

<https://doi.org/10.17816/PED10519-26>

## ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРОВОДОРОДА В ПУПОВИННОЙ КРОВИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У ГЛУБОКОНЕДОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

© Н.В. Харламова, Ю.А. Фисюк, О.Г. Ситникова, Т.З. Горожанина, С.Б. Назаров

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново

Для цитирования: Харламова Н.В., Фисюк Ю.А., Ситникова О.Г., и др. Исследование сероводорода в пуповинной крови для прогнозирования функционирования артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 5. – С. 19–26. <https://doi.org/10.17816/PED10519-26>

Поступила: 07.08.2019

Одобрена: 10.09.2019

Принята к печати: 17.10.2019

Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у недоношенных новорожденных может стать причиной многих осложнений и ухудшить прогноз для жизни и здоровья. Поэтому определение высокого риска функционирования артериального протока является актуальной проблемой раннего неонатального периода. Характерными эхокардиографическими проявлениями наличия функционирующего артериального протока является более низкий ударный объем, более высокое давление в легочной артерии и аорте. В рамках настоящего исследования выявлена частота функционирующего артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных. Обнаружено, что концентрация сероводорода в пуповинной крови у глубоконедоношенных новорожденных с функционирующим артериальным протоком ниже, чем у новорожденных без функционирующего артериального протока. Показано, что концентрация сероводорода в пуповинной крови может быть использована для раннего выявления данного состояния. Разработан способ прогнозирования функционирования артериального протока, который заключается в вычислении прогностического индекса  $D$  с учетом гестационного возраста, веса и роста новорожденного, а также концентрации сероводорода в пуповинной крови.

**Ключевые слова:** функционирующий артериальный проток; сероводород; глубоконедоношенные новорожденные; прогнозирование.

## THE STUDY OF HYDROGEN SULFIDE IN CORD BLOOD TO PREDICT THE FUNCTIONING OF THE DUCTUS ARTERIOSUS IN PRETERM INFANTS

© N.V. Kharlamova, Yu.A. Fisuk, O.G. Sitnikova, T.Z. Gorozhanina, S.B. Nazarov

Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after VN. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia

For citation: Kharlamova NV, Fisuk YuA, Sitnikova O.G, et al. The study of hydrogen sulfide in cord blood to predict the functioning of the ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(5):19-26. <https://doi.org/10.17816/PED10519-26>

Received: 07.08.2019

Revised: 10.09.2019

Accepted: 17.10.2019

The hemodynamically significant functioning ductus arteriosus in premature infants can cause many complications and worsen the prognosis for life and health. Therefore, the determination of a high risk of the functioning of the ductus arteriosus is an urgent problem of the early neonatal period. Characteristic echocardiographic manifestations of a functioning ductus arteriosus is a lower stroke volume, higher pressure in the pulmonary artery and aorta. In the framework of this study, the frequency of the functioning ductus arteriosus in deeply premature infants was revealed. It was found that the concentration of hydrogen sulfide in umbilical cord blood in lower preterm infants with a functioning arterial duct is lower than in newborns without a functioning arterial duct. It is shown that the concentration of hydrogen sulfide in cord blood can be used for early detection of this condition. A method for predicting the functioning of the arterial duct has been developed, which consists in calculating the prognostic index  $D$  taking into account the gestational age, weight and height of the newborn, as well as the concentration of hydrogen sulfide in cord blood.

