

Желев В.А., Погудина А.С.

*Сибирский государственный медицинский университет,
г. Томск*

ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМОСТАЗА И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ ПРИ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Гипоксия признается основным этиологическим фактором перинатальной патологии нервной системы. Изменения центральной гемодинамики при врождённых пороках сердца влияют на церебральный кровоток и являются причиной острых и хронических гипоксически-ишемических повреждений мозга. Целью исследования явилось изучение особенностей гемостаза и клеточного энергообмена при врождённых пороках сердца у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы. Под наблюдением находились новорожденные различной степени гестации с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС. При изучении нервно-психического развития новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на протяжении первого года жизни было выявлено снижение показателей количественной оценки двигательных, речевых и психических функций во всех группах наблюдения. Отмечено, что у новорожденных с гипоксической энцефалопатией и ВПС отмечается быстрое истощение активности СДГ и α -ГФДГ, приводящее к нарушению биоэнергетики в клетке, а изменение гемостатической функции у новорождённого с ВПС характеризуется хронометрической гиперкоагуляцией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новорождённый; гемостаз; врождённый порок сердца; гипоксия; биоэнергетика; окислительный стресс.

Zhelev V.A., Pogudina A.S.

Siberian State Medical University, Tomsk

CHANGE HEMOSTASIS AND METABOLIC ADAPTATION IN CONGENITAL HEART DEFECTS IN INFANTS WITH HYPOXIC CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Hypoxia is recognized as the major causative factor for perinatal pathology of the nervous system. Changes in the central hemodynamics observed in congenital heart defects affect cerebral blood flow and cause acute and chronic hypoxic-ischemic brain damage. The aim of this study was to investigate the characteristics of cellular homeostasis and energy exchange in congenital heart defects in newborns with hypoxic central nervous system. We observed different degrees of gestation infants with hypoxic CNS and CHD. When the study of mental development in neonates with hypoxic CNS during the first year of life showed a reduction of indicators to measure motor, speech and mental functions in all groups of observations. It is noted that neonates with hypoxic encephalopathy and the UPU has been a rapid depletion of LDH activity and α -GPDH, leading to disruption of bio-energy in the cell, and the change of hemostatic function in neonates with congenital hypercoagulable characterized chronometric.

KEY WORDS: newborn; hemostasis; congenital heart disease; hypoxia; bioenergetics; oxidative stress.

Частота врожденных пороков сердца сохраняется на достаточно высоком уровне, по данным различных авторов она составляет в среднем 0,8-1,2 % от всех новорождённых. Изменения центральной гемодинамики, наблюдаемые при врождённых пороках сердца, влияют на це-

ребральный кровоток и являются причиной острых и хронических гипоксически-ишемических повреждений мозга [1].

В патологии детского возраста нарушения системы гемостаза также занимают особое место, поскольку они не только частые сами по себе, но и вхо-

дят в патогенез многих других патологических процессов [2]. Существенным сдвигам эта система подвергается в периоде новорожденности, что значительно затрудняет раннее распознавание патологических нарушений в различных ее звеньях [3, 4].

Одним из наиболее значимых факторов в изменении гемостаза у больных ВПС считается наличие патологического сброса в камерах сердца ненасыщенной кислородом крови. Как известно, гипоксемия, нарушение реологических свойств крови и гемодинамики — частые причины нарушений в системе гемостаза.

В патогенезе гипоксических поражений центральной нервной системы новорожденных значительную роль играют метаболические нарушения, в основе которых лежит митохондриальная недостаточность [5-7].

Основными ферментами, при помощи которых можно оценить состояние окислительно-восстановительных процессов организма, являются сукцинатдегидрогеназа (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназа (α -ГФДГ) и кислая фосфатаза (КФ) [8-10]. Под действием кислородной недостаточности наблюдается более быстрое истощение активности окислительно-восстановительных ферментов, что свидетельствует о нарушении энергетического обмена с переходом на анаэробный путь окисления и затрудняет развитие адаптационных реакций новорожденных в постнатальном периоде [11, 12]. Несмотря на диагностическую значимость метаболических ферментов, в современной литературе практически отсутствуют сведения о состоянии цитохимических показателей при гипоксическом поражении ЦНС у новорожденных с врожденными пороками сердца.

