

УДК 616-053.36+616-037+616.379-008.64

ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕННОЙ ПРОДУКЦИИ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМЫХ ВАЗОАКТИВНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ЖЕНЩИНАМИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

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

*ФГБУ НИИ акушерства и педиатрии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону,
Россия (344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43) biochem@miiar.ru*

Представлены результаты комплексного обследования детей первого года жизни, рожденных женщинами с сахарным диабетом 1 типа. Установлено, что у всех детей имеет место перинатальное поражение ЦНС с сохранением неврологической симптоматики у большинства из них до конца первого года жизни. Результаты оценки содержания эндотелийзависимых вазоактивных факторов в сыворотке крови, наблюдаемых детей, выявили эндотелиальную дисфункцию (повышение уровня эндотелина-1 и снижение метаболитов оксида азота), определяющуюся при рождении и прогрессирующую в течение первых трех месяцев жизни. 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, свидетельствующие о взаимосвязи метаболических и сосудистых расстройств, что способствует развитию цереброваскулярных нарушений у данного контингента детей. На основании изучения содержания эндотелина-1 в сыворотке крови разработан критерий прогноза течения перинатального поражения ЦНС у детей, рожденных женщинами с сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет и беременность, перинатальное поражение ЦНС, дети первого года жизни, эндотелин-1, оксид азота.

SIGNIFICANCE OF THE CHANGES IN PRODUCTION OF ENDOTHELIUM DEPENDENT VASOACTIVE FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF PERINATAL CNS DAMAGE IN CHILDREN WERE BORN BY WOMEN WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1

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

*FGSFO Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of the Health Ministry of Russian Federation, Rostov-on-Don,
Russia (344012, Rostov-on-Don, street Mechnikov, 43) biochem@miiar.ru*

The results of a comprehensive examination of infants in 1st year of life were born by women with diabetes mellitus type 1 are presented. Perinatal CNS damage was found in all children, most of which retain neurologic symptoms up to the end of the first year of life. The results of evaluation of the endothelium dependent vasoactive factors concentration in the blood serum of observed infants revealed endothelial dysfunction (increased levels of endothelin-1 and decreased levels of nitrogen oxide metabolites) determined at birth and aggravating during the first three month of life. An increased insulin and insulin-like growth factor-1 serum concentration and statistically valid correlation between endothelin-1, insulin and insulin-like growth factor-1 content were revealed indicating an interrelation of metabolic and vascular disorders, which contribute to the development of cerebrovascular pathology in observed children. Based on the analyses of endothelin-1 serum concentration prognostic criteria of perinatal CNS damage in infants were born by women with diabetes mellitus, were out-worked.

Key words: diabetes mellitus and pregnancy, perinatal CNS damage, infants in 1st year of life, endothelin-1, nitrogen oxide.

Высокая перинатальная заболеваемость детей, рождённых женщинами с сахарным диабетом (СД) 1 типа, в структуре которой лидирующее положение занимают диабетическая фетопатия и поражения ЦНС, является первоосновой разнообразных нарушений здоровья детей в постнатальном периоде, приводящих в ряде случаев к ранней инвалидизации [3, 8].

Факторами риска формирования перинатального поражения ЦНС у детей, рожденных женщинами с СД, являются не только внутриутробная гипоксия как универсальный повреждающий фактор, но и гипергликемия, приводящая к внутриутробной и постнатальной гиперпродукции инсулина, поэтому развивающийся мозг плода и новорожденного в этих условиях особенно подвержен метаболическим нарушениям с последующим развитием церебральных расстройств [3, 7].

В настоящее время в патогенезе гипоксически-ишемических повреждений ЦНС у новорожденных доминирующая роль отводится нарушениям церебральной гемодинамики [5]. Поскольку в регуляции мозгового кровотока ведущее значение отводится вазоконстрикторному пептиду – эндотелину-1 и вазодилататору – оксиду азота [2, 10], важным является изучение этих эндотелийзависимых вазоактивных факторов у потомства женщин, страдающих СД 1 типа.

Принимая во внимание данные последних лет, свидетельствующие о влиянии инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ключевых звеньев углеводного обмена) на клеточную регуляцию и продукцию эндотелиальных факторов, возрастает интерес к изучению их содержания у детей, рождённых женщинами с сахарным диабетом. Однако сведения о характере изменений продукции вышеуказанных вазоактивных регуляторов у данного контингента детей немногочисленны и противоречивы [1, 4, 6, 9].

