

© Коллектив авторов, 2004

А.Г. Кучеренко, О.О. Жиркова, И.Е. Смирнов,
О.О. Куприянова, А.П. Иванов, Е.Н. Басаргина, Х.М. Марков

ОКСИД АЗОТА У ДЕТЕЙ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН, Москва

С целью выявления закономерностей эндогенной продукции оксида азота (NO) у 57 больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана (ПМК) (без у 27 и с митральной регургитацией у 30) в возрасте от 6 до 16 лет спектрофотометрическим методом определяли содержание стойких метаболитов NO — ионов NO_2^- и NO_3^- в сыворотке крови. Установлено повышение уровня метаболитов NO у больных с регургитацией крови на митральном клапане относительно детей контрольной группы и больных с ПМК без регургитации, направленное, по-видимому, на замедление темпов формирования легочной гипертензии и предотвращение внутрисосудистых осложнений. Лечение больных с ПМК с регургитацией препаратом Магнерот приводило к улучшению клинического состояния больных и в 60% случаев к увеличению продукции NO в 2—2,5 раза, связанное, вероятно, со стимулирующим активностью NO-синтазы влиянием магния и направленное на обеспечение адекватного уровня микроциркуляции.

Plasma contents of nitric oxide (NO) were measured (judging by its metabolites — $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) by spectrophotometric method in 57 patients (aged 6—16) with idiopathic mitral valve prolapse (MVP) without (1st group, n=27) and with (2nd group, n=30) blood regurgitation. In patients of second group content of NO metabolites in plasma was significantly higher compared with reference group (12 healthy age and sex matched children) and with patients with MVP without regurgitation (1st group). This fact as well as the improvement of cardiac function and the elevation (in 60% cases) of NO production (approximately twofold) in patients of 2nd group after treatment by MAGNEROT (35—45 mg/kg for a week, 20—25mg/kg for 6 months) point to an important role of NO in mitral valve prolapse. It is possible that increased NO formation in patients with MVP and regurgitation might serve as a compensatory mechanism designed to the prevention of thrombosis and thromboembolies and the maintenance of adequate level of cardiac microcirculation.

Пролапс митрального клапана (ПМК) занимает одно из ведущих мест в структуре малых аномалий сердца, его частота составляет 2—15% среди дисфункций клапанного аппарата сердца. Однако до настоящего времени многие вопросы ранней диагностики, прогнозирования течения и тактики ведения детей с ПМК остаются недостаточно изученными. В связи с этим особый интерес вызывают изменения эндогенной продукции оксида азота (NO), который способен оказывать сильное влияние на тонус и реактивность сосудов, уровень артериального давления, системную и регионарную гемодинамику, деятельность сердца [1]. Кроме того, в последние годы среди возможных патогенетических механизмов идиопатического ПМК многие исследователи выделяют дефицит магния. В условиях дефицита магния фибробласты вырабатывают неполноценный коллаген, нарушая, таким образом, метаболизм соединительной ткани и обуславливая развитие идиопатического ПМК [2, 3]. В литературе клинические и экспериментальные сведения по этому вопросу отсутствуют, что и явилось основанием для проведения наших исследований с целью оптимизации, диагностики и коррекции нарушений кровообращения у детей с ПМК.

Материалы и методы исследований

Обследовано 57 детей в возрасте 6—16 лет с первичным идиопатическим ПМК. На основании комплексного клинико-инструментального обследования, включавшего электро- (ЭКГ) и эхокардиографию (ЭХОКГ), все больные были распределены на 2 группы. 1-ю группу составили 27 детей без признаков митральной регургитации. У 30 детей (2-я группа) на митральном клапане определялась регургитация крови. Референтная группа представлена 12 практически здоровыми детьми того же возраста.

ЭКГ в 12 отведениях регистрировали на электрокардиографе Megacard (Швеция). Суточное мониторирование ЭКГ проводили с использованием системы Medilog-Optima (Англия). ЭХОКГ-исследование осуществляли с помощью ультразвуковой системы SIM-5000 (Италия). Трансмитральный кровоток и функции митрального клапана анализировали при проведении доплерЭХОКГ. Диагноз ПМК ставили на основании критериев Perloff [4].

Оротат магния (Магнерот) в дозе 35—45 мг/кг/сут в течение 7 дней, затем 20—25 мг/кг/сут в течение 6 месяцев получали 19 больных с ПМК и выраженной регургитацией (в качестве специфической заместительной терапии генетически детерминированных нарушений структуры компонентов соединительной ткани) [5]. При

этом проводили количественный анализ концентраций Mg^{2+} в крови фотометрическим методом.

Динамику эндогенной продукции NO оценивали по данным количественного анализа стойких метаболитов NO — ионов $NO_2^- + NO_3^-$ в сыворотке периферической крови. Концентрации последних определяли спектрофотометрическим методом на спектрофотометре DU-50 (США) при длине волны 520 нм после предварительно проведенной реакции восстановления иона NO_3^- в NO_2^- специальным реактивом, содержащим цинковый порошок, сульфаниловую и хромотроповую кислоты и катализатор диазотирования («Экоаналитика»). Расчет результатов производили по калибровочному графику. Все полученные данные обработаны статистически с использованием пакета «Биостат».

