

Особенности течения периода ранней постнатальной адаптации у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца

Е.В.Костоусова, очный аспирант ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»
В.В. Ковалев, д.м.н., проф., директор ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»
И.А. Газиева, к.б.н., с.н.с. отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»
О.А. Краева, к.м.н., руководитель отделения по изучению физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»
Л.Е. Климова, врач акушер-гинеколог, отделения патологии беременных ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»
Л.Е. Осипова, врач акушер-гинеколог, отделения патологии беременных ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

Features of a current of the period early postnatal adaptations at newborns from mothers with congenital heart diseases

E.V.Kostousova, V.V. Kovalev, I.A.Gazieva, O.A.Kraeva, L.E.Klimova, L.E.Osipova

Резюме

Цель работы: выявить особенности ранней постнатальной адаптации, клинко-функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы и состояния эндотелия сосудов у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца. Материалы и методы: проведено клинко-лабораторное обследование 163 новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца в раннем неонатальном периоде. Группу сравнения составили 30 детей от соматически здоровых матерей.

Результаты исследований: в результате проведенного исследования выявлены серьезные отклонения в состоянии при рождении, функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с ВПС, характеризующиеся разнообразными нарушениями сердечного ритма и проводимости, снижением сократительной и насосной функции сердца на фоне эндотелиальной дисфункции, которая проявляется повышением концентрации NO и снижением эндотелина-1.

Выводы: дисфункция эндотелия лежит в основе функциональных нарушений со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца. Истощение компенсаторных возможностей эндотелия на фоне перенесенной хронической гипоксии вызывает изменение его структуры и функций, что приводит к развитию и прогрессированию патологического процесса.

Ключевые слова: новорожденные, гипоксия, сердце, врожденные пороки сердца, метаболиты оксида азота.

Resume

The purpose of work: to reveal features early postnatal adaptations, cliniko-functional infringements of cardiovascular system and an endothelial condition vessels at newborns from mothers with congenital heart diseases.

Materials and methods: examination of 163 newborns from mothers with congenital heart diseases in early neonatal the period is spent. Comparison group 30 children from have made healthy mothers.

Results of researches: as a result of the carried out research serious deviations in a condition are revealed at a birth, functional infringements from cardiovascular system at newborns from mothers with congenital heart diseases, characterized by various infringements of a warm rhythm and conductivity, decrease contraction and pump function of heart against endothelial dysfunctions which is shown by increase of concentration NO and decrease ET-1.

Conclusions: endothelial dysfunction underlies functional infringements from party central nervous system and cardiovascular system at newborns from mothers with congenital heart diseases. The exhaustion indemnification possibilities endothelial against transferred chronic hypoxia causes change of its structure and functions that leads to development and progressing of pathological process.

Key words: newborns, hypoxia, congenital heart diseases, NO-metabolites.

Введение

Состояние здоровья детей, особенно новорожденных, тесно связано с состоянием здоровья беременных [2]. Заболевания сердечно-сосудистой системы в структуре экстрагестинальной патологии занимают ведущее место. На их долю приходится более 60% всех болезней внутренних органов во время беременности и ро-

Ответственный за ведение переписки -
Газиева И. А.

Отделение экологической репродуктологии,
ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 1,
e-mail: orgomtm@mail.ru

дов [6,7,9,11]. Частота врожденных пороков сердца при этом колеблется от 0,5 до 10% от всех заболеваний сердца [1,9,10,11]. Современные технологии в области кардиологии, кардиохирургии, фармакологии и акушерства позволили увеличить число беременных с пороками сердца с 0,2% до 9% [МЗ РФ, М. 2000 г], при этом растет число женщин с оперированным сердцем [12]. Более чем у 50% новорожденных, родившихся от матерей с пороками сердца, наблюдаются отклонения в течение раннего неонатального периода [8], в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы.

Даже при нормальном течении беременности и особенно в родах у матери и плода снижается насыщение крови кислородом, в большей степени это снижение выражено у беременной с ВПС, что обуславливается циркуляторной или смешанной респираторно - циркуляторной гипоксией [1]. Хроническая гипоксия у матери, вызывая дистрофические изменения в плаценте, приводит к нарушению маточно-плацентарного кровообращения и кровообращения плода. Все это влечет за собой развитие у плода хронического кислородного голодания. [4,14,15]. Процессы гипоксии, нарушения кровообращения ведут к ряду изменений всех систем организма. Гипоксия плода и новорожденного сопровождается изменениями на клеточном уровне, а также ведет к нарушениям системной гемодинамики.

