

Костюсова Е.В., Ковалёв В.В., Газиева И.А.

Дисфункция эндотелия сосудов у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

Kostousova E.V., Kovalev V.V., Gazieva I.A.

Dysfunction endothelial of vessels at newborn children from mothers with congenital heart diseases.

Резюме

Целью работы явилось установление клинко-функциональных особенностей нарушений сердечно-сосудистой системы и состояния эндотелия сосудов в раннем неонатальном периоде у новорожденных детей от матерей с врожденными пороками сердца. Проведено клинко-лабораторное обследование 125 новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца в раннем неонатальном периоде. Группу сравнения составили 50 детей от соматически здоровых матерей. Используются клинко-anamnestический, инструментальные (стандартная электрокардиография, эхокардиография и холтеровское мониторирование (ХМ ЭКГ) на аппарате Oxford Medilog (Великобритания)) и лабораторные методы исследования (определение содержания в пуповинной крови эндотелина-1 и конечных метаболитов оксида азота). Выявлено, что у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца имеют место функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы на фоне эндотелиальной дисфункции, которая проявляется повышением концентрации нитритов и снижении уровня эндотелина-1 в пуповинной крови.

Ключевые слова: новорожденные, перинатальная гипоксия, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, эндотелин-1

Summary

The work purpose was the establishment of kliniko-functional features of infringements of cardiovascular system and a condition endothelial vessels in the early neonatal period at newborn children from mothers with congenital heart diseases. Kliniko-laboratory investigation of 125 newborns from mothers with congenital heart diseases in the early neonatal period is carried. Comparison group 50 children from have made healthy mothers. Are used kliniko-anamnestichesky, tool (a standard electrocardiography, an echocardiography and Holter monitoring on device Oxford Medilog (Great Britain)) and laboratory methods of research (maintenance definition in an umbilical blood endotelina-1 and final metabolites nitric oxide). It is revealed that at newborns from mothers with congenital heart diseases functional infringements of cardiovascular system against endothelial dysfunctions which is shown by increase of concentration of nitrites and level decrease endotelina-1 in an umbilical blood take place.

Keywords: newborns, a perinatal hypoxemia, endothelial dysfunction, nitric oxide, endotelin-1

Введение

Состояние здоровья детей, особенно новорожденных, тесно связано с состоянием здоровья беременных [1,2,3]. Более чем у 50% новорожденных, родившихся от матерей с пороками сердца, наблюдаются отклонения в течение раннего неонатального периода, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [4,5].

Беременность на фоне кардиоваскулярной патологии нередко сопровождается нарушением маточно-плацентарного кровообращения и кровообращения плода [6,7]. Процессы гипоксии, нарушения кровообращения ведут к ряду изменений всех систем организма.

По современным представлениям, в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний лежит дисфункция эндотелия. Под действием гипоксии, происходит нарушение функционирования эндотелия, сопровождающееся развитием патологии со стороны органов и систем, в том числе и сердечно-сосудистой системы [8]. Однако, данные литературы, касающиеся роли эндотелия в развитии патологии неонатального периода, немногочисленны.

Интерес к изучению постгипоксической ишемии миокарда у новорожденных обусловлен тем, что в неонатальном периоде ранняя диагностика и своевременное лечение способны предотвратить отдаленные неблагоприятные последствия имеющихся нарушений.

Материалы и методы

Проведено обследование 75 детей, от матерей с врожденными пороками сердца в раннем неонатальном периоде, в том числе, I группа – 44 ребенка от матерей с оперированными ВПС, II группу – 31 ребенок от матерей с неоперированными ВПС. Группу сравнения составили 50 новорожденных от соматически здоровых матерей.

При обследовании всем детям проводилась стандартная электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) и холтеровское мониторирование ЭКГ.

Определение уровня эндотелина-1 в сыворотке пуповинной крови проводилось с помощью иммуноферментного метода, основанного на количественном определении эндотелина-1 («Имуноферментный набор для количественного определения эндотелина (1-21) человека в сыворотке, плазме, моче, слюне, и супернатантах клеточных структур», фирма Biomedica для группы компаний «БиоХимМак» г.Москва, кат.№ 442-0052).

