

**Роль вазоактивных свойств эндотелия в формировании
клинических признаков врожденных пороков сердца у детей**

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

У 101 ребенка с врожденными пороками сердца выполнен тест с реактивной гиперемией. У 48 пациентов выявлена дисфункция эндотелия. Больные с врожденными пороками сердца и эндотелиальной дисфункцией чаще имели проявления сердечной недостаточности и легочной гипертензии, сердечные и головные боли, фальш-хорды и пролабирование митрального клапана, дисгармоничное физическое развитие.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, клиника, тест с реактивной гиперемией, дисфункция эндотелия.

Клиника и течение врожденных пороков сердца (ВПС) у детей определяется его видом, характером гемодинамических нарушений и сроками наступления декомпенсации кровообращения. Общие клинические признаки ВПС принято объединять в три основных синдрома: синдром сердечной недостаточности, хронической системной гипоксии и кардиальный синдром [2,7].

Синдром сердечной недостаточности при отдельных ВПС проявляется острым или хроническим течением преимущественно по право-, либо левожелудочковому типу [3].

Основными признаками синдрома хронической системной гипоксии являются отставание детей с ВПС в росте и развитии, деформация пальцев рук и ногтей по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол».

Кардиальный синдром у пациентов с ВПС диагностируют при наличии жалоб на боли в области сердца, сердцебиения и перебоев в работе сердца.

У детей с ВПС практически не изучена роль NO- синтетазной активности эндотелия в формировании основных клинических признаков ВПС [1,8].

Отдельные исследования по данному вопросу носят противоречивый и фрагментарный характер. Предполагается, что в усугублении, а возможно и в формировании клинических признаков многих ВПС, важную роль играют нарушения перфузии тканей, как в органе-мишени, так и в системном кровеносном русле.

Целью исследования является определение роли дисфункции эндотелия (ДЭ) в патогенезе основных клинических проявлений ВПС и их осложнений.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находился 101 ребенок с естественным течением ВПС.

По результатам теста с реактивной гиперемией пациенты с ВПС были разделены на 2 группы, имеющие ДЭ (n=48) и больные, у которых ДЭ отсутствует (n=15).

Группы обследованных детей не отличались по полу, возрасту, массе тела и росту ($p > 0,05$). Данные представлены в виде $M \pm \sigma$. (таблица 1).

	1 группа	2 группа
мальчики %	49	51
возраст, лет	11,4±3,83	11,4±3,72
рост, см	148,4±25,24	148,6±22,15
вес, см	43,2±19,12	40,6±13,54

В первую группу вошли 34 ребенка с ВПС, отнесенных (по общепринятой классификации [2,8]) к порокам с обогащением малого круга кровообращения (8 детей с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП), 14 с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), 5 - с открытым артериальным протоком (ОАП), 2 - с недостаточностью аортального клапана, 2 - с атриовентрикулярной коммуникацией, 3 - с недостаточностью митрального клапана). 3 детей были с ВПС с обеднением малого круга кровообращения (1 ребенок со стенозом легочной артерии, 1 - с триадой Фалло, 1 - с тетрадой Фалло). 11 детей имели ВПС с обеднением большого круга кровообращения (8 детей со стенозом аорты, 3 с коарктацией аорты). Во 2-ю группу вошли пациенты, имеющие ВПС с обогащением малого круга - 11 человек (3 с ДМПП, 4 с ДМЖП, 4 с недостаточностью аортального клапана), 1 ребенок с ВПС с обеднением малого круга кровообращения (стеноз легочной артерии), 3 детей с обеднением большого круга кровообращения (стеноз аорты). Различий между 1 и 2 группами в структуре ВПС согласно критерия Краскела-Уоллиса ($p > 0,05$) не выявлено.

Диагноз ВПС устанавливался путем комплексного клинического обследования больных детей и подростков с использованием ультразвуковых доплеровских аппаратов. На проведение всех исследований было получено информированное согласие от родителей. Функциональные свойства эндотелия изучались с помощью реовазографического компьютерного комплекса «Интекард-3 Сигма» (Республики Беларусь), а нарушение процессов проведения и возбуждения на электрокардиографическом трехканальном компьютерном комплексе «Shiller AT-104 PC» (Швейцария).

