

Особенности формирования персистирующей легочной гипертензии у недоношенных детей

Мордвинцева Ю.А. — врач-неонатолог,

очный аспирант ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург.

Краева О.А. — к.м.н.,

руководитель отделения по изучению патологии и физиологии новорожденных и детей раннего возраста ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург.

Костюсова Е.В. — врач-неонатолог,

очный аспирант ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург.

ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург.

Features of formation of a persistent pulmonary hypertension at prematurely newborns

U.A.Mordvintseva, O.A. Kraeva, E.V.Kostousova

Резюме

Статья посвящена обзору актуальной проблемы в неонатологии: формированию персистирующей легочной гипертензии у недоношенных детей. Описаны особенности сердечно-сосудистой системы маловесных новорожденных и механизмы формирования гипертензии. Определена частота клинически значимой персистирующей легочной гипертензии 6,4%. Описаны варианты легочной гипертензии у новорожденных и причины их развития, а также клинические, ультразвуковые, электрокардиографические, биохимические и электролитные маркеры развития данного состояния.

Ключевые слова: персистирующая легочная гипертензия, недоношенные новорожденные дети, сердечно-сосудистая система.

Resume

The article contains review of an actual problem in neonatology: formation of a persistent pulmonary hypertension of prematurely children. Features of cardiovascular system of newborns with low weight of a body and mechanisms of forming of a hypertension are described. Frequency of clinically significant persistent pulmonary hypertension of the newborn of 6,4% is defined. Variants of a pulmonary hypertension of newborns and the reason of their development, and also clinical, ultrasonic, electrocardiographic, biochemical and electrolyte markers of development of the given condition are described.

Key words: a persistent pulmonary hypertension, prematurely newborn children, cardiovascular system.

Особенностью медико-демографической ситуации в нашей стране является высокий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Среди детского населения наряду с уменьшением смертности от всех причин, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний не снижается и за последние 15 лет даже несколько повысилась [1].

Структура сердечно-сосудистых заболеваний, послуживших причиной смерти у детей и взрослых различна, но в настоящее время известно, что болезни неонатального, грудного и старшего возраста представляют собой пролонгированную патологию эмбриона и плода. Особого внимания заслуживают недоношенные дети, доля которых среди всех новорожденных составляет 5% [2-3]. В силу морфофункциональной незрелости орга-

нов и систем процессы восстановления у них идут медленнее, чем у доношенных новорожденных. Зачастую трудно определить эпидемиологическую специфику преждевременных родов и отдельных форм задержки внутриутробного развития, что диктует необходимость использования массы тела новорожденного в качестве доступной, объективной, воспроизводимой и сопоставимой характеристики, отражающей итог внутриутробного развития плода, а также ближайший и отдаленный прогноз для ребенка. Большого практического интереса заслуживает вопрос о том, в какой мере нарушения нормального процесса внутриутробного развития плода могут влиять на отдаленный риск патологии сердечно-сосудистой системы. Логично предположить, что антенатальный стресс, лежащий в основе рождения ребенка с малой массой тела, не может не отразиться на работе сердечно-сосудистой системы, претерпевающей интенсивный рост и структуризацию на всех этапах онтогенеза, прежде всего в ходе внутри-утробного развития. Послеродовая адаптации к внеутробной жизни организма недоношенного ребенка протекает с большим напряжением, перестройка внутрисердечного и общего кровообращения проходит

Ответственный за ведение переписки -
Костюсова Е.В.

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

длительно [4,5].

