

Марковский В.Д., Сорокина И.В., Мирошниченко М.С., Плитень О.Н.

Морфофункциональные особенности сердца плодов и новорожденных с различными вариантами задержки внутриутробного развития

Одной из тенденций современной демографии является увеличение количества детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) [18, с. 84], частота которой в разных странах мира составляет от 3 до 24% среди доношенных и от 18 до 46% среди недоношенных детей [29, с. 18]. Перинатальная смертность среди детей со ЗВУР в 4-8 раз выше по сравнению с детьми, показатели физического развития которых при рождении соответствовали сроку гестации [35, с. 53].

ЗВУР плода или новорожденного является наиболее характерным проявлением перенесенной хронической внутриутробной гипоксии, которая обусловлена материнскими, плацентарными и плодовыми факторами. Влияние на плод такого повреждающего фактора как хроническая гипоксия приводит к истощению резервных возможностей организма новорожденного и нарушению адаптационных процессов в постнатальном периоде [43, с. 9].

Одним из наиболее объективных показателей, отражающих внутриутробное состояние плода, является его сердечная деятельность, которая очень чутко отражает нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения. Под воздействием вредных факторов в организме плода наблюдаются патологические изменения, в частности нарушается развитие и созревание различных элементов миокарда, что может привести к нарушению перестройки сердечно-сосудистой системы в раннем адаптационном периоде после рождения ребенка [32, с. 101].

Недостаточная масса тела при рождении является фактором риска в формировании кардио-васкулярной патологии в дальнейшей жизни. Известно, что дефицит массы тела при рождении сопровождается снижением количества кардиомиоцитов [24, с. 7].

ЗВУР несет в себе риск более раннего и более выраженного проявления тех заболеваний и патологических состояний, которые непосредственно связаны с процессом старения и инволюции [11, с. 103]. В числе последних – артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца [52, с. 976].

Следует отметить, что данные, посвященные сердечно-сосудистой системе у детей со ЗВУР, единичные и несистематизированные, имеют клиническую направленность и не имеют морфологического подтверждения. Кроме того, вообще отсутствуют данные о сердечно-сосудистой системе у детей со ЗВУР, учитывая не нозологическое его происхождение с точки зрения патологии матери, а вариант данного синдрома – симметричный (сЗВУР) или асимметричный (асЗВУР). А именно такой подход к изучению ЗВУР как к синдрому, который может быть двух вариантов, преобладает в современной литературе, соответствует требованиям неонатологов и педиатров [31, с. 41]. Отсутствуют комплексные исследования, которые не позволяют получить полного представления о морфологических изменениях, компенсаторных возможностях сердца плодов и новорожденных с различными вариантами ЗВУР, провести патогенетически обоснованные профилактические мероприятия. Таким образом, актуальность данной проблемы и отсутствие комплексных морфологических исследований сердца у детей со ЗВУР послужили основой для проведения данного исследования.

Материалом для данного исследования послужили сердца 84 плодов и новорожденных в сроке гестации 21-41 неделя, которые были получены во время проведения вскрытий. В ходе проведенного нами исследования весь секционный материал был разделен на три группы: в первую группу (34 случая) отнесены средневесные плоды и новорожденные с соответствующими сроку гестации антропометрическими показателями и погибшие от причин, не связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, инфекционной патологией; во вторую группу (27 случаев) – плоды и новорожденные с сЗВУР; в третью группу (23 случая) – плоды и новорожденные с асЗВУР. Кроме того,

все исследуемые группы в зависимости от срока гестации были разделены на подгруппы: плоды и новорожденные в сроке гестации 21-26, 27-35, 36-41 неделя.

Во время секционных исследований плодов и новорожденных измеряли массу и длину тела, массу сердца, толщину стенки правого (ТСПЖ) и левого желудочков (ТСЛЖ) сердца. После проведенных измерений мы вырезали из средней трети каждого желудочка сердца один кусочек размером 1,0×1,0×0,5 см для дальнейшего морфологического исследования. Для изучения морфологических особенностей сердца использовали гистологические, гистохимические, иммуногистохимические методы окраски.

По мнению И.А. Кельмансона [24, с. 54], оценка массы тела плодов и новорожденных является наиболее доступным, достаточно объективным показателем, делающим его удобным для использования в качестве интегральной характеристики оптимальности внутриутробного развития. Использование в качестве индикаторного признака массы тела плодов и новорожденных позволяет весьма удовлетворительно прогнозировать некоторые важнейшие аспекты ближайшего и отдаленного развития ребенка.

Анализируя выраженность и направленность изменений средних показателей массы тела, индекса Кетле у детей со ЗВУР в зависимости от варианта данного синдрома можно говорить о неоднозначности изменения выше указанных параметров. Так, нами установлены достоверно сниженные показатели массы тела и индекса Кетле у детей со ЗВУР по сравнению со средневесными детьми. Причем у плодов и новорожденных с асЗВУР отмечается более выраженный дефицит выше указанных показателей по сравнению с детьми с сЗВУР.

Замедление роста является универсальной реакцией плода на алиментарный дефицит в период внутриутробного развития. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что при дефиците белка и калоража во время беременности у матери животные не реализуют генетически обусловленные возможности внутриутробного роста. Универсальной

закономерностью является и то, что чем раньше во время беременности плод испытывает стрессорные воздействия, реализующиеся в форме алиментарного дефицита и гипоксии, тем больше вероятность долгосрочных и стойких последствий такого воздействия. На ранних этапах фетального развития рост ребенка регулируется за счет поступления нутриентов и кислорода. На определенной стадии антенатального развития возникает эффект «канализирования» роста. При этом особи, имеющие относительно малые размеры тела, таковыми и остаются в дальнейшем. У человека феномен «канализирования» хорошо прослеживается при изучении динамики антропометрических показателей на фоне центильных кривых для соответствующих возрастных групп. Если канализирование завершено, становится невозможным ускорить темпы дальнейшего роста даже ценой форсирования алиментарных нагрузок [32, с. 54].

