На правах рукописи

Перцев Михаил Николаевич

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

3.1.21. Педиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Хабаровск – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук К.В. Жмеренецкий)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Сенькевич Ольга Александровна.

Официальные оппоненты:

Бокерия Екатерина Леонидовна, доктор медицинских наук, Национальный медицинский исследовательский Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, научный сотрудник научно-консультативного педиатрического отделения, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва

Прахов Андрей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, Приволжский исследовательский медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии, профессор кафедры, г. Нижний Новгород

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова», г. Иваново

Защита диссертации состоится «___» _____2026 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.009.01 при ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35).
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, http:/www.fesmu.ru.

Автореферат разослан «___»_____2026 года.

Врио ученого секретаря
диссертационного совета Д21.2.009.01
доктор медицинских наук, профессор Ташкинов Николай Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Проблема влияния внутриутробной гипоксии (ВУГ) на сердечно-сосудистую систему (ССС) плода, адаптации миокарда к ее воздействию и вызываемые ею последствия не утрачивает своей актуальности и продолжает оставаться предметом исследований на протяжении многих десятилетий, т.к. поражение ССС при ВУГ встречается в 40—70% случаев (Третьякова О.С., Заднипрянный И.В., 2020). ВУГ плода относится к ситуации, при которой плод лишен адекватного снабжения кислородом из-за экологических, материнских, плацентарных и фетальных факторов (Крахмаль Е.Г. и др., 2024), может иметь глубокие последствия для развивающегося плода и привести к перинатальной гибели (Ибрагимова Д.Т., 2020, East C. E., et al, 2024).

Возникающая транзиторная ишемия миокарда связана с временным уменьшением или прекращением кровообращения в отдельных участках мышцы сердца, вызывающим снижение ее функциональной активности (Прахов А.В. и др., 1998), снижением энергообразования в миокардиальной клетке вследствие перинатальной «гипоксической травмы» и относительной коронарной недостаточности (Володин Н.Н. и др., 2021), что приводит к возникновению тканевой гипоксии, обусловленной нарушением механизмов утилизации кислорода в высокочувствительных к дефициту кислорода клетках сердца (Шумилова П.В. и др., 2021).

Таким образом, сложный генез и разнообразные клинико-лабораторные проявления ВУГ диктуют необходимость поиска маркеров повреждения ССС у детей, перенесших воздействие гипоксии в процессе онтогенеза.

Цель исследования: определить состояние сердечно-сосудистой системы у детей 1-3 лет после перенесённой внутриутробной гипоксии для разработки персонифицированной программы наблюдения и реабилитации.

Задачи исследования

1. Изучить и сравнить уровень биохимических маркеров повреждения ССС (тропонин, креатинкиназа, малоновый диальдегид, лактатдегнидрогеназа,

натрийуретический пептид) у детей, перенесших ВУГ в периоде новорожденности и в возрасте 1-3 лет, установить их клиническую значимость.

2. Установить и сравнить ультразвуковые и электрокардиографические проявления поражения ССС у новорождённых детей и детей 1-3 лет после перенесенной ВУГ.

3. Выявить структурные особенности миокарда новорожденных, перенесших ВУГ, при экспериментальном моделировании на потомстве белых крыс.

4. Дать обоснование необходимости индивидуального (диспансерного) Д-наблюдения детей раннего возраста, перенесших ВУГ.

Научная новизна исследования

Впервые на большом клиническом материале проведено исследование новорожденных, перенесших ВУГ, с целью определения критериев для формирования групп наблюдения и персонифицированного подхода.

Изучена диагностическая ценность клинической картины, лабораторных методов исследования (тропонин, креатинкиназа, малоновый диальдегид, лактатдегнидрогеназа, натрийуретический пептид), ЭКГ (частотные характеристики, особенности зубцов, сегментов и комплексов) и ЭхоКГ (количественные параметры геометрии сердца и гемодинамические показатели) у новорожденных и детей 1-3 лет жизни с ВУГ, определена их информативность для оценки динамики состояния.

Разработан диагностический алгоритм обследования новорожденных, перенесших ВУГ, который позволят оптимизировать диагностическую и лечебную тактику данной категории пациентов.

Определены критерии выделения групп новорожденных, перенесших ВУГ для проведения персонифицированной программы реабилитации с учетом состояния сердечной деятельности.

В эксперименте установлены структурные особенности миокарда новорожденных белых крыс, перенесших ВУГ, что может служить условной моделью повреждения ССС у детей с ВУГ

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов исследования обоснована необходимость обязательного обследования новорожденных, перенесших ВУГ, с целью формирования групп наблюдения для дальнейшего персонифицированного углубленного обследования для оценки степени поражения сердца.

Разработаны и предложены критерии выделения групп новорожденных, перенесших ВУГ, для дальнейшего наблюдения и лечения с учетом риска развития патологии ССС.

Динамическая оценка состояния здоровья детей, перенесших ВУГ, позволила сопоставить выраженность перенесенной внутриутробной гипоксии с динамикой патологической симптоматики со стороны ССС в раннем детском возрасте.

Определены особенности метаболических маркеров повреждения ССС у детей, перенесших ВУГ, что может стать основой для реализации персонифицированной программы реабилитации, определения ее эффективности и способствовать индивидуализации подходов для улучшения качества жизни детей.

Методология исследования

Проведено проспективное, когортное, обсервационное, аналитическое, поперечное исследование с 2 этапами: на 1 этапе осуществлялось исследование функции ССС 60 новорожденных детей, соответствующих критериям включения. На 2 этапе оценивались данные ССС 60 детей в возрасте 1-3 лет жизни, соответствующих критериям включения.

