Х.М.Марков

Особенности кровообращения в легких у плода и новорожденного

ФГБУ "Научный центр здоровья детей" РАМН: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2

Kh.M.Markov

Pulmonary blood flow in fetus and newborns

Key words: pulmonary haemodynamics, pulmonary hypertension, nitric oxide, prostacyclin, endothelin, prenatal period, newborns.**Ключевые слова:** внутрисердечная гемодинамика, легочная гипертензия, оксид азота, простациклин, эндотелин, пренатальный период, новорожденные.

Кровообращение в легких и его регуляция

Легочное кровообращение — часть сердечно-сосудистой системы, которая выносит лишнюю кровь из сердца в легкие и возвращает ее обратно в сердце, обогащенную кислородом. Впервые легочная циркуляция была открыта в 1242 г., и работа о ней опубликована в *Commentary anatomy in Avicenna's cannon*. С тех пор Авиценна считается отцом физиологии кровообращения. Эта работа затем была опубликована в *Christianismi restitucio* (1553 г.). Тогда же она была отвергнута религией и оставалась неизвестной вплоть до первых вскрытий трупов Виллиамом Харвеем в 1616 г.

Лишенная кислорода кровь покидает системную циркуляцию и поступает в правую половину сердца, точнее в правое предсердие, через верхнюю и нижнюю полые вены. После этого кровь накачивается через 3-створчатый клапан (атриовентрикулярный клапан) в левый желудочек, а затем из него, через полулунный клапан, — в две легочные артерии (по одной для каждого легкого). Легочные артерии несут лишнюю кровь в легкие, а вены — оксигенированную кровь к эритроцитам, которые выделяют диоксид углерода (CO_2) и забирают кислород при дыхании. После этого обогащенная кислородом кровь покидает легкие через легочные вены, которые передают ее левой половине сердца, завершая легочный цикл (малый круг кровообращения). Поступившая в левое предсердие кровь накачивается им через 2-створчатый клапан (известный как митральный или левый атриовентрикулярный клапан) в левый желудочек, который выбрасывает ее в системную циркуляцию, после чего она снова возвращается в легочную циркуляцию, замыкая большой круг кровообращения.

Легочные сосуды обладают малой сопротивляемостью кровотоку, что делает их способными при низком уровне легочного артериального давления (20 / 12 мм рт. ст.) приспосабливаться к поступающей в них в большом количестве крови из правого отдела сердца [1]. Легочное сосудистое сопротивление кровотоку описывается следующим уравнением:

$$PVR = (P_{pa} - P_{la}) / Q,$$

где PVR — легочное сосудистое сопротивление, P_{pa} — легочно-артериальное давление, P_{la} — давление в левом предсердии, Q — сердечный выброс.

В базальных условиях физиологического покоя нормальная артериовенозная разница в легких составляет примерно 10 мм рт. ст., что резко отличает ее от артериовенозного градиента (90–100 мм рт. ст.) в системной циркуляции. Несмотря на низкое базальное сопротивление легочных сосудов, физические упражнения вызывают дальнейшее понижение их сопротивления, хотя и значительно менее выраженное (10–30 %), чем в системных сосудах (60–80 %) [1]. Вызываемое физической нагрузкой понижение легочного сосудистого сопротивления состоит как из пассивной вазодилатации в ответ на растяжение легочных сосудов под влиянием возросшего легочного артериального давления при нагрузке, так и активного снижения тонуса этих сосудов [1]. Регуляцию легочной циркуляции осуществляет ряд сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов. Среди них — большое количество эластической ткани и относительно небольшое — мышечной в структуре легочных артерий и артериол, что обуславливает их большую растяжимость. Вовлечение альвеолярных капилляров при увеличении легочного кровотока ограничивает возможное повышение давления. В легочной циркуляции α -адренергическая стимуляция вызывает сужение сосудов, а β -адренергическая, как и парасимпатическая, — расширение. Вздutie легких при вдохе обладает двойным эффектом на сосуды: под влиянием тяги большие сосуды расширяются, но одновременно происходит сжатие малых. Было показано, что сосуды закрытых альвеол не создают механического препятствия току крови, так же как и расширение легких в пределах физиологических границ. Перфузия крови распространяется вниз по вертикальному градиенту в легких, отражая баланс между альвеолярным и растягивающим сосуда давлением. Следовательно, коэффициент "дыхание / перфузия" (V / Q) отличается в разных областях легких, колеблясь у здоровых субъектов между 0,5 ат (в базальных) и 2 ат (в верхних). Положение тела также оказывает влияние на циркуляцию крови в легких: ортостаз (положение стоя) сопровождается более низким кровотоком

и уровнем артериального давления, чем положение лежа.

