УДК 616-053.36+616-037+616.379-008.64

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМЫХ ВАЗОАКТИВНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ЖЕНЩИНАМИ С ГЕСТАЦИОННАМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Афонин А.А., Бабиянц А.Я., Друккер Н.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: a.afonin@rniiap.ru

В статье представлены результаты комплексного обследования детей первого года жизни, рождённых женщинами с гестационным сахарным диабетом. У всех детей диагностировали перинатальное поражение ЦНС и у большинства из них выявляли признаки диабетической фетопатии. Результаты изучения содержания эндотелийзависимых вазоактивных факторов в сыворотке крови наблюдаемых детей выявили эндотелиальную дисфункцию, определяющуюся повышением уровня эндотелина-1 и снижением генерации метаболитов оксида азота. Установлено повышенное содержание в сыворотке крови инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1. Выявлены статистически обоснованные корреляционные зависимости между содержанием эндотелина-1, инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1, что свидетельствует о взаимосвязи метаболических и сосудистых расстройств, приводящих к развитию цереброваскулярных нарушений у детей, рождённых женщинами с гестационным сахарным диабетом.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, диабетическая фетопатия, перинатальное поражение ЦНС, эндотелин-1, оксид азота

ROLE OF ENDOTHELIUM DEPENDENT VASOACTIVE FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF PERINATAL CNS DAMAGE IN CHILDREN WERE BORN BY WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Afonin A.A., Babiyants A.Y., Drukker N.A.

FGSFO «Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics» of the Health Ministry of Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: a.afonin@rniiap.ru

This article presents the results of a complex examination of infants in their first year of life, born by women with gestational diabetes mellitus. All children were diagnosed with perinatal damage of the CNS, and most of them showed the signs of diabetic fetopathy. The results of evaluation of the endothelium-dependent vasoactive factors concentration in the blood serum of observed infants revealed an endothelial dysfunction determined by an elevated level of endothelin-1 and reduced generation of nitrogen oxide metabolites. An increased concentration of insulin and insulin-like growth factor-1was found in the blood serum of observed children. Statistically founded correlation dependencies were established between the content of endothelin-1, insulin and insulin-like growth factor-1, which testifies to interrelation of the metabolic and the vascular disorders leading to development of cerebrovascular dysfunction in children born by women with gestational diabetes mellitus.

Keywords: gestational diabetes mellitus, diabetic fetopathy, perinatal CNS damage, endothelin-1, nitrogen oxide

Одной из сложных и нерешенных проблем современной педиатрии является высокая перинатальная заболеваемость детей, рожденных женщинами с сахарным диабетом (СД), в структуре которой патология центральной нервной системы (ЦНС) занимает лидирующее положение [2, 4].

В последние годы определяется высокая частота перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС у потомства матерей с гестационным СД. Транзиторная гипергликемия беременной, наряду с другими негативными антенатальными факторами, приводит к возникновению хронической внутриутробной гипоксии и гиперпродукции инсулина, поэтому развивающийся мозг плода и новорожденного в этих условиях особенно подвержен метаболическим нарушениям с последующим развитием церебральных расстройств [4, 6, 10].

В настоящее время установлено, что практически любое поражение центральной нервной системы плода и новорождённого является цереброваскулярным расстройством [1,5]. В связи с тем, что в регуляции сосудистого тонуса большое значение отводится вазоконстрикторному пептиду – эндотелину-1 и вазодилататору – оксиду азота [3, 8], важным является изучение этих эндотелийзависимых вазоактивных факторов у детей, рожденных женщинами с гестационным сахарным диабетом.

Учитывая данные последних лет, свидетельствующие о влиянии инсулина и инсулиноподобного фактора роста – 1 (ключевых звеньев углеводного обмена) на продукцию эндотелиальных биологически активных веществ (эндотелина-1 и оксида азота), возрастает интерес к изучению их содержания у потомства матерей с гестаци-

онным СД [3, 7, 9]. Однако сведений о характере изменений вышеуказанных вазоактивных регуляторов у данного контингента детей в доступной нам литературе обнаружить не удалось.