Нами в ходе исследования установлено, что у плодов и новорожденных с сЗВУР и особенно с асЗВУР показатели массы сердца, ТСЛЖ и ТСПЖ сердца достоверно снижены по сравнению со средневесными детьми. У средневесных плодов и новорожденных, с сЗВУР, асЗВУР в сроке гестации 21-26 недель достоверной разницы в значениях ТСЛЖ и ТСПЖ не выявлено, однако в сроке гестации 27-35, 36-41 неделя в большинстве случаев отмечается достоверное преобладание ТСПЖ над ТСЛЖ у плодов и ТСЛЖ над ТСПЖ у новорожденных, что можно объяснить неодинаковой функциональной активностью различных частей сердца на этапах онтогенеза. Так, характерным для внутриутробного периода является большая масса правого желудочка (ПЖ) по сравнению с левым желудочком (ЛЖ), что определяется высоким легочным сосудистым сопротивлением и низким системным сосудистым сопротивлением [16, с. 26], а также значительным преобладанием минутного объема крови ПЖ над ЛЖ [10, с. 201].

О снижении различных показателей сердца плодов и новорожденных со ЗВУР на различных этапах онтогенеза свидетельствуют ряд проведенных

исследований [24, с. 59]. Отмечено снижение массы сердца у детей со ЗВУР, которые умерли внезапно [6, с. 32; 47, с. 148].

При эхокардиографическом обследовании И.А. Кельмансон у 20 детей первого года жизни с малой массой тела при рождении отметил статистически достоверное снижение диаметра ПЖ, толщины межжелудочковой перегородки и размеров левого предсердия [24, с. 74].

У детей со ЗВУР отмечаются более низкие, по сравнению с контрольной группой, показатели конечно-диастолического и конечно-систолического диаметров, конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ, что подтверждает данные о наличии «дистрофического» синдрома при рождении у этих детей, описанного Г.М. Дементьевой в 1984 году [17, с. 15; 33, с. 21].

У таких детей отмечены достоверно более низкие показатели ударного и минутного объемов, фракции выброса и сердечного индекса, что свидетельствует о наличии гипокинетического типа централизации кровообращения [32, с. 95].

Изучая гистогенез сердца при действии вредных факторов, Б.Н. Клосовский отметил не только уменьшение массы сердца у детей с малой массой тела, но и неправильное формирование перегородок, истинные задержки развития перегородок и магистральных сосудов сердца, различные формы гистологических изменений мышечных и сосудистых компонентов сердца, нарушение развития внутриполостного рельефа сердца [25, с. 59].

Воздействие неблагоприятных факторов в антенатальном и перинатальном периодах приводит не только к замедленному и асинхронному созреванию сердечно-сосудистой системы, но и способствует нарушению процессов морфогенеза и функционирования проводящей системы сердца и интракраниального аппарата вегетативной нервной системы, и может обусловить формирование аритмий в постнатальном периоде [5, с. 42].

Отмеченное нами в ходе исследования уменьшение показателей массы тела, индекса Кетле, массы сердца, ТСЛЖ, ТСПЖ у детей со ЗВУР объясняется

рядом ученых нарушением выработки тканевых факторов роста – гормоноподобных веществ белковой или гликопротеидной структуры, влияющих на процессы клеточного деления и инициирующих тканевую дифференциацию. Концентрация важнейших факторов роста в крови и тканях плода возрастает по мере увеличения сроков гестации и коррелирует со значениями массы тела при рождении, а патологические воздействия на плод, сопровождающиеся снижением маточно-плацентарного кровотока и алиментарным дефицитом, ведут к снижению тканевого уровня важнейших ростовых факторов у плода [24, с. 36].

При микроскопическом исследовании в сердце детей со ЗВУР нами выявлены различные морфологические изменения, варьирующие по распространенности и степени выраженности повреждений. Необходимо отметить, что у средневесных плодов и новорожденных морфофункциональные изменения стромы и паренхимы сердца выражены умеренно и уменьшаются с увеличением срока гестации, а у плодов и новорожденных со ЗВУР степень выраженности морфофункциональных изменений в сердце увеличивается с возрастанием гестационного срока.

Кроме того, нами установлено, что максимальные морфофункциональные изменения отмечаются в сердце плодов и новорожденных с асЗВУР по сравнению с детьми с сЗВУР. Данная закономерность, возможно, обусловлена следующим. Основываясь на наших данных, работах отечественных и зарубежных авторов [41, с. 102], мы можем высказать предположение о том, что этиологические факторы, способствующие развитию такого осложнения беременности, как синдром ЗВУР, различны для сЗВУР и асЗВУР. Отмечают, что такие социальные факторы, как материальное благосостояние женщины, ее питание и др. чаще способствуют возникновению сЗВУР [37, с. 69], а различные осложнения течения беременности, обострения экстрагенитальной патологии матери во время беременности способствуют возникновению асЗВУР [32, с. 49]. Факторы, способствующие возникновению сЗВУР, начинают действовать уже с момента оплодотворения и возникновения

беременности, то есть характеризуются ранним повреждающим действием. В результате этого отмечается уменьшение как числа, так и размеров клеток, что приводит к пропорциональной редукции размеров головки и тела плода.

Однако факторы, способствующие возникновению асЗВУР, характеризуются поздним повреждающим действием, в результате чего развивается фетоплацентарная недостаточность (ФПН), происходит уменьшение размеров клеток. Включаются различные компенсаторно-приспособительные реакции, возникает так называемый синдром сохранения мозга, характеризующийся шунтом кислорода и питательных веществ от внутренних органов к мозгу [37, с. 71]. Именно за счет этого, с нашей точки зрения, структура различных внутренних органов, в том числе и сердца, страдает в большей степени у детей с асЗВУР по сравнению с детьми с сЗВУР.

В сердце у детей со ЗВУР морфологические изменения более выражены в стенке ПЖ у плодов и ЛЖ у новорожденных, что, по-видимому, связано с их большей функциональной нагрузкой на этапах онтогенеза. Отмечается неравномерность окрашивания миокарда гематоксилином и эозином. В большинстве случаев поперечная исчерченность мышечных волокон неравномерно выражена во всех слоях миокарда.