Цель исследования — определить возможные коагуляционные и метаболические сдвиги при нарушении анатомической структуры сердца у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под динамическим наблюдением находились 100 новорожденных различного гестационного возраста (35 нед. и старше) с гипоксическим поражением ЦНС. Сформированы следующие группы: основную группу составили 50 новорожденных с гипоксическими поражениями центральной нервной системы на фоне ВПС; группа сравнения включала 30 новорожденных с гипоксическими поражениями центральной нервной системы без ВПС; в группу контроля вошли 20 доношенных новорожденных I-IIa групп здоровья.

Забор крови осуществлялся на 5-7 день жизни, а также в возрасте 1 и 6 месяцев жизни из локтевой вены в объеме 0,5-0,6 мл и из указательного пальца правой кисти.

Корреспонденцию адресовать:

ПОГУДИНА Анна Сергеевна,
634057, г. Томск, пр. Мира, д. 17/1, кв. 42.
Тел.: +7-952-809-38-92.
E-mail: aspogudina@mail.ru

Изучение системы гемостаза проводилось с помощью пьезоэлектрической гемовискозиметрии на приборе АРП-01 «Меднорд».

Внутриклеточные ферменты (сукцинатдегидрогеназа и α -глицерофосфатдегидрогеназа) исследовались в лимфоцитах крови цитохимическим методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основную группу новорожденных составили 50 детей со сроком гестации 35 недель и более. Из них 28 детей были мальчиками и 22 девочки. Тяжелую степень поражения ЦНС имели 15 детей (30 %), 35 новорожденных (70 %) были отнесены к средней степени тяжести поражения ЦНС. В группе сравнения (30 детей) большинство новорожденных имели среднюю степень тяжести поражения ЦНС (68 %).

Возраст матерей в данных обследованных группах достоверно не различался и составил в среднем $25,3 \pm 1,6$ лет. Во всех группах наблюдения у матерей отмечался большой удельный вес соматических заболеваний. При этом, в основной группе наиболее часто регистрировались хронический пиелонефрит (14,7 %), анемия (23,5 %), заболевания желудочно-кишечного тракта (26,5 %). Обострений хронических заболеваний во время беременности у женщин не наблюдалось. У матерей основной группы достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировались хронический аднексит, кольпит и эрозия шейки матки, а также во время беременности достоверно чаще регистрировалась угроза прерывания беременности первой (78 %) и второй (56 %) половины, по сравнению с группами сравнения ($p < 0,001$). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что во всех группах наблюдения у большинства матерей отмечалось осложненное течение беременности.

Новорожденные основной группы исследования преимущественно имели такие пороки сердца, как ДМЖП (36 %) и сочетание нескольких пороков с обогащением малого круга кровообращения (32 %). Открытый артериальный проток в данной группе был отмечен в большей степени у недоношенных новорожденных (35-37 нед.) и встречался в 28 % случаев. ДМПП наблюдался только у 2 детей (4 %) исследуемой группы. Недостаточность кровообращения, как и легочная гипертензия (4 % новорожденных), у детей данной группы проявлялась только в легкой степени (0-1 ст.), и была характерна лишь для новорожденных с сочетанными формами врожденных пороков сердца — ДМПП + ДМЖП и ДМЖП + ОАП.

В раннем неонатальном периоде у новорожденных исследуемых групп синдром угнетения являлся одним из ведущих. При этом в основной группе новорожденных с ВПС он составлял 70%, а в группе сравнения — 60%. В возрасте одного месяца у обследованных детей по-прежнему доминировал к клинической картине синдром угнетения. В то же время у трети обследованных детей данных групп отмечались двигательные нарушения в виде синдрома двусторонней пирамидной недостаточности (32% и 30% соответственно). Во всех группах наблюдения уве-

лилось количество детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом.

В ранний неонатальный период у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС по данным ультразвукового исследования головного мозга достоверно чаще выявляются ПВК I-II степени и дилатация желудочков, по сравнению с детьми группы сравнения, что свидетельствует о более глубокой степени поражения ЦНС у данных новорожденных.