Определение общего количества оксида азота основано на ферментном превращении нитрата в нитрит с участием фермента нитрат-редуктазы. Реакция регистрирует колориметрически концентрацию нитрита по азо-красителю, образуемому в реакции Грисса. Для определения использован набор Total NO/Nitrite/Nitrate Assay R&D Systems, который имеет 2 аналитические опции:

1. измерение эндогенного нитрита;
2. превращение нитрата в нитрит с использованием нитрат-редуктазы и измерение общего нитрита.

Взятие пуповинной крови проводилось в течение нескольких минут после рождения ребенка в объеме 1,0 мл. Образцы крови анализировались в день взятия или хранились при температуре -20°C и размораживались впоследствии согласно инструкции.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартных компьютерных программ Microsoft Excel XP. Достоверность различий между значениями показателей оценивали по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$, применялся аналог t – критерия: это непараметрический U-критерий Манна-Уитни, позволяющий выявлять различия в значении параметра между малыми выборками.

Результаты и обсуждение

Новорожденные от матерей с ВПС имели более низкую оценку по шкале Апгар на 1-й минуте жизни - $6,28 \pm 0,20$ баллов ($p < 0,001$), и к 5-й минуте оценка не превышала 8 баллов ($7,68 \pm 0,11$, $p < 0,005$). Подробная характеристика состояния новорожденных при рождении представлена в таблице 1.

Гипоксическое поражение ЦНС у доношенных новорожденных проявлялось синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости у большинства обследованных, синдром угнетения ЦНС отмечался у 7 детей, у остальных младенцев наблюдался синдром вегетовисцеральных нарушений и внутричерепной гипертензии (21,4% и 14,3% соответственно).

Клинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы у обследованных новорожденных от матерей с ВПС были малоспецифичными и проявлялись бледностью, мраморностью и серостью кожных покровов, генерализованным цианозом, акроцианозом. При аускультации у всех детей отмечались приглушенность или глухость сердечных тонов, в половине случаев – систолический шум в различных точках аускультации и акцент II тона над легочной артерией, у части пациентов – лабильность сердечных тонов, аритмия, брадикардия.

В структуре нарушений ритма сердца были синусовая брадикардия и/или аритмия – у 26 и экстрасистолия – у 2 новорожденных. Определено, что наиболее значимым фактором риска возникновения дизритмий у новорожденных основной группы, является перенесенная внутриутробно или интранатально гипоксия. У 2/3 детей отмечались депрессия сегмента ST, инверсия, снижение амплитуды зубца T, более выраженные в раннем неонатальном периоде. Отмечались также признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости в 3,1% случаев, в 38% - повышение электрической активности правых отделов сердца.

У большинства обследованных новорожденных в основной группе по результатам ХМ ЭКГ серьезных нарушений ритма выявлено не было.

Средняя ЧСС за сутки у новорожденных от матерей с ВПС не имела достоверных отличий от группы сравнения, было выявлено незначительное повышение средней ночной ЧСС до $129,8 \pm 3,6$ уд/мин.

Таблица 1. Характеристика состояния и особенности течения периода ранней адаптации новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца ($M \pm \sigma$)

Характеристика новорожденного	Основная группа (n=75) дети от матерей с ВПС	Группа сравнения (n=50)	Достоверность различий
Гестационный возраст, нед	$38,16 \pm 0,38$	$39,87 \pm 0,33$	$p < 0,0001$
Масса, г	$3172,12 \pm 99,81$	$3470,0 \pm 114,5$	$p < 0,05$
Рост, см	$49,69 \pm 0,60$	$50,7 \pm 0,4$	
Оценка по Апгар, баллов	$6,28 \pm 0,20$	$7,3 \pm 0,1$	$p < 0,001$
1 минута	$7,68 \pm 0,11$	$8,2 \pm 0,1$	$p < 0,005$
5 минута			
Церебральная ишемия I-II степени, %	63(39,3%)	4(8%)	$p < 0,0001$
Церебральная ишемия III степени, %	7(4,3%)	0	$p < 0,0001$