Наряду с нормальными мышечными волокнами встречаются участки с неравномерной гипертрофией и атрофией отдельных волокон сердечной мышцы. У средневесных детей количество гипертрофированных мышечных волокон преобладает в ПЖ у плодов и в ЛЖ у новорожденных.

При микроскопическом исследовании отмечаются обширные участки волнообразной деформации мышечных волокон при сЗВУР и особенно при асЗВУР, что расценивается как признак гипоксического повреждения [28, с. 10; 39, с. 58].

По данным зарубежных авторов, в основе патологических состояний, сопровождающихся снижением массы тела при рождении, лежат достаточно сходные механизмы, суть которых можно свести к антенатальному стрессу, реализующемуся на фоне алиментарного дефицита и гипоксии плода [24, с. 81].

Логично предположить, что антенатальный стресс не может не отразиться на морфологических и функциональных характеристиках сердечно-сосудистой системы, которая поддерживает жизнеспособность организма и претерпевает интенсивный рост и перемоделирование на всех этапах онтогенеза.

Стресс-реакция характеризуется особым гормональным фоном и структурно-функциональными изменениями основных тканевых систем и органов. Катехоламины и кортикоиды играют важную роль в развитии стресс-реакции и оказывают влияние на функционирование кардиомиоцитов. Высокая концентрация катехоламинов в крови способствует увеличению числа контрактурно поврежденных кардиомиоцитов [19, с. 61; 21, с. 379].

В нашем исследовании в сердцах отмечаются контрактурные изменения кардиомиоцитов, степень выраженности которых зависит от варианта ЗВУР. Так, у плодов и новорожденных с сЗВУР в сроке гестации 21-26 недель в сердце отмечаются в большинстве случаев контрактурные изменения I степени тяжести и единичные контрактурные изменения II степени тяжести; в 27-35 недель – обнаруживаются повреждения миокарда клеток по контрактурному типу I и II степеней тяжести, представленные в равных пропорциях; в 36-41 неделю – признаки контрактурных повреждений преимущественно II степени тяжести, в единичных участках III степени тяжести.

У плодов и новорожденных с асЗВУР в сердце отмечается максимальное количество контрактурно измененных кардиомиоцитов по сравнению с сЗВУР. Так, в сроке гестации 21-26 недель отмечено преобладание контрактурно измененных кардиомиоцитов II степени тяжести над I степенью тяжести; в 27-35 недель отмечаются контрактурные изменения I и II степени тяжести, представленные в равных пропорциях, и в единичных случаях III степени тяжести; в 36-41 неделю появляются многочисленные миоциты с контрактурно-литическими изменениями, при этом контрактурные изменения II и III степени тяжести представлены в равных пропорциях.

Наряду с волнообразной деформацией и контрактурными изменениями мышечных волокон определяются участки с нарушением ориентации

мышечных волокон, с явлениями фрагментации. Степень выраженности фрагментации мышечных волокон при сЗВУР и асЗВУР различна – от наличия единичных очагов, имеющих вид поперечных трещин кардиомиоцитов при сЗВУР, до полного разделения групп мышечных волокон с признаками пересокращения или расслабления при асЗВУР. При асЗВУР в сроке гестации 36-41 неделя в единичных очагах фрагментация мышечных волокон сочетается с выраженной эозинофилией и фуксинофилией, что является признаком начинающегося некроза миокарда. Согласно данным литературы, эти морфологические изменения возникают при отчетливо выраженной фибрилляции желудочков [13, с. 9].

В сроке гестации 27-35 недель у плодов и новорожденных с сЗВУР и асЗВУР выявляются явления внутриклеточного миоцитолиза, степень выраженности и глубина поражения которого максимальна у детей с асЗВУР.

По данным ряда морфологов, внутриклеточный миоцитолиз, контрактурные повреждения и глыбчатый распад миофибрилл составляют морфологический субстрат альтеративной недостаточности сердца и играют нередко ведущую роль в танатогенезе плода и новорожденного [22, с. 42].

Начиная с 27-35 недель гестации у плодов и новорожденных с асЗВУР, в сроке гестации 36-41 неделя при сЗВУР и асЗВУР в миокарде определяется жировая дистрофия кардиомиоцитов в виде очаговых скоплений мелких пылевидных капелек по ходу миофибрилл. По нашим данным, жировая дистрофия кардиомиоцитов развивается под влиянием хронической внутриутробной гипоксии.

В своих исследованиях О.С. Третьякова отмечает [42, с. 15], что ультраструктурным признаком ишемического повреждения сердечной мышцы у плодов и новорожденных являются липидные включения в кардиомиоцитах.

Однако некоторые ученые утверждают [32, с. 86], что для миокарда незрелых плодов с малой массой тела ожирение не характерно, объясняя данный факт особенностями метаболизма и незрелостью ферментных систем.

Как известно, в возникновении синдрома ЗВУР главную роль играет ФПН различного генеза [41, с. 104], которая приводит к хронической гипоксии.

Изменения сердечной деятельности плода являются одними из постоянных патофизиологических проявлений хронической ФПН, что обусловлено компенсаторным увеличением объема сосудистого русла плаценты или спазмом плацентарных артериол и развитием плацентарной гипертензии, характерным для декомпенсированных форм заболевания. В любом случае возникает повышенная нагрузка на ПЖ сердца, которая является пусковым моментом для последующих изменений сердечной деятельности плода [28, с. 9].

Влиянию хронической гипоксии на сердечно-сосудистую систему плода и новорожденного посвящено довольно большое количество как клинических, так и морфологических исследований [13, с. 10; 14, с. 60; 23, с. 14]. В литературе употребляется большое количество терминов для определения данного состояния: постгипоксическая кардиомиопатия, транзиторная ишемия миокарда, кардиопатии периода новорожденности, функциональная кардиопатия новорожденных, синдром асфиксии сердца, миокардиальная дисфункция и многое другое.