По современным представлениям, в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний лежит дисфункция эндотелия [3]. Доказано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции вазодилатации и вазоконстрикции, синтеза и ингибирования факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов, клеточных ростовых факторов, выработки про- и противовоспалительных факторов. Эндотелиальные клетки сосудов выполняют функции транспортного барьера, участвуют в фагоцитозе, контролируют диффузию воды, ионов, продуктов метаболизма, обеспечивая, тем самым, гемоваскулярный гомеостаз [5]. Под действием повреждающих факторов, в том числе гипоксии, происходит нарушение функционирования эндотелия, сопровождающееся развитием патологии со стороны органов и систем, в том числе и сердечно-сосудистой системы [13]. Однако, данные литературы, касающиеся роли эндотелия в развитии патологии неонатального периода, немногочисленны. В связи с этим целесообразно оценить функциональное состояние эндотелия у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 163 детей, от матерей с врожденными пороками сердца в раннем неонатальном периоде. Группу сравнения составили 30 новорожденных от соматически здоровых матерей. Новорожденные дети от матерей с врожденными пороками сердца были разделены на две группы, в зависимости от наличия оперативной коррекции порока. I группу составили 78 детей от матерей с оперированными ВПС, II группу – 84 ребенка от матерей с неоперированными ВПС.

При обследовании были использованы следующие методы: клиничко-анамнестический, электрокардиография (ЭКГ), доплерэхокардиография (ДЭХОКГ). Измерение артериального давления по общепринятой методике, величину систолического и диастолического давления рассчитывали как среднее по результатам 3 измерений. Определение уровня эндотелина в сыворотке пуповинной крови проводилось с помощью иммуноферментного метода, основанного на количественном определении эндотелина-1 («Имуноферментный набор для количественного определения эндотелина (1-21) человека в сыворотке, плазме, моче, слюне, и супернатантах клеточных структур», фирма Biomedica для группы компаний «БиоХимМак» г.Москва), для определения общего количества оксида азота и эндогенной фракции NO использован набор Total NO/Nitrite/Nitrate Assay R&D Systems. Взятие пуповинной крови проводилось в течение нескольких минут после рождения ребенка в объеме 1,0 мл. Образцы крови анализировались в день взятия или хранились при температуре -20°C и размораживались впоследствии согласно инструкции.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартных компьютерных программ Microsoft Excel XP. Достоверность различий между значениями показателей оценивали по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст матерей, включенных в исследование, в среднем составил 25,6±0,8 года. У всех матерей этих детей течение беременности и родов сопровождалось патологическими факторами.

Врожденный порок сердца у матерей основной группы в 98% случаев был диагностирован до беременности. Наиболее часто встречались ДМПП, ДМЖП, открытый артериальный проток, функционирующее овальное окно и множественные пороки клапанной системы. При ВПС с минимальными и умеренными нарушениями гемодинамики большинство беременностей завершились самопроизвольными родами в срок, при ВПС с выраженными нарушениями гемодинамики имелось повышение частоты преждевременных родов и выкидышей (65%). В 60% случаев отмечена недостаточность кровообращения I степени. У 75% матерей детей I группы и у 78% матерей младенцев II группы имелись хронические заболевания со стороны других систем.

Течение беременности осложнилось гестозом у 52,6% и 58,8% женщин соответственно в I и II группах. Анемия беременных наблюдалась у 36% женщин I группы и у 32% – II группы. Угроза прерывания беременности диагностирована в 35,9% и 41,2% случаев соответственно. Течение родов былоотягощено длительным безводным периодом (4%), необходимость проведения акушерских пособий в родах возникла у 7%, родоразрешающих акушерских операций у 48,7 и 68% пациенток. Обвитие пуповины вокруг шеи плода наблюдалось в 23 (29,5%) и 20 (23,5%) случаев в I и II группе соответственно (таб.1).

Оценка по шкале Апгар при рождении состави-

ла – на 1-й минуте - $6,6 \pm 0,2$ балла у детей в I группе и $6,0 \pm 0,3$ балла у детей во II группе; на 5-й минуте – $7,8 \pm 0,1$ и $7,5 \pm 0,2$ балла соответственно.