Таблица 2. Содержание NO₂ и эндотелина-1 в пуповинной крови (M±σ)

Показатели	I группа (n=44)	II группа (n=31)	Группа сравнения (n=50)	Достоверность отличий
Общий NO ₂ , мкмоль/л	8,71±5,02	21,97±15,75	18,88±6,51	p ₁ <0,22; p ₂ <0,017; p ₃ >0,87
Эндогенный NO ₂ , мкмоль/л	2,33±1,73	7,47±5,62	1,55±0,49	p ₁ <0,16; p ₂ <0,22; p ₃ >0,40
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,73±0,22	0,33±0,17	1,51±0,49	p ₁ <0,047; p ₂ <0,002; p ₃ <0,0001

Примечание: p₁ – достоверность различий между I и II группами, p₂ – достоверность различий между I группой и контрольной группой, p₃ – достоверность различий между II группой и контрольной группой.

У 6,8% детей в основной группе регистрировалась синусовая тахикардия, в 2,2% случаев – синусовая брадикардия. Желудочковая экстрасистолия являлась сравнительно редким нарушением ритма для данной группы детей и была выявлена лишь у 5 детей. Среди выявленных аритмий наиболее распространенным видом нарушения ритма сердца являлась суправентрикулярная экстрасистолия, которая была зафиксирована у 55% новорожденных от матерей ВПС. Паузы ритма отмечены за счет синоатриальной блокады 2 степени II типа, количество которых оказалось, увеличено, по сравнению с группой сравнения, в периоды бодрствования. Для оценки функционального состояния эндотелия и выявления эндотелиальной дисфункции, как одного из возможных патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых нарушений, нами определялось содержание общей и эндогенной фракции нитритов (конечных стабильных метаболитов оксида азота) и эндотелина-1 в пуповинной крови у новорожденных.

Количественная оценка NO-продуцирующей способности сосудистого эндотелия в условиях гипоксии отражает активности изоформ NO-синтазы, определяя эффективность работы стресс-лимитирующих систем [8,9].

Полученные данные показали, что уровень общего нитрита во II группе в 1,2 и 2,5 раза был выше аналогичного показателя I группы и группы сравнения соответственно (таб. 2).

В физиологических условиях резкое возрастание продукции NO при гипоксии, играет защитную роль, способствуя поддержанию кальциевого гомеостаза клеток, защите их от гибели. Кроме того, повышенная продукция NO в условиях гипоксии приводит к снижению не только тонуса артерий головного мозга, но и коронарного русла, и тем самым улучшает микроциркуляцию и питание нервных клеток, кардиомиоцитов. Повышение NO также способствует ингибированию избытка образующихся свободных радикалов [8]. Учитывая роль NO в регуляции микроциркуляции, следует рассматривать высокую продукцию NO как необходимое условие для нормальной адаптации в период значительной перестройки гемодинамики и глубоких метаболических изменений на тканевом и органном уровнях. Таким образом, повышение продукции нитритов у детей контрольной группы, следует считать срочной компенсаторно-приспособительной реакцией.

При этом значительная продукция нитритов у новорожденных II группы может быть обусловлена его допол-

нительным высвобождением из депо, которые образуются в процессе долговременной адаптации к внутриутробной гипоксии. В процессе адаптации к гипоксии формируется депо NO. Способность к депонированию NO, как и мощность NO-продуцирующих систем, генетически детерминирована [8]. Эффективность депонирования увеличивается при длительном поддержании повышенного уровня NO в плазме крови и, напротив, уменьшается при NO-дефицитных состояниях. Повышение эффективности депонирования NO при адаптации к высоким концентрациям NO, по-видимому, защищает сосуды от цитотоксического и чрезмерного вазодилаторного действия избытка NO.

