

**ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМОСТАЗА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ  
ЭНДОТЕЛИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ  
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ  
В СОЧЕТАНИИ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА**

*В. А. Желев, А. С. Погудина*

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Томск, Россия*

*Желев Виктор Александрович* — доктор медицинский наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; *Погудина Анна Сергеевна* — ассистент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Контактная информация:** ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Московский тракт, д. 2, г. Томск, Россия, 634050. E-mail: aspogudina@mail.ru (Погудина Анна Сергеевна).

**Резюме**

Гипоксия признается основным этиологическим фактором перинатальной патологии нервной системы. Изменения центральной гемодинамики при врожденных пороках сердца влияют на церебральный кровоток и являются причиной острых и хронических гипоксически-ишемических повреждений мозга. Целью исследования явилось изучение особенности гемостаза и функциональной активности эндотелия при врожденных пороках сердца у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы. Под наблюдением находились новорожденные различной степени гестации с гипоксическим поражением центральной нервной системы и врожденным пороком сердца. При изучении нервно-психического развития новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы 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 врожденным пороком сердца отмечается изменение гемостатической функции, которое характеризуется гиперкоагуляцией на фоне эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** новорожденные, врожденный порок сердца, гипоксия, эндотелин-1, нервно-психическое развитие.

**THE CHANGES OF HOMEOSTASIS AND FUNCTION ACTIVITY  
OF ENDOTHELIUM BY NEWBORNS WITH HYPOXIC DAMAGE  
OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN COMBINATION  
WITH CONGENITAL HEART DEFECTS**

*V.A. Zhelev, A.S. Pogudina*

*Siberian State Medical University*

**Corresponding author:** Siberian State Medical University, 2 Moscow trakt, Tomsk, Russia, 634050. E-mail: aspogudina@mail.ru (Anna S. Pogudina — Assistant at the Department of Hospital Pediatrics of Siberian State Medical University).

### Abstract

Hypoxia recognized as the major etiologic factor of perinatal pathology of the nervous system. Changes of central hemodynamics in patients with congenital heart defects affect the cerebral blood flow and cause acute and chronic hypoxic-ischemic brain damage. The aim of the study was to investigate the characteristics of hemostasis and functional activity of endothelium with congenital heart defects in newborns with hypoxic central nervous system. We observed of varying degrees of gestation infants with hypoxic central nervous system and congenital heart disease. In the study of nervous and mental development of infants with hypoxic central nervous system during the first year of life was revealed declines quantify motor, speech and mental functions in all groups of observations. It is noted that in neonates with hypoxic encephalopathy and congenital heart disease, a change of hemostatic function, characterized by hypercoagulability, against endothelial dysfunction.

**Keywords:** newborn, congenital heart disease, hypoxia, endothelin-1, psychological development.

*Статья поступила в редакцию 11.12.2014, принята к печати 21.01.2015.*

### Введение

Частота врожденных пороков сердца остается на достаточно высоком уровне, по данным различных авторов она в среднем составляет 0,8–1,2% от всех новорожденных. Изменения центральной гемодинамики, наблюдаемые при врожденных пороках сердца, влияют на церебральный кровоток и являются причиной острых и хронических гипоксически-ишемических повреждений мозга [1–3]. Одним из наиболее значимых факторов в изменении гемостаза у больных с врожденными пороками сердца 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 [4].

В патологии детского возраста нарушения системы гемостаза также занимают особое место. Существенные сдвиги в периоде новорожденности отмечаются и в функционировании эндотелия [5, 6].

Исходя из этого, представляется актуальной проблема определения возможных коагуляционных сдвигов и функций эндотелия у новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы.

### Материалы и методы

За период с 2010 по 2013 год под нашим наблюдением методом сплошной выборки находилось 50 новорожденных сроком гестации 35 недель и более с церебральной ишемией и врожденными пороками сердца «бледного» типа с обогащением малого круга кровообращения, 30 детей — с гипоксическим поражением ЦНС без ВПС.

Основную группу составили 50 новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на фоне ВПС с обогащением малого круга кровообращения. Из них 42 (84%) ребенка имели церебраль-

ную ишемию средней и тяжелой степени, среди которых доношенных новорожденных было 32 (64%) и 10 (20%) недоношенных со сроком гестации 35–37 недель. У 8 (16%) детей отмечалось гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (2 доношенных новорожденных и 6 недоношенных 35–37 недель гестации).

