

УДК: 616-053.2-08-031.81

**Д.А. Шкурупій**ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія»  
(м. Полтава, Україна)**ОПТИМІЗАЦІЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ  
СИНДРОМУ ПОЛІОРГАННОЇ  
НЕДОСТАТНОСТІ  
У НОВОНАРОДЖЕНИХ  
ТА ОЦІНКА ЇЇ ЕФЕКТИВНОСТІ****Ключові слова:** новонароджені, синдром поліорганної недостатності, клітинне енергозабезпечення, сукцинат натрію, Інтерферон-α.**Резюме.** У статті представлено напрямок оптимізації інтенсивної терапії синдрому поліорганної недостатності у новонароджених та проведена оцінка його ефективності. У крові новонароджених були визначені концентрації молочної і пірвіноградної кислот, активність сукцинат-дегідрогенази, склад лейкоцитарного ростку, експресія кластерів детермінації лімфоцитів CD4+, CD8+, CD95+, гену, концентрація інтерлейкіну-1β і інтерферону-α. Встановлено, що у новонароджених із синдромом поліорганної недостатності введення сукцинату натрію та інтерферону-α підвищує ефективність циклу Кребса, зменшує клінічні прояви синдрому системної запальної відповіді, збільшує фракцію CD8+ - лімфоцитів без змін імунорегуляторного індексу, сприяє динамічному зменшенню рівня інтерлейкіну-1β, підвищує рівень інтерферону-α, знижує рівень летальності, ступінь агресивності киснево-респіраторної терапії, частоту реєстрації ознак самого синдрому поліорганної недостатності, середню кількість одночасно уражених органів і систем, тяжкість стану пацієнтів. Зроблено висновок, що призначення сукцинату натрію та Інтерферону-α при синдромі поліорганної недостатності підвищує ефективність інтенсивної терапії і знижує летальність новонароджених.**Вступ**

Розвиток новітніх технологій в інтенсивній терапії (ІТ), модернізація методологічних і тактичних підходів до лікування хворих у критичних станах, разом із удосконаленням медичної техніки, дозволили зменшити летальність від первинних причин захворювання, але призвели до зростання смерті від вторинних ускладнень. Таким чином, науково-технічний розвиток медицини критичних станів змінив класичні уявлення про їх перебіг і призвів до розвитку нового клінічного прояву танатогенезу, який в науковій літературі описується як синдром поліорганної недостатності (СПОН) [4].

Основними ланками патогенезу СПОН вважають активацію прозапальних цитокінів, активацію перекисного окислення, порушення синтезу оксиду азоту, ендотеліальну та мікроциркуляторно-мітохондріальну дисфункцію. Висловлюються поодинокі думки щодо участі у формуванні СПОН процесів некробіозу, апоптозу, імуногенетичних змін [1, 2, 10].

Попередніми дослідженнями [8, 9] було встановлено, що розвиток СПОН у новонароджених супроводжується зниженням експе-

сії Toll-like рецепторів 2 типу (TLR-2) внаслідок депресії відповідного гену, внаслідок чого, з одного боку, організм не може сформувати адекватну дозозалежну прозапальну реакцію, що пригнічує активацію Т-лімфоцитів і опосередковано знижує синтез імуномодуючого цитокіну – ІФ-α, з іншого боку, – призводить до депресії пірватдегідрогенази. Це знижує ефективність циклу Кребса, переводить енергозабезпечення клітини в анаеробний режим, сприяє накопиченню лактату, який в свою чергу сприяє альтерації клітин. Зважаючи на це, було припущено, що впливати на патогенез СПОН було б можливо зовнішнім введенням Інтерферону-α (ІФ-α) і активацією циклу Кребса шляхом введення одного із його субстратів, наприклад – сукцинату.

**Мета і завдання дослідження:** оптимізація інтенсивної терапії синдрому поліорганної недостатності у новонароджених введенням препаратів ІФ-α, сукцинату натрію та оцінка її ефективності.

**Матеріали та методи**

Враховуючі вище наведені ланки патогене-

зу СПОН, була запропонована тактика оптимізації ІТ, яка включала цитоенергетичну корекцію внутрішньовенним введенням препарату сукцинату натрію (Реамберин, «ПОЛІ-САН», Росія) та імунну модуляцію інгаляційним введенням препарату ІФ- $\alpha$  (Лаферобіон, «БІОФАРМА», Україна). Препарати застосовували відповідно рекомендаціям виробників протягом до 5-ти діб. Для оцінки ефективності запропонованої лікувальної тактики обстежено 113 новонароджених із СПОН, які були розподілені на дві підгрупи: 1-а підгрупа – з тактикою оптимізації ІТ СПОН ( $n=66$ ), 2-а підгрупа – з традиційною тактикою ІТ СПОН ( $n=47$ ).