Сердце маловесного ребёнка обладает рядом особенностей. Миокард отличается жесткостью по сравнению с миокардом взрослых. Кардиомиоциты сохраняют способность к делению, ограниченный запас гликогена в них вызывает быстрое истощение резервных возможностей и снижение сократительной активности [6,7]. Благоприятные условия постнатального развития обеспечивают навёрстывающий рост массы сердца в течение первого года жизни, подобно тому, как это имеет место в случае навёрстывающего роста тотальных размеров тела. Однако компенсация дефицита массы миокарда у недоношенных детей не означает полного восстановления дефицита тканевых структур сердца, так как период естественной гиперплазии мышечных волокон сердца завершается к моменту рождения ребенка. Из сказанного следует, что компенсаторный навёрстывающий рост сердца, происходящий за счет гипертрофии в условиях недостатка структурных элементов, может приводить к формированию его диспропорций [5]. Малая масса тела при рождении может сочетаться со снижением количества кардиомиоцитов [8]. Данный эффект во многом реализуется за счет нарушения выработки тканевых факторов роста — гормоноподобных веществ белковой или гликопротеидной структуры, влияющих на процессы клеточного деления и инициирующих тканевую дифференцировку. Тканевые факторы роста играют существенную роль в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки кардиомиоцитов, что делает понятной связь малой массы тела при рождении с дефицитом тканевых структур сердца.

У преждевременно рожденных детей становление переходного кровообращения в целом повторяет закономерности, присущие доношенным младенцам, но с некоторыми особенностями, обусловленными морфологической и функциональной незрелостью систем кровообращения и дыхания, в том числе и центральных механизмов их регуляции.

Среди них можно выделить замедленное уменьшение резистентности легочных сосудов, в результате чего функционально значимое снижение давления крови в легочной артерии наступает не ранее конца первой недели жизни.

Другая особенность — это измененная форма левого желудочка (ЛЖ) в течение раннего неонатального периода, характеризующаяся несинхронным сокращением отдельных сегментов межжелудочковой перегородки в систолу. Наблюдается низкая амплитуда сокращения в ее верхней и средней части и высокая сократительная способность в нижней части. По мере роста ребенка эти изменения нивелируются, и ЛЖ принимает правильную округлую форму. Способность к повышению величины минутного объема в ответ на стресс у недоношенного ребёнка, как и у плода, практически отсутствует, его сердце функционирует в условиях минимальной резервной способ-

ности [9]. Величина минутного объема у плода может значительно уменьшаться при повышении периферического сопротивления сосудов в ответ на стрессорные воздействия. Однако даже в условиях поддержания функции миокарда за счет «обкрадывания» иных органов плода интенсивно растущее сердце не может оказаться полностью свободным от влияния неблагоприятных воздействий, связанных с алиментарным дефицитом и гипоксией [10,11]. Существенную роль в поддержании напряженного и длительного течения процесса послеродовой адаптации кровообращения у недоношенных новорожденных играет длительно циркулирующие фетальные коммуникации и транзитная неонатальная легочная гипертензия [12]. Механизм развития гипертензии может быть связан с последующим нарастанием исходных изменений структуры и эластичности сосудов, формирующихся у плода в условиях возросшего периферического сосудистого сопротивления на фоне антенатального стресса.

Длительное время считалось, что недоношенные дети имеют недостаточно развитый мышечный слой в артериолах для того, чтобы поддерживать высокое легочное сосудистое сопротивление после рождения, но, по современным представлениям, около 15%-35% детей с персистирующей легочной гипертензией (ПЛГ) составляют недоношенные дети [13].

Легочную гипертензию подразделяют на транзитную легочную гипертензию и персистирующую легочную гипертензию, среди вариантов которой выделяют идиопатическую.

Причинами транзитной легочной гипертензии (ТЛГ) могут быть, помимо асфиксии, чрезмерный родовой стресс, гипотермия, использование недостаточно подогретой кислородно-воздушной смеси при ИВЛ, полицитемия, гипогликемия, острые поражения легочной паренхимы (СДР I, II и взрослого типа, пневмонии, синдромы утечки воздуха и др.).

Причины персистирующей легочной гипертензии группируют так: 1) активный спазм легочных сосудов; 2) аномалия легочных сосудов с гипертрофией мышечного слоя легочных артерий вследствие хронической гипоксии, либо как идиопатическое состояние, может быть обусловлено преждевременным закрытием артериального протока из-за приема матерью перед родами салицилатов или индометацина, переносимостью [14]; 3) уменьшение легочной паренхимы, площади поперечного сечения сосудистого легочного русла при диафрагмальной грыже и грыже пупочного канатика, гипоплазии легких, поликистозах легких, стенозах и других пороках развития периферических легочных артерий, а также при стойких или хронических заболеваниях легких (постасфиксическая пневмопатия, бронхолегочная дисплазия); 4) врожденные пороки сердца, левожелудочковывс кардиомиопатии.