Вышеизложенное явилось обоснованием к проведению настоящего исследования.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 72 ребенка, из них 55 детей рождены женщинами с СД 1 типа (I группа) и 17 клинически здоровых детей, родившихся у женщин с физиологическим течением беременности и родов (II группа). Клиническое наблюдение за детьми 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 клинической 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 (подгруппа А – с исчезновением клинических проявлений церебральной патологии и подгруппа Б – с сохранением неврологической симптоматики к концу первого года жизни). В структуре неврологической симптоматики наиболее часто регистрировались синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гипертензионный синдром, синдром пирамидной недостаточности.

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 55 детей, рождённых женщинами с СД 1 типа (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 нейронспецифической енолазы (NSE) осуществлялось методом иммуноферментного анализа 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). Определение в сыворотке крови уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) осуществляли наборами фирмы BIOMEDICA GRUPPE (Германия). Содержание метаболитов оксида азота (NO_x) в сыворотке крови пациентов определяли колориметрическим методом, основанным на ферментативной конверсии нитратов в нитриты нитратредуктазой, наборами фирмы R&D (США).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием табличного процессора Excel-2003 и пакета прикладных программ Statistica-6. Были использованы непараметрические методы анализа с определением выборочных средних (M_e) 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. Анализ точности диагностического метода произведен путем расчета его операционных характеристик с определением чувствительности и специфичности метода.

Результаты и их обсуждение. Анализ клинических данных выявил, что все дети родились при сроке гестации 37 – 40 недель. Установлено, что у всех детей, рождённых женщинами с СД 1 типа, имело место перинатальное поражение ЦНС и в большинстве случаев (92,7 %) выявлялись фенотипические признаки диабетической фетопатии (ДФ). Известно, что причинами, приводящими к формированию этих патологических состояний у детей, рождённых женщинами с СД, являются гипергликемия, гиперинсулинемия и внутриутробная гипоксия. Хронически повышенный уровень глюкозы в периоде гестации приводит к морфологическим изменениям формирующейся плаценты с последующим нарушением кровотока в системе «мать-плацента-плод» и развитием фетоплацентарной недостаточности (ФПН), а, следовательно – хронической гипоксии плода. Наряду с этим, различные, зачастую тяжелые осложнения самой беременности и родов, ещё в большей степени отягощают состояние плода и новорождённого [3, 7, 8].

Действительно, все матери наблюдаемого нами контингента детей I группы имели осложнённое течение беременности, причем во всех случаях нарушения были сочетанными. Наиболее часто среди осложнений беременности регистрировались фетоплацентарная недостаточность (89,0 %), многоводие (63,6 %) и хроническая гипоксия плода (63,6 %). Обращает на себя внимание высокая частота сосудистых осложнений сахарного диабета (чаще сочетанных) у женщин, страдающих СД 1 типа: диабетической микроангиопатии сетчатки (51,0 %), диабетической нефропатии (43,6 %), полинейропатии (30,9 %), которые, безусловно, приводят к значительному ухудшению микроциркуляции, что усугубляет нарушение функционирования фетоплацентарного комплекса, способствуя задержке развития органов и систем плода, усиливая внутриутробную гипоксию. Оперативное родоразрешение проводилось у женщин с СД в 78,0 % случаев.

Основным клиническим проявлением неблагоприятного воздействия нарушения углеводного обмена матери является наличие у новорождённого диабетической фетопатии, характеризующейся изменением метаболической адаптации детей к внеутробной жизни, что обуславливает задержку развития функциональных систем организма [3, 8]. В нашем исследовании фенотипические признаки ДФ отмечались практически у всех новорождённых I группы (92,7 %). Наиболее часто при ДФ встречались пастозность мягких тканей (97,6 %), багровый цвет кожи (91,0 %), короткая шея (74,4 %), выраженный плечевой пояс и лунообразное лицо (67,9 %). Избыточную массу при рождении (макросомию) среди младенцев с ДФ определяли в 55,0 % случаев, что связывают с гипертрофией β -клеток поджелудочной железы плода и гиперинсулинизмом, возникающим в ответ на избыточное поступление к плоду глюкозы в связи с гипергликемией матери [3]. У 12,7 % детей, имеющих признаки ДФ, определяли низкую массу тела к гестационному возрасту (микросомию). У большинства новорожденных, матери которых больны СД 1 типа, выявлялись внешние признаки незрелости (81,3 %). Наличие этих признаков у детей, рожденных женщинами с СД, определяется патологическим воздействием метаболических нарушений в организме матери на темпы созревания структурно-функциональных систем плода и в первую очередь – нервной, что является фактором риска по развитию перинатальной патологии ЦНС у данного контингента детей [3, 8].