В результате гипоксии у плода нарушается вегетативная регуляция сердца и сосудов, в том числе и коронарных. Эти нарушения вызывают изменения в энергетическом обмене миокарда, приводят к быстрому снижению его сократительной функции. Этому способствуют такие анатомо-физиологические особенности, как рассыпной тип коронарных артерий и карнитинная недостаточность. Результатом гипоксического повреждения миокарда является локальная дистрофия. Далее дистрофические процессы могут иметь два варианта развития: или полное восстановление функции, или формирование кардиосклероза. Сохранение вегетативной дисфункции в дальнейшем может привести к формированию стойких вегето-висцеральных нарушений, одним из проявлений которых является функциональная кардиопатия или так называемый цереброкардиальный синдром [40, с. 8].

При изучении влияния гипоксии на кардиогенез экспериментальных животных В.О. Козлов с соавторами наблюдали неестественную для нормального кардиогенеза картину неплотного прилегания эпикарда к миокарду желудочка, что свидетельствовало о задержке формирования сердечной стенки, развитии различных пороков сердца [26, с. 7].

Некоторыми зарубежными исследователями отмечено наличие различных пороков сердца у детей со ЗВУР [49, с. 376].

Sadia Malik с соавторами указывают на то, что у детей со ЗВУР в 2 раза чаще диагностируются пороки сердца по сравнению с детьми с нормальными показателями массы и роста [52, с. 977].

У плодов и новорожденных со ЗВУР в различные сроки гестации отмечается наличие ишемически измененных участков миокарда, которые хорошо выявляются при окраске по Рего и по Ли. В ходе нашего исследования при подсчете удельного объема ишемизированной ткани отмечено, что у плодов и новорожденных с различными вариантами ЗВУР отмечается увеличение ишемически измененных участков миокарда с возрастанием срока гестации. В большинстве случаев при асЗВУР отмечаются достоверно большие показатели удельного объема ишемизированной ткани по сравнению с сЗВУР.

В кардиомиоцитах ядра преимущественно округло-овальной формы, принимают центральное расположение. В большинстве наблюдаемых случаев ядерный хроматин располагается по периферии ядра.

В сроке гестации 21-26 недель в исследуемых группах отмечаются единичные двоядерные клетки, количество которых уменьшается с увеличением срока гестации. По данным литературы, двоядерные клетки обладают более высокой функциональной активностью [46, с. 103].

При измерении площади, периметра ядер кардиомиоцитов нами выявлено, что в сроке гестации 21-26, 27-35 недель у средневесных плодов и новорожденных, с сЗВУР, асЗВУР отмечается увеличение показателей площади и периметра ядер кардиомиоцитов, что может указывать на повышение синтетической активности кардиомиоцитов, а начиная с 36 недель гестации

значения выше указанных показателей уменьшаются, что свидетельствует о снижении морфофункциональной активности кардиомиоцитов. В большинстве наблюдений у детей с сЗВУР и особенно с асЗВУР площадь, периметр ядра достоверно снижены по сравнению со средневесными детьми.

Нуклеиновым кислотам, определяющим особенности строения белка живых организмов, на современном этапе исследований уделяется большое внимание.

Изучение биосинтеза нуклеиновых кислот и белков при любом виде патологии представляет определенный интерес, поскольку именно эти процессы характеризуют степень и глубину функциональных нарушений, происходящих в результате тех или иных изменений органов и тканей, и определяют уровень репаративных процессов в них [20, с. 48].

Известно, что интенсивность обменных процессов во многом определяется количественным содержанием нуклеиновых кислот в клетке. В нашем исследовании у средневесных плодов и новорожденных, с сЗВУР, асЗВУР отмечается тенденция увеличения показателей средней оптической плотности реакций Фельгена-Россенбека, Браше до 35 недель гестации, что свидетельствует об активации ДНК-синтетической, РНК-синтетической активности кардиомиоцитов, и последующего снижения данной активности с 36 недель гестации.

Рядом ученых отмечено, что концентрация нуклеиновых кислот подвержена возрастным колебаниям. В условиях наиболее интенсивного развития сердечно-сосудистой системы на втором месяце эмбрионального развития в клетках миокарда усиленно накапливается РНК [14, с. 61].

И.С. Шпонька в своих работах по изучению развития миокарда обнаружил общую закономерность, заключающуюся в угасании синтеза ДНК в кардиомиоцитах на протяжении пре- и постнатального онтогенеза [46, с. 113].

В исследуемых группах достоверной разницы в показателях ДНК-синтетической и РНК-синтетической активности в ПЖ и ЛЖ сердца не выявлено. Результаты наших исследований показали, что в большинстве

случаев ДНК-синтетическая и РНК-синтетическая активность кардиомиоцитов у плодов и новорожденных со ЗВУР достоверно снижена по сравнению со средневесными детьми, при этом максимальное снижение данной активности отмечено у плодов и новорожденных с асЗВУР, что, по нашему мнению, связано с морфофункциональной незрелостью кардиомиоцитов у данных детей и действием хронической внутриутробной гипоксии.

Особое внимание привлекает изучение состояния системы микроциркуляторного русла (МЦР) в самом функционально отягощенном органе, поскольку метаболизм усиленно работающего сердца находится в прямой зависимости от его кровоснабжения.

Система МЦР играет важную роль, так как при ее участии осуществляются все обменные процессы, определяющие характер и уровень пластического и энергетического обеспечения органов и тканей развивающегося организма [48, с. 47].

Нарушения в сосудах МЦР сердца играют большую роль в патогенезе различных заболеваний при действии неблагоприятных факторов и могут быть выделены как отдельный тип ишемии – микрососудистая ишемия [27, с. 8].

В ходе нашего исследования установлено, что степень выраженности дисциркуляторных изменений в исследуемых группах зависит от варианта ЗВУР и срока гестации. У плодов и новорожденных с асЗВУР сосудистые изменения в толще сердечной стенки выражены в большей степени по сравнению с сЗВУР. Так же как и при сЗВУР, при асЗВУР количество и обширность дисциркуляторных изменений увеличивается с возрастанием срока гестации.