**Keywords:** patent ductus arteriosus; hydrogen sulphide; preterm infants; prediction.

## ВВЕДЕНИЕ

В результате перехода на новые критерии живорожденности, рекомендуемые Всемирной организацией здравоохранения<sup>1</sup>, в неонатологии и педиатрии задача выхаживания глубоконедоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении является актуальной и значимой. Прогноз жизни и здоровья данной категории детей определяется в основном респираторными и гемодинамическими нарушениями. К патологии, которая может привести к ухудшению состояния глубоконедоношенного новорожденного, относится функционирование артериального протока с преимущественно левосторонним сбросом. Частота встречаемости гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ФАП) находится в обратной зависимости от гестационного возраста. У детей, родившихся до 28-й недели гестации, данная патология наблюдается в 25–70 % [1]. Клинические проявления функционирования артериального протока развиваются по причине: 1) снижения системного кровотока вследствие «обкрадывания» большого круга кровообращения; 2) повышения кровенаполнения системы малого круга кровообращения, что впоследствии приводит к усугублению тяжести респираторного дистресс-синдрома, метаболическому и смешанному ацидозу, нарушению усвоения энтерального питания, развитию легочного кровотечения в первые двое суток после рождения, снижению диуреза, риску развития ранних внутрижелудочковых кровоизлияний. У недоношенных детей ФАП может быть ассоциирован с критическим клиническим состоянием, приводящим к серьезным осложнениям, наиболее частыми из которых являются внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, ретинопатия недоношенных, что требует особых условий выхаживания таких детей [4, 5].

Установить прогноз функционирования артериального протока у глубоконедоношенного новорожденного в первые часы жизни важно, так как это позволит определить раннюю тактику ведения новорожденного и раннее начало медикаментозной терапии при наличии показаний, что повысит ее эффективность. Актуальность исследования вызвана необходимостью поиска дополнительных малоинвазивных и малозатратных ранних критериев прогнозирования функционирования

артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных.

Описан способ прогнозирования персистенции гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных новорожденных путем оценки гестационного возраста, баллов по шкале Апгар, рефлексов новорожденного, состояния мышечной системы, кожных покровов, наличия отеков, влажных хрипов, усиления легочного рисунка на рентгенограмме, а также эхокардиографических показателей конечного диастолического размера левого предсердия и правого желудочка на килограмм веса новорожденного и рассчитан прогностический коэффициент по математической формуле<sup>2</sup>.

Способов прогнозирования функционирования артериального протока по антропометрическим параметрам новорожденного при рождении в литературе не найдено.

Одним из газомедиаторов, участвующих во многих физиологических процессах, таких как передача данных в центральной и периферической нервной системе, регуляция гомеостаза, регуляция иммунитета является сероводород. Большую роль сероводород играет в регуляции работы сердечно-сосудистой системы: по данным Mathaia et al., сероводород является сосудорасширяющим газом [10]. В экспериментах было доказано, что донор сероводорода гидросульфид натрия (NaHS) вызывает расслабление различных отделов артериального и венозного русла [6, 7]. Сероводород оказывает расслабляющее действие на гладкомышечные клетки стенки сосудов, приводя к расслаблению сосудов [2, 7, 9, 12].

Учитывая роль сероводорода в регуляции сосудистого тонуса, вероятно предположить его значение в поддержании сосудистого тонуса артериального протока у новорожденных, в том числе родившихся преждевременно.

*Цель работы* — исследовать концентрацию сероводорода в пуповинной крови у глубоконедоношенных новорожденных для прогнозирования функционирования артериального протока.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГБУ «ИВ НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России обследовано 83 глубоконедоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г: с массой тела менее 1000 г — 24 ребенка

<sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 декабря 2011 г. № 1687н, г. Москва.

<sup>2</sup> Патент № 2556793 Российская Федерация. Способ постнатального прогнозирования персистенции гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных детей / Климачева О.В., Климачев А.М., Спивак Е.М. // Изобретения. Полезные модели. — 2015. — № 20.

(29 %) и массой тела от 1000 до 1499 — 59 детей (71 %).

Всем новорожденным проводилось ежедневное клиническое обследование и лечение в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи данной категории пациентов; на вторые-третьи сутки жизни выполнялась ЭхоКГ. Исследование сероводорода проводилось методом Qu K. из пуповинной крови сразу после рождения [8, 11].

