

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

### РАДИОНУКЛИДНАЯ СЕМИОТИКА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПРОДУКЦИЯ ОКСИДА АЗОТА У ДЕТЕЙ С «БЛЕДНЫМИ» ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Иванов С.Н., Суслова Т.Е.  
НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, Томск

#### Резюме

*При помощи радионуклидных методов исследования проведена оценка нарушений легочной гемодинамики у 45 детей с врожденными пороками сердца, ассоциированными с повышенным легочным кровотоком. Радионуклидную ангиопульмонографию выполняли в условиях функционального покоя и на фоне острых фармакологических тестов — до и после коррекции порока. Оценивали базальную и стимулированную эналаприлом концентрацию в плазме крови стабильных метаболитов оксида азота (нитрит- и нитрат-анионов). Изменения скоростных показателей прохождения радионуклидного болюса по сосудам легких после введения вазодилататоров (нифедипин, эналаприл) позволяли судить о резервных возможностях гемодинамики малого круга. Показатели содержания в крови производных оксида азота использовались в верификации эндотелиальной дисфункции.*

**Ключевые слова:** радионуклидные методы исследования, малый круг кровообращения, врожденные пороки сердца, стабильные метаболиты оксида азота.

Как известно, на долю врожденных пороков сердца (ВПС) приходится от 30 до 45% всех аномалий развития. При этом, в структуре детской смертности ВПС стабильно занимают первое место [6]. Следует акцентировать внимание на том, что основным патогенетическим звеном гемодинамических нарушений при, так называемых, «бледных» пороках является гиперволемиа малого круга кровообращения (МКК), осложняемая развитием легочной гипертензии (ЛГ), которая, в свою очередь, увеличивает риск правожелудочковой сердечной недостаточности и отрицательно отражается на результатах хирургического лечения [2]. Известно, что ЛГ часто сопровождается несостоятельностью многих гуморальных механизмов регуляции сосудистого тонуса, в том числе — и нарушением продукции оксида азота [5, 17]. Еще до 70-х годов прошлого столетия оксид азота (NO) считался лишь токсичным агентом внешней среды, способным взаимодействовать с гемоглобином. Однако в 1980 году Р. Фуршготт и Г. Завадовский опубликовали в журнале “Nature” работу о факторе релаксации эндотелия [14], а в 1987 г. С. Монкада доказал, что этим фактором является неорганический нитрат [20]. Обнаружилось, что большинство веществ, влияющих на тонус сосудов, вызывают выделение из эндотелия NO, который играет ключевую роль в механизмах релаксации гладкой мускулатуры. Одновременно отметим, что действие многих известных вазодилататоров при их аппликации непосредственно на гладкомышечную клетку может оказаться прямо противоположным, т.е. вызывать вазоконстрикцию [4].

Радионуклидная индикация, ни в коей мере не конкурируя с ультразвуковыми и ангиографическими методиками по информативности, позволяет, в отличие от последних, объективно оценить легочный кровоток на микроциркуляторном уровне. В первую очередь, это утверждение относится к таким методам, как радионуклидная ангиопульмонография (РАПГ) и перфузионная сцинтиграфия легких. Эти исследования являются неинвазивными, необременительными для пациента и обеспечивают получение разносторонней информации о функциональном состоянии МКК [8]. В то же время, остается неясным, в какой степени изменения сосудов МКК, выявленные при помощи радионуклидных методов, зависят от нарушения продукции вазоактивных субстанций легочными эндотелиоцитами.

Цель данной работы — изучение радионуклидной семиотики легочной гипертензии и сопоставление полученных данных с показателями продукции оксида азота у детей, страдающих врожденными пороками сердца с артериовенозным сбросом крови.

#### Материал и методы

Объектом исследования явились 45 детей, страдающих ВПС с артерио-венозным сбросом крови. Средний возраст больных детей, среди которых было 18 девочек и 27 мальчиков, составил  $12,6 \pm 4,5$  лет.

