Файзуллаева Нигора Яхяевна – д.м.н., профессор
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз (Ташкент, Узбекистан)
Ашурова Дилфуза Ташпулатовна – д.м.н., профессор
Тураева Юлдуз Шухратовна – базовый докторант
Тураев Бобур Ботирович – детский кардиохирург
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

ЗНАЧЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Аннотация. *Лёгочная гипертензия у детей с врождёнными пороками сердца является тяжёлым осложнением, существенно ухудшающим результаты хирургического лечения. Одним из ключевых патогенетических механизмов её формирования рассматривается окислительный стресс. В исследовании проанализированы показатели антиоксидантной защиты у детей с врождёнными пороками сердца в зависимости от наличия лёгочной гипертензии и их связь с параметрами лёгочной гемодинамики. Установлено достоверное снижение активности супероксиддисмутазы и общего антиоксидантного статуса у пациентов с лёгочной гипертензией, а также их обратная корреляция с уровнем давления в лёгочной артерии. Частичное восстановление антиоксидантных показателей после операции не сопровождалось их полной нормализацией. Полученные данные подтверждают значимую роль окислительного стресса в патогенезе лёгочной гипертензии у детей и указывают на целесообразность использования маркеров антиоксидантной защиты для оценки степени поражения лёгочного сосудистого русла и стратификации риска.*

Ключевые слова: *врождённые пороки сердца; лёгочная гипертензия; окислительный стресс; супероксиддисмутаза; антиоксидантный статус; дети.*

Fayzullayeva Nigora Yahyeyevna – t.f.d., professor
O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Inson immunologiyasi va genomikasi instituti (Toshkent, O‘zbekiston)
Ashurova Dilfuza Tashpulatovna – t.f.d., professor
Turayeva Yulduz Shuhrat qizi –tayanch doktorant
Turayev Bobur Botir o‘g‘li – bolalar kardiokhirurgi
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

TUG‘MA YURAK NUQSONLARI BO‘LGAN BOLALARDA O‘PKA GIPERTENZIYASINING PATOGENEZIDA OKSIDATIV STRESSNING AHAMIYATI

Annotatsiya. *O‘pka gipertenziyasi tug‘ma yurak nuqsonlari bo‘lgan bolalarda jarrohlik davolash natijalarini og‘irlashtiruvchi muhim asoratlardan biridir. Uning patogenezida asosiy mexanizmlardan biri sifatida oksidativ stress qaraladi. Tadqiqotda tug‘ma yurak nuqsonlari bo‘lgan bolalarda o‘pka gipertenziyasi mavjudligi yoki yo‘qligiga qarab antioksidant himoya ko‘rsatkichlari va ularning o‘pka gemodinamikasi bilan bog‘liqligi baholandi. O‘pka gipertenziyasi bo‘lgan bolalarda superoksid-dismutaza faolligi va umumiy antioksidant holatning ishonchli pasayishi, shuningdek ularning o‘pka arteriyasidagi bosim bilan teskari bog‘liqligi aniqlandi. Operatsiyadan keyin antioksidant ko‘rsatkichlar to‘liq normallashmadi. Natijalar oksidativ stressning ushbu bemorlar guruhida o‘pka tomirlarining zararlanishida muhim rol o‘ynashini tasdiqlaydi.*

Kalit so‘zlar: *tug‘ma yurak nuqsonlari; o‘pka gipertenziyasi; oksidativ stress; superoksid-dismutaza; antioksidant holat; bolalar.*

Fayzullaeva Nigora Yakhyaevna – D.M.Sc., professor
Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)
Ashurova Dilfuza Tashpulatovna – D.M.Sc., professor
Turaeva Yulduz Shuhratovna – Ph.D. student
Turaev Bobur Botirovich – pediatric cardiac surgeon
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE

Abstract. *Pulmonary hypertension is a severe complication of congenital heart disease in children and significantly worsens surgical outcomes. Oxidative stress is considered one of the key mechanisms underlying pulmonary vascular injury. This study assessed antioxidant defense parameters in children with congenital heart disease depending on the presence of pulmonary hypertension and analyzed their relationship with pulmonary hemodynamics. Children with pulmonary hypertension showed a significant reduction in superoxide dismutase activity and total antioxidant status, which were inversely correlated with pulmonary artery pressure. Postoperative evaluation revealed only partial recovery of antioxidant indices without complete normalization. These findings confirm the important role of oxidative stress in the pathogenesis of pulmonary hypertension in children and support the use of antioxidant markers for risk assessment and evaluation of pulmonary vascular involvement.*

Keywords: *congenital heart disease; pulmonary hypertension; oxidative stress; superoxide dismutase; antioxidant status; children.*

Введение.

