

## Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия у детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития

С.Ю. Захарова, Л.Г. Левина

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

## Humoral markers of endothelial dysfunction in children of the first year of life born with intrauterine growth retardation syndrome

S.Yu. Zakharova, L.G. Levina

FSBI Ural Research Institute of Maternity and Infant Protection of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia

В статье представлены данные о функциональном состоянии эндотелия у детей первого года жизни, родившихся с разными вариантами синдрома задержки внутриутробного развития. Основную группу составили 60 доношенных новорожденных с гипотрофическим и гипопластическим вариантами синдрома задержки внутриутробного развития. В группу сравнения включены 20 доношенных новорожденных с нормальными антропометрическими показателями. Обследование проводилось на 7–10-е сутки жизни и в возрасте 1 года жизни. Новорожденные основной группы имели отклонения в состоянии здоровья: перинатальное поражение ЦНС, анемию, нарушения колонизации микрофлоры кишечника, гипербилирубинемия. Нарушения функционального состояния эндотелия проявлялось изменением соотношения вазоконстрикторов и вазодилататоров, в частности сниженным содержанием в крови эндотелина-1 и оксида азота и повышенным содержанием ренина и фактора роста эндотелия сосудов. На протяжении первого года жизни у наблюдаемых детей выявлено отставание в физическом развитии. Нарушение функционального состояния эндотелия проявлялось повышением уровня эндотелина-1, являющегося вазоконстриктором. Полученные результаты позволяют предположить, что выявленные изменения способствуют нарушению кровообращения и газообмена в органах и системах, обеспечивающих рост и развитие детей.

**Ключевые слова:** дети, ранний возраст, синдром задержки внутриутробного развития, физическое развитие, дисфункция эндотелия, оксид азота, эндотелин-1.

**Для цитирования:** Захарова С.Ю., Левина Л.Г. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия у детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 57–61. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-57-61

The article presents data on the functional state of endothelium in children of the first year of life, born with different variants of intrauterine growth retardation syndrome. The main group consisted of 60 full-term newborns with hypotrophic and hypoplastic variants of intrauterine growth retardation syndrome. The comparison group included 20 full-term newborns with normal anthropometric indicators. The examination was conducted on 7–10 days of life and at the age of 1 year of life. Newborns of the main group had deviations in health status: perinatal damage to the central nervous system, anemia, irregular colonization of the intestinal microflora, hyperbilirubinemia. Violations of the functional state of the endothelium was manifested by a change in the ratio of vasoconstrictors and vasodilators, in particular, a reduced content of endothelin-1 and nitric oxide in the blood and an increased content of renin and vascular endothelial growth factor. During the first year of life, all children were diagnosed with physical underdevelopment. Violation of the functional state of the endothelium was manifested by an increase in the level of endothelin-1, which is a vasoconstrictor. The results obtained allow to suggest that the identified changes contribute to the disruption of blood circulation and gas exchange in the organs and systems that ensure the growth and development of children.

**Key words:** children, young age, intrauterine growth retardation syndrome, physical development, endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelin-1.

**For citation:** Zakharova S.Yu., Levina L.G. Humoral markers of endothelial dysfunction in children of the first year of life born with intrauterine growth retardation syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(6): 57–61 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-57-61

Сосудистый эндотелий — уникальное «эндоскринное дерево», выстилающее абсолютно все органы сосудистой системы организма. Эндотелиальные клетки создают барьер между кровью

и тканями, выполняют ряд важных регуляторных функций, синтезируя и выделяя большое количество различных биологически активных веществ. Стратегическое местоположение эндотелия позволяет ему быть чувствительным к изменениям в системе гемодинамики, сигналам, переносимым кровью, и сигналам подлежащих тканей. Сбалансированное выделение биологически активных веществ способствует поддержанию гомеостаза [1].

Доказано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции вазодилатации и вазоконстрикции, адгезии тромбоцитов, росте гладкомышечных клеток сосудов. Функция эндотелия — это баланс противопо-

© Захарова С.Ю., Левина Л.Г., 2019

Адрес для корреспонденции: Захарова Светлана Юрьевна — д.м.н., проф., вед. науч. сотр. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества

Левина Лилия Геннадьевна — м.н.с. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

e-mail: vic585@yandex.ru

ложно действующих начал — релаксирующих и констрикторных, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов [2]. Изменение показателей функций эндотелия идентифицируется при помощи многих маркеров, одними из которых являются оксид азота (NO), эндотелин-1, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и др.