Функциональное состояние эндотелия сосудов определяли неинвазивным методом с использованием пробы с реактивной гиперемией по общепринятой методике [5]. Оценку эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) или продукции оксида азота ПКмакс) Эндотелием осуществляли по максимальному приросту пульсового кровотока (в предплечье в течение первых 1,5 минут периода реактивной гиперемии после восстановления кровотока в плечевой артерии. Длительность окклюзии плечевой артерии в тесте с реактивной гиперемией составляла четыре минуты при уровне систолического артериального давления выше, чем у больного на 50 мм рт. ст. Оценку эндотелий независимой вазодилатации осуществляли по степени прироста кровотока в предплечье у детей в ответ на тест с реактивной гиперемией. ΔПКмакс. в предплечье после окклюзии менее чем на 10% трактовали как патологическое снижение NO-синтазной активности эндотелия. Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0 с использованием непараметрических

методов. Применяли методы непараметрической статистики с использованием критерия Манна-Уитни (U) для парных и критерия Крускала-Уоллиса (H) для множественных сравнений. Оценку значимости различий частот наблюдений проводили на основе 2. В случае, когда число многопольных таблиц с расчетом дисперсии по критерию 2 неприменим, использовали двусторонний наблюдений было невелико и критерий вариант точного критерия Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считали $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ клинических признаков, характеризующих 3 основных синдрома естественного течения ВПС, представлены в таблице 2.

Клинические симптомы	1 группа n=48		2 группа n=15		P
	абс.	%	абс.	%	
Синдром хронической СН					
• тахипноэ	22	35	1	1	$p=0,0085$
• увеличение размеров печени	14	22	0	0	$p=0,0279$
• снижение диуреза	14	22	0	0	$p=0,027$
Синдром хронической сердечной гипоксии					
• дисгармоничное физическое развитие	32	51	5	8	$p=0,0347$
Кардиальный синдром					
• боли в сердце	26	41	13	20	$p=0,0327$
• повышение электрической активности левого желудочка сердца	17	27	1	1,5	$p=0,0474$
• повышение электрической активности правого желудочка сердца	13	21	0	0	$p=0,0271$
• пролабирование митрального клапана	19	30	1	1,6	$p=0,0241$
• наличие дополнительных хорд в левом желудочке	42	67	7	11	$\chi^2=11,02; p=0,0009$

Выявлено, что у детей 1-й группы достоверно чаще встречалась сердечная недостаточность по сравнению с детьми 2-й группы ($p=0,0013$), а пациенты с сердечной недостаточностью 2 степени присутствовали только в подгруппе с ДЭ. Все пациенты с легочной гипертензией имели ДЭ, причем величина систолического давления в легочной артерии в 1-й подгруппе ($21,0 \pm 14,43$ мм.рт.ст.) была выше, чем во 2-й ($11,9 \pm 1,94$ мм.рт.ст., $p < 0,001$). Данную закономерность подтверждает отрицательная корреляционная зависимость между Δ ПК_{макс} и степенью сердечной недостаточности и легочной гипертензии соответственно ($R = -0,68$, $p < 0,001$; $R = -0,45$, $p < 0,005$). Предполагается, что патологическое образования оксида азота (NO) эндотелием приводит к выраженной вазоконстрикции и развитию системной гипоксии, что усугубляет сердечную недостаточность и легочную гипертензию.

Дети 1-й группы чаще по сравнению с пациентами 2 группы предъявляли жалобы на одышку ($p=0,0085$). У них чаще отмечали снижение диуреза и увеличение размеров печени ($p=0,0279$).

Синдром хронической сердечной гипоксии проявлялся отставанием в физическом развитии. У пациентов 1-й группы чаще по сравнению с детьми 2 группы отмечали дисгармоничное физическое развитие ($p=0,0121$). В группе пациентов с ДЭ равномерно представлены дети, имеющие дефицит и избыток массы тела ($p=0,347$).

Кардиальный синдром также чаще встречался в группе с ДЭ. Пациенты с ДЭ чаще ощущали боли в сердце ($p=0,0327$). Головные боли у детей 1-й группы ($p=0,0369$) чаще сопровождалась головокружением, нарушением сна по сравнению с детьми 2-й группы.

Признаки повышения электрической активности различных отделов сердца на ЭКГ выявлены в 1-й группе: левого желудочка ($p=0,0474$), правого желудочка ($p=0,0271$) в сравнении с детьми без ДЭ.