Группу сравнения составили 30 новорожденных с церебральной ишемией без ВПС. Из них 80% (24 ребенка: 16 (53,3%) доношенных и 8 (26,7%) недоношенных сроком гестации 35–37 недель) имели гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, а у 20% (6 детей: 2 (6,7%) доношенных и 4 (13,3%) недоношенных гестационного возраста 35–37 недель) было выявлено гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС. В контрольную группу вошли 20 доношенных новорожденных с I–IIa группой здоровья.

У детей основной группы отмечались такие пороки сердца, как дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) у 18 детей (36%), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) у 8 новорожденных (16%) и сочетанные пороки сердца ДМПП+ДМЖП (16%) в 8 случаях. Открытый артериальный проток был характерен только для недоношенных новорожденных (35–37 недель гестации) и встречался у 14 (28%) детей.

Недостаточность кровообращения у детей с ВПС из основной группы проявлялась только в легкой степени (1 ст.) и была характерна лишь для новорожденных, имевших сочетанную форму врожденного порока сердца: ДМПП+ДМЖП и ДМЖП+ОАП. Легочная гипертензия легкой степени выявлена у 2 (4%) новорожденных (1 доношенный и 1 недоношенный), имевших сочетанный тип порока сердца ДМПП+ДМЖП.

Новорожденным из основной группы за период участия в научном исследовании не проводилось оперативного вмешательства по поводу врожден-

ного порока сердца по причине самостоятельного закрытия ОАП или скомпенсированного соматического статуса детей.

Проводились клиническая оценка общего состояния новорожденного и неврологического статуса, оценка двигательных, речевых и психических функций по методу Л. Т. Журбы в возрасте 1, 3 и 6 месяцев.

Содержания эндотелина-1 (Biomedica) осуществлялось иммуноферментным методом. Забор крови для изучения показателей производился на 5–7 день жизни и в возрасте 1 и 6 месяцев из локтевой вены в объеме 3 мл. Оценка системы гемостаза производилась методом гемовискозиметрии на анализаторе АРП-01 «Меднорд», с забором крови в объеме 0,5–0,7 мл на 5–7 день жизни и в возрасте 1 и 6 месяцев.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов Statistica 6, Microsoft Excel 2007. Для количественных показателей рассчитывалось среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m). Для качественных признаков – абсолютные и относительные (в %) частоты. Сравнение значений показателей в двух группах проводилось методами параметрической и непараметрической статистики: t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни. Проверка на нормальность распределения признака проводилась с помощью критерия (W) Шапиро-Уилка и критерия Колмогорова-Смирнова. Анализ зависимости признаков оценивался с помощью расчета и оценки значимости коэффициента корреляции Спирмена. Для определения достоверности различий качественных признаков использовался анализ таблиц сопряженностей с вычислением критерия  $\chi$ -квадрат и точного критерия Фишера.

### Результаты и их обсуждение

Проведенный анализ клинико-анамнестических данных показал, что в большинстве случаев во всех группах наблюдения у матерей отмечался большой удельный вес соматических заболеваний. В структуре гинекологической заболеваемости ведущие места занимают неспецифические воспалительные заболевания нижнего отдела половых органов (кольпиты — 30% и 16,6%, соответственно) и органов малого таза (эрозии шейки матки — 14% и 13,3%, соответственно). При анализе течения беременности было отмечено, что у матерей новорожденных основной группы исследования выявлена высокая частота фетоплацентарной недостаточности, которая диагностировалась в 82% случаев.

При оценке клинической картины новорожденных с гипоксической энцефалопатией и врожденны-

ми пороками сердца было выявлено, что на 5–7 день жизни основным клиническими синдромами у обследованных новорожденных отмечались синдромы угнетения и возбуждения. В основной группе исследования синдром возбуждения у доношенных новорожденных отмечался в 42,1% случаев, у недоношенных — в 37,4% и не имел достоверной разницы в зависимости от срока гестации.

Синдром угнетения был выявлен у 58,8% доношенных детей с ВПС и у 62,5% недоношенных новорожденных основной группы исследования. У новорожденных со сроком гестации 35–37 недель при гипоксическом поражении ЦНС средней степени тяжести синдром угнетения отмечался в клинике у 50% ( $p < 0,05$ ), у доношенных новорожденных — в 35,3%.

Гипертензионно-гидроцефальный синдром (6,25%) диагностировался у недоношенных новорожденных со средней степенью поражения ЦНС. Судорожный синдром был отмечен только у 1 (2,9%) доношенного ребенка из основной группы исследования.

