



© А. А. Андреева, Н. С. Якушенко,
Т. И. Опарина

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ (ЗВУР) И ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

УДК: 618.33-007.12:616.1-053.3

■ Показано, что у новорожденных, с задержкой внутриутробного развития имеется нарушение функционального состояния миокарда вследствие свободно-радикального повреждения кардиомиоцитов и изменения микроциркуляции, в генезе которого важная роль принадлежит повышению продукции оксида азота (NO). Показано необходимость назначения новорожденным с ЗВУР в раннем неонатальном периоде антиоксидантной и кардиометаболической терапии и препаратов, улучшающих реологические свойства крови.

■ **Ключевые слова:** гипоксия; задержка внутриутробного развития; сердечно-сосудистая система; оксид азота (NO); микроциркуляция.

Введение

В последнее десятилетие наблюдается увеличение частоты сердечно-сосудистой патологии у детей (артериальная гипертензия, кардиомиопатия, нарушение сердечного ритма, нейроциркуляторная дистония, метаболические нарушения миокарда), истоки которой кроются в патологии антенатального и раннего неонатального периода развития [1, 3, 4, 19, 20, 21]. Особого внимания заслуживают дети с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), обусловленной хронической плацентарной недостаточностью, так как именно они составляют высокую группу риска кардиоваскулярной патологии в последующие годы жизни [5, 11, 13, 24]. В связи с этим актуальной проблемой является изучение у новорожденных с ЗВУР особенностей становления деятельности сердечно-сосудистой системы в раннем постнатальном периоде жизни с целью разработки адекватных подходов к ранней коррекции нарушений.

Цель исследования

Изучить особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей с ЗВУР и определить патогенетические механизмы выявленных нарушений.

Материалы и методы

Обследовано 199 новорожденных детей. Основную группу составили 151 доношенный новорожденный с ЗВУР (масса тела $2328 \pm 60,2$ г, рост — $46,9 \pm 0,4$ см). Контрольную группу — 48 доношенных новорожденных детей (масса тела $3420 \pm 112,4$ г, рост — $51,8 \pm 0,5$ см).

Клиническое состояние новорожденных оценивали в динамике в сопоставлении с результатами лабораторных, электрокардиографических (ЭКГ) и эхокардиографических (ЭхоКГ) исследований. Параметры гемодинамики регистрировали с помощью эхокардиографического исследования (эхокардиографа "Concept/S", производство Великобритании и Hitachi 5500 — Япония) в режиме M-V mode/спектрального сканирования датчиком 7.5 МГц. Исследование проводили по общепринятой методике во время спокойного бодрствования на 5-й день жизни. Оценивали следующие показатели: конечный систолический и диастолический объемы (Vc, Vd) левого желудочка, ударный и минутный объем крови (УО, МОК), сердечный индекс (СИ), фракцию изгнания (ФИ), фракцию укорочения (ФУ), удельное периферическое сопротивление (УПС). Величину среднего давления в легочной артерии определяли доплерометрическим способом по методу А. Kitabatake [6]. Проводили анализ трансмитрального диастолического потока с целью выявления нарушений диастолической функции левого желудочка.

О продукции оксида азота судили на основании определения суммарной концентрации в моче нитратов и нитритов с помощью метода, описанного F. Madueno и M. G. Guerrero (1991) с использованием реактива Грисса [29]. Сбор мочи у детей производили в первые и четвертые сутки жизни раздельно в дневное (9.00–21.00) и ночное (21.00–9.00) время суток.

У всех новорожденных в первые 6–12 часов проводили определение активности общей креатинкиназы и ее сердечного изофермента (СК-МВ) в сыворотке крови с применением наборов «Konelab» (Финляндия).

Для характеристики функционального состояния эритроцитов использовали метод оценки их устойчивости при аммонийной нагрузке (Миндукшев И. В., 2007) [2]. Полученные данные сопоставляли с результатами лабораторных исследований: средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), уровнем гемоглобина и др.