Оксид азота высвобождается эндотелиальными клетками и представляет собой химически нестабильное соединение, существующее несколько секунд. В просвете сосуда NO быстро инактивируется растворенным кислородом, а также супероксидными анионами и гемоглобином. Эти эффекты предотвращают действие NO на расстоянии от места его высвобождения, что делает оксид азота важным регулятором локального сосудистого тонуса. Нарушение или отсутствие синтеза NO вследствие дисфункции эндотелия не может быть компенсировано его высвобождением из здоровых эндотелиальных клеток пограничной области. Известно, что из большого количества биологически активных веществ, секретруемых эндотелием, именно NO регулирует активность других медиаторов [3].

Эндотелин-1 образуется не только в эндотелии, но и в гладкомышечных клетках, а также в нейронах и астроцитах головного и спинного мозга, мезангиальных клетках почки, эндометрии, гепатоцитах и эпителиоцитах молочной железы. Основными стимулами образования эндотелина-1 служат гипоксия, ишемия и острый стресс. До 75% эндотелина-1 секретируется эндотелиальными клетками в направлении гладкомышечных клеток сосудистой стенки. При этом эндотелин связывается с рецепторами на их мембране, что приводит к их констрикции.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) — основной индуктор ангиогенеза. VEGF продуцируется клетками (например, миокарда), находящимися в тесной близости к эндотелиальным клеткам, в период активного ангиогенеза капилляров, во время развития и неонатального роста. VEGF осуществляет свои эффекты через рецепторы эндотелиальных клеток, такие как VEGFR-1, VEGFR-2, нейрофилин-1 и нейрофилин-2. Экспрессия VEGF регулируется гипоксией, он индуцирует плейотропные реакции, позволяющие эндотелиальным клеткам пролиферировать, мигрировать, собираться в трубки, формировать связанную сеть (морфоген), выживать и усиливать свою проницаемость.

Под действием гипоксии, инфекции и прочих повреждающих факторов нарушается функционирование эндотелия, что сопровождается патологическими изменениями органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой [4]. Дисфункция эндотелиальная — одно из универсальных звеньев патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы [5], сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, хронических воспалительных заболеваний кишечника и др.

**Цель исследования:** изучить особенности функционального состояния эндотелия у новорожденных и детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития.

#### Характеристика детей и методы исследования

Для решения поставленных задач нами было проведено клиничко-лабораторное обследование и наблюдение новорожденных с синдромом задержки внутриутробного развития на протяжении первого года жизни. Критерии включения: доношенные дети с отставанием в массе и длине тела или только в массе на 2 сигмальных отклонения и более от должностных значений для конкретного гестационного возраста согласно оценочным таблицам и регрессионным шкалам оценки физического развития.

Критерии исключения: недоношенность, многоплодная беременность, внутриутробные TORH-ассоциированные инфекции, болезни обмена веществ, врожденные пороки развития, генетические заболевания.

Основную группу составили 60 новорожденных с гипотрофическим и гипопластическим вариантом синдрома задержки внутриутробного развития. Гипотрофический вариант имел 31 (52,5%) ребенок, а гипопластический — 29 детей (47,5%). Группу сравнения составили 20 новорожденных с нормальными антропометрическими показателями, родившихся при сроке гестации 38–40 нед. Достоверных различий по половому признаку между группами не было ( $p > 0,05$ ).

Физическое развитие оценивали с использованием центильных таблиц и регрессионных шкал физического развития [6]. Верификацию неврологической патологии осуществляли в соответствии с классификацией последствий перинатальных поражений ЦНС у детей первого года жизни (РАСПМ, 2005).

У всех детей определяли уровень эндотелина-1, оксида азота и VEGF в пуповинной крови и сыворотке крови в возрасте 7–10 сут и 1 года жизни. Исследование выполняли методом иммуноферментного анализа на анализаторах Multiskan MCC-320 («Labsystem», Финляндия) и TECAN («SUNRISE», Австрия) с использованием электрохемилюминесцентной технологии на базе клиничко-диагностической лаборатории «МИРА-плюс». Результаты лабораторных исследований представлены в единицах международной системы СИ.

Обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows, Statistica 6.0. На предварительном этапе оценивали нормальность распределения сравниваемых параметров по критерию Колмогорова–Смирнова и равенство генеральных дисперсий в группах по F-критерию Фишера. Значимость различий определяли по параметрическим кри-

териям проверки гипотез и дисперсий по *t*-критерию Стьюдента. Если характер распределения отличался от нормального, применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Для оценки качественных признаков, значимости долей (процентов) использовали непараметрический критерий  $\chi$ -квадрат, а в случае малой численности вариантов в группе – точный критерий Фишера. Для выявления взаимосвязи между качественными признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Данные в тексте и таблицах для выборок с нормальным распределением представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее,  $\sigma$  – стандартное отклонение; для выборок с распределением, отличающимся от нормального, определяли медиану ( $Me$ ) и интерквартильный размах [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке гипотез равен 0,05.

### Результаты и обсуждение

Средние антропометрические показатели наблюдаемых детей при рождении отражены в табл. 1. Представленные данные демонстрируют достоверные различия по исходным антропометрическим показателям детей основной группы и группы сравнения.

При анализе структуры заболеваний в неонатальном периоде установлено, что все дети, родившиеся с синдромом задержки внутриутробного развития независимо от его клинического варианта, имели проявления перинатального поражения ЦНС. В группе сравнения перинатальное поражение ЦНС регистрировалось у 29% новорожденных ( $p=0,001$ ). В структуре патологии преобладало гипоксически-ишемическое поражение в виде церебральной ишемии I–II степени. При этом у детей с гипопла-

стическим вариантом частота перинатальной ишемии II степени была достоверно выше, чем при гипотрофическом варианте ( $p=0,001$ ). В единичных наблюдениях в обеих подгруппах регистрировались внутрижелудочковые кровоизлияния I степени. По остальным заболеваниям неонатального периода, таким как анемия, гипербилирубинемия, нарушения колонизации кишечника, достоверных различий в подгруппах найдено не было.

Нами исследовано содержание маркеров дисфункции эндотелия и фактора роста эндотелия сосудов в крови у новорожденных в динамике раннего неонатального периода (табл. 2). Содержание эндотелина-1 при гипопластическом варианте синдрома задержки внутриутробного развития было ниже, чем в группе сравнения; при гипотрофическом варианте достоверных различий с группой сравнения не обнаружено. Содержание оксида азота было достоверно сниженным только при гипотрофическом варианте синдрома. Содержание VEGF оказалось достоверно низким при обоих вариантах синдрома задержки внутриутробного развития. На 7-е сутки жизни картина изменялась. Уровень эндотелина-1 оставался сниженным. Происходило повышение содержания оксида азота, хотя его уровень оставался достоверно более низким, чем у детей группы сравнения. Наблюдалось значительное возрастание уровня VEGF. Полученные нами результаты характерны для длительного воздействия гипоксии, на фоне которой происходит истощение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия. В результате преимущественным ответом эндотелиальных клеток служит пролиферация, о чем свидетельствует значительное повышение уровня VEGF к 7-м суткам жизни.

Нами проанализированы показатели физического развития, структура неврологической патологии

Таблица 1. Средние антропометрические показатели при рождении у наблюдаемых детей

Table 1. Average anthropometric indicators at birth in observed children

Показатель	Гипопластический вариант (n=31)	Гипотрофический вариант (n=29)	Группа сравнения (n=20)	<i>p</i>
Масса, г	2299±87,3	2397±86,9	3470±280	$p_1=0,001$ $p_2=0,02$ $p_3=0,01$
Длина, см	45,9±1,04	47,7±0,20	50,7±0,42	$p_1=0,022$ $p_2=0,04$ $p_3=0,05$
Окружность головы, см	31,8±0,10	32,5±0,33	34,7±0,8	$p_1=0,002$ $p_2=0,05$ $p_3=0,003$
Окружность груди, см	30,5±1,5	31,3±0,24	34,3±0,64	$p_1=0,001$ $p_2=0,03$ $p_3=0,0004$

Примечание.  $p_1$  – Для различий между показателями гипопластического варианта синдрома задержки внутриутробного развития и группы сравнения;  $p_2$  – для различий между показателями гипотрофического варианта синдрома задержки внутриутробного развития и группы сравнения,  $p_3$  – для различий между показателями гипопластического и гипотрофического вариантов синдрома задержки внутриутробного развития.