В группе сравнения синдром возбуждения (8,3%) реже встречался у недоношенных новорожденных, по сравнению с доношенными (27,8%, 16,7%), как при тяжелом, так и при средней степени тяжести гипоксического поражения ЦНС.

Динамика клинических симптомов у новорожденных основной группы и группы сравнения показала, что к концу неонатального периода снижалось количество детей с синдромом угнетения. Частота гипертензионно-гидроцефального синдрома достоверно ( $p < 0,05$ ) снизилась до 8,3% только у недоношенных новорожденных с гипоксической энцефалопатией из группы сравнения.

Таким образом, на протяжении всего неонатального периода у новорожденных с церебральной ишемией и ВПС с обогащением малого круга кровообращения ведущими клиническими синдромами оставались синдром угнетения, сохранялись клинически выраженными синдром возбуждения и гипертензионно-гидроцефальный синдром.

При клиническом обследовании детей в возрасте 6 месяцев было выявлено, что у 15 (47,2%) детей с ВПС с обогащением малого круга кровообращения клинически патологии ЦНС не определяется, у 1 (2,8%) сохранялась внутричерепная гипертензия, задержка моторного развития отмечалась в 35% случаев. Синдром гипервозбудимости диагностировался у 4 (12,3%) детей. В группе сравнения только у 1 (3,3%) недоношенного ребенка сохранялась внутричерепная гипертензия доброкачественного характера, 10% детей имели задержку моторного развития.

В ранний неонатальный период у новорожденных с церебральной ишемией и ВПС с обогащением малого круга кровообращения по данным ультразвукового исследования головного мозга выявляются дилатация боковых желудочков и явления перивентрикулярного отека головного мозга. Гипоксически-геморрагические поражения ЦНС (ВЖК I–II степени) чаще отмечались у недоношенных новорожденных (37,5%).

В 1 месяц отмечено, что у детей всех групп исследования сохранялись геморрагические проявления гипоксического поражения ЦНС на нейросонограмме. Дети с ВПС с обогащением малого круга кровообращения в 36,1% случаев к 1 месяцу жизни не имели патологии по данным нейросонографии.

При изучении нервно-психического развития у новорожденных с ВПС и гипоксическим поражением ЦНС выявлено, что в первый месяц жизни наиболее низкие значения психомоторных функций были отмечены у новорожденных с сочетанными ВПС (ДМЖП+ДМПП) и тяжелым гипоксическим поражением ЦНС ( $13,8 \pm 0,9$  балла), и при динамическом наблюдении в возрасте 6 месяцев показатели по-прежнему не достигали уровня психомоторного развития детей контрольной группы ( $29,84 \pm 0,8$  балла). Нарушения характеризовались изменением мышечного тонуса, сенсорно-моторного поведения и асимметричностью рефлексов.

Таким образом, у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС отмечается достоверно медленное становление нервно-психического развития на первом полугодии жизни по сравнению с контрольной группы и детьми с гипоксическим поражением ЦНС без пороков сердца.

В ходе нашего исследования было замечено, что уровень эндотелина-1 во всех группах наблюдения более чем в 5 раз ( $p < 0,01$ ) превышал показатели здоровых новорожденных. В основной группе детей в ранний неонатальный период уровень эндотелина-1 достиг  $1,51 \pm 0,09$  фмоль/л, но не имел статистически достоверной разницы с показателями группы детей без врожденного порока сердца.

В возрасте 1 месяца средние показатели эндотелина-1 в сыворотке крови новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы и врожденными пороками сердца сохранялись самыми высокими со статистически значимой разницей по сравнению с группой контроля.

Отмечена обратная корреляция между содержанием эндотелина-1 и низкими баллами количественной оценки двигательных, речевых и психических функций по Л. Т. Журбе в возрасте 6 месяцев ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ). Кроме того, получена прямая зависимость между высоким содержи-

ем эндотелина-1 и наличием сочетанного порока сердца с недостаточностью кровообращения I ст. ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,05$ ), а также положительная ассоциация активности эндотелина-1 от степени тяжести поражения ЦНС ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ).