Анализ результатов инструментального обследования показал, что по данным эхокардиографического исследования, у детей 1-й группы, по сравнению с больными 2-й группы, оказалась меньше фракция изгнания ($64,9 \pm 3,71\%$ и $68,7 \pm 8,00\%$, $p < 0,025$). Выявленная закономерность у больных 1-й группы реализовалась в виде прямой корреляционной зависимости между Δ ПКмакс. и ударным объемом ($R=0,50$ $p < 0,001$). Кроме того, выявлена отрицательная корреляционная зависимость между величиной ДМЖП и Δ ПКмакс ($R=-0,38$; $p=0,009$), также скоростью кровотока в легочной артерии и Δ ПКмакс ($R=-0,40$; $p=0,004$).

Патологические изменения при ультразвуковом сканировании сердца в виде различных малых сердечных аномалий выявлены у пациентов обеих групп. Из них в 1-й группе по сравнению со 2-й группой чаще встречались дополнительные хорды в 2= $19,29$; $p=0,0001$), пролапс митрального клапана в полости левого желудочка ($p=0,0241$). Степень пролабирования митрального клапана в обеих группах не превышала 4-6 мм, причем митральная регургитация наблюдалась только у пациентов с ДЭ. Доказано увеличение синтеза эндогенного оксида азота в старшей возрастной группе в ответ на нарушение сосудистого тонуса вследствие дисрегуляции вегетативной нервной системы [6].

Хронические очаги инфекции в виде тонзиллита, аденоидных вегетаций, кариеса ($2=3,95$; $p=0,0468$), что согласуется с тем, что чаще встречались в группе пациентов с ДЭ (литературными данными у взрослых, когда обнаружено значительное увеличение уровня NO у пациентов с декомпенсированной формой хронического тонзиллита [4]).

Выполненный статистический анализ полученных результатов позволил установить ряд особенностей клинического течения ВПС у детей с ДЭ.

Выводы:

Установлено, что у детей с естественным течением ВПС с ДЭ чаще наблюдаются симптомы сердечной недостаточности в виде одышки, увеличения размеров печени, уменьшения диуреза.

Синдром хронической системной гипоксии у большинства детей с ВПС и ДЭ сопровождается дисгармоничным физическим развитием с избыточной либо недостаточной массой тела.

Кардиальный синдром у пациентов с ВПС на фоне ДЭ чаще проявляется в виде болей в сердце, повышения электрической активности желудочков сердца, что свидетельствует о процессах ремоделирования желудочков. Кроме того, у данной категории пациентов чаще диагностируется пролапс митрального клапана, аномально расположенные хорды левого желудочка.

Таким образом установлено, что ДЭ, проявляющаяся усилением вазоконстриктивных свойств эндотелия может иметь значение в усугублении клинических проявлений ВПС. Полученные результаты следует учитывать при разработке мероприятий по реабилитации пациентов с ВПС, отягощенными ДЭ.

Литература

1. Агапитов, Л. И. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе легочной гипертензии у детей / Л. И. Агапитов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. № 5. С. 37–41.
2. Бокерия, Л. А. Заболеваемость и врожденные пороки системы кровообращения у детей (распространенность и коррекция) / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, Р. Г. Гудкова // Дет. болезни сердца и сосудов. 2006. № 1. С. 3–10.
3. Леонтьева, И. В. Современные представления о лечении сердечной недостаточности у детей / И. В. Леонтьева // Лечащий врач. 2004. № 6. С. 40–46.
4. Лифанова, Н. А. Роль оксида азота в антимикробной защите при хроническом тонзиллите / Н. А. Лифанова // Вестник оториноларингологии. 2005. № 4. С. 25–27.
5. Методические рекомендации МЗ РБ / К. У. Вильчук, Н. А. Максимович, Н. Е. Максимович // Гродно, 2001. 19 с.
6. Оксид азота у детей с пролапсом митрального клапана / А. Г. Кучеренко [и др.] // Педиатрия. 2005. № 2. С. 13–15.
7. Хоффман, Дж. Детская кардиология / Дж. Хоффман // М.: Практика, 2006. С. 114–296.
8. Ikemoto, Y. Plasma levels of nitrate in congenital heart disease: comparison with healthy children / Y. Ikemoto // Pediatric cardiol. 2002. № 323. P. 132–136.