

И.Г. Попова, С.Б. Назаров, Т.В. Чаша, Г.Н. Кузьменко, О.Г. Ситникова, Е.В. Филькина
ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ФУНКЦИЮ
ЭНДОТЕЛИЯ, ПРИ РАЗВИТИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС У
НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ГЕСТОЗОМ

*ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова
Минздравсоцразвития России», Иваново*

ЗНАЧЕННЯ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ, ЩО ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІЮ, ПРИ РОЗВИТКУ ПЕРИНАТАЛЬНИХ УРАЖЕНЬ ЦНС У НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З ГЕСТОЗОМ. Проведена лабораторна оцінка функції ендотелію при розвитку перинатальних уражень ЦНС у доношених новонароджених, які народилися у матерів з гестозом. Обстежено 45 доношених новонароджених з перинатальними ураженнями ЦНС легкого та середнього ступеня тяжкості, і 30 новонароджених без перинатальних уражень ЦНС. Встановлено, що у новонароджених з перинатальними ураженнями ЦНС, що народилися у матерів з гестозом, відмічається дисфункція ендотелію, яка проявляється порушенням ендотеліальних механізмів бар'єрної функції судинної стінки, що характеризуються зміною проникності судин ендотелію, міжклітинної інтеграції і зниженням процесів ангиогенезу.

ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ, ПРИ РАЗВИТИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ГЕСТОЗОМ. Проведена лабораторная оценка функции эндотелия при развитии перинатальных поражений ЦНС у доношенных новорожденных, родившихся у матерей с гестозом. Обследовано 45 доношенных новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС легкой и средней степени тяжести, и 30 новорожденных без перинатальных поражений ЦНС. Установлено, что у новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС, родившихся у матерей с гестозом, отмечается дисфункция эндотелия, которая проявляется нарушением эндотелиальных механизмов барьерной функции сосудистой стенки, характеризующиеся изменением проницаемости сосудов эндотелия, межклеточной интеграции и снижением процессов ангиогенеза.

THE VALUE OF LABORATORY INDICATORS OF ENDOTHELIAL FUNCTION, WITH TIME-OPMENT OF PERINATAL CNS LESIONS IN NEWBORNS FROM MOTHERS WITH GESTOSIS. The laboratory evaluation of endothelial function during the development of perinatal CNS lesions in term infants born in mothers with gestosis. A total of 45 to the ratio in neonates with perinatal CNS lesions mild to moderate severity, and 30 infants without perinatal CNS lesions. It was found that in newborns with perinatal CNS lesions, born in mothers with gestosis noted above, is endothelial dysfunction, which manifests itself a violation of the mechanisms of endothelial barrier function of the vascular wall, characterized by changes in the permeability of vessels, the endothelium, intercellular integration and reduction of angiogenesis.

Ключові слова: ендотелій, гестоз, судинна стінка.

Ключевые слова: ендотелий, гестоз, сосудистой стенки.

Key words: endothelium, gestosis, vascular wall.

Одним из основных факторов, лежащих в основе развития гестоза, является дисфункция эндотелия сосудов, характерной чертой которой принято считать нарушение микроциркуляции и присоединение внутриутробной гипоксии [1]. Известно, что гипоксия оказывает влияние на все функциональные системы плода и новорожденного и понижает их адаптационные способности, причем доказано, что наиболее чувствительна к кислородной недостаточности нервная ткань [2]. Рядом авторов установлено, что хроническая внутриутробная гипоксия, особенно в сочетании с интранатальной асфиксией, приводит к формированию перинатальных поражений ЦНС [3]. В последнее время перинатальные поражения головного мозга обнаруживают тенденцию к росту [4]. Поскольку в основе большинства этих поражений лежит патология мозговых сосудов, проблема ее генеза, ранней лабораторной диагностики и прогноза является актуальной.

В связи с этим целью настоящей работы явилась оценка некоторых лабораторных показателей, характеризующих функцию эндотелия, при развитии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозом.