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) выявлен у 23 (52%) детей, дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — у 10 (21%), открытый артериальный проток (ОАП) — у 12 (27%). У всех пациен-

тов имело место нарушение кровообращения I-III ФК по NYHA и легочная гипертензия: у 28 – I стадия по классификации В.И. Бураковского, у 6 – II, у 5 – III и у 6 – IV. Хирургическая коррекция порока на открытом сердце была выполнена у 15 пациентов, эндоваскулярная пластика дефекта – у 30.

Всем детям с ВПС было проведено полное клинико-инструментальное обследование, включавшее в себя ЭКГ, обзорную рентгенографию органов грудной клетки, эхокардиографическое исследование на ультразвуковом комплексе «Acuson» (USA). При необходимости выполняли зондирование правых отделов сердца в сочетании с фармакологическими пробами. По величине давления в легочной артерии (ЛА) пациенты были подразделены на 2 группы: I (n=30) – с давлением в ЛА до 30 мм рт.ст. и II (n=15) – более 30 мм рт.ст.

В качестве контроля были обследованы 15 сопоставимых по полу и возрасту детей, у которых после всестороннего обследования диагноз врожденного порока сердца был исключен.

Легочную гемодинамику оценивали методом радионуклидной ангиопульмонографии с  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА. Во время исследования больной находился в клиностатическом положении. Детектор гамма-камеры устанавливали над грудной клеткой в левой передне-косой проекции (LAO 45°) с каудальным наклоном 15°, в позиции наилучшего визуального «разделения» правого и левого желудочков. В ходе обработки определяли следующие показатели. Артериальное модальное время ( $T_{AM}$ ) – характеризующее, преимущественно, кровоток в крупных и мелких артериях, артериолах и капиллярах легких. Венозное модальное время ( $T_{VM}$ ) – позволяющее судить о циркуляции крови в венах МКК и левых полостях сердца. Легочное время ( $T_{PULM}$ ) – сумма артериального и венозного модального времени. Внутрисердечное шунтирование крови ( $C_2/C_1$ ) – показатель, отражающий время и интенсивность появления на пульмограмме волны ранней рециркуляции индикатора, пропорционален уровню внутрисердечного сброса крови. Период полуопорожнения правого желудочка ( $T_{1/2RV}$ ) и период полуопорожнения легочной артерии ( $T_{1/2AP}$ ), выступающие в роли косвенных критериев, соответственно, сократительной способности правого желудочка и легочно-сосудистого сопротивления.

Для суждения о резервных возможностях МКК и обратимости изменений легочных сосудов радионуклидное исследование выполняли в сочетании с лекарственными тестами (нитроглицерин, нифедипин). Действие вазодилататора на легочную гемодинамику считали значимым при изменении показателей РАПГ не менее, чем на  $\pm 10\%$  от исходного уровня.

Эндотелиальную функцию оценивали в покое и на фоне применения эналаприла по уровню стабиль-

ных метаболитов оксида азота (NO) – нитрат- и нитрит-анионов в плазме крови. Забор крови проводили с гепарином утром натощак в покое и через 60-90 мин после внутривенного введения эналаприла (1,25 мг). Пациенты в течение 2-3 дней накануне исследования не употребляли в пищу нитрат-содержащих продуктов. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин. Полученную плазму депротеинизировали с помощью  $\text{ZnSO}_4$ . Под действием омедненного кадмия (при pH=9) нитрат-ионы восстанавливали до нитрит-ионов, содержание которых определяли с помощью реактива Грисса. Концентрацию нитрит-ионов определяли как после, так и до восстановления, что сделало возможным определение не только конечной концентрации нитрит-ионов, но и оценку вклада нитрат-анионов в суммарную продукцию оксида азота.

Статистическую обработку материала проводили при помощи программы Statistica 6.0 by StatSoft. Значения представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm Sd$ ). Достоверность различий оценивали по непараметрическим критериям Man-Whitney и Wilcoxon. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ . Для определения взаимосвязи между отдельными количественными признаками проводили однофакторный регрессионный анализ.