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В пробирку помещают 1 мл крови, добавляют 0,25 мл 1 % ацетата цинка и 0,45 мл дистиллированной воды, встряхивают и инкубируют 10 мин при комнатной температуре. Далее добавляют 0,25 мл 10 % раствора трихлоруксусной кислоты, центрифугируют 10 мин при 3000 об./мин. Супернатант полностью сливают в чистую пробирку и добавляют 0,133 мл 20 ммоль/л раствора N,N-диметил-п-фенилдиаминсульфата, приготовленного на 7,2 моль/л HCl и 0,133 мл 30 ммоль/л раствора хлорида железа(III) (FeCl<sub>3</sub>), приготовленного на 1,2 моль/л HCl. Далее инкубируют 20 мин при комнатной температуре. Через 20 мин снимают экстинкцию на спектрофотометре при длине волны 670 нм против воды. Концентрацию сероводорода в сыворотке крови рассчитывают по калибровочному графику. Для этого используют раствор гидросульфида натрия (NaHS) в концентрациях 320, 160, 80 и 40 мкмоль/л вместо образца. Выбранные концентрации гидросульфида натрия соответствуют 30 % вырабатываемого в организме сероводорода соответственно 96, 48, 24, 12 мкмоль/л, которые откладывают по оси ординат, полученные экстинкции — по оси абсцисс. Далее строят линейную кривую по точкам пересечения значений. Определяют по графику полученное значение концентрации сероводорода.

Математический анализ проводился по общепринятым методам вариационной статистики с помощью пакета прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2007, Statistica for Windows 6.0, MedCalc 7.4.4.1. Анализ и описание количественных данных проводились с учетом отсутствия нормального распределения. Определялись медиана (Me), интерквартильные размахи — UQ-LQ (25–75 % перцентили). Достоверность различий между показателями выборок оценивалась по непараметрическому U-критерию Манна–Уитни. Уровень значимости  $p < 0,05$  расценивался как статистически достоверный.

В зависимости от наличия функционирующего артериального протока дети были разделены на 2 группы: группу 1 составили 18 недоношенных новорожденных, имевших ФАП, в группу 2 вошли 65 недоношенных новорожденных без ФАП.

В ходе нашего исследования было выявлено, что дети в сравниваемых группах были сопоставимы по сроку гестации, полу и массе тела (табл. 1).

Анализ биологического анамнеза показал, что средний возраст матерей детей группы 1 составил 31,5 (26–36) лет, группы 2–30 (27–34) лет. 33,3 % матерей группы 1 и 16,9 % матерей группы 2 имели высшее образование. Большинство матерей детей обеих групп состояли в законном браке: 72,2 и 64,6 % соответственно.

У матерей детей обеих групп в равной степени был отягощен соматический анамнез. Анемия встречалась у 40 % женщин обеих групп; ожирение у 11 % женщин группы 1 и 20 % матерей группы 2; артериальная гипертензия в 38,8 и 21 % соответственно; миопия отмечена только у женщин группы 2 в 24,6 % ( $p = 0,01$ ); хронический пиелонефрит достоверно чаще диагностировался у женщин группы 1 ( $p = 0,04$ ).

Акушерско-гинекологический анамнез также был отягощен у большинства женщин. 50 % женщин

Таблица 1 / Table 1

Характеристика глубоконедоношенных новорожденных  
Characteristics of preterm infants

Параметры / Parameters	Группа 1 (n = 18) / Group 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 65) / Group 2 (n = 65)	p
Пол (девочки/мальчики), % / Gender (girls/boys), %	38,8/61,2	52,3/47,7	0,31
Масса тела при рождении, Me (25–75 %), г / Birth weight, Me (25%–75%), g	1200 (974–1430)	1250 (992–1430)	0,51
Рост при рождении, Me (25–75 %), см / Growth at birth, Me (25%–75%), cm	37,5 (35–40)	37,0 (35–40)	0,94
Срок гестации, Me (25–75 %), нед. / Gestational age, Me (25%–75%), weeks	29,5 (28–31)	31 (29–32)	0,16