и других заболеваний, а также функциональное состояние эндотелия на протяжении первого года жизни детей. Достоверных различий этих показателей у детей, родившихся с гипопластическим и гипотрофическим вариантами синдрома задержки внутриутробного развития, не получено, в связи с чем они объединены в общую группу.

Установлено, что показатели физического развития у детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития, на протяжении пер-

вого года жизни достоверно отличались от показателей физического развития детей группы сравнения. Так, в возрасте 12 мес у детей с синдромом задержки внутриутробного развития масса тела составила  $9606 \pm 448$  г, у детей группы сравнения –  $10\ 633 \pm 169,9$  г ( $p=0,01$ ); длина тела  $72,6 \pm 1,9$  см, в группе сравнения  $75 \pm 0,81$  см ( $p=0,015$ ); окружность головы  $45,1 \pm 1,5$  см, в группе сравнения  $47,3 \pm 1,24$  см ( $p=0,002$ ); окружность груди  $46,5 \pm 1,5$  см, в группе сравнения  $50,1 \pm 0,47$  см ( $p=0,001$ ).

**Таблица 2. Содержание маркеров дисфункции эндотелия и фактора роста эндотелия сосудов у детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития, в динамике раннего неонатального периода**

**Table 2. The content of markers of endothelial dysfunction and vascular endothelial growth factor in children born with intrauterine growth retardation syndrome in the dynamics of the early neonatal period**

Основные показатели	Гипопластический вариант (n=31)	Гипотрофический вариант (n=29)	Группа сравнения (n=20)	p
1-е сутки				
Эндотелин-1, фмоль/мл	$0,58 \pm 0,0002$ [0,36; 1,12]	$0,99 \pm 0,001$ [0,86; 1,56]	$1,17 \pm 0,86$ [0,44; 3,30]	$p_1=0,001$ $p_2=0,16$ $p_3=0,015$
Оксид азота, мкмоль/мл	$21,8 \pm 0,01$ [14,63; 38,25]	$18,61 \pm 0,019$ [14,36; 23,50]	$35,67 \pm 11,91$ [21,88; 53,1]	$p_1=0,184$ $p_2=0,001$ $p_3=0,02$
VEGF, нг/мл	$130 \pm 62$ [86,32; 150,64]	$193,3 \pm 85$ [174,6; 201,3]	$884,2 \pm 490$ [22,74; 1222,2]	$p_1=0,001$ $p_2=0,001$ $p_3=0,001$
7-е сутки				
Эндотелин-1, фмоль/мл	$0,43 \pm 0,0002$ [0,32; 0,78]	$0,14 \pm 0,002$ [0,08; 0,42]	$1,08 \pm 4,94$ [0,53; 1,57]	$p_1=0,001$ $p_2=0,15$ $p_3=0,01$
Оксид азота, мкмоль/мл	$31,88 \pm 0,005$ [20,15; 44,23]	$32,23 \pm 0,004$ [24,69; 35,89]	$50,3 \pm 22,7$ [34,88; 89,64]	$p_1=0,005$ $p_2=0,001$ $p_3=0,002$
VEGF, нг/мл	$696,4 \pm 0,02$ [458,2; 789,5]	$883,9 \pm 0,006$ [745,6; 943,3]	$598,4 \pm 0,01$ [275,2; 967,6]	$p_1=0,001$ $p_2=0,015$ $p_3=0,03$

*Примечание:*  $p_1$  – Для различий между показателями гипопластического варианта синдрома задержки внутриутробного развития и группы сравнения;  $p_2$  – для различий между показателями гипотрофического варианта синдрома задержки внутриутробного развития и группы сравнения,  $p_3$  – для различий между показателями гипопластического и гипотрофического вариантов синдрома задержки внутриутробного развития.

