Маркеры патологического течения перинатального периода у детей с гиперэхогенным внутрисердечным фокусом

Е.И. Малинина¹, О.А. Рычкова¹, Т.В. Чернышева²

¹ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, Россия

²Тюменский кардиологический научный центр — филиал Томского НИМЦ, Тюмень, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить особенности течения перинатального периода у детей с антенатально диагностируемым гиперэхогенным внутрисердечным фокусом (ГВФ).

Материал и методы: группы исследования, которые формировали по методу «случай — контроль», были сопоставимы по возрасту, акушерскому и соматическому анамнезу матерей. Критерием включения в первую группу было наличие гиперэхогенного образования в сердце плода, по данным ультразвукового пренатального скрининга, а также наблюдение и рождение ребенка в ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень). Первую группу составили 214 беременных (плодов с ГВФ, впоследствии новорожденных), вторую группу — 107 беременных (плодов без ГВФ, впоследствии новорожденных). Проведен ретроспективный анализ течения антенатального и интранатального периодов развития новорожденных с ГВФ; изучены особенности течения раннего неонатального периода, данные гистологического исследования плацент ($n=69$), результаты аутопсий перинатальных потерь ($n=12$).

Результаты исследования: установлено, что ГВФ, впервые визуализируемые после 20-й нед. гестации, сохранялись после рождения значительно чаще ($p<0,01$) при сочетании нарушений фетоплацентарного кровотока. Изучение антенатального периода выявило более чем у 50% ($p<0,01$) матерей с ГВФ плода патологическое течение беременности. Клинические признаки хронической гипоксии у новорожденных с ГВФ в интранатальном периоде выявлялись в 2 раза чаще ($p=0,029$), чем у детей без ГВФ, при этом ни один ребенок не имел характерных признаков синдрома Дауна, а число недоношенных детей в группах статистически значимо не различалось ($p>0,05$). Между тем только у детей с ГВФ диагностированы врожденные пороки развития различных органов (7,94%) и генерализованная цитомегаловирусная инфекция (1,46%). Постгипоксическую кардиопатию как отражение синдрома дезадаптации со стороны сердечно-сосудистой системы в 3,2 раза чаще регистрировали у новорожденных с ГВФ ($p=0,005$).

Заключение: сочетание ГВФ (размером $2,67\pm 0,9$ мм) с локализацией в левом или правом желудочке сердца плода и других мягких ультразвуковых маркеров, наличие структурных изменений центральной нервной системы и/или системы кровообращения диктуют необходимость обследования беременной на внутриутробные инфекции, а также проведения доплерографии маточных и пуповинных артерий для минимизации риска развития перинатальных катастроф.

Ключевые слова: перинатальный период, гиперэхогенный внутрисердечный фокус, новорожденные, перинатальные потери, врожденная аномалия, постгипоксическая кардиопатия, ультразвуковой маркер.

Для цитирования: Малинина Е.И., Рычкова О.А., Чернышева Т.В. Маркеры патологического течения перинатального периода у детей с гиперэхогенным внутрисердечным фокусом. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):132–135. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-132-135.

Markers of the pathological course of perinatal period in children with echogenic intracardiac focus

E.I. Malinina¹, O.A. Rychkova¹, T.V. Chernysheva²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

²Tyumen Cardiology Research Center — branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to describe the course of perinatal period in children with echogenic intracardiac focus (EIF) diagnosed in the antenatal period.

Patients and Methods: in this case-control study, the groups were similar in age, obstetric history, and somatic status of mothers. Group 1 included 214 pregnant women whose fetus (newborn later) was diagnosed with EIF. Inclusion criteria were an echoic focus within the fetal heart (by prenatal ultrasound) as well as pregnancy follow-up and childbirth in the Perinatal Center of Tyumen city. Group 2 included 107 pregnant women whose fetus (newborn later) had no this sonographic sign. Retrospective analysis of the course of antenatal and intranatal periods of newborns with EIF was performed. The course of early neonatal period was described. Placental histology ($n = 69$) and autopsies of perinatal losses ($n=12$) were discussed.