## Результаты и обсуждение

*Состояние легочной гемодинамики у пациентов с ВПС.*

Как видно из табл. 1, на предоперационном этапе обследования у больных I группы (с «нормальным» давлением в ЛА) были зарегистрированы достоверно более низкие, по сравнению с контролем,  $T_{LEG}$  и  $T_{AM}$ . Венозное время ( $T_{VM}$ ) практически не отличалось от такового в контрольной группе. Определяемые значения показателя  $C_2/C_1$  при этом свидетельствовали о наличии волны ранней рециркуляции крови. Ускорение кровотока по сосудам МКК у пациентов I группы обусловлено, на наш взгляд, следующим. Дефект внутрисердечных перегородок или открытый артериальный проток приводят к шунтированию артериальной крови в систему малого круга кровообращения по градиенту давления. Этот гемодинамический фактор определяет объемную перегрузку правого желудочка, что, в соответствии с механизмом Франка-Старлинга, способствует повышению его сократимости. Увеличенная контрактильная функция правого желудочка, в условиях нормального тонуса легочных артериол, реализуется ускорением легочного кровотока.

Для врожденных пороков сердца характерны значения показателя  $C_2/C_1$ , превышающие 0,4 [8]. Среди детей, включенных в наше исследование, лишь у 5 (11%) наблюдались заниженные параметры данного показателя. Проанализировав гемодинамику малого

Таблица 1

Основные показатели РАПГ, зарегистрированные в состоянии покоя, в контрольной и обеих группах пациентов до и после коррекции порока (M±Sd)

Показатель / Группа	T <sub>PULM</sub> (сек.)	T <sub>AM</sub> (сек.)	T <sub>VM</sub> (сек.)	T <sub>1/2RV</sub> (сек.)	C <sub>2</sub> /C <sub>1</sub> (у.е.)
Контроль	5,52±0,28	3,06±0,16	2,46±0,15	1,93±0,50	0,37±0,01
I группа до коррекции	4,63±0,22*	2,32±0,13*	2,30±0,14	2,27±1,05	0,54±0,02*
I группа после коррекции	5,37±0,26	2,94±0,11#	2,43±0,16	2,03±0,76	0,41±0,02#
II группа до коррекции	10,22±0,91*	5,53±0,42*	4,68±0,49*	2,77±1,36*	0,73±0,02*
II группа после коррекции	6,34±0,65#	3,61±0,31#	2,73±0,24#	2,06±0,68	0,47±0,02#

**Примечание:** \* - достоверно по сравнению с контролем (Mann-Whitney test); p<0,05; # - достоверно, по сравнению с состоянием до коррекции патологического сброса крови (Wilcoxon-test); p<0,05.

круга таких детей, мы выяснили, что давление в легочной артерии и правом желудочке у них составляло, соответственно, 32,6±6,11 и 33,0±3,91 мм рт.ст. Иными словами, эти показатели лишь незначительно превысили нормальные значения.

Давление в легочной артерии (РАР) в целом по выборке достоверно коррелирует с артериальным модальным временем (R=0,48; p=0,016) и периодом полупорожнения правого желудочка (R=0,48; p=0,021). Отношение легочного кровотока к системному (Q<sub>p</sub>/Q<sub>s</sub>) достоверно положительно взаимосвязано с показателем, отражающим время и интенсивность появления на пульмонограмме волны ранней рециркуляции индикатора (R=0,38; p=0,33).

Таким образом, артериальное модальное время, отражающее, как уже было сказано, скорость линейного кровотока в легочных артериях, находится в прямой корреляционной зависимости от давления в легочной артерии. Такая взаимосвязь выглядит вполне логичной, если принять во внимание тот факт, что при вторичной легочной гипертензии, сформировавшейся на фоне гиперволемии МКК, патофизиологические и патоморфологические изменения затрагивают, преимущественно, прекапиллярные артериолы [2, 1].