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что у всех детей 1-й группы был диагностирован ПМК I степени с пролабированием только передней створки митрального клапана (глубина пролабирования створки 3—6 мм). У 17 детей (63%) была обнаружена аномально расположенная хорда левого желудочка (ЛЖ). У больных 2-й группы выявлялся пролапс только передней створки (23 ребенка, 77%) или обеих створок митрального клапана (7 детей, 23%) с регургитацией крови. ПМК I степени был выявлен у 13 детей (43%), ПМК II степени (6—9 мм) — у 17 больных (57%). Регургитация I степени определялась у 16 детей (53%), II степени — у 14 пациентов (47%) данной подгруппы. В 90% случаев у пациентов с митральной регургитацией была диагностирована аномально расположенная хорда ЛЖ.

Основные клинические проявления ПМК у обследованных детей определялись сочетанием симптомов соединительнотканной дисплазии и вегетативной дисфункции, что согласуется с данными литературы [6—9]. У больных обеих групп нами были выявлены множественные стигмы дисэмбриогенеза: астеническое телосложение, бледность кожных покровов, гипермобильность суставов, арахнодактилия и др.

Вегетативные расстройства носили разнонаправленный характер: в 13% наблюдений у детей была выявлена симпатикотония, в 38% — парасимпатикотония и в 49% — вегетативная дистония по смешанному типу. По мнению ряда авторов, характер вегетативного обеспечения при ПМК обусловлен врожденной неполноценностью симпатической и парасимпатической регуляции и наследуется вместе с дефектами развития соединительной ткани [9, 10]. У 13 из 57 детей отмечались нарушения ритма сердца в виде экстрасистолии и парасистолии.

Несмотря на жалобы (быстрая утомляемость, слабость, боли в области сердца, сердцебиение после физической нагрузки и при волнении, головокружение) больных обеих групп, основные гемодинамические показатели у детей с ПМК без регургитации оставались в пределах возрастной нормы, а некоторые клинические изменения были обусловлены, по-видимому, особенностями вегетативной реактивности детей.

У больных с ПМК и регургитацией I—II степени отмечалась тенденция к увеличению размеров ЛЖ: конечно-диастолический диаметр превышал должностную величину на 11,6%, конечно-систолический диаметр — на 8,4%.

Суммарное содержание метаболитов NO в крови больных с ПМК было существенно увеличено ($31,87 \pm 2,15$ мкМ) по сравнению с контролем ($24,09 \pm 3,45$ мкМ; $p < 0,05$). При этом продукция NO у детей с ПМК без регургитации (1-я группа) не отличалась от таковой у здоровых детей и не зависела от их возраста, наличия нарушений ритма сердца и состояния вегетативной нервной системы.

У больных с ПМК и регургитацией II степени было установлено еще более значительное повышение содержания метаболитов NO как по сравнению с уровнем у детей референтной группы, так и у больных с ПМК без регургитации (рис. 1). Однако у этих детей не было выявлено существенной зависимости уровня метаболитов NO от наличия нарушений ритма сердца, степени регургитации, глуби-

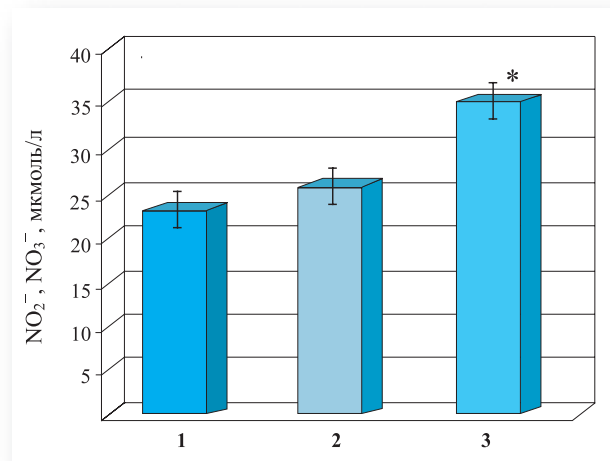


Рис. 1. Содержание метаболитов NO в сыворотке крови детей с ПМК в зависимости от наличия или отсутствия митральной регургитации. 1 — здоровые дети (референтная группа), 2 — больные с ПМК без митральной регургитации, 3 — больные с ПМК с регургитацией крови, * $p < 0,05$ при сравнении показателей у здоровых детей и больных с ПМК без митральной регургитации.