Results: it was demonstrated that EIFs identified for the first time after 20 weeks of gestation persist after delivery much more common ($p<0.01$) when associated with impaired fetoplacental circulation. More than 50% of mothers ($p<0.01$) whose fetuses were diagnosed with EIF had pathological pregnancy. During the delivery, clinical signs of chronic hypoxia in newborns with EIF were identified twice as common as in newborns without EIF ($p=0.029$). Moreover, none of the children had typical signs of Down syndrome while the number of preterm newborns was similar ($p>0.05$). Only newborns with EIF were diagnosed with different types of birth defects (7.94%) and generalized cytomegalovirus infection (1.46%). Hypoxic cardiopathy (that illustrates cardiovascular deadaptation) was 3.2 times more common in newborns with EIF ($p=0.005$).

Conclusion: combination of EIF (2.67 ± 0.9 mm) localized in the left or right ventricle and other sonographic signs, central nervous system defects and/or cardiovascular abnormalities require screening for perinatal infections as well as uterine and umbilical artery Doppler to minimize the risk of perinatal events.

Keywords: perinatal period, echogenic intracardiac focus, newborns, perinatal losses, congenital anomaly, hypoxic cardiopathy, sonographic sign.

For citation: Malinina E.I., Rychkova O.A., Chernysheva T.V. Markers of the pathological course of perinatal period in children with echogenic intracardiac focus. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):132–135. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-132-135.

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к изучению перинатального периода появился в конце 1960-х гг., когда в рутинную практику врачей разных специальностей вошло ультразвуковое исследование (УЗИ) высокого разрешения, что способствовало выявлению не только грубых аномалий развития того или иного органа, но и малых структурных изменений [1, 2]. Это послужило толчком к совершенствованию методов профилактики, диагностики и терапии различных заболеваний матери, плода и новорожденного и восприятию системы «мать — плацента — плод» как единого организма [3].

В 1990-х гг. работы патоморфологов D.J. Roberts и D. Genest по изучению участков кальцификации папиллярных мышц, или гиперэхогенных внутрисердечных фокусов (ГВФ), у плодов с аномальным кариотипом стали основанием для того, чтобы рассматривать данную ультразвуковую находку как маркер хромосомных аномалий [4–6]. Эти образования при проведении УЗИ совершали колебательные движения подобно прыжкам мяча и были названы «гольфный мяч» [7, 8]. Гипотезы формирования ГВФ неоднократно менялись (от нормального варианта эмбрионального развития клапанно-хордального аппарата до предиктора внутриутробного инфицирования плода), однако до сих пор не существует единого мнения об этом ультразвуковом феномене [9–13].

Цель работы: выявить особенности течения перинатального периода у детей с антенатально диагностируемым ГВФ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее ретроспективное исследование проведено на базе ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень). Критерием включения было наличие гиперэхогенного образования в сердце плода, по данным ультразвукового пренатального скрининга. Группы исследования формировали методом «случай — контроль», при этом статистически значимых межгрупповых различий по возрасту, акушерскому и соматическому анамнезу матерей не было. Первую группу составили 214 беременных (плодов с ГВФ, впоследствии новорожденных), вторую группу — 107 беременных (плодов без ГВФ, впоследствии новорожденных). Анализировали течение перинатального периода новорожденных с ГВФ с использованием медицинской документации (ф111/у и ф096/у), результатов инструментального обследования (электрокардиографии, нейросонографии, эхокардиографии (ЭхоКГ), УЗИ органов брюшной полости), а также патоморфологического исследования 69 плацент (34 из первой группы и 35 — из второй) и перинатальных потерь ($n=12$). Не все плаценты подвергались патоморфологическому исследованию, но для настоящего исследования с учетом сформированных групп были отобраны заключения с учетом сходного срока гестации и анамнеза.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета Statistica 7.0, Microsoft

Office Excel 7.0, IBM SPSS 6.0. Для статистической обработки результатов применяли методы описательной статистики, основными характеристиками служили медиана (Me), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал (ДИ). Для анализа порядковых переменных использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (U) для двух независимых выборок. Для тестирования межгрупповых различий частот и сравнения качественных показателей в независимых выборках применяли критерий χ^2 . Для выявления корреляционной взаимосвязи двух признаков (силы и направления) применяли ранговый коэффициент корреляции Пирсона (r) и непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Для расчетов относительного риска использовали метод логистической регрессии. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что в 11–13 нед. гестации при пренатальном ультразвуковом скрининге диагностируется 6,08% ГВФ, в 20–22 нед. — 84,11%, в 32–34 нед. — 9,81%. Нужно отметить, что все ГВФ, визуализируемые при первом ультразвуковом скрининге, локализовались в левом желудочке и были одиночными, имея средний размер $1,2 \pm 0,1$ мм. В то же время локализация гиперэхогенных образований, диагностируемых во второй половине беременности, была различной, а также отмечались множественные фокусы, размер которых превышал 2 мм. Динамическое наблюдение показало, что к моменту рождения сохраняются лишь 0,46% ГВФ, регистрируемых до 14-й нед., и 24,3% ГВФ, выявляемых впервые после 20-й нед. гестации.