Вышеизложенное явилось обоснованием к проведению настоящего исследования.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 67 детей, из них 50 детей рождены женщинами с гестационным СД (I группа) и 17 клинически здоровых младенцев, родившихся у женщин с физиологическим течением беременности и родов (II группа). Клиническое обследование детей осуществлялось в динамике в течение года (в раннем неонатальном периоде, в 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев), биохимические исследования проводились при рождении, в 1 и 3-х месячном возрасте. В I группе были выделены подгруппы с учетом сроков манифестации и тяжести церебральной патологии (подгруппа 1 – дети с отсроченной манифестацией неврологической симптоматики, у которых клинические проявления перинатального поражения мозга возникали через 1 месяц после рождения; подгруппа 2 – пациенты с лёгкой степенью тяжести и подгруппа 3 – со средней степенью тяжести церебральной патологии, клинически выявляемые с рождения), а также с учетом исходов перинатального поражения ЦНС к концу первого года жизни выделены подгруппы: «А» – с отсутствием клинических проявлений церебральной патологии и «Б» – с сохранением неврологической симптоматики к концу первого года жизни.

Анализ особенностей течения беременности и родов осуществляли на основании данных карт наблюдения за беременными в женских консультациях, историй болезни и родов. Физическое развитие новорождённых оценивалось комплексно с учётом длины и массы тела, окружности головы и груди, гестационного возраста и степени зрелости организма. При этом использовался метод центильных таблиц. При оценке поражения ЦНС пользовались классификацией перинатальных поражений нервной системы, утверждённой МЗ РФ (М., 2000).

Биохимические исследования проведены у 40 детей, рождённых женщинами с гестационным СД (I группа) при рождении, в 1 и 3-х месячном возрасте, а во II группе – у 17 детей при рождении, 11 детей – в 1 и 3 месяца жизни. Определение содержания в сыворотке крови изученных биорегуляторов осуществляли иммуноферментным методом: нейронспецифической енолазы (НСЕ) – при использовании наборов фирмы CanAg Diagnostics (Швеция), инсулина – наборами фирмы «Monobind Inc.» (США), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) – с помощью наборов фирмы DSL (США), эндотелина-1 (ЭТ-1) – наборами фирмы BIOMEDICA GRUPPE (Германия). Содержание метаболитов оксида азота (NOx) в сыворотке крови пациентов определяли колориметрическим методом, основанным на ферментативной конверсии нитратредуктазой нитратов в нитриты, наборами фирмы R&D (США).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica-6. Были применены непараметрические методы анализа с определением выборочных средних (Me) и интерквартильного размаха, рангового критерия Манна-Уитни. Для оценки вероятности справедливости нулевой гипотезы использовался порог $p \leq 0{,}05$. Для оценки наличия взаимосвязей отдельных факторов проводилось определение коэффициентов корреляции по Спирмену.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинических данных выявил, что у всех детей, рождённых женщинами с гестационным СД, имело место перинатальное поражение ЦНС и более чем у половины из них (54,0%) определялись фенотипические признаки диабетической фетопатии (ДФ). Повышенный уровень глюкозы в периоде гестации приводит к морфологическим изменениям формирующейся плаценты с последующим нарушением кровотока в системе «мать-плацента-плод» и развитием плацентарной недостаточности (ПН), а, следовательно – хронической гипоксии плода. Наряду с этим, различные осложнения самой беременности и родов, ещё в большей степени отягощают состояние плода и новорождённого [2, 4, 6]. Осложнённое течение беременности имело место у всех матерей наблюдаемого нами контингента детей, причем во всех случаях нарушения были сочетанными. Наиболее часто среди осложнений беременности регистрировались плацентарная недостаточность (80,0%), угроза прерывания беременности (50,0%), поздний гестоз (46,0%), многоводие (36,0%). Оперативное родоразрешение проводилось у половины женщин с гестационным СД.