Особо следует отметить влияние на легочную циркуляцию гипоксии и гиперкапнии. Первая вызывает вазоконстрикцию, что является характерной особенностью сосудистой регуляции в легких и обозначается как гипоксическая легочная вазоконстрикция (HPV) [2]. (Сосуды системной циркуляции реагируют на гипоксию вазодилатацией или отсутствием изменений их тонуса). На HPV оказывают влияние как парциальное давление кислорода в альвеолах, так и венозное парциальное давление кислорода. Вызываемое гипоксией сужение легочных сосудов уменьшает кровоток в плохо вентилируемых участках легких, увеличивая его в хорошо вентилируемых. Это способствует оптимальному сопряжению дыхания (доставке кислорода) с перфузией и последующей оксигенацией крови, что является основной функцией легких. Показано, что перфузия крови в них распределяется в соответствии с вентилирующей альвеол. Поэтому содержание крови является главным детерминантом, определяющим величину локального кровотока в легких. Гипоксическая вазоконстрикция в них является, таким образом, локальным регуляторным механизмом. Гиперкапния также вызывает сужение легочных сосудов, хотя и менее выраженное, чем гипоксия [3]. Кроме того, показано, что прессорные реакции на гипоксию в легких увеличиваются гиперкапнией. В отличие от вызываемой альвеолярной гиперкапнией легочной вазоконстрикции, внутрисосудистая гиперкапния расширяет легочные сосуды. Это указывает на то, что альвеолярный CO_2 -стимул может отличаться от внутрисосудистого в регуляции легочной циркуляции [4]. Таким образом, оба компонента асфиксии (гипоксия и гиперкапния) принимают участие в сужении легочных сосудов и тем самым в сопряжении дыхания с перфузией, улучшая газообмен и артериальную оксигенацию.

Большое влияние на кровообращение в легких оказывают ряд эндогенных сосудорасширяющих и сосудосуживающих соединений, в первую очередь оксид азота (NO). Было установлено, в частности, что альвеолярный CO_2 тормозит активность эпителиальной NO-синтазы [4, 5], и что подавленная гиперкапнией продукция NO увеличивает гипоксическую легочную вазоконстрикцию, улучшая сопряжение дыхания с перфузией крови [3, 4]. В связи с этим необходимо отметить, что сосудистый эндотелий не является гомогенным образованием и отличается большой структурной и функциональной неоднородностью в легочной и системной циркуляции [6]. Было показано, что NO и простациклин (PGI_2) расширяют сосуды системной циркуляции при физической нагрузке, только NO делает это с легочными сосудами [7]. NO и PGI_2 участвуют, а эндотелин (ЭТ-1) не участвует в регуляции базального тонуса легочных сосудов [8]. Сосудосуживающий эффект ЭТ-1 уменьшается в системной циркуляции при физической нагрузке, но в тех же условиях сужение им легочных сосудов происходит только при фи-

зической нагрузке. Вазодилаторный эффект аденозина имеет место только в системной циркуляции, в то время как его участие в регуляции легочного кровообращения необязательно. Имея в виду эти и некоторые другие различия в эффектах NO, простациклина и эндотелина на тонус сосудов и кровотоков в легких, интерес представляет их взаимодействие в процессе регуляции легочного кровообращения. При этом следует учитывать характерные различия и особенности легочной и системной циркуляции, о которых говорилось выше.

Вызываемое эндотелином сужение сосудов опосредуется ЭТа-рецепторами в больших легочных артериях, в то время как в небольших легочных сосудах — ЭТВ-рецепторами. В соответствии с этим плотность ЭТа-рецепторов понижается по мере уменьшения размера сосудов, в то время как плотность ЭТВ-рецепторов в эндотелии гладких мышц увеличивается. Блокировка как ЭТа-, так и ЭТВ-рецепторов, не оказывает влияния на базальное легочное сосудистое сопротивление (тонус сосудов), в отличие от NO и простациклина. Однако при физической нагрузке ЭТ-1 вызывает сужение легочных сосудов, в отличие от сосудов системной циркуляции, сужение которых подавляется физической нагрузкой [8].