Лёгочная гипертензия является одним из наиболее тяжёлых и прогностически неблагоприятных осложнений врождённых пороков сердца у детей и существенно влияет на течение заболевания, возможности хирургической коррекции и отдалённые исходы [3,4]. Персистирующее повышение давления в системе лёгочной артерии приводит к прогрессирующему ремоделированию лёгочного сосудистого русла, перегрузке правых отделов сердца и формированию хронической сердечно-лёгочной недостаточности, что значительно увеличивает периоперационный риск у данной категории пациентов [5–7].

Традиционно развитие лёгочной гипертензии при врождённых пороках сердца рассматривалось преимущественно как следствие длительной объёмной и прессорной перегрузки малого круга кровообращения, обусловленной патологическими шунтами и анатомическими особенностями порока [6,7]. Однако накопленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что одними лишь гемодинамическими факторами невозможно полностью объяснить выраженность и стойкость лёгочных сосудистых изменений, особенно у детей раннего возраста [1,5].

В последние годы всё большее внимание уделяется негемодинамическим механизмам, участвующим в патогенезе лёгочной гипертензии, среди которых особое место занимает окислительный стресс [8,9]. Дисбаланс между образованием активных форм кислорода и возможностями антиоксидантной системы приводит к повреждению эндотелия, снижению биодоступности оксида азота, активации пролиферации гладкомышечных клеток и усилению воспалительных процессов в стенке лёгочных сосудов [8,15]. В совокупности эти изменения способствуют прогрессированию лёгочной вазоконстрикции и структурной перестройке сосудистого русла.

Особую значимость роль окислительного стресса приобретает в детском возрасте, когда антиоксидантная система функционально незрелая, а процессы роста и дифференцировки лёгочной сосудистой сети продолжаются [2,16]. У детей с врождёнными пороками сердца хроническая гипоксемия, системное воспаление и нарушенный лёгочный кровоток создают условия для формирования устойчивого редокс-дисбаланса, который может способствовать не только развитию, но и поддержанию лёгочной гипертензии даже после хирургического устранения анатомического дефекта [10,13].

Среди показателей антиоксидантной защиты особый интерес представляют активность супероксиддисмутазы как ключевого фермента нейтрализации супероксидных радикалов и общий антиоксидантный статус, отражающий суммарную способность организма противостоять окислительному повреждению [10,11]. Изменения этих параметров могут рассматриваться как индикаторы лёгочного сосудистого поражения и потенциальные маркеры неблагоприятного течения лёгочной гипертензии у детей с врождёнными пороками сердца [12].

Несмотря на возрастающий интерес к роли окислительного стресса в патогенезе лёгочной гипертензии, большинство исследований посвящено взрослым пациентам или изолированным формам заболевания [5,9]. Данные, касающиеся детей с врождёнными пороками сердца, остаются ограниченными, а взаимосвязь между состоянием антиоксидантной системы и показателями лёгочной гемодинамики в педиатрической практике изучена недостаточно [11,12]. Это определяет актуальность проведения исследований, направленных на углублённое изучение значения окислительного стресса в патогенезе лёгочной гипертензии у детей с врождёнными пороками сердца.

Материалы и методы.

Исследование носило наблюдательный сравнительный характер и включало детей с врождёнными пороками сердца, проходивших обследование и лечение в условиях специализированного стационара детской кардиохирургии. В зависимости от наличия или отсутствия лёгочной гипертензии пациенты были распределены на две группы.

Критерием включения в исследование являлось наличие врождённого порока сердца, подтверждённого эхокардиографическим исследованием. В исследование не включались дети с выраженной внесердечной соматической патологией, хромосомными синдромами с тяжёлыми системными проявлениями, а также пациенты с острыми воспалительными заболеваниями на момент обследования.

Диагностика лёгочной гипертензии осуществлялась на основании данных эхокардиографии в соответствии с общепринятыми клиническими рекомендациями. Оценивали уровень давления в лёгочной артерии, косвенные признаки повышения лёгочного сосудистого сопротивления, а также параметры внутрисердечной гемодинамики и размеров камер сердца [3,4,7]. Эхокардиографическое исследование выполнялось с использованием стандартных доступов и методик.