обеих групп имели в анамнезе медицинские аборт; у 27,7 % женщин группы 1 и 23 % женщин группы 2 зарегистрированы самопроизвольные выкидыши. У половины женщин обеих групп диагностирован кольпит, у трети — эрозия шейки матки. У 22,2 % женщин группы 1 и 15,3 % женщин группы 2 беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения. Отягощенное течение беременности было у всех женщин, так у 66,7 % женщин группы 1 и 46,1 % женщин группы 2 при беременности регистрировались признаки угрозы ее прерывания. Беременность около 25 % женщин обеих групп осложнилась присоединением преэклампсии, в половине случаев диагностировали фетоплацентарную недостаточность; признаки маловодия имели 11,1 и 16,9 % женщин соответственно, многоводие диагностировалось в 5,6 и 9,2 % случаев. У 44,4 % женщин группы 1 и 29,2 % женщин группы 2 родовой деятельности предшествовало родовое излитие околоплодных вод. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты диагностирована у 22,2 % женщин группы 1 и 12,3 % женщин группы 2. 40 % женщин обеих групп имели различные симптомы острого респираторного заболевания во время беременности. Значимых различий в характеристике акушерско-гинекологического анамнеза в группах не отмечено.

Аntenатальная стероидная профилактика респираторного дистресс-синдрома была проведена в большинстве случаев: 88,8 % у детей группы 1 и 81,5 % детей группы 2,  $p > 0,05$ .

Дети группы 1 достоверно чаще (в 95 % наблюдений) были рождены путем операции кесарева сечения, тогда как дети группы 2 — в 85 % ( $p = 0,04$ ). Все обследованные новорожденные родились в тяжелом состоянии, которое было обусловлено дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой, степенью перенесенной гипоксии и выраженной незрелостью. В состоянии тяжелой асфиксии родилось 44 % новорожденных из группы 1 и 11 % новорожденных из группы 2 ( $p = 0,01$ ). При оказании первичной реанимационной помощи детям группы 1 достоверно чаще требовалась интубация трахеи ( $p = 0,01$ ), респираторная терапия через эндотрахеальную трубку ( $p = 0,01$ ) и более высокий процент кислорода ( $p = 0,002$ ). В дальнейшем дети группы 1 чаще требовали кардиотонической терапии ( $p = 0,0009$ ).

Согласно клиническим рекомендациям «Открытый артериальный проток у недоношенных детей»<sup>3</sup>

<sup>3</sup> Клинические рекомендации «Открытый артериальный проток у недоношенных детей» / Буров А.А., Дегтярев Д.Н., Ионов О.В. и др. // Российское общество неонатологов, Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. Москва. 2016

на 2–3 сут жизни всем детям было проведено ЭхоКГ исследование. Результаты представлены в табл. 2. Диаметр артериального протока у детей группы 1 составлял 1,65 (1,5–2,0) мм. Следует подчеркнуть, что показания к назначению медикаментозной терапии для закрытия артериального протока у пациентов отсутствовали. У детей группы 2 проток не визуализировался. Анализируя параметры ЭхоКГ, необходимо отметить, что у детей группы 1 ударный объем был значимо ниже, чем в группе 2 и составил 1,3 (0,9–1,8) мл против 1,7 (1,3–2,1) мл,  $p = 0,03$ ; давление в легочной артерии было выше у детей в группе 1 по сравнению со 2-й группой и составило 6,0 (4,2–6,0) и 4,45 (4,0–6,0) мм рт. ст. ( $p = 0,01$ ) соответственно; давление в аорте выше у детей группы 1 по сравнению со 2-й группой и составило 7,0 (6,0–8,0) против 4,8 (4,3–6,25) мм рт. ст. Вышеперечисленные гемодинамические показатели характерны для новорожденных с ФАП.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы провели изучение концентрации сероводорода в пуповинной крови обследованных новорожденных. В результате исследования выявлено, что концентрация сероводорода в крови новорожденных с ФАП составляла 17 (14–27) мкмоль/л, в то время как у новорожденных без ФАП — 45 (36–58) мкмоль/л (табл. 3). Содержание сероводорода в пуповинной крови у недоношенных новорожденных с ФАП было достоверно ниже ( $p = 0,0000$ ), чем у новорожденных без ФАП.

Согласно литературным данным, сероводород оказывает расслабляющее действие на гладкие мышцы кровеносных сосудов посредством активации АТФ-зависимых калиевых каналов, тем самым происходит утечка ионов  $K^+$  из клетки, что сопровождается гиперполяризацией мембраны, ингибированием потенциал-зависимых  $Ca$ -каналов, снижением внутриклеточной концентрации кальция и расслаблением сосудистой стенки [7]. В результате нашего исследования мы получили, что у детей с функционирующим артериальным протоком содержание сероводорода в пуповинной крови значимо ниже, чем у детей без функционирующего артериального протока.