Взаимодействие между NO и ЭТ-1 происходит как в легочной, так и в системной циркуляции. Это взаимодействие четко проявляет себя в более выраженном влиянии на системное и легочное сосудистое сопротивление при одновременной блокировке ЭТа- и ЭТВ-рецепторов на фоне торможения NOS, по сравнению с эффектами той же комбинированной блокировки ЭТ-рецепторов в контрольных условиях. Возможные механизмы этого взаимодействия включают в себя модификацию продукции эндотелина или родства (*affinity*) ЭТ-рецепторов под влиянием NO. Действительно, в исследованиях *L.K. Kelly et al.* [9] NO понижал секрецию ЭТ-1 эндотелиальными клетками легочных сосудов *in vitro* путем активации растворимой гуанилатциклазы. Кроме того, было установлено, что NO может изменять связывание ЭТ-1 с его рецепторами. Однако, если это так, то степень расширения сосудов, достигаемая блокировкой только ЭТ-рецепторов, должна быть такой же, как степень вазодилатации, вызываемой комбинированной блокировкой ЭТ-рецепторов и торможения NOS. В базальных условиях легочное сосудистое сопротивление оказалось значительно больше после одновременного введения NLA (ингибитора NOS) и тезосентана (блокирующего ЭТ-рецепторы), чем одного тезосентана, что указывает на преимущественное прямое действие NO. Вместе с тем в условиях физической нагрузки легочное сосудистое сопротивление не на много выше после комбинированного введения NLA и тезосентана, чем при введении одного тезосентана. Эти данные свидетельствуют о том, что, хотя значительная часть вазодилаторного эффекта NO на легочные сосуды при физической нагрузке является результатом торможения эндотелина, NO может оказывать и прямое сосудосуживающее действие в легких. Эффект NLA

на системные сосуды в контрольных условиях примерно в 2 раза более выражен, чем эффект NLA на фоне тезосентана, указывая на то, что прямой вазодилаторный эффект NO примерно одинаков с вазодилаторным эффектом, опосредуемым NO торможением эндотелина.

Так же как NO, простаглицин ограничивает вазоконстрикторный эффект ЭТ-1, особенно на фоне предварительного торможения NOS. Миметик простаглицина сикапрост подавляет продукцию эндотелина. Наиболее сильно этот эффект простаглицина проявляется при воспалительных процессах, когда цитокины активируют циклооксигеназу-2 (COX-2), существенно увеличивая этим синтез простаглицина [10]. Механизмы взаимодействия простаглицина и эндотелина включают в себя транскрипцию, трансляцию, секрецию и / или эффекты этих соединений. Однако в физиологических условиях, когда уровень простаглицина в легких относительно невысок, торможение им эндотелина менее выражено. В связи с этим, очевидно, простаглицин незначительно участвует в регуляции базального сосудистого сопротивления и кровотока в легких, а поэтому и существенно не блокирует вызываемого ЭТ-1 повышения легочного сосудистого сопротивления.

Взаимодействие между NO и простаглицлином также во многом зависит от конкретных условий, в которых происходит легочная циркуляция. Было показано, что NO в эндотелии легочных сосудов тормозит экспрессию и активность циклооксигеназ 1 и 2 (COX-1 и COX-2). Это касается как базальных условий, так и индукции COX-2 воспалительными и другими агентами. Однако данная закономерность имеет место только при высоких концентрациях NO. Низкие его концентрации в эндотелиальных клетках не влияют на COX-1 и COX-2. Поскольку как NO, так и простаглицин оказывают сосудорасширяющие эффекты в легких, торможение COX-1 и COX-2 повышенными концентрациями NO можно рассматривать, как взаимную саморегуляцию этих биорегуляторных систем.

Выше сказанное относится к легочному кровообращению у взрослых людей и животных. В перинатальном периоде развития складываются другие отношения между NO и простаглицлином, о чем будет сказано ниже.

Онтогенез регуляторных механизмов легочной циркуляции в пренатальном и постнатальном периодах развития организма

Легочная циркуляция у плода существенно отличается от новорожденных детей и взрослых людей, у которых кровь оксигенируется в легких и весь сердечный выброс проходит через легкие при низком сосудистом сопротивлении и артериальном давлении. У плода обогащения крови кислородом в легких не происходит, и они получают только незначительную часть сердечного выброса при высоком сосудистом сопротивлении и артериальном давлении. Нормальное кровообращение плода напоминает ле-

гочную и системную циркуляцию у взрослых людей при легочной гипертензии.