Результаты сравнивались с данными 80 условно здоровых детей соответствующего возраста без ВУГ, составивших контрольные группы для каждого этапа.

Исследование выполнено на кафедре педиатрии, неонатологии и перинатологии с курсом неотложной медицины (заведующий кафедрой — д.м.н., профессор О.А. Сенькевич) ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (ректор – член-корр. РАН, доктор медицинских наук К.В. Жмеренецкий). Программа обследования включала клинико-анамнестические, физикальные, инструментальные и

лабораторные методы. Дизайн диссертационного исследования соответствует принципам надлежащих лабораторной и клинической практик (ГОСТ Р53434-2009 и ГОСТ Р52379-2005). Статистические методы исследования применялись для обработки массива полученных данных.

Настоящее исследование выполнено в рамках гранта правительства Хабаровского края №37с/2023 от 06.12.2023.

Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций и одобрены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (протокол №3 от 20.10.2022 г).

Положения, выносимые на защиту

У новорождённых детей с ВУГ в анамнезе при отсутствии проявлений поражения ССС отмечается статистически значимое увеличение маркеров кардиального повреждения: более чем десятикратное увеличение показателей уровня креатинкиназы в крови, увеличение уровня малонового диальдегида и натрийуретического пептида, которое сохраняется у детей с ВУГ в анамнезе в возрасте 1-3 лет: более чем четырёхкратное увеличение показателей уровня КК в крови, что дает возможность рассматривать эти показатели, как маркёр внутриутробного повреждения ССС детей, перенёсших ВУГ.

У новорожденных детей с ВУГ в анамнезе электрокардиограмма имеет ряд особенностей в виде гипертрофии миокарда правого желудочка и правого предсердия, увеличения продолжительности интервала QTc, наличия диффузных вторичных обменно-гипоксических изменений в миокарде, усиления биопотенциалов миокарда от правого и левого желудочка, увеличения ЧСС, снижения ударного объёма и минутного объема крови, что может расцениваться, как последствие дефицита энергообеспечения в миокардиальной клетке и фактор риска развития внезапной смерти у детей с ВУГ в анамнезе.

У детей с ВУГ в анамнезе в возрасте 1-3 лет сохраняются статистически значимые изменения на ЭКГ в виде увеличения угла альфа по сравнению с контрольной группой, увеличение продолжительности зубца P, комплекса QRS и

интервала RR, случаев синусовой тахикардии и фибрилляции предсердий, что свидетельствует о стойком нарушении функции ССС у детей с ВУГ в анамнезе.

Воздействие ВУГ приводит к нарушениям со стороны нуклеолярного аппарата КМЦ белых крыс в неонатальном периоде, не приводя к ремоделированию межклеточного матрикса миокарда за счёт ретикулярных волокон. ВУГ индуцирует повышение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в КМЦ новорожденных белых крыс, что может иметь компенсаторное значение.

Степень достоверности и апробация работы

Диссертационное исследование выполнено в период 2022–2025 гг.

Проведено достаточное число клинических наблюдений (200 наблюдений при анализе по протоколу исследования). Использование высокоинформативных и современных методик, сертифицированного оборудования и реактивов, достаточный объём исследований и комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения являются свидетельством обоснованности и высокой статистической значимости научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Статистическая значимость результатов обусловлена соблюдением требований надлежащей клинической практики и оптимальным дизайном исследования.

Личный вклад автора

Участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации, осуществлялось на всех этапах исследования: аналитическом обзоре отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, составлении программы исследования, сборе информации и материалов для исследования: все дети, включенные в исследование, осмотрены автором с комплексной оценкой статуса, анализом анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных данных. Автором выполнено 100% диссертационного исследования на преаналитическом этапе, интерпретация и изложение полученных данных, статистическая обработка материалов, публикации результатов исследования, в том числе, в соавторстве с научным руководителем, написание текста диссертации. Специальные

исследования (определение уровня тропонина, КФК, натрийуретического пептида и биохимических показателей в сыворотке крови) были проведены в ЦНИЛ ДВГМУ сертифицированными специалистами с включенным участием автора.

Внедрение результатов в практическую деятельность

Результаты работы используются в практической деятельности медицинских организаций родовспоможения и стационаров, оказывающих медико-санитарную помощь детям на территории Хабаровского края. Материалы диссертации внедрены и используются в учебном процессе при обучении студентов по направлению подготовки «Педиатрия» 31.05.02, ординаторов по программам ординатуры 31.08.19 «Педиатрия» и 31.08.18 «Неонатология» и на циклах профессиональной переподготовки и усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России.

Апробация работы

Материалы, основные положения и выводы диссертационного исследования были представлены на XX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, Россия, 2023); конкурсе научно-исследовательских работ молодых ученых «Аспирантские чтения» в рамках III Дальневосточного международного медицинского конгресса (Хабаровск, Россия, 2023); XVI Региональном научно-образовательном форуме и Пленуме Правления РОАГ «Мать и Дитя» (Санкт-Петербург, 2023); Дальневосточном международном медицинском форуме (2023, 2024, 2025 гг); выступлениях с отражением материалов диссертационного исследования в региональных образовательных проектах Министерства здравоохранения Хабаровского края "Школа неонатолога", "Школа педиатра" (2022-2025 гг). Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по профилю «педиатрия» ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (протокол №3 от 25 сентября 2025 г).