У крові новонароджених були визначені концентрації МК і ПВК, активність СДГ, склад лейкоцитарного ростку, експресія кластерів детермінації лімфоцитів CD4+, CD8+, CD95+ та гену TLR-2 по відношенню до еферентного гену  $\beta$ -актину, концентрацію ІЛ-1 $\beta$  і ІФ- $\alpha$  [3, 5, 6].

При статистичній обробці результатів вказували кількість спостережень ( $n$ ), використовували обчислення середнього арифметичного ( $M$ ), помилки репрезентативності ( $m$ ), медіани ( $Me$ ) і кватильного розмаху ( $50L$ ,  $50U$ ). Порівняння двох груп за якісними показниками проводили обчисленням критерію відповідності  $\chi^2$  Пірсона, за кількісними показниками – обчисленням критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні ( $U$ ) з попереднім розрахунком суми рангів ( $\Sigma r$ ). Встановлення кореляційних зв'язків між явищами здійснювали за допомогою коефіцієнту кореляції ( $R$ ) Спірмена. За мінімальний рівень безпомилкового прогнозу вважали  $P=0,95$  і, відповідно, за рівень імовірності помилки -  $p \leq 0,05$  [7].

### Результати та їх обговорення

Наприкінці спостереження у новонароджених, яким застосовувалась оптимізована тактика ІТ, рівень МК склав  $0,65 \pm 0,04$  ммоль/л, а у новонароджених, яким була застосована традиційна тактика ІТ – відповідно  $0,75 \pm 0,03$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Вміст ПВК крові у новонароджених, яким застосовувалась оптимізована тактика ІТ, склав  $0,07 \pm 0,04$  ммоль/л, а у новонароджених, яким була застосована традиційна тактика ІТ –  $0,08 \pm 0,004$  ммоль/л ( $p = 0,04$ ). Співвідношення МК/ПВК також було меншим в серед новонароджених із оптимізованою тактикою ІТ і становило у 1-й групі  $9,62 \pm 0,55$  ммоль/л, у 2-й групі –  $11,98 \pm 0,59$  ммоль/л ( $p = 0,01$ ). Звертає

на себе увагу підвищення активності СДГ у новонароджених із оптимізованою тактикою ІТ: у 1-й групі цей показник склав  $0,03 \pm 0,003$  ммоль/л-год, у 2-й групі –  $0,02 \pm 0,001$  ммоль/л-год ( $p < 0,01$ ).

Вміст загальних лейкоцитів у новонароджених 1-ої групи складав  $14,14 \pm 0,95 \times 10^9$ /л, у новонароджених 2-ої групи –  $17,07 \pm 2,42 \times 10^9$ /л ( $p = 0,39$ ); вміст сегментоядерних нейтрофілів лейкоцитів у новонароджених 1-ої групи складав  $44,13 \pm 1,83\%$ , у новонароджених 2-ої групи –  $36,83 \pm 2,46\%$  ( $p = 0,01$ ).

Вміст незрілих нейтрофілів у новонароджених 1-ої групи складав  $7,98 \pm 0,9$ , у новонароджених 2-ої групи –  $8,61 \pm 1,45\%$  ( $p = 0,89$ ); вміст лімфоцитів у новонароджених 1-ої групи складав  $32,34 \pm 1,94\%$ , у новонароджених 2-ої групи –  $37,61 \pm 2,48\%$  ( $p = 0,11$ ). Також було встановлено, що динаміка змін вмісту незрілих нейтрофілів має пряму залежність від наявності поліморфізму типу GA гену TLR-2 ( $R = 0,35$ ;  $p = 0,04$ ). Оскільки персистенція в крові незрілих нейтрофілів є однією з ознак системної запальної відповіді (ССЗВ), можна стверджувати, що наявність поліморфізму гену TLR-2 сприяє пролонгації цього синдрому.

Аналіз фенотипів Т-лімфоцитів продемонстрував статистичну різницю у фракції CD8+ залежно від тактики ІТ. Він був достовірно вище у новонароджених, яким була застосована оптимізована тактика ІТ і склав  $18,44 \pm 1,87\%$ , в той час, як у новонароджених з традиційною тактикою ІТ цей показник склав  $11,38 \pm 1,39\%$  ( $p = 0,02$ ). При цьому імунорегуляторний індекс достовірно не відрізнявся в обох групах.