Кроме того, известно, что при состоянии тяжелой гипоксии нарушается работа цикла Кребса, блокируется дыхательная цепь, при этом в крови накапливаются активные формы кислорода [3]. Согласно результатам нашего исследования, новорожденные с функционирующим артериальным протоком значимо чаще рождались в состоянии тяжелой асфиксии, оценка по шкале Апгар у детей группы 1 составляла 3,5 (2,0–4,0) баллов, в отличие от детей группы 2, у которых чаще регистрировалась

Таблица 2 / Table 2

Эхокардиографические показатели у обследованных новорожденных на вторые-третьи сутки жизни  
Echocardiographic parameters in the examined newborns on the second or third day of life

Показатели / Indicators	Группа 1 (n = 18) / Group 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 65) / Group 2 (n = 65)
КДР ПЖ, мм / RVIDd, mm	6,45 (6,0–7,2)*	6,0 (5,8–7,0)*
КДР ЛЖ, мм / LVIDd, mm	12,0 (11,0–12,0)*	11,0 (10,1–12,0)
КСР ЛЖ, мм / LVIDs, mm	8,0 (7,0–8,7)	6,9 (6,0–7,7)
ООО, мм / PFO, mm	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (2,0–2,0)
УО, мл / SV, ml	1,3 (0,9–1,8)*	1,7 (1,3–2,1)*
КДО, мл / EDV, ml	1,6 (1,5–1,8)	1,75 (1,3–2,4)
КСО, мл / ESV, ml	0,6 (0,5–0,8)	0,5 (0,34–0,65)
ФИ, % / EF, %	73,5 (78,0–78,0)	76,0 (72,0–78,0)
ФС, % / FS, %	36,0 (32,0–42,0)*	41,0 (38,0–44,0)*
Давление в легочной артерии, мм рт. ст / Pulmonary artery pressure, mmHg	6,0 (4,2–6,0)*	4,45 (4,0–6,0)*
Давление в аорте, мм рт. ст / Aortic pressure, mmHg	7,0 (6,0–8,0)*	4,8 (4,3–6,25)*
Диаметр ЛА, мм / Diameter PA, mm	7,0 (6,4–7,21)	6,55 (6,2–6,95)
ФАП, мм / PDA, mm	1,65 (1,5–2,0)*	0 (0–0)*
Диаметр аорты, мм / Aortic diameter, mm	7,0 (7,0–7,2)	7,0 (6,4–8,0)
Раскрытие АК, мм / Aortic valve opening, mm	4,8 (4,3–5,0)	4,8 (4,2–5,5)
ТмиокПЖ, мм / RVMT, mm	2,0 (2,0–2,5)	2,2 (2,2–2,6)
ТМЖП, мм / IST, mm	2,7 (2,15–3,0)	2,7 (2,5–3,1)
ТЗСЛЖ, мм / LVPV, mm	2,5 (2,1–2,5)	2,5 (2,2–2,8)

*Примечание.* \*Достоверность различий  $p < 0,05$ . КДР ПЖ — конечный диастолический размер полости правого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер полости левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер полости левого желудочка, ООО — открытое овальное окно, УО — ударный объем, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ФИ — фракция изгнания, ФС — фракция сокращения, ЛА — легочная артерия, ФАП — функционирующий артериальный проток, АК — аортальный клапан, ТмиокПЖ — толщина миокарда правого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка.

*Note.* \*Significance of differences  $p < 0.05$ . RVEDd – right ventricular chamber dimension at end diastole, LVEDd – left ventricular end diastolic dimension, LVIDs – left ventricular chamber dimension at end systole, PFO – patent foramen ovale, SV – stroke volume, EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume, FS – fractional shortening, EF – ejection fraction, PA – pulmonary artery, PDA – patent ductus arteriosus, AV – aortic valve, RVMT – right ventricular myocardium thickness, IST – interventricular septum thickness, LVPV – left ventricle posterior wall.

