

26. Szibor R., Hering S., Edelmann J. A new web site compiling forensic chromosome X research is now online. // Int. J. Legal Med. — 2006. — Vol. 120 (4). — P. 252-254.

27. Szibor R., Krawczak M., Hering S., et al. Use of X-linked

markers for forensic purposes // Int. J. Legal Med. — 2003. — Vol. 117. — P. 67-74.

28. Tillmar A.O., Mostad P., Egeland T., et al. Analysis of linkage and linkage disequilibrium for eight X-STR markers. // Forensic Sci. Int. Genet. — 2008. — Vol. 3 (1). — P. 37-41.

Информация об авторах: 690022 Владивосток, пр. 100-летия Владивостока, 159; e-mail: kozhemyako@gmail.com
Ефремов Илья Алексеевич — старший научный сотрудник, к.б.н., e-mail: info@tapotili.ru
Кожемяко Валерий Борисович — старший научный сотрудник, к.б.н., доцент

© ПАНЧЕНКО А.С., ЮКИНА М.А., ГАЙМОЛЕНКО И.Н., ТИХОНЕНКО О.А. — 2011
УДК 616-053.31, 616.24

СОСТОЯНИЕ НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Александра Сергеевна Панченко, Марина Александровна Юкина,
Инесса Никандровна Гаймоленко, Ольга Александровна Тихоненко

(¹Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра пропедевтики детских болезней, зав. — к.м.н., доц. А.С. Панченко, кафедра госпитальной педиатрии, зав. — д.м.н., проф. И.Н. Гаймоленко; ²Краевая клиническая больница, гл. врач — к.м.н. И.Д. Лиханов)

Резюме. Обследовано 65 новорожденных детей с клиникой тяжелой дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки в раннем неонатальном периоде. В конденсате выдыхаемого воздуха у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких определяли концентрацию стабильных метаболитов оксида азота. В результате анализа полученных данных отмечено, что продукция оксида азота не зависит от срока гестации, характера легочной патологии, особенностей терапии.

Ключевые слова: новорожденный, метаболиты оксида азота, конденсат выдыхаемого воздуха, дыхательная недостаточность.

NITRIC OXIDE SYSTEM STATE IN NEWBORNS

A.S. Panchenko, M. A. Yukina, I.N. Gaymolenco, O.A. Tikhonenko
(¹Chita State Medical Academy;)

Summary. The study involved 65 infants with severe respiratory insufficiency and respiratory support was necessary in such cases. The aim of this study is to investigate concentration of stable NO metabolites of nitric oxide and nitrates in exhaled breathe condensate in neonates. The authors has shown that NO production do not depend on the age of gestation, respiratory pathology and features of treatment.

Key words: newborn, NO metabolites, exhaled breathe condensate, respiratory insufficiency.

Во всём мире неуклонно растет число преждевременных родов. Факторов риска рождения недоношенного ребенка достаточно много, это и высокая соматическая, эндокринная, иммунологическая, генетическая патологии среди беременных. Не маловажную роль играет и влияние экологических, профессиональных, социальных и других воздействий на состояние здоровья женщин. Недоношенный ребенок требует пристального внимания врача, применение современных технологий и методов выхаживания, а так же достаточного материального обеспечения родовспомогательных учреждений. Одновременное повышение качества помощи новорожденным, улучшение оснащения оборудованием родовспомогательных и детских отделений, внедрение новых технологий реанимационно-интенсивной помощи создает предпосылки для выхаживания даже глубоко недоношенных детей [9]. Нельзя забывать о том, что кажущийся небольшой процент недоношенных детей формирует основную часть структуры перинатальной смертности. Респираторные нарушения занимают ведущее место в структуре перинатальной патологии новорожденных и, особенно, недоношенных детей. При этом дыхательные нарушения, возникшие в раннем неонатальном периоде, являются наиболее частой причиной не только смертности, но и хронических заболеваний легких [7]. Оценка характера течения воспалительного процесса в тканях легкого и бронхов и вызывающих его причин является актуальной задачей детской пульмонологии. Для этого используют преимущественно инвазивные методы: бронхографию, бронхоскопию с исследованием бронхоальвеолярного лаважа, бронхобиопсию [10,11]. Но не все из этих методов применимы в педиатрии, особенно в неонатологической практике. В