При обследовании детей в возрасте 6 месяцев произошло снижение уровня эндотелина-1, хотя и без достоверных значений. Однако, только в основной группе у детей с ВПС ( $0,96 \pm 0,05$  фмоль/л) показатель эндотелина-1 сохранялся на достоверно высоком уровне по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Отмечено, что для новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и ВПС в раннем неонатальном периоде характерно изменение параметров гемостаза в виде хронометрической гиперкоагуляции со структурной гипокоагуляцией и с неполноценностью структурных свойств кровяного сгустка по сравнению с группой контроля: выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение показателя периода реакции ( $r = 1,5 \pm 0,1$ , мин.), показателя тромбиновой активности ( $k = 1,5 \pm 0,08$ , мин.) и времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка ( $T = 27,9 \pm 0,8$ , мин.).

Фибринолитическая активность ( $F = 17,5 \pm 0,8\%$ ) повышена в большей степени у недоношенных детей. В группе сравнения с гипоксической энцефалопатией показатели коагуляционного гемостаза в возрасте 5–7 суток жизни также изменялись в сторону умеренной гиперкоагуляции, на что указывало снижение показателей ( $r = 2,7 \pm 0,4$  мин.,  $k = 2,9 \pm 0,4$  мин. и  $T = 31,6 \pm 0,6$  мин.) относительно значений контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

К 1 месяцу жизни при анализе показателей системы гемостаза у детей из группы сравнения отмечалась структурная гипокоагуляция (снижен показатель фибрин-тромбоцитарной константы крови) в сочетании с умеренно повышенной активностью фибринолиза, тогда как у новорожденных с ВПС сохранялись умеренные гиперкоагуляционные изменения в гемограмме.

В возрасте 6 месяцев у детей исследуемых групп и здоровых младенцев отмечалась нормокоагуляция в системе гемостаза, показатели гемовискозиметрии не имели статистически достоверных различий.

Анализ корреляционных взаимосвязей между показателями гемовискозиметрии и клиническими синдромами у новорожденных с ВПС в раннем неонатальном периоде показал  $r = +0,43$ ,  $p < 0,05$ .

Обратная корреляция наблюдалась между сниженными показателями периода реакции, тромбиновой активности, времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка и высоким уровнем эндотелина-1 у детей основной

группы с ВПС «бледного» типа в возрасте 1 месяца ( $r = +0,61$ ,  $p < 0,05$ ).

### Выводы

1. Гипоксически-ишемический характер поражения центральной нервной системы у новорожденных с врожденными пороками сердца с обогащением малого круга кровообращения в неонатальном периоде отмечается у 84% детей, а гипоксически-геморрагического генеза (внутрижелудочковые кровоизлияния I и II степени) — в 16% случаев, и проявляются в клинической картине синдрома угнетения, возбуждения и гипертензионно-гидроцефальным синдромом.

2. У новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы и врожденными пороками сердца на протяжении неонатального периода отмечаются достоверно высокие значения эндотелина-1, уровень которого находится в прямой корреляционной зависимости от степени тяжести поражения центральной нервной системы и наличия сочетанной формы порока сердца с недостаточностью кровообращения.

3. Изменение гемостатической функции у новорожденных с врожденными пороками сердца с обогащением малого круга кровообращения характеризуется гиперкоагуляцией, сохраняющихся на протяжении всего неонатального периода, и в совокупности с высоким уровнем эндотелина-1, являются факторами, усугубляющими имеющуюся церебральную ишемию, что сопряжено с более медленным регрессом патологической неврологической симптоматики к возрасту 6 месяцев жизни.

### Список литературы

1. Володин НН. Перинатальная неврология — проблемы и пути решения. Неврология и психиатрия. 2009;10:4–8.

2. Пальчик АБ, Федерова ЛА, Понятишин НЕ. Неврология недоношенных детей. Москва: Медпресс-информ. 2012:345 с.

3. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD et al. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. N Engl J Med. 2009;361(14):1349–1358. doi: 10.1056/NEJMoa0900854.

4. Дорофеева ЕИ, Демихов ВГ, Демихова ЕВ, Скобин ВБ, Жаров ИА, Морщакова ЕФ. Особенности гемостаза у новорожденных детей. Тромбоз, гемостаз и реология. 2013;53(1):44. [Dorofeeva EI, Demikhov VG, Demikhova EV, Skobin VB, Zharov IA, Morshakova EF. Peculiarities of hemostasis in newborns. 2013;53(1):44. In Russian].

5. Остроумова ОД, Дубинская РЭ. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях. Кардиология. 2005;2:59–62.

6. Сухих ГТ, Вихляева ЕМ, Ванько ЛВ и др. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии. Акушерство и гинекология. 2008;5:3–7.