При повышении уровня NO в организме часть избытка NO связывается в депо, а несвязанная часть NO проявляет свое биологическое действие, вызывая снижение артериального давления. При низкой эффективности депонирования остается много свободного NO, который оказывает более выраженное гипотензивное действие, что наблюдалось у новорожденных II группы. Отсутствие компенсаторной реакции в виде повышения продукции нитритов в ответ на гипоксию у новорожденных I группы свидетельствует о нарушении ферментативной функции эндотелия. Причин тому достаточно много. Если суммировать все, то очевидно, что снижение синтеза NO обычно связано с нарушением экспрессии или транскрипции эндотелиальной NO-синтазы, в том числе метаболического происхождения, снижением доступности запасов L-аргинина для эндотелиальной NO-синтазы, ускоренным метаболизмом NO (при повышенном образовании свободных радикалов) или их комбинацией. Понижение экспрессии/инактивация эндотелиальной NO-синтазы и снижение синтеза NO обусловлены хроническим снижением кровотока и извращением реакции сосудов на «напряжение сдвига» [8].

Продукция нитритов у детей I группы оказалась в 2,2 раза ниже, чем в группе сравнения (8,71±5,02 мкмоль/л против 18,88±6,51 мкмоль/л). Снижение образования NO эндотелием приводит к выраженной констрикции периферических сосудов, гипоперфузии тканей и развитию гипоксии, а отсутствие адекватной компенсации нарушенной регуляции сосудистого тонуса механизмами центральной нейроэндокринной регуляции – к манифестации клинических признаков вегетативных расстройств, что нами в большей степени выявлено среди новорожденных I группы. Как избыток, так и недостаток NO может быть значимым в патогенезе многих заболеваний, если учесть его важную роль в регуляции деятельно-

сти всех по существу клеток, органов, систем и жизнедеятельности организма в целом.

Сопоставление продукции нитритов с параметрами гемодинамики у детей основной группы показало, что у них преобладает гипокнетический тип гемодинамики, являющийся компенсаторно-приспособительной реакцией, направленной на поддержание артериального давления с наименьшими затратами энергии. Наряду с этим наблюдается более низкая сила сердечных сокращений, чем в норме, и еще более высокий сосудистый тонус. Поддержание нормального артериального давления осуществляется с большим напряжением, о чем свидетельствует резкое возрастание числа корреляционных связей между параметрами гемодинамики. Параметры артериального давления имеют обратную корреляционную связь с продукцией нитритов, чем выше их продукция, тем ниже показатели АД ($\Delta\text{NO}_2/\text{САД}$ $r = -0,33$, $p < 0,03$). Сила сердечных сокращений тем ниже, чем выше уровень нитритов ($r \text{ NO}_2/\text{ФИ} = -0,66$).

Анализ корреляционных связей уровня нитритов с другими показателями функционального состояния сердечно-сосудистой системы по данным холтеровского мониторирования ЭКГ у здоровых детей позволил получить дополнительные сведения об участии NO в регуляции деятельности исследуемой системы. Так, у новорожденных в группе сравнения установлены связи уровня нитритов в пуповинной крови с общей, минимальной и максимальной частотой сердечных сокращений ($r = 0,53$, $r = 0,52$, $r = 0,45$), указывающие на определенную роль NO в регуляции сократительной функции миокарда. Возможно, это опосредовано воздействием NO на вегетативную нервную систему.

Эндотелин-1 является мощным вазоконстрикторным пептидом, синтез которого в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия под действием гипоксии. Помимо этого, снижение продукции NO становится стимулом к увеличению продукции эндотелина и смещению акцента в процессе адаптации к преобладанию прессорных факторов. Уровень эндотелина-1 в I группе детей был достоверно выше аналогичного показателя во II группе ($0,73 \pm 0,22$ фмоль/мл и $0,33 \pm 0,17$ фмоль/мл соответственно, $p < 0,047$), но оставался ниже показателя группы сравнения в 2,1 раза ($1,51 \pm 0,49$ фмоль/мл, $p < 0,0001$).