Публикация результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 из которых входит в международную базу цитирования данных Web of Science.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.21 – педиатрия; исследование проведено в соответствии с формулой специальности. Педиатрия – область науки, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования объема и методов, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждения глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 22 рисунками. Список литературы включает 149 источников, из них 58 отечественных и 98 иностранных, что является достаточной базой для комплексного достоверного освещения изучаемой темы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Хронологические рамки исследования охватывают 2022-2025 гг. Клиническими базами были медицинские организации родовспоможения и детства министерства здравоохранения Хабаровского края. Специальные исследования проведены в ЦНИЛ ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (проректор по научной и международной деятельности, д.м.н., профессор Сазонова Е.Н.).

Критерии включения: условно здоровые на момент проведения исследования дети, имеющие пренатально установленный диагноз «хроническая ВУГ плода» («Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери» Минздрава России, 2023) в анамнезе (основная группа); дети без острых и хронических заболеваний в анамнезе, имеющие 1-2 группу здоровья (группа сравнения); разрешение родителей пациентов на сотрудничество с исследователем.

Критерии невключения: тяжелая асфиксия при рождении, СЗРП, ВПР, инфекционные заболевания, тяжелое состояние при рождении, вызванное любыми причинами; возраст старше 3 суток жизни (1 этап) или 3 лет (2 этап).

Формулировка диагноза проводилась в соответствии классификацией МКБ-10. Сбор данных проводился на основании результатов клинического и лабораторного обследования по специально разработанной форме с использованием стандартных учетных форм. Источником информации служил анализ медицинских документов (№111/у «Индивидуальная карта беременной и родильницы», №096/у «История родов», №97/у «История развития новорожденного»), историй развития ребёнка (форма 112/у) детей в возрасте 1-3 лет, включая изучение сведений о персональных данных, жалобах, анамнезе заболевания и анамнезе жизни пациентов.

На первом этапе было обработано 750 источников первичной медицинской документации, из них отобрано 60 детей (31 мальчик, 52,2±7,53% и 29 девочек, 47,8±7,53%), подходящих под критерии включения, доступных дальнейшему изучению, составивших основную группу, которые в дальнейшем изучались в соответствии с запланированными этапами исследования (Рисунок 1).

2 этап. В возрасте 1-3 лет в группу были включены 60 детей, соответствующих критериям включения второго этапа (31 мальчик, 52,2±7,53% и 29 девочек, 47,8±7,53%). Был проведен проспективный анализ клинических данных, обследование ССС, аналогично программе обследования первого этапа, уточнен клинический диагноз по МКБ-10; данные о состоянии здоровья, наличие патологических состояний со стороны ССС. Дети были включены в исследование в возрасте, соответствующем этапу исследования (1-3 года жизни), на момент проведения исследования не имели каких-либо хронических и/или острых заболеваний.

Все исследования выполнены с соблюдением этических норм и принципов проведения медицинских исследований. Все законные представители участников исследования были осведомлены и дали добровольное информированное согласие.

Рисунок 1 - Дизайн исследования

Методы исследования

В соответствии с поставленными задачами исследования оценивались:

1. Анамнестические данные: проводили выкопировку сведений из обменных карт беременных женщин, истории родов, истории развития ребенка от рождения до момента проведения исследования (1-3 года).

2. Антропометрические данные. Физикальное обследование проводили по общепринятой методике: измерение основных антропометрических показателей (измерение длины тела, окружности грудной клетки, окружности головы с точностью до 0,5 см и массы тела с точностью до 0,01 кг). При оценке показателей физического развития новорожденных и детей в возрасте 1-3 года, пользовались WHO Anthro — программа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для оценки физического развития детей в возрасте от 0 до 5 лет.

3. Методы функциональной диагностики: электрокардиография была выполнена по стандартной методике с регистрацией биопотенциалов сердца в покое на 12 отведениях, скорость записи 50 мм/сек, контрольный 10 мм/мВ. Регистрация ЭКГ выполнена с помощью электрокардиографа ЭК1Т-1/3-07

Аксион (ООО Концерн «Аксион», г. Ижевск, Россия) и специализированных электродов. Эхокардиография проводилась с использованием секторного фазированного датчика по стандартной методике с помощью аппарата УЗИ Mindray Consona N7 (Mindray, Китай).

Все исследования были выполнены двумя специалистами с включенным участием автора, с межисследовательской ошибкой менее 3%.

4. Лабораторные методы исследования: определение натрийуретического пептида, КФК, тропонинаI, ЛДГ (общий), малонового диальдегида.

5. Экспериментальный метод. В исследовании использовали 3-месячных беременных самок белых крыс Вистар и их 7-суточное потомство. Постановку опытов и содержание животных выполняли в соответствии с ГОСТ 33216-2014. ВУГ моделировали путём 4-часового гипобарического воздействия на беременных самок белых крыс в экспериментальной гипобарической камере ежесуточно (давление воздуха – 310 мм.рт.ст., парциальное давление кислорода – 55 мм.рт.ст., что соответствует «высоте» 7000 м над уровнем моря). После рождения потомства формировали экспериментальные группы 7-суточного потомства: 1) «Контроль» - 10 интактных самок белых крыс. 2) «ВУГ» - 10 самок, подвергнутых гипобарической гипоксии с 15 по 19 сутки гестации. В каждую экспериментальную группу входили животные из 4 выводков (по 2-3 животных из выводка), всего в эксперименте было использовано 30 белых крыс. Для оценки количества ядрышек в ядрах КМЦ срезы сердца окрашивали нитратом серебра по методике AgNOR в модификации Коржевского Д.Э. (2013). Для оценки содержания ретикулярных волокон гистотопографические срезы сердца окрашивали методом импрегнации серебром по Гомори с использованием диагностического набора («Эрго-Продакшн», Россия). Полученные препараты оценивали в программе-анализаторе изображений ToupView (Touptek, США), при увеличении 100x10 с использованием точечной сетки по методике Г.Г. Автандилова (1990). Для иммуногистохимического исследования срезы сердца монтировались на предметные стёкла с адгезивным электростатическим покрытием Super Frost Plus (Thermo Fisher Scientific, Германия). Выявляли КМЦ,

