

Прогнозирование постгипоксической кардиопатии у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца

Е.В. Костоусова, С.Ю. Захарова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества» Минздрава РФ, Екатеринбург

Prediction of posthypoxic cardiopathy of newborns of mothers with congenital heart disease

E.V. Kostousova, S.Yu. Zakharova

Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

Для прогнозирования вариантов адаптации сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде проведено клинико-инструментальное исследование у новорожденных детей, родившихся у женщин с врожденными пороками сердца. Основную группу составили 125 новорожденных, контрольную группу – 50 детей от соматически здоровых матерей. Представлены различные варианты адаптации, их характеристика и частота у детей от матерей с пороками сердца в зависимости от оперативной коррекции порока у матери. Показано, что новорожденные дети у матерей с пороками сердца являются группой высокого риска по формированию нарушений работы сердца в раннем неонатальном периоде. При этом показатели артериального давления, эхокардиографические параметры и уровень вазорегуляторов имеют высокую информативность в диагностике вариантов адаптации сердечно-сосудистой системы на доклиническом этапе.

Ключевые слова: новорожденные дети, гипоксия, врожденные пороки сердца.

Neonatal infants of women with congenital heart disease underwent clinical and instrumental examinations to predict the types of adaptation of the cardiovascular system in the early neonatal period. A study group comprised 125 newborns of mothers with CHD; a control group consisted of 50 babies of somatically healthy mothers. The paper describes different types of adaptation, their characteristics and frequency in the infants born to mothers with heart diseases depending on whether maternal on-line defect correction is made. The newborns of mothers with congenital heart diseases are shown to be a high risk group for heart diseases in the early neonatal period. At the same time, blood pressure and echocardiographic parameters and the level of vasoregulators are of high informative value in diagnosing the types of adaptation of the cardiovascular system at the preclinical stage.

Key words: newborns, hypoxia, congenital heart diseases.

Состояние здоровья детей, особенно новорожденных, тесно связано с состоянием здоровья беременных [1]. Более чем у 50% новорожденных, родившихся у матерей с пороками сердца, наблюдаются отклонения в раннем неонатальном периоде [2], 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 врожденным пороком сердца, что обуславливается циркуляторной или смешанной респираторно-циркуляторной гипоксией [3]. 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 хроническо-

го кислородного голодания [4, 5]. 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 [6, 7]. 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 гемоваскулярный гомеостаз [7]. Под действием повреждающих факторов (например, гипоксии) происходит нарушение функционирования эндотелия, сопровождающееся развитием патологии со стороны органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой системы [6–8]. В этой связи ранняя диагностика гипоксического поражения сердца в неонатальном периоде и своевременное лечение способны предотвратить отдаленные неблагоприятные последствия имеющихся нарушений.

© Е.В. Костоусова, С.Ю. Захарова, 2015
Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 2:49–53

Адрес для корреспонденции: Костоусова Екатерина Валерьевна – н.с. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества

Захарова Светлана Юрьевна – д.м.н., проф., в.н.с. того же отделения
620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

Цель исследования: прогнозирование вариантов адаптации сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде у новорожденных детей от матерей с врожденными пороками сердца на основании результатов лабораторно-инструментального обследования.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено сравнительное когортное исследование у 125 новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца. В 1-ю группу вошли 44 ребенка, родившихся у женщин с оперированными пороками сердца, во 2-ю группу – 31 ребенок, родившийся у женщин с неоперированными пороками сердца. Контрольную группу составили 50 новорожденных, матери которых были соматически здоровы.