Статистическая обработка материала проведена с помощью стандартного приложения прикладных программ Statgraphica 6,0. Достоверность различий между средними величинами параметров определяли с помощью t-критерия Стьюдента, а для независимых выборок использовали непараметрический критерий U — Вилкоксона—Манна—Уитни. Качественные различия признаков оценивали по точному методу Фишера.

Результаты исследований

Результаты исследования показали, что у всех детей с ЗВУР имелись клинические симптомы, свидетельствующие о нарушении постнатальной перестройки гемодинамики: длительно сохраняющийся периоральный и акроцианоз (55%), «мраморный рисунок» кожных покровов (44%), приглушенность сердечных тонов (33%) и систолический шум (16,7%). По данным электрокардиографического исследования определялись признаки перегрузки правых отделов сердца (55,5%), нарушение проведения по типу неполной блокады правой ножки пучка Гисса (77,8%), а также изменение процессов реполяризации: уплощенный или отрицательный зубец Т, депрессия или элевация сегмента ST (65%). Эхокардиографическое исследование выявило у каждого третьего ребенка дилатацию правого желудочка и снижение сократительной способности миокарда левого желудочка. У детей с ЗВУР в 50% случаев наблюдался гипокинетический тип гемодинамики, тогда как у детей контрольной группы только в 12% ($p=0,05$). Кроме того отмечено увеличение удельного периферического сопротивления ($20,3 \pm 1,0$ против $15,5 \pm 1,0$ в контрольной группе, ($p<0,01$), уменьшение ударного объема ($4,0 \pm 0,2$ против $6,0 \pm 0,2$ ($p<0,001$) за счет снижения конечно-диастолического ($7,6 \pm 0,3$ против $10,2 \pm 0,3$ ($p<0,001$) и конечно-систолического ($3,2 \pm 0,4$ против $5,4 \pm 0,6$, $p<0,01$) объемов (рис. 1). Имелось снижение сокра-

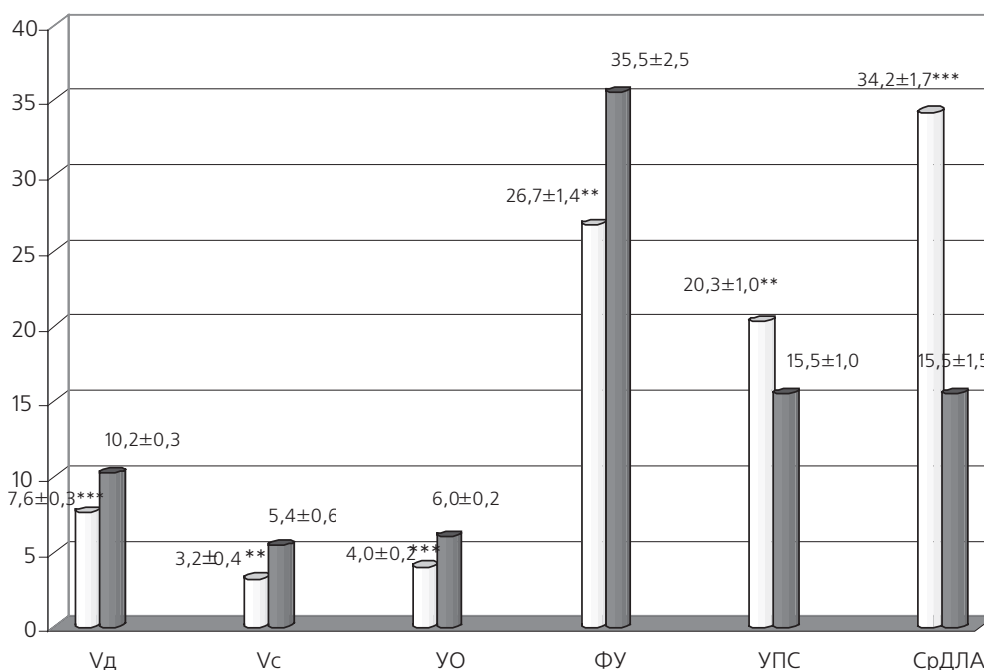


Рис. 1. Показатели гемодинамики у детей с ЗВУР: Vд — конечно-диастолический объем левого желудочка (ЛЖ) (мл); Vс — конечно-систолический объем ЛЖ (мл); УО — ударный объем крови (мл); ФУ — фракция укорочения (%); УПС — удельное периферическое сопротивление (усл. ед); СрДЛА — среднее давление в легочной артерии по A. Kitabatake (мм рт. ст).