Период полупорожнения правого желудочка (T<sub>1/2RV</sub>) определяется по нисходящему отрезку кривой «активность-время», построенной из соответствующей зоны интереса, и, в какой-то мере характеризует секундную фракцию выброса, т.е. приблизи-

тельно показывает, какая часть крови, находящейся в правых отделах сердца, выбрасывается в ЛА за 1 сек. В норме T<sub>1/2RV</sub> составляет 1,19– 2,0 с, а увеличение этого показателя свидетельствует о снижении сократительной способности миокарда правого желудочка и дилатации его полости [8]. С точки зрения гемодинамических законов именно T<sub>1/2RV</sub> в наибольшей степени отражает давление в легочных сосудах, так как напрямую зависит от легочного сосудистого сопротивления.

Отсутствие корреляции между периодом полупорожнения легочной артерии (T<sub>1/2AP</sub>) и давлением в легочной артерии объясняется, на наш взгляд, исключительно методическими аспектами. Дело в том, что в левой передне-косой проекции изображение легочной артерии накладывается на скинтиграммы левого предсердия и дуги аорты. Следовательно, первые порции РФП, покинувшие а. pulmonalis и уже прошедшие по сосудам МКК, повторно регистрируются в зоне интереса ЛА раньше, чем произойдет полупорожнение последней. В связи с этим, корректное определение T<sub>1/2AP</sub> не всегда бывает возможным.

Отношение легочного кровотока к системному (Q<sub>p</sub>/Q<sub>s</sub>) достоверно коррелировало лишь с показателем внутрисердечного сброса крови (C<sub>2</sub>/C<sub>1</sub>). Этот факт вполне объясним с точки зрения того, что давление в легочных сосудах практически не зависит от размеров септального дефекта и/или уровня сброса крови [1, 2, 6].

Таблица 2

Значение показателей РАПГ в контрольной группе и у пациентов I и II групп до и после коррекции врожденного порока сердца (M±Sd)

Показатель	Контроль	I группа до	I группа после	I до и I после Wilcoxon – test	I после и контроль U-test	II группа до	II группа после	II до и II после Wilcoxon – test	II после и контроль U-test
TPUL	5,68±1,19	4,91±1,42	5,43±1,02	P=0,0086	p=0,7974	5,83±2,77	6,32±2,08	p=0,046*	p=0,4835
TAM	2,91±0,68	2,41±0,75	3,05±0,66	P=0,0017	p=0,3147	3,36±1,65	3,42±0,84	p=0,0179*	p=0,1127
TVM	2,76±0,76	2,49±0,84	2,38±0,50	P=0,9256	p=0,1639	2,47±1,42	2,89±1,34	p=0,1762	p=0,9718
T1/2RV	1,93±0,50	2,27±1,05	2,03±0,76	P=0,6008	p=0,9876	2,77±1,36	2,06±0,68	p=0,2048	p=0,8601
T1/2AP	3,00±1,05	2,88±0,88	2,46±0,71	P=0,1337	p=0,3861	3,68±2,04	2,61±1,14	p=0,1762	p=0,3237
C2/C1	0,38±0,08	0,52±0,13	0,37±0,09	P=0,0033	p=0,9137	0,63±0,12	0,40±0,16	p=0,0179	p=0,9157

Таблица 3

**Влияние устранения патологического сброса крови на концентрацию стабильных метаболитов оксида азота в покое и на фоне применения эналаприла у пациентов I и II групп (M±Sd)**

	I группа до устранения порока	I группа после устранения порока	Wilcoxon-test	II группа до устранения порока	II группа после устранения порока	Wilcoxon-test
Нитрит-анионы (ммоль/л)	2,40±1,29	3,56±3,05	p=0,231	3,56±3,55	5,04±2,46	p=0,236
Нитрат-анионы (ммоль/л)	6,10±3,18	4,73±2,23	p=0,120	9,41±7,07	4,67±2,70	p=0,128
Сумма (ммоль/л)	8,54±2,80	7,99±2,15	p=0,286	12,98±9,53	9,72±3,36	p=0,865

У пациентов II группы уже в покое имело место замедление пассажа радиоактивного болюса по сосудам МКК, на что указывали более высокие, по сравнению как с контролем (статистически незначимо), так и с больными I группы (достоверно) показатели артериального времени. Это снижение скорости легочного кровотока является, по нашему мнению, результатом спазма артериол МКК.