Таблица 3 / Table 3

Эхокардиографические показатели у обследованных новорожденных на вторые-третьи сутки жизни  
Echocardiographic parameters in the examined newborns on the second or third day of life

Показатели / Indicators	Группа 1 (n = 18) / Group 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 65) / Group 2 (n = 65)	<i>p</i>
Концентрация сероводорода в пуповинной крови, мкмоль/л / Concentration of hydrogen sulfide in umbilical cord blood, $\mu\text{mol/L}$	17 (14–27)	45 (36–58)	0,0000

умеренная асфиксия, оценка по Апгар у детей 2-й группы составляла 4,0 (4,0–5,0) баллов. Кроме того, детям с ФАП чаще требовалась интубация трахеи, проведение искусственной вентиляции лег-

ких, более высокая концентрация кислорода, что подтверждает наличие у них респираторных нарушений, а значит и гипоксии. По нашему мнению, низкий уровень сероводорода у детей с ФАП

можно объяснить тем, что сероводород как химически реактивная молекула взаимодействует с активными формами кислорода, которые образуются в результате гипоксии (асфиксии), что приводит к снижению его концентрации в крови. Таким образом, по нашему мнению, концентрация сероводорода в крови новорожденных недоношенных детей сопряжена со степенью перенесенной гипоксии. Результат нашего исследования показал, что уровень сероводорода в пуповинной крови является прогностически значимым фактором для прогнозирования функционирующего артериального протока, который несомненно связан с фактом гипоксии.

На основании математической обработки полученных результатов методом дискриминантного анализа с учетом антропометрических данных (масса тела и рост при рождении), гестационного возраста, концентрации сероводорода в пуповинной крови нами был разработан способ прогнозирования функционирования артериального протока, который заключается в вычислении прогностического индекса  $D$  по формуле:  $D = 12,77705 - A1 \times 0,09375 - A2 \cdot 0,40046 - A3 \cdot 0,00012 + A4 \times 0,03885$ , где 12,77705 — CONSTANT;  $A1$  — концентрация сероводорода, мкмоль/л;  $A2$  — срок гестации в акушерских неделях;  $A3$  — масса тела новорожденного, г;  $A4$  — рост новорожденного, см. При значении  $D$  больше 0 прогнозируют наличие функционирования артериального протока ко вторым-третьим суткам жизни у глубоконедоношенных детей, а при значении  $D$  меньше 0 прогнозируют отсутствие функционирования артериального протока.

Данный способ является простым, не имеет больших материальных затрат и имеет высокую точность исследования для прогнозирования функционирования артериального протока ко вторым-третьим суткам жизни у глубоконедоношенного новорожденного. Чувствительность данного способа 91,7 %, специфичность — 90,1 %, точность — 90,4 %. Получена приоритетная справка на изобретение № 20199118018.

Предложенный способ можно подтвердить следующими клиническими примерами.

**Пример 1.** Ребенок М. родилась от первой беременности первых преждевременных родов в 32 недели гестации. Беременность протекала на фоне тяжелой преэклампсии, плацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода, синдрома задержки развития плода, уреаплазмоза. Роды проведены путем операции кесарева сечения. Вес при рождении 985 г, рост 38 см. Оценка по шкале Апгар  $^5/6$  баллов. При рождении взята кровь из вены пуповины, концентрация сероводорода составила 10 мкмоль/л. Прогностический

индекс  $D$  составил +0,38. По прогностическому индексу прогнозируется функционирование артериального протока на вторые-третьи сутки жизни. Состояние с рождения расценено как тяжелое. На вторые сутки выполнено ЭхоКГ, диагностирован ФАП 2 мм, гемодинамически незначимый.