Рівень ІЛ-1 $\beta$ , порівняно із початком спостереження, у 1-й групі зменшився у  $56,90 \pm 6,50\%$ , у 2-й групі – у  $18,18 \pm 8,22\%$  ( $p = 0,02$ ). Також було встановлено, що динаміка ІЛ-1 $\beta$  напряму залежить від виразності експресії гену TLR-2 ( $R = 0,38$ ,  $p = 0,049$ ).

На тлі оптимізації ІТ рівень ІФ- $\alpha$  в 1-й групі піднявся до  $90,22 \pm 9,29$  пкг/мл відносно вихідного рівня ( $53,42 \pm 5,88$ ) пкг/мл ( $U = 1175,5$ ;  $p = 0,002$ ). У 2-й групі рівень ІФ- $\alpha$  початково був вищим ( $99,33 \pm 11,4$  пкг/мл), але його підвищення наприкінці спостереження не було статистично значимим і склало  $121,37 \pm 12,24$  пкг/мл ( $U = 188,0$ ;  $p = 0,30$ ).

У групі з оптимізованою тактикою ІТ рівень летальності був нижчим і склав  $1,52 \pm 1,51\%$  ( $n = 1$ ) проти  $12,77 \pm 4,87\%$  ( $n = 5$ ) в групі з традиційною тактикою ІТ ( $\chi^2 = 5,98$ ;

$p=0,01$ ). Кореляційний аналіз показав, що ступінь агресивності застосованої киснево-респіраторної терапії має зворотну залежність від застосування тактики оптимізованої ІТ ( $R=-0,26$ ;  $p=0,005$ ). У новонароджених із тактикою оптимізації ІТ було пов'язано зменшення частоти реєстрації клінічних ознак ССЗВ: у 1-й групі цей показник склав  $40,91 \pm 6,05\%$ , у 2-й групі –  $70,21 \pm 6,67\%$  ( $p=0,002$ ). Запропонована тактика оптимізації ІТ достовірно зменшувала частоту реєстрації ознак самого СПОН наприкінці дослідження, яка у новонароджених 1-ої групи складала  $65,15 \pm 5,87\%$ , у новонароджених 2-ої групи –  $85,11 \pm 5,19\%$  ( $p=0,02$ ). У новонароджених, яким була застосована тактика оптимізації ІТ, середня кількість одночасно уражених органів і систем наприкінці лікування складала  $2,06 \pm 0,15$ , у порівнянні з групою з традиційною тактикою ІТ –  $2,68$  ( $p=0,009$ ). У новонароджених з оптимізованою тактикою ІТ тяжкість стану за шкалою NTISS складала  $11,72 \pm 0,59$  балів, а у новонароджених із традиційною тактикою ІТ –  $13,87 \pm 0,85$  балів ( $p=0,04$ ). Аналогічні результати були отримані при проведенні кореляційного аналізу, який показав зворотній зв'язок між застосуванням тактики оптимізованої ІТ і оцінкою за шкалою NTISS ( $p=0,04$ ).

### Література

1. Альтернативные компоненты коррекции микроциркуляторно-митохондриальной дисфункции у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком: Методические рекомендации / [Н. П. Мосенцев, Л. В. Усенко, Л. А. Мальцева и др.]. – Днепропетровск, 2008. – 32 с.
2. Воробьева Н. А. Роль генетических полиморфизмов системы гемостаза в формировании полиорганной недостаточности при остром ДВС-синдроме / Н.А. Воробьева, С.И. Капустин // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 2. – С. 52–55.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – [3-е изд.] – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 896 с.
4. Кон Е. М. Полиорганная дисфункция и недостаточность при остром деструктивном панкреатите / Е. М. Кон // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 2. – С. 17–21.
5. Методы общей бактериологии: пер с англ.; под ред. Ф. Герхардта. – М.: МИР, 1984. – 472 с.
6. Проточная лазерная цитометрия в оценке иммунной системы человека / Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин, Д.В. Мазуров [и др.] // Журнал микробиологии. – 2002. – №6. – С. 105–111.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / Реброва О. Ю. – М: Медиасфера, 2002. – 312 с.
8. Шкурупій Д. А. Метаболіти гліколізу і активність сукцинатдегідрогенази у новонароджених з синдромом поліорганної недостатності / Д. А. Шкурупій // Проблеми екології та медицини. – 2012. –Т.16, №5-6. – С. 22–24.
9. Шкурупій Д. А. Стан системи інтерферону-альфа у новонароджених із синдромом поліорганної недостатності / Д. А. Шкурупій, Т. В. Мамонтова // Архів клінічної медицини. – 2012, № 2. – С. 89–90.
10. Pallua N. Pathogenic role of interleukin-6 in the development of sepsis. Part II: Significance of anti-interleukin-6 and anti-soluble interleukin-6 receptor-alpha antibodies in a standardized murine contact burn model / N.Pallua, J.F.Low, D.Heimburg // Critical Care Medicine. – 2006. – Т.31, № 5. – С. 1495 – 1501.