ны пролабирования и количества пролабирующих створок митрального клапана. Выявленные нами выраженные изменения содержания NO в крови детей с ПМК и регургитацией II степени свидетельствуют, что динамика продукции NO у детей с ПМК определяется преимущественно изменениями кровообращения, обусловленными регургитацией крови на митральном клапане. Митральная регургитация является основным механизмом гемодинамических расстройств у больных с ПМК. Объем регургитирующей крови уменьшает эффективный сердечный выброс, что способствует актива-

ции симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Возрастающая посленагрузка затрудняет опорожнение в аорту и еще больше увеличивает объем митральной регургитации. Замыкается своеобразный порочный круг, когда исходное наличие митральной регургитации стимулирует ее прогрессирование [7]. Причем прогрессирование митральной регургитации и трансформация бессимптомного в гемодинамически и клинически значимый ПМК происходит в 15—40% случаев [11]. Однако сердечная недостаточность развивается лишь при глубоком пролабировании створок, значительной митральной регургитации и, как правило, длительном течении первичного ПМК, а потому наблюдается обычно у больных старших возрастных групп [8, 11]. Учитывая эти данные, склонность к тромбоэмболии у больных с измененными створками митрального клапана, а также выраженное антитромботическое действие NO, можно полагать, что установленная нами повышенная продукция NO у детей с ПМК способствует уменьшению активности симпатической нервной системы, замедлению темпов формирования легочной гипертензии (за счет вазодилатирующего влияния NO на артериолы) и в определенной мере предупреждает развитие внутрисосудистых осложнений (в частности, тромбозов), практически не встречающихся, благодаря этому механизму, в детском возрасте [7].

Поскольку нормальная функция митрального клапана зависит как от анатомической, так и функциональной полноценности всех его элементов, строение которых изменяется в различные возрастные периоды, нами проведен анализ зависимости содержания метаболитов NO в крови от возраста больных детей с ПМК и регургитацией. Оказалось, что у детей старше 10 лет суммарное содержание метаболитов NO в крови было существенно повышено по сравнению с уровнем у больных младшей возрастной группы (рис. 2). В связи с этим необходимо отметить, что у подростков отмечается несоответствие между увеличением размеров тела и сердца, увеличением объема сердца и магистральных сосудов (физиологическая узость аорты), что приводит к повышению функциональной нагрузки на систему кровообращения. Кроме того, возрастные изменения вегетативной регуляции у подростков могут способствовать формированию функциональных нарушений [12]. Поэтому можно полагать, что выявленное нами увеличение эндогенной продукции NO у больных старшей возрастной группы имеет адаптивное значение и направлено на коррекцию нарушенной вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы.

Проведенный нами анализ суточной экскреции магния с мочой и его содержания в эритроцитах и плазме крови у больных с ПМК и регургитацией позволил обнаружить признаки дефицита Mg^{2+} в

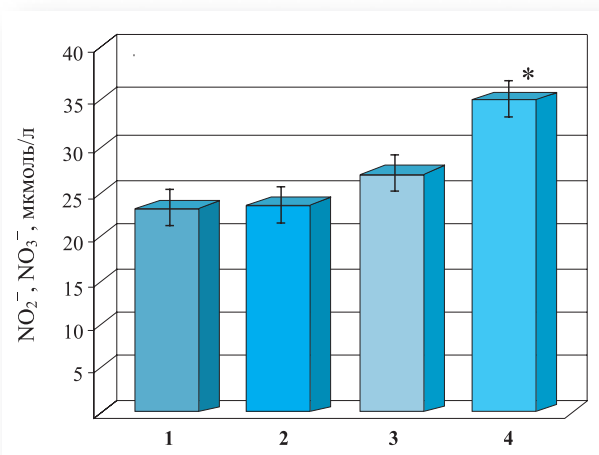


Рис. 2. Содержание метаболитов NO в крови у здоровых детей и пациентов с ПМК в зависимости от возраста. 1 — здоровые дети (референтная группа), 2 — больные с ПМК в возрасте 6—9 лет, 3 — больные с ПМК в возрасте 10—12 лет, 4 — больные с ПМК в возрасте 13—16 лет, * $p < 0,05$ при сравнении показателей у здоровых детей.

организме. Было выявлено резкое снижение содержания магния в эритроцитах и его экскреции с мочой при нормальном уровне в плазме крови. Последнее связано с тем, что в условиях дефицита магния, с одной стороны, снижается его выведение с мочой, с другой — может высвобождаться внутриклеточный магний, предотвращая тем самым снижение Mg^{2+} в крови.

Длительное лечение Магнеротом детей с ПМК и регургитацией сопровождалось нормализацией уровня Mg^{2+} в крови, улучшением самочувствия больных, значимым уменьшением глубины пролабирования передней створки митрального клапана (на 25%) и уменьшением степени регургитации (на 18,5%). На фоне терапии Магнеротом продукция NO в 40% наблюдений (при исходно высоком уровне метаболитов NO в крови) снижалась до контрольных значений, а в 60% случаев, наоборот, увеличивалась в 2,4 раза ($p < 0,05$), что связано, по-видимому, со стимулирующим влиянием Mg^{2+} на активность эндотелиальной NO-синтазы [13] и направлено на предотвращение тромбообразования и обеспечение адекватного уровня микроциркуляции [14, 15].

Таким образом, у детей с ПМК и выраженной регургитацией эндогенная продукция NO существенно увеличена по сравнению с контролем, что имеет, по-видимому, компенсаторно-приспособительное значение и может использоваться для оптимизации диагностики ПМК и оценки эффективности длительной терапии Магнеротом, применение которого сопровождается улучшением клинического состояния и гемодинамических показателей у пациентов с ПМК и регургитацией.

ЛИТЕРАТУРА