Подбор детей проводили с учетом критериев исключения детей из обследуемых групп, которыми являлись: бесплодие в анамнезе у матери; наличие активной инфекции у матери и ребенка; наличие антифосфолипидного синдрома (АФС) у матери; резус-конфликт во время беременности; угроза невынашивания ранних сроков беременности; задержка внутриутробного развития плода (ЗВУРП).

У всех наблюдаемых новорожденных на 1-е сутки жизни производился забор крови из локтевой вены в количестве 1 мл для последующего определения содержания количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в крови и биохимических показателей. Количество ДЭ в плазме крови исследовали по методу Hladovec

J. [5]; содержание суммарных нитратов и нитритов (NOx) определяли путем восстановления нитратов в нитриты в присутствии хлорида ванадия [6]; альбумина набором фирмы «Cormeu». Методом иммуноферментного анализа проводили определение: гомоцистеина набором фирмы «Axis Shield» (USA), нитротирозина набором фирмы «HBT» (Нидерланды), сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) набором фирмы «BIOSOURCE» (Бельгия), атриального натрийуретического пептида (ANP) набором фирмы «BIOMEDICA» (Австрия), VE-кадгерина, металлопротеиназы-9 (ММП-9), sP-селектина наборами фирмы «Bender MedSystems» (Австрия). Иммуноферментные исследования выполнялись на автоматическом анализаторе ELx808, фирма «BIO-TEK INSTRUMENTS», США. Статистическая обработка полученных результатов про-

водилась методом вариационного анализа с использованием t-критерия Стьюдента.

Обследовано 75 доношенных новорожденных, родившихся у матерей с гестозом, на 1 сутки жизни. Из них основную группу составили 45 детей с перинатальными поражениями ЦНС в виде церебральной ишемии I-II степени. Из них 18 детей с перинатальными поражениями ЦНС легкой степени и 27 детей с поражениями средней степени тяжести. Группу сравнения составили 30 доношенных новорожденных без перинатальных поражений ЦНС.

Для выявления особенностей нарушения функции эндотелия у детей с перинатальными поражениями ЦНС был проведен сравнительный анализ исследуемых биохимических параметров крови по сравнению с детьми без перинатальных поражений ЦНС (таблица 1).

Таблица 1. Показатели функции эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с гестозом, в зависимости от перинатального поражения центральной нервной системы (ППЦНС)

Давніст ь и	яті ДДл е Ви ІЛн ірки	ДДл е Ви аї п ноі ІЛ рхи	ДДл е Ви , устжтг и ІЛ п іці	ДДл е Ви , устжтг и ІЛ (=ці
2 тув0н) 4а0нгг3 ті9ГМаст ь аз с3 м ваь.0аивьтсавижпк ⁴ Ъи	пфм±км Іи	(кмф±нм(п>>и и	п Ім С(мфди	(нмСпмій>>и
8а) аз уст г м(в) аь6Ъи	хм(±кмр=и	хмфІ±кмфди	хмфпСкм Іи	хмфСкмфди
В7)) н4г3 тиг с4 с3 и иг с4нс3 м(в) аь6Ъи	пр=мм±Імр	п=рмм±Ім(>и и	пйрм Спфмхи	п ІкмІСпнмх>и и
е с4ас 4аі г м(в) аь6Ъи	рдм±фмйри	йкмр±(мд>и	хйкмСхм=и	йфмСфм(>>и
Вау7Муса.9гМаст ь нь6г3 чи щвса4и4ауснмк ⁵ Ъи	пкмфд±п(м и	йдкм±дмйх>и	йпм(СІмр>>и	=хмСпхм=и
б щвнМг4 г м(в) аь6Ъи	пхкм±(км=и	дпкмі±(мрп>и	пркмСхмкри	рмфСкм=>и
Е тсььаждаст гнінедмг К) Ьи	хпмй±(мхи	хйкм±(м ді	хйкмСфрхи	хйкмСфмри
Гс4 нь6г3 чинс4 ч74тс Ттув чи жжс Мг) аь6Ъи	кмй±км Іи	кмй±кмфди и	км=±кмххи	кмх±кмфди
Гьбі7) г м(в) аь6Ъи	фйкм±кмрр	фкм±кмфди	фкмСкмфйи	фкмрСкмрхи
Ху.утьтвс г м(в) аь6Ъи	(хрм±(ймхи	фпрмй±(Ім(и	(рІмрСфймхи	фйкмСфІм>и(и