меченные поликлональными антителами к белку эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) (Affinity Biosciences, Китай), окрашивание меченых КМЦ проводили с помощью набора Novolink TM Polymer Detection System («Leica Biosystems», Великобритания) в соответствии с протоколом производителя. Подсчёт eNOS+ КМЦ проводили на световом микроскопе Микмед-6 (АО «ЛОМО», Россия) при увеличении 10х100 при анализе не менее 500 клеток субэндокардиального слоя миокарда левого и правого желудочков.

6. Методы статистического анализа. Статистическую обработку полученных данных выполняли в соответствии с принципами биомедицинской статистики. Для проведения исследования средней точности с уровнем значимости 0,05 и мощностью 80%, используя оценку доверительного коэффициента и предельно допустимой ошибки при случайном методе формирования выборки с числом генеральной совокупности до 60 тысяч, применения методик Мерковой-Поляковой, формулы для повторного отбора, методики Лера для средних величин и нанограммы Альтмана показало необходимый объем выборки для группы исследования 60 единиц наблюдений, для группы сравнения 40 единиц наблюдений. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью стандартных компьютерных программ в операционной среде Windows с использованием пакета Microsoft Excel, версия 7.0 и с применением статистических программ SPSS Statistics 21 и STATISTICA 7. Вычисление статистической значимости между группами средних значений проводилось методом однофакторного дисперсного анализа с применением t–критерия Стьюдента и F–критерия Фишера для относительных величин. Влияние неблагоприятных факторов и их взаимосвязь определялись при помощи непараметрической ранговой корреляции Спирмана с определением коэффициента корреляции и коэффициента достоверности (P). Нулевую гипотезу отвергали при $p>0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Течение беременности было нефизиологическим у всех женщин основной группы (100%) и проходило на фоне хронической ВУГ плода, реализовавшейся

в виде угрозы прерывания, инфекций, передаваемых половым путем, анемии, гестоза, хронических заболеваний почек. Анализ анамнеза родителей показал, что рождение детей с ВУГ чаще происходило в семьях, в которых, как минимум, один из родителей является курящим, и частота двукратно превышалась в тех случаях, когда курящей являлась мать.

Дети, включенные в исследование, имели один общий признак в анамнезе – хроническую ВУГ плода, подтвержденную медицинской документацией, и кодирование по МКБ-10 при выписке на амбулаторный этап Z38.0. У всех детей основной группы при рождении не имелось проявлений тяжелой асфиксии, проявления умеренной асфиксии к концу первой минуты были выявлены у 12 детей (10%).

При оценке антропометрических данных детей по ВОЗ ANTRO было установлено соответствие данных физического развития как при рождении, так и в возрасте 1-3 года, референсным значениям, с исключением участия детей с отклонениями физического развития более или менее 2 Z-score (Таблица 1).

Статистически значимо чаще встречались дети с показателями физического развития выше нормы по длине тела/росту ($p<0,05$). В каждом втором случае физическое развитие детей было выше среднего по росту.

Таблица 1 - Частотные характеристики антропометрических данных детей основной группы (n=120), абс. (%)

Параметры/ категории оценки	Средние	Выше среднего	Ниже среднего
Масса тела	60 (50)	30 (25)	30 (25)
Длина тела/рост	30 (25)	60 (50)*	30 (25)
Окружность головы	60 (50)	30 (25)	30 (25)

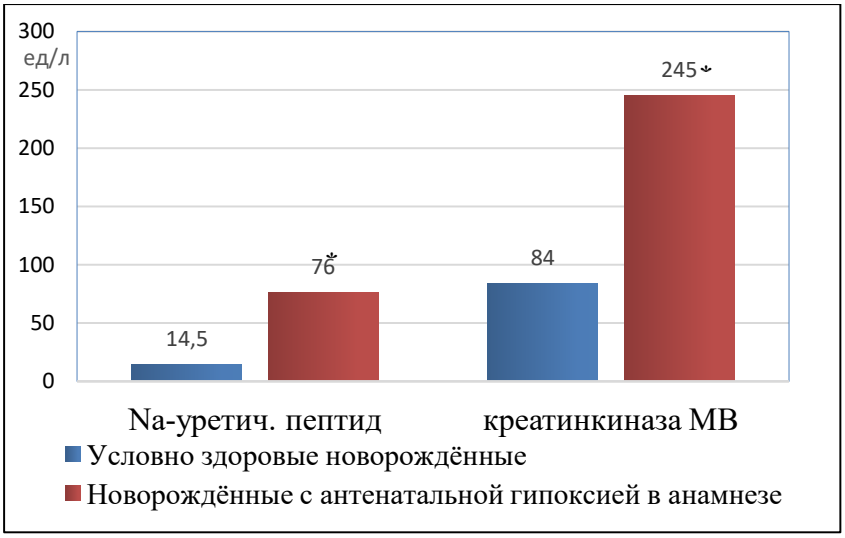
Примечание - * - $p<0,05$

Клинических проявлений патологии ССС и иных клинических проявлений нарушения здоровья не было ни в периоде новорожденности, ни в возрасте 1-3 лет, были исключены любые заболевания, которые потенциально могли влиять на функцию ССС.