На ранней стадии развития плода кровотоки в легких ограничен из-за небольшого количества сосудов. Начиная с середины и до конца беременности, количество сосудов увеличивается на порядок. Однако их сопротивление кровотоку остается высоким, особенно в последнем триместре беременности. В результате этого большая часть крови, поступающей из правого сердца в легочные сосуды, шунтируется через артериальный проток (*ductus arteriosus*) и овальное отверстие в системную циркуляцию, где сопротивление сосудов низкое. Высокое сопротивление кровотоку легочных сосудов у плода обусловлено как механической компрессией заполненных жидкостью ателектатических легких, так и повышением активного тонуса сосудов. Последнее во многом зависит от возникновения гипоксии в 3-м триместре беременности [11]. В эксперименте на животных показано, что искусственное увеличение напряжения кислорода у плода на 40–50 % вызывает уменьшение тонуса сосудов и почти 10-кратное увеличение кровотока в них [12]. В нормальных условиях кровотоки в этот же период беременности составляют не более 10 % сердечного выброса [12]. При этом легкие получают адекватное питание для их роста, наряду с оптимальным током крови в других тканях плода и плаценте.

Сосуды легких плода обладают способностью к ауторегуляции на основе миогенной реакции. Последняя является причиной того, что компрессия артериального протока, эндотелий-зависимые вазодилаторы и увеличенное напряжение кислорода вызывают только кратковременное повышение кровотока в легких [13].

Высокому сопротивлению легочных сосудов плода способствует и преобладание эндогенных вазоконстрикторов над вазодилаторами. Значительную часть этих соединений составляют метаболиты арахидоновой кислоты, которая подвергается метаболизму под влиянием циклооксигеназы (COX), липоксигеназы или цитохром- P_{450} -зависимой эпиксигеназы. Участвуют ли метаболиты последней в регуляции тонуса легочных сосудов плода — пока не установлено. Циклооксигеназа активна и синтезирует как сосудорасширяющие простагоиды, так и сосудосуживающий тромбоксан A_2 [14]. Тот факт, что торможение тромбоксан A_2 вызывает расширение сосудов плода, ясно указывает на его участие в их базальном сопротивлении кровотоку. Повышенному тону легочных сосудов плода могут способствовать и липоксигеназные метаболиты арахидоновой кислоты, в частности лейкотриен D_4 [14], хотя не все авторы согласны с этим. Мощным сосудосуживающим фактором, играющим ключевую роль в поддержании высокого тонуса легочных сосудов плода, является продуцируемый их эндотелием ЭТ-1, который вызывает сужение сосудов путем активации его рецепторов субтипа А (ЭТа). Блокировка ЭТа увеличивает кровоток в легочных сосудах плода [15]. Кроме того, экспрессия ЭТ-1 mRNA,

ЭТ-1 белка и ЭТ α mRNA становится наиболее высокой у плода в конце беременности, после чего понижается, особенно во время родов, когда вазодилатация является важнейшим требованием к циркуляции в легочных сосудах [15].

Сосудосуживающие эффекты гипоксии, миогенного тонуса и прессорных модуляторов легких плода уравниваются (удерживаются в той или иной степени) эндогенными вазодилататорами. Из них NO и ПГ $_2$ играют очень важную роль в установлении адекватного легочного кровотока в период развития плода, а также в момент стремительного падения сосудистого сопротивления в легких сразу же после рождения. В легких плода были идентифицированы все 3 изоформы NO-синтазы (eNOS, nNOS, iNOS) [16]. Здесь будет рассмотрена главным образом эндотелиальная NOS (eNOS).

NO диффундирует из эндотелиальных клеток в гладкие мышцы легочных сосудов, вызывая их расслабление и вазодилатацию несколькими механизмами: классической NO-индуцируемой активацией гуанилатциклазы и увеличением циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Последний, со своей стороны, стимулирует продукцию цГМФ-зависимой протеинкиназы, которая вызывает вазодилатацию через прямое воздействие на процесс фосфорилирования миозина. Кроме того, NO может прямо или косвенно активировать калиевые каналы сосудистых гладких мышц, что ведет к гиперполяризации их мембран и понижению уровня кальция в цитозоле клеток [17].