Оценка состояния окислительного стресса проводилась по показателям антиоксидантной системы. В сыворотке периферической крови определяли активность супероксиддисмутазы и общий антиоксидантный статус с применением спектрофотометрических методов в стандартизированных лабораторных условиях [10,11]. Забор крови осуществлялся натощак в утренние часы до хирургического вмешательства; при анализе динамики показатели повторно оценивались в раннем послеоперационном периоде.

Анализ был направлен на выявление различий в показателях антиоксидантной защиты между группами детей с лёгочной гипертензией и без неё, а также на изучение их взаимосвязи с эхокардиографическими параметрами, отражающими степень поражения лёгочного сосудистого русла. Особое внимание уделялось оценке ассоциации между активностью супероксиддисмутазы, общим антиоксидантным статусом и уровнем давления в лёгочной артерии [8,12].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel и Jamovi. Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения либо медианы и интерквартильного размаха в зависимости от характера распределения. Межгрупповые различия оценивали с применением параметрических или непараметрических критериев. Для анализа взаимосвязей использовали корреляционный анализ (коэффициенты Пирсона и Спирмена). Уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование от родителей или законных представителей всех пациентов было получено информированное согласие на участие.

Результаты.

В исследование были включены дети с врождёнными пороками сердца, разделённые на две группы в зависимости от наличия или отсутствия лёгочной гипертензии. По данным эхокардиографического исследования у пациентов с лёгочной гипертензией выявлялись более выраженные изменения внутрисердечной и лёгочной гемодинамики, отражающие вовлечение лёгочного сосудистого русла.

Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров показала, что у детей с лёгочной гипертензией размеры дефектов межжелудочковой перегородки были достоверно больше, чем у пациентов без лёгочной гипертензии ($p < 0,05$). Кроме того, в данной группе регистрировались повышенные значения давления в лёгочной артерии и изменения объёмных характеристик левого желудочка, свидетельствующие о гемодинамической перегрузке и ремоделировании сердца (табл. 1). Показатели фракции выброса левого желудочка между группами достоверно не различались.

Таблица 1.

Клинико-эхокардиографическая характеристика детей с врождёнными пороками сердца в зависимости от наличия лёгочной гипертензии

Показатель	ВПС с ЛГ (n = 50)	ВПС без ЛГ (n = 50)	p
Возраст, годы	2,6 ± 1,6	2,4 ± 1,5	0,58
Размер дефекта МЖП, мм	8,2 ± 2,1	5,6 ± 1,8	<0,05
Систолическое давление в лёгочной артерии, мм рт. ст.	48,6 ± 9,4	23,8 ± 6,1	<0,001
Фракция выброса левого желудочка, %	66,1 ± 4,8	67,3 ± 4,2	0,31

Примечание: *данные представлены в виде среднего значения ± стандартного отклонения.ЛГ — лёгочная гипертензия; МЖП — межжелудочковая перегородка; p — уровень статистической значимости.*

Изучение показателей окислительного стресса выявило различный характер изменений антиоксидантной системы в зависимости от наличия лёгочной гипертензии. В группе детей с врождёнными пороками сердца и лёгочной гипертензией в послеоперационном периоде отмечалась тенденция к повышению активности супероксиддисмутазы и общего антиоксидантного статуса по сравнению с дооперационными значениями, однако указанные изменения не достигали статистической значимости ($p=0,053$ и $p=0,066$ соответственно) (табл. 2А). В то же время у пациентов без лёгочной гипертензии после хирургической коррекции врождённого порока сердца наблюдалось статистически значимое увеличение активности супероксиддисмутазы ($p=0,040$), а также достоверное повышение

общего антиоксидантного статуса (p=0,027), что свидетельствует о восстановлении антиоксидантной защиты после устранения патологического гемодинамического сброса (табл. 2А).

Таблица 2А-Б. Показатели окислительного стресса у детей с врождёнными пороками сердца до и после хирургической коррекции.

Таблица 2А.

Динамика показателей окислительного стресса у детей с ВПС до и после операции.

Показатель	ВПС с ЛГ (Т0)	ВПС с ЛГ (Т1)	p	ВПС без ЛГ (Т0)	ВПС без ЛГ (Т1)	p
СОД, Ед/мл	91,6±19,3	95,4±16,8	0,053	119,0±24,36	137,0±24,6	0,040
TAS	0,15±0,08	0,21±0,04	0,066	0,19±0,08	0,22±0,10	0,027

Таблица 2Б.