Признаки нарушения кровообращения встречаются в субэндокардиальных, субэпикардиальных отделах и в толще миокарда сердца плодов и новорожденных со ЗВУР. Реакция сосудов МЦР неоднотипна – отмечается как их спазм, так и парез. Большая часть сосудов расширена, с увеличенными межэндотелиальными промежутками, находится в состоянии пареза, наблюдается адгезия эритроцитов к стенке сосуда, их выход за пределы сосуда

в окружающую ткань с формированием кровоизлияний. Определяются явно выраженные явления стромального и периваскулярного отеков. В расширенных сосудах выявляются тромбы на разной стадии организации. Меньшая часть сосудов спазмирована, при этом внутренняя эластическая мембрана имеет «гофрированный» вид, а эндотелиоциты сосудов располагаются перпендикулярно базальной мембране, выступают в просвет сосуда. В единичных полях зрения отмечается удлинение и извилистость сосудов с формированием петлистых структур. Встречаются сосуды с утолщенной за счет увеличения объема цитоплазмы эндотелиоцитами стенкой, а также увеличивается число клеточных элементов, возникает гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток в сосудах. В части сосудов отмечается набухание эндотелиальных клеток, приводящее к сужению просвета, и слущивание их в просвет сосуда. Необходимо отметить, что в сосудах, проходящих в толще мышечного слоя, отмечается чередование «темных» и «светлых» эндотелиоцитов, что свидетельствует о различном функциональном состоянии этих клеток.

Выявленное нами расширение сосудов и усиление их извилистости до определенного предела имеет положительное значение, так как увеличивается площадь соприкосновения сосудов с окружающими тканями, что играет важную роль в осуществлении обмена веществ между кровью и тканями [39, с. 58].

Выраженный периваскулярный отек, набухание эндотелиальных клеток и слущивание их в просвет сосуда свидетельствуют о глубоком повреждении стенки сосуда. Это, безусловно, способствует нарушению транспортных процессов в капиллярном русле миокарда. Наличие при этом интерстициального отека значительно ухудшает условия для обмена метаболитов и газов между циркулирующей в капиллярах кровью и клеточным аппаратом сердца, приводя к снижению скорости поставки к кардиомиоциту питательных веществ из капилляра [42, с. 17].

Как известно, ключевым звеном регенерации и возобновления кровообращения в ишемизированных тканях является полноценность эндотелиальных клеток [34, с. 203]. Выявленные нами нарушения в сосудах МЦР, набухание и слущивание эндотелиоцитов в просвет сосудов, по мнению ряда ученых, запускают физиологический ответ сосудистой стенки на повреждение. Данный механизм реализуется вместе с фактором Виллебранда, коллагеном, тромбоцитами. Это приводит к возникновению вазоконстрикции, микротромбоза [39, с. 59].

Изменения функционального состояния и содержания форменных элементов крови играют значительную роль в ограничении капиллярного кровотока. Все эти процессы способствуют поражению МЦР миокарда и ухудшают протекание его ишемии. При длительной ишемии нарушения кровообращения становятся необратимыми, повреждаются энергетические и пластические процессы в миокарде, что приводит к ограничению его функциональных возможностей и предрасполагает к развитию сердечной недостаточности, а в ряде случаев к смерти больного [40, с. 10].

Поврежденный эндотелий не способен реагировать на напряжение сдвига на своей поверхности и регулировать синтез оксида азота (NO) [4, с. 19; 12, с. 34].

Продуцируемый эндотелиальными клетками NO считается наиболее мощным эндогенным вазодилататором [30, с. 306]. Проникая вследствие диффузии в подлежащий сосудистый гладкомышечный слой, NO вызывает вазодилатацию путем активации растворимой гуанилатциклазы, ингибирует рост сосудистых гладкомышечных клеток [38, с. 8].

NO обладает антитромбогенными свойствами, способен предотвращать неблагоприятные последствия локальной активации лейкоцитов и тромбоцитов в очагах воспаления и ишемии [2, с. 10]. NO стабилизирует состояние тучных клеток, обладает цитопротекторным действием, предотвращает повреждение эндотелия, развитие тканевого отека [30, с. 201].

Синтаза оксида азота (NOs), относящаяся к группе NADPH-диафораз, является основным ферментом, способствующим продукции NO в эндотелиоцитах и некоторых других клетках из L-аргинина [51, с. 489].

В работе I. Kiliç и соавторов, выполненной на экспериментальном материале, одним из возможных звеньев патогенеза развития ЗВУР называется нарушение обмена NO [50, с. 376].

В нашем исследовании при постановке иммуногистохимической реакции к эндотелиальной фракции NOs (eNOs) отмечается снижение интенсивности ее синтеза у плодов и новорожденных как при сЗВУР, так и при асЗВУР. Так, при постановке пероксидазной реакции к eNOs у средневесных детей наблюдается позитивное окрашивание исключительно в сосудистых структурах с четким окрашиванием эндотелия при практически полном отсутствии позитивно окрашенных структур даже вблизи сосудов. В группе средневесных детей окрашивание зон, соответствующих месту синтеза eNOs, позволило судить о неповрежденном эндотелии (основном месте синтеза данной фракции NO), при этом вневазкулярная локализация eNOs была незначительной.

В сердце детей с различными вариантами ЗВУР при постановке пероксидазной реакции к eNOs отмечается менее выраженное окрашивание сосудистых структур при одновременном усилении внесосудистого синтеза. Достаточно часто в исследуемых группах эндотелий при постановке пероксидазной реакции к eNOs окрашивался хоть и интенсивнее, чем окружающая ткань, но четкой, практически линейной коричневатой окраски не наблюдалось. По всей видимости при этом отмечается угнетение eNOs непосредственно в эндотелии на фоне некоторой активации в периваскулярном пространстве.