Новорожденные обследовались в 1-е сутки жизни. Забор пуповинной крови осуществляли при рождении ребенка с последующим определением показателя эндогенного нитрита колориметрически по азокрасителю, образующемуся в реакции Грисса, согласно инструкции по использованию наборов Total NO/Nitrite/Nitrate Assay R&D Systems. Артериальное давление оценивали по методу Короткова с использованием стандартных возрастных манжет. Эхокардиографию проводили на ультразвуковом аппарате «Panther» V&K Medical (Дания) по стандартной методике с использованием датчика с частотой 5,0 МГц.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью стандартных компьютерных программ Microsoft Excel XP и пакета прикладных программ Statistica 6.0. Достоверность различий между значениями показателей оценивали по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что функциональные сердечно-сосудистые нарушения выявляются с одинаковой частотой (90%) у детей, рожденных женщинами

с оперированными и неоперированными врожденными пороками сердца. Клинически они проявлялись вегетососудистой дисфункцией, нарушениями сердечного ритма (79%) и проводимости, метаболическими и ишемическими изменениями в миокарде (59%) на фоне вагосимпатического дисбаланса, поздними сроками закрытия фетальных коммуникаций (55%), дисплазией сердца (48%). Частота выявления патологических симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы достоверно различалась с аналогичными показателями у детей контрольной группы, но в то же время не зависела от состояния порока у матери на момент наступления беременности.

Мониторинг артериального давления у новорожденных представлен в табл. 1. Выявлено, что характерным признаком у младенцев от матерей с врожденными пороками сердца является артериальная гипотензия. При этом у детей от матерей с неоперированными пороками гипотензия была наиболее выражена ($p < 0,05$).

По данным эхокардиографии, у новорожденных основных групп в течение первой недели жизни происходило уменьшение линейного и объемного размеров левого желудочка. Уменьшение конечных диастолических показателей, по нашему мнению, было связано с закрытием фетальных шунтов и уменьшением венозного возврата.

У новорожденных детей основных групп имела место эндотелиальная дисфункция, проявлявшаяся изменением содержания в крови нитритов, эндотелина-1. Эндотелиальная дисфункция, наиболее выраженная у детей 1-й группы, способствовала формированию функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы (табл. 2).

Нами предпринята попытка прогнозирования различных вариантов адаптации сердечно-сосудистой системы у наблюдавшихся больных с помощью метода дискриминантного анализа. Концептуальная

Таблица 1. Показатели артериального давления (АД; мм рт.ст.) у новорожденных в раннем неонатальном периоде ($M \pm \sigma$)

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=31)	Контрольная группа (n=50)	p
Систолическое АД	66,52±4,59	59,57±3,27	76,47±2,89	$p_1=0,01; p_2=0,005; p_3=0,0001$
Диастолическое АД	38,88±3,64	33,74±3,18	49,32±2,96	$p_1=0,02; p_2=0,0001; p_3=0,0001$
Среднее АД	48,96±3,72	44,32±3,21	55,84±3,09	$p_1=0,04; p_2=0,004; p_3=0,0001$

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_1 – достоверность различий между 1-й и 2-й группой; p_2 – достоверность различий между 1-й и контрольной группой; p_3 – достоверность различий между 2-й и контрольной группой.

Таблица 2. Содержание нитритов (в мкмоль/л) в пуповинной крови, ($M \pm \sigma$)

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=31)	Контрольная группа (n=50)	p
Общий NO ₂	8,71±5,02	21,97±15,75	18,88±6,51	$p_1 < 0,22; p_2 < 0,017; p_3 < 0,87$
Эндогенный NO ₂	2,33±1,73	7,47±5,62	1,55±0,49	$p_1 < 0,16; p_2 < 0,22; p_3 < 0,40$

особенность метода – анализ функционального состояния избранной системы органов (в данном случае сердечно-сосудистой) относительно ранее математически обоснованной модели, определяемой как «норма» и «постгипоксическая кардиопатия». В дальнейшем это дает возможность выбора адекватных мер коррекции состояния у новорожденного ребенка и контроля за их эффективностью.

На основании математической обработки полученных результатов исследования методом дискриминантного анализа получены информативные признаки и сформирован способ прогноза постгипоксической кардиопатии в неонатальном периоде у детей, родившихся у женщин с врожденными пороками сердца, который заключается в определении прогностических индексов F_1 и F_2 по формуле:

$$F_1 = 34,06 * \text{САК} + 0,89 * \text{САД} + 65,96 * \text{СЛК} - 0,43 * \text{НОэ} - 74,67$$

$$F_2 = 26,29 * \text{САК} + 0,73 * \text{САД} + 54,74 * \text{СЛК} - 0,15 * \text{НОэ} - 51,45,$$

где НОэ – уровень эндогенного нитрита в пуповинной крови (в мкмоль/л);

САК – скорость кровотока между створками аортального клапана (в м/с);

СЛК – скорость кровотока между створками клапана легочной артерии (в м/с);

САД – систолическое артериальное давление (в мм рт.ст.).