Сравнение показателей окислительного стресса у детей с ВПС после хирургической коррекции.

Показатель	ВПС с ЛГ (Т1)	ВПС без ЛГ (Т1)	p
СОД, Ед/мл	95,4±16,8	137,0±24,6	0,002
TAS	0,21±0,04	0,22±0,10	0,080

Примечание: *СОД — супероксиддисмутаза; TAS — общий антиоксидантный статус.p — уровень статистической значимости межгрупповых различий.*

При межгрупповом сравнении показателей окислительного стресса в послеоперационном периоде установлено, что активность супероксиддисмутазы у детей с лёгочной гипертензией оставалась достоверно ниже, чем у пациентов без лёгочной гипертензии (p=0,002), несмотря на проведённую хирургическую коррекцию порока (табл. 2Б). Различия между группами по уровню общего антиоксидантного статуса после операции носили характер тенденции и не достигали статистической значимости (p=0,080), что может указывать на неполное восстановление суммарного антиоксидантного резерва у детей с лёгочной гипертензией (табл. 2Б).

В послеоперационном периоде в обеих группах отмечалось частичное повышение активности супероксиддисмутазы и общего антиоксидантного статуса. Однако у детей с лёгочной гипертензией значения этих показателей оставались достоверно ниже, чем у пациентов без лёгочной гипертензии, что указывает на неполное восстановление антиоксидантной защиты после хирургической коррекции порока. Динамика активности супероксиддисмутазы и общего антиоксидантного статуса представлена на рисунках 1 и 2 соответственно.

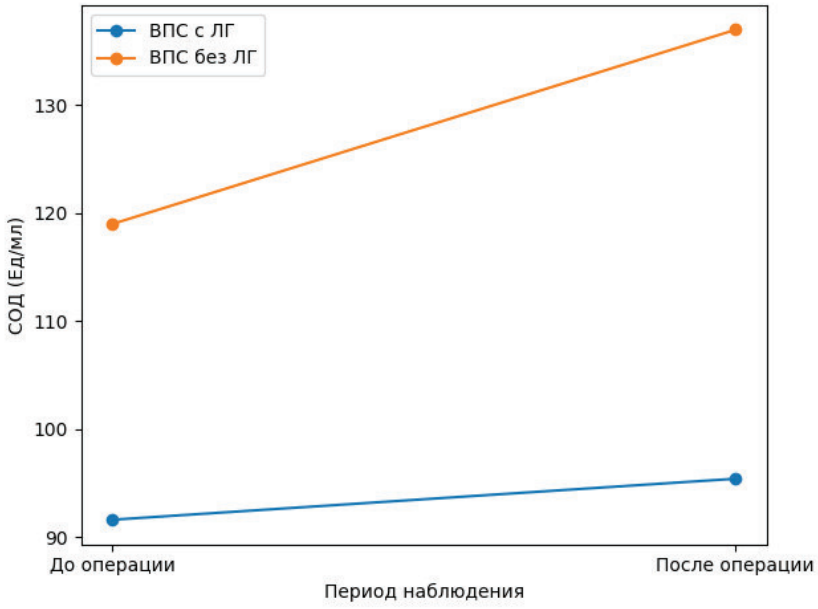


Рис. 1. **Динамика активности супероксиддисмутазы у детей с врождёнными пороками сердца в группах с лёгочной гипертензией и без неё.**