[†] Достоверность рассчитана в сравнении с группой без ППЦНС * p<0,05*, p<0,01**, p<0,001***
 Достоверность рассчитана в сравнении между ППЦНС I и II степени # – p<0,05#

Количество десквамированных эндотелиоцитов в крови отражает целостность сосудистой стенки. Установлено, что определение содержания десквамированных эндотелиоцитов свидетельствует о степени повреждения сосудов, что доказывается более высоким значением этого показателя при заболеваниях традиционно сопровождающихся повреждением микро- и макрососудов [5]. Содержание десквамированных эндотелиоцитов в крови у новорожденных с перинатальными поражениями нервной системы увеличено в 1,26 раза по сравнению с детьми без перинатальных поражений (p<0,01). При сравнении по степени тяжести поражения нервной системы выявлено повышение ДЭ при средней степени тяжести в

1,66 раза (p<0,01), что предполагает более высокую степень повреждения эндотелия у этих детей.

Развитие эндотелиальной дисфункции возможно при нарушении любой из многочисленных функций эндотелия. В наших исследованиях проведена оценка барьерной функции сосудистой стенки: состояние проницаемости и межклеточной интеграции эндотелия. В связи с этим определяли в крови концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста, VE-кадгерина – показатели, которые отражают проницаемость сосудистой стенки; суммарные нитраты и нитриты, нитротирозин, металлопротеиназа-9, атриальный натрийуретический пептид, sP-селектин, гомоцистеин, альбумин – показа-

тели, которые косвенно оценивают функции сосудистой стенки. Полученные результаты представлены в таблице 1.

VEGF является маркером, который регулирует проницаемость сосудов [4]. Содержание VEGF при перинатальных поражениях ЦНС было снижено в 1,5 раза по сравнению с детьми без перинатальных поражений ($p < 0,05$). При сравнении содержания этого показателя по степени тяжести перинатального поражения ЦНС выявлено, что при легкой степени концентрации VEGF была также значительно снижена в 1,7 раза, что достоверно различалось с детьми без поражений ЦНС, $p < 0,01$. При средней степени тяжести достоверных различий в уровнях сосудисто-эндотелиального фактора роста не выявлено. Согласно литературным данным, снижение содержания VEGF является одним из основных факторов развития тяжелых перинатальных поражений ЦНС [4].

VE-кадгерин – трансмембранный белок, который играет важную роль в функционировании эндотелия, контролируя образование межклеточных соединений. При анализе полученных данных выявлено снижение содержания VE-кадгерина у новорожденных детей с ППЦНС в 1,7 раза, по сравнению с детьми без поражений нервной системы, $p < 0,05$. При сравнении полученных результатов по степени тяжести ППЦНС при перинатальных поражениях средней степени тяжести отмечено достоверное снижение VE-кадгерина в 3,28 раза по сравнению с детьми без перинатальных поражений ЦНС, $p < 0,05$.

По данным наших исследований, концентрация суммарных нитратов и нитритов (NO_x) у новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС была повышена в 1,18 раза в общей группе и в 1,23 раза при средней степени поражения нервной системы, по сравнению с детьми без перинатальных поражений, ($p < 0,05$).