Экспрессия eNOS-гена и вызываемое NO образование цГМФ увеличиваются по мере приближения родов, коррелируя с динамикой ускорения ангиогенеза в легких и формирования сосудов на периферии [18]. У животных, лишенных eNOS-гена, ангиогенез нарушается [14]. Аналогично eNOS, экспрессия гуанилатциклазы резко возрастает при родах и особенно — в перинатальном периоде развития, активно участвуя в остром падении легочного сосудистого сопротивления. Введение в матку ингибиторов NOS увеличивает легочное сосудистое сопротивление плода и блокирует эффекты эндотелий-зависимых вазодилататоров [19]. NO-доноры, аутентичный NO и аналоги цГМФ вызывают расширение легочных сосудов плода. Такая же реакция этих сосудов на физические и фармакологические стимулы опосредуются NO плода. Например, синтез эндотелиального NO повышен при увеличенном напряжении кислорода в легочных артериях плода, а увеличение кровотока в них, вызываемое гипероксией матери, блокируется ингибиторами NOS [20]. Расширение этих сосудов повышенным напряжением сдвига (*shear stress*) осуществляется увеличенным при этом синтезом NO [21]. Рецепторы ЭТ-1 типа ЭТ α , которые опосредуют вазодилатацию через NO-механизмы, также существенно увеличены к концу беременности и обуславливают парадоксальную вазодилатацию, вызываемую ЭТ-1 в этот период [15]. Другие эндотелий-зависимые вазодилататоры, действие которых связано с повышенной активностью NOS

и уровнем NO, также вызывают расширение легочных сосудов плода.

В легких плода, кроме изоформ NOS, содержатся, как уже было сказано, конститутивная и индуцируемая циклооксигеназы (COX-1 и COX-2 соответственно) [22]. Несколько циклооксигеназных метаболитов арахидоновой кислоты (простаглицлин, простагландины E $_1$, E $_2$, D $_2$) вызывают расширение сильно суженных легочных сосудов плода. Наиболее мощным из отмеченных простаглицлинов является простаглицлин [14]. Он действует на сосудистую гладкую мышцу путем активации ацилглицеринфосфолипазы. Увеличение ее содержания цАМФ вызывает релаксацию гладких мышц через фосфорилирование миозина или активацию калиевых каналов, ведущую к гиперполяризации гладких мышц. Продукция простаглицлина значительно увеличивается в последнем триместре беременности [23], когда несколько эндотелий-зависимых вазодилататоров, в т. ч. ацетилхолин и брадикинин, увеличивают его синтез в легких плода.

В связи с обсуждаемой проблемой необходимо сказать, что на эндотелиальных клетках и клетках гладких мышц легочных сосудов плода идентифицированы различные типы калиевых каналов, которые также участвуют в регуляции легочной циркуляции плода и новорожденных [24]. Напряжение сдвига может активировать эндотелиальные калиевые каналы, стимулируя синтез NO, который затем расширяет сосуды. Активация калиевых каналов сосудистых гладких мышц вызывает их гиперполяризацию и понижение уровня кальция в цитозоле, что ведет к вазодилатации. Эти каналы могут быть активированы NO, простаглицлином, другими эндотелиальными факторами, а также опосредовать NO-зависимую вазодилатацию [17].

При рождении сопротивление легочных сосудов быстро и резко (в 10 раз) понижается, а кровоток в легких увеличивается в 8–10 раз для того, чтобы дать возможность сосудам принять все 100 % сердечного выброса, а легким — выполнять свои нормальные функции и внеклеточный обмен газов. Системное сосудистое сопротивление увеличивается при родах, частично из-за удаления низкого сопротивления сосудов плаценты. По мере того, как легочное сосудистое сопротивление становится меньше, чем системное, ток крови через артериальный проток (*ductus arteriosus*) прекращается.