Антенатальное УЗИ выявило, что 1/3 пациентов с ГВФ начиная с 20-й нед. гестации имеют ультразвуковые признаки изменений в плаценте: аномальное прикрепление, кистозные изменения, увеличение/уменьшение количества околоплодных вод, снижение маточно-плацентарного кровотока в целом.

Таким образом, ГВФ визуализируется при ультразвуковом скрининговом исследовании на любом сроке гестации, чаще (до 90,19%) с 9-й по 22-ю нед. беременности. Его обнаружение было сопряжено с нарушениями маточно-плацентарного кровотока ($p=0,033$) и другими малыши ультразвуковыми маркерами хромосомных аномалий в 24,76% случаев ($p<0,001$). Корреляционный анализ изменений показателей биохимического скрининга (повышение уровня α -фетопротеина, характерного для хромосомных aberrаций) и наличия ГВФ не выявил взаимосвязей ($r=0,08$, $p=0,762$). Анализ течения антенатального периода развития детей с ГВФ с помощью методов логической регрессии выявил предикторы его формирования: возраст матери более 27 лет (относительный риск (ОР) 1,6; 95% ДИ 1,14–2,83; $p=0,011$), снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л (ОР 1,65; 95% ДИ 1,03–2,66; $p=0,037$), серопозитивность к цитомегаловирусу (ЦМВ) в титре IgG 1:1600 и более (ОР 3,57;

95% ДИ 1,9–6,6; $p<0,001$). Осложненное течение беременности имели более 90% матерей исследуемых групп, но спектр осложнений был различен: в первой группе — нарушение маточно-плацентарного кровотока (72,89%), гестоз (43,45%), гестационный пиелонефрит (12,14%) ($p<0,01$); во второй — угроза прерывания (57,39%), ранний гестоз (24,1%), гипертензия беременных (12%) ($p<0,01$). Признаки хронической антенатальной гипоксии выявлялись в родах у 28,5% новорожденных с ГВФ ($p=0,029$).

В ходе гистологического исследования плацент получены достоверные отличия ($p<0,05$) в микроскопической картине. Так, компенсаторно-приспособительные реакции в плацентах первой группы ($n=34$, дети с ГВФ) были в 1,5 раза более выраженными ($p=0,043$), проявлялись в виде укрупнения синцитиальных узлов (что связано с пролиферативной активностью синцитиотрофобласта на фоне хронической гипоксии) и рассматриваются как предиктор неонатальных катастроф. При наличии признаков хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) в стадии компенсации ГВФ, как правило, не визуализировался после рождения, что свидетельствовало о гипоксических изменениях в системе «мать — плацента — плод». Сохранению ГВФ после рождения способствовали субкомпенсированная и декомпенсированная формы ХФПН, а также признаки антенатального инфицирования.

У 9 плодов помимо гиперэхогенных образований в сердце (в левом желудочке — у 5, в правом желудочке — у 2, в обоих желудочках — у 2), средний размер которых составил $2,67\pm0,9$ мм (95% ДИ 2,29–3,05), были выявлены врожденные пороки развития центральной нервной системы (6), мочевой системы (1) и множественные пороки развития (2) без признаков хромосомных аберраций, что явилось основной причиной прерывания беременности по медицинским показаниям на сроке $25,83\pm5,33$ нед. гестации. На аутопсии выявлены полнокровие и отек стромы внутренних органов и сердца. У двух плодов имело место сочетание ГВФ с другими ультразвуковыми маркерами врожденной патологии, причиной их перинатальной гибели стала декомпенсация ХФПН. *Post mortem*: признаки миогенной дилатации правых отделов сердца с нарушением микроциркуляторного кровообращения, фрагментация миокарда, аутолиз внутренних органов. Один ребенок, имевший множественные ГВФ в обоих желудочках сердца, умер в раннем неонатальном периоде; в протоколе вскрытия описана выраженная макро- и микроскопическая патология: распространенный постмиокардиальный очаговый и периваскулярный кардиосклероз, кальциноз эндокарда и миокарда, коронарных артерий, очаги некомпактного миокарда. Выявление очагов кардиосклероза при гистологическом исследовании сердца плода коррелировало с наличием ГВФ в правом желудочке, по данным пренатального ультразвукового скрининга ($r=0,448$; $p=0,028$), что подтверждает данные литературы. Обнаружение ГВФ в правом желудочке или множественных ГВФ у плода коррелировало с мужским полом ребенка ($r=0,447$; $p=0,028$), для женского пола подобной зависимости не обнаружено ($r=0,102$, $p=0,231$). Наличие ГВФ в аутопсийном материале отражает, вероятно, общие процессы нарушения фетоплацентарного кровотока, которые в сочетании с внутриутробной инфекцией плода значительно увеличивают риск формирования врожденной патологии, преимущественно центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы, а также формирования малых аномалий развития в раннем фетальном периоде.