По результатам нашего исследования антропометрические данные при рождении соответствовали гестационному возрасту у 156 детей, у 7 отмечалась задержка внутриутробного развития и/или внутриутробная гипотрофия. Доношенными родились 140, недоношенными – 23 ребенка. Недоношенные дети в 2 раза чаще встречались во II группе (18,8%). Состояние младенцев при рождении расценено как удовлетворительное лишь в 14 случаях (18%) и 12 (14%), как среднетяжелое в 58 случаях (74%) и 54 (64%), тяжелое в 6 (8%) и 19 (22%) случаев в I и II группе соответственно. Тяжесть состояния была обусловлена дыхательными нарушениями, неврологической симптоматикой, нестабильностью гемодинамики. В ОРИТН переведено 10 детей основной группы. Проведение ИВЛ в 4 раза чаще требовали дети II группы ($p < 0,05$).

Основными клиническими проявлениями поражения ЦНС являлись следующие синдромы: повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, мышечной дистонии, угнетения, гипертензионный, судорожный, вегетовисцеральных нарушений. Наиболее тяжелые клинические проявления наблюдались у новорожденных детей II группы. Ведущей симптоматикой у детей в возрасте 5-7 дней было угнетение ЦНС. Как видно из таблицы 2, у новорожденных от женщин с врожденными пороками сердца имелись серьезные отклонения в состоянии при рождении и течении раннего неонатального периода.

Клинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы у обследованных новорожденных основной группы были малоспецифичными. Практически у всех больных отмечали нарушения периферической гемодинамики: бледность, мраморность и серость кожных покровов, генерализованный цианоз, акроцианоз. Изменений границ относительной сердечной тупости у обследованных детей обеих групп не было. При аускультации у всех детей отмечались приглушенность или глухость сердечных тонов, в половине случаев - систолический шум в различных точках аускультации и акцент II тона над легочной артерией, у части пациентов - лабильность сердечных тонов, аритмия, брадикардия.

Электрокардиографическое обследование новорожденных основной группы выявило следующие изменения: нарушение процесса реполяризации в 58,8% (37,5%) случаев соответственно; нарушения ритма сердца в виде синусовой брадикардии у 35,3% (28,1%) детей; нарушения проводимости в виде замедления внутрижелудочковой проводимости (3,1% случаев); метаболические нарушения в миокарде (14,7% и 15,6% случаев); перегрузку различных отделов сердца (44,1% и 31,2% случаев).

При доплерокардиографическом обследовании новорожденных I группы было выявлено персистирование фетальных коммуникаций в течение всего раннего неонатального периода, что свидетельствовало о затянувшейся перестройке гемодинамики с фетального типа на постнатальный уровень. Выявлено снижение параметров сократительной и насосной функции сердца (ФИ $69,8 \pm 1,2\%$ про-

тив $72,4 \pm 2,3\%$ в контроле, УО $5,94 \pm 0,5$ мл против $7,2 \pm 0,4$ мл в контроле), атриовентрикулярная регургитация I – II степени, дилатация камер сердца. Подробная характеристика полученных данных представлена в табл.3.

При измерении артериального давления у детей основной группы отмечена тенденция к гипотонии, в дальнейшем отмечалось постепенное увеличение показателей в течение семи суток, но они оставались ниже контрольных значений (таб.4).

Для оценки функционального состояния эндотелия и выявления эндотелиальной дисфункции, как одного из возможных патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых нарушений, нами определялось содержание общей и эндогенной фракции NO, эндотелина-1 в пуповинной крови у новорожденных.

Содержание общего NO в плазме крови детей от матерей с врожденными пороками сердца было достоверно выше, чем в группе сравнения ($pI-II < 0,05$; $pI-III < 0,05$; $pII-III < 0,0001$), что, видимо, связано с воздействием выраженной и длительной гипоксии. По эндогенной фракции NO наблюдалась аналогичная картина ($pI-II < 0,05$; $pI-III < 0,0005$; $pII-III < 0,0005$).

Уровень эндотелина-1 в I группе был в 2 раза выше, по сравнению со II группой ($pI-II < 0,02$). У детей контрольной группы уровень эндотелина-1 превышал значения в основной группе в 1,6 и 3,2 раза соответственно ($pI-III < 0,01$; $pII-III < 0,0001$), что обусловлено физиологической реакцией эндотелия на острую гипоксию, родовой стресс. Полученные результаты представлены в таблице 5.

Выводы

1. На основании проведенного исследования выявлено, что внутриутробное гипоксическое страдание у новорожденных от матерей с ВПС приводит к формированию стойких функциональных нарушений со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы, в основе которых лежит нарушение функции эндотелия.

