестезиологии-реанимации № 2.
450173, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98.
Тел.: 8 (3472) 229–08–21.

ГОУ ВПО «СПбГПМУ» МЗ РФ

194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Тел.: 8 (812) 591–79–19.

Александрович Юрий Станиславович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анестезиологии,
реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО.
E-mail: jalex1963@mail.ru

Пшениснов Константин Викторович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
анестезиологии, реаниматологии и неотложной
педиатрии ФП и ДПО.
E-mail: psh_k@mail.ru

Литература

1. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В. Интенсивная терапия новорождённых. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2013. – 672 с.
2. Маршалл В. Дж., Бангерт Ст. Клиническая биохимия. – М.: Бином-диалект, 2002. – 408 с.
3. Неонатология. Национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
4. Шабалов Н. П. Неонатология, т. 1. – 2006. – МЕДпресс-информ. – 608 с.
5. Saugstad O. D., Sejersted Y., Solberg R. et al. Oxygenation of the newborn: a molecular approach // *Neonatology*. – 2012. – Vol. 101, № 4. – P. 315–325.
6. Sweet D. G., Carnielli V., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 Update // *Neonatology*. – 2013. – Vol. 103, № 4. – P. 353–358.

References

1. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. *Intensivnaya terapiya novorozhdennykh*. [Intensive therapy of newborns]. St. Petersburg, N-L Publ., 2013, 672 p.
2. William J. Marshall, Stephen K. Bangert. *Klinicheskaya biokhimiya*. (Russ. Ed.: William J. Marshall, Stephen K. Bangert. *Clinical biochemistry. Metabolic and Clinical Aspects*). Moscow, Binom-dialekt Publ., 2002, 408 p.
3. *Neonatologiya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Neonatology. National Guidelines]. Edited by N.N. Volodina, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008, 749 p.
4. Shabalov N.P. *Neonatologiya*. [Neonatology]. Vol. 1, 2006, MEDpress-inform Publ., 608 p.
5. Saugstad O.D., Sejersted Y., Solberg R. et al. Oxygenation of the newborn: a molecular approach. *Neonatology*, 2012, vol. 101, no. 4, pp. 315–325.
6. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2013 Update. *Neonatology*, 2013, vol. 103, no. 4, pp. 353–358.