По данным литературы, нитриты могут участвовать во взаимодействии с тирозиновыми остатками белков, входящих в состав клеток и субклеточных структур, с образованием нитротирозина, который является специфическим маркером изменений белков под действием метаболитов оксида азота [7]. Содержание нитротирозина у детей с перинатальными поражениями ЦНС было повышено 1,21 раза у детей без перинатальных поражений ЦНС, ($p < 0,05$). Следует отметить повышение содержания нитротирозина в зависимости от степени тяжести перинатального поражения ЦНС у детей. При поражениях ЦНС средней степени тяжести выявлено повышение уровня нитротирозина в 1,3

раза по сравнению с группой детей без ППЦНС, ($p < 0,01$). У детей с легкими перинатальными нарушениями нервной системы достоверных отличий в содержании нитротирозина не выявлено. Значительное накопление нитротирозина неизбежно приводит к нарушению функционирования клеток эндотелия сосудов, так как этот продукт метаболизма оксида азота способен оказывать на клетку и сосуды токсический эффект [8].

При определении содержаний металлопротеиназы 9, атриального натрийуретического пептида, альбумина, гомоцистеина достоверных различий не отмечено.

Белок Р-селектин транслоцируется на поверхности клетки. Физиологическая роль его заключается в опосредовании адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию в процессе острого воспаления [9]. При сравнении результатов исследований у детей по степени тяжести ППЦНС выявлено увеличение содержания sP-селектина в 1,47 раза у детей с перинатальными поражениями ЦНС средней степени тяжести, по сравнению с легкими поражениями нервной системы ($p < 0,05$). Вероятно, увеличение sP-селектина в крови связано с выраженным повреждением эндотелия сосудов у этих детей, так как растворимая форма Р-селектина появляется в крови при слушивании эндотелия.

Таким образом, у новорожденных, родившихся у матерей с гестозом, имеют место повреждение эндотелия, о чем свидетельствует повышение в крови количества десквамированных эндотелиоцитов, и нарушение функции эндотелия, на что указывает повышение содержания суммарных нитратов и нитритов и нитротирозина в крови. У этих детей выявлены нарушения проницаемости сосудистой стенки, что проявляется снижением концентраций сосудисто-эндотелиального фактора роста и VE-кадгерина. Эндотелиальная дисфункция является одним из патогенетических механизмов формирования у новорожденных перинатальных поражений центральной нервной системы, при развитии которых выявлены более выраженные нарушения функции сосудистой стенки, чем у детей без неврологических расстройств. Степень дисфункции связана с тяжестью перинатального поражения центральной нервной системы: у новорожденных со средней степенью тяжести поражения наблюдается дополнительно увеличение sP-селектина в крови, что указывает на более выраженное повреждение сосудистой стенки у этих детей, по сравнению с новорожденными, имеющими легкие поражения нервной системы.

Література

1. Сидорова И.С. и др. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т.6, №1. – С.41-46.
2. Симонова Л.В., Котлукова Н.П., Гайдукова Н.В. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – №2. – С.42-49.
3. Андреева А.А., Евсюкова И.И. Продукция окиси азота и состояние центральной гемодинамики у новорожденных, здоровых и перенесших гипоксию // Педиатрия. – 2004. – №1. – С. 18-22.
4. Голосная Г.С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных // Педиатрия. – 2005. – №3. – С.30-35.
5. Петрищев Н.Н., Беркович О.А. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – №1. – С. 50-52.
6. Katrina M. Miranda, Michael G, and David A. Wink. A. Rapid, Simple Spectrophotometric Method for Simultaneous Detection of Nitrate and Nitrite // Biology and Chemistry. – 2001. – Vol. 5, №1. – P.62-71.
7. Реутов, В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицына Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. – М., 1997. – 156с.
8. Филиппова Н.А., Каминская Л.Ю., Михаленкова И.В. Продукты NO – синтазной активности и воспаления дыхательных путей: метаболизм, патоморфологическая роль при аллергических заболеваниях // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – №8. – С.3-8
9. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2006. – 689с.