□ — показатели у детей с ЗВУР, ■ — показатели у здоровых детей.

*** $p<0,001$, ** $p<0,01$ — с контролем

Таблица 1

Суммарный уровень экскреции нитратов и нитритов у новорожденных перенесших хроническую гипоксию (нмоль/мл)

Группы	Дни	1-е сутки		P_1	4-е сутки		P_2
		день	ночь		день	ночь	
Хроническая гипоксия		11,0±1,3*	24,5±2,8**	< 0,02	8,8±2,1*	19,8±2,4**	< 0,001
Контрольная группа		3,2±0,4	10,4±1,1	< 0,05	3,02±0,8	10,5±2,5	< 0,05

Примечание: Достоверность различий между показателями дневной и ночной экскреции зарегистрированными в 1-й и 4-й дни жизни — P_1, P_2 ; ** — $p < 0,01$, * — $p < 0,05$ — с контролем.

тительной способности левого желудочка ($26,7 \pm 1,4$ против $35,5 \pm 2,5$ ($p < 0,01$), повышение среднего давления в системе легочной артерии ($34,2 \pm 1,7$ против $15,5 \pm 1,5$ ($p < 0,001$) и нарушение диастолической функции левого желудочка (скорость потока в фазу диастолы превышала скорость потока в фазу систолы предсердий ($V_A > V_E$)).

Таким образом, у детей, развивавшихся в условиях хронической гипоксии и имевших задержку внутриутробного развития, отмечались глубокие гемодинамические нарушения в раннем неонатальном периоде.

Известно, что гипоксия способствует увеличению продукции свободных радикалов кислорода, повышению активности антиоксидантной защиты и переходу на нитритно-нитратное дыхание, что ведет к увеличению продукции оксида азота (NO) [17, 25]. Повышение продукции NO в ответ на гипоксию на начальных этапах играет защитную роль, способствуя нормализации состояния клеточных мембран, регуляции кальциевого гомеостаза клеток, ингибированию избытка образующихся свободных радикалов, поддержанию сосудистого тонуса, сократительной активности миокарда [9, 14, 17].

Как показали результаты наших исследований, у детей, перенесших хроническую гипоксию, продукция оксида азота повышена не только при рождении, но и до конца первой недели жизни (табл. 1).

Длительная гипоксия приводит к активации процессов свободно-радикального окисления, перекисного окисления липидов и истощению механизмов антирадикальной активности [31, 27]. Образующийся в условиях хронической гипоксии пероксинитрит (ONOO^-) стимулирует захват Ca^{2+} митохондриями, разобщая тем самым процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования [17]. Следствием этого является окислительное повреждение ферментов, белков, нуклеиновых кислот, ионных каналов клетки, оказывая прямое токсическое действие на миокард [32, 33]. Нами установлено, что чем более выражено нарушение сократительной способности миокарда, тем выше продукция оксида азота ($r_{\text{ФИ/НО}} = -1,0$ ($p = 0,02$)).

Изучение активности сердечной фракции креатинкиназы (СК-МВ) у детей с ЗВУР выявило значительное ее повышение ($133,6 \pm 38,4$ Ед/л, против $77,5 \pm 15,2$ Ед/л ($p < 0,05$) в контроле. При этом, чем

выше была активность креатинкиназы, тем в большей степени отмечалось снижение сократительной способности миокарда левого желудочка ($r_{\text{ФИ/СК-МВ}} = -0,6$ ($p = 0,02$), $r_{\text{ФУ/СК-МВ}} = -0,52$ ($p = 0,03$)).

Таким образом, повреждение миокарда приводит к нарушению становления центральной гемодинамики и гипокинетическому ее типу, который можно рассматривать как один из механизмов компенсации у детей с ЗВУР.