Результаты постановки пероксидазной реакции к индуцибельной фракции NOs (iNOs) в группе средневесных детей практически отрицательные. В сердце детей со ЗВУР при постановке пероксидазной реакции к iNOs отмечается появление позитивно окрашенных структур достаточно высокой степени интенсивности. При сопоставлении локализации синтеза eNOs и iNOs

выявляется закономерность, возможно, объясняющая механизм повреждения кардиомиоцитов при ЗВУР, а, возможно, и при других состояниях, ведущих к поражению сердечной мышцы. В сердце детей со ЗВУР достаточно часто распределение синтеза iNOs наблюдается на участках, отдаленных от сосудов (как минимум через слой двух-трех кардиомиоцитов), что можно рассматривать, как активацию ее синтеза в зонах, где «влияние» eNOs при снижении ее синтеза незначительно или отсутствует. Одновременно незначительные признаки iNOs выявляются в стенке сосуда.

Дисфункция эндотелия, возникающая у детей со ЗВУР, ведет к тому, что возрастает активность NOs и снижается уровень глутатионпероксидазы, что, в свою очередь, приводит к избыточному образованию свободных радикалов, повышению пероксинитрита и перекисного окисления липидов. Это способствует вазоконстрикции, тромбообразованию, повышению вязкости крови и ведет к нарушению микроциркуляции в тканях и органах, возникновению ишемических поражений [32, с. 144].

Еще одним важным показателем тканевого гомеостаза в настоящее время рассматривается степень активности апоптоза [7, с. 63], которая среди прочих факторов зависит и от уровня продукции NO, прежде всего его индуцибельной фракции [8, с. 54].

Апоптоз как фундаментальное биологическое явление наряду с митозом является завершающим этапом пролиферации, роста и дифференцировки всех тканей организма. Его можно рассматривать как следствие действия на клетки различных эндогенных и экзогенных факторов, контролируемых генетическими и нейро-иммунно-гормональными механизмами [1, с. 10]. Сбалансированное соотношение митоза и апоптоза является дефинитивным фактором для поддержания объема популяции клеток органа [45, с. 154].

Интересным феноменом, сопровождающим ранний кардиомиогенез, является избирательная гибель сократительных клеток при достижении определенного уровня цитодифференцировки, обнаруженная в сердце эмбрионов кур, крыс, человека. По мнению авторов, наблюдаемое явление

генетически детерминировано и необходимо для нормального течения морфогенетических процессов в органе [46, с. 135]. В последнее время стало известно, что апоптоз играет ключевую роль в развитии конуса и ствола сердца, клапанов сердца и др. [8, с. 54; 14, с. 61].

Морфофункциональными признаками апоптоза являются фрагментация ДНК, кариорексис, кариолизис, активация лизосомального аппарата, конденсация митохондрий, образование апоптозных телец [7, с. 62].

Все пути индукции апоптоза сходятся на активации системы аспартат-специфических цистеиновых протеаз, именуемых каспазами. Каспазы конституционально экспрессированы в клетках, где находятся в состоянии неактивных зимогенов и после того, как под воздействием стимуляторов апоптоза подвергаются димеризации или специфическому протеолизу, они становятся активными и посредством каскада протеолитических реакций приводят к развитию всех биохимических и морфологических изменений, которые и представляют собой картину апоптоза [34, с. 410].

Изучение интенсивности выраженности апоптоза в сердце исследуемых групп с помощью пероксидазной реакции к каспазе-3 выявило усиление апоптотических процессов у детей со ЗВУР по сравнению с группой средневесных детей, что, по всей видимости, является не только следствием перестройки сердца, но и последствием повреждения миокарда.

Проведенное нами морфометрическое исследование показало, что сердце у плодов и новорожденных с сЗВУР и с асЗВУР характеризуется по сравнению с сердцем средневесных детей диспропорциональностью структурной организации, характеризующейся повышением удельного объема соединительной ткани, эндомизия и снижением удельного объема кардиомиоцитов, сосудов, и, как следствие, снижением трофического индекса. Возникающая неадекватная васкуляризация миокарда сопровождается прогрессированием кардиосклероза и развитием дистрофических изменений.

Под воздействием неблагоприятных факторов возникающие морфофункциональные изменения в сердце детей со ЗВУР могут привести к

нарушению перестройки сердечно-сосудистой системы в раннем адаптационном периоде после рождения ребенка.

Необходимо отметить, что адаптация системы кровообращения к внеутробным условиям жизнедеятельности является уникальным процессом, включающим в себя начало функционирования малого круга кровообращения, закрытие фетальных коммуникаций, переход с параллельной работы желудочков на последовательную [16, с. 105].

В проведенных исследованиях В.Р. Амирова с соавторами [3, с. 33] обнаружили в раннем неонатальном периоде у новорожденных с внутриутробной гипотрофией напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов сердечно-сосудистой адаптации, что проявлялось артериальной гипертензией, лабильностью артериального давления, высокими показателями периферического сопротивления сосудов, недостаточно адекватной реакцией прекапиллярного русла к величине минутного объема кровотока.

При изучении постнатальной адаптации детей со ЗВУР отмечено, что у таких детей определяются признаки повышения электрической активности правых отделов сердца, нарушение проведения по типу неполной блокады правой ножки пучка Гиса, обменные нарушения в миокарде. Эхокардиографические исследования выявили у каждого третьего ребенка дилатацию ПЖ и снижение сократительной способности миокарда ЛЖ [32, с. 69].

Переход функционирования систем с фетального режима на младенческий у детей с малой массой тела, по данным В.В. Дашичева [15, с. 17], сопряжен с процессами «дозревания», поэтому соответствующая постнатальная трансформация органов имеет более длительное течение. Отмечено, что дети с малой массой тела в момент рождения находятся на более ранних стадиях онтогенеза с меньшими значениями сердечного выброса и замедленными темпами сократительного процесса, свойственными незрелой сердечной мышце плода.

Исходная морфологическая незрелость у детей со ЗВУР служит основой достаточно стойкого отклонения от гомеостаза, что связано с низким уровнем чувствительности регуляторных механизмов. В условиях же внеутробного развития, предъявляющего более высокие требования к сердечно-сосудистой системе, низкая скорость контрактильной деятельности свидетельствует о систолической дисфункции миокарда ЛЖ в течение всего неонатального периода [24, с. 93].