По данным НСТ, в динамике отмечалось уменьшение выраженности ПВО, но он сохраняется у детей основной исследуемой группы с частотой 40 %, у новорожденных группы сравнения данный показатель снизился в 2,5 раза ($p < 0,01$), по сравнению с ранним неонатальным периодом. Наличие субэпендимальных кист по данным УЗИ головного мозга, в большинстве случаев как последствия перенесенных перивентрикулярных кровоизлияний, регистрировались в основной группе обследованных у 2 детей (10 %), в группе сравнения – у одного (3,3 %), $p < 0,01$. Дилатация боковых желудочков у новорожденных в 1 месяц отмечалась значительно реже, по сравнению с данными возраста 7 дней, но достоверных различий в частоте встречаемости между группами детей не выявлено.

Состояние окислительно-восстановительных процессов организма оценивалось с помощью ферментов: сукцинатдегидрогеназа (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназа (α -ГФДГ) и кислая фосфатаза (КФ).

Как видно из таблицы, наиболее низкие показатели окислительно-восстановительных ферментов в возрасте 5-7 суток жизни отмечались у новорожденных основной группы с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС: активность СДГ в данной группе детей была в 1,4 раза ниже ($p < 0,01$) по сравнению с группой контроля. У новорожденных группы сравнения с гипоксическим поражением ЦНС в данном возрастном периоде активность СДГ была также значительно снижена по сравнению с контрольной группой детей ($p < 0,05$). Достоверных различий в активности СДГ между основной группой и группой сравнения не выявлено.

Активность α -ГФДГ была достоверно снижена у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС, и составляла $2,30 \pm 0,10$ усл.ед., что в 1,4 раза ниже, по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). В группе сравнения данный показатель относительно контрольной группы был ниже в 1,2 раза, что являлось достоверным значением ($p < 0,05$). Дос-

Таблица
Показатели окислительно-восстановительных ферментов у новорожденных исследуемых групп ($M \pm m$)

Показатели (усл. ед.)	Контрольная группа (n = 20)	Основная группа (n = 50)	Группа сравнения (n = 30)
5-7-е сутки жизни			
СДГ	$6,17 \pm 0,13$	$4,30 \pm 0,10^{**}$	$4,80 \pm 0,10^*$
α -ГФДГ	$3,24 \pm 0,11$	$2,30 \pm 0,10^{**}$	$2,80 \pm 0,10^*$
КФ	$0,87 \pm 0,04$	$1,10 \pm 0,02^*$	$1,00 \pm 0,03$
Один месяц			
СДГ	$5,79 \pm 0,19$	$4,90 \pm 0,20^{**}$	$5,50 \pm 0,20$
α -ГФДГ	$3,21 \pm 0,08$	$3,10 \pm 0,10$	$3,20 \pm 0,10$
КФ	$0,83 \pm 0,02$	$0,90 \pm 0,03$	$1,00 \pm 0,10$
Шесть месяцев			
СДГ	$6,25 \pm 0,08$	$5,60 \pm 0,03^*$	$5,90 \pm 0,10$
α -ГФДГ	$4,23 \pm 0,07$	$3,70 \pm 0,10^*$	$3,90 \pm 0,10$
КФ	$0,83 \pm 0,02$	$0,90 \pm 0,03$	$0,80 \pm 0,02$

Примечание: достоверность различий с контролем:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; СДГ - сукцинатдегидрогеназа;

α -ГФДГ - глицерофосфатдегидрогеназа; КФ - кислая фосфатаза.

товерных различий в активности α -ГФДГ между основной группой и группой сравнения также не выявлено.

Показатели активности кислой фосфатазы во всех группах новорожденных не имели достоверных различий, по сравнению с группой контроля. Отмечалась лишь тенденция к увеличению активности данного фермента, в большей степени у новорожденных основной группы с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС.

У детей основной группы исследования в возрасте 1 месяца сохранялось достоверное снижение активности изучаемых ферментов СДГ и α -ГФДГ, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Однако, по сравнению с уровнем данных ферментов в возрасте 5-7 дней, отмечалась тенденция к усилению активности СДГ и α -ГФДГ во всех исследуемых группах. Уровень КФ не имел достоверных различий с контрольной группой детей.