современных условиях усовершенствовать диагностику активности течения бронхолегочного процесса позволяют некоторые биохимические маркеры. Особый интерес представляют исследования, свидетельствующие о важной роли оксида азота (NO) в патогенезе воспалительного и иммунного процессов в легочной ткани. Биологическая роль NO в организме человека определяется его медиаторными функциями в разнообразных физиологических и патофизиологических процессах в большинстве систем: регулирует тонус гладких мышц сосудов и бронхов, оказывает антитромботическое действие, регулирует воспаление и иммунную защиту. В легких NO синтезируется в клетках эндотелия артерий и вен, эпителиоцитах, макрофагах, нейтрофилах [1,6]. Оксид азота определяют непосредственно при анализе воздушной смеси, выдыхаемой испытуемым. Процедура измерения NO в выдыхаемом воздухе является неинвазивной и безопасной, но применение ее у детей младше 6 лет затруднительно. Об уровне NO также можно судить, измеряя концентрацию его метаболитов в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Конденсат выдыхаемого воздуха — это жидкость, полученная в результате конденсации паров выдыхаемой воды и диспергированных в ней частиц с поверхности респираторного тракта. У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), влага из выдыхаемого воздуха оседает на стенках дыхательного контура и собирается во влагоборник. Таким образом, процедура забора КВВ у этой группы больных является простой и неинвазивной. В современной научной литературе множество статей посвящено исследованию содержания NO в различных биологических жидкостях. Так, было отмечено, что концентрация NO и его метаболитов значительно повы-

Содержание метаболитов оксида азота в зависимости от срока гестации (M±SD)

Показатели (ммоль/л)	Дети со сроком гестации более 36 недель (n=10)	Дети со сроком гестации менее 36 недель (n=55)	Здоровые дети 4-6 лет (n=17)	P*
	1	2	3	
NO ₂	8,7±0,8	8,1±0,3	0,6±0,3	P ₁₋₂ =0,44 P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,001
NO ₃	1,9±0,7	3,5±0,4	2,8±0,9	P ₁₋₂ =0,079 P ₁₋₃ =0,488 P ₂₋₃ =0,41
NO _x	10,6±0,7	11,6±0,5	3,5±0,9	P ₁₋₂ =0,406 P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,001

* — уровень статистической значимости различий по критерию Стьюдента между группами.

шается в выдыхаемом воздухе и сыворотке крови при воспалительном процессе в легких, при аллергических заболеваниях (поллинозе, бронхиальной астме). Также встречается ряд исследований о влиянии продукции оксида азота на состояние сердечно-сосудистой системы. При этом большинство работ посвящено взрослым пациентам и очень мало — детям. Работ по исследованию содержания NO и его метаболитов у новорожденных практически не встречается.

Цель: оценить состояние нитроксидергической системы у новорожденных детей.

Таблица 2

Содержание метаболитов оксида азота в зависимости от способа родоразрешения (M±SD)

Показатели (ммоль/л)	Оперативные роды (n=50)	Самостоятельные роды (n=15)	P*
NO ₂	7,9±2,3	9,2±2,7	0,065
NO ₃	3,4±2,8	2,8±2,3	0,467
NO _x	11,3±3,4	12±3,8	0,501

* — уровень статистической значимости различий по критерию Стьюдента между группами.

Материалы и методы

Обследовано 65 новорожденных детей обоего пола (29 мальчиков (45%) и 36 девочек (55%)) рожденных на сроке гестации 27-39 недель (32±0,35), с массой от 970 г до 3770 г (1860±75). В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциацией, World Medical Association Declaration of Helsinki (1964). Из них на доношенном сроке гестации рождены 10 (15%) детей, недоношенных — 55 (85%) детей. По массе тела пациенты распределились следующим образом: менее 1000 г — 1 (2%), от 1000 г до 1500

Таблица 3

Содержание метаболитов оксида азота в зависимости от характера легочной патологии (M±SD)

Показатели (ммоль/л)	РДС (n=37)	Врожденная пневмония (n=23)	Аспирационный синдром (n=5)	P*
	1	2	3	
NO ₂	8,2±2,4	8,1±2,7	8,1±2,3	P ₁₋₂ =0,868 P ₁₋₃ =1,000 P ₂₋₃ =0,923
NO ₃	3,6±2,7	3,3±2,7	1,1±1,5	P ₁₋₂ =0,732 P ₁₋₃ =0,096 P ₂₋₃ =0,058
NO _x	11,7±3,8	11,5±3,1	9,3±2,1	P ₁₋₂ =0,743 P ₁₋₃ =1,000 P ₂₋₃ =0,165

* — уровень статистической значимости различий по критерию Стьюдента между группами.