В случае, если $F_1 > F_2$, прогнозируют постгипоксическую кардиопатию, а при $F_1 < F_2$ судят о нормальном состоянии сердечно-сосудистой системы и отсутствии риска развития кардиопатии.

Чувствительность и специфичность составили 94 и 79%. Эффективность предлагаемого метода 87%.

Класс первый. Постгипоксическая кардиопатия

Если $F_1 > F_2$, то объект относится к первому классу (постгипоксическая кардиопатия). При отнесении объекта к первому классу констатировали наличие высокого риска формирования постгипоксической кардиопатии у новорожденных в неонатальном периоде.

Первый класс: дизадаптация с выраженными клиническими нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, реализующаяся в постгипоксическую кардиопатию. Клинически у детей отмечаются выраженные нарушения микроциркуляции в виде периорального и периферического цианоза, яркой вегетососудистой «мраморности». При аускультации зарегистрировано изменение характеристик сердечных тонов, нарушения сердечного ритма: склонность к брадикардии или тахикардии, наличие систолического шума. При эхокардиографическом исследовании регистрируются дилатация полостей сердца, снижение сократительной и насосной функций сердца, длительное функционирование фетальных ком-

муникаций, недостаточность атриовентрикулярных клапанов. На ЭКГ отмечены признаки перегрузки правых отделов сердца, метаболические изменения в миокарде, нарушения сердечного ритма.

Клинические симптомы дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с пороками сердца исчезают раньше, чем электрокардиографические признаки. Нарушения реполяризации желудочков сохраняются у 26 (34,6%) младенцев основной группы к концу первого месяца жизни.

У новорожденных с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы имеет место эндотелиальная дисфункция, которая проявляется изменением содержания в крови вазоактивных веществ (оксид азота, эндотелин-1). Дети от матерей с пороками сердца имеют значительные отклонения в течении неонатального периода и составляют группу риска по развитию патологии сердечно-сосудистой системы, что требует раннего и постоянного врачебного наблюдения.

Класс второй. Норма

Если $F_1 < F_2$, то объект относится ко второму классу (норма). При отнесении объекта ко второму классу – отсутствие риска развития кардиопатии.

Второй класс: новорожденный проходит физиологическую адаптацию – эхокардиографические параметры и показатели электрокардиограммы в пределах нормы.

Для иллюстрации расчетов вариантов адаптации сердечно-сосудистой системы приводим клинические примеры.

Пример 1. Ребенок М. родился от первой беременности, протекавшей на фоне анемии, хронического панкреатита, дефекта межжелудочковой перегородки после радикальной коррекции, 2-й функциональный класс, НК I, токсикоз первой половины беременности, компенсированная фетоплацентарная недостаточность, многоводие. Роды в 38 нед беременности. Ребенок родился в состоянии средней степени тяжести, массой 3250 г, длиной 50 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. В крови пуповины определен уровень эндогенного нитрита, проведено ультразвуковое исследование сердца, измерено артериальное давление.

В период новорожденности отмечен акроцианоз, при аускультации – приглушение сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца. Артериальное давление 78/34 (среднее 51) мм рт.ст. По результатам эхокардиографии выявлено снижение сердечного индекса, показателей ударного, минутного объемов, функционирование артериального протока и овального окна. Получены следующие данные: скорость на аортальном клапане 1,0 м/с, скорость на клапане легочной артерии 0,9 м/с. Уровень эндогенного нитрита в крови пуповины 5,404 мкмоль/л.

Диагностическая формула имеет вид:

$$F_1 = 34,06 * 1,0 + 0,89 * 78 + 65,96 * 0,9 - 0,43 * 5,404 - 74,67 = 85,62;$$

$$F_2 = 26,29 * 1,0 + 0,73 * 78 + 54,74 * 0,9 - 0,15 * 5,404 - 51,45 = 80,53,$$

получено $F_1 > F_2$, что соответствует формированию постгипоксической кардиопатии.