У новорождённых детей с ВУГ в анамнезе отмечалось более чем

десятикратное увеличение показателей уровня креатинкиназы в крови (84,0 ед/мл против 25 ед/мл; <0,0001), статистически значимое увеличение уровня малонового диальдегида (5,25460 нмоль/мл [3,024; 11,239] (p=0,165) и натрийуретического пептида (76,0 [3,00; 220,50] против 14,5 [1,75; 61;00] ед/л (p=0,025). Уровень лактатдегидрогеназы и тропонина в обоих исследуемых группах не превышал установленных к набору реагентов референсных значений и соответствовал норме, что позволяет исключить эти показатели, традиционно используемые для диагностики заболеваний ССС у взрослых, для диагностики повреждения ССС новорожденных с ВУГ, как не представляющие диагностической ценности.

Полученные результаты указывают на повреждение кардиомиоцитов у детей с ВУГ в анамнезе, что, возможно, является проявлением неонатальной адаптации ССС условно здоровых детей и дает возможность рассматривать показатели КФК, МДА и натрийуретического пептида, как маркёрs внутриутробного повреждения ССС детей, перенёсших ВУГ (Рисунок 2).



Примечание - * - p<0,05

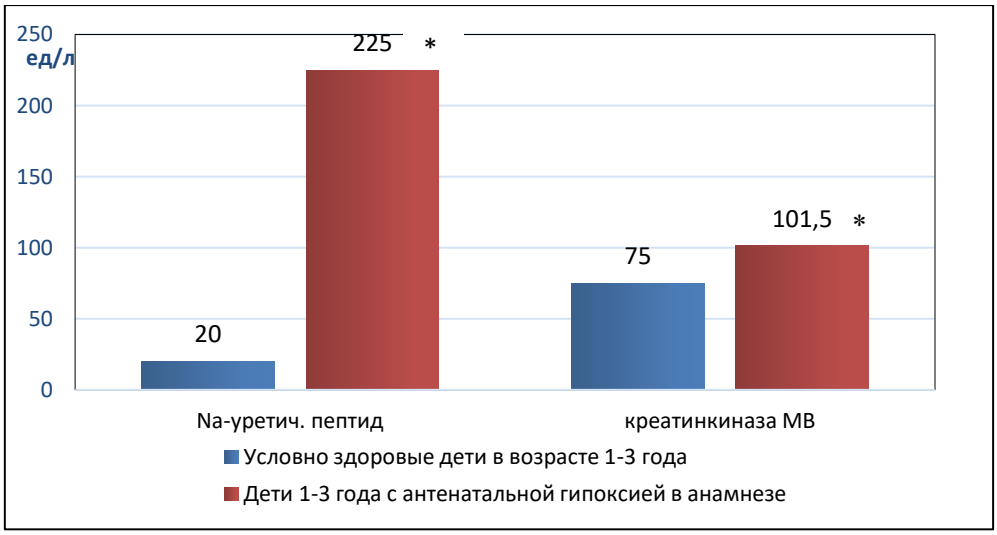
Рисунок 2 - Показатели натрийуретического пептида, креатинфосфокиназы у новорожденных детей

У детей с ВУГ в анамнезе электрокардиограмма имеет ряд особенностей в виде гипертрофии миокарда правого желудочка (53,3%, p=0,04; OR=1,39); усиленние биопотенциалов миокарда от правого и левого желудочка (46,6%, p=0,01; OR=1,21), у каждого третьего - выраженная перегрузка обоих предсердий

(33,3%, p=0,02; OR=1,41), смещение электрической оси сердца вправо и гипертрофии миокарда правого желудочка и правого предсердия (76,6%), пограничные с нормой значения продолжительности интервала QTc (в 60% случаев), наличия у каждого второго ребенка диффузных вторичных обменно-гипоксических изменений в миокарде (56,6%, p=0,01; OR=1,73), увеличения ЧСС (36,6%), что может расцениваться как последствие дефицита энергообеспечения в миокардиальной клетке и фактор риска развития внезапной смерти у детей с ВУГ в анамнезе.

При интерпретации результатов ЭХО-кг было установлено, что большая часть показателей у новорождённых детей соответствовала норме, однако отмечены сильные отрицательные связи гипоксии и параметров ударного объема (R = -0,721) и минутного объема крови (R = -0,715), что демонстрирует меньшие значения ударного объёма и минутного объёма крови, относительно условно здоровых детей при гипоксии в анамнезе.

На втором этапе исследования у детей в возрасте 1-3 года с ВУГ в анамнезе отмечалось более чем четырёхкратное увеличение показателей уровня КФК в крови и статистически значимое увеличение уровня натрийуретического пептида, вследствии повреждения кардиомиоцитов (Рисунок 3).



Примечание - * - p<0,05

Рисунок 3- Уровень натрийуретического пептида, креатинфосфокиназы у детей 1-3 лет с ВУГ в анамнезе

Уровень ЛДГ, тропонина и МДА не превышал установленных к набору реагентов референсных значений и соответствовал норме. Полученные результаты указывают на стойкое повреждение кардиомиоцитов в группе детей с ВУГ в анамнезе и подтверждают возможность использования натрийуретический пептид и КФК в диагностике повреждения ССС при ВУГ, тогда как исследование ЛДГ, тропонина и МДА может иметь диагностическое значение в остром периоде перенесенной гипоксии и свидетельствовать об адаптивных процессах в ССС.