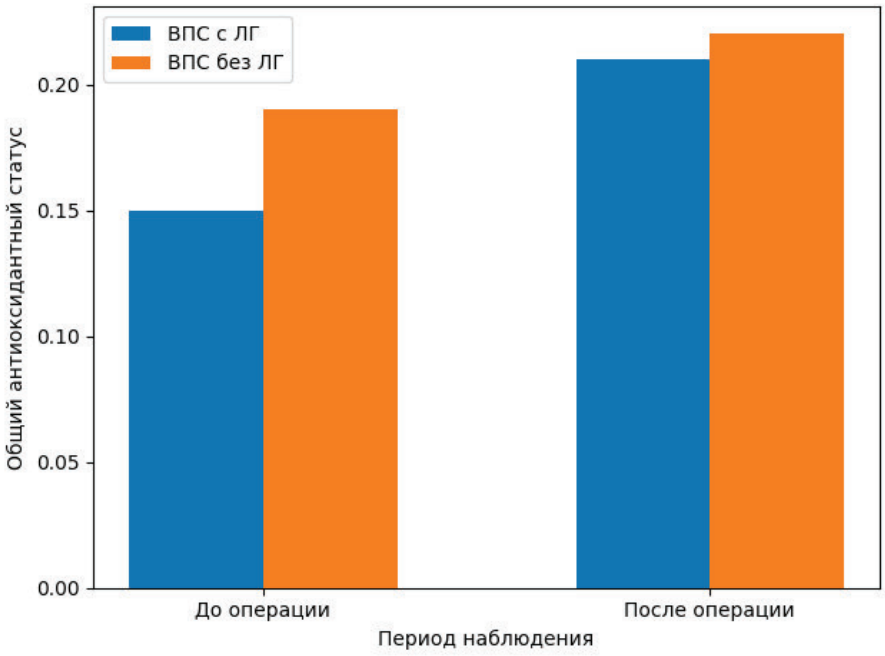


Рис. 2. **Изменение общего антиоксидантного статуса у детей с врождёнными пороками сердца до и после хирургической коррекции.**

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимой обратной взаимосвязи между активностью супероксиддисмутазы и уровнем давления в лёгочной артерии ($r = –0,62$; $p < 0,045$), что свидетельствует о снижении антиоксидантной защиты по мере увеличения выраженности лёгочной гипертензии. Аналогичная, но менее выраженная обратная корреляция выявлена между общим антиоксидантным статусом и давлением в лёгочной артерии ($r = –0,41$; $p < 0,055$) (табл. 3).

Таблица 3.

Корреляционные связи показателей антиоксидантной системы с давлением в лёгочной артерии

Показатели	r	p
СОД – давление в лёгочной артерии	–0,62	<0,045
TAS – давление в лёгочной артерии	–0,41	<0,055

Примечание: *r — коэффициент корреляции Спирмена.*

Следовательно, полученные результаты демонстрируют, что дети с врождёнными пороками сердца и лёгочной гипертензией характеризуются стойким снижением показателей антиоксидантной защиты, ассоциированным с тяжестью лёгочной гемодинамической нагрузки. Выявленные изменения сохраняются даже после хирургической коррекции порока и могут отражать участие окислительного стресса в поддержании патологического процесса.

Обсуждение.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о значимой роли окислительного стресса в патогенезе лёгочной гипертензии у детей с врождёнными пороками сердца. Выявленное снижение активности супероксиддисмутазы и общего антиоксидантного статуса у пациентов с лёгочной гипертензией отражает истощение антиоксидантной защиты и формирование устойчивого редокс-дисбаланса, ассоциированного с поражением лёгочного сосудистого русла.

Традиционно развитие лёгочной гипертензии при врождённых пороках сердца рассматривалось как следствие длительной гемодинамической перегрузки малого круга кровообращения. Однако полученные данные подтверждают, что помимо механических факторов существенную роль играют негемодинамические механизмы, в частности нарушение окислительно-восстановительного равновесия, которое способствует эндотелиальной дисфункции и прогрессированию сосудистого ремоделирования [5,6,8].

Супероксиддисмутаза является ключевым ферментом первой линии антиоксидантной защиты, обеспечивающим инактивацию супероксид-аниона и сохранение биодоступности оксида азота. Снижение её активности, выявленное у детей с лёгочной гипертензией, может приводить к

усилению вазоконстрикции, активации пролиферации гладкомышечных клеток и нарушению регуляции сосудистого тонуса, что соответствует данным экспериментальных и клинических исследований, посвящённых роли активных форм кислорода в формировании лёгочной гипертензии [8,9,15].

Обнаруженная в настоящем исследовании обратная корреляция между активностью супероксиддисмутазы и уровнем давления в лёгочной артерии подтверждает связь между выраженностью редокс-дисбаланса и тяжестью лёгочной гемодинамической нагрузки. Данный факт указывает на то, что окислительный стресс не только сопутствует лёгочной гипертензии, но и может участвовать в поддержании патологического процесса, усиливая сосудистое ремоделирование и сопротивление лёгочного русла [10,11].

Особого внимания заслуживает тот факт, что даже после хирургической коррекции врождённого порока сердца у детей с лёгочной гипертензией не происходило полной нормализации показателей антиоксидантной системы. Частичное восстановление активности супероксиддисмутазы и общего антиоксидантного статуса свидетельствует о снижении острого хирургического стресса, однако сохранение редокс-дисбаланса указывает на персистирование патологических изменений в лёгочном сосудистом русле. Эти данные согласуются с представлениями о том, что устранение гемодинамического шунта не всегда сопровождается регрессией сформировавшейся лёгочной сосудистой патологии [6,12].