На 5-е сутки жизни из родильного дома ребенок был выписан домой.

Для контроля в возрасте 1 мес ребенку проведено повторное обследование, получено:

ЭхоКГ: продолжает функционировать овальное окно;

ЭКГ: синусовый ритм с частотой 135—163 в минуту, не исключается миграция водителя ритма по предсердиям с урежением частоты сердечных сокращений.

Поставлен диагноз: постгипоксическая кардиопатия. Прогноз подтвердился.

Пример 2. Ребенок Ч. родился от третьей беременности, протекавшей на фоне анемии, точечного дефекта межжелудочковой перегородки, 1-й функциональный класс, НК I; угроза прерывания, преэклампсия легкой степени. Роды в 37—38 нед гестации. Ребенок родился в состоянии средней степени тяжести, массой 2950 г, длиной 48 см, оценка по шкале Апгар 6/8 баллов. В крови пуповины определен уровень эндогенного нитрита, проведено ультразвуковое исследование сердца, измерено артериальное давление.

В период новорожденности отмечался акроцианоз, вегетососудистая мраморность, при аускультации — приглушение сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца. Артериальное давление 63/36 (среднее 51) мм рт.ст. При эхокардиографическом исследовании выявлено снижение сердечного индекса, показателей ударного, минутного объемов, функционирование артериального протока и овального окна. Получены следующие данные: скорость на аортальном клапане 1,2 м/с, скорость на клапане легочной артерии 0,98 м/с. Уровень эндогенного нитрита в крови пуповины 2,154 мкмоль/л.

Диагностическая формула имеет вид:

$$F_1 = 34,06 * 1,2 + 0,89 * 63 + 65,96 * 0,98 - 0,43 * 2,154 - 74,67 = 85,80;$$

$$F_2 = 26,29 * 1,2 + 0,73 * 63 + 54,74 * 0,98 - 0,15 * 2,154 - 51,45 = 79,65,$$

получено $F_1 > F_2$, что соответствует формированию постгипоксической кардиопатии.

На 5-е сутки жизни из родильного дома ребенок был выписан домой.

Для контроля в возрасте 1 мес ребенку проведено повторное обследование, получено:

ЭхоКГ: повышение насосной функции, функционирование овального окна, артериального протока (при плаче ребенка);

ЭКГ: синусовый ритм с частотой 142—167 в минуту, метаболические изменения в миокарде.

Поставлен диагноз: постгипоксическая кардиопатия. Прогноз подтвердился.

Пример 3. Ребенок С. родился от первой беременности, протекавшей на фоне хронического бронхита, умеренного аортального порока, НК I, компенсированной фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода. Роды оперативные в 39—40 нед гестации. Ребенок родился в состоянии средней степени тяжести, массой 3470 г, длиной 52 см, оценка по шкале Апгар 4/7 баллов. В крови пуповины определен уровень эндогенного нитрита, проведено ультразвуковое исследование сердца, измерено артериальное давление.

В период новорожденности отмечен акроцианоз, при аускультации — систолический шум на верхушке сердца. Артериальное давление 58/28 (среднее 44) мм рт.ст. При эхокардиографическом исследовании изменений не выявлено. Получены следующие данные: скорость на аортальном клапане 0,9 м/с, скорость на клапане легочной артерии 0,79 м/с. Уровень эндогенного нитрита в крови пуповины 7,466 мкмоль/л.

Диагностическая формула имеет вид:

$$F_1 = 34,06 * 0,9 + 0,89 * 58 + 65,96 * 0,79 - 0,4298 * 7,466 - 74,67 = 56,33;$$

$$F_2 = 26,29 * 0,9 + 0,74 * 58 + 54,74 * 0,79 - 0,15 * 7,466 - 51,45 = 56,89,$$

получено $F_1 < F_2$, что соответствует норме.

На 7-е сутки жизни из родильного дома ребенок был выписан домой.