В группе детей 1-3 лет были выявлены умеренные (0,30<R<0,49) прямые и обратные связи для всех анализируемых ЭКГ-параметров с ВУГ, на основе которых у детей с ВУГ в анамнезе можно ожидать меньших величин зубца P и интервала QT, и меньших величин комплекса QRS и интервала RR, чем у условно здоровых детей такого же возраста. Установлено статистически значимое отклонение ЭОС вправо и увеличение угла альфа по сравнению с группой сравнения, статистически значимое уменьшение продолжительности зубца P, комплекса QRS и интервала RR у пациентов в возрасте 1-3 года с ВУГ в анамнезе в сравнении со здоровыми детьми такого же возраста. Кроме того, у детей 1-3 лет с ВУГ в анамнезе были зарегистрированы случаи фибрилляции предсердий, а также трехкратно большая частота синусовой тахиаритмии по сравнению с условно здоровыми детьми того же возраста.

При анализе данных эхокардиографии детей 1-3 лет отсутствовали значимые изменения в показателях как в группе пациентов с ВУГ в анамнезе, так и в группе условно здоровых детей. Для ультразвуковых ЭхоКГ-параметров у детей в возрасте 1-3 лет были отмечены лишь три прямых слабых (0,20 < R < 0,29) связи между ВУГ в анамнезе и размерами МЖП, ЛЖ диаст и ЛЖ сист, не имеющие клинического значения.

В ходе проведённого эксперимента было установлено, что у 7-суточных крыс, перенесших ВУГ, в КМЦ левого желудочка не выявлено статистически значимых изменений показателей среднего количества ядрышек на ядро и отсутствовали статистически значимые изменения соотношения субпопуляций

КМЦ с разным количеством ядрышек. Выявлена тенденция к снижению среднего количества ядрышек на ядро и возрастанию доли одноядрышковых КМЦ с уменьшением доли двуядрышковых КМЦ в подопытной группе животных. Была установлена высокая экспрессия NO-синтазы, которая не сопровождалась выраженным структурным повреждением миокарда новорожденных животных. Установлено, что воздействие ВУГ приводит к нарушениям со стороны нуклеолярного аппарата КМЦ белых крыс в неонатальном периоде и не приводит к ремоделированию межклеточного матрикса миокарда за счёт ретикулярных волокон у новорожденных белых крыс, перенесших ВУГ. ВУГ индуцирует повышение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в КМЦ, что может иметь компенсаторное значение и быть использовано в клинической практике.

Проведенное исследование и выявленные изменения основных параметров деятельности ССС у новорожденных и детей раннего возраста, подвергшихся воздействию ВУГ, но не имеющих патологических проявлений нарушения ССС, имеет клиническое и прогностическое значение и дает основание для включения диагностически значимых параметров, характеризующих состояние ССС (КК, натрийуретический пептид, ЭКГ), в программу диспансеризации детей с ВУГ в анамнезе, начиная с периода новорожденности, для подбора оптимальной стратегии реабилитации.

ВЫВОДЫ

1. Определен уровень биохимических маркеров повреждения ССС у детей, перенесших ВУГ и установлены высокие уровни малонового диальдегида (5,3 нмоль/мл; $p>0,05$), креатининфосфокиназы (245,0 ед/мл; $p<0,05$) и натрийуретического пептида (76,0 ед/л; $p<0,05$) у новорожденных и сохранение высоких значений креатининфосфокиназы (101,5; $p<0,05$) и натрийуретического пептида (225,5 ед/л; $p<0,05$) у детей в возрасте 1-3 лет, что является маркером повреждения ССС и свидетельствует о стойком повреждении ССС вследствие ВУГ, требующим реабилитационных мероприятий.

2. Установлены ультразвуковые и электрокардиографические проявления

поражения ССС у новорождённых после перенесенной ВУГ в виде снижения ударного объема (в 1,5) и минутного объема крови (в 1,62 раза) ($p<0,00001$), сохраняющиеся к возрасту 1-3 лет жизни, что свидетельствует о ремоделировании миокарда после перенесённой внутриутробной гипоксии.

3. Определена клиническая значимость лабораторных и параклинических маркеров гипоксического поражения ССС у новорождённых и детей -1-3 лет - реконвалесцентов ВУГ и установлена высокая прогностическая значимость уровня КК и натрийуретического пептида и незначительная диагностическая значимость ЛДГ, тропонина. Полученные данные подтверждают возможность использования BNP и КК в диагностике повреждения ССС при ВУГ, тогда как изменение ЛДГ, тропонина и МДА может свидетельствовать о тяжести перенесенной внутриутробной гипоксии, иметь диагностическое значение в остром периоде и свидетельствовать об адаптивных процессах в ССС.

4. Воздействие ВУГ приводит к нарушениям со стороны нуклеолярного аппарата КМЦ белых крыс в неонатальном периоде, не приводя к ремоделированию межклеточного матрикса миокарда за счёт ретикулярных волокон. ВУГ индуцирует повышение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в КМЦ подопытных животных, что может иметь компенсаторное значение.

5. Проведенное исследование и выявленные изменения основных параметров деятельности ССС у детей раннего возраста, подвергшихся антенатальному воздействию ВУГ, но не имеющих клинических проявлений нарушения ССС, имеет клиническое и прогностическое значение и дает основание для изменения программы диспансеризации детей раннего возраста с ВУГ в анамнезе. Программа индивидуального Д-наблюдения детей раннего возраста, перенесших ВУГ, требует включения, дополнительно к обязательным, определения уровней КК и натрийуретического пептида, как маркеров повреждения ССС, ЭКС и ЭХО-КГ для регистрации отклонений с целью своевременной коррекции выявленных изменений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Новорожденным детям с ВУГ в возрасте 3 дней жизни показано определение уровня МДА, как маркера тяжести ВУГ и показателей КК и натрийуретического пептида, как маркеров повреждения ССС.