Кроме того, показатель  $T_{1/2RV}$  у пациентов II группы достоверно превышал контрольные значения, что указывает на снижение фракции выброса правого желудочка. Это обусловлено высоким давлением в системе легочной артерии. Подтверждает наше предположение и то, что у таких пациентов рентгенологически определялось увеличение 2-й дуги по левому контуру сердца, «обрубленность» основных легочных стволов, а по данным ЭхоКГ – выраженная регургитация на трехстворчатом клапане в сочетании с увеличением полости правого желудочка и диаметра ствола ЛА. Показатель  $C_2/C_1$  был достоверно больше как по сравнению с контрольной, так и с I-й группами.

Резюмируя данный раздел работы, необходимо подчеркнуть, что показатели РАПГ имеют довольно тесную взаимосвязь с показателями легочной гемодинамики, определяемыми при помощи доплер-эхокардиографии. Все это позволяет использовать радионуклидный метод исследования для объективной оценки микроциркуляции МКК.

Хирургическая коррекция ВПС в I группе больных приводила к достоверному увеличению времени транзита радиоактивного болюса по сосудам МКК и уменьшению показателя  $C_2/C_1$  по отношению к дооперационным значениям (табл. 2). Увеличение легочного и артериального модалного времен указывает на замедление кровотока по артериолам МКК. Такой гемодинамический эффект объясняется, с нашей точки зрения, нормализацией функции правого желудочка, а уменьшение показателя  $C_2/C_1$  явно обусловлено устранением патологического шунтирования крови. В целом, можно сказать, что после устранения сердечного порока у этих пациентов происходила нормализация легочного кровообращения, поскольку исчезали достоверные отличия показателей РАПГ от аналогичных значений контрольной группы.

Коррекция порока у пациентов II группы приводила лишь к достоверному снижению показателя  $C_2/C_1$ . Значимых изменений легочного и артериального модалного времен не определялось. У данных больных давление в легочной артерии, по данным ЭхоКГ, оставалось повышенным. Это может быть связано как с выраженным ангиоспазмом, так и с уже развившимися патоморфологическими изменениями сосудистой стенки.

Для определения вазодилатационного резерва сосудов МКК у всех больных в предоперационном периоде выполняли фармакологическое тестирование с вазодилататорами.

Оказалось, что у пациентов с нормальным давлением в легочной артерии применение нифедипина и нитроглицерина приводило к нормализации скоростных показателей малого круга, а у пациентов с легочной гипертензией улучшения большинства показателей РАПГ не происходило.

На основании этого можно сделать вывод, что более высокая, по сравнению с контролем, скорость прохождения радионуклидного болюса по сосудам легких и нормализация показателей РАПГ в ответ на использование вазодилататоров характерны для благоприятного прогноза течения послеоперационного периода. В то же время, замедленная, по сравнению с контролем, скорость прохождения радионуклидного болюса по сосудам легких и отсутствие изменений РАПГ в ответ на использование вазодилататоров говорит в пользу неблагоприятного прогноза.

Правомерность сделанной нами прогностической оценки подтверждается тем, что у пациентов I-й группы уже на ранних сроках после коррекции порока происходила нормализация давления в правом желудочке ( $29,06 \pm 8,87$  мм рт.ст), тогда как во II-й (неблагоприятной) группе давление в ПЖ не нормализовалось ( $35,28 \pm 20,67$  мм рт.ст.).

**Продукция оксида азота**

В целом по выборке была выявлена достоверная положительная корреляция уровня нитрат-анионов с давлением в легочной артерии ( $r=0,66$ ;  $p=0,0005$ ).