Таблица 1

г — 23 (35%), от 1500 г до 2500 г — 31 (48%), более 2500 г — 10 детей (15%). Все дети имели тяжелую дыхательную недостаточность, требующую респираторной поддержки в режиме заместительной ИВЛ в связи с течением респираторного дистресс-синдрома (РДС), внутриутробной пневмонии, аспирационного синдрома. Пробы КВВ забирали из влагосборника дыхательного контура аппарата ИВЛ и хранили до исследования в замороженном состоянии.

Из исследования исключались новорожденные с пороками развития легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, дети с гемолитической болезнью новорожденного, дети от матерей с сахарным диабетом.

Обследование каждого новорожденного включало общеклинические методы (анализы крови и мочи, исследование КОС, ЭКГ, ЭхоКГ с доплерографией, НСГ, рентгенография грудной клетки), исследование стабильных метаболитов оксида азота (нитритов NO₂, нитратов NO₃ и их суммарное значение NO_x) в конденсате выдыхаемого воздуха. Сбор КВВ осуществляли на 1-2 сутки жизни. Метаболиты NO в пробах определяли спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса, с восстановлением нитратов до нитритов по методике Е.А. Запрудновой. Всем детям проводилась стандартная посиндромная терапия. Из них 44 ребенка дополнительно получали препарат сурфактанта (Куросурф) эндотрахеально в дозе 200 мг/кг (2,5 мл/кг).

Статистическая обработка производилась с помощью пакета программ Microsoft Excel и Biostat методами вариационной статистики, с расчетом статистической значимости различий по критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке анамнеза пациентов было выявлено, что все дети родились от женщин с осложненным течением беременности. Наиболее часто встречались фетоплацентарная недостаточность — 65 (100%) наблюдений, гестоз — 23 (35%), гипоксия плода — 56 (87%). Из соматических заболеваний преобладали патология почек (45% — 29 случаев), артериальная гипертензия (26% — 17 случаев) и анемия (18% — 12 случаев). Путем операции кесарева сечения рождены 77% детей.

В процессе исследования оценивали содержание метаболитов оксида азота в КВВ у детей и определяли характер изменений показателей в зависимости от срока гестации, характера легочной патологии, способа родоразрешения, наличия легочной гипертензии и особенностей терапии.

По этическим причинам не представлялось возможным собрать КВВ у здоровых новорожденных детей. Поэтому в качестве группы сравнения были обследованы 17 здоровых детей 4-6 лет.

Содержание метаболитов оксида азота в КВВ как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных было значительно выше, в сравнении со здоровыми детьми старшего возраста (таблица 1). Обращает на себя внимание и различное соотношение уровня нитритов и нитратов. Так отмечено, что у новорожденных в КВВ преобладает фракция нитритов (соотношение NO₂ / NO₃ 3:1), а у детей 4-6 лет преобладают нитраты (соотношение NO₂ / NO₃ 1:4,4). Согласно литературным данным гипернитритемия коррелирует с уровнем эндотенной интоксикации и тяжестью респираторного дистресс-синдрома. При незначительных респираторных нарушениях оксиду азота принадлежит стабилизирующая роль, поскольку он является ингибитором свертывания, регулирует сосудистый тонус и проницаемость. Выраженная эндогенная гипернитритемия является признаком

Таблица 4

Содержание метаболитов оксида азота в зависимости от наличия стойкой легочной гипертензии (M±SD)

Показатели (ммоль/л)	Пациенты без легочной гипертензией (n=52)	Пациенты с легочной гипертензией, (n=13)	p*
NO ₂	7,8±2,2	8,9±2,8	0,123
NO ₃	3,3±2,7	2,4±1,9	0,273
NO _x	11,1±3,2	11,4±3,1	0,777

* — уровень статистической значимости различий по критерию Стьюдента между группами.

усиленного свободнорадикального окисления [4,5].

Проведенные исследования показали, что содержание метаболитов оксида азота не зависит от способа родоразрешения и не имеет статистической разницы между младенцами, рожденными через естественные родовые пути или путем операции Кесарево сечение (табл. 2). При анализе респираторной патологии у новорожденных детей в 37 случаях (57%) отмечался РДС, у 23 детей (35%) клиничко-рентгенологические признаки врожденной пневмонии, у 5 младенцев (8%) аспирационный синдром. В результате оценки показателей метаболита азота у детей с различной бронхо-легочной

Таблица 5

Содержание метаболитов оксида азота в зависимости от особенностей терапии

Показатели (ммоль/л)	Пациенты, получавшие экзогенный сурфактант (n=44)	Пациенты, не получавшие экзогенный сурфактант (n=21)	p*
NO ₂	7,9±2,3	8,6±2,5	0,241
NO ₃	2,9±2,2	3,63±2,9	0,176
NO _x	10,8±3,5	12,3±2,96	0,104

* — уровень статистической значимости различий по критерию Стьюдента между группами.