Несколько других взаимосвязанных механизмов, включая расширение легких, повышенное напряжение кислорода и повышенное системное сосудистое сопротивление, также принимают участие в понижении легочного сосудистого сопротивления сразу после родов. Действуя одновременно, эти факторы наряду с повышением синтеза эндогенных сосудорасширяющих соединений (NO, простаглицлина и др.) ведут к выраженному повышению отношения вазодилаторных к сосудорасширяющим модуляторам. Установлено, что среди вазодилаторов NO является главным медиатором понижения сосудистого сопротивления при родах. Большую роль играет так-

же простаглицлин, продукция которого резко возрастает к концу беременности, а еще больше при родах и в ранней постнатальной жизни [17]. Уровень вазоконстрикторов (тромбоксана, лейкотриена D₄, PGF_{2α}, ЭТ-1) в это же время существенно ниже уровня отмеченных и других вазодилататоров. В течение первых 5 мин после родов легочное сосудистое сопротивление становится на половину меньше системного. В течение следующих нескольких часов после родов артериальный проток полностью закрывается. Показано далее, что начало ритмического дыхания новорожденного вызывает расширение сосудов даже в отсутствие повышения напряжения кислорода [14]. Частично это обусловлено механическим растяжением легких, которое увеличивает просвет сосудов — ключевую физическую детерминанту сосудистого сопротивления. Кроме того, механическая деформация легких может непосредственно стимулировать синтез вазодилататорных соединений. У новорожденных животных дыхание увеличивает синтез простаглицлина, а торможение COX предотвращает нормальное снижение сосудистого сопротивления в легких, вызываемое их ритмическим растяжением. Торможение NOS блокирует вызываемую дыханием вазодилатацию в легких плода. Увеличение напряжения кислорода при родах также может, со своей стороны, уменьшать сосудистое сопротивление в легких, даже при отсутствии дыхания [14]. Частично это обусловлено потерей вызываемой гипоксией легочной вазоконстрикции. Кроме ее отсутствия, увеличенное напряжение кислорода повышает синтез NO при родах [20]. Ведущая роль NO в изменении циркуляции в этих условиях подтверждается данными о том, что торможение NOS блокирует вызываемое кислородом понижение легочного сосудистого сопротивления.

Хотя оксигенация и дыхательные движения оказывают специфический прямой эффект на синтез NO и простаглицлина, эти стимулы, вместе с вовлечением новых легочных сосудов повышенным давлением в левом предсердии, могут увеличивать вызываемое током крови напряжение сдвига. В постнатальной легочной циркуляции увеличение напряжения сдвига в ответ на увеличение кровотока является мощным стимулом для синтеза эндотелием вазодилататорных модуляторов. Это, в свою очередь, приводит к формированию положительной обратной связи, которая увеличивает кровоток в легких до тех пор, пока повышенное напряжение сдвига не будет ликвидировано возросшим диаметром сосудов.

Легочная гипертензия новорожденных

Вслед за первоначальным резким понижением сосудистого сопротивления легких при родах происходит, как уже было отмечено, дальнейшее постепенное (дни и недели) его уменьшение. Оно обусловлено снижением уровня вазодилататоров ростом легких, продолжающимся ангиогенезом, растяжением и расширением сосудов, увеличением их количества в альвеолах, прогрессирующим

уменьшением мускуляризации артерии. Этот процесс длится до тех пор, пока величина легочного сосудистого сопротивления новорожденного не достигнет уровня взрослых.

Возникновение в силу тех или иных причин глубокой гипоксии может привести к развитию тяжелой формы легочной гипертензии или к смерти, если сужение гипоксией легочных сосудов не будет устранено. Интересно, что, несмотря на увеличенную гипоксией мускуляризацию легочных сосудов у младенцев, гипоксическая легочная вазоконстрикция у них менее выражена, по сравнению с более старшими новорожденными.

Несколько факторов могут противодействовать сокращению легочных сосудов при гипоксии новорожденных. Имеются данные о том, что гипоксия не так остро ощущается легочными сосудами младших новорожденных [25], возможно, из-за относительной недостаточности Kv21 каналов. Кроме того, относительная незрелость гладких мышц легочных сосудов новорожденного может ограничивать их сократимость. Наконец, множество данных указывают на то, что модуляторы вазомоторного тонуса более резко понижают сократимость сосудов у младенцев, по сравнению с более старшими новорожденными.

Гипоксия увеличивает синтез простаглицлина в артериях 1–2-недельных новорожденных, но не делает этого у более старших новорожденных [20]. Кроме того, концентрация простаглицлина выше в перфузате легких гипоксических 1-дневных, чем 1-месячных ягнят [24]. В дополнение к этому простаглицлины E₁, E₂ и D₂ вызывают вазодилатацию в гипоксических легких новорожденных, но они же сокращают сосуды у более старших животных. Наконец, COX-ингибиторы повышают гипоксическую легочную вазоконстрикцию больше в легких ягнят моложе 4 дней от рождения. Моделирует ли NO тонус легочных сосудов больше у младенцев, чем у более старших новорожденных, неясно. Имеются данные как за, так и против, такого действия NO. Однако более убедительными представляются первые. В любом случае динамика изменений синтеза NO в эндотелиальных клетках такая же, как простаглицлина.