Корреляционный анализ выявил наличие связей с показателями центральной гемодинамики: ЭТ-1/САД $r = 0,41$, $p < 0,006$; ЭТ-1/ДАД $r = 0,54$, $p < 0,0001$; ЭТ-1/Адс $r = 0,47$, $p < 0,001$.

Таким образом, по результатам нашего исследования получено, что у новорожденных детей от матерей с неоперированными пороками сердца, перенесшими гипоксию в период внутриутробного развития и/или рождения, повы-

шена продукция NO, что на определенном этапе является компенсаторно-приспособительной реакцией. Однако в условиях длительной гипоксии она может играть существенную роль в генезе нарушений адаптации и развитии поражений сердечно-сосудистой системы.

Мы установили, что у детей, родившихся от матерей с оперированными ВПС, продукция NO в ответ на гипоксию снижена, вследствие нарушения ферментативной активности эндотелия. У новорожденных со сниженным уровнем нитритов снижена эффективность депонирования NO, по сравнению с детьми других групп. По результатам исследования отмечено, что у новорожденных перенесших хроническую гипоксию в отличие от новорожденных перенесших острую гипоксию наблюдаются более выраженные качественные изменения гемодинамики, что коррелирует с нарушениями микроциркуляции и функцией сердечно-сосудистой системы.

Выводы

1. Признаки функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы различной степени выраженности выявляются у 90,2% новорожденных детей от матерей с врожденной кардиоваскулярной патологией.
2. Наиболее распространенными нарушениями ритма и проводимости сердца у новорожденных от матерей с ВПС являются синусовая тахикардия и брадикардия, паузы ритма вследствие синоатриальной блокады II степени II типа, суправентрикулярная экстрасистолия.
3. У новорожденных с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы эндотелиальная дисфункция проявляется изменением содержания в крови уровня нитритов. Дисфункция эндотелия значительно выражена у детей от матерей с оперированными врожденными пороками сердца и проявляется нарушением ферментативной активности эндотелия.
4. Дети от матерей с ВПС имеют значительные отклонения в течении неонатального периода и составляют группу риска по развитию патологии сердечно-сосудистой системы, что требует раннего и постоянного врачебного наблюдения. ■

Костоусова Е.В. – научный сотрудник ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург;
Ковалев В.В. – д.м.н., проф., директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург;
Газиева И.А. – к.б.н., с.н.с. отделения иммунологии и микробиологии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку: Газиева Ирина Александровна, Ученый секретарь ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1, 8(343) 371-52-74, e-mail: uchsek@niomm.ru

Литература:

1. Бухонкина Ю.В., Стрюк Р.И., Чижова Г.В. и др. Течение беременности и перинатальные исходы у жен-

щин с врожденным пороком сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8: 44-48.

2. Мравян С.Р., Петрухин В.А., Зарудский А.А. и др. Пороки сердца и беременность: обоснование уверенности в благополучном исходе. Клиническая медицина. 2008; 10: 4-7.
3. Abdel-Nady E.S., El-Shamy M., El-Rifai A.A. Maternal and perinatal outcome of pregnancies complicated by cardiac disease. J. Gynaecol. Obstetr. 2005; 90: 21-25.
4. Котлукова Н.П. Синдром дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей и детей раннего возраста : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001.
5. Школьников М.А., Кравцова Л.А. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни. М.: Медпрактика-М, 2002.
6. Орлов Д.Н. Течение гестозов у женщин с сердечно-сосудистой патологией. Вятский медицинский вестник 2005; 1: 26-27.
7. Нигматулмаева М.Н. Порок сердца у беременных, как фактор риска развития фетоплацентарной недостаточности. Рос. вест. акуш.- гин. 2001; 2: 30-31.
8. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международный медицинский журнал. 2001; 3: 9-14.
9. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Власова С.П. и др. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: методические рекомендации. Самара, 2004.