2. При первичном воздействии повреждающего фактора у новорожденных контрольной группы (родовой стресс, острая гипоксия) происходит включение компенсаторных механизмов, и клетки эндотелия способствуют сужению сосудов, как за счет снижения продукции NO, так и вследствие усиления синтеза веществ с вазоконстрикторными свойствами. При острой гипоксии уровень эндотелина-1 в системной крови значительно увеличивается.

3. Длительное воздействие различных повреждающих факторов (гипоксия, в том числе хроническая; гемодинамическая перегрузка и т.д.) приводит к постепенному истощению компенсаторных реакций эндотелия, изменению его структуры и функций, что приводит к дальнейшему развитию и прогрессированию патологического процесса.

4. В условиях адаптации к хронической гипоксии у новорожденных от матерей с ВПС снижения продукции NO не отмечается, напротив, отмечается увеличение синтеза NO. Об этом свидетельствует повышение содержания общей и эндогенной фракции NO в пуповинной крови.

5. По исходному уровню метаболитов NO и эндотелина-1 в пуповинной крови можно судить о риске развития постгипоксических осложнений. ■

Таблица 1. Характеристика течения беременности и родов

Осложнения беременности и родов	I группа (n=78) дети от матерей с оперированными ВПС		II группа (n=85) дети от матерей с неоперированными ВПС	
	абс	%	абс	%
Угроза прерывания беременности	28	35,9	35	41,2
Гестоз различной степени тяжести	41	52,6	50	58,8
Фетоплацентарная недостаточность	53	67,9	54	63,5
Синдром задержки развития плода	4	5,1	3	3,5
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	18	23,1	21	24,7
Анемия беременных	28	36	27	32
Длительный безводный период	3	3,8	4	4,7
Слабость родовой деятельности и родостимуляция	5	6,4	6	7,1
Кесарево сечение	38	48,7	57	68
Обвитие пуповины вокруг шеи плода	23	29,5	20	23,5

Таблица 2. Характеристика состояния и особенности течения периода ранней адаптации новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца

Характеристика новорожденного	I группа (n=78) дети от матерей с оперированными ВПС	II группа (n=85) дети от матерей с неоперированными ВПС	Контрольная группа (n=30)	Достоверность		
				p-I	p-II	p-III
Масса, г	3284,4±107,3	3067,7±161,9	3470,0±114,5	0,01	0,05	0,01
Рост, см	50,4±0,6	49,0±1,0	50,7±0,4	0,01		0,05
Оценка по Апгар, баллов	6,6±0,2	6,0±0,3	7,3±0,1	0,002	0,001	0,0001
5 минут	7,8±0,1	7,5±0,2	8,2±0,1	0,002	0,01	0,001
Синдром дыхательных расстройств, %	9(11,5%)	20(23,5%)	0			
ИВЛ, %	2(2,6%)	8(9,4%)	0	0,05		0,05
Церебральная ишемия I-II степени, %	35 (44,9%)	29 (34,1%)	4(13,3%)		0,001	0,01
Церебральная ишемия III степени, %	1 (1,3%)	6 (7,1%)	0	0,05		

Таблица 3. Характеристика состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Анализируемые признаки	I группа (n=78) дети от матерей с оперированными ВПС	II группа (n=85) дети от матерей с неоперированными ВПС	Контрольная группа (n=30)	Достоверность		
				p-I	p-II	p-III
Нарушение процессов реполяризации в миокарде	46(58,8%)	19(21,9%)	11(37,5%)	0,001		
Синусовая брадикардия	11(14,1%)	15(17,6%)	3(10,0%)			
Экстрасистолия	2(2,9%)	0(0%)	0(0%)			
Замедление внутрижелудочковой проводимости	2(3,0%)	3(3,1%)	2(6,3%)			
Метаболические нарушения в миокарде	12(15,2%)	13(15,6%)	4(12,5%)			
Перегрузка различных отделов (ЛП, ПЖ, ЛЖ)	35(44,3%)	27(31,3%)	13(43,8%)			0,05
Сферизация камер	11(13,6%)	13(15,2%)	6(19,0%)			
Дилатация камер	7(9,1%)	5(6,5%)	6(19,0%)			0,05
Атриовентрикулярная регургитация	2(2,3%)	2(2,2%)	5(14,3%)	0,05	0,05	
Функционирующее овальное окно	71(90,9%)	76(89,1%)	23(76,2%)		0,05	
Функционирующий артериальный проток	27(34,1%)	39(45,7%)	3(9,5%)	0,01	0,001	
KCP, см	1,12±0,02	1,14±0,03	1,07±0,06	0,001	0,005	
KCO, мл	2,51±0,17	2,76±0,19	2,23±0,24	0,05	0,05	0,005
УО, мл	6,47±0,30	5,94±0,48	7,21±0,40	0,05	0,01	0,005
ЧСС, ударов/мин	124,9±3,40	125,25±3,56	132,33±6,75		0,05	0,05
МОК, л/мин	0,82±0,04	0,75±0,06	0,86±0,09	0,05		0,05
ФУ	36,49±1,01	35,40±1,30	38,33±2,05		0,05	0,01
ФИ, %	69,76±1,26	69,0±1,68	72,35±2,30		0,05	0,05

Таблица 4. Показатели артериального давления в динамике периода новорожденности (M±m).