Понижение уровня вазодилататоров и / или нарушение баланса между ними и вазоконстрикторами может привести к развитию различных форм легочной гипертензии новорожденных (вне зависимости от наличия или отсутствия гипоксии). Синдром стойкой легочной гипертензии новорожденных характеризуется резко возросшей мускуляризацией легочных сосудов и резким повышением артериального давления при отсутствии других болезней легких или сердца. Показано, что хроническое внутриматочное торможение COX может вызывать структурные и функциональные изменения, свойственные легочной гипертензии новорожденных. Позже, в опытах на новорожденных ягнятах, наблюдали только свойственные легочной гипертензии новорожденных физиологические изменения в ответ на внутриматочную инфузию ингибитора NO в течение

10 дней [26]. Кроме того, хроническое торможение ЭТв-рецепторов, которое приводит к непреодолимой ЭТа-опосредованной вазоконстрикции, вызывает легочную гипертензию [15]. Наоборот, как острая, так и хроническая легочная гипертензия, вызываемая компрессией артериального протока нарушает эндотелий-зависимую вазодилатацию [13, 27] и тормозит экспрессию калиевых каналов. Торможение К-Са-рецепторов при хронической гипотонии также ведет к развитию легочной гипертензии, сопровождаемой подавлением экспрессии NOS и нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации [11]. Необходимо отметить, что развитие легочной гипертензии новорожденных зависит не только от недостаточности вазодилататоров, но и от избытка вазоконстрикторов: содержание тромбоксана А₂, лейкотриена Д₄ и ЭТ-1 повышено у новорожденных с легочной гипертензией. Несколько паренхиматозных болезней легких также могут быть причиной возникновения стойкой легочной гипертензии, в т. ч. аспираторный синдром мекония, резкий респираторный дистресс-синдром и некоторые другие, при которых понижен уровень NO и / или происходит шунтирование крови "справа налево", минуя легкие. Однако легочная гипертензия новорожденных может развиваться и в отсутствие паренхиматозных болезней легких как следствие ненормального строения сосудистой системы в легких, повышенной мускуляризации и гипертрофии легочных сосудов, ведущих к увеличению их сопротивления кровотоку, а также как результат преждевременного закрытия артериального протока [19]. Обстоятельные эпидемиологические исследования последних лет установили частоту возникновения легочной гипертензии у новорожденных, равную 1,9 на 1 000 родов. Средняя продолжительность беременности, при которой диагностировалась эта болезнь, была 39 ± 2 нед., а средний вес новорожденного — $3,3 \pm 0,6$ кг.