Наши исследования показали, что у всех детей с ЗВУР имелось повышение давления в легочной артерии, что может быть связано с состоянием микроциркуляции в малом круге кровообращения. Известно, что в условиях хронической гипоксии увеличивается агрегация эритроцитов и тромбоцитов, что нарушает процессы микроциркуляции и способствует повреждению эндотелия в мелких сосудах микроциркуляторного русла и нарушению питания сердечной мышцы [14, 16].

Ключевая роль в формировании реологических свойств крови принадлежит эритроцитам, объемная доля которых составляет 98%. Наши исследования показали, что у детей с ЗВУР только 42% эритроцитов обладают хорошей деформационной активностью, тогда как в норме 68% ($p < 0,001$). Остальные эритроциты находятся в предапоптическом состоянии, что приводит к снижению их транспортной функции и увеличению вязкости крови. Установлено, что функциональная активность эритроцитов снижена при полицитемии ($R = -0,6$ ($p < 0,001$)) и уменьшении объема эритроцитов ($R = 0,5$ ($p < 0,01$)), что свидетельствует о наличии измененных форм эритроцитов (эхиноцитов, сфероцитов, стоматоцитов и др.) [8, 18, 28].

Выявленные нарушения являются следствием неблагоприятного воздействия хронической гипоксии не только в раннем неонатальном периоде, но и имеют неблагоприятные отдаленные последствия [10].

Длительное воздействие повышенных концентраций оксида азота на стенки легочных артерий при хронической гипоксии, способствует активации процессов интерстициального роста и фиброза, т. е. возникает ремоделирование сосудов. Последнее характеризуется миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток в интиму, развитием фиброэластоэктазии стенки сосуда, пролиферацией средней оболочки артерии, утолщением адвенти-

ции [22, 23]. Однажды возникнув такие явления неуклонно прогрессируют и ведут к сердечно-сосудистой патологии в последующие годы [22].

Ремоделирование сосудов легких сопровождается уменьшением их внутреннего диаметра, снижением эластичности и, следовательно, ростом периферического сосудистого сопротивления малого круга кровообращения и увеличением нагрузки на правый желудочек. Наблюдается увеличение массы миокарда правого желудочка и толщины его передней стенки, диастолического и систолического размеров желудочков, что сопровождается диастолической и систолической дисфункцией [13, 12].

Проведенные различными авторами морфологические исследования сердца после перенесенной внутриутробной хронической гипоксии показали значительные изменения сосудов различного калибра: неравномерность кровенаполнения, полнокровие с явлениями стаза и вторичный парез артериальных сосудов. Эти расстройства кровообращения встречались повсеместно, но чаще в слоях близких к эндокарду, субэндокардиально и превалировали у детей с электрокардиографическими признаками нарушения внутрижелудочковой проводимости по ножкам пучка Гиса с преимущественной локализацией в субэндокарде правого желудочка. Определяется периваскулярный отек, набухание эндотелиальных клеток и их слушивание, что свидетельствует о глубоких повреждениях сосудистой стенки [15].

Исследования показали, что задержка внутриутробного развития приводит к уменьшению количества кардиомиоцитов, снижению гликогена и, как следствие — нарушению гемодинамики и сократительной способности миокарда после рождения [26].

У детей с ЗВУР имеется задержка закрытия артериального протока до 1,5–2 лет, сохранение признаков легочной гипертензии до 3 лет, различные нарушения ритма, миокардиодистрофии, а также высокий риск развития синдрома внезапной смерти в первые месяцы жизни [7, 30]. В последующие годы жизни увеличивается риск развития гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и нарушений ритма сердца [27].

Сопоставление полученных нами результатов с данными исследований, указывающих на отдаленные неблагоприятные последствия у детей с задержкой внутриутробного развития, диктует необходимость ранней коррекции нарушений функции сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде.

В лечении поражения сердца у детей с ЗВУР важное значение имеет не только лекарственная терапия, но обеспечение оптимального охранительного режима, режима кормления, ограничение инфузионной нагрузки и уменьшение скорости введения растворов. В раннем неонатальном периоде необходимо назначение антиоксидантной, метабо-

лической терапии и препаратов, способствующих улучшению реологических свойств крови.