Детский возраст представляет собой особый патофизиологический контекст, при котором незрелость антиоксидантных систем сочетается с продолжающимся ростом и дифференцировкой лёгочных сосудов. В условиях хронической гипоксемии и воспаления, характерных для врождённых пороков сердца, формируется повышенная уязвимость к окислительному стрессу, что может объяснять стойкость выявленных нарушений у данной категории пациентов [16].

С клинической точки зрения полученные результаты указывают на целесообразность расширенной оценки состояния антиоксидантной системы у детей с врождёнными пороками сердца и лёгочной гипертензией. Показатели активности супероксиддисмутазы и общего антиоксидантного статуса могут рассматриваться как дополнительные маркеры тяжести лёгочной сосудистой патологии и потенциальные инструменты стратификации риска. Их использование в комплексе с эхокардиографическими методами может способствовать более точной оценке состояния пациента и оптимизации послеоперационного наблюдения [10,13,16].

В целом результаты исследования подтверждают концепцию окислительного стресса как одного из ключевых патогенетических факторов лёгочной гипертензии при врождённых пороках сердца в детском возрасте и подчёркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на поиск целевых подходов к коррекции редокс-дисбаланса в данной группе пациентов.

Заключение.

У детей с врождёнными пороками сердца, осложнёнными лёгочной гипертензией, выявлено стойкое нарушение антиоксидантной защиты, проявляющееся снижением активности супероксиддисмутазы и общего антиоксидантного статуса. Выраженность редокс-дисбаланса ассоциирована с уровнем давления в лёгочной артерии, что указывает на участие окислительного стресса в патогенезе и поддержании лёгочной гипертензии. Частичное восстановление показателей антиоксидантной системы после хирургической коррекции порока не приводит к их полной нормализации, что свидетельствует о персистировании лёгочной сосудистой патологии. Оценка параметров антиоксидантной защиты может рассматриваться как дополнительный инструмент характеристики тяжести лёгочной гипертензии и стратификации риска у детей с врождёнными пороками сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002;39 (12):1890–1900.

2. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide. J Am Coll Cardiol. 2011;58(21):2241–2247.

3. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric pulmonary hypertension. Circulation. 2013;127(21): 2031–2063.

4. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015;132(21):2037–2099.

5. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1):1801887.

6. Redington AN, Penny DJ, Shinebourne EA. Pulmonary hypertension in congenital heart disease. Heart. 1993;69(3):186–193.

7. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2016;37(1) :67–119.

8. Archer SL, Gomberg-Maitland M, Maitland ML, et al. Mitochondrial metabolism, redox signaling, and fusion: a mitochondria–ROS–HIF-1α–Kv1.5 O_2-sensing pathway at the intersection of pulmonary hypertension and cancer. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008;294(2):L323–L331.

9. Grobe AC, Wells SM, Benavidez E, et al. Increased oxidative stress in experimental pulmonary hypertension. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006;291(4):L685–L698.

10. Fudulu D, Angelini GD. Oxidative stress after pediatric cardiac surgery. Pediatr Cardiol. 2016; 37(4):693–704.

11. Temel HH, Yilmaz E, Ozturk E, et al. Antioxidant status in children with congenital heart disease complicated by pulmonary hypertension. Cardiol Young. 2020;30(8):1074–1081.

12. Vanreusel I, Hendrikx M, Vranckx P, et al. Oxidative stress and congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. Free Radic Biol Med. 2023;196:256–268.

13. Cañizo Vázquez D, López-Herce J, Sancho L, et al. Oxidative stress and pulmonary complications after pediatric cardiac surgery. Pediatr Crit Care Med. 2022;23(6):e308–e316.

14. Hadley S, Mott AR, Kovalchin JP, et al. Oxidative stress response in children undergoing cardiac surgery. Pediatr Cardiol. 2021;42(5):1103–1 112.

15. Fike CD, Aschner JL. Reactive oxygen species and pulmonary vascular disease. Antioxid Redox Signal. 2019;31(10):703–729.

16. Turaev B., Ibragimov N., Babaev A., Turaeva Y., Khaydarov K. Evolution of pulmonary artery reconstruction techniques: a focus on the neovalve from the right atrial appendage. Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska (Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery). 2025;22(1): 14–19. doi:10.5114/kitp.2025.148562.