Распространённость клинически значимой неонатальной легочной гипертензии, по разным данным, со-

ставляет от 1,2 до 6,4% [10].

Если причиной ТЛГ чаще всего является любого генеза гипоксия, то ПЛГ — хроническая внутриутробная гипоксия. Большинство детей с ПЛГ — недоношенные, а с ИПЛГ — доношенные [15].

У недоношенных новорождённых вазоспазм обусловлен гипертрофией среднего слоя мышечных артерий и артериол, вызванный гипоксемией [16]. Помимо морфологических нарушений при легочной гипертензии новорожденных изменена реактивность легочных сосудов. Причины измененной реактивности сосудов не известны, однако, вероятно, она связана с избытком вазоконстрикторов и недостатком вазодилаторов, а также с изменением чувствительности сосудов к внешним и внутренним воздействиям [17]. Мишенью хронической гипоксемии является эндотелий сосудов всех органов [18].

Патофизиологически, экспериментально и клинически верифицированным маркером дисфункции эндотелия, позволяющим оценить наличие и степень выраженности нарушений функционального состояния эндотелия при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы является эндотелин-1 [19]. В экспериментах показано, что эндотелин-1 является самым мощным из известных в настоящее время вазоконстрикторных факторов [20, 21]. При развитии дисбаланса в продукции или метаболизме вазоактивных медиаторов легко возникает спазм сосудов, приводящий к гипертензии в малом круге кровообращения [22, 23].

Структурно-функциональные изменения сосудов облегчают развитие легочной гипертензии, в результате которой могут формироваться необратимые морфологические изменения правого желудочка с развитием прогрессирующего нарушения кровообращения [24]. Клинически у таких детей второй тон на легочной артерии акцентуирован, расщеплен. Может быть выслушан дующий систолический шум во II-IV межреберье слева от грудины из-за недостаточности трехстворчатого клапана, ритм галопа. Печень увеличена. Цианоз вначале может быть периодическим, но затем становится постоянным. На ЭКГ находят правоправую за счет гипертрофии правого желудочка, а также возможны признаки ишемии миокарда (снижение S-T сегмента ниже изолинии) [25, 26]. Эхокардиография позволяет выявить право-левый шунт крови через артериальный проток или открытое овальное окно [27, 28]. Рентгенологически у половины детей находят кардиомегалию, обеднение или нормальный сосудистый рисунок легких. Для газового состава типичны тяжелая гипоксия (pO_2 в артериальной крови 5,35 кПа и ниже, при нижней границе нормы 9,33-8,67 кПа). Кроме того, очень часты обменные нарушения — гипогликемия, гипокальциемия, гипомagnesия, а также высокий гематокритный показатель и тромбоцитопения. Течение легочной гипертензии очень вариabельно и зависит от своевременной диагностики и терапевтической тактики [15].

Катамнестическое наблюдение за детьми. пере-

несшими неонатальную легочную гипертензию, показывает наличие отклонений на рентгенограммах органов грудной полости, характеризующихся увеличением кардиоторакального индекса на 6—10%, усилением легочного рисунка в области корней и обеднением его на периферии, что соответствует минимальным признакам легочной гипертензии. У таких пациентов возможно выявление на ЭКГ нарушений проводимости по системе правой ножки пучка Гиса с различным видом ответа на лечение: от исчезновения нарушений проводимости до полной рефрактерности к терапии [29, 30]. Наша практика показывает, что эти дети подвержены частым респираторным заболеваниям на первом году жизни. Легочная гипертензия зачастую не определяется у детей что, требует оптимизации ранней диагностики. Ожидается, что своевременные диагностические и лечебные мероприятия, проводимые в детском возрасте, окажутся рациональными и эффективными. ■

Литература:

- Школьникова М.А., Абдулатипова И.В., Никитина С.Ю., Осокина Г.Г. Основные тенденции заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний детей и подростков в Российской Федерации. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2008; 4: 4.
- Яцък Г.В. Выживание глубоко недоношенных детей. Медицинская газета 2005; 66.
- Агейкин В.А. Недоношенные дети. Медицинский научный и учебно-методический журнал 2003; 16: 3-15.
- Прахов А.В., Егорска Л.Е. Внутрисердечное кровообращение у недоношенных новорожденных детей с т.желым перинатальным поражением ЦНС и СДР. Педиатри 2008; 87; 1: 28-31.
- Кельмансон И.А. Отсроченный риск кардиоваскулярной патологии, ассоциированный с малой массой тела при рождении. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1999; 2: 12-18.
- Цывън П.Б. Диагностика сердечной деятельности плода. Екатеринбург 2000: 6-9, 31.
- Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. Москва: «ГЭОТАР-Медиа» 2007: 270-273.
- Nacye R.L. Disorders of the placenta, fetus, and neonate; diagnosis and clinical significance. St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sidney, Toronto; Mosby 1992.
- Rudolph A.M. The fetal circulation and its response to stress. J Dev Physiol 1984; 6: 11-19.
- Прахов А.В. Неонатальная кардиология. Нижний Новгород: «НижГма» 2008: 9-32, 141-143.
- Симонова Л.В. Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста. Педиатри 2001; 3: 17-21.
- Хоффман Дж. Детская кардиология. Москва 2006: 24-37, 304-314.
- Фомичев М.В. Персистирующая легочная гипертензия. Журнал интенсивной терапии 2006; 2.
- Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics. 2007 Aug;120(2):e272-82

15. Шабалов Н.П., Любименко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. Асфиксии новорожденных. Москва «МЕД пресс-информ» 2003: 184-187.
16. Steinhorn R. Pulmonary Hypertension, Persistent-Newborn. eMedicine 2007.
17. Агапатов Л. И., Белозеров Ю.М., Мизерницкий Ю.Л. Ингибиторы АПФ в комплексном лечении легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией. Педиатри 2008; 87; 2: 90-94.
18. Пулин А.М. Роль персистирующей легочной гипертензии в развитии бронхолегочной дисплазии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург 1997.
19. Gien J, Seedorf GJ, Balasubramaniam V, Tseng N, Markham N, Abman SH. Chronic intrauterine pulmonary hypertension increases endothelial cell Rho kinase activity and impairs angiogenesis in vitro. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008 Oct; 295(4):L680-7. Epub 2008 Jul 11.
20. Гомазков О.А. Пептиды в кардиологии. Москва «Материк –Альфа» 2000.
21. Патара С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Биохими и физиологи семейства эндотелинов. Кардиологи 2000; 6: 78-85.
22. Агапатов Л. И., Белозеров Ю. М., Мизерницкий Ю. Л., Иванина Е. К., Конно В.И. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе легочной гипертензии у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2007; 52; 5: 37-4.
23. Зузенкова Л.В. Функциональное состояние эндотели у новорожденных в критическом состоянии с гипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы, их немедикаментозная коррекция. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Иваново 2008
24. Белозеров Ю.М. Детская кардиология. Москва «МЕД пресс-информ» 2004: 350-372.
25. Schranz D. Pulmonale Hypertension im Kindes- und Jugendalter. Monatsschr Kinder- heilkd 2003; 151: 424-441.
26. Кокоулин Г.С. Возрастные особенности электрокардиограммы у детей. Пособие для врачей-педиатров. Екатеринбург 2005.
27. Прахов А.В., Сенюткин А.В., Ярыгин И.В. Доплерэхокардиографи в изучении неонатальной легочной гипертензии и ишемии миокарда правого желудочка у новорожденных детей. Ультразвуковая диагностика 1997; 4: 30.
28. Hu Z., Zhand Y. Pulsed Doppler technique in evaluation of pulmonary hypertension. Clin. Med. J.: 1990; (103);1:19—24.
29. Белова Л.М., Голдовская Д.Ш., Давыдовская Л.Я. Основы кардиологии детского возраста. Справочник Минск 1991.
30. Adams J.M., Garson A., Bricker J.T., McNamara D.G. Neonatology. The science and practice of pediatric cardiology. Philadelphia, London 2000; (3): 2477 —2489.