Тактика диспансерного наблюдения детей с ЗВУР должна включать наблюдение кардиолога, проведение электрокардиографического исследования в 1, 3, 6 и 12 месяцев, эхокардиографии в 3 и 6 месяцев и курсы корригирующей метаболической терапии.

Литература

1. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии / Таболин В. А. [и др.] // Педиатрия. — 2000. — № 5. — С. 13
2. Биологические мембраны / Миндукшев И. В. [и др.] // Журнал мембранной и клеточной биологии. — 2010. — Т. 27, № 1. — С. 28–38.
3. Борисова Т. А. Медико-биологические факторы и условия формирования инвалидности у детей и подростков с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: автореф. дис... канд. мед. наук. — Архангельск, 2005. — 25 с.
4. Васильева Е. М., Марков Х. М. Влияние системы L-аргинина NO на активность АТФаз и ПОЛ эритроцитов // Бюл. exper. биологии и медицины. — 1999. — Т. 125, № 9. — С. 321–324.
5. Влияние перинатальной гипоксии легкой степени на развитие плода и новорожденного / Самсыгина Г. А. [и др.] // Педиатрия. — 1995. — № 3. — С. 20–23.
6. Воробьев А. С., Бутаев Т. Д. Клиническая эхокардиография у детей и подростков. — М.: Специальная литература, 1999. — 422 с.
7. Кельмансон И. А. Синдром внезапной смерти грудных детей: факторы, гипотезы, перспективы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1996. — № 1. — С. 50–55.
8. Клиорин А. И., Тиунов А. А. Функциональная неравнозначность эритроцитов. — Л.: Медицина, 1974. — 148 с.
9. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю., Архипенко Ю. В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вестник РАМН. — 2000. — № 4. — С. 16–21.
10. Нагаева Е. В., Ширяева Т. Ю. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и задержки внутриутробного развития // Проблемы эндокринологии. — 2010. — № 6. — С. 32–40.
11. Особенности адаптации новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития / Евсюкова И. И. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2003. — Т. 52, № 4. — С. 23–27.
12. Особенности ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких и легочным сердцем / Струтынский А. В. [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2007. — Т. 6, № 44. — С. 284–288.
13. Прахов А. В., Альбицкая Ж. В., Гиришвили Ю. Д. Функциональное состояние сердца у новорожденных детей с различными вариантами сочетанной перинатальной патологии // Детские болезни сердца и сосудов. — 2004. — № 3. — С. 60–64.
14. Роль свободного и депонированного оксида азота в адаптации к гипоксии сердечно-сосудистой системы / Манухина Е. Б. [и др.] // Регионарное кровообращение и циркуляция. — 2004. — № 3. — С. 4–11.