У недоношенных детей со ЗВУР при рождении постнатальное преобразование сердечно-сосудистой системы протекает в две фазы. В течение первой фазы, длительность которой составляет 15 дней, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы характеризуется гиповолемией большого круга кровообращения. Адаптационные возможности ребенка в это время крайне низки, но одновременно идет процесс структурного «созревания» функциональных систем организма. Вторая фаза (во второй половине неонатального периода) характеризуется мобилизацией адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы с высокой степенью функционального напряжения миокарда при активизации симпатикоадреналовой системы. Это происходит на фоне сохраняющейся незрелости сердечно-сосудистой системы, поэтому резервы ее функциональных возможностей в этот период жизни также низки, вследствие чего при повышении нагрузки на сердечно-сосудистую систему могут возникать кардиоваскулярные осложнения [32, с. 104].

Таким образом, в ходе данной работы проведено комплексное морфологическое исследование сердца плодов и новорожденных с сЗВУР и асЗВУР с использованием различных методов исследования, что позволило дать объективную оценку структурно-функционального состояния развивающегося сердца.

Нами в ходе исследования установлено, что у плодов со ЗВУР морфологические изменения как стромы, так и паренхимы сердца больше выражены в ПЖ, а у новорожденных – в ЛЖ, что связано с их большей

функциональной нагрузкой на этапах онтогенеза. Отмечено, что у детей со ЗВУР степень выраженности выявленных морфофункциональных изменений в сердце увеличивается с возрастанием срока гестации. Кроме того, максимальные морфофункциональные изменения в сердце отмечаются у плодов и новорожденных с асЗВУР по сравнению с детьми сЗВУР.

Выявленные в нашей работе морфофункциональные изменения в сердце плодов и новорожденных с сЗВУР и асЗВУР могут выступать в качестве пусковых звеньев в механизме развития патологии сердца в дальнейшем онтогенезе.

Важную роль для предотвращения возникновения синдрома ЗВУР, развития патологии сердца у детей данной категории необходимо придавать комплексу превентивных мероприятий. Для этого акушерам и гинекологам женских консультаций необходимо тщательно обследовать женщин вне беременности, проводить эффективную профилактику и лечение генитальной, экстрагенитальной патологии, ФПН, широко используя современные методы функциональной диагностики (УЗИ, доплерографию, кардиотокографию и др.). Кроме того, профилактические мероприятия должны включать в себя меры по снижению выявленных нами факторов [32, с. 23], способствующих возникновению ЗВУР, до наступления беременности, ведение здорового образа жизни женщиной, планирующей беременность. Все это в комплексе обеспечит оптимальные условия для зачатия и развития плода.

В случае наличия у ребенка синдрома ЗВУР рекомендуем неонатологам, педиатрам, детским кардиологам использовать результаты наших исследований для проведения патогенетически обоснованных лечебных мероприятий, которые, с нашей точки зрения, должны быть направлены на улучшение метаболизма и энергообеспечения в сердечной мышце, коррекцию сосудистых нарушений, нормализацию обмена оксида азота.

Список литературы:

1. Акмаев И. Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи физиологических наук. 1996. Т. 27. № 1. С. 3–19.
2. Амелюшкина В. А., Коткина Т. И., Титова В. Н. Биохимические маркеры пораженного миокарда // Клиническая медицина. 2000. № 5. С. 9–13.
3. Амирова В. Р., Ахмадеева Э. Н., Курмангалеева А. М. Адаптация системы кровообращения новорожденных с внутриутробной гипотрофией // Педиатрия. 1990. № 10. С. 30–35.
4. Андреева А. А., Евсюкова И. И., Опарина Т. И. Продукция окиси азота и состояние центральной гемодинамики у новорожденных, здоровых и перенесших гипоксию // Педиатрия. 2004. № 1. С. 18–22.
5. Артюхов И. П., Галактионова М. Ю. Роль медико-социальных факторов риска в формировании нарушений ритма и проводимости сердца у детей // Сибирский медицинский журнал. 2006. № 2. С. 41–46.
6. Аряев М. Л. Порівняльна характеристика факторів ризику синдрому раптової смерті дітей в Україні та країнах Європи // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2002. № 4. С. 32–38.
7. Бахов Н. И., Майчук Ю. Ф., Корнев А. В. Концепция апоптоза // Иммунология. 1997. № 3. С. 62–64.
8. Белушкина Н. Н., Северин С. Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Архив патологии. 1999. № 2. С. 51–59.
9. Бунин А. Т., Федорова М. В. Синдром задержки развития плода: патогенез, клиника, диагностика и лечение // Акушерство и гинекология. 1988. № 7. С. 74–78.
10. Валькер Ф. И. Развитие органов у человека после рождения. М. : Медгиз, 1951. 359 с.
11. Валькер Ф. И. Морфологические особенности развивающегося организма. М. : Медгиз, 1959. 296 с.

12. Волосовець О. П., Кривопустов С. П., Мороз Т. С. Патогенетична роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в розвитку захворювань серцево-судинної системи у дітей // Здоровье ребенка. 2007. № 2 (5). С. 33–38.

13. Гнусаев С. Ф., Шибяев А. Н., Федерякина О. Б. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Педиатрия. 2006. № 1. С. 9–14.

14. Горелова Н. И. Характеристика гістогенетичних процесів у серці людини на ранніх етапах кардіогенезу // Морфологія. 2007. № 1. С. 59–62.

15. Дашичев В. В., Воловенко В. Н., Орендар Н. В. Динамика функционального состояния сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела // Педиатрия. 2004. № 1. С. 15–17.

16. Дашичев В. В., Шорманов С. В., Олендарь Н. В., Лященко А. Ю. Неонатальная адаптация систем внешнего дыхания и кровообращения недоношенных детей. Ярославль, 2008. 163 с.

17. Дементьева Г. М., Короткая Е. В. Дифференциальная оценка детей с низкой массой при рождении // Вопросы охраны материнства и детства. 1981. № 2. С. 15–20.

18. Демина Т. Н., Джеломанова С. А. Синдром задержки развития плода: причины, факторы риска, пути профилактики и лечения // Медико-социальные проблемы семьи. 2000. № 1. С. 84–90.