Наведені дані свідчать про підвищення ефективності ІТ СПОН у новонароджених при застосуванні запропонованої тактики оптимізації лікування.

### Висновки

Тактика оптимізації ІТ введенням сукцинату натрію та ІФ- $\alpha$  у новонароджених із СПОН:

1. Підвищує ефективність циклу Кребса
2. Зменшує клінічні прояви ССЗВ
3. Збільшує фракцію CD8+ без змін імунорегуляторного індексу
4. Сприяє динамічному зменшенню рівня ІЛ-1 $\beta$
5. Підвищує рівень ІФ- $\alpha$
6. Знижує рівень летальності, ступінь агресивності застосованої киснево-респіраторної терапії, частоту реєстрації ознак самого СПОН, середню кількість одночасно уражених органів і систем, оцінку за шкалою NTISS наприкінці спостереження.

### Перспективи подальших досліджень

полягають у розробці протоколів ведення новонароджених із СПОН з включенням оптимізації тактики ІТ для широкого впровадження в неонатальних стаціонарах.

ОПТИМИЗАЦИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ  
СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
У НОВОРОЖДЕННЫХ И ОЦЕНКА  
ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

*Д.А. Шкурупий*

ВГУЗ «Украинская медицинская  
стоматологическая академия»  
(г. Полтава, Украина)

**Резюме.** В статье представлено направление оптимизации интенсивной терапии синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных и оценка его эффективности. В крови новорожденных были определены концентрации молочной и пировиноградной кислот, активность сукцинатдегидрогеназы, состав лейкоцитарного ростка, экспрессия кластеров детерминации лимфоцитов CD4+, CD8+, CD95+, гена Toll-like рецепторов 2 типа, концентрацию интерлейкина-1 $\beta$  и интерферона- $\alpha$ . Установлено, что у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности введение сукцината натрия и интерферона- $\alpha$  повышает эффективность цикла Кребса, уменьшает клинические проявления синдрома системного воспалительного ответа, увеличивает фракцию CD8+-лимфоцитов без изменений иммунорегуляторного индекса, способствует динамическому уменьшению уровня интерлейкина-1 $\beta$ , повышает уровень интерферона- $\alpha$ , снижает уровень летальности, степень агрессивности кислородно-респираторной терапии, частоту регистрации признаков собственно синдрома полиорганной недостаточности, среднее количество одновременно пораженных органов и систем, тяжесть состояния пациентов. Сделан вывод, что назначение сукцината натрия и Интерферона- $\alpha$  при синдроме полиорганной недостаточности повышает эффективность интенсивной терапии и снижает летальность новорожденных.

**Ключевые слова:** новорожденные, синдром полиорганной недостаточности, клеточное энергообеспечение, сукцинат натрия, интерферон- $\alpha$ .

OPTIMIZATION OF INTENSIVE  
CARE OF NEWBORNS' MULTIORGAN  
FAILURE SYNDROME  
AND ESTIMATION  
OF ITS EFFICIENCY

*D. A. Shkurupiy*

Ukrainian medical  
stomatological academy  
(Poltava, Ukraine)

**Summary.** Optimization of intensive care of newborns' multiorgan failure syndrome and estimation of its efficiency presented in the article. Free lactate, pyruvate, interleukin-1 $\beta$  and succinate dehydrogenase activity, composition of leukocyte sprout, expression of clusters of leukocytes determination CD4+, CD8+, CD95+ and expression of Toll-like receptors of the 2-nd type gene were defined in the blood of newborns. It is set that in newborns with multiorgan failure syndrome sodium succinate infusion and interferon- $\alpha$  inhalation promotes efficiency of the Krebs cycle, diminishes the clinical displays of systemic inflammatory response syndrome, multiplies the fraction CD8+-leukocytes without the changes of immunoregulatory index, reduces of interleukin-1 $\beta$  level, promotes the interferon- $\alpha$  level, reduces the level of lethality, degree of aggressiveness of oxygen-respiratory therapy, frequency of registration of signs actually multiorgan failure syndrome, middle amount of the simultaneously staggered organs and systems, severity of the state of patients. Authors came to a conclusion that setting of sodium succinate and interferon- $\alpha$  in the multiorgan failure syndrome promoted efficiency of intensive care and reduced lethality of newborn.

**Keywords:** newborns, multiorgan failure syndrome, cellular energizing, sodium succinate, interferon- $\alpha$ .