У пациентов I-й группы в состоянии функционального покоя мы отмечали недостоверно более высокую, по сравнению с детьми контрольной группы,

концентрацию нитрит-анионов в плазме крови. Уровень нитрат-анионов и суммарная продукция оксида азота в I-й группе были недостоверно ниже, чем в контроле.

У больных II-й группы, по сравнению со здоровыми детьми, в состоянии покоя наблюдались достоверно более высокие значения нитрит-анионов в плазме крови. Концентрация нитрат-анионов и суммарный уровень NO также превышали аналогичные значения контрольной группы, однако эти различия носили характер тенденции. При сравнении базального уровня стабильных метаболитов оксида азота между пациентами I и II групп мы обнаружили, что у детей с давлением в ЛА > 30 мм рт.ст. уровень нитрит-анионов, нитрат-анионов и суммарная продукция оксида азота недостоверно превышали значения, зафиксированные у детей I группы.

Более высокий уровень нитрит-анионов у пациентов I-й группы, по сравнению с контрольными значениями, объясняются, на наш взгляд, следующим. Известно, что, наиболее важными физиологическими стимулами для активации конститутивной эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) — фермента, синтезирующего NO из L-аргинина, является изменение концентрации кислорода и напряжения сдвига, т.е. смещение крови по отношению к эндотелиальным клеткам [12, 3]. В связи с этим, можно предположить, что повышенное поступление крови в МКК, имеющее место при ВПС, приводит к увеличению активности этой изоформы фермента, что реализуется увеличением плазменной концентрации нитрит-анионов. При этом остается не совсем понятным, почему уровень нитрат-анионов и суммарная продукция оксида азота в I-й группе пациентов меньше, по сравнению с контролем. Возможно, это связано с уменьшением окислительной способности крови, имеющей место в условиях гипоксии. Так, в литературе имеются данные об отрицательном влиянии хронической гипоксии на обусловленную NO релаксацию легочных сосудов. Кроме того, известно, что хроническая гипоксия может способствовать вазоконстрикции в ответ на воздействие эндотелина, вазопрессина, а также неадекватному сосудистому ответу на ацетилхолин и субстанцию P, освобождение которых из холинергических или сенсорных нервных окончаний в условиях нормоксии вызывает вазодилатацию [7,21].

Повышенный уровень концентрации стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови пациентов с ЛГ, по сравнению как с контрольной, так и с I-й группами обследуемых, мы склонны объяснять активацией содержащейся в альвеолярных макрофагах индукцибельной формы NO-синтазы (iNOS), которая, как известно, увеличивает свою активность при ряде патологических состояний [3], в том числе — и при уве-

личении объема легочного кровотока [11,22]. Предполагать вклад eNOS в повышение концентрации оксида азота под влиянием увеличенного напряжения сдвига не приходится. Поскольку, во-первых, eNOS и iNOS находятся в антагонистических отношениях, а во-вторых, проведенные недавно экспериментальные исследования показали, что активность eNOS не зависит от степени легочной гипертензии [10]. Кроме того, в исследовании Ferreiro, в котором проводилось сопоставление концентрации eNOS и iNOS у больных ВПС «цианотичного» и «ацианотичного» типов было показано, что у пациентов с пороками «синего» типа уровень eNOS был менее, а уровень iNOS — более высоким, по сравнению с детьми, имеющими порок «бледного» типа. Такие различия авторы объясняли разной степенью гипоксии этих групп пациентов [13]. В связи с этим, можно предположить, что увеличение толщины мышечного слоя легочных сосудов, а также реверсия сброса при высокой легочной гипертензии приводит к формированию циркуляторной гипоксии, влекущей за собой повышение уровня оксида азота в плазме крови за счет активации именно iNOS.