15. Сидоров А. Г. Морфологические основы электрической нестабильности миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Вестник аритмологии. — 2000. — № 18. — С. 57–60.
16. Третьякова М. Б. Мелатонин и функциональная активность тромбоцитов у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития: автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 2006. — 21 с.
17. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / Реутов В. П. [и др.]. — М.: Наука, 1997. — 156 с.
18. Черняк Н. Б. Биохимия эритроцитов. — Л.: Медицина, 1976. — 189 с.
19. Школьникова М. А. Сердечно-сосудистые заболевания детского возраста на рубеже XXI века // Consilium Medicum. — 1999. — Т. 1, № 6. — С. 2–6.
20. Школьникова М. А., Осокина Г. Г., Абдулатипова И. В. Анализ закономерностей распространенности, заболеваемости, смертности и структуры сердечно-сосудистой патологии у детей // Экология человека. — 2003. — № 2. — С. 23–28.
21. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных групп высокого риска. Современный подход терапии. Роль фолиевой кислоты / Джобаве Э. М. [и др.] // Проблемы репродукции. — 2010. — Т. 16, № 6. — С. 98–103.
22. Auger W. Pulmonary hypertension and cor pulmonale // Current Opinon in Pulmonary Medicine. — 1995. — Vol. 1. — P. 303–312.
23. Bardsley P., Everly R., Horward P. Hypoxic cor pulmonale // Reiew. Hers. — 1986. — Vol. 11, N3. — P. 155–168.
24. Barker D. J. The malnourished baby and infant // Br. Med. Bull. — 2001. — Vol. 60. — P. 69–88.
25. Berlett B. S., Stadtman E. R. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 20313–20316.
26. Effect of Intrauterine Growth Restriction on the Number of Cardiomyocytes in Rat Hearts / Corstius Hugo, Brandt Zimanyi [et al.] // Pediatric Research. — 2005. — Vol. 57, N6. — P. 796–800.
27. Hypoxia or nutrient restriction during pregnancy in rats leads to progressive cardiac remodeling and impairs postischemic recovery in adult male offspring / Yi Xu [et al.] // The FASEB Journal. — 2006. — Vol. 20. — P. 1251–1253.
28. Impaired deformability of erythrocytes and neutrophils in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus / Linderkamp O. [et al.] // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42, № 7. — P. 865–869.
29. Moncada S., Palmer R. M. I., Higgs E. A. Nitric oxide: physiology, athophysiology, and pharmacology // Pharmacol. Rev. — 1991. — Vol. 44. — P. 109–142.
30. Nato Takafshi, Hiroshi Nishida, Toshihiko Arai. Abnormal cardiac histology in severe intrauterine growth retardation infants // Pediatrics International. — 1995. — Vol. 37, N3. — P. 341–346.
31. Nitric oxide synthase (NOS) in the human umbilical cord vessels. An immunohistochemical study / Dikranian K. [et al.] // Acta Histochem. — 1994. — Vol. 96. — P. 145–149.
32. Radi R., Cassina A., Hodara R. Nitric oxide and peroxyntrite intereractions with mitochondria // Biol. Chem. — 2002. — Vol. 383. — P. 401–409.
33. Schwartz S. M. Cell death and caspase cascade // Circulation. — 1998. — Vol. 97. — P. 227–229.

MECHANISMS OF INFRINGEMENTS OF FUNCTIONS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM AT NEWBORNS WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION (IUGR) AND THE REMOTE CONSEQUENCES

Andreeva A. A., Yakushenko N. S., Oparina T. I.

■ **Summary:** According to actual evidence, the newborns with intrauterine growth retardation (IUGR) suffer from cardiac muscle dysfunction because of cardiac muscle cells damage cause by free-radicals nitrogen oxide (NO) play's important role in this process and microcirculation transgression. It is proved that it is necessary to administrate antioxidant end cardiometabolic drugs to patient with IUGR.

■ **Key words:** hypoxia; intrauterine growth retardation; cardiovascular system; nitrogen oxide (NO); microcirculation.

■ Адреса авторов для переписки

Андреева Анна Алексеевна — к. м. н, с. н. с, отделение физиологии и патологии новорожденных НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

199034 Менделеевская линия, д. 3. Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: annaandreeva@list.ru.

Якушенко Наталья Сергеевна — аспирант, отделение физиологии и патологии новорожденных НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

199034 Менделеевская линия, д. 3. Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: Natella-lek@rambler.ru.

Опарина Татьяна Ивановна — к. б. н, с. н. с, лаборатории биохимии НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

199034 Менделеевская линия, д. 3. Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: oparinat@mail.ru.

Andreeva Anna Alekseevna — PhD, Depatment of Physiology and Patology of newborns, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

Mendeleevskaia Line, 3. 199034 Russia St.-Petersburg.

E-mail: annaandreeva@list.ru.

Yakushenko Natalya Sergeevna — aspirant, Depatment of Physiology and Patology of newborns, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology .

Mendeleevskaia Line, 3. 199034 Russia St.-Petersburg.

E-mail: Natella-lek@rambler.ru.

Oparina Tatiana Ivanovna — PhD, lab of biochemistry, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.

Mendeleevskaia Line, 3. 199034 Russia St.-Petersburg.

E-mail: oparinat@mail.ru.