

А.С. Панченко, М.А. Юкина, И.Н. Гаймоленко, О.А. Тихоненко

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА У НОВОРОЖДЕННЫХ В КОНДЕНСАТЕ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА

Читинская государственная медицинская академия,
672090, ул. Горького, 39 а, тел.: 8(3022)-32-00-85, e-mail: macadem@mail.chita.ru, г. Чита

Резюме

Целью работы явилось изучение концентрации стабильных метаболитов оксида азота — нитритов и нитратов в конденсате выдыхаемого воздуха у новорожденных. Обследовано 65 младенцев с тяжелой дыхательной недостаточностью, требующей респираторной поддержки. Было показано, 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.

A.S. Panchenko, M.A. Yukina,
I.N. Gaymolenco, O.A. Tikhonenko

NITRIC OXIDE SYSTEM STATE IN NEWBORNS

Chita state medical academy, Chita

Summary

The aim of this study is to investigate concentration of stable NO metabolites nitrites and nitrates in exhaled respiration condensate in neonates. The study involved 65 infants with severe respiratory insufficiency and respiratory support was necessary in such cases. Authors showed that NO production had not statistically significant differences taking into consideration age of gestation, respiratory pathology, peculiarities of treatment.

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

На протяжении последних десятилетий отмечается неуклонный рост числа преждевременных родов. Эта тенденция связана со многими факторами: повышением соматической, эндокринной, иммунологической, генетической патологии среди беременных. Кроме того, нельзя исключить влияние экологических, профессиональных, социальных и других воздействий. 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]. Все это приводит к увеличению их количества среди новорожденных. 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, бронхиобиопсию [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 влагосборник. 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 повышается в выдыхаемом воздухе и сыворотке крови при воспалительном процессе в легких, при аллергических заболеваниях (поллинозе, бронхиальной астме). Также встречается ряд исследований о влиянии продукции окси-

Таблица 1

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

Показатель (ммоль/л)	Дети со сроком гестации		P*
	более 36 нед., n=10	менее 36 нед., n=55	
NO ₂	8,7±0,8	8,1±0,3	P=0,44
NO ₃	1,9±0,7	3,5±0,4	P=0,079
NO _x	10,6±0,7	11,6±0,5	P=0,406

Примечание. * — уровень статистической значимости различий по критерию Стьюдента между 1 и 2 группами.

Таблица 2

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

Показатель (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

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

да 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 работы — оценить состояние нитрооксидергической системы у новорожденных детей.

Материалы и методы

Обследовано 65 новорожденных детей обоего пола (29 мальчиков и 36 девочек), рожденных на сроке гестации 27-39 нед. (32±0,35), с весом от 970 до 3770 г (1860±75). Из них на доношенном сроке гестации рождены 10 детей, недоношенных — 55 детей. По массе тела пациенты распределились следующим образом: менее 1000 г — 1 ребенок, от 1000 до 1500 г — 23 ребенка, от 1500 до 2500 г — 31 ребенок, более 2500 г — 10 детей. 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 новорожденно-го, 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 сут жизни.

Таблица 3

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

Показатель (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

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

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 по-синдромная терапия. Из них 44 ребенка дополнительно получали препарат «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 t-критерию Стьюдента.

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 случаев — 100%), гестоз (23 случая — 35%), гипоксия плода (56 случаев — 87%). Из соматических заболеваний преобладали патология почек (29 случаев — 45%), артериальная гипертензия (17 случаев — 26%) и анемия (12 случаев — 18%). Путем операции кесарева сечения рождены 77% детей.

В процессе исследования планировалось определить зависимость содержания метаболитов оксида азота в КВВ от срока гестации, характера легочной патологии, способа родоразрешения, наличия легочной гипертензии и особенностей терапии.

Содержание метаболитов оксида азота в КВВ как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных было значительно выше, чем у здоровых детей более старшего возраста (табл. 1). Также обращает на себя внимание различное соотношение нитритов и нитратов. 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). По литературным данным, гипернитритемия коррелирует с уровнем эндогенной интоксикации и тяжестью респираторного дистресс-синдрома. При легких респираторных нарушениях оксиду азота принадлежит стабилизирующая роль, поскольку он является ингибитором свертывания, регулирует сосудистый тонус и проницаемость. Эндогенная гипернитритемия является признаком усиления свободнорадикального окисления [4, 5].

Таблица 4

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

Показатель (ммоль/л)	Пациенты без легочной гипертензии, n=52	Пациенты с легочной гипертензией, n=13	P*
MO 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

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

Проведенные исследования показали, что содержание метаболитов оксида азота не зависит от способа родоразрешения (оперативные роды или роды через естественные родовые пути). Также не отмечено зависимости определяемых показателей от характера легочной патологии (табл. 2, 3).

Уровень среднего давления в легочной артерии исследовался при проведении ЭхоКГ с доплерографией по методу Kitabatake. У 13 пациентов 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). Также 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.

Вывод

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.

Л и т е р а т у р а

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. и др. Продукция окиси азота и состояние центральной гемо-

Таблица 5

Содержание метаболитов оксида азота в зависимости от особенностей терапии

Показатель (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

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

динамики у новорожденных, здоровых и перенесших гипоксию // Педиатрия. - 2004. - №1. - С. 18-22.

3. Климанов И.А., Соодаева С.К., Лисица А.В. и др. 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 // Рос. 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 // Рос. педиатр. журнал. - 2007. - №5. - С. 51-54.

7. Уфимцева Л.А., Аронскинд Е.В. Здоровье детей, перенесших искусственную вентиляцию легких в периоде новорожденности // Рос. педиатр. журнал. - 2003. - №6. - С. 13-15

8. Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Клиническое значение определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе при заболеваниях легких у детей // Рос. 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 // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. - 2008. - №5. - С. 4-9.

10. Gibson P.O., 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.

Координаты для связи с авторами: Панченко Александра Сергеевна — канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней ЧГМА, тел.: 8(3022)-35-43-24, e-mail: sashawomen@mail.ru; Юкина Марина Александровна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии ЧГМА; Гаймоленко Инесса Никандровна — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии ЧГМА; Тихоненко Ольга Александровна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии ЧГМА.