Основным клиническим проявлением неблагоприятного воздействия нарушения углеводного обмена матери является наличие у новорождённого диабетической фетопатии, характеризующейся изменением метаболической адаптации детей к внеутробной жизни, что обусловливает задержку развития функциональных систем организма [2, 6]. По данным нашего исследования фенотипические признаки ДФ отмечались у 54,0% новорождённых, родившихся у женщин с гестационным СД. Наиболее часто при ДФ встречались пастозность мягких тканей (96,3%), багровый цвет кожи (92,30%), короткая шея (74,1%), выраженный плечевой пояс и лунообразное лицо – кушингоидный вид (77,8%). Избыточную массу при рождении (макросомию) у младенцев с ДФ наблюдали в 63,0% случаев, что обусловлено гиперинсулинизмом, возникающим в ответ на избыточное поступление к плоду глюкозы в связи с гипергликемией матери [2].

Перинатальное поражение ЦНС выявлялось у всех детей, рожденных женщинами с гестационным СД 1(I группа). При

этом отсроченная клиническая манифестация неврологических нарушений определялась в 44,0 % случаев (подгруппа 1), легкая степень тяжести церебральной патологии отмечалась у 40,0 % детей (подгруппа 2), а средняя степень тяжести перинатального поражения ЦНС – у 12,0 % детей этой группы (подгруппа 3). Обращает на себя внимание, что более тяжелые проявления перинатального поражения мозга чаще отмечались у детей с признаками ДФ (25,0 %), тогда как при отсутствии ДФ у новорожденных в I группе преобладали церебральные нарушения с отсроченной клинической манифестацией заболевания (60,9 %).

Наблюдение за детьми в течение первого года жизни позволило установить, что у большинства младенцев, рожденных женщинами с гестационным СД, неврологическая симптоматика сохранялась до 6 месяцев и к концу года выявлялась у 42,0 % детей I группы. Сохранение церебральной патологии проявлялось преимущественно гипертензионным синдромом, синдромами повышенной нервно-рефлекторной возбудимости и пирамидной недостаточности.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в I группе детей имели место практически одинаковые неблагоприятные факторы у матери во время беременности, связанные, в первую очередь, с гипергликемией и гипоксией плода, однако в последующем они вызвали разные проявления церебральных нарушений и их исходы. Известно, что у новорождённых и детей раннего возраста клиническая картина не всегда коррелирует с выявленными изменениями – прежде всего из-за структурной и функциональной незрелости мозга. В частности, отсроченная клиническая манифестация перинатальной церебральной патологии, объясняется тем, что у новорождённых функционируют в основном мозговой ствол и подкорковые образования. Поэтому поврежденная, но еще не функционирующая кора головного мозга не в силах сигнализировать клинически о тех или иных дефектах и перинатальное поражение ЦНС протекает скрыто в первые месяцы жизни [5].

Известно, что объективным маркером, отражающим повреждение нейронов мозга при перинатальном поражении ЦНС, является уровень нейронспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови [5]. При определении в течение первых трёх месяцев жизни содержания в сыворотке крови НСЕ, установлено достоверное повышение ее уровня ($p<0,005$) у детей I группы, рождённых женщинами с гестационным СД, относительно значений во II группе (табл. 1), более выраженное при церебральной патологии средней степени тяжести (подгруппа 3) и сохранении неврологической симптоматики до конца первого года жизни (подгруппа Б).

Таблица 1

Динамика содержания НСЕ, эндотелиальных факторов, регуляторов углеводного обмена в сыворотке крови наблюдаемых детей (медианы, квартили)