Литература

1. Reeves J.T., Taylor A.E. Pulmonary hemodynamics and fluid exchange in the lung during exercise. In: Handbook of physiology exercise: Regulation and integration of multiple systems. Rowell L.B., Shepherd J.T. (Eds.). 1996. 585–613.
2. Coggins M.P., Bloch K. Nitric oxide in the pulmonary vasculature. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007; 27: 1877–1885.
3. Balanos G.M., Talbot N.A., Keith L. et al. Humaitpulmonary vascular response to 4h of hypercapnia and hypocapnia. J. Appl. Physiol. 2003; 94: 1543–1551.
4. Yamamoto Y., Nakano H., Ide H. et al. Role of airway NO in the regulation of pulmonary circulation by carbon dioxide. J. Appl. Physiol. 2001; 91 (3): 1121–1130.
5. Girgis R.E., Champion H.C., Diette G. et al. Decreased exhaled NO in pulmonary arterial hypertension. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172: 352–357.
6. Budhiraja R., Tuder R.M., Hassoun P.M. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. Circulation 2004; 109: 159–165.
7. Mercus D., Houweling B., Zar-banoui A., Dunker D.J. Interaction between prostanoids and NO in regulation of systemic, pulmonary and coronary vascular tone in exercising swine. Am. J. Physiol. 2004; 286: H1114–H1123.
8. Merkus D., Houweling B., Zarbanoui A., Dunker D.J. Contribution of endothelin and its receptors to the regulation of vascular tone during exercise is different in the systemic, coronary and pulmonary circulation. Cardiovasc. Res. 2003; 59: 745–754.
9. Kelly L.K., Wedgwood S., Steinhorn R.H., Black S.M. NO decreases endothelin-1 secretion through the activation of soluble guanylate cy-clase. Am. J. Physiol. 2004; 286: L984–L991.
10. Wort S.J., Woods M., Warner T.D. et al. Cyclooxygenase-2 acts as an endogenous brake on endothelin-1 release by human pulmonary artery smooth muscle cells: implication for pulmonary hypertension. Mol. Pharmacol. 2002; 62: 1147–1153.
11. Fike C., Kaplowitz M. Chronic hypoxia decreases NO production by endothelial NO synthase in developmental lung. Am. J. Physiol. 1998; 274: L517–L526.
12. Morin P.C., Egan E.A., Ferguson W., Lundgren C.E. Development of pulmonary vascular response to oxygen. Am. J. Physiol. 1988; 254: H542–H546.
13. Storme L., Rairigh R.L., Parker T.A. et al. Acute intrauterine pulmonary hypertension impairs endothelium-dependent vasodilator in the ovine fetus. Pediatr. Res. 1999; 45: 575–581.
14. Cassin S. Role of prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes in the control of pulmonary circulation in the fetus and newborn. Semin. Perinatol. 1987; 11: 53–63.
15. Ivy D., Leclerc T., Parker T. et al. Developmental changes in endothelin expression and activity in the ovine fetal lung. Am. J. Physiol. 2000; 278: L785–L793.
16. Kawai N., Bloch D.B., Filippov G. et al. eNOS gene expression is regulated during lung development. Am. J. Physiol. 1995; 268: L589–L595.
17. Saqueton C.B., Miller R.B., Porter V.A. et al. NO causes perinatal pulmonary vasodilation through K⁺-channel activation and intracellular Ca²⁺ release. Am. J. Physiol. 1999; 276: L925–L932.
18. Theis J.G., Coccani F. ATP-gated potassium channel activity of pulmonary resistance vessels in the lamb. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1997; 75: 1241–1248.
19. Gau Y., Zhou H., Raj J.U. Heterogeneity in the role of NO in pulmonary arteries and veins of full term fetal lambs. Am. J. Physiol. 1995; 268: H1586–H1598.
20. Shaul P.W., Farrar M.A., Magness R.R. Pulmonary endothelial nitric oxide production is developmentally regulated in the fetus and newborn. Am. J. Physiol. 1993; 265: H1056–H1063.
21. Rairigh R.L., Storme L., Parker T.A. et al. iNOS inhibition attenuates shear stress-induced pulmonary vasodilation in the ovine fetus. Am. J. Physiol. 1999; 276: L513–L521.
22. Brannon T.S., MacRitchie A.N., Jamarillo M.A. et al. Ontogeny of COX-1 and COX-2 gene expression in the lung. Am. J. Physiol. 1998; 274: L66–L71.
23. Chaul P.W., Farrar M.A., Magness R.R. Oxygen modulation of pulmonary arterial synthesis is developmentally regulated. Am. J. Physiol. 1993; 265: H621–H628.
24. Ornfield D., Saqueton C., Porter V. et al. Voltage-K⁺ channel activity in pulmonary vasculature is developmentally regulated. Am. J. Physiol. 2000; 278: L1297–L1304.
25. Clement de Ciety S., Deceli M., Tod M. et al. Developmental changes in synthesis of and responsiveness to PGI₂ and PGE₂ in hypoxia lamb lungs. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1998; 76: 764–771.
26. Fineman J.R., Wong J., Morin F.C. et al. Chronic NO-inhibition in utero produces persistent pulmonary hypertension in newborn lambs. J. Clin. Invest. 1994; 93: 2675–2683.
27. Storme L., Rairigh P.L., Parker T.A. et al. In vivo evidence for a myogenic response in the fetal pulmonary circulation. Pediatr. Res. 1999; 45: 425–431.

Информация об авторе

Марков Христо Матеевич – д. м. н., проф., ФГБУ "Научный центр здоровья детей" РАМН; тел.: (499) 241-53-89

Поступила 27.12.11
© Марков Х.М., 2012
УДК 612.64:612.13