Перинатальное поражение ЦНС выявлялось у всех детей, рожденных женщинами с СД I типа (I группа). При этом установлено, что отсроченная манифестация неврологических нарушений регистрировалась в 21,8 % случаев (подгруппа 1), легкая степень тяжести церебральной патологии отмечалась у 40,0 % детей (подгруппа 2), а средняя степень тяжести перинатального поражения ЦНС – у 38,2 % детей этой группы (подгруппа 3).

Наблюдение за детьми в течение года выявило, что у большинства младенцев, рожденных женщинами с СД, неврологическая симптоматика сохранялась до 6 месяцев (91,0 %).

Начиная с 9-месячного возраста, частота детей с церебральной патологией уменьшалась, однако к концу первого года жизни сохранялась у 71,0 % детей I группы. Сохранение церебральной патологии проявлялось преимущественно гипертензионным синдромом, синдромами повышенной нервно-рефлекторной возбудимости и пирамидной недостаточности.

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, матери которых больны СД (I группа), 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, квантили)

Биохимические показатели	Сроки наблюдения					
	При рождении		1 месяц		3 месяца	
	I группа (n=55)	II группа (n=17)	I группа (n=55)	II группа (n=11)	I группа (n=55)	II группа (n=11)
Нейронспецифическая енолаза (НСЕ), мкг/л	80,0	22,4	61,0	13,5	28,0	11,3
	(63,6;163)	(15,4;27,2)	(37,7;80,3)	(11,1;15,6)	(23,0;42,0)	(10,5;12,3)
	p	0,000001	p	0,000001	p	0,000001
Эндотелин-1, фмоль/мл	2,5	1,1	5,6	1,18	4,7	1,1
	(1,1;4,6)	(0,7;2,0)	(3,7;7,2)	(0,68;1,19)	(2,9;5,8)	(0,7;1,2)
	p	0,002144	p	0,000002	p	0,000007
Метаболиты оксида азота (NO _x), мкмоль/л	19,8	23,5	17,0	26,5	17,7	27,5
	(14,1;23,3)	(22,2;27,5)	(13,1-18,1)	(24,8;27,6)	(15,3;19,6)	(25,1;28,0)
	p	0,000344	p	0,000001	p	0,000001
Инсулин, μ IU/ml	17,4	5,5	15,9	4,7	10,4	6,8

	(11,2;36,6)	(3,3;6,9)	(10,4;22,1)	(3,9;6,5)	(6,5;13,6)	(5,5;7,5)
	p	0,000001	p	0,000020	p	0,009143
Инсулиноподобный фактор роста-1, нг/мл	195	137	224	112	193	123
	(100; 256)	(64; 186)	(174; 250)	(78; 120)	(133; 227)	(97; 133)
	p	0,041820	p	0,000073	p	0,001415

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

Изучение содержания в сыворотке крови эндотелийзависимых вазоактивных факторов – эндотелина-1 и метаболитов оксида азота, участвующих в регуляции мозгового кровотока, выявило у детей, рожденных женщинами с СД, эндотелиальную дисфункцию, определяющуюся 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 значительное снижение генерации оксида азота (табл.1) на протяжении 3-х месячного возраста ребенка ($p < 0,0004$). Достоверных различий между подгруппами в зависимости от сроков возникновения и степени тяжести церебральных нарушений у детей в I группе не выявлено. В то же 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 исчезновением клинических проявлений церебральной патологии (подгруппа А), однако различий в содержании NO_x с учетом исходов перинатального поражения ЦНС выявлено не было.

Изучение содержания инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке крови в течение первых 3-х месяцев жизни выявило достоверное их повышение ($p < 0,05$) у детей, матери которых больны СД 1 типа (I группа), по сравнению с показателями клинически здоровых детей II группы (табл.1). Четкой взаимосвязи между уровнем регуляторов углеводного обмена (инсулина, ИФР-1) и тяжестью церебральной патологии у детей I группы не установлено. Однако в 3-х месячном возрасте регистрировались более высокие значения ИФР-1 у пациентов с сохранением неврологической симптоматики по сравнению с детьми с исчезновением церебральных расстройств к концу года ($p < 0,04$).