В нашем исследовании не было выявлено зависимости концентрации стабильных метаболитов оксида азота от уровня Qp/Qs. Кроме того, данный показатель не был достоверно взаимосвязан ни с давлением в правом желудочке, ни с давлением в легочной артерии. В этом аспекте полученные нами данные согласуются с результатами работы Gorenflo et al. [15]. Отсутствие такой зависимости объясняется тем, что уровень давления в легочной артерии определяется не столько размером внутрисердечного дефекта и объемом шунтируемой крови, сколько степенью выраженности ангиоспазма и скоростью прогрессирования анатомических изменений легочных микрососудов.

После устранения патологического шунтирования крови мы, по сравнению с дооперационными данными, отмечали недостоверное уменьшение концентрации нитрат-анионов в крови больных как I-й (с  $6,10 \pm 3,18$  до  $4,73 \pm 2,23$ ;  $p=0,120$ ), так и II-й (с  $9,41 \pm 7,07$  до  $4,67 \pm 2,70$ ;  $p=0,128$ ) групп (табл. 3). Уровень нитрит-анионов при этом несколько увеличивался (I группа — с  $2,40 \pm 1,29$  до  $3,56 \pm 3,05$ ;  $p=0,231$ ), (II группа — с  $3,56 \pm 3,55$  до  $5,04 \pm 2,46$ ;  $p=0,236$ ). Уменьшение концентрации нитрат-анионов в плазме крови мы связываем с уменьшением активности iNOS после устранения патологического сброса крови. Таким образом, можно сказать, что именно уровень нитрат-анионов, продемонстрировавший тесную взаимосвязь с давлением в легочной артерии и снизившийся после коррекции порока, является наиболее информативным маркером нарушения эндотелиальной функции при ЛГ.

На основании этого мы предположили, что применение в предоперационном периоде препаратов, улучшающих функцию эндотелия, теоретически должно приводить к уменьшению содержания нитрат-анионов в плазме крови. В качестве такого препарата мы выбрали эналаприл. Обоснованием проведения острой фармакологической пробы с данным лекарственным агентом послужили для нас представления о том, что ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) участвует в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ВПС, так как по своим биохимическим свойствам АПФ идентичен кининазе II, которая инактивирует брадикинин. Следовательно, повышенное содержание АПФ может привести к уменьшению брадикинин-зависимого эндотелиального синтеза NO [19], простаглицина [1] и эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации [18] в эндотелии легочных сосудов. В то же время, в исследовании Horing et al. было показано, что применение ингибиторов АПФ приводит к улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации по брадикинин-опосредованному механизму [16]. В нашей работе применение эналаприла в группе детей без легочной гипертензии приводило к уменьшению концентрации нитрат-анионов в плазме крови у 24% пациентов, что говорит о нормаль-

ной эндотелий-зависимой дилатации легочных сосудов. У 83% детей с легочной гипертензией в процессе тестирования с эналаприлом наблюдалась преимущественная тенденция к увеличению (или отсутствию реакции) уровня нитрат-анионов, что можно трактовать как признак эндотелиальной дисфункции легочных сосудов.

### Выводы

1. Радионуклидная ангиопульмонография в сочетании с острыми фармакологическими тестами (нифедипин и/или эналаприл) позволяет адекватно оценивать состояние вазомоторных резервов малого круга кровообращения у больных, страдающих врожденными пороками сердца с артерио-венозным сбросом крови.

2. Увеличение скоростных показателей радионуклидной ангиопульмонографии в ходе проведения фармакологических тестов с вазодилататорами у детей с легочной гипертензией указывает на сохранный резерв сосудов малого круга кровообращения и служит благоприятным прогностическим признаком.

3. Уменьшение концентрации нитрат-анионов в плазме крови на фоне действия эналаприла указывает на сохраненную эндотелий-зависимую дилатацию легочных сосудов.