патологией не отмечено статистической значимости определяемых показателей от характера легочной патологии (табл. 3).

В результате обследования новорожденным проводился клиничко — инструментальный мониторинг, включая ЭхоКГ исследование с доплерографией, с обязательным определением уровня среднего давления в легочной артерии по методу Kitabatake. При анализе полученных результатов, отмечено, что у 13 пациентов (205) среднее давление в легочной артерии было повышенным и составляло в среднем 44,9±1,99 мм рт. ст. Однако, достоверной разницы уровня метаболитов оксида азота у детей с легочной гипертензией и без нее установлено не было (табл. 4).

Новорожденные, родившиеся недоношенными с клиникой респираторного дистресс-синдрома нуждались в введении экзогенного сурфактанта в 44 случаях (67%). Однако при сравнении уровня метаболитов оксида азота не выявлено зависимости этих показателей от применения в комплексе лечения экзогенного сурфактанта (табл. 5).

Тот факт, что у детей первых дней жизни отмечались высокие уровни метаболитов оксида азота вне зависимости от характера бронхолегочной патологии, может свидетельствовать о неспецифичности локальной гиперпродукции NO у новорожденных.

Известно, что эндогенная продукция NO увеличивается под действием провоспалительных цитокинов (γ-интерферона, фактора некроза опухолей α), а также при системной гипоксемии. Эти факторы, несомненно, присутствуют у новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Важно отметить, что синтез больших количеств NO и других активных соединений азота, обеспечивающих цитотоксические и бактериостатические свойства макрофагов, способствует ограничению распространения инфекции в легких.

Таким образом, у доношенных и у недоношенных новорожденных с легочной патологией в респираторном тракте отмечается повышенная продукция метаболитов NO, преимущественно за счет фракции нитритов, в сравнении со здоровыми детьми более старшего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания // Пульмонология. — 2006. — №4. — С.12-20.
2. Андреева А.А., Евсюкова И.И., Опарина Т.И., Арутюнян А.В. Продукция окиси азота и состояние центральной гемодинамики у новорожденных, здоровых и перенесших гипоксию // Педиатрия. — 2004. — №1. — С.18-22.
3. Климанов И.А., Соодаева С.К., Лисица А.В., Чучалин А.Г. Изменения метаболизма оксида азота при поллинозе и бронхиальной астме // Пульмонология. — 2006. — №4. — С. 30-32.
4. Кузьменко Г.Н., Чемоданов В.В., Назаров С.Б. Некоторые механизмы формирования эндогенной интоксикации у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2009. — №2. — С. 18-24.
5. Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Чемоданов В.В. Отдельные механизмы развития гемостазиологических нарушений у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // Вестник новых медицинских технологий. — 2009. — Т. XVI, №3. — С. 7-11.
6. Сорокина Т.Е., Смирнов И.Е., Исаева Р.Б. Оксид азота при хронической бронхолегочной патологии у детей // Российский педиатрический журнал. — 2007. — №5. — С. 51-54.
7. Уфимцева Л.А., Аронскинд Е.В. Здоровье детей, перенесших искусственную вентиляцию легких в периоде новорожденности // Российский педиатрический журнал. — 2003. — №6. — С.13-15.
8. Цыпенкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Клиническое значение определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе при заболеваниях легких у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2005. — №6. — С. 16-21.
9. Чумакова О.В., Байбарина Е.Н., Цимлякова Л.М. и др. Организационные аспекты выхаживания детей с экстремальной массой тела // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2008. — №5. — С. 4-9.
10. Gibson P.G., Henry R.L., Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate // Eur Respir J. — 2000. — №16. — P. 1008-1015.
11. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Clinical aspects of exhaled nitric oxide // Eur Respir J. — 2000. — №16. — P. 781-792.

Информация об авторах: 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, ЧГМА,

тел. (3022) 354324, факс 323058; e-mail: sashawomen@mail.ru

Панченко Александра Сергеевна — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой,

Юкина Марина Александровна — аспирант,

Гаймоленко Инесса Никандровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой,

Тихоненко Ольга Александровна — к.м.н., доцент.