Биохимические показатели	Сроки наблюдения					
	При рождении		1 месяц		3 месяца	
	I группа (*n*=40)	II группа (*n*=17)	I группа (*n*=40)	II группа (*n*=11)	I группа (*n*=40)	II группа (*n*=11)
Нейронспецифическая енолаза (НСЕ), мкг/л	124,7 (81,2;168)	22,4 (15,4;27,2)	61,9 (44,0;74,5)	13,5 (11,1;15,6)	26,3 (18,0;33,1)	11,3 (10,5;12,3)
	p	0,000001	*p*	0,000001	*p*	0,000012
Эндотелин-1, фмоль/мл	2,2 (1,2;3,8)	1,1 (0,7;2,0)	6,1 (4,4;8,3)	1,18 (0,68;1,19)	4,8 (3,2;6,1)	1,1 (0,7;1,2)
	p	0,010344	*p*	0,000001	*p*	0,000015
Метаболиты оксида азота (NOx), мкмоль/л	19,2 (15,4;22,4)	23,5 (22,2;27,5)	16,0 (13,8-20,6)	26,5 (24,8;27,6)	16,8 (14,9;18,6)	27,5 (25,1;28,0)
	p	0,000189	*p*	0,000005	*p*	0,000001
Инсулин, μIU/ml	9,6 (4,2;28,7)	5,5 (3,3;6,9)	9,4 (7,8;14,7)	4,7 (3,9;6,5)	8,5 (6,4;11,8)	6,8 (5,5;7,5)
	p	0,040408	*p*	0,000500	*p*	0,041528
Инсулиноподобный фактор роста-1, нг/мл	162 (109; 241)	137 (64; 186)	216 (177; 249)	112 (78; 120)	213 (129; 235)	123 (97; 133)
	p	0,295293	*p*	0,000003	*p*	0,000369

Примечание. *p* – статистически обоснованные различия между группами ($p<0,05$).

Изучение содержания в сыворотке крови эндотелийзависимых вазоактивных факторов – эндотелина-1 (ЭТ-1) и метаболитов оксида азота (NOx), участвующих в регуляции мозгового кровотока, выявило у детей, рождённых женщинами с гестационным сахарным диабетом, эндотелиальную дисфункцию, характеризующуюся повышением концентрации ЭТ-1 при рождении (табл.1), по сравнению с показателями у клинически здоровых детей (p<0,02), с последующим увеличением его уровня в 1 и 3 месяца жизни (p<0,0001), а также – выраженным снижением генерации NOx (табл. 1) в течение первых трех месяцев жизни (p<0,0003).

Важно отметить, что более высокие значения ЭТ-1 выявлены у детей I группы со среднетяжелой степенью перинатального поражения ЦНС (подгруппа 3) по сравнению с подгруппами 1 и 2 (p<0,05). В тоже время установлено, что концентрация ЭТ-1 была достоверно выше (p<0,002) в 1 и 3 месяца жизни у пациентов с сохранением неврологической симптоматики к концу года (подгруппа Б), чем у детей с отсутствием клинических проявлений церебральной патологии (подгруппа А), а содержание NOx у детей подгруппы Б в возрасте трех месяцев было статистически обосновано ниже по сравнению с показателями в подгруппе А (p=0,0022).

Определение содержания инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в течение первых 3-х месяцев жизни выявило достоверное повышение их уровня в сыворотке крови детей (p<0,05), рожденных женщинами с гестационным СД (I группа), по сравнению с показателями у клинически здоровых детей (II группа, табл. 1). Анализ содержания изучаемых регуляторов углеводного обмена (инсулина, ИФР-1) с учетом сроков манифестации и степени тяжести церебральной патологии выявил более высокие значения инсулина (p<0,03) на протяжении всего 3-х месячного периода исследования у детей со средней степенью тяжести неврологических расстройств (подгруппа 3). Кроме того, более высокие значения инсулина выявлялись у пациентов I группы с сохранением неврологической симптоматики по сравнению с детьми с отсутствием церебральных расстройств к концу года. Статистически достоверные различия в содержании ИФР-1 между подгруппами А и Б регистрировались у наблюдаемых детей в 3-х месячном возрасте (p<0,04).