Таким образом, отмечено, что в ответ на окислительный стресс при рождении у здоровых новорожденных контрольной группы отмечается повышение активности окислительно-восстановительных ферментов, уровень которых незначительно снижается к концу первого месяца жизни. Однако, у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и

Сведения об авторах:

ЖЕЛЕВ Виктор Александрович, доктор мед. наук, профессор, кафедра госпитальной педиатрии, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

ПОГУДИНА Анна Сергеевна, аспирант, кафедра госпитальной педиатрии, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: as-pogudina@mail.ru

Information about authors:

ZHELEV Victor Aleksandrovich, doctor of medical sciences, professor, department of hospital pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

POGUDINA Anna Sergeevna, postgraduate student, department of hospital pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: as-pogudina@mail.ru

ВПС в ответ на окислительный стресс происходит снижение активности окислительно-восстановительных ферментов к концу раннего неонатального периода, с постепенным увеличением их активности к концу первого месяца жизни.

При изучении активности окислительно-восстановительных ферментов у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на фоне ВПС выявлено, что в основной группе детей в возрасте 6 месяцев сохраняется достоверное снижение активности СДГ и α -ГФДГ, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Тогда как у новорожденных с гипоксической энцефалопатией группы сравнения показатели активности данных ферментов были снижены в меньшей степени, и не отличались от аналогичных данных группы контроля. Активность кислой фосфатазы в возрасте 6 месяцев во всех исследуемых группах была ниже, чем в неонатальный период, и достигла значений детей контрольной группы.

Изучение активности СДГ и α -ГФДГ и степени тяжести поражения ЦНС у новорожденных с гипоксической энцефалопатией и ВПС выявило прямую корреляционную зависимость между этими показателями ($r = +0,54$; $p < 0,005$).

Полученные в исследовании данные свидетельствуют, что у новорожденных с гипоксической энцефалопатией и ВПС отмечается быстрое истощение активности СДГ и α -ГФДГ, которое приводит к нарушению биоэнергетики в клетке и способствует усилению активности процессов перекисного окисления липидов, а более низкая активность окислительно-восстановительных ферментов в лимфоцитах может свидетельствовать о возможной несостоятельности последующего ответа лимфоцитов на любое внешнее воздействие у данной группы детей. Цитохимические показатели могут являться дополнительными критериями в оценке степени тяжести перенесенной гипоксии и степени тяжести поражения ЦНС.

В ходе исследования гемостатической функции методом пьезоэлектрической гемовискозиметрии на приборе АРП-01 «Меднорд» было отмечено, что для новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС характерно изменение параметров гемостаза в виде гиперкоагуляционного сдвига. Во все периоды наблюдения (5-7 сутки, 1 месяц и 6 месяцев) у новорожденных основной группы исследования, по сравнению с контролем и группой сравнения, выявлены достоверно ($p < 0,05$) низкие показатели: период реакции ($3,51 \pm 1,69$; $1,4 \pm 0,4$; $1,5 \pm 0,9$, соответственно), время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка ($37,2 \pm 11,3$; $24,9 \pm 0,8$; $33 \pm 2,5$, соответственно). Кроме того, на состояние гиперкоагуляции указывала сниженная фибрин-тромбоцитарная константа крови в возрасте 1 и 6 месяцев ($659 \pm 3,4$ и $678 \pm 2,6$; $p < 0,05$). У детей группы сравнения с гипоксической энцефалопатией без врожденного порока сердца показатели гемостаза достоверно не отличались от уровня детей из контрольной группы исследования. Хронометрическая гиперкоагуляция имела прямую корреляционную взаимосвязь ($r = +0,36$, $p < 0,05$) с наличием у ребенка врожденного порока сердца.