19. Денисов В. М., Рукавишникова С. М., Жуков В. И. Биохимия миокарда, поврежденного адреналином. Х. : Оригинал, 1999. 184 с.

20. Денисов В. М., Цыганенко А. Я., Рукавишникова С. М. Стресс. Системы регуляции и энергетический обмен в мозге и сердце. Х., 2002. 304 с.

21. Евсевьева И. И. Стрессорная перестройка миокарда: динамика структурных изменений при различных видах стресса // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000. № 10. С. 378–381.

22. Залавина С. В., Склянов Ю. И., Бгатова Н. П. Структурные изменения миокарда в системе мать-плод в условиях введения кадмия // Морфология. 2007. № 6. С. 42–45.

23. Капелько В. И. Нарушение энергообразования в клетках сердечной мышцы: причины и следствия // Соросовский образовательный журнал. 2000. № 5. С. 14–20.

24. Кельмансон И. А. Низковесный новорожденный и отсроченный риск кардиореспираторной патологии. СПб. : СпецЛит, 1999. 156 с.

25. Клосовский Б. Н., Ермакова В. А. Гистогенез сердца и его нарушение при действии вредных факторов // Вестник АМН СССР. 1966. № 4. С. 59–65.

26. Козлов В. О., Шаторна В. Ф., Машталір М. А. Нормальний кардіогенез та вплив деяких тератогенних факторів на розвиток серця // Морфологія. 2007. № 1. С. 7–15.

27. Коркушко О. В., Лишнева В. Ю. Современные представления о синдроме миокардиальной ишемии // Кровообіг та гемостаз. 2003. № 1. С. 8–17.

28. Лук'янова І. С., Головченко О. В. Вплив гострої та хронічної внутрішньоутробної гіпоксії на центральну гемодинаміку та функціональну активність міокарда у новонароджених // Перинатологія та педіатрія. 2003. № 2. С. 9–11.

29. Макаров О. В., Козлов П. В., Насырова Д. В. Синдром задержки развития плода: современные подходы к фармакотерапии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2003. № 6. С. 18–22.

30. Малая Л. Т., Корж А. Н., Балковая Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Х. : Торсинг, 2000. 432 с.

31. Маркін Л. Б. Затримка розвитку плода (діагностика, профілактика, лікування) // Лечение и диагностика. 2003. № 2. С. 41–44.

32. Марковский В. Д., Гаргин В. В., Мирошниченко М. С. Патологическая анатомия сердца при задержке внутриутробного развития. Х. : Финарт, 2010. 158 с.

33. Могілевкіна І. О. Диференційний підхід до оцінки маси новонародженого // Перинатологія та педіатрія. 2000. № 3. С. 20–23.
34. Мойбенко А. А., Досенко В. Е., Пархоменко А. Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. К. : Наукова думка, 2008. 519 с.
35. Мокія С. О., Василенко Н. В. Затримка внутрішньоутробного розвитку: сучасні погляди та невирішені питання // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2001. № 3. С. 53–55.
36. Непомнящих Л. М. Структурная реорганизация миокарда при экстремальных экологических воздействиях // Морфология и экологические факторы. 1997. № 6. С. 18–24.
37. Никитюк В. А. Сучасні аспекти затримки внутрішньоутробного розвитку плода // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 1997. № 5. С. 69–72.
38. Охотин В. Е., Шуклин А. В. Значение нейрональной, эндотелиальной и индуцибельной изоформ NO-синтаз в гистофизиологии сердечной мышцы // Морфология. 2006. № 1. С. 7–17.
39. Сидоров А. Г. Морфологические основы электрической нестабильности миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Вестник аритмологии. 2000. № 18. С. 57–60.
40. Симонова Л. В., Котлукова Н. П., Гайдукова Н. В. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001. № 2. С. 8–12.
41. Стрижаков А. Н., Михайленко Е. Т., Бунин А. Т., Медведев М. В. Задержка развития плода. К. : Здоровья, 1988. 184 с.
42. Третьякова О. С. Порушення мікроциркуляції міокарда новонароджених при перинатальній гіпоксії // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2003. № 2. С. 15–19.
43. Филиппов Е. С., Перфильева Н. А. Задержка внутриутробного развития плода: современные аспекты проблемы // Сибирский медицинский журнал. 2007. № 2. С. 9–13.

44. Шаторна В. Ф. Вплив тератогенних чинників на хід раннього кардіогенезу зародка щура // Таврический медико-биологический вестник. 2008. № 3. С. 96–98.

45. Швембергер И. Н., Гинкул Л. Б. Апоптоз: роль в нормальном онтогенезе и патологии // Вопросы онкологии. 2002. № 2. С. 153–158.

46. Шпонька И. С. Гистогенетические процессы в развивающемся миокарде млекопитающих. Д. : Пороги, 1996. 228 с.

47. Юнусова Ю. Р. Патологическая анатомия и количественный анализ морфологических параметров сердец детей первого года жизни при скоропостижной смерти на дому // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. № 2. С. 148–151.

48. Ярыгин Н. Е., Кораблев А. В., Николаева Т. Н. Морфологические проявления патологии системы микрогемодикуляции у недоношенных детей // Архив патологии. 1996. № 1. С. 47–51.

49. Annette Perez-Delboy, Lynn L. Simpson Prenatal sonographic diagnosis of congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a case-control study // Journal of clinical ultrasound. 2007. № 7. P. 376–381.

50. Kiliç I., Güven C., Kiliç K. Effect of maternal NG-nitro-l-arginine administration on fetal growth and hypoxia-induced changes in newborn rats // Pediatr. Int. 2003. № 45 (4). P. 375–378.

51. Ma S., Abboud F. M., Felder R. B. Effects of L-arginine-derived nitric oxide synthesis on neuronal activity in nucleus tractus solitarius // American Journal Physiology. 1995. № 2. P. 487–491.

52. Sadia Malik, Mario A. Cleves, Weizhi Zhao Association between congenital heart defects and small for gestational age // Pediatrics. 2010. № 119. P. 976–982.