2. У детей раннего возраста с ВУГ в анамнезе при диспансерном наблюдении, с целью ранней диагностики нарушений ССС необходимо дополнительно определять и учитывать показатели уровня КК и натрийуретического пептида.

3. Проведение ЭКГ новорожденным с ВУГ в период пребывания в учреждении родовспоможения позволит выявить прогностический значимые изменения в электрокардиограмме, с целью составления плана динамического наблюдения за данной группой пациентов (рисунок 4;5).

Список публикаций по теме диссертации

1. Маркеры кардиологического лабораторного статуса здоровых новорожденных детей / М. Н. Перцев, М. Ю. Бобровникова // Материалы XVI Регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя». - 2023. - С. 182-183.

2. Некоторые критерии поражения сердечно-сосудистой системы новорождённых при внутриутробной гипоксии / О. А. Сенькевич, З. А. Плотоненко, В. П. Молочный, М. Н. Перцев // Якутский медицинский журнал. - 2023. - № 4 (84). - С. 32-35.

3. Прогностическкое значение ЭКГ диагностики у новорожденных с антенатальной гипоксией в анамнезе / М. Н. Перцев, О. А. Сенькевич, З. А. Плотоненко, С. Ю. Нежданова // Материалы XXV Конгресса педиатров «Актуальные проблемы педиатрии». – 2024. - С. 129.

4. Структурные особенности миокарда новорожденных белых крыс, перенесших внутриутробную гипоксию / И. А. Гусев, М. Н. Перцев, Ю. Б. Малофей и др. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2024. - № 3 (84). - С. 38-39.

5. Перцев, М. Н. Особенности электрокардиографии и эхокардиографии у детей, перенесших внутриутробную гипоксию / М. Н. Перцев // Дальневосточный медицинский журнал. - 2025. - № 4 (86). - С. 40-43.