ВЫВОДЫ:

Таким образом, было отмечено, что в группе детей с ВПС тяжёлую степень поражения ЦНС имели 30 % детей. Кроме того, у новорожденных с гипоксической энцефалопатией и ВПС отмечается быстрое истощение активности СДГ и α -ГФДГ, приводящее к нарушению биоэнергетики в клетке, способствуя, тем самым, усилению активности процессов перекисного окисления липидов. Изменение гемостатической функции у новорожденного с ВПС характеризуется хронометрической гиперкоагуляцией, сопровождающей гемодинамические нарушения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Попов, С.В. Состояние систолического кровотока у новорожденных с гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС /С.В. Попов //Педиатрия. – 2003. – № 1. – С. 30-34.
2. Лиховецкая, З.М. Реология крови в гематологии и трансфузиологии /Лиховецкая З.М. //Патофизиология крови. – М., 2004. – С. 67-72.
3. Муравьев, А.В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты) /Муравьев А.В., Чепоров С.В. – Ярославль, 2009. – 178 с.
4. Володин, Н.Н. Новые подходы к диагностике перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни и их классификация /Н.Н. Володин, М.И. Медведев, С.О. Рогаткин //Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 59.
5. Активность митохондриальных ферментов у здоровых новорожденных /О.Л. Чугунова, С.В. Яковлева, В.С. Сухоруков, Е.В. Тазмиан. – М., 2003. – С. 212.
6. Карачунская, Е.М. Особенности течения тяжелых перинатальных постгипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей различного гестационного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук /Е.М. Карачунская. – М., 2001. – 18 с.
7. Крукиер, И.И. Плацентарная продукция факторов роста и ее значение в прогнозировании церебральных повреждений новорожденных /Крукиер И.И. //Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 1. – С. 19-21.
8. Бурмистров, С.О. Перекисное окисление липидов, белков и активность антиоксидантной системы крови новорожденных и взрослых /С.О. Бурмистров, Е.Е. Дубинина, Е.В. Арутюнян //Акуш. и гинек. – 2007. – № 6. – С. 36-40.
9. Фридов, И.В. Свободные радикалы в биологии /И.В. Фридов. – М., 2003. – С. 230.
10. Cerebral oxygen metabolism in newborns /D.J. Altman, J.M. Perman, J.J. Volpe, W.L. Powers //Pediatrics. – 2004. – V. 92, N 1. – P. 99-104.
11. Бершова, Т.В. Нарушение мембранных механизмов регуляции клеточного метаболизма у детей с гипоксией /Т.В. Бершова //Педиатрия. – 2010. – № 6. – С. 37-39.
12. Evans, E. Mechanics and thermodynamics of biomembrane /E. Evans, R. Skalak //Boca Raton: CRC Press, 2009. – 241 p.

REFERENCES:

1. Popov S.V. Condition of a systolic blood-groove at newborns with hypoxemic-ischemic defeat of the central nervous system. *Pediatrjia*. 2003; 1: 30-34.

2. Lihoveckaja Z.M. Blood rheology in hematology and transfusiology. *Patofiziologija krovi*. Moskva, 2004; 67-72.
3. Murav'ev A.V., Cheporov S.V. Haemorheology (experimental and clinical aspects). Jaroslavl', 2009; 178.
4. Volodin N.N., Medvedev M.I., Rogatkin S.O. New approaches to diagnostics of perinatal defeats of nervous system at children of the first year of life and their classification. *Pediatrics*. 2004; 1: 59.
5. Chugunova O.L., Jakovleva S.V., Suhorukov V.S., Tazmijan E.V. Activity of mitochondrial enzymes at healthy newborns. Moskva, 2003; 212.
6. Karachunskaja E.M. Features of a course of crushing perinatal post-hypoxemic defeats of TsNS at newborn children of various gestational age: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 2001; 18.
7. Krukier I.I. Placental production of factors of growth and its value in forecasting of cerebral damages of newborns. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2006; 1: 19-21.
8. Burmistrov S.O., Dubinina E.E., Arutjunjan E.V. Lipid peroxidation, protein and antioxidant activity of blood of newborns and adults. *Akusherstvo i ginekologija*. 2007; 6: 36-40.
9. Fridov I.V. Free radicals in biology. Moskva, 2003; 230.
10. Altman D.J., Perman J.M., Volpe J.J., Powers W.L. Cerebral oxygen metabolism in newborns. *Pediatrics*. 2004; 92(1): 99-104.
11. Bershova T.V. Violation of membrane mechanisms regulating cell metabolism in children with hypoxia. *Pediatrics*. 2010; 6: 37-39.
12. Evans E., Skalak R. Mechanics and thermodynamics of biomembrane. Boca Raton: CRC Press, 2009; 241.