Для контроля в возрасте 1 мес ребенку проведено повторное обследование, получено:

ЭхоКГ: показатели в пределах нормы;

ЭКГ: синусовый ритм с частотой 134—142 в минуту, вертикальная электрическая ось сердца.

Поставлен диагноз: норма. Прогноз подтвердился.

Таким образом, предлагаемый способ дает возможность прогнозирования развития постгипоксической кардиопатии в раннем неонатальном периоде, неинвазивен и нетравматичен для ребенка, имеет высокую точность (87%) и может быть использован в любой клинической лаборатории. Раннее выявление нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца дает возможность своевременного назначения профилактической терапии.

Выводы

1. Новорожденные дети у матерей с врожденными пороками сердца являются группой высокого риска по формированию нарушений работы сердца в раннем неонатальном периоде.
2. Клинически функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются

вегетососудистой дисфункцией, гипотонией, нарушениями сердечного ритма и проводимости, метаболическими и ишемическими изменениями в миокарде, поздними сроками закрытия фетальных коммуникаций, дисплазией сердца.

3. Разработанное правило прогноза кардиопатии на основе выявленных диагностически значи-

мых показателей (скорость между створками аортального клапана и клапана легочной артерии, систолическое артериальное давление, уровень эндогенного нитрита в пуповинной крови) способствует ранней диагностике кардиальных нарушений в неонатальном периоде у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беляева Е.Д.* Течение беременности и ее исходы у женщин с открытым артериальным протоком. Вестник РГМУ 2007; 2: 151. (Beljaeva E.D. During pregnancy and its outcomes in women with an open arterial duct. Vestnik RSMU 2007; 2: 151.)
2. *Кравцова Л.А., Котлукова Н.П., Школьникова М.А.* Группа риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний среди детей первого года жизни. Методические рекомендации. М 2001; 35. (Krafcova L.A., Kotlukova N.P., Shkol'nikova M.A. The group of risk of development of cardiovascular diseases among children in the first year of life. Guidelines. Moscow 2001; 35.)
3. *Аляутдинова О.С.* Особенности профилактики тромботических осложнений у беременных с пороками сердца в периоперационном периоде. Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М 2004; 13—14. (Aljautdinova O.S. Peculiarities of prophylaxis of thromboembolic complications in pregnant women with heart disease in the perioperative period. Mat. VI Ros Forum. Moscow 2004; 13—14.)
4. *Бухонкина Ю.В., Стрюк Р.И., Чижова Г.В. и др.* Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с врожденным пороком сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8: 44—48. (Buhonkina Ju.V., Strjuk R.I., Chizhova G.V. et al. During pregnancy and perinatal outcomes in women with congenital heart disease. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika 2009; 8: 44—48.)
5. *Стрижак Н.В., Егорова А.Т.* Беременность, роды и перинатальные исходы на фоне врожденных пороков сердца. Сибирское медицинское обозрение 2008; 5: 8—12. (Strizhak N.V., Egorova A.T. Pregnancy, childbirth and perinatal outcomes against congenital heart diseases. Sibirskoe medicinskoe obozrenie 2008; 5: 8—12.)
6. *Бувальцев В.И.* Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международный мед журн 2001; 3: 5—8. (Buval'cev V.I. Endothelial dysfunction as a new concept of prevention and treatment of cardiovascular diseases. Mezhdunarodnyj med zhurn 2001; 3: 5—8.)
7. *Можжаев 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. дисс. ... канд. мед. наук. Иваново 2007; 21. (Mozhaev A.V. Endothelial dysfunction deviations of rheological properties of blood, the level of bacterial metabolites and their implications for diagnosis of organ dysfunction in various acute diseases of respiratory system of children: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ivanovo 2007; 21.)
8. *Иванов С. Н., Старовойтова Е. А., Огородова Л. М. и др.* Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии. Сиб мед журн 2007; 1; 22: 99—104. (Ivanov S. N., Starovojtova E. A., Ogorodova L. M. Role of endothelial dysfunction in the Genesis of cardiovascular pathology. Sib med zhurn 2007; 1; 22: 99—104.)

Поступила 13.10.14