**Пример 2.** Ребенок Т. родился от второй беременности первых преждевременных родов в 28 недель. Беременность протекала на фоне осложненного акушерско-гинекологического анамнеза, анемии, кольпита. В родах — дородовое излитие околоплодных вод, длительный безводный промежуток, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Вес при рождении 900 г, рост 37 см. Оценка по шкале Апгар  $^4/5$  баллов. Состояние с рождения расценено как тяжелое. При рождении из вены пуповины взята кровь, концентрация сероводорода составила 74 мкмоль/л. Прогностический индекс  $D$  составил -4,0.  $D$  меньше 0 — прогнозируется отсутствие функционирования артериального протока. На вторые сутки выполнено ЭхоКГ: ФАП не визуализируется. В последующие сутки ФАП не визуализировался. К первому месяцу жизни ФАП нет.

**Пример 3.** Ребенок М. родилась от первой беременности первых преждевременных родов в 32 недели. Беременность протекала на фоне тяжелой преэклампсии, плацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода, синдрома задержки развития плода, уреаплазмоза (пролеченного). Роды проведены путем операции кесарева сечения. Масса тела при рождении 985 г, длина 38 см. Оценка по шкале Апгар  $^5/6$  баллов. При рождении взята кровь из вены пуповины, концентрация сероводорода составила 10 мкмоль/л. Прогностический индекс  $D$  рассчитывают по формуле:  $D = 12,77705 - 10 \cdot 0,09375 - 32 \cdot 0,40046 - 985 \cdot 0,00012 + 38 \cdot 0,03885 = 0,38$ . По прогностическому индексу прогнозируется функционирование артериального протока на вторые-третьи сутки жизни. Состояние с рождения расценено как тяжелое. На вторые сутки выполнено ЭхоКГ, диагностирован ФАП 2 мм, гемодинамически значимый. Проведено медикаментозное закрытие препаратом Ибупрофен для внутривенного введения. К шестому дню жизни ФАП закрылся. К месяцу ФАП не визуализируется.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота ФАП у глубоконедоношенных новорожденных, по данным нашего наблюдения, составляет 21,6 %. Прогностическим критерием функционирования артериального протока является содержание сероводорода в пуповинной крови: при концентрации сероводорода в пуповинной