### Литература

1. Белоконов Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. — М.: Медицина, 1990. — 352 с.
2. Бураковский В.И. и др. Сердечно-сосудистая хирургия: руководство/В.И. Бураковский, Л.А. Бокерия и др. — М.: Медицина, 1989—752 с.
3. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В., и др. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии// Кардиология №11, 2002 с.73-84.
4. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога// Российский кардиологический журнал №5(25)/2000.
5. Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией // Кардиология. 1997. №10. с. 25-29.
6. Мутафьян О.А. Врожденные пороки сердца у детей.—СПб.:«Невский Диалект», 2002.—331 с.
7. Невзорова В.А., Зуга М.В., Гельпер Б.И. Роль оксида азота в регуляции легочных функций (Обзор) //Тер. архив. — 1997. №3. — С.68-73.
8. Сиваченко Т.П., Белоус А.К., Зозуля А.А. Радиокордиография. К.: Здоров'я, 1984. — 144 с.
9. Barrow S.E., Dollerey C.T., Heavey D.J., et. al. Effect of vasoactive peptides on prostacyclin synthesis in man// Br. J. Pharmacol. 1986;87:243—247.
10. Black S.M., Bekker J.M., McMullan A.N., et. al. Alterations in Nitric Oxide Production in 8-Week-Old Lambs with Increased Pulmonary Blood Flow//Pediatr. Res. Vol. 52, No. 2, 2002.
11. Black S.M., Fineman J.R., Johengen M., et. al. Increased pulmonary blood flow alters the molecular regulation of vascular reactivity in the lamb//Pediatr. Res. 1996;39:23A.
12. Cannon R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium//Clin. Chem. 1998;44:1809.1819.
13. Ferreiro C.R., Chagas A.C.P., Carvalho M.H.C., et. al. Influence of Hypoxia on Nitric Oxide Synthase Activity and Gene Expression in Children With Congenital Heart Disease A Novel Pathophysiological Adaptive Mechanism //Circulation. 2001;103:2272-2276.
14. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine//Nature 1980; 288: 373-6
15. Gorenflo M., Zheng C., Poge A., et. al. Metabolites of the L-arginine-NO pathway in patients with left-to-right shunt //Clin. Lab. 2001;47(9-10):441-7.
16. Hornig B., Kohler C., Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans//Circulation. 1997;95:1115—1118.
17. Kotake F., Kobayashi J., Sonoda M., et. al. Nitric oxide-related compounds in patients with congenital heart defects and pulmonary hypertension// Pediatrics. International 2000 Jun;42(3):249-54.
18. Mombouli J.V., Illiano S., Nagao T., et. al. Potentiation of endothelium-dependent relaxations to bradykinin by angiotensin-I converting enzyme inhibitors in canine coronary arteries involve both endothelium-derived relaxing and hyperpolarizing factors//Circ. Res. 1992;71:137—144.
19. O'Kane K.P.J, Webb D.J., Collier J.G., et. al. Local L-N-monomethyl-arginine attenuates the vasodilator action of bradykinin in the human forearm//Br. J. Clin. Pharmacol. 1994;38:311—315.
20. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor//Nature. 1987;327:524-526.
21. Rossaint R., Falke K.J., Lopez F. et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome (see comments) // N.Engl. J. Med.-1993.-Vol.328, №6.-P.431-432.
22. Takaya J., Teraguchi M., Nogi S., et. al. Relation between plasma nitrate and mean pulmonary arterial pressure in ventricular septal defect//Arch. Dis. Child. 1998;79:498—501.

**Abstract**

*Radionuclide assessment of pulmonary hemodynamics was performed in 45 children with congenital heart valve pathology and increased pulmonary blood flow. Radionuclide angiopulmonography was performed at rest and during acute pharmacological tests, before and after valve surgery. Basal and enalapril-stimulated plasma concentrations of stable NO metabolites (nitrite and nitrate anions) were measured. Radionuclide bolus speed dynamics after vasodilator (nifedipine, enalapril) administration demonstrated pulmonary circulation reserve. Plasma levels of NO metabolites were used in erectile dysfunction verification.*

**Keywords:** Radionuclide methods, pulmonary circulation, congenital heart valve disease, stable NO metabolites.

*Поступила 7/08-2005*