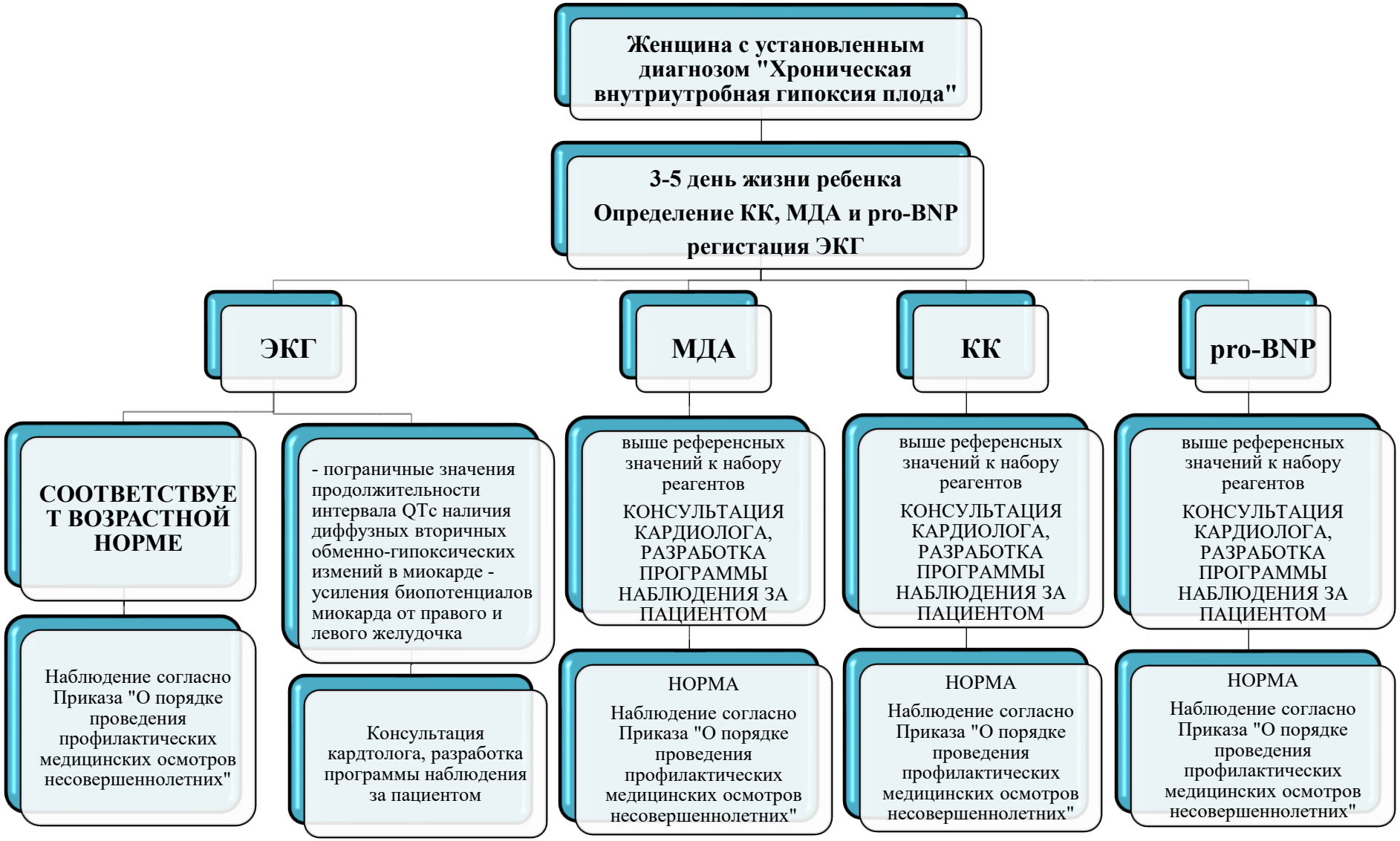


Рисунок 4 - Алгоритм действия врача неонатолога

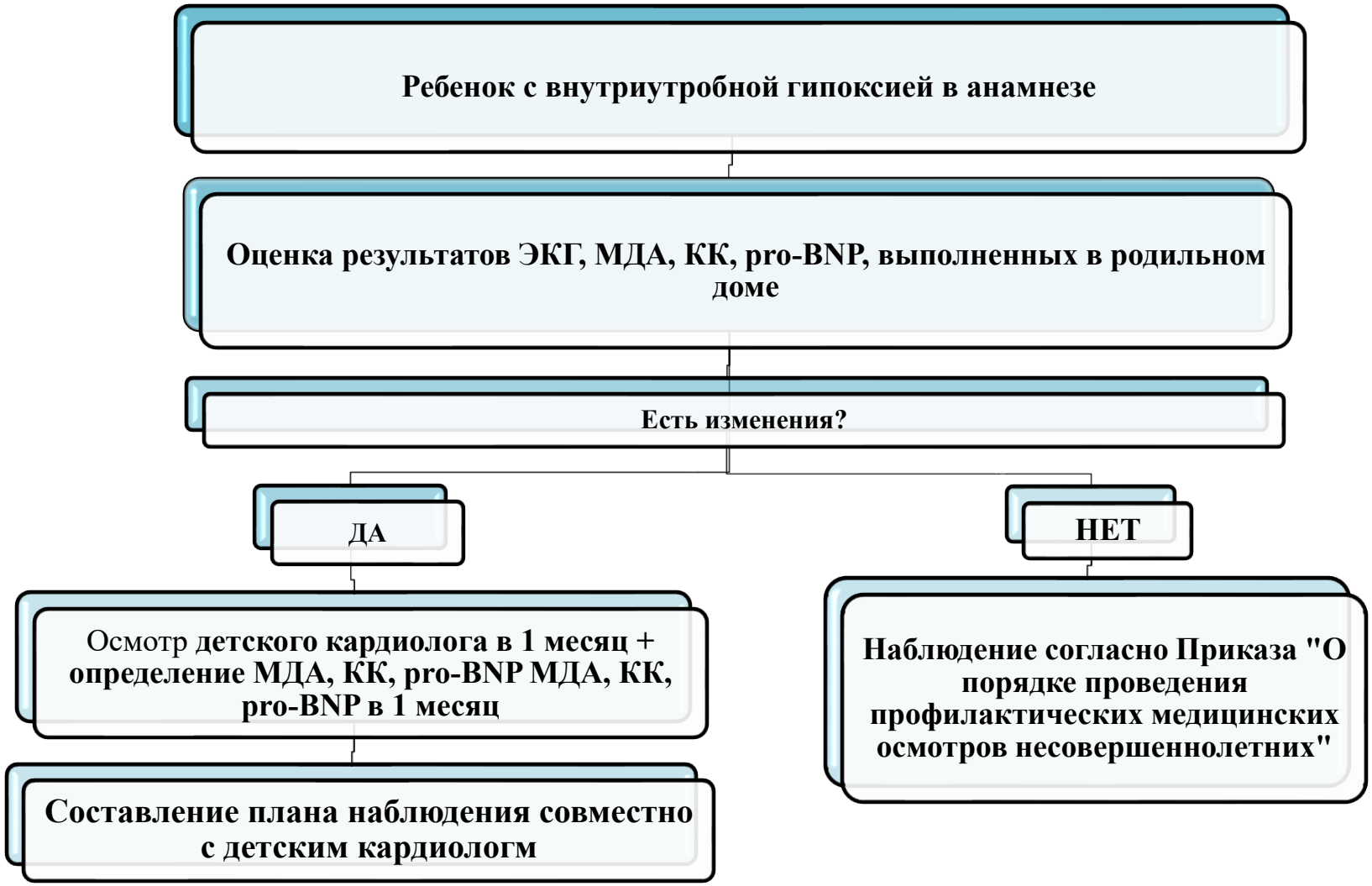


Рисунок 5 – Алгоритм наблюдения на амбулаторно-поликлиническом этапе

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BNP – натрийуретический пептид
NO – оксид азота
АО – длина восходящего отдела аорты
ВУГ – внутриутробная гипоксия
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИФА - имунно-ферментный анализ
КМЦ – кардиомиоцит
КФК – креатининфосфокиназа
ЛА – лёгочная артерия
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЖ диаст. - размер левого желудочка в диастолу
ЛЖ сист - размер полости левого желудочка в систолу
ЛП – толщина левого предсердия
МДА – малоновый диальдегид
МЖП - толщина межжелудочковой перегородки
МКБ – международная классификация болезней
МОК – минутный объём кровообращения
ПЖ- толщина правого желудочка
ПП – толщина правого предсердия
ПСПЖ – передняя стенка левого желудочка
ССС – сердечно-сосудистая система
УЖС – угрожающие жизни состояния
УО – ударный объём
ФВ – фракция выброса
ЦНИИЛ – центральная научно-исследовательская лаборатория
ЦНС - центральная нервная система
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭОС – электрическая ось сердца
ЭХО-кг – эхокардиография

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д 21.2.009.01 ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России 09.12.2025 г.

Подписано в печать 10.12.2025 г. Формат 60×90/16.
Бумага офсетная. Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Усл. печ. л. 1,61. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России.
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.