Таким образом, обнаружение у плода сочетания двух или трех ультразвуковых маркеров, одним из которых является ГВФ размером $2,67\pm0,9$ мм и более, особенно в правом желудочке, в случае мужского пола плода диктует необходимость антенатального повторного обследования на внутриутробные инфекции, а также проведения доплерографии маточных и пуповинных артерий для снижения риска перинатальных потерь.

При рождении у 214 детей с ГВФ отсутствовали клинические признаки синдрома Дауна либо других хромосомных анеуплоидий. Число недоношенных детей в группах статистически значимо не различалось ($p=0,431$): 13,55% и 9,34% в первой и второй группе соответственно. Однако детей с признаками синдрома задержки роста плода было больше в первой группе — 17,28% против 8,41% во второй ($p=0,048$). Постгипоксическую кардиопатию в 3,2 раза чаще диагностировали у детей первой группы (14,95% против 4,67%; $p=0,005$). Только у детей с ГВФ выявлены врожденные аномалии различных органов и систем (7,94%) и генерализованная ЦМВ-инфекция (1,86%). Спектр врожденных аномалий включал: гидронефроз правой почки (0,46%), пилоростеноз (0,93%), врожденную кошачью лапу (0,46%), тазовую дистопию почки (0,93%), аномалию ушной раковины (0,46%), удвоение правой почки (0,93%), урахус (0,46%), дефект межжелудочковой перегородки мышечный (1,40%), дефект межпредсердной перегородки (1,40%), открытый артериальный проток (0,46%) — при всем этом значимых корреляционных взаимосвязей с грубыми аномалиями развития различных систем не установлено ($r=0,190$; $p=0,01$).

После анализа данных, полученных инструментальными методами исследования детей с ГВФ, были выделены следующие характерные признаки: а) нарушения проводимости в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса — 58,94% ($p<0,001$); б) нарушения процессов реполяризации желудочков — 56,31% ($p=0,041$); в) увеличение интервала QT при сохранении величин QTc (корректированного интервала QT, изменение которого говорит об электрической нестабильности миокарда), что может отражать наличие энергодифицита и дизэлектrolитные нарушения (снижение уровня кальция и магния). Изменения, показанные на ЭхоКГ: а) сохранение ГВФ у 27,89% новорожденных; б) врожденный порок сердца у 3,27% ($p=1,165$); в) малые аномалии развития сердца как признак соединительнотканых дисплазий (аневризма межпредсердной перегородки, аномально расположенные хорды) у 53,68% ($p<0,001$). Нейросонографические признаки церебральной ишемии — 36,31% случаев ($p=0,039$) и фокальная гиперэхогенность в перивентрикулярной зоне — 9,47% ($p=0,027$) обнаруживались, как правило, в сочетании с ГВФ, сохранившимся после рождения.

Выводы

1. Пренатальное обнаружение изолированного ГВФ — один из первых сигналов о неспецифических нарушениях кровотока в системе «мать — плацента — плод».
2. Визуализация сочетанного ГВФ размером $2,67\pm0,9$ мм со структурными изменениями других органов во II триместре беременности диктует необходимость повторного обследования беременной на перинатально значимые инфекции, а также

внеочередного проведения доплерографического исследования маточных артерий для предотвращения развития постгипоксических нарушений в перинатальном периоде.