**Таблица 3. Результаты определения содержания в крови оксида азота, эндотелина-1 и VEGF у детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития, в возрасте 12 мес**

**Table 3. Results determination of nitric oxide, endothelin-1 and VEGF in the blood of children born with intrauterine growth retardation syndrome at the age of 12 months**

Показатель	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=20)	p
Эндотелин-1, фмоль/мл	$1,45 \pm 1,14$ [1,26; 1,69]	$0,58 \pm 0,26$ [0,33; 0,69]	0,01
Оксид азота, мкмоль/мл	$39,08 \pm 11,55$ [32,6; 45,6]	$32,06 \pm 3,74$ [29,8; 35,8]	0,04
VEGF, нг/мл	$460,6 \pm 139,9$ [358,9; 493,2]	$400,8 \pm 81,1$ [325,6; 444,6]	0,001

*Примечание:* p – Для различий между показателями детей основной группы и группы сравнения.

При анализе структуры заболеваний установлено, что в возрасте 12 мес среди детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития, практически не было здоровых, тогда как в группе сравнения их было 61,9%. У всех пациентов основной группы имелись резидуальные явления перинатального поражения ЦНС в виде резидуальной цереброорганической недостаточности (65%), синдрома гиперактивности и дефицита внимания (35%). В группе сравнения эти нарушения регистрировались у 47,6% детей ( $p=0,003$ ). Среди других заболеваний в основной группе с наибольшей частотой выявлялись функциональное нарушение кишечника (100%), рецидивирующие ОРЗ (75%), нарушения ритма сердца (28,3%) и анемия (20%).

Результаты определения содержания метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и VEGF у детей основной группы в возрасте 12 мес представлены в табл. 3. Приведенные данные показывают, что на протяжении первого года жизни у детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития, сохранялись признаки дисфункции эндотелия в виде нарушения соотношения вазодилататоров и вазоконстрикторов в крови с преобладанием содержания последних. По нашему мнению, это может быть обусловлено наличием резидуальных явлений перенесенного перинатального поражения ЦНС, сопровождающихся вегетососудистыми нарушениями и расстройствами регуляции тонуса сосудов. Возможно, это приводит к нарушению кровоснабжения и газообмена в органах и системах, обеспечивающих рост и развитие детей.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. Казанский медицинский журнал 2015; 96: 659–665. [Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as a Central link in the pathogenesis of chronic diseases. Kazanskii meditsinskii zhurnal 2015; 96: 659–665 (in Russ.)]
2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международный медицинский журнал 2001; 3: 202–208. [Buval'tsev V.I. Endothelial dysfunction as a new concept of cardiovascular disease prevention and treatment. Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal 2001; 3: 202–208 (in Russ.)]
3. Мартынов А.И., Аветьяк Н.Г., Акатова Е.В., Гороховская Т.Н., Романовская Г.А. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения. Российский кардиологический журнал 2005; 54: 94–98. [Martynov A.I., Avetjak N.G., Akatova E.V., Gorohovskaja T.N., Romanovskaja G.A. Endothelial dysfunction and methods of its determination. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2005; 54: 94–98 (in Russ.)]
4. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов основной регулятор местного кровотока. Вестник КРСУ 2003; 7: 1–6. [Lupinskaja Z.A. Vascular endothelium is the main regulator of local blood flow. Vestnik KRSU 2003; 7:1–6 (in Russ.)]
5. Борисова Л.Г., Захарова С.Ю., Краева О.А. Особенности функциональных показателей сердца у новорожденных с синдромом задержки роста плода в раннем неонатальном периоде. Российский вестник педиатрии и перинатологии 2014; 59(2): 57–60. [Borisova L.G., Zaharova S.Yu., Kraeva O.A. Features of functional parameters of the heart in newborns with fetal growth retardation syndrome in the early neonatal period. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(2): 57–60 (in Russ.)]
6. Бабина Р.Г., Санникова Н.Е., Вахлова И.В. Оценка физического развития детей в Свердловской области от 0 до 16 лет. Екатеринбург, 2005; 86. [Babina R.G., Sannikova N.E., Vahlova I.V. Assessment of physical development of children in Sverdlovsk region from 0 to 16 years. Ekaterinburg, 2005; 86 (in Russ.)]

Поступила: 15.05.19

Received on: 2019.05.15

### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.