крови менее 27 мкмоль/л можно спрогнозировать функционирование артериального протока. Рассчитан прогностический индекс *D* с использованием концентрации сероводорода в пуповинной крови, массы тела и роста при рождении, срока гестации в акушерских неделях. Чувствительность данного способа 91,7 %, специфичность 90,1 %, точность 90,4 %. Раннее прогнозирование функционирования артериального протока позволит определить тактику ведения новорожденного, и подтвердив наличие и гемодинамическую значимость артериального протока данными эхокардиографии при наличии показаний, начать своевременно медикаментозную терапию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Буров А.А., Дегтярев Д.Н., Ионон О.В., и др. Открытый артериальный проток у недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 4. – С. 120–128. [Burov AA, Degtyarev DN, Ionov OV, et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants. Consensus report. *Neonatologiya*. 2016;(4):120-128. (In Russ.)]
2. Вараксин А.А., Пушина Е.В. Значение сероводорода в регуляции функции органов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 27–34. [Varaksin AA, Puschina EV, et al. Role of hydrogen sulphide in regulatory functions. *Pacific medical journal*. 2012;(2):27-34. (In Russ.)]
3. Гармаза Ю.М., Козлова Н.М., Артюшевская М.В., и др. Маркеры окислительного стресса в плазме пуповинной крови недоношенных новорожденных // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13. – № 4. – С. 71–76. [Harmaza YM, Kozlova NM, Artsiusheuskaya MV, et al. Oxidative stress markers in the cord blood plasma of the preterm infants. *Med Akad Z*. 2013;13(4):71-76. (In Russ.)]
4. Дашичев В.В., Олендарь Н.В., Дашичев К.В. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у недоношенных детей: клиническая значимость и методы лечения // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5. – № 6. – С. 32–36. [Dashichev VV, Olendar' NV, Dashichev KV. A hemodynamically significant patent arterial duct in the preterm neonate: clinical significance and methods of treatment. *Problems of practical pediatrics*. 2010;5(6):32-36. (In Russ.)]
5. Звягина Ж.А., Цой Е.Г., Игишева Л.Н., Тронина Д.А. Современный взгляд на функционирующий артериальный проток у недоношенных новорожденных // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2018. – № 4. – С. 4–12. [Zvyagina JA, Tsoy EG, Igisheva LN, Tronina DA. The modern view on patent ductus arteriosus in preterm infants. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2018;(4):4-12. (In Russ.)]
6. Колесников С.И., Власов Б.Я., Колесникова Л.И. Сероводород как третья эссенциальная газовая молекула живых тканей // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70. – № 2. – С. 237–241. [Kolesnikov SI, Vlasov BY, Kolesnikova LI. Hydrogen sulfide as a third essential gas molecule in living tissues. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015;70(2):237-241. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i2.1318>.
7. Ситдикова Г.Ф., Яковлев А.В., Зефирова А.Л. Газо-медиаторы: от токсических эффектов к регуляции клеточных функций и использованию в клинике // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. – № 6. – С. 185–200. [Sitdikova GF, Yakovlev AV, Zefirov AL. Gasotransmitters: from the toxic effects to the regulation of cellular function and clinical application. *Bulletin of Siberian medicine*. 2014;13(6):185-200. (In Russ.)]
8. Патент РФ на изобретение № 2676703/19.12.2017. Назаров С.Б., Попова И.Г., Ситникова О.Г., и др. Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. [Patent RUS № 2676703/19.12.2017. Nazarov SB, Popova IG, Sitnikova OG, et al. Sposob prognozirovaniya vnutrizheludochkovykh krovoizliyaniy u novorozhdennykh. (In Russ.)]
9. Улащик В.С. Современные представления о биологической роли эндогенного сероводорода // Здоровоохранение (Минск). – 2012. – № 1. – С. 42–48. [Ulashchik VS. Current understanding of endogenous hydrogen sulfide biological role. *Zdravookhranenie (Minsk)*. 2012;(1):42-48. (In Russ.)]
10. Mathaia JC, Missnerb A, Ku P, et al. No facilitator required formembrane transport of hydrogen sulfide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(39):16633-16638. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902952106>.
11. Qu K, Chen CPLH, Halliwell B, et al. Hydrogen sulfide is a mediator of cerebral ischemic damage. *Stroke*. 2006;37(3):889-893. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000204184.34946.41>.
12. Skovgaard N, Gouliaev A, Aalling M, Simonsen U. The role of endogenous H2S in cardiovascular physiology. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(9):1385-1393. <https://doi.org/10.2174/138920111798280956>.

#### ◆ Информация об авторах

Наталья Валерьевна Харламова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел неонатологии и клинической неврологии детского возраста. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново. E-mail: nataliakhar13@yandex.ru.

#### ◆ Information about the authors

Natalya V. Kharlamova — MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Scientist, Pediatric Neonatology and Clinical Neurology Department. Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after VN. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia. E-mail: nataliakhar13@yandex.ru.

## ◆ Информация об авторах

*Юлия Андреевна Фисук* – младший научный сотрудник, отдел неонатологии и клинической неврологии детского возраста. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново. E-mail: juliaf.26@mail.ru.

*Ольга Григорьевна Ситникова* – канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория клинической биохимии и генетики. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново. E-mail: juliaf.26@mail.ru.

*Татьяна Зиновьевна Горожанина* – канд. мед. наук, отделение функциональной диагностики. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново. E-mail: tagor411@mail.ru.

*Сергей Борисович Назаров* – д-р мед. наук, профессор, заведующий, лаборатория клинической биохимии и генетики. ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново. E-mail: sergey@nazarov.ws.

## ◆ Information about the authors

*Julia A. Fisuk* – Junior Researcher, Pediatric Neonatology and Clinical Neurology Department. Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after VN. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia. E-mail: juliaf.26@mail.ru.

*Olga G. Sitnikova* – PhD, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics. Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after VN. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia. E-mail: juliaf.26@mail.ru.

*Tatiana Z. Gorozhanina* – MD, PhD, Department of Functional Diagnostics. Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after VN. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia. E-mail: tagor411@mail.ru.

*Sergey B. Nazarov* – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics. Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after VN. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia. E-mail: sergey@nazarov.ws.