Литература/References

1. Агеева М.И., Лаврушина Т.В., Цветкова Р.Р. Ультразвуковым признаком чего являются гиперэхогенные очаговые изменения хорд атриовентрикулярных клапанов плода? Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2010;4:84.
2. Ageeva M.I., Lavrushina T.V., Tsvetkova R.R. Ultrasound indication of what are echogenic focal changes in the chords of the atrioventricular valves of the fetus? Ultrasound and functional diagnostics. 2010;4:84 (in Russ.).
3. Kazerouni N.N., Currier R.J., Hodgkinson Ch. Ancillary benefits of prenatal maternal serum screening achieved in the California program. Prenat Diagn. 2010;30(10):981–987. DOI: 10.1002/pd.2601.
4. Huang S.Y., Shaw S.W., Cheuh H.Y. et al. Intracardiac echogenic focus and trisomy 21 in a population previously evaluated by first-trimester combined screening. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2010;89(8):1017–1023. DOI: 10.3109/00016349.2010.485631.
5. Shi X.M., Fang Q., Chen B.J. et al. Investigation of ultrasound markers in screening fetal trisomy 21. Zhonghua.Fu.Chan. Ke. Za.Zhi. 2013;48(2):81–85.
6. Malinova M. Ultrasound markers for Down syndrome. Akush Ginekol (Sofia). 2011;50(6):37–42.
7. Agathokleous M., Chaveeva P., Poon L.C. et al. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013;41(3):247–261. DOI: 10.1002/uog.12364.
8. Shanks A.L., Odibo A.O., Gray D.L. Echogenic intracardiac foci: associated with increased risk for fetal trisomy 21 or not? J Ultrasound Med. 2009;28(12):1639–43. DOI: 10.7863/jum.2009.28.12.1639.
9. Natoli J.L., Ackennan D.L., McDermott S., Edwards J.G. Prenatal diagnosis of Down syndrome: a systematic review of termination rates (1995–2011). Prenat Diagn. 2012;32(12):142–153. DOI: 10.1002/pd.2910.
10. Wolman I., Jaffa A., Geva E. et al. Intracardiac echogenic focus: no apparent association with structural cardiac abnormality. Fetal Diagn Ther. 2000;15(4):216–218. DOI: 10.1159/000021009.
11. Shakoob S., Ismail H., Munim S. Intracardiac echogenic focus and fetal outcome—review of cases from a tertiary care centre in Karachi, Pakistan. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26(1):2–4. DOI: 10.3109/14767058.2012.703724.
12. Rodriguez R., Herrero B., Bartha J.L. The continuing enigma of the fetal echogenic intracardiac focus in prenatal ultrasound. Curr Opin Obstet Gynecol. 2013;25(2):145–151. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32835e14eb.
13. Малинина Е.И., Чернышева Т.В., Рычкова О.А. Клиническая и прогностическая значимость обнаружения гиперэхогенного внутрисердечного фокуса у плода и новорожденного. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014;59(6):12–17.
14. [Malinina E.I., Chernysheva T.V., Rychkova O.A. Clinical and prognostic significance of detecting an intracardiac echogenic focus in the fetal and neonatal heart. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2014;59(6):12–17 (in Russ.).]
15. Jain A., Behhra B. Echogenic intracardiac foci. Perinatology. 2018;19(2):88–90. DOI: 10.7863/jum.2009.28.12.1639.

Сведения об авторах:

¹Малинина Елена Игоревна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии, ORCID iD 0000-0001-9987-4899;

¹Рычкова Ольга Александровна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии, ORCID iD 0000-0002-2566-5370;

²Чернышева Татьяна Викторовна — к.м.н., доцент, заведующая детским отделением, ORCID iD 0000-0003-0137-3282.

¹ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. 625024, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54.

²Тюменский кардиологический научный центр — филиал Томского НИМЦ. 625026, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111.

Контактная информация: Малинина Елена Игоревна, e-mail: malininaele@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 31.07.2019.**

About the authors:

¹Elena I. Malinina — MD, PhD, associate professor of the Department of Childhood Diseases the Course of Immunology & Allergy of Medical Faculty, ORCID iD 0000-0001-9987-4899;

¹Olga A. Rychkova — MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Childhood Diseases the Course of Immunology & Allergy of Medical Faculty, ORCID iD 0000-0002-2566-5370;

²Tat'yana V. Chernysheva — MD, PhD, Associate Professor, Head of Children Department, ORCID iD 0000-0003-0137-3282.

¹Tyumen State Medical University. 54, Odesskaya str., Tyumen, 625024, Russian Federation.

²Tyumen Cardiology Research Center— branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. 111, Melnikaita str., Tyumen, 625026, Russian Federation.

Contact information: Elena I. Malinina, e-mail: malininaele@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 31.07.2019.**