Проведенный в ходе исследования корреляционный анализ выявил значимую тесноту связей между инсулином и ЭТ-1, а также ИФР-1 и ЭТ-1 у детей, матери которых больны гестационным СД, в 1 и 3 месяца жизни (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициент корреляции содержания инсулина и ИФР-1 с эндотелином-1 у детей, рожденных женщинами с СД 1 типа

Сроки наблюдения	Инсулин – ЭТ-1		ИФР-1 – ЭТ-1	
	R	*p*	*R*	*p*
При рождении	0,168106	0,299789	0,190905	0,238002
1 месяц	0,518188	0,000615	0,435516	0,004972
3 месяца	0,671204	0,000002	0,564503	0,000148

Примечание. *R* – коэффициент корреляции по Спирмену; *p* – статистическая значимость корреляционной связи по Спирмену.

Заключение

Таким образом, результаты проведённого исследования, свидетельствуют о том, что у детей, рожденных женщинами с гестационным сахарным диабетом, имеет место высокая частота перинатального поражения ЦНС (100%) с сохранением неврологической симптоматики до конца первого года жизни в 42,0% случаев. При этом у всех детей, матери которых страдали гестационным СД, определялось в течение первых трех месяцев жизни высокое содержание нейронспецифической енолазы в сыворотке крови, свидетельствующее о повреждении нейронов головного мозга.

Представленные данные позволили установить, что у потомства матерей с гестационным СД с рождения выявляется эндотелиальная дисфункция (повышение уровня эндотелина-1 и снижение генерации метаболитов оксида азота в сыворотке крови), прогрессирующая в течение пер-

вых месяцев жизни. Нарушение продукции эндотелиальных факторов, осуществляющих регуляцию сосудистого тонуса, гиперинсулинемия и повышенное содержание инсулиноподобного фактора роста-1 превалировали у пациентов со среднетяжелым течением перинатального поражения ЦНС и у детей с сохранением неврологической симптоматики к концу первого года жизни. Статистически обоснованные корреляционные зависимости между содержанием вазоконстрикторного пептида эндотелиального происхождения (эндотелина-1) и регуляторами углеводного обмена (инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1) свидетельствуют о взаимосвязи метаболических и сосудистых расстройств, способствующих развитию цереброваскулярных нарушений у детей, матери которых больны гестационным СД.

Полученные результаты могут быть использованы в решении проблемы оптимизации диагностики и терапии перинатальной церебральной патологии у детей, рождённых женщинами с гестационным сахарным диабетом.

Список литературы

1. Бабиянц АЯ., Афонин А.А. Динамика показателей мозгового кровотока детей первого года жизни, рожденных женщинами с сахарным диабетом // Педиатрия. – 2012. – Т.91, № 1. – С. 31–34.

2. Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорождённые. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Миклош, 2009. – 272 с.

3. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 9. – С. 68–80.

4. Килина А.В., Колесникова М.В. Антенатальное развитие и течение адаптационного периода новорождённых, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т.7, № 2. – С. 111–113.

5. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически–ишемическая энцефалопатия новорожденных: руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2006. – 253 с.

6. Петрухин В.А., Куликов И.А., Бурункулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: факторы риска, контроль гликемии и профилактика диабетической фетопатии // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2007. – Т.7, № 3. – С. 47–51.

7. Суслова Т.Е., Ситожевский А.В., Огуркова О.Н. Влияние инсулина на продукцию оксида азота моноцитами больных с метаболическим сердечно–сосудистым синдромом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. –2005. – Т. 139, № 4. – С. 380–382.

8. Хананашвили Я.А., Бабиянц А.Я., Галенко-Ярошевский П.А. Эндотелий сосудов – важнейшее звено механизмов регуляции сосудистого тонуса // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001., приложение 2. – С. 54–59.

9. Kim J., Montagnani M., Kon Koh K. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction. Molecular and Pathophysiological Mechanisms // Circulation. –2006. Vol. 113. – P. 1888–1904.

10. Leipold H., Worda C., Gruber C.J. Large–for–gestational–age newborns in women with insulin–treated gestational diabetes under strict metabolic control // Wien Wochenschr. – 2005. – Vol. 117, №15/16. – P. 521–525.