Показатели	Сутки жизни	I группа (n=78) дети от матерей с оперированными ВПС	II группа (n=85) дети от матерей с неоперированными ВПС	Контрольная группа (n=30)	Достоверность		
					p-I	p-II	p-III
САД, мм рт. ст.	1 сутки	66,59±4,87	58,83±3,08	76,89±3,09	0,01	0,05	0,02
	5-7 сутки	70,53±2,08	66,21±1,48	77,05±2,58	0,0005	0,05	0,005
ДАД, мм рт. ст.	1 сутки	39,09±3,88	33,44±3,23	49,32±2,96	0,001	0,0001	0,005
	5-7 сутки	45,79±1,69	43,86±1,26	49,25±2,62	0,0005	0,05	0,005
Среднее АД, мм рт. ст.	1 сутки	49,32±3,89	43,83±3,18	57,00±3,60	0	0	0
	5-7 сутки	54,58±2,32	52,21±1,16	59,20±2,09	0	0,005	0,0001

Таблица 5. Содержание NO и эндотелина-1 в пуповинной крови ($M \pm m$).

Показатели	I группа (n=78) дети от матерей с оперированными ВПС	II группа (n=85) дети от матерей с неоперированными ВПС	Контрольная группа (n=30)	Достоверность		
				Р1-II <	Р1-III <	РII-III <
Общий NO, мкмоль/л	19,90±3,94	30,66±7,32	14,58±2,06	0,05	0,05	0,0001
Эндогенный NO ₂ , мкмоль/л	4,79±1,08	11,25±5,59	1,55±0,49	0,05	0,0005	0,0005
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,76±0,22	0,37±0,17	1,19±0,24	0,02	0,01	0,0001

Литература:

- Алутдинова О.С. Особенности профилактики тромбоцитических осложнений у беременных с пороками сердца в периоперационном периоде. Материалы VI Российского форума «Мать и дитя», Москва; 2004: 13-14.
- Белова Е.Д. Течение беременности и ее исходы у женщин с открытым артериальным протоком. Вестник РГМУ 2007; 2: 151.
- Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международный медицинский журнал 2001; 3: 5-8.
- Ванина Л.В. Беременность и сердечно-сосудистая патология. М.: Медицина; 1991.
- Гозмаков О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы эндоскелетных патологий. Кардиологи 2000; 1: 32-39.
- Затейщиков А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиологи 1998; 20: 426-432.
- Затейщиков Е.П. Врожденные и приобретенные пороки сердца у беременных. М.: Трида-Х; 2004.
- Кравцова Л.А., Котлукова Н.П., Школьникова М.А. Группа риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний среди детей первого года жизни. Методические рекомендации; Москва 2001.
- Купринова О.О., Домарева Т.А. Вариабельность сердечного ритма у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы. Вестник аритмологии 2001; 24: 35-38.
- Лаптев Д.Н. Анализ динамики интервала QT у здоровых детей и подростков при холтеровском мониторинге ЭКГ. Функциональная диагностика 2006; 3: 26-32.
- Макацари А.Д., Акиньшина С.В., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. Патогенез тромбозов искусственных клапанов сердца во время беременности. Материалы IX Рос. Форума «Мать и дитя», Москва 2007; 151-152.
- Манухин И.Б., Шехтман М.М., Невзоров О.Б. Беременность и роды у больных с митральным пороком сердца. М.: Трида-Х; 2001.
- Можаев А.В. Эндотелиальная дисфункция, отклонения реологических свойств крови, уровень бактериальных метаболитов и их значение для диагностики органной дисфункции при различных острых заболеваниях респираторной системы у детей. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Иваново; 2007.
- Стрижак Н.В., Егорова А.Т. Беременность, роды и перинатальные исходы на фоне врожденных пороков сердца. Сибирское медицинское обозрение 2008; 5: 8-12.
- Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Трида-Х; 1999.