Проведенный в ходе исследования корреляционный анализ выявил при рождении умеренную тесноту связей между инсулином и ЭТ-1, а также ИФР-1 и ЭТ-1, нарастающую до высокой степени к 3-м месяцам жизни у детей, матери которых больны СД 1 типа (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	0,341392	0,010747	0,253572	0,061761
1 месяц	0,439673	0,000783	0,369562	0,005489
3 месяца	0,652886	0,000001	0,472964	0,000266

Примечание: R – коэффициент корреляции по Спирмену;

p – статистическая значимость корреляционной связи по Спирмену.

На основании полученных данных разработан прогностический критерий исхода неврологической симптоматики к концу года: если в возрасте 1 месяца уровень ЭТ-1 в сыворотке крови детей, рожденных женщинами с СД 1 типа, равен 6,4 фмоль/мл и более, то прогнозируется сохранение церебральной патологии к концу первого года жизни. Точность метода составляет 75,8 %, чувствительность – 73,7 %, специфичность метода – 78,95 %.

Выводы. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что у детей, рожденных женщинами с СД 1 типа, имеет место высокая частота (100,0 %) перинатального поражения ЦНС с сохранением неврологической симптоматики у большинства младенцев до конца первого года жизни. Повышенное содержание нейронспецифической енолазы, объективно отражающее повреждение нейронов мозга, определялось у всех детей, матери которых больны СД, особенно при церебральной патологии средней степени тяжести и при сохранении неврологической симптоматики к концу года.

Результаты проведенного биохимического исследования показали, что у потомства матерей с СД 1 типа имеет место эндотелиальная дисфункция (повышение уровня эндотелина-1 и снижение метаболитов оксида азота), выявляемая при рождении и прогрессирующая в течение первых трех месяцев жизни, не зависящая от сроков манифестации перинатального поражения ЦНС и тяжести церебральной патологии, с более выраженной генерацией эндотелина-1 в 1 и 3 месяца жизни у детей с сохранением неврологической симптоматики к концу года. Гиперинсулинемия и повышенное содержание инсулиноподобного фактора роста-1, отмечающиеся в течение 3-х месячного периода наблюдения, наиболее выражены у детей с сохранением неврологической симптоматики к концу первого года жизни. Статистически обоснованные умеренные и сильные корреляционные зависимости между содержанием эндотелина-1, инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 свидетельствуют о взаимосвязи метаболических и сосудистых расстройств, способствующих развитию церебровас-

кулярных нарушений у детей с перинатальным поражением ЦНС, рожденных женщинами с сахарным диабетом 1 типа.

Высокие показатели эндотелина-1 в сыворотке крови, определяющиеся в возрасте 1 месяца, позволяют прогнозировать сохранение неврологической симптоматики к концу первого года жизни и определять объем проводимой терапии у детей, матери которых больны сахарным диабетом 1 типа.

Список литературы

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета // Проблемы эндокринологии. – 2000. – №6. – С. 29–34.
2. Гомазков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. – 2001. – Т.41, №2. – С. 50–58.
3. Евсюкова И. И., Кошелева Н. Г. Сахарный диабет: беременные и новорождённые. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Миклош, 2009. – 272 с.
4. Затейщикова А. А., Затейщиков Д. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. – 1998. – Т.38, №9. – С. 68–80.
5. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Гипоксически–ишемическая энцефалопатия новорожденных: руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2006. – 253 с.
6. Сулова 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.
7. Талантова О. Е. Становление плацентарной гемодинамики при сахарном диабете 1 типа у матери и его значение для развития головного мозга плода: Автореф. дис... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 31 с.
8. Фёдорова М. В., Краснопольский В. И., Петрухин В. А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. – М.: Медицина, 2001. – 288 с.
9. Kim J., Montagnani M., Koh K. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction. Molecular and Pathophysiological Mechanisms // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1888–1904.
10. Wilkinson I. B., Franklin S. S., Cockcroft J. R. Nitric Oxide and the Regulation of Large Artery Stiffness. From Physiology to Pharmacology // Hypertension. – 2004. – Vol.44. – P. 112.

Рецензенты:

Кравченко Лариса Вахтанговна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник педиатрического отдела ФГБУ РНИИАП Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону.

Галкина Галина Александровна, доктор медицинских наук, зав. детским эндокринологическим отделением ФГБУ РНИИАП Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону.