

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОХРАНЫ
МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Пермякова

Юлия Александровна

**СИНДРОМ ТРАНЗИТОРНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И
ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук,
Краева О.А.

Екатеринбург, 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Развитие сердечно-сосудистой системы в онтогенезе.....	11
1.2 Сердечно-сосудистая патология у новорожденных.....	16
1.3 Особенности становления функции сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных.....	19
1.4 Легочная гипертензия новорожденных: причины, патогенез, последствия.....	22
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
ГЛАВА III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
3.1 Клиническая характеристика течения беременности и родов у матерей обследованных детей.....	42
3.2 Клиническая характеристика недоношенных детей с низкой массой тела при рождении и риском развития синдрома транзиторной легочной гипертензии в динамике первых трех месяцев жизни.....	49
3.3 Характеристика центральной гемодинамики у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении.....	60
3.4 Оценка функционального состояния эндотелия и особенности электролитного гомеостаза у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении.....	77
3.5 Результаты математической обработки данных.....	81
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	91
ВЫВОДЫ.....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление, мм рт. ст.
- АР – атрибутивный риск, %
- ВПС – врожденные пороки сердца
- ИПЛГ – идеопатическая легочная гипертензия
- ЖКТ-желудочно-кишечный тракт
- КДО – конечно-диастолический объем, мл
- КДР – конечно-диастолический размер, см
- КСО – конечно-систолический объем, мл
- КСР – конечно- систолический размер, см
- ЛГ – легочная гипертензия
- МОК – минутный объем кровотока, л/мин
- МКБ – международная классификация болезней
- ОАП – открытый артериальный проток
- ОЦК – объем циркулирующей крови, мл
- ПЖ – правый желудочек
- ПЛГ – персистирующая легочная гипертензия
- ПФК – персистирующие фетальные коммуникации
- САК – скорость кровотока на аортальном клапане, м/с
- СВ – сердечный выброс
- СЗВУР – синдром задержки внутриутробного развития
- СЛК – скорость кровотока на клапане легочной артерии, м/с
- СМК – скорость кровотока на митральном клапане, м/с
- СТК – скорость кровотока на трикуспидальном клапане, м/с
- СН – сердечная недостаточность
- ССС – сердечно-сосудистая система
- ТЛГ – транзиторная легочная гипертензия;
- ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- УО – ударный объем, мл

ФИ – фракция изгнания, %

ФУ – фракция укорочения, %

ХМ – холтеровское мониторирование

ЦИ – циркадный индекс (соотношение средних значений частоты сердечных сокращений для дневного и ночного времени суток)

ЧСС – частота сердечных сокращений, ударов/минуту

ЧСС день – средняя частота сердечных сокращений в период бодрствования

ЧСС ночь – средняя частота сердечных сокращений в ночной период

ЧСС max - максимальная частота сердечных сокращений за сутки (ударов/минуту)

ЧСС min – минимальная частота сердечных сокращений за сутки (ударов/минуту)

ЧСС mean – средняя частота сердечных сокращений за сутки (ударов/минуту)

ЭКГ – электрокардиографическое исследование

ЭОС – электрическая ось сердца

ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование

ЭТ-1 – эндотелин-1, фмоль/л

HF power (HF) – среднее значение 5-минутных интегралов высокочастотной составляющей энергетического спектра, вычисленных в диапазоне от 0,15 до 0,40 Гц

LF power (LF) – среднее значение 5-минутных интегралов низкочастотной составляющей энергетического спектра, вычисленных в диапазоне от 0,04 до 0,15 Гц

NO – оксид азота, мкмоль/л

pH – кислотность крови

pO₂ – напряжение кислорода (мм рт.ст.)

pNN50 – процент последовательных интервалов RR, которые различаются более чем на 50 мс

QRS – общее количество интервалов QRS

r-MSSD – среднеквадратичное отклонение разностей между

продолжительностями последовательных интервалов RR

SDNN – стандартное отклонение для всех выбранных интервалов RR (мс)

SDNN-i – среднее значение среднеквадратичных отклонений временного окна

SDANN-i – среднеквадратичное отклонение среднего значения временного окна для выбранных интервалов RR

ULF – среднее значение 5-минутных интегралов сверхнизкой составляющей энергетического спектра, вычисленных в диапазоне до 0,0033 Гц

VLF – среднее значение 5-минутных интегралов очень низкой составляющей энергетического спектра, вычисленных в диапазоне от 0,0033 до 0,04 Гц

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Структура сердечно-сосудистых заболеваний, послуживших причиной смерти у детей и взрослых различна, при этом очевидно, что формирование взрослых типов патологии начинается в детском возрасте [85].

Многие исследователи придерживаются мнения, что истоки патологических состояний нужно искать в младенческом возрасте, поскольку состояние ребенка на момент рождения определяет итог внутриутробного развития, а также ближайший и отдалённый прогнозы [38, 75, 126]. С учетом перехода на новые критерии живорождения все больше встает проблема о состоянии здоровья недоношенных новорожденных, об адаптационных возможностях и транзиторных состояниях, встречающихся в данном периоде, а так же исхода в более старшем возрасте. Число недоношенных детей в популяции не имеет тенденции к снижению и составляет в среднем по России 4-14% [5, 87].

В силу структурной незрелости органов и систем послеродовая адаптации у них проходит более пролонгировано, чем у доношенных новорожденных. Несомненно, ведущая роль в этом процессе принадлежит сердечно-сосудистой системе [59].

Сердце ребёнка, родившегося раньше срока, обладает рядом особенностей. После рождения физиологическое закрытие овального окна и артериального протока происходит медленнее [32]. Миокард обладает значительно большей жесткостью по сравнению с миокардом взрослых, кардиомиоциты сохраняют способность к делению, запас гликогена в них ограничен, что вызывает быстрое истощение его резервных возможностей и снижение сократительной активности [17,78,80].

Сердечно-сосудистая система недоношенного новорождённого является не только физиологически незрелой, но и несёт на себе последствия гипоксического и токсического воздействия тех факторов, которые спровоцировали преждевременное окончание беременности. Гипоксемия у

детей, родившихся раньше срока, провоцирует гипертрофию среднего слоя мышечных артерий и артериол, что приводит к вазоспазму [119,130, 131]. Также, мишенью хронической гипоксемии является эндотелий сосудов всех органов [21]. При развитии дисбаланса в продукции или метаболизме вазоактивных медиаторов легко возникает спазм сосудов, приводящий к гипертензии в малом круге кровообращения [3].

Морфологическая незрелость и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей в неонатальном периоде способствуют развитию транзиторной легочной гипертензии, в результате которой могут формироваться морфологические изменения с развитием прогрессирующего нарушения кровообращения [8].

Синдром ЛГ включает наличие легочной сосудистой констрикции и неонатальной легочной гипертензии при отсутствии паренхиматозного поражения легких и порока сердца, это сбой адаптации кровеносной системы к условиям существования во внешней среде. В основе – морфологическая трансформация стенки сосудов и вегетативная дисрегуляция. Частота встречаемости клинически значимой транзиторной легочной гипертензии новорожденных достигает 6,4% [58].

Выявление легочной гипертензии зачастую сопряжено с определенными трудностями, что ведет к запоздалой диагностике этого заболевания и более позднему началу терапии [125]. Поиск критериев риска становления, стабилизации и осложнений легочной гипертензии на основе современных методов обследования, расширение деятельности по предупреждению болезни, повышение эффективности раннего выявления, лечения и реабилитации пациентов с легочной гипертензией представляется важной проблемой практического здравоохранения [1, 132].

Цель работы

На основании изучения клинико-функциональных показателей центральной гемодинамики определить факторы риска синдрома транзиторной легочной гипертензии у недоношенных детей для оптимизации тактики их наблюдения.

Задачи исследования:

1. Оценить анамнестические, клинические данные недоношенных детей с синдромом транзиторной легочной гипертензии.
2. Дать морфо-функциональную оценку сердца недоношенных новорождённых исследуемых групп.
3. Выявить степень изменений функционального состояния сердца в зависимости от характера биохимических параметров эндотелиальной дисфункции и электролитных нарушений.
4. Разработать алгоритм диагностики и тактики наблюдения недоношенных детей с риском развития синдрома транзиторной лёгочной гипертензии.

Научная новизна исследования

1. Получены новые данные, показывающие, что у 31% недоношенных детей с низкой массой тела при рождении встречается синдром ТЛГ, который сопровождается морфо-функциональными нарушениями сердечно сосудистой системы.
2. Впервые установлено, что у этих детей наблюдаются изменения как систолической, так и диастолической функции сердца, что позволяет на 10 сутки жизни диагностировать возможность развития синдрома ТЛГ по эхокардиографическим параметрам путем построения математической модели оценки риска с использованием дискриминантного анализа.
3. Впервые показано, что структурные изменения сердца при синдроме транзиторной легочной гипертензии сопровождаются эндотелиальной дисфункцией.

Практическая значимость работы

Разработана система мероприятий по прогнозированию развития легочной гипертензии у недоношенных новорожденных.

На основании информативных критериев предложен алгоритм, позволяющий неонатологу и педиатру выявить функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных с риском развития легочной гипертензии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У 31 % детей с гестационным возрастом 30-34 недели имеются факторы риска формирования синдрома транзиторной легочной гипертензии.
2. Функциональные методы оценки состояния центральной гемодинамики позволяют достоверно диагностировать наличие синдрома ТЛГ в неонатальном периоде.
3. На основании ультразвуковых признаков возможно прогнозирование синдрома транзиторной легочной гипертензии в течение неонатального периода.

Внедрение результатов работы

Предложенный алгоритм и диагностические критерии формирования синдрома легочной гипертензии у недоношенных новорожденных внедрены в практику отделения физиологии и патологии новорожденных детей, отделения ранней реабилитации новорожденных и недоношенных детей и клинико-диагностического отделения ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России (г.Екатеринбург). Разработан «Способ прогноза развития синдрома персистирующей легочной гипертензии у недоношенных детей» (заявка на выдачу патента на изобретение № 2011151706 от 16 декабря 2011 года)

Публикации

По теме исследования опубликовано 11 печатных работ, в том числе 5 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных работ.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на II Конгрессе акушеров-гинекологов Урала «Служба охраны здоровья матери и ребенка на пути к модернизации здравоохранения» (Екатеринбург, 2011) и на II Конгрессе педиатров Урала с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Екатеринбург, 2012), а также в виде постерных докладов на I конгрессе акушеров-гинекологов Урала с международным участием «Высокотехнологичные виды медицинской помощи на службе охраны здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург, 2009); на XIV Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2010); на IV региональном научном форуме «Мать и дитя» и Пленуме Российского общества акушеров-гинекологов «Перинатальная медицина на рубеже веков» (Екатеринбург, 2010).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей организацию работы, методы и объем исследований, двух глав собственных исследований, 3 клинических примеров, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает 135 источников, в т.ч. отечественных 87 и 48 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 6 рисунками и 20 таблицами, 3 клиническими примерами.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Развитие сердечно-сосудистой системы в онтогенезе

В процессе эмбрионального и постнатального развития организма в клетках миокарда происходят значительные перестройки, включающие изменения ультраструктуры, метаболизма, электрофизиологических свойств и механической активности. Сердце является уникальным органом, начинающим работать у человека с 20 дня внутриутробного развития. В ходе внутриутробного развития сердце претерпевает значительные структурные и функциональные изменения, обеспечивая одновременно с этим потребности растущего организма в кислороде и питательных веществах [75].

Закладка сердца начинается из двух самостоятельных сердечных зачатков. На 4-й неделе сердце становится двухкамерным с клапанами между венозным синусом и предсердием. На этой стадии существует лишь большой круг кровообращения; малый складывается позже в связи с развитием легких. На 5-й неделе идет образование межпредсердной перегородки и сердце становится трехкамерным, на 6—7-й неделе происходит разделение общего артериального ствола на легочную артерию и аорту, а желудочка — на правый и левый. После 6-й недели внутриутробного развития сердце по строению и конфигурации сходно с сердцем взрослого человека [33].

Увеличение массы сердца в ходе антенатального развития происходит в результате двух процессов: гиперплазии и гипертрофии клеток миокарда. К моменту рождения количество кардиомиоцитов в сердце плода составляет около половины от числа клеток взрослого [32]. С увеличением размеров совершенствуется структура кардиомиоцитов. У плода и новорожденного кардиомиоциты содержат меньше сократительной массы и больше несокращающихся элементов: митохондрий, ядер, поверхностных мембран, поэтому незрелый миокард отличается относительной жесткостью и невысокой скоростью распространения возбуждения. Несмотря на то, что миокард внутриутробного плода и новорожденного ребенка находится в состоянии постоянного роста и дифференцировки структурных компонентов,

неповрежденная сердечная мышца может выдержать высокие функциональные гемодинамические нагрузки достаточно продолжительное время, необходимое для преодоления перинатальных стрессовых факторов, и в частности фазы острой постнатальной адаптации кровообращения.

С конца 2-го месяца беременности устанавливается плацентарное кровообращение, сохраняющееся до момента рождения ребенка. Кровь, обогащенная в плаценте кислородом и другими питательными веществами, по непарной пупочной вене в составе пупочного канатика поступает к плоду. Пупочная вена направляется к воротам печени, где образует несколько ветвей, которые сливаются с воротной веной. Печень через эти сосуды получает наиболее богатую кислородом кровь. Другая, большая, часть артериальной крови через венозный проток направляется в нижнюю полую вену, а далее поступает в правое предсердие, куда впадает также верхняя полая вена, несущая венозную кровь из верхней половины тела. В правом предсердии оба потока крови полностью не смешиваются, поскольку кровь из нижней полой вены направляется через овальное окно в левое предсердие, а затем в левый желудочек, тогда как кровь из верхней полой вены устремляется через правое предсердие в правый желудочек. В левое предсердие поступает также небольшое количество крови из легочных вен нефункционирующих легких, это смешение не оказывает существенного влияния на газовый состав крови левого желудочка. Большая часть смешанной крови из легочной артерии поступает через артериальный проток в нисходящую часть аорты ниже места отхождения больших сосудов, питающих мозг, сердце, верхнюю часть тела. Из нисходящей аорты кровь поступает в сосуды нижней половины тела, относящиеся к большому кругу кровообращения. Частично эта кровь через пупочные артерии поступает обратно в плаценту, где обогащается кислородом, питательными веществами, и вновь поступает через пупочную вену к плоду [71].

Таким образом, для фетального кровообращения характерны:

- 1) параллельная работа обоих желудочков и одинаковое давление в них;

- 2) наличие связи между правой и левой половиной сердца и крупными сосудами — два право-левых шунта;
- 3) значительное превышение, вследствие шунтов, минутного объема (МОК) большого круга кровообращения над МОК малого круга (нефункционирующие легкие);
- 4) поступление к жизненно важным органам (мозг, сердце, печень, верхние конечности) из восходящей аорты и дуги ее более богатой кислородом крови, чем к нижней половине тела;
- 5) практически одинаковое, низкое, кровяное давление в легочной артерии и аорте.

В норме условия плацентарного кровообращения и газообмена обеспечивают физиологическое развитие плода на всех этапах его внутриутробного существования [76]. Увеличение дыхательной поверхности плаценты, скорости кровотока, нарастание количества гемоглобина и эритроцитов крови, наличие высокой кислородосвязывающей способности фетального гемоглобина обеспечивают хорошую адаптацию плода к внеутробному развитию.

Приспособления кровообращения к внеутробному существованию определяется как «переходное кровообращение». После первых дыхательных движений легкие новорожденного почти полностью расправляются. Становление легочного кровотока обусловлено снижением резистентности сосудов легких.

Давление крови в легочной артерии снижается не сразу: после рождения ребенка оно остается приблизительно равным давлению крови в аорте, а затем на протяжении первых часов или нескольких дней жизни медленно уменьшается. Низкий кровоток в легких плода обусловлен высоким легочным сопротивлением. У плодов в медию мелких артерий легких хорошо развит мышечный слой; сокращение этих артерий поддерживает легочное сосудистое сопротивление на высоком уровне. По мере созревания плода легочное сосудистое сопротивление значительно снижается; это происходит за счет

увеличения числа сосудов, а значит, и общей площади поперечного сечения легочного сосудистого русла [74].

В первые часы жизни давление крови в легочной артерии равно системному АД, затем происходит его снижение до 30 мм рт. ст., что составляет примерно 1/2 от системного АД. Артериальный легочный кровоток в это время достигает уровня 4 л/мин/м². Резистентность легочных сосудов равняется половине общего периферического сопротивления и остается умеренно увеличенной в течение последующих 2 мес. В первые часы жизни, пока сопротивление в сосудах малого круга кровообращения довольно высокое, сохраняется сброс крови справа-налево. При снижении резистентности в легочных сосудах сброс крови меняется на лево-правый. Продолжительность становления гемодинамики малого круга кровообращения колеблется от 4 ч до конца раннего неонатального периода.

Перестройка внутрисердечной гемодинамики осуществляется путем закрытия фетальных коммуникаций [42].

Важные изменения происходят в сосудистой стенке легочных артериол. Происходит постепенное увеличение просвета, уменьшение и истончение мышечного и интимального слоев. Такая инволюция легочных сосудов завершается к 3 неделе жизни [8]. Легочные сосуды очень чувствительны к некоторым физиологическим воздействиям и лекарственным средствам. Падение рО₂ и рН в крови легочных сосудов ведет к их сужению; причем каждый из этих факторов усиливает действие другого [74].

Для кровообращения позднего неонатального периода характерны следующие основные характеристики:

- не функционируют фетальные коммуникации;
- имеется низкое сопротивление крови в легочных сосудах;
- давление крови в выходном тракте ПЖ и легочной артерии ниже, чем системное АД;

-желудочки сердца работают последовательно, так как через них проходит общий сердечный выброс;

-скорость транстрикуспидального и трансмитрального кровотока примерно одинакова;

-происходит постепенное повышение тонуса периферических регуляторных сосудов и системного АД;

-снижается вязкость крови [58].

Основными факторами, влияющими на переходную гемодинамическую адаптацию, являются зрелость сердечно-сосудистой системы, пренатальная и постнатальная асфиксия, гестационные факторы, неблагоприятные случаи во время беременности, способ родоразрешения [8].

1.2 Сердечно-сосудистая патология новорожденных

Особенностью медико-демографической ситуации в нашей стране является самый высокий в мире уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [85]. Среди детского населения наряду с уменьшением смертности от всех причин, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний за последние 15 лет несколько повысилась [82]. Такая ситуация связана с интенсивным развитием и совершенствованием новых технологий диагностики и лечения болезней сердца с периода новорожденности, что позволило появиться на свет детям, которые при более низком уровне медицины не могли бы достичь жизнеспособного гестационного возраста. Доля патологии сердца среди общей заболеваемости детей с возрастом увеличивается [13]. Структура сердечно-сосудистых заболеваний, послуживших причиной смерти у детей и взрослых различна, при этом очевидно, что истоки многих хронических, инвалидизирующих или фатальных патологических состояний у взрослых, берут начало в пери- и неонатальном периоде, а некоторые болезни неонатального, грудного и старшего возраста представляют собой патологию эмбриона и плода [8, 16, 32, 38, 87, 107]. Особой категорией, требующей трепетного отношения и повышенного внимания, являются недоношенные дети, которые составляют от 5% до 8% всех новорожденных [5, 87]. В силу морфологической и функциональной незрелости органов и систем процессы послеродовой адаптации к внеутробной жизни у недоношенных младенцев идут более пролонгировано, чем у детей, родившихся в сроке доношенной беременности. Большого практического интереса заслуживает вопрос о том, в какой мере нарушения нормального процесса внутриутробного развития плода могут влиять на отдаленный риск развития патологии сердечно-сосудистой системы. Логично предположить, что антенатальный стресс, лежащий в основе рождения ребенка с малой массой тела, не может не отразиться на строении и работе сердечно-сосудистой системы, претерпевающей интенсивный рост и ремоделирование на всех этапах онтогенеза, прежде всего

в ходе внутриутробного развития. Адаптация к внеутробной жизни организма недоношенного ребёнка протекает с большим напряжением, послеродовая перестройка кровообращения проходит длительно [32, 59].

Известно, что причиной синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы новорожденных чаще всего является повреждение механизмов регуляции её деятельности в результате перенесенной внутриутробной, интранатальной, либо перинатальной гипоксии [10,20]. Клиническая картина данной патологии полиморфна и часто маскируется под другие заболевания, создавая дифференциально-диагностические трудности [65]. Постгипоксические нарушения сердечно-сосудистой системы занимают одно из ведущих мест в структуре неонатальной патологии, встречаясь у 40-70% детей, перенесших внутриутробную или перинатальную гипоксию. Последствия этих нарушений разнообразны и сохраняются длительное время [58, 78, 87]. Хроническая внутриутробная гипоксия плода, связанная с экстрагенитальными заболеваниями матери, отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, инфекционным поражением, приводит к незрелости и нарушениям адаптивных процессов во внутренних органах ещё во время беременности [105]. В процессе адаптации у новорожденного возможно развитие более глубокой гипоксии, чем во внутриутробном периоде, это усугубляет уже имеющиеся нарушения и обуславливает развитие новых патологических состояний [6, 19].

Каждый третий ребёнок, перенесший гипоксию, имеет остаточные явления в виде минимальных признаков легочной гипертензии, клапанной недостаточности, снижения контрактильных свойств миокарда, что требует дальнейшего диспансерного наблюдения и проведения корректирующих мероприятий [80].

За последние годы в структуре сердечно-сосудистой патологии детского возраста увеличился удельный вес врожденных пороков сердца (ВПС), нарушений сердечного ритма и заболеваний, сопровождающихся тяжелой сердечной недостаточностью. Среди причин общей смертности

новорожденных врожденные пороки сердца составляют около 15 %, часто обнаруживаются в неонатальном возрасте в результате действия неблагоприятных факторов в антенатальном периоде [67]. К числу таких факторов относятся алкоголизм матери, диабет, нередко встречаются у недоношенных. Частота встречаемости ВПС в популяции варьирует в широких пределах — от 2,4 до 14,15 на 1000 новорожденных [79].

Поражение миокарда у новорожденных детей чаще всего является вторичным. Оно может быть обусловлено воздействием гипоксии, медикаментов, эндокринными, обменными нарушениями, возможно также поражение миокарда в связи с вирусными и бактериальными инфекциями - врожденные кардиты. Патология миокарда может быть генетически детерминированной. Морфологическим субстратом во всех случаях является дистрофия миокарда и склеротические изменения в нем [33,37].

Нарушения сердечного ритма представляют достаточно большую и неоднородную группу нарушений сердечной деятельности, в основе которых могут быть как органические заболевания сердца, так и внесердечные причины (электролитные и обменные нарушения, токсико-аллергические состояния, сепсис, пневмония, перинатальная энцефалопатия, родовая травма, кровоизлияния в ЦНС и т. д.). Кроме того, в некоторых случаях нарушения ритма могут иметь функциональный характер или быть проявлением врожденных дефектов проводящей системы. Аритмии сердечной деятельности в сочетании с нарушениями дыхания представляют собой риск развития синдрома внезапной смерти [39].

Ранняя диагностика и своевременная коррекция выявленных патологических изменений со стороны сердца у детей первого года жизни может стать важнейшим фактором в снижении частоты и тяжести кардиоваскулярной патологии во все последующие возрастные периоды.

1.3 Особенности становления функции сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных

У преждевременно рожденных детей становление переходного кровообращения в целом повторяет закономерности, присущие доношенным младенцам, но с некоторыми особенностями, обусловленными в основном морфологической и функциональной незрелостью систем кровообращения и дыхания, в том числе и центральных механизмов их регуляции [5, 84].

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

Другая особенность — это измененная форма ЛЖ в течение раннего неонатального периода, характеризующаяся несинхронным сокращением отдельных сегментов межжелудочковой перегородки в систолу [28]. Наблюдается низкая амплитуда сокращения в ее верхней и средней частях и высокая сократительная способность в нижней части. По мере роста ребенка эти изменения уменьшаются, и ЛЖ принимает правильную округлую форму. Внутрижелудочковое давление крови уменьшается с 49 г/см^2 после рождения до 38 г/см^2 к концу раннего неонатального периода [17].

Имеются особенности сократительной функции ЛЖ, которые в течение всего неонатального периода остаются высокими [90]. Однако, несмотря на высокие показатели сократительной способности ЛЖ, у недоношенных детей сократимость миокарда быстро снижается по мере увеличения постнагрузки из-за ограниченных функциональных возможностей сердечной мышцы [17, 75]. У новорожденных с внутриутробной гипотрофией, по сравнению с преждевременно рожденными детьми, имеет место снижение диастолической функции ЛЖ, чем и объясняется меньший объем его диастолического наполнения.

Способность к повышению величины минутного объема в ответ на стресс у плода практически отсутствует, его сердце функционирует в условиях минимальной резервной способности [124]. Величина минутного

объема у плода может значительно уменьшаться при повышении периферического сопротивления сосудов в ответ на стрессорные воздействия. Однако даже в условиях поддержания функции миокарда за счет «обкрадывания» иных органов плода интенсивно растущее сердце не может оказаться полностью свободным от влияния неблагоприятных воздействий, связанных с алиментарным дефицитом и гипоксией [59, 64, 81]. Показано, что дефицит массы тела при рождении может сочетаться со снижением количества кардиомиоцитов [116]. Данный эффект во многом реализуется за счет нарушения выработки тканевых факторов роста — гормоноподобных веществ белковой или гликопротеидной структуры, влияющих на процессы клеточного деления и инициирующих тканевую дифференцировку. Тканевые факторы роста играют существенную роль в регуляции процессов развития кардиомиоцитов, что делает понятной связь малой массы тела при рождении с дефицитом тканевых структур сердца. Сердце не является абсолютно свободным от воздействий антенатального стресса, ведущего к задержке внутриутробного развития и малой массе тела. При благоприятных условиях постнатального развития возможна реализация наверстывающего роста массы сердца в течение первого года жизни. Компенсация дефицита массы миокарда у детей с малой массой тела и нарушением внутриутробного развития не означает полного восстановления дефицита тканевых структур сердца, так как период естественной гиперплазии мышечных волокон сердца завершается к моменту рождения ребенка. Компенсаторный наверстывающий рост сердца, реализующийся преимущественно за счет гипертрофии в условиях дефицита структурных элементов, может приводить к формированию его диспропорций [32].

Существенную роль в поддержании напряженного и длительного течения процесса послеродовой адаптации кровообращения у недоношенных новорожденных играет длительно функционирующие фетальные коммуникации и транзиторная неонатальная легочная гипертензия [74, 110]. Механизм развития гипертензии может быть связан с последующим

нарастанием исходных изменений структуры и эластичности сосудов, формирующихся у плода в условиях возросшего периферического сосудистого сопротивления на фоне антенатального стресса.

1.4. Легочная гипертензия новорожденных: причины, патогенез, последствия

Повышение давления в малом круге кровообращения у детей, по мнению таких авторов, как Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М., представляет собой частое явление и наблюдается при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы и аппарата внешнего дыхания [1,58,100].

Под гипертензией малого круга кровообращения понимают состояние, при котором среднее давление в легочной артерии превышает 25 мм.рт.ст. в покое и 30 мм.рт.ст. при физической нагрузке [8].

По уровню среднего артериального давления в легочной артерии у детей выделяют четыре степени легочной гипертензии: первая 25-40 мм.рт.ст., вторая - 41-75 мм.рт.ст., третья – 76-110 мм.рт.ст, четвертая – выше 110 мм.рт.ст. [1].

В 2003г. усовершенствована классификация, которая была предложена группой экспертов ВОЗ в 1998 г., она базируется на анатомических, патофизиологических и клинических характеристиках различных форм повышенного давления в малом круге кровообращения [98].

С учетом данной классификации у недоношенных новорожденных чаще всего развиваются:

«Персистирующая легочная гипертензия новорожденных» и

«Легочная гипертензия, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксией».

Согласно МКБ-10, первичная ЛГ кодируется I.27.0, другие уточненные формы ЛГ — I.27.8, другие неуточненные формы ЛГ — I.27.9 [47].

Впервые легочная гипертензия у новорожденных описана в 1969 году М. Герсони. Он обобщил результаты наблюдений за новорожденными, у которых вскоре после рождения появился цианоз и гипоксемия «при отсутствии распознаваемых сердечных, легочных, гематологических болезней и поражений центральной нервной системы», но имеющих признаки правого левого шунта и высокое давление в легочной артерии. Авторы назвали это состояние синдромом «персистирующего фетального кровообращения» -

ПФК, установив, что частота ПФК у доношенных новорожденных 1:1500 [123]. В дальнейшем, однако, более популярным стал термин легочная гипертензия (ЛГ) с подразделением её на транзиторную легочную гипертензию и персистирующую легочную гипертензию, среди вариантов которой выделяют идиопатическую [78].

Длительное время считалось, что недоношенные дети имеют недостаточно развитый мышечный слой в артериолах для того, чтобы поддерживать высокое легочное сосудистое сопротивление после рождения, но, по современным представлениям, около 15%-35% детей с ЛГ составляют недоношенные дети [72].

Причинами транзиторной легочной гипертензии (ТЛГ) могут быть, помимо асфиксии, чрезмерный родовой стресс, гипотермия, использование недостаточно подогретой кислородно-воздушной смеси при ВВЛ и ИВЛ, полицитемия, гипогликемия, острые поражения легочной паренхимы (СДР I, II и взрослого типа, пневмонии, синдромы утечки воздуха и др.) [100, 109]. Распространённость клинически значимой неонатальной легочной гипертензии, по разным данным, составляет от 1,2 до 6,4% [58].

Причины персистирующей легочной гипертензии (ПЛГ) группируют так:

- 1) активный спазм легочных сосудов, который может быть следствием синдрома аспирации мекония (САМ) или околоплодных вод, инфекции (особенно часто стрептококковой В, сепсиса, пневмонии), перинатальной асфиксии, гипоксемии и ацидоза при любых болезнях, микротромбозов легочных сосудов, гипотермии, обменных нарушений (гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия) [97];
- 2) аномалия легочных сосудов с гипертрофией мышечного слоя легочных артерий, мускуляризацией в норме немускульных внутриацинусных артерий, что наиболее типично для детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, но также бывает идиопатическим состоянием или обусловлено преждевременным (внутриутробным) закрытием артериального протока из-за

приема матерью перед родами салицилатов или индометацина, переносимостью, водянкой плода, системной гипертензией у плода [93, 102];

3) уменьшение легочной паренхимы, площади и поперечного сечения сосудистого легочного русла, что встречается при диафрагмальной грыже и грыже пупочного канатика, гипоплазии легких, синдроме Поттер, поликистозах легких, стенозах и других пороках развития периферических легочных артерий, приобретенных стойких или хронических заболеваниях легких (постасфиксическая пневмопатия, бронхолегочная дисплазия и др.);

4) врожденные пороки сердца (обструкция тракта выброса левого желудочка, тотальный аномальный дренаж легочных вен, аномалии Эбштейна и Эйзенменгера и др.), левожелудочковые кардиомиопатии [115].

По данным Белозерова Ю.М. персистирующая легочная гипертензия наблюдается с частотой 2-6 на 1000 новорожденных, рожденных живыми, при этом обуславливая существенную заболеваемость и летальность [2].

Если причиной ТЛГ чаще всего является любого генеза гипоксия, то ПЛГ — хроническая внутриутробная гипоксия.

Стойкая легочная гипертензия новорожденных рассматривается как сбой адаптации кровеносной системы к условиям существования во внешней среде; при этом кровообращение остается в состоянии, характерном для плода (некоторые авторы называют это фетальным типом кровообращения). Считается, что в основе стойкой легочной гипертензии лежат нарушения, возникающие еще внутриутробно. Эта гипотеза подтверждается экспериментами, в которых нарушения морфологии и реактивности сосудов легких, ведущие к стойкой легочной гипертензии, возникали при воздействии на плод таких факторов, как длительная гипертензия и усиление легочного кровотока [118]. У новорожденных, умерших от стойкой легочной гипертензии, выявляют такие морфологические изменения, как гипертрофия меди мелких артерий мышечного типа и появление мышечного слоя в тех артериолах, где в норме он не выражен [128]. Часто отмечается утолщение адвентиции сосудов, а также накопление в стенке сосуда соединительно-

тканых белков. Пролиферация клеток и синтез соединительнотканых белков, возникающие в ответ на разнообразные раздражители, у плода и новорожденного протекают более бурно, чем у взрослых. Увеличение числа гладкомышечных клеток, и скопление фибробластов в адвентиции, а также образование плотного межклеточного вещества соединительной ткани способствуют росту легочного сосудистого сопротивления [89].

Стойкая легочная гипертензия новорожденных бывает также при недоразвитии дыхательных путей и альвеол, что указывает на тесную взаимосвязь между развитием легочных сосудов и дыхательных путей [74]. Другими причинами поддержания высокой легочной сосудистой резистентности являются существующие после рождения ателектазы и участки гиповентиляции в легких, а также прямое повреждающее действие гипоксии и ацидоза на сосудистую стенку.

Помимо морфологических нарушений при легочной гипертензии новорожденных изменена реактивность легочных сосудов. Причины измененной реактивности сосудов не известны, однако, вероятно, она связана с избытком вазоконстрикторов и недостатком вазодилататоров, а также с изменением чувствительности сосудов к внешним и внутренним воздействиям [2].

Доказано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции вазодилатации и вазоконстрикции, синтеза и ингибирования факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов, клеточных ростовых факторов, выработки про- и противовоспалительных факторов [46, 61]. Эндотелиальные клетки сосудов выполняют функцию транспортного барьера, участвуют в фагоцитозе, контролируют диффузию воды, ионов, продуктов метаболизма, обеспечивая, тем самым, гемоваскулярный гомеостаз [27, 44]. Под действием повреждающих факторов, в том числе гипоксии и инфекции, происходит нарушение функционирования эндотелия, сопровождающееся развитием патологии со стороны сердца и других органов [50, 117]. Однако, данные литературы, касающиеся роли эндотелия в развитии патологии неонатального

периода, немногочисленны. Патофизиологически, экспериментально и клинически верифицированным маркером дисфункции эндотелия, позволяющим оценить наличие и степень выраженности нарушений функционального состояния эндотелия при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы является эндотелин – 1 [99, 104]. Он является мощным вазоконстрикторным пептидом, синтез которого в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия под действием гипоксии [3, 21, 56, 91]. Рецепторы эндотелина-1 и его предшественник обнаружены как в эндотелии коронарных сосудов, так и в ткани самого миокарда [21].

Нарушение эндотелиальной функции сосудов является одной из важнейших причин повышения тонуса сосудов, что характеризуется дисбалансом вазодилатирующих и вазоконстрикторных медиаторов [3, 21, 29]. В развитии нарушения функционального состояния эндотелия при начальных проявлениях СН имеет значение уменьшение напряжения сдвига на границе взаимодействия потока крови и эндотелия сосудов, причиной которого является снижение сердечного выброса [40, 135]. Катехоламины, ангиотензин II, свободные радикалы и гипоксия усиливают продукцию эндотелина-1 [57]. Эндотелин-1 оказывает отрицательное инотропное действие на миокард, вследствие увеличения постнагрузки и сужения венечных артерий с ишемией миокарда и кардиодепрессией, снижает также диастолическое заполнение желудочков сердца [30]. Обладая антидиуретическим действием, он усиливает периферическую и центральную симпатическую активацию, способствует запуску вазоконстрикторных нейроэндокринных механизмов. Эндотелины способствуют гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, ремоделированию левого желудочка и нарушению процессов образования коллагена в сердце [15, 22]. Таким образом, в основе стойкой легочной гипертензии новорожденных лежат нарушения регуляции тонуса легочных сосудов и их морфологические изменения. По мере стабилизации легочной гипертензии

ведущая роль патологии эндотелия уступает своё место другим механизмам, таким как ремоделирование легочных сосудов, приводящим к стойкой вазоконстрикции [3, 4]. Сохраняющийся спазм легочных артерий у новорожденных приводит к поддержанию право-левого шунтирования крови через фетальные коммуникации и в конечном итоге к снижению концентрации кислорода в крови [60, 106, 111, 133]. В сочетании с послеродовой гипогликемией и гипоксией миокарда у таких детей быстро формируется дисфункция правого желудочка. Правый желудочек компенсирует свою работу за счёт утолщения стенки [51]. С увеличением давления в легочной артерии в правом желудочке, происходит снижение коронарного кровотока в диастолу. Одновременно коронарный кровоток снижен из-за гипертрофии миокарда правого желудочка [52]. Всё это способствует субэндокардиальной ишемии и недостаточности миокарда правого желудочка [26, 55]. Повышение давления в правом желудочке приводит к смещению межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка. Нарушается его диастолическая функция, повышается конечное диастолическое давление левого желудочка, что способствует снижению сердечного выброса и повышению давления в легочных венах.

В ответ на гипоксию происходит компенсаторное увеличение минутного объема крови и сердечного выброса, что способствует сохранению достаточного снабжения тканей кислородом. Однако увеличение минутного объема в 3 раза превышает резервные возможности расширения легочных сосудов, что в дальнейшем способствует поддержанию легочной гипертензии. Гиперволемиа на фоне уменьшения сосудистого ложа и растяжимости легких линейно повышает давление в легочной артерии [8]. При стабильной и значительной гипертензии в малом круге кровообращения отмечается увеличение числа функционирующих артериовенозных анастомозов легких, снижающих сопротивление кровотоку, так как через них, в обход артерий и капилляров, осуществляется ток от 10 до 30% всей крови легких.

В ответ на гипоксию и ацидоз развиваются полицитемия, полиглобулия, которые в дальнейшем способствуют повышению гидродинамического сопротивления в малом круге кровообращения. Одновременно возникает повышенная агрегационная способность тромбоцитов, меняются реологические свойства крови [8].

Электрокардиографически преобладает правограмма, отклонение электрической оси сердца вправо, признаки ишемии миокарда или субэндокардиальных инфарктов (снижение S-T сегмента ниже изолинии) [1, 12, 14, 23, 34, 41, 55, 94, 128, 129]. Рентгенологически у половины детей находят кардиомегалию, обеднение или нормальный сосудистый рисунок легких, расширение корней легких, общее или неравномерное повышение прозрачности легочных полей, интерстициальный отек [1]. Газовый состав крови подтверждает тяжелую гипоксию (pO_2 в артериальной крови 5,35 кПа и ниже, при нижней границе нормы 9,33-8,67 кПа). Кроме того, очень часты обменные нарушения – гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, а также высокий гематокритный показатель и тромбоцитопения [36, 48, 70]. Течение легочной гипертензии у детей очень вариабельно и зависит от своевременной диагностики и терапевтической тактики [8, 78, 114].

По данным некоторых авторов, выраженная форма ПЛГ клинически проявляется респираторным дистрессом, право-левым шунтом с различной степенью цианоза кожи, правожелудочковой недостаточностью, трудной медикаментозной коррекцией и в 40-60% случаев смертностью [58, 115, 122].

Более легкие формы, которые составляют подавляющее большинство случаев, клинически проявляются учащением дыхания, акроцианозом, периоральным цианозом, тахикардией или протекают без симптомов дезадаптации и имеют благоприятный исход [62, 122, 127].

В противовес этому мнению, в литературе имеются данные о катамнестическом наблюдении за новорожденными детьми, перенесшими неонатальную легочную гипертензию в легкой форме. Согласно которым у таких детей уже в раннем возрасте отмечается наличие отклонений на

рентгенограммах органов грудной полости, характеризующихся увеличением кардиоторакального индекса на 6—10%, усилением легочного рисунка в области корней и обеднением его на периферии, что соответствует минимальным признакам легочной гипертензии [64, 80]. У таких пациентов возможно выявление на ЭКГ нарушений проводимости по системе правой ножки пучка Гиса с различным видом ответа на лечение: от исчезновения нарушений проводимости до полной рефрактерности к терапии [11, 19, 45, 69, 88, 121].

Эти дети подвержены частым респираторным заболеваниям на первом году жизни. Клинико-экспериментальными исследованиями последних лет показана патогенетическая значимость в развитии бронхолегочных заболеваний, эндотелиальной дисфункции и морфофункциональных изменений сердечно-сосудистой системы [49]. Это связано с тем, что у недоношенных детей происходит задержка созревания эластичного каркаса ацинуса и дефицит сурфактанта, в результате чего легко возникает легочная гипертензия, нарушается координация дыхания, наступает глубокое расстройство функции дыхания с развитием апноэтического дыхания [96]. У недоношенного ребенка также снижены показатели естественной резистентности, что приводит к частому присоединению различных неспецифических заболеваний и к их более тяжелому течению [103].

Патогенетические факторы, являющиеся компонентом цепи формирования органных дисфункций при тяжелых инфекционных заболеваниях респираторной системы те же, что и при воздействии гипоксии. Таким образом они усугубляют дисфункцию эндотелия и замыкают порочный круг патогенеза.

Несмотря на очевидные успехи в области диагностики патологии сердечно-сосудистой системы, по-прежнему актуальным остается вопрос диагностики функциональных нарушений у детей раннего возраста [7]. Известно, что первый год жизни ребенка является особенно важным в становлении функций многих органов и в первую очередь – сердечно-

сосудистой системы [38]. При этом дети раннего возраста с минимальными, доклиническими нарушениями в работе сердца часто остаются вне поля зрения врачей. В то же время именно эти пациенты в первую очередь нуждаются в реабилитационных мероприятиях с целью предупреждения возникновения серьезных отклонений в деятельности сердечно-сосудистой системы и других систем в последующие возрастные периоды [39].

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей грудного возраста имеет свои трудности: невозможность применения многих методов диагностики, основанных на опросе пациента или использовании медикаментозных проб, с другой стороны – большая изменчивость параметров как в неонатальном периоде, так и на протяжении первого года жизни [35]. Этим объясняется разрозненность и недостаточная полнота сведений о кардиопатии у недоношенных новорожденных, и риске развития легочной гипертензии, связанной с особенностями морфо-функционального состояния сердца.

Синдром транзиторной легочной гипертензии новорожденных развивается на спазмированных сосудах, при этом может служить стартом для развития органических изменений сосудов легких, способствовать возникновению частых респираторных заболеваний и гемодинамических нарушений. Донозологическая диагностика патологических состояний является наиболее перспективной отраслью профилактической медицины.

Большую помощь в ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний оказывают современные методы исследования. Одно из ведущих мест среди них занимает ультразвуковая диагностика. Неинвазивность и доступность метода позволяют широко использовать его у новорожденных и детей раннего возраста и проводить повторные диагностические исследования [92, 108].

Легочную гипертензию определяют посредством оценки среднего давления в легочной артерии. По классификации, предложенной Бураковским, легочная гипертензия делится на 4 степени. Её диагностируют, когда среднее

давление в легочной артерии составляет 25 – 40 мм рт ст, IIст, когда цифры среднего артериального давления находятся в диапазоне 41 – 75 мм рт ст, IIIст – при показателях среднего давления – 76 – 110 мм рт ст, а IVст соответствуют значения среднего давления, превышающие 110 мм рт ст. В развитии легочной гипертензии выделяют 3 стадии. При I стадии клинически отмечается одышка при физической нагрузке, эхокардиографически – повышение давления в легочной артерии. Вторая стадия, помимо изменений, характерных для первой стадии, характеризуется снижением сердечного выброса, гипоксемией, одышкой в покое, синкопе. Прогрессирование легочной гипертензии до третьей стадии сопровождается правожелудочковой недостаточностью, резким снижением сердечного выброса, венозным застоем, периферическими отеками. Все изложенное выше характерно для «классической» легочной гипертензии взрослых и детей старшего возраста. У новорожденных детей при синдроме транзиторной легочной гипертензии уровень показателей среднего давления в легочной артерии соответствует I степени легочной гипертензии.

Другой метод, который прочно вошел в практику электрокардиографического исследования новорожденных, детей и подростков за рубежом и у нас в стране, метод длительной непрерывной регистрации ЭКГ в обычных условиях жизнедеятельности – так называемое суточное или холтеровское мониторирование (ХМ ЭКГ).

Установлена высокая информативность метода ХМ ЭКГ в диагностике дизритмий и оценке степени зрелости вегетативной нервной системы у детей, в том числе у детей первого года жизни.

Диагностические мероприятия, проводимые на доклиническом этапе, позволят спрогнозировать и предотвратить повреждение сердечно-сосудистой системы в дальнейшем.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач нами проведено когортное, сравнительное, проспективное исследование 103 недоношенных новорожденных в возрасте 10-х, 30-х суток и 3 месяцев жизни, родившихся с 2008 по 2010 г. Все дети наблюдались и обследовались на базе отделения ранней реабилитации новорожденных в ФГБУ «НИИ ОММ Минздрава России». В наблюдении за детьми принимали участие неонатолог, невролог, кардиолог, другие специалисты по показаниям.

При подборе детей для исследуемых групп учитывались критерии включения и исключения.

Критерии включения новорожденных:

-недоношенные новорождённые с массой тела 1500-2500г, срок гестации 30-36 недель, I-III степень недоношенности.

Критерии исключения:

-недоношенные новорождённые с массой тела менее 1500г и более 2500г, срок гестации менее 30 и более 36 недель;

-новорождённые с врожденными пороками развития;

-недоношенные новорожденные от многоплодной беременности;

-новорожденные с генерализованным септическим процессом.

Основная группа – 62 недоношенных ребенка с массой тела при рождении 1500-1999г и сроком гестации 30-34 недели (II-III степень недоношенности). Дети основной группы были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия признаков синдрома транзиторной легочной гипертензии. В I группу включено 32 ребенка с признаками синдрома ТЛГ, во II группу – 30 детей без признаков синдрома ТЛГ.

Группа контроля «условно здоровые» – 41 недоношенный ребенок с массой тела при рождении 2000-2499г и сроком гестации 34-36 недель (I степень недоношенности).

Достоверных различий по полу основной и контрольной групп выявлено не было. Разделение на группы проведено по принципу «случай-контроль».

Длительность наблюдения составила 3 месяца, что позволило проследить особенности развития патологического процесса.

Всем детям, находившимся под наблюдением, проведено полное кардиологическое обследование с использованием комплекса современных методов исследования. Для определения возможных факторов риска развития патологического процесса проводилось изучение медико-биологического и социального анамнезов. Особое внимание обращалось на состояние здоровья матери, акушерский анамнез и течение беременности и родов, антропометрические данные и срок гестации, неонатальный период жизни ребенка и ранний детский возраст обследуемых пациентов.

При изучении анамнестических данных проводилась оценка регистрируемой документации: истории развития и болезни новорожденных (форма №112), амбулаторные карты, истории болезни (форма №3).

Клинический осмотр проводился с применением методов физикального обследования. Физическое развитие пациентов оценивалось с использованием таблиц «Основные параметры физического развития при рождении в зависимости от гестационного возраста» (Г.М. Дементьева, Е.В. Короткая, 1980г). Обращалось внимание на наличие симптомов вегето-сосудистой дисфункции, аускультативные изменения со стороны сердца, отклонение от нормальных показателей артериального давления.

Общеклинические методы исследования

Всем пациентам проводилось исследование гемограммы периферической крови с определением гематокритной величины с расчетом по среднему объему эритроцита и числу эритроцитов; определение количества общего белка крови фотометрическим биуретовым методом; определение сахара крови ферментативным глюкозооксидантным методом; оценка кислотно-основного состояния и кислородного статуса.

Для проведения рутинных исследований использовалось следующее оборудование: анализатор периферической крови "Cell-dyn 3500", фазовоконтрастный микроскоп "Standart-20", счетчик микрочастиц

"Пикоскель" PS-4, гематокритную центрифугу, микроскоп "Биолам", полуавтоматический фотометр "Cormay Plus", газоанализатор «RADIOMETER ABL 700 SERIES».

Электрокардиографическое исследование

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось по данным электрокардиографического исследования через 1 час после кормления, в состоянии покоя, в 12 стандартных отведениях со скоростью движения бумажной ленты 50 мм в секунду. Анализ показателей ЭКГ проводился с помощью электрокардиографа "Сикард" Сименс АГ, (Номер в Гос. реестре мед. изделий 94/151, Москва, 1996) по общепринятой методике с учетом особенностей электрокардиограммы у новорожденного ребенка [44, 55, 95].

Тонометрия

Тонометрия проводилась осциллометрическим методом, использовали монитор "Auto B.P. Monitor" фирмы ЕМЕ (Англия) (модель 3100) "ЕМЕ" (Номер в Гос. реестре мед. изделий 87/61, Москва, 1996) и монитора «Smartsigns Liteplus» фирмы «Huntleigh Healthcare», Англия (модель SL 600). Вокруг плеча одной из рук ребенка фиксировали манжету, подбор осуществлялся в зависимости от антропометрии. Величина систолического артериального давления, являющаяся производным сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления, считывалась с электронного табло. У каждого ребенка проводили по 3 измерения артериального давления с интервалом в 3 минуты между измерениями. Величину систолического и диастолического давления рассчитывали как средний результат измерений [63, 112].

Эхокардиографическое исследование

В план обследования всем детям входило эхокардиографическое исследование на ультразвуковом аппарате с возможностью цветного картирования и доплерографией «PHILIPS HD 15» в М- и В- режиме с использованием секторного датчика с фазированной решеткой S8-3 (с

частотой 8-3 МГц) и конвексного датчика С6-3 (с частотой 6-3 МГц). Глубина фокусировки датчика 8см, максимальный угол сканирования 90° [81, 120]. Допплерометрическое исследование включало регистрацию кровотока в аорте, легочной артерии на гистограммах временных интервалов с одновременной записью эхокардиограммы в М-режиме. Положение объемного образца контролировалось в В- и М-режимах с учетом угла наклона луча к потоку, который в исследованиях не превышал 1 градус.

Исследование выполнялось по общепринятой методике [9].

При секторальном сканировании сердца новорожденных эхокардиографических признаков врожденных пороков сердца и крупных сосудов у детей всех групп мы не обнаружили.

Основные параметры исследования:

1. **Конечно-диастолический размер** (КДР, см) левого желудочка определяли между межжелудочковой перегородкой и эндокардом задней стенки левого желудочка во время диастолы в I позиции продольной оси.

2. **Конечно-систолический размер** (КСР, см) левого желудочка измеряли между межжелудочковой перегородкой и эндокардом задней стенки левого желудочка во время систолы в I позиции продольной оси.

3. **Диаметр аорты** (ДАО, см) измеряли между передней и задней стенками корня аорты в IV стандартной позиции во время диастолы.

4. **Диаметр левого предсердия** (ДЛП, см) оценивали как расстояние между задней стенкой корня аорты и стенкой предсердия в IV стандартной позиции в конце систолы.

5. **Толщина межжелудочковой перегородки** (МЖП, см) оценивалась в диастолу в I стандартной позиции.

6. **Толщина задней стенки левого желудочка** (ЗСЛЖ, см) измерялась в диастолу в I стандартной позиции. По формуле L.Teichholz (1976г.)

$$V = \frac{7D^3}{2,4 + D}$$

где, V - объем желудочка в систолу или диастолу, D - диаметр полости левого желудочка в систолу или диастолу,

7. Конечно-систолический объем (КСО, мл) и конечно-диастолический объем (КДО, мл) левого желудочка.

9. Толщина передней стенки правого желудочка (ПСПЖ, см) оценивалась в диастолу в I стандартной позиции.

10. Ударный объем (УО, мл) находили по разнице конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объемов (КСО)

$$УО = КДО - КСО$$

11. Минутный объем крови (МОК, мл/мин) вычисляли при умножении УО на частоту сердечных сокращений (ЧСС)

$$МОК = УО \times ЧСС$$

12. Фракция изгнания (ФИ) определяли по формуле:

$$ФИ = \frac{УО}{КДО} \times 100\%$$

где, ФИ - фракция изгнания, УО - ударный объем, КДО - конечно-диастолический объем левого желудочка.

13. Фракцию укорочения (ФУ, %) левого желудочка вычисляли по формуле:

$$ФУ = \frac{ДЛЖ_д - ДЛЖ_с}{ДЛЖ_д} \times 100\%$$

где, ФУ - фракция укорочения, ДЛЖ_д - диаметр левого желудочка в диастолу, ДЛЖ_с - диаметр левого желудочка в систолу.

Исследование диастолической функции ЛЖ осуществляли посредством импульсно-волновой графической доплеровской оценки, позволяющей визуализировать изменения скорости трансмитрального потока. Исследование проводили в четырехкамерном сечении. Контрольный объем устанавливали на уровне верхушек створок митрального клапана.

Кривая скорости трансмитрального потока имеет два пика: пик Е – высокоскоростной, соответствует фазе быстрого раннего наполнения

желудочков, пик А – низкоскоростной, соответствует фазе сокращения предсердия.

Помимо этих показателей диастолической функции определяли время изоволюмического расслабления миокарда левого желудочка (ВИР) и время замедления кровотока раннего диастолического наполнения.

В зависимости от параметров пиков Е, А, их соотношения дифференцировали 4 основных типа диастолического наполнения ЛЖ по нарастанию степени утяжеления нарушений:

- нормальный, когда объем и скорость раннего наполнения преобладает над таковыми во время предсердной систолы, пик Е > пика А;

- нарушение расслабления, когда объем и скорость раннего пассивного наполнения снижены, пик Е < пика А, затруднение оттока крови из ЛП, наполнение ЛЖ становится зависимым от сокращения ЛП в конце диастолы;

- псевдонормальный, пик Е значительно больше пика А, когда давление в ЛП повышено и скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ значительно превышает скорость предсердной систолы;

- рестриктивный, когда давление в ЛП очень высокое, наполнение ЛЖ полностью происходит в раннюю фазу диастолы, другие фазы диастолы практически отсутствуют, давление в ЛЖ повышается очень быстро, трансмитральный кровоток быстро прекращается. Этот тип часто наблюдается при сочетании с систолической дисфункцией.

Существует множество способов расчета систолического, диастолического и среднего давления в полостях сердца и легочной артерии. Мы выбрали наиболее доступный и приемлемый для исследования новорожденных.

Расчет среднего давления в легочной артерии мы проводили по пиковому градиенту давления легочной регургитации [113]. Получали поток легочной регургитации в режиме постоянно-волнового доплера. Измеряли пиковый градиент давления в начале диастолы и принимали его за среднее давление.

Общее количество проведенных ультразвуковых исследований составило – 309 .

Холтеровское мониторное наблюдение

Холтеровское мониторирование ЭКГ применялось для оценки работы сердца, выявления изменений и нарушений в функционировании сердечно-сосудистой системы. Регистрация осуществлялась с помощью 3-х канального портативного кассетного рекодера Medilog AR4 фирмы «Huntleigh Healthcare» (Англия). Проводилась 24-часовая запись в двух модифицированных отведениях V1-2 (правое) и V5-6 (левое), а также II стандартного отведения [24]. Анализ, редактирование и генерация отчетов о данных ЭКГ проводились с помощью программного обеспечения «Medilog Darwin» автоматически и далее под визуальным контролем.

Оценивались следующие параметры [86]:

1. Показатели синусового ритма

-ЧСС max - максимальная частота сердечных сокращений за сутки (ударов/минуту),

-ЧСС min – минимальная частота сердечных сокращений за сутки (ударов/минуту),

-ЧСС mean – средняя частота сердечных сокращений за сутки (ударов/минуту),

- QRS – общее количество интервалов QRS;

-ЧСС день – средняя частота сердечных сокращений в период бодрствования;

- ЧСС ночь – средняя частота сердечных сокращений в ночной период;

2. Вариабельность сердечного ритма в течение суток (BCP)

а) временной математический анализ:

- SDNN – стандартное отклонение для всех выбранных интервалов RR (мс);

- r-MSSD – среднеквадратичное отклонение разностей между

продолжительностями последовательных интервалов RR;

- pNN50 – процент последовательных интервалов RR, которые различаются более чем на 50 мс;

- SDNN-i – среднее значение среднеквадратичных отклонений временного окна;

- SDANN-i – среднеквадратичное отклонение среднего значения временного окна для выбранных интервалов RR;

- ЦИ – циркадный индекс (соотношение средних значений частоты сердечных сокращений для дневного и ночного времени суток).

б) спектральный метод анализа с применением быстрого преобразования Фурье:

- ULF – среднее значение 5-минутных интегралов сверхнизкой составляющей энергетического спектра, вычисленных в диапазоне до 0,0033 Гц;

- VLF – среднее значение 5-минутных интегралов очень низкой составляющей энергетического спектра, вычисленных в диапазоне от 0,0033 до 0,04 Гц;

- HF power (HF) – среднее значение 5-минутных интегралов высокочастотной составляющей энергетического спектра, вычисленных в диапазоне от 0,15 до 0,40 Гц;

- LF power (LF) – среднее значение 5-минутных интегралов низкочастотной составляющей энергетического спектра, вычисленных в диапазоне от 0,04 до 0,15 Гц;

- LF/HF – соотношение LF и HF.

Исследование эндотелиальной функции

Для установления факта эндотелиальной дисфункции использовалась иммуноферментная количественная реакция определения эндотелина – 1 в сыворотке крови с помощью набора реагентов, единицы измерения фемтамоль/л. (Фирма Biomedica для группы компаний «БиоХимМак» г.Москва, кат.№ 442-0052). Забор венозной крови проводился в объеме 1,0

мл. Образцы крови анализировались в день взятия или хранились при температуре -20°C и размораживались впоследствии согласно инструкции.

Для данной работы была разработана статистическая карта с оценкой данных анамнеза, объективного обследования, диагностических и инструментальных методов обследования.

Математическая обработка результатов исследования

Результаты лабораторных исследований в работе представлены в единицах международной системы (СИ). Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием параметрических и непараметрических методов. Определяли M – среднюю арифметическую, стандартное отклонение (σ), ошибку средней арифметической (m). Уровень значимости отличий исследуемых групп определялся критерием Стьюдента (t – критерий). t -критерий использовался для проверки гипотезы о равенстве генеральных средних двух независимых, несвязанных выборок (так называемый двухвыборочный t -критерий). Различия средних значений считались статистически достоверными, если уровень значимости не превышал 0,05. Анализ качественных признаков проводили с помощью критерия χ^2 .

Для построения диагностирующего правила по предложенной выборке были привлечены математические методы пошагового, дискриминантного анализа реализованные в пакете прикладных программ «STATISTICA 7.0», с помощью которых было разработано оригинальное решающее правило прогноза развития синдрома транзиторной легочной гипертензии у недоношенных детей в неонатальном периоде. На этапе обучения для построения линейной дискриминантной функции по обучающей выборке (51 история болезни) были использованы наиболее информативные признаки в количестве 30, к которым относились антропометрические показатели, эхокардиографические показатели и показатели эндогенной функции на 10 сутки жизни.

Дискриминантная функция имеет следующий вид:

$$f(x) = K_1 \times X_1 + K_2 \times X_2 + \dots \text{const},$$

где K_1 , K_2 , const , значения коэффициентов, рассчитанные программой распознавания.

Качество прогноза подтверждено путем создания экзаменационной выборки из новых объектов исследования, не вошедших в обучающую выборку (52 истории болезни).

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере по общепринятым методикам с помощью программного пакета Microsoft Excel и «STATISTICA 7.0».

ГЛАВА III СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика течения беременности и родов у матерей обследованных детей

Для решения поставленных задач проведено проспективное исследование.

Возраст матерей, вошедших в обследование, колебался от 15 до 44 лет, составляя в среднем – $28,91 \pm 1,15$ лет. Юных первородящих -5 женщин.

У большинства женщин беременность протекала на фоне отягощенного соматического анамнеза (таблица 1).

Таблица 1

Структура экстрагенитальной патологии у матерей обследованных детей

Класс заболеваний по МКБ 10	Матери новорожденных детей (n=103)						p
	I группа (n=32)		II группа (n=30)		Контрольная группа (n=41)		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	13	46,88	14	46,67	15	36,59	
Класс III. Болезни крови и кроветворных органов (анемия)	19	59,38	9	30	8	19,51	p1=0,009 p3≤0,001
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	14	43,75	5	16,67	6	14,63	p1=0,01 p3=0,002
Класс IX. Болезни системы кровообращения	21	65,63	9	30	8	19,51	p1=0,002 p3≤0,001
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	13	40,63	10	33,33	9	21,95	p3=0,04

Примечание: p1 – достоверность различий между I и II группами, p2 – достоверность различий между II и контрольной группой, p3 - достоверность различий между I основной и контрольной группой.

Среди матерей детей I группы практически здоровых женщин было – 15,6%, среди матерей детей II группы – 16,6%, контрольной группы – 21%. Достоверных различий по данному критерию получено не было.

При анализе соматической патологии, на фоне которой протекала беременность, обращает на себя внимание высокая частота выявления анемий у матерей обследованных детей – от 59,38% в I группе до 30% во II группе и 19,51% в III группе. Достоверность различий между I и II группами, а также между I и III группами $p \leq 0,01$.

Для того, чтобы узнать насколько существенный вклад вносит фактор риска в виде анемии у матери в увеличение частоты развития синдрома транзиторной легочной гипертензии у недоношенного ребенка, нами был посчитан атрибутивный риск, который составил $33,4\% \pm 1,5\%$ с 95 % доверительным интервалом от 22% до 45%.

Как показывают литературные данные, анемии беременных часто сопровождаются такими осложнениями как невынашивание, гестозы, слабость родовой деятельности, задержка внутриутробного развития плода.

Далее необходимо отметить высокую встречаемость у матерей детей I группы (с риском синдрома ТЛГ) эндокринной патологии, расстройств питания и нарушения обмена веществ – 43,75%, в то время как во II группе (без синдрома ТЛГ) и в III группе (условно здоровых недоношенных детей) частота данной патологии составила всего 16,7% и 14,6% соответственно. Достоверность различий между I и II группами, а также между I и III группами $p \leq 0,01$.

Аtribuтивный риск $32,9\% \pm 1,5\%$ с 95% доверительным интервалом от 22% до 43%, т.е. для каждого недоношенного ребенка от женщины с ожирением, вероятность развития синдрома транзиторной легочной гипертензии возрастает в среднем на 32,9%, минимум – на 22%, максимум – на 43%.

Известно, что эндокринная патология матери во время беременности приводит к эндокринному дисбалансу у плода, что оказывает негативное

влияние на функциональное состояние миокарда плода и новорожденного [37]. Патогенез гипертрофии миокарда в данном случае может быть обусловлен фетальной, гормонально обусловленной гипертензией, а также синергизмом эффекта на сердце стероидов и других медикаментов, принимаемых во время беременности [18].

Заболевания органов кровообращения, включая вегето-сосудистую дистонию и гипертоническую болезнь, встречались достаточно часто и преобладали у матерей детей I группы 65,63%, во II и контрольной группах у 30% и 19,5% соответственно. Достоверность различий между I и II группами, а также между I и III группами $p \leq 0,01$.

Атрибутивный риск составил $38,3\% \pm 1,5\%$ с 95% доверительным интервалом от 27 до 50%, что означает в среднем из каждых трех недоношенных детей, рожденных от матерей, страдающих данной патологией, у одного следует ожидать развитие синдрома транзиторной легочной гипертензии.

Доказано, что повышение артериального давления у женщины во время беременности вызывает нарушения в системе маточно-плацентарно-плодового кровообращения [68]. Плацента очень чувствительна к повышению давления у матери и быстро реагирует снижением минутного объема крови, притекающей к плоду. Даже при невысоком артериальном давлении у таких больных может наступить «тихая гибель» плода в матке в любом сроке, часто возникают осложнения беременности и родов, главным образом такие, как нефропатия беременных, невынашивание беременности, преждевременная отслойка плаценты, угроза внутриутробной гипоксии плода и гипотрофия плода [31]. Высок уровень перинатальной детской патологии и смертности.

Заболевания пищеварительной системы, глаз встречались значительно реже, достоверных отличий по этим показателям не получено.

Отягощенный акушерский и/или гинекологический анамнез отмечался у большинства женщин обследованных групп.

В I группе первобеременные женщины составили 31,25%, во II группе – 33,06%, в группе контроля – 24,39%. У 18 женщин (56,25%) I группы в анамнезе имелись медицинские аборт, во II группе этот показатель составил – 16 (53,33%), в группе контроля – 18 (43,9%). Самопроизвольные выкидыши на различных сроках регистрировались у 7 женщин (21,88%) I группы, у 9 (30%) во II группе, у 12 (29,27%) в группе контроля. Достоверных различий по этим показателям между группами нет.

Экстрагенитальная патология является тем неблагоприятным фоном, на котором сокращаются или ограничиваются возможности адаптивных механизмов, что приводит к возникновению осложнений, как самой беременности, так и родов, и послеродового периода (таблица 2).

Таблица 2

Характеристика течения настоящей беременности в исследуемых группах

Акушерский анамнез	Матери новорожденных детей (n=103)						p
	I группа (n=32)		II группа (n=30)		Контрольная группа (n=41)		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Преэклампсия различной степени тяжести	20	62,5	11	36,67	16	39,02	p1=0,02 p3=0,02
Маловодие	4	12,5	5	16,67	4	9,8	
Многоводие	2	6,25	1	3,33	5	12,2	
ОРВИ во время беременности	10	31,25	7	23,33	12	29,27	
Кольпит во время беременности	4	12,5	5	16,67	4	9,8	
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	17	53,1	17	56,67	24	58,54	
Синдром задержки развития плода	6	18,75	7	23,33	9	21,95	
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	7	21,88	4	13,33	1	2,44	p2=0,03 p3=0,003

Примечание: p1 – достоверность различий между основной и группой сравнения, p2 – достоверность различий между группой сравнения и контрольной, p3 - достоверность различий между основной и контрольной группой.

Среди патологических состояний, вызванных беременностью, во всех группах лидировала преэклампсия с ранним началом, в последующем сопровождавшаяся отеками, артериальной гипертензией, протеинурией и/или их сочетанием. В I группе частота этой патологии составила 62,5%, во II группе 36,67%, в III группе 39%, достоверность различий между I и II группами, а также I и III группами $p \leq 0,05$. Атрибутивный риск 21,1% с 95% доверительным интервалом от 10% до 31%.

Обращает внимание более частое выявление хронической внутриутробной гипоксии плода в I группе (у детей с риском развития синдрома ТЛГ) 21,88%, достоверность различий с III группой – $p \leq 0,05$ (2,44%). Атрибутивный риск 30,9% с 95% доверительным интервалом от 21% до 40%.

Под влиянием дефицита кислорода на начальных стадиях гипоксии плода происходит активация функции надпочечников, в связи с этим увеличивается выработка веществ, которые способствуют увеличению частоты сердечных сокращений и повышению артериального давления плода. Вследствие этого происходит перераспределение кровотока, усиливается кровообращение в мозге, сердце, надпочечниках, плаценте и уменьшается кровообращение в легких, почках, кишечнике, селезенке, коже. Такое перераспределение крови обусловлено тем, что сохраняется в необходимом объеме кровоснабжение и функция органов, наиболее важных на внутриутробном этапе жизни ребенка. Однако по мере нарастания гипоксии адаптационные возможности организма плода снижаются, и происходит угнетение функции надпочечников, головного мозга и сердца, в результате чего уменьшается частота сердечных сокращений, артериальное давление, скорость кровотока и еще более уменьшается потребление кислорода органами и тканями плода [25]. Именно в условиях хронической гипоксии происходит изменение чувствительности эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов к внешним и внутренним воздействиям.

Патологическое течение беременности оказывает влияние не только на

антенатальный период развития ребенка, но и во многом определяет особенности течения родового акта [77] (таблица 3).

Таблица 3

Особенности течения родов у матерей обследуемых детей

Характеристики интранатального периода	Матери новорожденных (n=103)						Достоверность различий р
	I группа (n=32)		II группа (n=30)		Контрольная группа (n=41)		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Длительный безводный период	5	15,63	4	13,33	3	7,32	
Отслойка плаценты	4	12,5	1	3,33	1	2,44	р3=0,04
Раннее и преждевременное излитие околоплодных вод	6	18,75	4	10	5	12,2	
Оперативные роды	21	65,63	20	66,67	31	75,61	

Примечание: р1 – достоверность различий между основной и группой сравнения, р2 – достоверность различий между группой сравнения и контрольной, р3 - достоверность различий между основной и контрольной группой.

Течение родов было отягощено длительным безводным периодом в 15,63% случаев у матерей детей с синдромом ТЛГ, в 13,33% у матерей детей без данного состояния, что в два раза превышало значение этого показателя в контрольной группе (7,32%). Раннее и преждевременное излитие околоплодных вод встречалось почти в два раза чаще, чем во II группе (18,75% против 10%) и в полтора раза чаще, чем в группе контроля (12,2%). Отслойка плаценты также превалировала у детей I группы и встречалась в четыре раза чаще, чем у детей II и III групп, этот показатель составил 12,5% против 3,33% и 2,44% соответственно.

Во всех группах преобладало оперативное родоразрешение путем операции кесарево сечение. Показаниями к проведению оперативного родоразрешения послужили: тяжесть соматической патологии матери, неправильное членорасположение плода, наличие рубца на матке, прогрессирующая хроническая гипоксия, синдром задержки развития плода, нарастание тяжести гестоза, преждевременное излитие околоплодных вод при наличии незрелых родовых путей или сочетание перечисленных выше факторов [66].

Большинство детей родились в результате осложненных родов, что является итогом патологического течения беременности у матерей основной группы. Все вышеперечисленные факторы способствуют рождению ребенка в состоянии перинатальной гипоксии и осложняют период постнатальной адаптации.

Анализ анамнестических и клинических показателей позволил выявить связь перинатальной патологии с изменением темпов созревания организма ребенка, что неизбежно затрагивает процессы морфофункциональной дифференцировки вегетативных центров, ответственных за регуляцию метаболизма миокарда и сердечного ритма. Очевидно влияние неблагоприятных перинатальных факторов не только на рост и развитие плода, но и на процесс адаптации сердечно-сосудистой системы в раннем и позднем постнатальном периоде. Состояние соматического здоровья, течение беременности и родов у матерей недоношенных детей с синдромом ТЛГ достоверно отличались от детей других групп. Можно предположить, что наличие у беременной женщины анемии, эндокринной патологии, заболеваний органов кровообращения, преэклампсия тяжелой степени, ОРВИ во время беременности, особенно на поздних сроках, хроническая внутриутробная гипоксия плода, раннее и преждевременное излитие околоплодных вод влияют на гипертрофию мышечного слоя сосудов легких и замедляют его инволюцию. Возможно, эти факторы являются предрасполагающими невынашивания беременности и рождения ребенка с морфологически и функционально измененной сердечно-сосудистой системой, что является риском развития синдрома ТЛГ. В данном случае происходит сбой адаптации системы кровообращения к условиям существования во внешней среде в виде развития синдрома ТЛГ, связанного с задержкой во времени фетального типа кровообращения.

3.2 Клиническая характеристика недоношенных детей с риском развития синдрома транзиторной легочной гипертензии в динамике трех месяцев жизни

По всем антропометрическим показателям дети I группы достоверно не отличались от детей II группы (таблица 4).

Таблица 4

Характеристика состояния обследованных детей при рождении
($M \pm \sigma$)

Основные показатели	I группа (n=32)	II группа (n=30)	Группа контроля (n=41)	Достоверность различий, p
Масса, г	1690,75±137	1733±128	2259±133	p1≤0,01 p2<0,001 p3<0,001
Рост, см	41,31±2,8	41,8±2,2	44,68±1,4	p2<0,001 p3<0,001
Окружность головы, см	29,21±2,0	29,13±1,52	31,75±0,96	p2<0,001 p3<0,001
Окружность груди, см	27,5±2,0	27,53±1,67	30,7±1,14	p2<0,001 p3<0,001

Примечание: p1 – достоверность различий между I и II группами, p2 – достоверность различий между II и III группами, p3 - достоверность различий между I и III группами.

Средний срок гестации детей I группы составил 32,28±0,62 недели. По результатам нашего исследования антропометрические данные при рождении соответствовали гестационному возрасту только в 65,2% случаев, у 11 (34,8%) новорожденных отмечен синдром задержки развития. Масса новорожденных I группы при рождении в среднем составила 1690,75±47,81 г, длина – 41,31±0,97 см, окружность головы – 29,21±0,69 см, окружность груди – 27,5±0,69 см.

Дети основной группы имели оценку по шкале Апгар достоверно ниже и на 1 и на 5 минутах жизни ($p < 0,05$), но наиболее низкая оценка отмечена у новорожденных из группы риска по развитию синдрома ТЛГ, что связано с тяжестью перенесенной гипоксии. (таблица 5).

Оценка состояния новорожденных детей по шкале Апгар

(M± σ)

Асфиксия (Баллы)		I группа n=32		II группа n=30		III группа n=41		Достоверность р
		абс	%	абс	%	абс	%	
1 мин.	0-3	6	18,8	0	0	0	0	p1≤0,01 p3<0,01
	4-7	26	81,3	30	100	41	100	p1≤0,01 p3<0,005
5 мин.	3-5	4	12,5	2	6,7	1	2,4	
	6-8	28	87,5	28	93,3	40	97,6	

Примечание: p1 – достоверность различий между I и II группами, p3 - достоверность различий между I и III группами.

В тяжелой асфиксии (0-3 балла через 1 минуту после рождения) родились 18,75% детей I группы ($p<0,01$), в асфиксии средней тяжести (4-7 баллов через 1 минуту после рождения) – 81,25%. Во II и III группах все дети родились в асфиксии средней степени тяжести. Атрибутивный риск тяжелой асфиксии в отношении развития синдрома транзиторной легочной гипертензии составил 33,2% с 95% доверительным интервалом от 23% до 43%.

Все новорожденные основной группы из операционно-родового блока были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных согласно «Протоколу первичной реанимации новорожденных» (приказ №372). Контрольная группа получала необходимую терапию в условиях палаты интенсивного наблюдения.

10 новорожденным I и 7 детям II группы на фоне выраженных дыхательных нарушений проводилась искусственная вентиляция легких (Рис.1, рис.2).

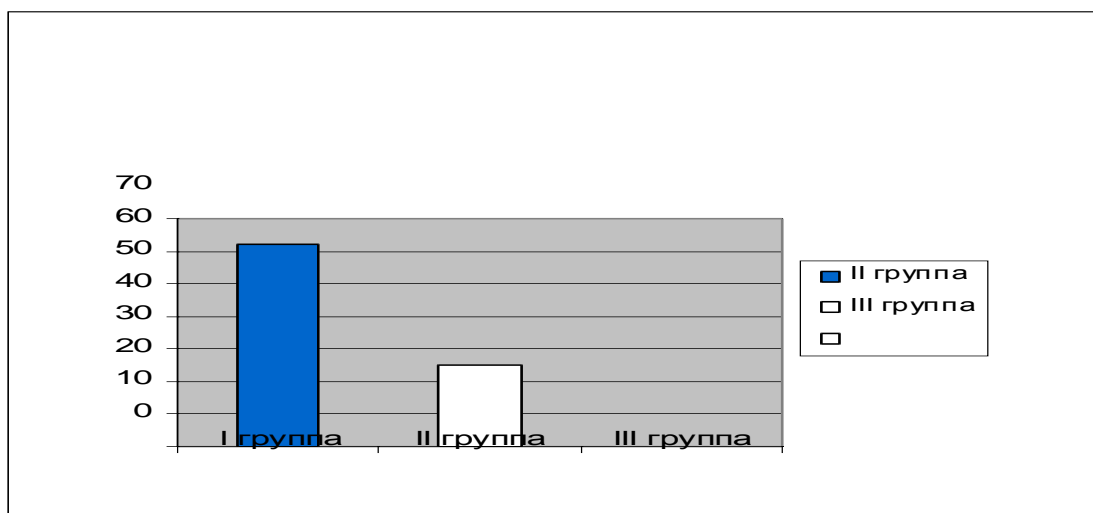


Рис. 1. Частота проведения ИВЛ у детей исследуемых групп

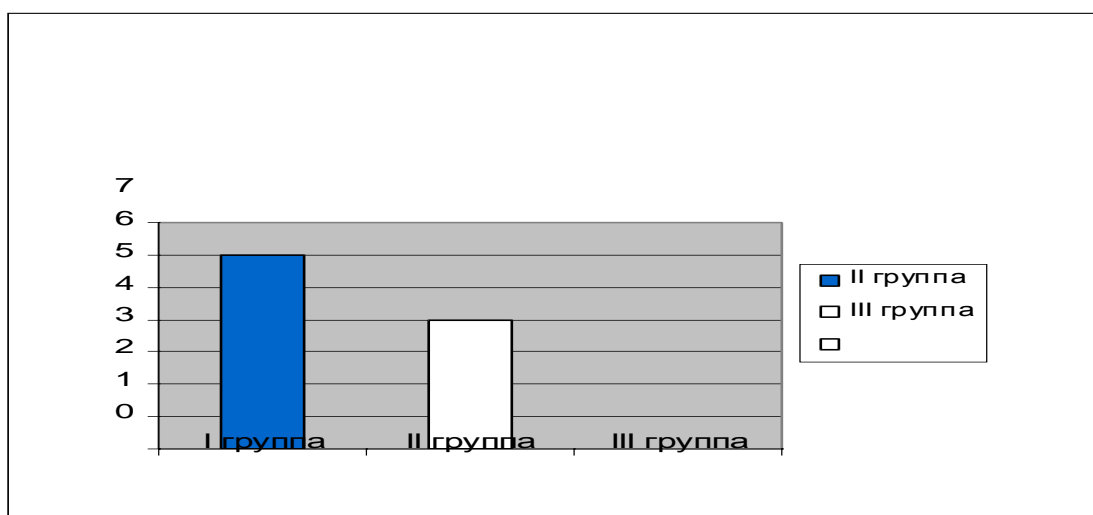


Рис.2. Длительность проведения ИВЛ у детей исследуемых групп

Средняя продолжительность ИВЛ в I группе составила $5,7 \pm 1,1$ дней, что достоверно длительнее, чем во II группе $3,6 \pm 0,6$ дней. Атрибутивный риск составил 33,2% с 95% доверительным интервалом от 23% до 43%, т.е. проведение ИВЛ увеличивает вероятность возникновения синдрома ТЛГ у недоношенного ребенка с низкой массой тела при рождении на 33,2%

Несостоятельность самостоятельного дыхания и асфиксическое поражение головного мозга являются дополнительными факторами риска развития ТЛГ.

В последующем дети были переведены в отделение ранней реабилитации новорожденных для дообследования и продолжения лечения (таблица 6).

**Сроки перевода детей на второй этап выхаживания
и выписки домой (%)**

Сроки, сутки жизни		I группа n=32		II группа n=30		III группа n=41		Достоверность p
Перевод в ОРРН	До 5	абс	%	абс	%	абс	%	
	До 10	28	87,5	27	90	41	100	p2<0,05 p3<0,05
	До 20	4	12,5	3	10	0	0	p2<0,05 p3<0,05
Выписка из ОРРН	До 20	0	0	0	0	15	36,59	p2<0,001 p3<0,001
	До 30	10	31,25	15	50	26	63,41	p3<0,01
	После 30	22	68,75	15	50	0	0	p2<0,001 p3<0,001

Примечание: p2 – достоверность различий между II и III группами, p3 - достоверность различий между I и III группами.

Как видно из представленной выше таблице, выписка детей I и II групп по сравнению с III группой осуществлялась в более поздние сроки, что связано с меньшим сроком гестации и массой тела детей при рождении, а также тяжестью их соматической патологии.

Основная патология, которая встречалась у обследованных детей, представлена в таблице 7.

Таблица 7

Патология детей обследованных групп на 10 сутки жизни

Патология	I группа n=32		II группа n=30		III группа n=41		Достоверность p
	абс	%	абс	%	абс	%	
СДР	12	37,5	9	30	11	26,83	
Пневмония	3	9,38	2	6,67	0	0	p3≤0,05
ВЖК I	3	9,38	2	6,67	0	0	p3≤0,05
ВЖК II	2	6,25	1	3,33	0	0	
Ишемия мозга I	15	46,88	23	76,67	33	80,49	p1≤0,01 p3<0,005
Ишемия мозга II	17	53,13	7	23,33	8	19,51	p1≤0,01 p3<0,005

Примечание: p1 – достоверность различий между I и II группами, p3 - достоверность различий между I и III группами.

К 10 суткам у детей I группы в высоком проценте (37,5%) сохранялся СДР, несмотря на проводимую респираторную поддержку, в то время как этот показатель в других группах был несколько ниже (30% во II группе, 26,8% в III группе). Достоверных различий между группами не получено.

Внутрижелудочковые кровоизлияния на 10 сутки жизни были диагностированы у небольшого процента детей в I и II группах, детей с данной патологией в III группу не включались. Атрибутивный риск развития синдрома ТЛГ у детей с ВЖК II степени составил 36,7% с 95% доверительным интервалом от 27% до 46%.

Церебральная ишемия II степени достоверно чаще встречалась у детей I группы (53,13%) по сравнению с детьми II и III групп (23,3% и 19,51%), что является следствием более тяжелого асфиксического поражения головного мозга при рождении на фоне скомпрометированной сосудистой регуляции и измененной гемодинамики. Достоверность различий между I и II группами $p \leq 0,01$, между I и III группами $p \leq 0,05$. Для каждого недоношенного ребенка с церебральной ишемией II-III степени вероятность развития синдрома ТЛГ возрастает на 32%, минимум – на 21%, максимум – на 43% (показатель атрибутивного риска для 95% доверительного интервала).

Практически у всех больных при рождении отмечались нарушения периферической гемодинамики: бледность, выраженная вегето-сосудистая «мраморность», серый колорит кожных покровов, генерализованный или периферический цианоз, акроцианоз. К десятым суткам жизни эти изменения сохранялись у 100% детей с признаками синдрома ТЛГ, во II группе у 40%, в III группе лишь у 20%.

На первом месяце жизни достоверно чаще у детей I и II группы встречалось более тяжелое поражение головного мозга (табл. 8).

Основная патология обследованных детей в возрасте одного месяца
жизни

Патология	I группа n=32		II группа n=30		III группа n=41		Достоверность p
	абс	%	абс	%	абс	%	
ВЖК I	8	25	9	30	0	0	p2<0,005 p3=0,001
ВЖК II-III	3	9,38	2	6,67	0	0	p3=0,005
Ишемия мозга I	2	6,25	7	23,33	24	58,84	p2<0,005 p3<0,001
Ишемия мозга II	30	93,75	23	76,67	17	41,46	p2<0,005 p3<0,001
Гипербилирубинемия	23	71,88	21	70	31	75,61	
Анемия	17	53,13	14	46,67	9	21,95	p2<0,05 p3<0,01
Ретинопатия	7	21,88	9	30	0	0	p2<0,005 p3<0,005
ОРВИ	11	34	5	16,67	8	19,51	

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента;

p2 – достоверность различий между II и III группами, p3 - достоверность различий между I и III группами.

Высокий процент развития ретинопатии в I и II группах связан с более низким сроком гестации и массой тела при рождении по сравнению с группой контроля, с наличием изменений дыхательной, кровеносной и нервной систем, а также проведением респираторной терапии.

В возрасте 1 месяца жизни у детей I группы, в отличие от младенцев II и контрольной групп, сохранялся акроцианоз, что может быть обусловлено замедлением кровотока в подкожных сосудах при сохраняющемся или повышенном потреблении кислорода тканями, в результате затрудненного оттока крови из венозной части капилляров.

Аускультативно обращал на себя внимание высокий процент выявления у детей I группы систолического шума во втором межреберье слева от

грудины и акцент II тона, что вероятнее всего обусловлено ускоренным кровотоком в легочной артерии.

Частота сердечных сокращений в динамике достоверно не менялась и составила $142 \pm 3,1$ в минуту, при этом отмечалась тенденция к увеличению артериального давления.

Оценка физического развития в возрасте трех месяцев жизни проводилась по центильным таблицам ВОЗ (2006г) [134] (табл. 9).

Таблица 9

Антропометрические показатели детей в возрасте трех месяцев жизни ($M \pm \sigma$)

Показатели	I группа n=32		II группа n=30		III группа n=41		Достоверность p
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	мальчики	девочки	
Масса тела, г	5392 \pm 210	5062 \pm 252	5420 \pm 317	5075 \pm 227	5858 \pm 202	5174 \pm 194	
Длина тела, см	57,2 \pm 1,16	57,4 \pm 0,95	57,2 \pm 1	57,6 \pm 0,85	59,8 \pm 0,65	58,75 \pm 0,64	Мал.: p2 \leq 0,05, p3 \leq 0,05
Окружность головы, см	39,4 \pm 0,62	39,7 \pm 0,23	38,5 \pm 0,57	37,5 \pm 0,45	39,75 \pm 0,57	38,3 \pm 0,5	Дев. p1 \leq 0,05, p3 \leq 0,05 Мал: p2 \leq 0,05

Примечание: p1 – достоверность различий между I и II группами, p2 – достоверность различий между II и III группами, p3 - достоверность различий между I и III группами.

По массе тела в область средних величин, между показателями колонок -1SD и 1SD, попали лишь 29,42% девочек и 20% мальчиков I группы, по сравнению со II группой, где девочки составили 33,34%, мальчики – 66,6%, в III группе эти показатели составили 75% и 64% соответственно.

По длине тела область средних величин, между показателями колонок -1SD и 1SD, заняли в I группе девочек 29,4%, мальчиков 20%, во II группе девочек 33,3%, мальчиков 27,8%, в III группе девочек 37,5 %, мальчиков 88%.

Из представленных данных видно, что дети I группы по показателям физического развития в три месяца в большем проценте отстают от детей II и III групп как по массе тела, так и по длине. При этом средние величины не

имеют достоверных различий за счет наличия небольшого процента детей во II группе в коридоре $-3SD$, т.е. с резким отставанием от нормативных показателей.

Анализируя особенности развития детей в возрасте 3 месяцев жизни, нами отмечено, что большинство пациентов имели те или иные отклонения в состоянии здоровья, такие как перинатальное поражение ЦНС, анемия, дисбактериоз кишечника (табл. 10).

Таблица 10

Основная патология обследованных детей в три месяца жизни

Патология		I группа n=28		II группа n=30		III группа n=28		Достоверность р
		абс	%	абс	%	абс	%	
Поражение ЦНС	Синдром вегетато-висцеральной дисфункции	21	75	21	70	11	39,3	p2<0,05 p3<0,01
	Миотонический синдром	9	32,2	1	3,3	0	0	p1<0,005 p3=0,001
	Синдром двигательных нарушений	15	53,5	15	50	11	39,3	
	Пирамидная недостаточность	12	42,8	12	40	9	32,1	
	Гипертензионно-гидроцефальный синдром	14	50	12	40	9	32,1	
Анемия		22	78,5	9	30	10	35,7	p1<0,001 p3<0,005
Заболевания ЖКТ			28,5		16,6		7,1	

Примечание: общее число наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента;

p1 – достоверность различий между I и II группами, p2 – достоверность различий между II и III группами, p3 - достоверность различий между I и III группами.

Неврологическая симптоматика в 3 месяца жизни в большем проценте сохранялась у детей I группы, что связано с тяжестью перенесенной гипоксии при рождении. Достоверно чаще отмечался синдром вегетативной дисфункции, достоверность различий между I и III группами $p<0,05$. Синдром вегето-висцеральной дисфункции составил 75% у детей I группы, 70 % у детей II группы и 39,3% у детей III группы, обусловлен повышенной чувствительностью нейронов гипоталамуса к гипоксии, клинически проявлялся «мраморностью» кожного окраса кожи, гипергидрозом ладоней и стоп, термолабильностью, лабильностью сердечных сокращений и дыхательных движений. Синдром двигательных нарушений у детей чаще

сопровождался мышечной гипотонией и пирамидной недостаточностью. Миотонический синдром у детей I группы встречался с частотой 32,2%, у детей II группы всего лишь у 3% детей, характеризовался снижением сопротивления пассивным движениям и увеличением их объема, его можно интерпретировать как задержку нервно-мышечной зрелости. Пирамидная недостаточность регистрировалась при обнаружении у ребенка тремора подбородка, ручек, запрокидывании головки назад, поджимания пальчиков при постановке на ножки, опоры на носочки, а также нарушении мелкой моторики у 42,8% детей I группы, у 40% детей II группы и у 32,1% детей III группы.

Гидроцефальный синдром у большинства детей носил компенсированный характер. Столь высокая частота встречаемости данного синдрома у детей I группы (50%) является приспособительной реакцией недоношенного ребенка на преждевременное появление на свет, стремлением повышенной ликворопродукцией компенсировать постгипоксические изменения головного мозга.

У 78,5% детей в возрасте 3 месяцев жизни отмечалась анемия, тогда как во II и III группах этот показатель составил около 30%.

В 28% у детей I группы, в 16 % у детей II группы и в 7% у детей III группы наблюдались заболевания и функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. Самыми многочисленными из заболеваний органов ЖКТ были заболевания кишечника (синдром раздраженного кишечника, колит, энтероколит, дисбиоз). Это объясняется пролонгированным формированием нормальной микрофлоры кишечника на фоне незрелой системы местного иммунитета кишечника.

К 3 месяцам жизни у детей с синдромом ТЛГ сохраняется высокий процент выявления систолического шума в IV межреберье слева от грудины, что свидетельствует о расширении полости правого желудочка при нарушении нормальных пространственных отношений между створками клапана и удерживающими их сосочковыми мышцами. Легочная гипертензия

является самой частой причиной этого нарушения. Выраженная гипертрофия правого желудочка приводит к повороту сердца вокруг его оси; левый желудочек при этом оттесняется назад и большая, чем обычно, часть передней поверхности сердца оказывается занятой правым желудочком, который иногда образует верхушку сердца. Вследствие этого поворота систолический шум трикуспидальной недостаточности лучше всего слышен в третьем и четвертом межреберьях слева у грудины и проводится до верхушки сердца. В случаях менее выраженной дилатации правого желудочка систолический шум лучше всего слышен у места прикрепления к грудине мечевидного отростка и в третьем — четвертом межреберьях справа от грудины. В левую подмышечную область он никогда не проводится.

Мониторинг артериального давления у детей I группы выявил тенденцию к гипертонии (табл. 11).

Таблица 11

Показатели артериального давления у недоношенных детей в динамике трех месяцев жизни ($M \pm \sigma$)

Показатели	Возраст	I группа (n=32)	II группа (n=30)	III группа (n=41)	p
САД, мм рт. ст.	10 суток	80,7±3,8	77,8±3,2	76,1±4,5	
	30 суток	86,6±3,6	86,5±5,3	78,9±4	p2≤0,05, p3≤0,01
	3 месяца	76±5,3	65,6±5,2	68±1,9	p1≤0,05, p3≤0,05
ДАД, мм рт. ст.	10 суток	47,2±3,0	45,7±1,9	43,7±2,9	
	30 суток	61,6±1,6	50,8±4,7	44,5±2,5	p1≤0,001, p2≤0,05, p3≤0,001
	3 месяца	42,6±3	39,2±4,6	43,7±2,2	
Среднее АД, мм рт. ст.	10 суток	58,9±3,0	58,2±2,3	54±3,4	p3≤0,05
	30 суток	71±4,8	64±4,2	55,9±3,3	p1≤0,05, p2≤0,01, p3≤0,001
	3 месяца	57±3,7	50,2±5,6	49,9±2,4	p3≤0,05

Примечание: p1 – достоверность различий между I и II группами, p2 – достоверность различий между II и III группами, p3 – достоверность различий между I и III группами.

На десятые сутки жизни в I и II группах показатели систолического и диастолического давления были несколько выше, чем в III группе, достоверные различия выявлены по среднему давлению между I и III группами ($p \leq 0,05$). В возрасте одного месяца жизни отмечалось незначительное повышение артериального давления во всех группах, при этом показатели в I группе были достоверно выше, чем во II и III группах ($p \leq 0,05$).

Уровень артериального давления к 3 месяцам жизни имел тенденцию к снижению, при этом также оставался достоверно выше в I группе. Достоверность различий по систолическому давлению между I и II группами, а также между I и III группами $p < 0,05$.

Более высокие цифры артериального давления в I группе могут быть связаны со спазмом сосудов на фоне эндотелиальной дисфункции под действием более выраженного воздействия гипоксии в возрасте 10 суток жизни, сохраняющегося высокого сосудистого сопротивления на периферии в возрасте трех месяцев жизни за счет гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток, разрастания соединительной ткани. Что свидетельствует о необходимости мониторинга артериального давления у детей данной категории.

Таким образом, представленные данные показывают, что при неблагоприятном течении перинатального периода нарушаются процессы дальнейшего развития. Последствия внутриутробного страдания плода не исчерпываются только неонатальным периодом жизни. По мере возрастания нагрузки на различные органы и регуляторные системы организма ребенка возможна реализация отдаленных осложнений, как со стороны сердечно-сосудистой, так и со стороны других органов и систем.

3.3 Характеристика центральной гемодинамики у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении

По данным электрокардиографии у всех детей на десятые сутки жизни ритм сердца имел синусовое происхождение в 100% случаев.

Нарушения ритма, включая тахикардию, брадикардию, экстрасистолию, достоверно чаще встречались в I группе 47%, во II группе - 20%, в III группе – 17% (достоверность различий между I и II группами, а также между I и контрольной группами $p < 0,005$).

Тахикардия регистрировалась у 31,25% детей I группы, у 22% - II группы, у 5% - контрольной группы (достоверность различий между I и III группами $p < 0,005$). На фоне снижения артерио-венозной разницы кислорода при хронической гипоксии еще во внутриутробном периоде развития активируется симпатoadреналовая система, что повышает частоту сердечных сокращений на момент и после рождения от $144 \pm 6,9$ до $173,06 \pm 6,18$ уд/мин [44, 54]. Тогда как в группе контроля эти цифры были ниже и составили от $133,92 \pm 4,14$ до $151,87 \pm 6,0$ уд/мин, что свидетельствует о меньшем воздействии неблагоприятных факторов во внутриутробном периоде и более зрелой системе вегетативной регуляции ($p < 0,005$).

Дыхательная аритмия не выявлялась, однако колебания ритма составляли 20-40 в минуту более чем у 50% детей за счет меняющегося тонуса симпатической иннервации. При беспокойстве, плаче отмечено учащение синусового ритма до 210-220 уд/мин.

Брадикардия встречалась в 21,9% случаев в I группе против 9,8% в контрольной группе ($p < 0,005$). Относительная брадикардия может быть обусловлена угнетением активности симпатико-адреналовой системы и/или раздражением подкорковых ядер блуждающего нерва под влиянием перенесенной гипоксии [44, 55].

Экстрасистолы выявлены лишь у 1 ребенка в I группе, тогда как в группе детей, больших по массе тела, экстрасистол не было.

Миграция водителя ритма по предсердиям диагностирована у трех детей в I группе. У новорожденных II и III групп таких изменений не было. Атриовентрикулярная блокада I степени также отмечалась у трех детей I группы.

Выявлено отклонение ЭОС вправо практически в 50% в основной группе, несмотря на горизонтальное положение сердца в грудной клетке, что связано с высокой активностью миокарда правого желудочка, тогда как в группе контроля этот показатель составил 24% ($p < 0,005$).

Признаки систолической перегрузки правого желудочка, проявляющейся увеличением амплитуды зубца R V₁ в виде $R_{V1} > S_{V1}$, изменением в отведении V₁ желудочкового комплекса по типу R, qR, смещением сегмента ST вниз от изолинии во II, III, aVF, V₁₋₂ отведениях в сочетании с дискордантным смещением зубца T в этих отведениях отмечены у 2/3 новорожденных I группы и у 3 детей II группы, в III группе данные изменения не встречались.

Метаболические изменения в миокарде у детей I и II групп выявлены в 46,88% случаев, проявлялись депрессией сегмента ST, инверсией, снижением амплитуды зубца T, в то время как в контрольной группе они не встречались.

Неполная блокада правой ножки пучка Гиса у 22% детей I группы сопровождалась перегрузкой правого желудочка, что часто наблюдается при дискинезии межпредсердной перегородки, которая всегда сопровождает нарушение систолической функции сердца и, в частности, правого желудочка.

Замедление внутрипредсердной проводимости в виде увеличения интервала P до $0,06 \pm 0,002$ с отмечено у 4 (12,5%) младенцев I группы и у одного ребенка во II группе, что косвенно свидетельствует о дилатации правых отделов сердца. P-Q – $0,08 \pm 0,003$ с, ширина комплекса QRS в среднем составила – $0,047 \pm 0,002$ с, что связано с влиянием симпатической иннервации и частым ритмом. Длительность электрической систолы сравнительно небольшая $0,245 \pm 0,007$ с. Нарушение внутривентрикулярной проводимости способствует дискоординации систолы и нарушению локальной сократимости

отдельных участков миокарда. Уширение QRS сопровождается замедленным сокращением задней стенки ЛЖ и отражает нарушение процессов электромеханического сопряжения в ткани сердца.

Эти показатели не имели достоверных отличий от показателей детей других групп, что отражает незрелость сердца недоношенного ребенка даже при минимальных внутриутробных и интранатальных гипоксических влияниях (табл. 12).

Таблица 12

Показатели ЭКГ у детей на десятые сутки жизни ($M \pm \sigma$)

Основные показатели	I группа (n=32)	II группа (n=30)	Группа сравнения (n=41)
P, с	0,04±0,006	0,039±0,003	0,04±0,004
PQ,с	0,08±0,009	0,08±0,007	0,08±0,007
QRS,с	0,047±0,008	0,046±0,008	0,043±0,006
QRST, с	0,245±0,02	0,242±0,02	0,249±0,01

Примечание: $p > 0,05$ – достоверных различий между группами получено не было.

К 30-м суткам у детей I группы сохранялась высокая частота сердечных сокращений 153 ± 17 ударов в минуту. Несколько уменьшалась амплитуда и ширина комплекса QRS ($0,045 \pm 0,002$ с), что свидетельствовало о положительной динамике процессов электромеханического сопряжения миокарда и ускорении сокращения задней стенки ЛЖ. Амплитуда зубцов P и R в I, II, aVL и V6 отведениях не менялась. Отклонение ЭОС вправо наблюдалось у 6,25% детей; уменьшается длительность электрической систолы ($0,238 \pm 0,004$ с); амплитуда зубца T несколько увеличивается в стандартных отведениях.

Нарушение процессов реполяризации миокарда наблюдалось у большинства детей в исследуемых группах. Эти изменения не всегда параллельны тяжести легочной гипертензии и свидетельствуют о наличии диффузно-дистрофических нарушений в миокарде, подверженному влиянию гипоксии.

К 3-х месячному возрасту ЧСС снижается во всех группах, средняя ЧСС в I группе составила 147 ± 4 уд/мин, во II группе - 136 ± 6 уд/мин, в контрольной - 132 ± 3 уд/мин что отражает определенную сформированность и большую устойчивость механизмов адаптации. Амплитуда зубца R в отведениях III, V1, V2 и зубца S в отведениях I, V5 уменьшается, что отражает уменьшение функционально-морфологического преобладания правого желудочка.

На основании анализа результатов электрокардиографии установлено, что у детей I группы в 6,25% случаев регистрируются ЭКГ-признаки гипертрофии миокарда правого желудочка, отмечаются увеличение внутрипредсердной проводимости, нарушение процессов реполяризации миокарда желудочков, что свидетельствует о метаболических нарушениях в сердце. В то время как у детей III группы перестройка системной гемодинамики протекает физиологически и не отличается от возрастных норм.

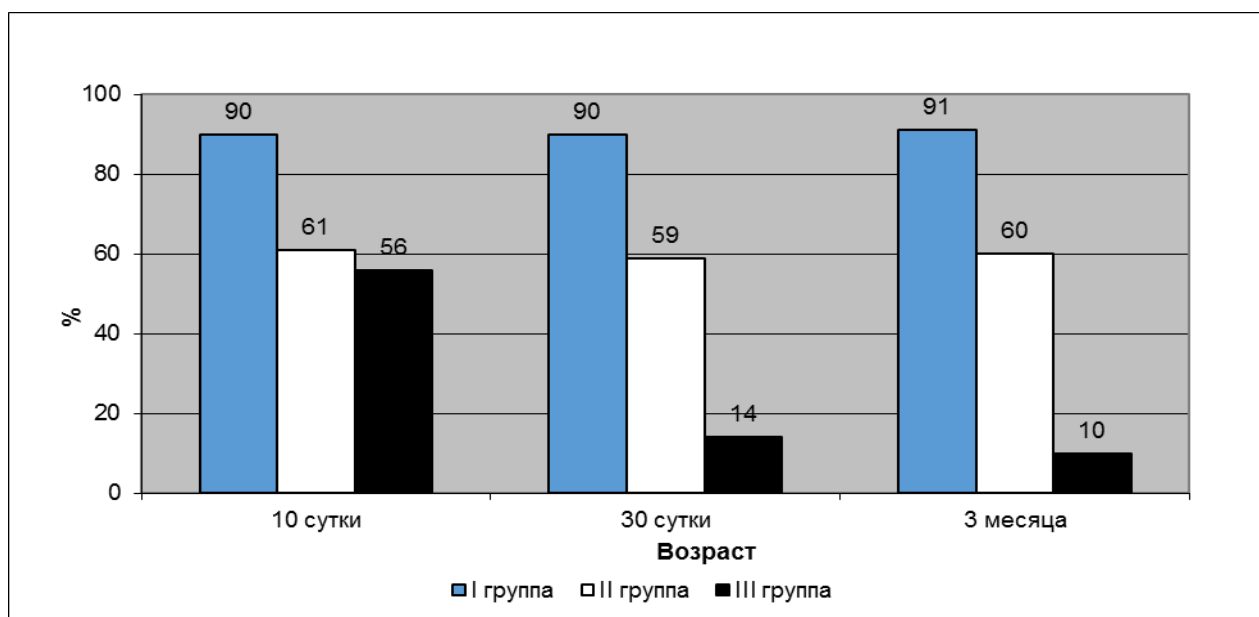


Рис. 3. Частота изменений показателей ЭКГ в динамике трех месяцев жизни

Широкая вариабельность показателей ЭКГ у детей II и III групп в динамике наблюдения, по нашему мнению, является следствием морфофункциональной неоднородности и незавершенности адаптации сердца у недоношенных детей. Найденные изменения не противоречат данным других исследователей и отражают некоторое снижение электрической активности миокарда желудочков, как и у здоровых

новорожденных в первые три месяца жизни [44, 55]. В то время, как развитие у ребенка ТЛГ сопровождается глубокими и стойкими нарушениями.

Одним из методов, позволяющим уточнить характер гемодинамических нарушений, является доплер-ЭХОКГ.

В возрасте 10-х суток жизни наблюдались высокие показатели систолической функции ЛЖ у 25% детей I группы, 9% - II группы и у 14% - III группы (табл. 13).

Таблица 13

Основные эхокардиографические показатели оценки систолической и диастолической функции сердца у детей на 10 сутки жизни ($M \pm \sigma$)

Основные показатели	I группа (n=32)	II группа (n=30)	Группа контроля (n=41)	Достоверность различий показателей
КСР, см	1,0±0,1	0,9±0,09	0,85±0,1	p1<0,001 p2<0,05 p3<0,001
КСО, мл	2,1±0,5	1,59±0,48	1,41±0,4	p1<0,001 p2=0,05 p3<0,001
КДР, см	1,58±0,19	1,39±0,12	1,37±0,13	p1<0,001 p3<0,001
КДО, мл	7,3±1,9	5,15±1,26	4,83±1,41	p1<0,001 p3<0,001
УО, мл	5,2±1,4	3,52±0,87	3,42±1,32	p1<0,001 p3<0,001
МОК, л/мин	0,74±0,2	0,52±0,16	0,48±0,14	p1<0,001 p3<0,001
ФИ, %	70,8±5,0	68,4±4,65	70,59±4,93	p1<0,05 p2<0,05
ФУ, %	37,3±4,2	35,2±3,6	37,23±4,13	p1<0,05 p2<0,05
САК, м/с	0,81±0,16	0,64±0,23	0,61±0,12	p1=0,001 p3<0,001
СЛК, м/с	1,29±0,23	0,76±0,17	0,82±0,23	p1<0,001 p3<0,001
СТК, м/с	0,82±0,18	0,6±0,14	0,7±0,11	p1<0,001 p2=0,001 p3<0,001
СМК, пик E, м/с	0,7±0,12	0,58±0,14	0,6±0,11	p1<0,001 p3<0,001
СМК, пик A, м/с	0,77±0,11	0,57±0,13	0,55±0,13	p1<0,001 p3<0,001

Примечание: p1 – достоверность различий между I и II группами, p2 – достоверность различий между II и III группами, p3 - достоверность различий между I и III группами.

Из представленных в таблице данных видно, значения конечно-систолических параметров левого желудочка у детей I группы были достоверно выше по сравнению со II и контрольной группами, что свидетельствовало об избыточном кровенаполнении левого желудочка ($p < 0,05$), т.е. избыточной работе миокарда, направленной на обеспечение адекватного сердечного выброса в ответ на увеличение постнагрузки.

При проведении корреляционного анализа установлено, что конечно-систолические параметры ЛЖ имеют тесную связь с показателями сердечного выброса. Коэффициент корреляции КСР с УО, ФУ и ФВ составил $0,58 (p < 0,0001)$, $-0,44 (p = 0,01)$ и $0,30-0,49 (p < 0,004)$ соответственно.

Конечно-диастолические параметры ЛЖ также были достоверно выше в течение первых десяти суток жизни. При проведении корреляционного анализа установлено, что конечно-диастолические параметры ЛЖ не имеют тесную связь с показателями сердечного выброса. Коэффициент корреляции КДР с УО, ФУ и ФВ составил $-0,02 (p = 0,9)$, $-0,23 (p = 0,19)$ и $-0,25 (p = 0,16)$ соответственно.

Наряду с этим мы наблюдали достоверные изменения показателей производительности работы сердца (УО, МОК) только к 3 месяцам жизни. Отсутствие изменения показателей УО и МОК с 10-х по 30-е сутки может быть обусловлено увеличением постнагрузки (ОПСС) и/или снижением сократительной способности миокарда в результате гипоксии [53]. Уменьшение сердечного выброса также свидетельствует о наличии синдрома ТЛГ, когда из-за расширения ствола легочной артерии происходит спазм коронарных сосудов и усугубляется гипоксия миокарда, что приводит к снижению силы сокращений, т.е. депрессии инотропной функции миокарда.

На 30-е сутки в группе детей с ТЛГ эти показатели имели такое же распределение, тогда как в группе контроля отмечалось значительное уменьшение числа пациентов с повышенными значениями. Во II группе на 30-е сутки увеличение сердечного выброса было у меньшего числа детей по сравнению с 10-ми сутками (табл. 14).

Основные эхокардиографические показатели оценки систолической и диастолической функции сердца у обследованных детей на 30 сутки жизни
($M \pm \sigma$)

Основные показатели	I группа (n=32)	II группа (n=30)	Группа контроля (n=41)	Достоверность различий показателей
КСР, см	1,0±0,1	0,96±0,14	0,98±0,15	
КСО, мл	2,17±0,69	1,92±0,81	2,0±0,85	
КДР, см	1,57±0,2	1,52±0,19	1,52±0,2	
КДО, мл	7,07±2,2	6,21±1,7	6,49±2,2	
УО, мл	5,0±1,84	4,26±1,0	4,44±1,44	
МОК, л/мин	0,75±0,3	0,85±1,16	0,66±0,19	
ФИ, %	70,41±5,5	68,89±5,8	69,12±4,5	
ФУ, %	36,4±4,36	35,89±4,61	35,66±3,53	
САК, м/с	0,72±0,14	0,74±0,14	0,85±0,24	p2<0,05
СЛК, м/с	1,3±0,37	0,93±0,21	0,9±0,19	p1<0,001 p3<0,001
СТК, м/с	0,82±0,15	0,74±0,15	0,83±0,14	p2<0,05
СМК, пик E, м/с	0,85±0,11	0,78±0,16	0,84±0,16	p1<0,05
СМК, пик A, м/с	0,8±0,14	0,66±0,12	0,71±0,15	p1<0,001 p3=0,01
ВИР, сек	0,049±0,008	0,043±0,005	0,048±0,006	p1=0,05 p2=0,05
ВИС, сек	0,05±0,004	0,052±0,01	0,054±0,01	

Примечание: p1 – достоверность различий между I и II группами, p2 – достоверность различий между II и III группами, p3 - достоверность различий между I и III группами.

Следовательно, у детей с синдромом ТЛГ сохраняется депрессия инотропной функции сердца в течение первого месяца жизни.

У детей контрольной группы мы обнаружили достоверное увеличение показателей насосной функции (УО, МОК). В то время как показатели сократительной функции сердца (ФИ, ФУ) имели тенденцию к снижению в

динамике с 10-х по 30-е сутки жизни и увеличивались к 3 месяцам, превышая уровень исходных значений. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении производительности левого желудочка у недоношенных новорожденных с массой тела более 2000г.

Таблица 15

Основные эхокардиографические показатели оценки систолической и диастолической функции сердца у обследованных детей в 3 месяца жизни
($M \pm \sigma$)

Основные показатели	I группа (n=28)	II группа (n=30)	Группа контроля (n=28)	Достоверность различий показателей
КСР, см	1,15±0,1	1,17±0,17	1,0±0,16	p2<0,05
КСО, мл	3,0±0,66	3,28±1,6	2,6±1,0	
КДР, см	1,85±0,17	1,83±0,21	1,95±0,69	
КДО, мл	10,68±2,53	10,18±2,65	10,16±3,24	
УО, мл	7,59±1,97	7,4±1,77	7,38±2,35	
МОК, л/мин	1,14±0,3	1,07±0,23	1,0±0,31	
ФИ, %	70,87±3,84	70,62±5,4	72,64±5,5	
ФУ, %	38,87±3,32	37,6±5,17	39,11±4,8	
САК, м/с	0,97±0,18	1,0±0,18	1,0±0,2	
СЛК, м/с	1,0±0,23	1,0±0,23	1,0±0,18	
СТК, м/с	0,83±0,15	0,93±0,23	0,93±0,16	p3<0,05
СМК, пик E, м/с	0,96±,23	1,0±0,21	1,11±0,19	p1<0,01 p3=0,001
СМК, пик A, м/с	0,8±0,14	0,74±0,08	0,89±0,12	p1=0,05 p3<0,05
ВИР, сек	0,042±0,003	0,042±0,008	0,038±0,006	
ВИС, сек	0,047±0,01	0,047±0,01	0,052±0,01	

Примечание: p1 – достоверность различий между I и II группами, p2 – достоверность различий между II и III группами, p3 - достоверность различий между I и III группами.

В течение первых 3-х месяцев жизни происходит увеличение линейных и объемных показателей левого желудочка в систолу, что является отражением физиологических процессов перестройки гемодинамики при переходе к внеутробным условиям жизни и заключается в общем увеличении камер сердца, связанном с функциональным закрытием фетальных шунтов [23, 33, 38, 83, 87].

О способности миокарда к расслаблению и податливости его стенок мы судили по состоянию диастолической функции. Диастолическая функция сердца является наиболее уязвимой и изменение ее обнаруживается первой при нарушении функции миокарда.

В наших исследованиях изолированное нарушение диастолической функции выявлено у 74% новорожденных I группы, у 12% детей как во II, так и в III группах. У 18% детей I группы диастолическая дисфункция сочеталась с нарушением систолической функции левого желудочка, тогда как во II группе лишь у 9%, в III группе у 2%.

Диастолическая функция левого желудочка, т.е. способность расслабляться, определяется жесткостью миокарда, способностью левого желудочка принять в себя необходимый объем крови из левого предсердия.

Признаком диастолической дисфункции является увеличение амплитуды движения корня аорты (экскурсия стенки аорты). В I группе этот показатель составил $0,62 \pm 0,1$ мм, во II группе - $0,52 \pm 0,1$ мм, в контрольной группе - $0,47 \pm 0,1$ мм. Гиперкинезия стенок аорты свидетельствует о повышении давления в полости левого желудочка.

Отражением внутрижелудочковой диссинхронии послужили результаты оценки сопоставления движения МЖП и задней стенки левого желудочка при измерении в М-режиме. Точки максимального утолщения МЖП и задней стенки ЛЖ в систолу при смещении в полость ЛЖ при сближении не совпадали у детей с синдромом ТЛГ. Зачастую движения МЖП становились парадоксальными, и точка максимального смещения задней стенки ЛЖ в его полость находилась в момент времени, когда МЖП была смещена в ПЖ.

У части детей с синдромом ТЛГ отмечалось гемодинамически значимое функционирование овального окна и артериального протока. Сброс был одновременным. Основной сброс осуществлялся через овальное окно (и, по-видимому, внутрилегочно). Эхокардиографически отмечалось выбухание МПП в ЛП, правое предсердие и правый желудочек были расширены, их форма приближалась к сферической. При визуализации ПЖ по короткой оси он имел овальную форму, а при визуализации по длинной оси его апикальная часть была округлой и выполняла верхушку сердца (в норме верхушка сердца выполнена левым желудочком). Наблюдалась дилатация легочной артерии. Левый желудочек визуализировался уменьшенным и при поперечном срезе имел треугольную форму. При цветном картировании диагностированы трикуспидальная регургитация II – III ст и регургитация на клапане легочной артерии II-III ст. Именно у этой части детей наблюдался периферический цианоз, выраженный больше на ногах, втяжение уступчивых мест грудной клетки на вдохе, шумный выдох. Пальпаторно удавалось ощутить пульсацию во II межреберье слева от грудины и в эпигастрии. В IV межреберье слева от грудины выслушивался систолический шум трикуспидальной регургитации, а во II межреберье слева от грудины диастолический шум и акцент II тона. Перегрузка правых отделов объемом вызвала растяжение фиброзных колец и неполное смыкание створок клапанов, в результате которого возникал регургитационный поток. Повышенный объем потока крови из правого желудочка, его ускорение, пульмональная регургитация вызывали дилатацию выносящего тракта ПЖ.

Перегрузка объемом и растяжение стенки ПЖ способствовало спазму сосудов, кровоснабжающих миокард, ишемизации ткани, что электрокардиографически выражалось нарушением процессов реполяризации, неполной блокадой правой ножки пучка Гиса.

О нарушении диастолической функции ЛЖ свидетельствует и изменение трансмитрального потока.

Поступление крови в ЛЖ в первую фазу быстрого наполнения происходит с меньшей скоростью, чем в фазу предсердной систолы (пик $E < A$). На 10-е сутки более половины детей (59%) I группы имели данные изменения, 12% - II группы и 22% III группы. К концу месяца жизни число новорожденных с диастолической дисфункцией составляло 40% в группе с синдромом ТЛГ (I группа), несколько уменьшилось во II группе – до 10% и значительно уменьшилось в группе сравнения (7% в III группе).

В возрасте 30-ти суток жизни нормальную форму кривой скорости трансмитрального кровотока (соотношение волны $E/A \geq 1$) имели 56% пациентов I группы и все пациенты II и III групп. Остальные дети из I группы имели данные, близкие к результатам исследования на 10 сутки жизни.

Диастолическую дисфункцию подтверждает динамика изменения ВИР - времени изоволюмического расслабления - время между окончанием кровотока в выносящем тракте левого желудочка и началом кровотока в его приносящем тракте. В начальной стадии диастолической дисфункции имеет место увеличение ВИР ЛЖ, а при более глубоких изменениях уменьшение ВИР у новорожденных.

В нашем исследовании на 10-е сутки жизни увеличение этого показателя наблюдалось у 37% детей I группы, у 14% - во II и III группах. Уменьшение этого показателя отмечалось у 18,75% младенцев I группы, 8% - II группы и 2,4% - III группы.

Увеличение ВИР более 0,05 сек к 30-м суткам было характерно для 34,38% пациентов I группы, во II группе данных изменений не было выявлено, в III группе частота выявления составила 12% (рисунок 4). Уменьшение ВИР менее 0,04 сек в I группе зарегистрировано у 12,5% детей, в то время как во II группе лишь у 3%, в III группе – у 2,4% (рисунок 5).

В 3 месяца сохранялась та же тенденция, что может быть связано с сохранением увеличенной частоты ритма сердца. ВИР в возрасте 1 месяца жизни увеличивается и только к 3 месяцам начинает уменьшаться, что связано с достаточной пассивной жесткостью.

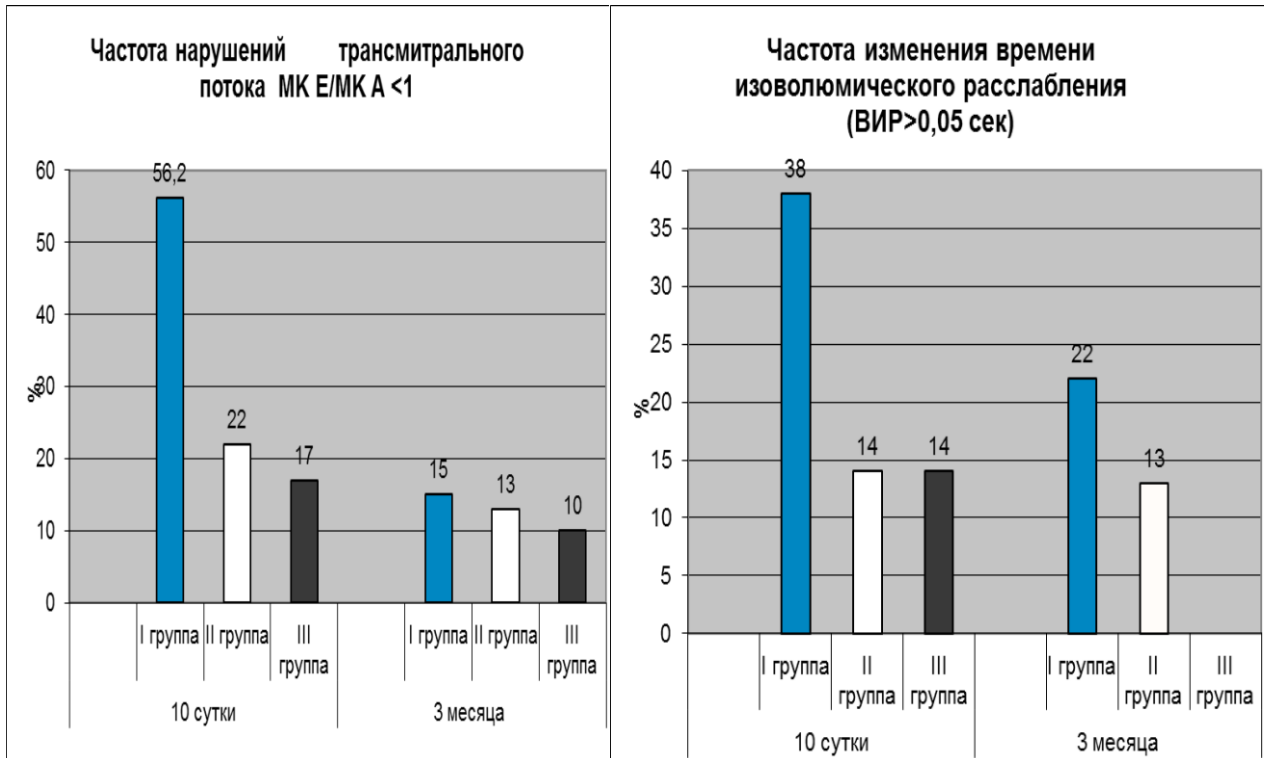


Рис. 4. Нарушение диастолической функции по I типу

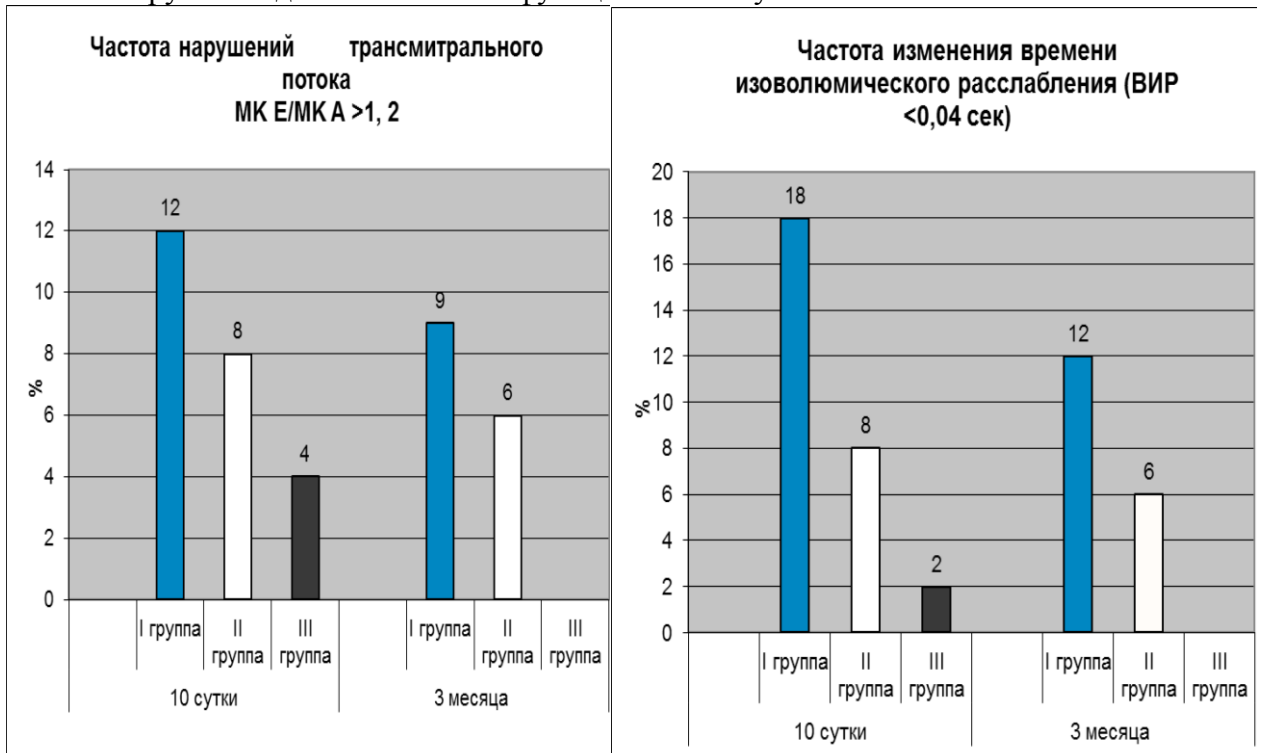


Рис. 5. Нарушение диастолической функции по II типу

Таким образом, при нарушении диастолической функции страдают все четыре фазы диастолы. В результате уменьшения податливости миокарда требуется больше времени для расслабления и фаза изоволюмического расслабления увеличивается. В эту фазу аортальный и митральный клапаны

закрыты, объем ЛЖ остается неизменным, а вот давление, которое в норме должно быстро снижаться до уровня меньшего, чем в ЛП, снижается медленно. Затем наступает фаза быстрого раннего наполнения ЛЖ, с момента, когда давление в ЛЖ стало ниже давления в ЛП (но разница эта меньше, чем при нормальной диастоле) и митральный клапан открывается. Согласно градиенту давления кровь пассивно поступает из ЛП в ЛЖ. В норме в эту фазу происходит основное наполнение ЛЖ. При нарушенной диастолической функции давление в ЛЖ выше, чем в норме, поэтому скорость наполнения ЛЖ и объем поступающей крови меньше, чем в норме, а следующая фаза диастолы – фаза медленного наполнения – диастазиса, и вовсе отсутствует. В норме в эту фазу градиент давления между ЛП и ЛЖ минимальный и до окончательного его исчезновения происходит медленное пассивное наполнение ЛЖ. Поскольку при нарушении диастолы давление в ЛЖ повышено, нет градиента давления, благодаря которому осуществляется эта фаза. Четвертая и последняя фаза диастолы – фаза позднего наполнения становится основной при нарушении диастолической функции левого желудочка. В эту фазу за счет сокращения ЛП оставшийся в нем объем крови активно «вталкивается» в ЛЖ. Если в норме его объем не превышает 20-30%, то при диастолической дисфункции объем крови, поступающей в ЛЖ за счет сокращения ЛП достигает 70-80%.

Скоростные характеристики у детей I группы на 10-е сутки были выше, чем у детей II и III групп, что можно объяснить высокой сократительной способностью миокарда.

В динамике к 1 месяцу жизни доплерометрические скоростные характеристики кровотока между створками трикуспидального клапана и легочной артерии сохранялись на прежнем уровне, в аорте отмечалось незначительное снижение.

В 3 месяца скоростные показатели в группах выровнялись за счет снижения скорости кровотока в легочной артерии и увеличения скорости

кровотока в аорте в I и II группах. В то время как у детей III группы все показатели повышались в среднем на 15%.

В возрасте 10-х, 30-х суток и 3 месяцев жизни у детей III группы при доплерометрии определялся ламинарный, однонаправленный кровоток в форме четкой волновой кривой, что указывало на отсутствие лево-правого шунта. Мы также не зафиксировали сброса крови через овальное окно. Клиническая картина, показатели ЭКГ и ЭхоКГ, отражающие картину метаболизма, насосную и сократительную функции сердца, свидетельствовали о физиологическом переходе от внутриутробной к внеутробной жизни [33, 38, 83].

Показатели холтеровского мониторинга.

В возрасте 10 суток жизни среднесуточная частота сердечных сокращений у новорожденных I группы была ниже, чем во II и контрольной группе и составила 130 ± 18 уд/мин, против 138 ± 16 и 139 ± 6 , достоверность различий $p_3 < 0,04$ (табл. 16).

Таблица 16

Показатели ЧСС по данным холтеровского мониторинга ЭКГ у новорождённых на 10 сутки жизни ($M \pm \sigma$)

Показатели ЧСС		I группа (n=15)	II группа (n=19)	Контрольная группа (n=18)	Достоверность различий
Средняя ЧСС	суточная	$130,5 \pm 18,2$	$138,36 \pm 13,1$	$139,7 \pm 6,6$	$p_3 = 0,04$
	дневная	$148 \pm 11,1$	$145,3 \pm 9,8$	$146,6 \pm 9,1$	
	ночная	$146,75 \pm 16,8$	$143,8 \pm 11,3$	$145,5 \pm 8,1$	

Примечание: p_1 – достоверность различий между I и II группами, p_2 - достоверность различий между II группой и контрольной группой, p_3 – достоверность различий между I группой и контрольной группой.

Результаты холтеровского мониторинга ЭКГ показали, что у новорожденных с меньшим гестационным возрастом, перенесших перинатальную гипоксию, достоверно выше, чем в контрольной группе

среднее количество выявленных за сутки ЭКГ – феноменов. Наиболее частым нарушением ритма была экстрасистолия, которая встречалась у 75% новорожденных в I группе, у 47% во II группе, у 44% в III группе. При этом в I группе суправентрикулярная экстрасистолия наблюдалась в 50% случаях, в 25% – желудочковая, у новорожденных II группы частота выявления суправентрикулярной экстрасистолии составила 36,84%, а желудочковой 10,53% случаев, в III группе 33,33% и 11,11% соответственно. Полученные данные свидетельствуют об электрической нестабильности миокарда.

С целью установления диагностической ценности холтеровского мониторирования ЭКГ в выявлении нарушений вегетативной регуляции у новорожденных, был проведен анализ суточной вариабельности сердечного ритма (табл. 17).

Таблица 17

Среднесуточные показатели временного и спектрального анализа ВСР в возрасте 10 суток жизни ($M \pm \sigma$)

Показатель ВСР	I группа (n=15)	II группа (n=19)	Контрольная группа (n=18)	Достоверность различий (U-критерий)
SDNN, ms	68,95±11,51	58,77±8,83	56,71±8,67	
SDNN-I, ms	55,72±8,29	48,17±9,62	47,12±7,83	
RMSSD, ms	26,0±10,3	38,34±10,08	34,85±4,05	
pNN50, %	4,38±0,66	3,1±0,56	1,76±0,34	p3=0,03
LF, ms	348,9±169	339,29±97,6	340,54±47,7	
LF, %	0,285±0,031	0,287±0,048	0,286±0,052	
HF, ms	288,9±132	257,89±22,1	342,52±8,6	
HF, %	0,14±0,08	0,12±0,09	0,11±0,05	
LF/HF, y.e.	0,534±0,19	0,37±0,2	0,53±0,16	

Примечание: p1 – достоверность различий между I и II группами, p2 - достоверность различий между II и III группами, p3 – достоверность различий между I и III группами.

Параметр pNN50 показывает процентную представленность кардиоциклов с R-R интервалами, превышающими предыдущий на 50%. У новорожденных этот показатель имеет крайне низкие значения по сравнению с детьми старшего возраста, что является отражением ригидности сердечного

ритма в силу его высокой частоты в условиях гиперсимпатикотонии. В целом все показатели временного анализа ВРС увеличиваются при усилении парасимпатических влияний и снижаются при снижении вагусных влияний или стимуляции симпатической системы.

По результатам временного анализа ВРС выявлено повышение функции разброса и усиление функции концентрации ритма у недоношенных детей с меньшим сроком гестации, очевидно, вследствие усиления тонических влияний парасимпатической нервной системы. На это указывает увеличение показателей $pNN50$ до $4,38 \pm 0,66$ и $3,1 \pm 0,56\%$ в I и II группах соответственно против $1,76 \pm 0,34\%$ у детей III группы. Как видно из представленных данных, у детей I группы эти изменения были достоверно более выражены.

При анализе спектральных параметров ВРС в основной группе детей с синдромом ТЛГ наблюдалось незначительное повышение показателя высоких частот (HF), характеризующего влияние блуждающего нерва. Достоверных различий между исследуемыми группами по другим параметрам спектральной ВРС в процентном соотношении не получено.

Полученные данные свидетельствуют об усилении влияния парасимпатического отдела нервной системы у новорожденных с синдромом ТЛГ (увеличение $pNN50$, HF) и снижения симпатических модуляций, что свидетельствует о наличии ваго-симпатического дисбаланса.

В возрасте тридцати суток жизни сохранялись все изменения, присущие детям исследуемых групп в возрасте десяти суток жизни.

В три месяца жизни у большинства обследованных детей по результатам холтеровского мониторирования серьезных нарушений ритма не было. Исключение составили 5 детей I группы с экстрасистолией и 3 ребенка из I группы с синусовой брадикардией. Несмотря на то, что частота выявленных за сутки ЭКГ-феноменов невысока, полученные данные позволяют утверждать, что их количество возрастает у детей с синдромом транзиторной легочной гипертензии. У 10% детей I группы регистрировались паузы ритма за счет синоартериальной блокады 2 степени II типа, в то время

как у детей II и III групп данных изменений выявлено не было.

По показателями временного анализа достоверные различия между обследуемыми группами получены не были (табл. 18).

Таблица 18

Среднесуточные показатели временного и спектрального анализа ВСП в возрасте 3 месяцев жизни ($M \pm \sigma$)

Показатель ВСП	I группа (n=15)	II группа (n=19)	Контрольная группа (n=18)	Достоверность различий (U-критерий)
SDNN, ms	62,48±4,6	59,24±12	62,35±14	
SDNN-I, ms	46,13±2,5	45,53±9,4	47,46±10,2	
RMSSD, ms	27,4±10,3	25,5±11,6	24,75±6,5	
pNN50, %	1,27±0,56	1,7±0,5	2,38±0,3	
LF, ms	185,3±18	264,9±91	318±98	
LF, %	0,32±0,07	0,31±0,06	0,32±0,04	
HF, ms	256,8±134	159±46	238±68	
HF, %	0,13±0,06	0,11±0,04	0,1±0,03	
LF/HF, y.e.	0,513±0,16	0,785±0,5	0,748±0,5	

Примечание: p1 – достоверность различий между I и II группами, p2 - достоверность различий между II и III группами, p3 – достоверность различий между I и III группами.

В целом в динамике трех месяцев наблюдения наблюдалось незначительное снижение парасимпатического влияния на сердечный ритм при неизменном уровне симпатического звена регуляции.

3.4 Оценка функционального состояния эндотелия и особенности электролитного гомеостаза у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении

Для оценки функционального состояния эндотелия и выявления эндотелиальной дисфункции, как одного из возможных патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых нарушений, нами определялось содержание эндотелина-1 в сыворотке крови у детей в возрасте десятих, 30-х суток и трех месяцев жизни.

Это вазоактивное вещество стимулирует рост гладкомышечных клеток сосуда, что облегчает развитие гипертрофии и ремоделирование легочных сосудов [87].

Незащищенное положение эндотелия делает его уязвимым по отношению к различным повреждениям. Причиной эндотелиальной дисфункции могут быть гипоксия, свободнорадикальное повреждение, действие цитокинов.

Повреждение эндотелия, вазоконстрикция и прокоагуляция при ЛГ и приводят к значительному нарушению структуры мелких легочных артерий. При этом страдают все сосудистые оболочки: интима, медиа и адвентиция. Если причиной утолщения внутренней сосудистой оболочки в большей степени являются прокоагуляция с отложением фибрина и миграция гладкомышечных клеток из медиа, то основной причиной утолщения средней мышечной оболочки, по-видимому, служит вазоспазм. Утолщение адвентиции, происходит на более поздних стадиях заболевания и носит компенсаторный характер, препятствующий перерастяжению сосуда [101].

При длительном воздействии различных повреждающих факторов (гипоксия, интоксикация, воспаление, гемодинамическая перегрузка и т.д.) происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной "дилатирующей" способности эндотелия и преимущественным "ответом" эндотелиальных клеток на обычные же стимулы становится вазоконстрикция и пролиферация [43].

В норме концентрация эндотелина-1 в плазме крови человека составляет 0,1-1 фмоль/мл или не выявляется вовсе [15]. Результаты нашего исследования эндотелиальной дисфункции у детей в возрасте 10 суток не противоречат данным других исследователей, при этом изменение уровня эндотелина-1 в первом полугодии жизни в литературе не описано.

Динамика содержания эндотелина-1 в сыворотке крови у детей исследуемых групп представлена в таблице 19.

Таблица 19

Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови детей исследуемых групп в динамике трех месяцев жизни, фмоль/л ($M \pm \sigma$)

Возраст	I группа (n=32)	II группа (n=30)	Контрольная группа (n=41)	Достоверность различий
10 сутки	0,360±0,04	0,262± 0,07	0,260±0,05	p1<0,05; p3<0,05
30 сутки	0,394±0,06	0,232±0,05	0,212±0,03	p1<0,001; p3<0,05
3 месяца	0,083±0,03	0,303±0,08	0,308± 0,07	p1 ≤0,01; p3 ≤0,01

Примечание: p1 – достоверность различий между I и II группами, p3 - достоверность различий между I и III группами.

В I основной группе изначально отмечалось более высокое содержание вазоконстриктора до 0,36 фмоль/мл, к 30-м суткам концентрация эндотелина - 1 в среднем увеличивалась на 8% и достигала уровня 0,394 фмоль/мл, что достоверно выше, чем во II основной группе и группе контроля. Это может быть связано с более выраженной активацией синтеза эндотелина-1 под действием тяжелой гипоксии и ишемии, что потребовало проведения длительной ИВЛ. Во II основной и контрольной группах отмечалась общая тенденция к снижению этого показателя к 30-м суткам жизни на 11% и 18% соответственно. В динамике к 3-м месяцам уровень эндотелина-1 в первой группе снизился до 0,083 фмоль/л. Во второй и в третьей группе отмечалось повышение вазоконстриктора более чем на 20% (22% и 29%) и достигло

одинакового значения 0,3 фмоль/мл. Достоверных различий в показателях II и III группы во все временные промежутки не было.

Снижение уровня эндотелина-1 в плазме крови на 78% у детей I основной группы в возрасте 3 месяцев вероятнее всего объясняется протективным повышением уровня секреции оксида азота в ответ на нарушение баланса между вазодилаторными и вазоконстрикторными влияниями на гладкомышечные клетки сосудистой стенки при включении компенсаторных эндотелий-независимых механизмов регуляции тонуса сосудов.

Оценку гипоксического влияния проводили также по показателям газового и электролитного состояния (табл. 20).

Таблица 20

Показатели газового и электролитного гомеостаза обследованных детей в динамике до 3 месяцев жизни ($M \pm \sigma$)

Показатели	10 сутки жизни			30 сутки жизни			3 месяца жизни		
	I группа (n=32)	II группа (n=30)	III группа (n=41)	I группа (n=32)	II группа (n=30)	III группа (n=41)	I группа (n=28)	II группа (n=30)	III группа (n=28)
pH	7,36± 0,04	7,36± 0,04	7,36± 0,04	7,36± 0,02	7,36± 0,03	7,37± 0,05	7,4± 0,03	7,39± 0,03	7,42± 0,04
pCO ₂	45,2± 7,4	45,36± 6,4	44,99± 6,3	47,14± 4,6	45,6± 5,7	44,5± 6,5	34,5± 3,06	37,34± 4,48	36,15± 3,62
pO ₂	46± 6,7	47,85± 8	48,55± 8,4	45,38± 6,1	47,67± 7	50,5± 11	56,37± 7,8	63,23± 11	66,72± 9,67
K	6±2	6,25± 1,28	6±1,2	6±1,2*	5,22± 0,8**	6,1± 2,3	5,8± 0,45*	5,38± 0,65	5,1± 0,37***
Na	135±5*	137± 4,19**	136± 3,9	136± 3,46	136,9± 3,19	135± 3,22	138± 1,3*	136± 2,3	136± 2,2***
Ca	1,28± 0,11	1,27± 0,08**	1,3± 0,09***	1,29± 0,07*	1,33± 0,05**	1,23± 0,15	1,34± 0,04	1,35± 0,06	1,36± 0,03
HbF	83,96± 8,4*	88,56± 3,72**	79,84± 5,8	83,9± 6*	89,3± 5,7**	40,8± 13***	25± 10	25,65± 15	21± 10
Lac	1,88± 0,8	1,76± 0,64	1,67± 0,62	1,55± 0,62	1,47± 0,53**	1,94± 0,68***	1,57± 0,36	1,56± 0,69	1,69± 0,32

Примечание: * – достоверность различий между I и II группами, ** – достоверность различий между II группой и группой контроля, *** – достоверность различий между I группой и группой контроля.

Тканевая гипоксия более выражена у детей I и II группы, о чем свидетельствуют более высокие значения фетального гемоглобина в возрасте

1 месяца жизни. При этом гипоксия носит компенсированный характер, что отражено в отсутствии нарушений по показателям электролитного гомеостаза.

Исследование газового гомеостаза показало, что парциальное напряжение кислорода капиллярной крови у детей I группы в отличие от детей II и III групп в течение 3 месяцев жизни находится на стабильно более низком уровне, хотя парциальное напряжение углекислого газа заметно снижается, подтверждая улучшение вентиляционной функции легких. Это дает основание считать низкое парциальное напряжение кислорода у детей с синдромом ТЛГ в большей степени обусловлено шунтированием большого и малого кругов кровообращения через ООО.

3.5 Результаты математической обработки данных

Параметры всех проведенных методов исследования были обработаны при помощи пакета прикладных программ математической статистики «STATISTICA 7.0». Результатом дискриминантного анализа явилась статистическая модель, представленная в виде формулы, позволяющей на 10 сутки жизни прогнозировать с вероятностью 87% развитие синдрома транзиторной легочной гипертензии у недоношенных новорожденных (чувствительность метода 82%, специфичность 94%), с целью своевременной реабилитации и создания группы высокого риска по формированию кардиальной патологии.

Проанализировав 130 параметров, с помощью метода математического моделирования мы спрогнозировали риск развития синдрома транзиторной легочной гипертензии у недоношенных новорожденных. Методическим обеспечением математического моделирования дифференциальной диагностики гипоксического повреждения миокарда и изменения реактивности сосудов у новорожденных явились статистические методы классификации для анализа многомерных данных. Функционирование реальных систем (в том числе медицинских) характеризуется взаимодействием большого количества факторов различной природы. Это позволяет в условиях априорного незнания точного закона функционирования систем успешно использовать для его анализа и формализации методы многофакторного статистического анализа.

Прогноз результата в общем случае заключается в предсказании наиболее вероятного значения y на основе известных значений. В клиническом смысле величины x представляют собой совокупность симптомов, лабораторных данных или данных инструментального исследования больного. Диагностическое правило разрабатывается на основе обучения на выборке формализованных историй болезни с известным исходом.

Обычно y называется формализованный диагноз, а x - входным

признаком. Для решения поставленной задачи использовались такие методы многофакторного анализа, как метод пошагового, дискриминантного анализа.

На материале обследованных больных с поставленным диагнозом требуется выработать решающее правило, позволяющее отнести очередного пациента к тому или иному классу.

В модели дискриминантного анализа показываем конечное число объектов того и другого вида. На основании этой информации формируется правило, позволяющее любой объект относить к первому либо второму образу.

Модель объекта или вектор состояния объекта, имеет вид $x=(x_1, \dots, x_n)$, где x_i – значения параметров объекта.

Требуется найти функцию f , разделяющую множества возможных исходов. Задача нахождения такой разделяющей или дискриминантной функции и есть задача дискриминантного анализа.

Концептуальная особенность выбранного метода – это анализ функционального состояния человека относительно ранее математически обоснованной модели, определяемой как "норма", "риск развития синдрома транзиторной легочной гипертензии". В дальнейшем это дает возможность осуществлять выбор адекватных мер коррекции состояния недоношенного ребенка и контроль эффективности их проведения.

В нашей работе все исследуемые показатели тестировались на диагностическую чувствительность и специфичность, учитывались прогностическая значимость положительных и отрицательных результатов исследований и диагностическая эффективность.

Результатом дискриминантного анализа явилась статистическая модель, представленная набором линейных дискриминантных функций, определяющих границы принятия решения в пользу той или иной группы (класса). Линейная дискриминантная функция представляла собой линейную комбинацию переменных (показателей), включенных в модель:

$f_x = K_1 \times X_1 + K_2 \times X_2 + \dots + const$, где K_1, \dots, K_{12} , $const$ – значения коэффициентов,

рассчитанные программой распознавания.

Качество прогноза подтверждено путем создания экзаменационной выборки из новых объектов исследования, не вошедших в обучающую выборку.

Пошаговая процедура дискриминантного анализа отсеивает все малоинформативные признаки, не влияющие на качество распознавания. В результате, после отбора в состав дискриминантных функций вошли 3 наиболее информативных признака, обеспечивающих достаточное качество распознавания. Этими значимыми признаками для прогноза риска развития персистирующей легочной гипертензии явились следующие показатели: скорость потока между створками клапана легочной артерии, скорость кровотока между створками митрального клапана в фазу предсердной систолы (пик А), размер левого желудочка по длинной оси.

По значениям этих показателей с помощью формулы, полученной методом дискриминантного анализа, прогнозируют развитие легочной гипертензии. Правило прогноза представлено следующим образом:

$$F_1 = K_1 * \text{СЛК} + K_2 * \text{ЛЖ}_{\text{длинная ось}} + K_3 * \text{СМК (пик А)} - \text{Const}$$

$$F_2 = K_4 * \text{СЛК} + K_5 * \text{ЛЖ}_{\text{длинная ось}} + K_6 * \text{СМК (пик А)} - \text{Const}$$

$$F = F_1 - F_2 = K_7 * \text{СЛА} + K_8 * \text{ЛЖ}_{\text{длинная ось}} + K_9 * \text{СМК}_{\text{пик А}} + 6, \text{ где}$$

СЛК – скорость между створками клапана легочной артерии (м/с),

ЛЖ_{длинная ось} – размер левого желудочка по длинной оси.

СМК (пик А) – скорость кровотока между створками митрального клапана в фазу предсердной систолы,

$$K_1 = 8,94; K_2 = 15,3; K_3 = 41,34; \text{Const равна } -30 \text{ для } F_1;$$

$$K_4 = -7,51; K_5 = 23,21; K_6 = 61,74; \text{Const равна } -36 \text{ для } F_2;$$

$$K_7 = K_1 - K_4 = 16,45; K_8 = K_2 - K_5 = -7,91; K_9 = K_3 - K_6 = -20,4; \text{Const} = -30 - 36 = 6.$$

Процедуру отнесения объекта к классу проводили в 1 этап. С использованием значений признаков у исследуемого объекта, вычисляли F. Если $F > 0$ прогнозируют риск развития синдрома транзиторной легочной гипертензии, а при $F < 0$ судят о нормальном состоянии сердечно-сосудистой

системы и отсутствии риска развития синдрома транзиторной легочной гипертензии. Далее относили объект к одному из классов.

Эффективность предлагаемого метода 86%.

Класс №1 «Риск развития транзиторной легочной гипертензии».

Если $F > 0$, то объект относится к первому классу (риск развития синдрома транзиторной легочной гипертензии). При отнесении объекта к первому классу констатировали наличие высокого риска формирования транзиторной легочной гипертензии у новорожденных в неонатальном периоде.

Класс №2 «Норма».

Если $F < 0$, то объект относится ко второму классу (норма). При отнесении объекта ко второму классу – отсутствие риска развития кардиопатии.

Чувствительность метода – 82,35 %, специфичность – 94,3 %.

Первый класс: дизадаптация с выраженными клиническими нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, реализующаяся в риск развития транзиторной легочной гипертензии. Клинически у этих детей отмечены выраженные нарушения микроциркуляции в виде периорального и периферического цианоза, яркой вегето-сосудистой «мраморности». При аускультации зарегистрировано изменение характеристик сердечных тонов, нарушения сердечного ритма: склонность к брадикардии или тахикардии, наличие систолического шума. При эхокардиографическом исследовании регистрируются дилатация полостей сердца, снижение сократительной и насосной функции сердца, длительное функционирование фетальных коммуникаций, недостаточность атриовентрикулярных клапанов. На электрокардиограмме отмечены признаки перегрузки правых отделов сердца, метаболические изменения в миокарде, нарушения сердечного ритма.

Более чем у 70% недоношенных новорожденных, из группы риска по развитию синдрома транзиторной легочной гипертензии, наблюдаются отклонения в течение раннего неонатального периода, в том числе со стороны

сердечно-сосудистой системы. Признаки функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы различной степени выраженности выявляются у 90% детей. Клинически они проявляются вегетативно-сосудистой дисфункцией, нарушениями сердечного ритма и проводимости, метаболическими и ишемическими изменениями в миокарде, поздними сроками закрытия фетальных коммуникаций, дисплазией сердца. Клинические симптомы дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с риском развития транзиторной легочной гипертензии исчезают раньше, чем электрокардиографические признаки. Нарушения реполяризации желудочков сохраняются у 62,5% младенцев к трем месяцам жизни.

Недоношенные дети с риском развития синдрома транзиторной легочной гипертензии имеют значительные отклонения в течении неонатального периода и составляют группу риска по развитию патологии сердечно-сосудистой системы, что требует раннего и постоянного врачебного наблюдения.

Второй вариант: новорожденный прodelьывает физиологическую адаптацию – эхокардиографические параметры и показатели электрокардиограммы в пределах нормы.

Клинические примеры

Пример №1.

Ребенок В., история болезни (№53566), родился от VI беременности, протекавшей на фоне гипертонической болезни II, артериальной гипертензии III, носительства цитомегаловирусной инфекции, вируса простого герпеса, токсоплазмоза, миомы матки, субкомпенсированной ХФПН, маловодием. Роды оперативные в 35 недель. Ребенок родился в состоянии средней степени тяжести, массой 1920 г, длиной 43 см, оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов.

У ребенка отмечался акроцианоз, при аускультации - приглушение сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца.

АД 99/49 (среднее 74) мм.рт.ст.

При ЭхоКГ-исследовании на 10 сутки жизни выявлено снижение сердечного индекса, показателей ударного, минутного объемов, функционирование овального окна 4мм, сферизация камер, наличие 3 дополнительных хорд левого желудочка.

Получены следующие данные: КСР=10,5 (мм), КСО=2,58 (мл), КДР=17,0 (мм), КДО= 8,38 (мл); УО=5,8 (мл), ЧСС=178 ударов в минуту, МОК=1,0 (л/мин), ФУ=36(%), ФИ=69(%); скоростные характеристики магистральных сосудов: САК = 0,6 (м/с), СЛК = 1,8 (м/с), СМК(пик E) = 0,72(м/с), СМК (пик A) =0,58 (м/с), СТК = 0,68 (м/с). Измерение геометрии сердца: ЛЖ (короткая ось x длинная ось)=1,49x1,91(см), ПЖ (короткая ось x длинная ось)=1,49x2,3(см), ЛПС (короткая ось x длинная ось)=1,97x1,12 (см), ППС (короткая ось x длинная ось)=1,95x1,34 (см).

Диагностическая формула имеет вид:

$$F= 16,45*1,8-7,91*1,91-20,4*0,58+6 = 8,68,$$

получили $F>0$, что соответствует формированию риска развития транзиторной легочной гипертензии.

На 26-е сутки жизни из отделения ранней реабилитации новорожденных ребенок был выписан домой.

Для контроля в возрасте 1 месяца ребенку проведено повторное обследование, получено:

ЭхоКГ: продолжает функционировать овальное окно 3,5 мм, сохраняется дилатация камер сердца.

ЭКГ: синусовый ритм с частотой 142-163 уд/мин, преобладание электрической активности миокарда левого желудочка, нарушение процессов реполяризации в миокарде.

Поставлен диагноз: синдром транзиторной легочной гипертензии.

В 3 месяца на ЭхоКГ: сохраняется открытое овальное окно 3мм.

На ЭКГ: ритм синусовый с частотой 121-128 в минуту, преобладание электрической активности миокарда левого желудочка.

Прогноз подтвердился.

Пример №2.

Ребенок О., история болезни (№51218), родился от II беременности, протекавшей на фоне анемии, ВСД по гипертоническому типу, хронического панкреатита, осложнившейся ОРВИ в 12 недель, преэклампсией легкой степени, субкомпенсированной ХФПН. Роды оперативные в 35-36 недель. Ребенок родился в состоянии средней степени тяжести, массой 1820 г, длиной 45 см, оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. На 10-е сутки проведено ЭхоКГ исследование.

У ребенка отмечается вегето-сосудистая мраморность, при аускультации - приглушение сердечных тонов. АД 85/45 (среднее 66) мм.рт.ст. При ЭХО-КГ-исследовании выявлено функционирование артериального протока и овального окна. Получены следующие данные: КСР=9,1 (мм), КСО=1,57 (мл), КДР=14,2 (мм), КДО= 5,26 (мл); УО=3,68 (мл), ЧСС=150 ударов в минуту, МОК=0,55 (л/мин), ФУ=36(%), ФИ=70(%); скоростные характеристики магистральных сосудов: САК = 0,63 (м/с), СЛК = 0,64 (м/с), СМК(пик Е) = 0,65(м/с), СМК (пик А) =0,59 (м/с), СТК = 0,62 (м/с). Измерение геометрии сердца: ЛЖ (короткая ось x длинная ось)=1,36x2,35(см), ПЖ (короткая ось x длинная ось)=1,32x2,2(см), ЛПС (короткая ось x длинная ось)=1,07x0,92 (см), ППС (короткая ось x длинная ось)=1,13x0,9 (см). Диагностическая формула имеет вид:

$$F = 16,45 * 0,64 - 7,91 * 2,35 - 20,4 * 0,59 + 6 = -14,06$$

получили $F < 0$, что соответствует норме.

На 20-е сутки жизни из отделения ранней реабилитации новорожденных ребенок был выписан домой.

Для контроля в возрасте 1 месяца ребенку проведено повторное обследование, получено:

ЭхоКГ: щелевидное овальное окно.

ЭКГ: синусовый ритм с частотой 131-166 уд/мин, отклонение электрической оси сердца вправо.

Поставлен диагноз: норма.

В 3 месяца на ЭхоКГ: норма.

На ЭКГ: ритм синусовый с частотой 124-139 в минуту.

Прогноз подтвердился.

Пример №3.

Ребенок С., история болезни (№50237), родился от IX беременности, протекавшей на фоне острого двухстороннего гайморита, осложнившейся преждевременным излитием околоплодных вод. Роды оперативные в 33 недели. Ребенок родился в состоянии средней степени тяжести, массой 2150 г, длиной 44 см, оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. На 10-е сутки проведено ЭхоКГ исследование.

У ребёнка отмечается акроцианоз, при аускультации – тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке сердца. АД 77/40 (среднее 60) мм.рт.ст.

При ЭхоКГ-исследовании выявлено функционирование открытого овального окна 3 мм, дополнительная хорда левого желудочка. Получены следующие данные: КСР=7,8 (мм), КСО=1,03 (мл), КДР=13,0 (мм), КДО= 1,35 (мл); УО=2,84 (мл), ЧСС=145 ударов в минуту, МОК=0,4 (л/мин), ФУ=39(%), ФИ=71(%); скоростные характеристики магистральных сосудов: САК = 0,51 (м/с), СЛК = 0,8 (м/с), СМК(пик Е) = 0,57 (м/с), СМК (пик А) =0,46 (м/с), СТК = 0,6 (м/с). Измерение геометрии сердца: ЛЖ (короткая ось x длинная ось)=1,3x2,0(см), ПЖ (короткая ось x длинная ось)=1,3x2,0(см), ЛПС (короткая ось x длинная ось)=1,0x1,1 (см), ППС (короткая ось x длинная ось)=1,4x1,2 (см).

Диагностическая формула имеет вид:

$$F= 16,45*0,8-7,91*2,0-20,4*0,46+6 = -6,04,$$

получили $F < 0$, что соответствует норме.

На 20-е сутки жизни из отделения ранней реабилитации новорожденных ребенок был выписан домой.

Для контроля в возрасте 1 месяца ребенку проведено повторное обследование, получено:

ЭхоКГ: функционирование открытого овального окна 2 мм, дополнительная хорда левого желудочка.

ЭКГ: синусовый ритм с частотой 141-171 уд/мин, увеличение электрической активности миокарда левого желудочка.

Поставлен диагноз: норма.

В 3 месяца на ЭхоКГ: норма.

На ЭКГ: ритм синусовый с частотой 123-153 в минуту.

Прогноз подтвердился.

Нами был разработан алгоритм диагностики функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы в условиях перинатального центра и предложена схема наблюдения недоношенных детей с постгипоксическими нарушениями сердца на амбулаторном этапе. Выявление тех или других изменений помогает определить ведущее направление корректирующих мероприятий, предупредить формирование функциональной патологии сердца.

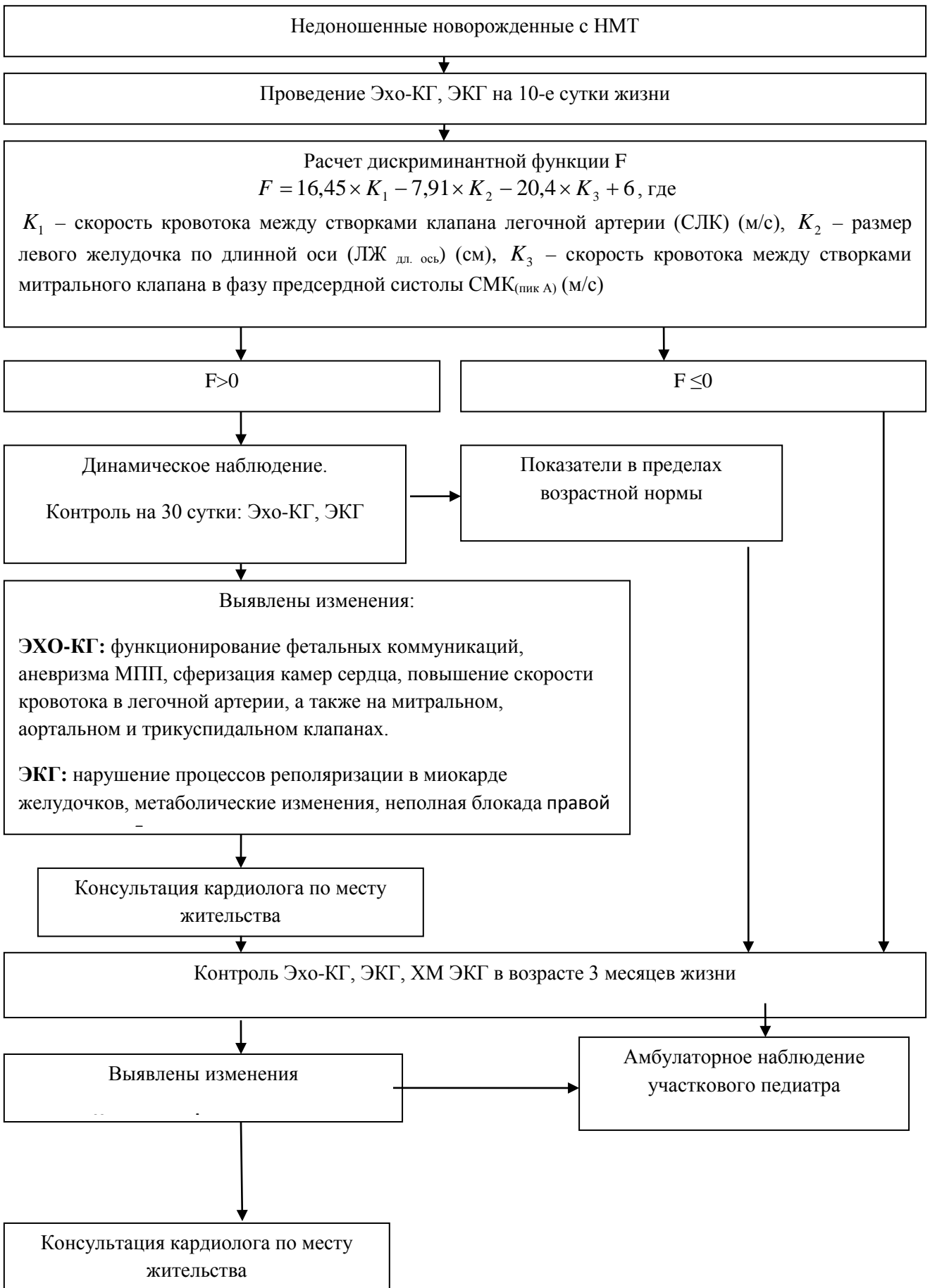


Рис.6. Алгоритм наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении и риском развития синдрома ТЛГ

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Недоношенность до настоящего времени остаются одной из ведущих причин высокой заболеваемости и смертности среди новорожденных детей. К концу XX века в экономически развитых странах в результате социально-экономического развития, успехов в медицинской науке, появления новых способов диагностики и предупреждения заболеваний у недоношенных новорожденных, а также совершенствования методов терапии и технологий выхаживания маловесных детей, удалось достичь значительного увеличения выживаемости и снижения заболеваемости в этой группе пациентов. Правильная организация пренатального и постнатального ведения недоношенных новорожденных, а также диагностика пограничных состояний позволит значительно снизить риск тяжелых осложнений и смертности среди недоношенных новорожденных.

В силу морфологической и функциональной незрелости органов и систем процессы восстановления у недоношенных младенцев идут более пролонгировано, чем у детей, родившихся в сроке доношенной беременности. Большого практического интереса заслуживает вопрос о том, в какой мере нарушения нормального процесса внутриутробного развития плода могут влиять на отдаленный риск патологии сердечно-сосудистой системы.

Существенную роль в поддержании напряженного и длительного течения процесса послеродовой адаптации кровообращения у недоношенных новорожденных играют циркулирующие фетальные коммуникации и транзиторная неонатальная легочная гипертензия. Долгое время считалось, что недоношенные дети имеют недостаточно развитый мышечный слой в артериолах для того, чтобы поддерживать высокое легочное сосудистое сопротивление после рождения, но, по современным представлениям, около 15-35% детей с синдромом транзиторной легочной гипертензии (ТЛГ) составляют недоношенные дети.

У недоношенных новорождённых вазоспазм обусловлен гипертрофией среднего слоя мышечных артерий и артериол и вызван гипоксемией. Помимо

морфологических нарушений при легочной гипертензии новорожденных изменена реактивность легочных сосудов, что связано с избытком вазоконстрикторов и недостатком вазодилататоров под влиянием внешних внутренних воздействий.

На протяжении последнего десятилетия изучается роль дисфункции эндотелия в патогенезе различных заболеваний и, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы. Поскольку выраженность данных показателей может влиять на тяжесть клинической картины и развитие сердечной недостаточности, становится понятным интерес к изучению патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования эндотелиальной дисфункции. В последнее время появляется все больше работ, касающихся роли эндотелия в развитии патологии неонатального периода [73].

Структурно-функциональные изменения сосудов у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении облегчают развитие легочной гипертензии, в результате которой могут формироваться необратимые морфологические изменения правого желудочка с развитием прогрессирующего нарушения кровообращения.

В связи с этим целесообразна оценка как структурных изменений сердечно-сосудистой системы, так и функционального состояния эндотелия сосудов у недоношенных новорожденных с риском развития легочной гипертензии для прогнозирования развития этой патологии.

Исходя из вышеизложенного, ЦЕЛЬ исследования заключалась в углубленном изучении состояния сердечно-сосудистой системы и выявлении факторов риска развития синдрома транзиторной легочной гипертензии у недоношенных детей для оптимизации тактики их ведения и улучшения исходов неонатальной адаптации.

ЗАДАЧАМИ исследования явилось определение клинических и морфо-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы у детей заявленной категории, выявление степени гипоксически-ишемического повреждения миокарда для разработки лечебно-диагностического алгоритма

оценки риска развития легочной гипертензии.

Для реализации поставленных задач проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 194 новорожденных в возрасте 10-х, 30-х суток и в 3 месяца жизни. В последствии, с помощью математического анализа методом распознавания образов нами были получено оригинальное решающее правило в виде диагностической формулы, которая на основе выбора наиболее информативных показателей из множества, позволяет с высокой степенью вероятности (86%) прогнозировать формирование риска легочной гипертензии у недоношенных детей.

Нами выявлено что, более 80% детей с риском развития легочной гипертензии имеют отягощенный антенатальный анамнез.

При анализе соматической патологии, на фоне которой протекала беременность, обращает на себя внимание высокая частота выявления у матерей детей I группы патологии органов кровообращения, включая вегетососудистую дистонию и гипертоническую болезнь 65,6%, что превышает показатели во II группе (30%) и III группе (19,5%). На втором месте среди заболеваний – анемия 59%, тогда как во II группе этот показатель составил 30%, в III – 19,5%. Эндокринная патология выявлена у 43% матерей I группы, во II группе лишь у 16,7%, в III группе у 14,6%. Достоверность различий между I и II, а также I и III группами по этим показателям $p \leq 0,01$.

Данные о характере течения настоящей беременности показали, что наиболее частыми акушерскими осложнениями хроническая фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности. Достоверно чаще у матерей, родивших детей с синдромом ТЛГ, отмечались преэклампсия различной степени тяжести и хроническая внутриутробная гипоксия плода. Достоверность различий между I и II группами, а также I и III группами $p \leq 0,05$.

Наличие отягощенного соматического и акушерско-гинекологического анамнеза повлияло на характер течения внутриутробного периода у

новорожденных, обуславливая повышение частоты внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода.

Анализ физического развития новорожденных I группы выявил, что антропометрические данные при рождении соответствовали гестационному возрасту только в 65,2% случаев (n=22), у 34,8% (n=11) новорожденных отмечен синдром задержки развития.

Все новорожденные, у которых был выявлен синдром ТЛГ, родились в состоянии асфиксии, имея достоверно более низкие оценки по шкале Апгар, чем во II и III группах, что еще раз подтверждает неблагоприятное течение ante- и интранатального периода.

В клинической картине у всех детей I группы манифестировали симптомы гипоксического повреждения ЦНС. Ведущими патологическими синдромами оказались двигательные дисфункции, синдром угнетения и вегето-сосудистых нарушений. В структуре перинатального поражения ЦНС в I группе превалировало гипоксическое поражение (100%), из них у 15,6% по данным НСГ регистрировалось ВЖК I и II степени.

Синдром дыхательных расстройств, обуславливавший тяжесть при рождении, развился у всех новорожденных I группы. Дыхательные нарушения в этом случае были вызваны нейрогенной дизрегуляцией в результате гипоксического повреждения ствола мозга, нарушением гемодинамики в легких, и как следствие, вентиляционно-перфузионных отношений у этих детей.

Те или иные клинические признаки вовлечения в процесс сердечно-сосудистой системы выявлялись у всех детей с синдромом ТЛГ. Проявлялись в виде бледности, «мраморности» и серости кожных покровов, акроцианоза. Цианоз демонстрирует высокую концентрацию гемоглобина, ненасыщенного кислородом, вследствие ухудшения вентиляционно-перфузионных отношений, право-левого шунтирования, гиповентиляции (за счет структурной незрелости легких) на уровне альвеол. У 70,7% детей I группы выявлялись изменения сердечных тонов в виде их акцентуации,

приглушенности, расщепления I тона, выявления III тона, дополнительного тона в систолу. У 18,75% детей этой группы определялся систолический шум неорганического характера.

Мониторинг артериального давления у детей I группы во все декретированные сроки выявил тенденцию к гипертонии, что связано как с изменением просвета периферических сосудов за счет гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток, так и за счет вазоспазма.

При изучении электрогенеративной функции сердца к трем месяцам жизни изменений не было обнаружено лишь у 28 % детей с синдромом ТЛГ. У остальных выявлялись нарушения сердечного ритма и проводимости в виде синусовой тахи- и брадикардии, миграции водителя ритма, синоатриальной блокады II ст., предсердной и желудочковой экстрасистолии, а также метаболические изменения в миокарде в виде синдрома ранней реполяризации желудочков, изменений характеристики зубца Т в грудных отведениях (V₄-V₆), удлинения интервала QT, депрессии или подъема сегмента ST в отведениях II, AVF, V₄-V₆. Характер изменений на ЭКГ был взаимосвязан с тяжестью гипоксического повреждения сердечно-сосудистой системы.

Одним из важнейших параметров гемодинамической адаптации новорожденных к условиям внеутробной жизни является наличие функционирующих фетальных коммуникаций, которые играют регуляторную роль, снижая гемодинамическую нагрузку на миокард правого желудочка. По результатам эхокардиографического исследования к 10-м суткам жизни фетальные коммуникации сохранялись в виде ОАП у 34,3%, открытое овальное окно у 78% младенцев I группы. К концу первого месяца жизни функционирование артериального протока выявлено у 21,8% детей, открытого овального окна у 53,13%. Более чем у 59% детей найдены диспластические изменения сердца в виде аневризмы межпредсердной перегородки, аномальных хорд левого желудочка, дисфункции клапанного аппарата в виде митральной и трикуспидальной регургитации. Причинами

этого могут являться нарушение процессов внутриутробной дифференцировки сердечной ткани и формирование дисплазии сердца у детей I группы, обусловленное осложненным течением беременности у матерей, хронической внутриутробной гипоксией плода.

При эхокардиографическом исследовании у детей I группы в течение трех месяцев жизни происходило увеличение линейного и объемного размеров левого желудочка. При корреляционном анализе установлена тесная связь конечно-систолических параметров ЛЖ с показателями сердечного выброса. Коэффициенты корреляции КСР с УО составили $r=0,58$ ($p<0,001$), ФУ $r=-0,44$ ($p<0,01$), ФВ $r=0,30$ ($p<0,004$) соответственно. Конечно-диастолические параметры ЛЖ у этих детей по сравнению с пациентами II и III групп также были достоверно выше. При проведении корреляционного анализа установлено, что конечно-диастолические параметры ЛЖ не имеют тесную связь с показателями сердечного выброса.

Отмечено повышение скорости трансмитрального, трикуспидального, аортального и пульмонального кровотока. Полученные результаты отражают процессы дизадаптации перестройки гемодинамики при переходе к внеутробным условиям жизни и заключаются в ремоделировании камер сердца, связанной с повышенной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему во внутриутробном и неонатальном периоде.

У 18% детей I группы нарушение систолической функции левого желудочка сочеталось с диастолической дисфункцией, тогда как во II группе лишь у 9%, в III группе у 2%. Изолированное нарушение диастолической функции выявлено у 74% новорожденных I группы, у 12% детей как во II, так и в III группах, заключалось в гиперкинезии стенок аорты, а также в изменении трансмитрального потока и времени изоволюмического расслабления.

При анализе данных холтеровского мониторирования ЭКГ было отмечено, что у детей с синдромом ТЛГ достоверно выше, чем во II и III группах среднее количество выявленных за сутки ЭКГ – феноменов.

Полученные данные позволяют утверждать, что их количество возрастает у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию.

Средняя ЧСС была ниже значения детей контрольной группы ($p < 0,05$). Достоверных отличий по ЧСС между детьми I и II групп не выявлено, хотя прослеживалась явная тенденция к более низким значениям показателей у новорожденных I группы.

Среди выявленных аритмий наиболее распространенным видом нарушения ритма сердца явилась суправентрикулярная экстрасистолия, которая была зафиксирована у каждого второго новорожденного в I группе, и у каждого третьего во II и III группах. Желудочковая экстрасистолия являлась сравнительно редким нарушением ритма для детей II и III групп (11%), в группе детей с синдромом ТЛГ этот показатель был выше – 25%.

Нами изучена ВСП с использованием временного (SDNN, RMSSD, pNN50) и частотного (Общая мощность (Total), LF, HF и LF\HF) метода анализа.

По результатам нашей работы выявлено, что значения показателей pNN50, изменяются неоднозначно: они статистически достоверно повышены у новорожденных с синдромом ТЛГ по сравнению со значениями детей II и III групп. Таким образом, на десятые сутки жизни у детей I группы повышены значения показателей, ответственных за парасимпатический контроль. В условиях функциональной незрелости вагуса возможным объяснением данного феномена может явиться предположение о некотором ослаблении физиологической для данного возрастного периода симпатикотонии, в силу временного возрастного дисбаланса между симпатическим и парасимпатическим отделами автономной нервной системы, как проявление вегетативного дисбаланса. Эти изменения являются транзиторными и, возможно, предрасполагают к возникновению различных нарушений ритма, которые максимально представлены в группе детей с синдромом ТЛГ.

Дисфункция эндотелия, наступающая при воздействии повреждающих агентов, в частности, гипоксии и инфекции, проявляется изменением его

эндокринной активности, что может играть ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений.

Среди многочисленных факторов эндотелиального происхождения признанным маркером эндотелиальной дисфункции является эндотелин-1.

В динамике к трем месяцам жизни у детей I группы отмечено уменьшение уровня эндотелина-1, в то время как у большинства детей II и III группы установлено увеличение концентрации данного вещества в сыворотке крови.

Изначально высокий уровень вазоконстриктора может быть связан с более выраженной активацией синтеза эндотелина-1 под действием тяжелой гипоксии и ишемии. В динамике к 3-м месяцам жизни концентрация вазоконстриктора в плазме крови у этих детей значительно снижается, что свидетельствует о запуске компенсаторных механизмов регуляции тонуса сосудов. У недоношенных детей без синдрома транзиторной легочной гипертензии, независимо от массы тела при рождении отмечается тенденция к снижению уровня эндотелина-1 к 30-м суткам жизни и незначительное повышение этого показателя к 3-м месяцам, что связано с адаптацией гладкомышечных клеток к воздействию вазоконстрикторов и вазодилататоров.

На основании представленных данных нами был разработан алгоритм диагностики функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы в условиях перинатального центра и предложена схема наблюдения недоношенных детей с постгипоксическими нарушениями сердца на амбулаторном этапе. Выявление тех или других изменений помогает определить ведущее направление корригирующих мероприятий, предупредить формирование функциональной патологии сердца.

ВЫВОДЫ

1. Основой механизмов формирования синдрома ТЛГ у недоношенных новорожденных является сочетание факторов.
Со стороны матери: анемия (АР 33,4%), патология органов кровообращения (АР 38,3%), эндокринная патология (АР 33%), преэклампсия (АР 21,1%), хроническая гипоксия плода (АР 30,9%);
Со стороны ребенка: перинатальная асфиксия (АР 33,2%), Перинатальное поражение ЦНС (ишемия головного мозга II-III степени АР 32%, ВЖК II степени АР 36,7%), проведение ИВЛ (АР 33,2%).
2. У детей с синдромом ТЛГ наблюдается ремоделирование сердца за счет сферизации камер, увеличение размеров правых отделов, дилатация ствола легочной артерии, девиация межпредсердной перегородки, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. У 74% детей имеется нарушение диастолической функции, у 18% сочетанное нарушение систолической и диастолической функций.
3. Нарушение систолической и диастолической функции сердца у детей с синдромом ТЛГ сопровождается изменением уровня эндотелина -1, на протяжении 3 месяцев жизни.
4. Предложенный алгоритм диагностики позволяет прогнозировать развитие синдрома ТЛГ у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении с вероятностью 86% и профилактировать раннее формирование органической патологии сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки риска развития синдрома ТЛГ у недоношенных новорожденных в возрасте 10 суток жизни рекомендуется ЭХО-КГ исследование с определением скорости кровотока между створками клапана легочной артерии (СЛК) (м/с), размера левого желудочка по длинной оси (ЛЖ дл. ось) (см), скорости кровотока между створками митрального клапана в фазу предсердной систолы СМК(пик А) (м/с)
2. С целью оптимизации тактики ведения детей с синдромом ТЛГ предлагается алгоритм наблюдения в первые 3 месяца жизни, включающий: клиническое, ЭХО-КГ, ЭКГ обследование, ХМ, а также привлечение детского кардиолога.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапитов, Л.И. Диагностика легочной гипертензии у детей / Л.И. Агапитов, Ю.М. Белозеров // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. № 4. – С. 24-31.
2. Агапитов, Л.И. Ингибиторы АПФ в комплексном лечении легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией / Л.И.Агапитов, Ю.М.Белозеров, Ю.Л.Мизерницкий // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 2. – С. 90 - 94.
3. Агапитов, Л.И. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе легочной гипертензии у детей /Л.И.Агапитов, Ю.М.Белозеров, Ю.Л.Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – Т. 52, № 5. – С. 37- 44.
4. Агеев, Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ф.Т.Агеев, А.Г.Овчинников, В.Ю.Мареев // Consilium medicum. – 2001. – № 2. – С. 61–65.
5. Агейкин, В.А. Недоношенные дети / В.А. Агейкин // Медицинский научный и учебно - методический журнал. – 2003. – № 16. – С. 3-15.
6. Ажкамалов, С.И. Цереброкардиальный синдром у детей раннего возраста (дифференциальная диагностика) / С.И.Ажкамалов, В.В.Белопасов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 5. – С. 26 - 29.
7. Анисимова, М.В. Прогнозирование возникновения нарушений сердечного ритма у детей по медико-биологическим и социально-гигиеническим факторам риска / М.В.Анисимова, Е.Л.Кондрыкинский // Вестник аритмологии. – 2005. – № 25. – С. 103.
8. Белозеров, Ю.М. Детская кардиология / Ю.М. Белозеров. – М.: МЕД пресс-информ, 2004. – 600 с.

9. Белозеров, Ю. М. Нормативы эхометрических показателей сердца у детей : пособие для врачей / Ю.М.Белозеров, Ф.Гнусаев. – М. :Медицина, 2006. – 26 с.
10. Белоконь, Н.А. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей: в 2 т. / Н.А.Белоконь, М.Б.Кубергер. – М.: Медицина, 1987. – Т. 1. – 448с.
11. Беляева, Л.М. Основы кардиологии детского возраста: справочник / Л.М.Беляева, Д.Ш.Голдовская, Л.Я.Давыдовская. – Минск: Навука и тэхніка, 1991. – 267 с.
12. Бокерия, Е.Л. Нарушение ритма сердца у детей раннего возраста (факторы риска, клинический спектр, диагностика): автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09 / Е.Л. Бокерия. – М., 2000. – 24с.
13. Бокерия, Е.Л. Нарушения ритма сердца у новорожденных детей при гипоксически-ишемической энцефалопатии / Е.Л. Бокерия // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 1. – С. 19-21.
14. Букейр, А.З. Электрокардиография в диагностике синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с перинатальной патологией ЦНС / А.З.Букейр, Л.К.Баженова, Е.И.Капранова и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – 2. – С. 19-21.
15. Ватутин, Н.Т. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология / Н.Т. Ватутин, Н.В.Калинкина, А.Л.Демидова // Укр. кардіол. журн. — 2006. — 1. — С. 101-106.
16. Вельтищев, Ю.Е. Прогресс генетики и его значение для педиатрии / Ю.Е.Вельтищев // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2001. – 5. – С. 6-13.
17. Володин, Н.Н. Неонатология: национальное руководство / Н.Н. Володин. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 848 с.
18. Волосовец, А.П. Вторичные эндокринные кардиомиопатии в детском возрасте / А.П.Волосовец, С.П.Кривопустов, И.М.Криворук, Черний Е.Ф. // Новости медицины и фармации. – 2006. – № 14 (196). – С. 17–18.

19. Воробьев, А.С. Патогенез отдельных видов тахикардий в детском возрасте / А.С.Воробьев, Т.Д. Бутаев // Педиатрия. – 1990. – № 8. – С. 22-25.
20. Гнусаев, С.Ф. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / С.Ф.Гнусаев, А.Н.Шиббаев, О.Б.Федерякина // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 9-14.
21. Гомазков, О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50-58.
22. Денисов, Е.Н. Состояние регуляции эндотелий –зависимых компонентов тонуса сосудов в норме и при некоторых формах сердечно-сосудистой патологии: автореф. дис. ...д-ра мед.наук : 14.00.06 / Е.Н.Денисов. – Оренбург, 2008. – 63 с.
23. Домарева, Т.А. Нарушения сердечного ритма у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы / Т.А.Домарева, Г.В.Яцык // Вопросы современной педиатрии. - 2003.- №1.- С. 29 - 33.
24. Домницкая, Т.М. Холтеровское мониторирование ЭКГ в клинической кардиологии / Т.М.Домницкая, О.А.Грачева, М.Г.Ерохина // Функциональная диагностика. – 2006. – № 2. – С. 41-49.
25. Дядык, А.И. Современные представления о патофизиологии сердечной недостаточности. Часть 1. Интракардиальные нарушения / А.И. Дядык, А.Э. Багрий // Укр. терапевт. журн. – 2001. – № 1. – С. 69-74.
26. Евсюкова, И.И. Патогенез перинатальной патологии у новорожденных детей, развивавшихся в условиях хронической гипоксии при плацентарной недостаточности / И.И.Евсюкова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – № 2. – С. 26-29.
27. Затейщикова, А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А.Затейщикова, Д. А.Затейщиков // Кардиология. – 1998. - № 9. – С. 68-80.

28. Затикян, Е.П. Кардиология плода и новорожденного / Е.П. Затикян. – М.: Инфо-Медиа, 1996. – 184с.

29. Зузенкова, Л.В. Функциональное состояние эндотелия у новорожденных в критическом состоянии с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы, их немедикаментозная коррекция: автореф. дис. ...канд.мед. наук : 14.00.09 / Л.В.Зузенкова. – Иваново, 2008. – 18с.

30. Карпов, Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы / Ю.А.Карпов // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 1. – С. 22.

31. Каткова Л.И. Влияние сердечно-сосудистой патологии беременных на состояния здоровья детей раннего возраста / Л.И.Каткова, С.В. Гурвич, С.А.Пыркова и др.//Профилактика и прогнозирование развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей с отягощенным семейным анамнезом : сб. науч. работ межрегиональной науч.-практич. конф. – Самара, 2007. – С. 57- 62.

32. Кельмансон, И.А. Отсроченный риск кардиоваскулярной патологии, ассоциированной с малой массой тела при рождении / И.А. Кельмансон // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. - № 2. – С.12-18.

33. Кожарская, Л.Г. Сердечно-сосудистая система у новорожденных: учебно-методическое пособие / Л.Г.Кожарская, Г.Л.Качан. – Минск.: БелМАПО, 2006. – 49 с.

34. Кокоулин, Г.С. Возрастные особенности электрокардиограммы у детей: пособие для врачей-педиатров / Г.С.Кокоулин. – Екатеринбург, 2005. – 32с.

35. Коровина Н.А. Профилактика развития нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы при острой бронхиальной обструкции инфекционного генеза у детей раннего возраста / Н.А.Коровина, Е.М.Овсянникова, Н.С.Глухарева и др.// Лечащий врач.- 2010.- № 8.- С.62-64.

36. Кост, Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Е.А. Кост – М.: Медицина, 1975. – 354 с.
37. Котлукова, Н.П. Поражения миокарда у детей первого года жизни / Н.П.Котлукова // Медицинская газета. — 2002.- 11 октября.- С.3.
38. Котлукова, Н.П. Современные представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста / Н.П. Котлукова, Л.В.Симонова, Л.И.Жданова и др.// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. - № 3. – С. 28-33.
39. Кравцова, Л.А. Группа риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний среди детей первого года жизни : методические рекомендации / Л.А. Кравцова, Н.П.Котлукова, М.А.Школьников.- М., 2001. – 14с.
40. Лебедев, П.А. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / П.А.Лебедев, Л.И. Калакутский, С.П.Власова.–Самара: Самарский государственный аэрокосмический университет, 2004. – 18с.
41. Леонтьева, А.В. Возможности использования метода суточного мониторирования артериального давления в детском возрасте / А.В.Леонтьева, Л.И.Агапитов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. - № 2. – С. 32-38.
42. Лунегова, Е.В. Открытое овальное отверстие / Е.В.Лунегова // Актуальные вопросы кардиоревматологической помощи детям Свердловской области: материалы науч.-практич. конф. – Екатеринбург, 2006. – С. 31-35.
43. Лупинская, З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока / З.А.Лупинская // Вестник КРСУ. – 2003. –№ 4.- С. 3-12.
44. Макаров, Л.М. Нормативные параметры ЭКГ у детей / Л.М. Макаров, И.И.Киселева, В.В.Долгих и др.// Педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 4–10.
45. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М.Макаров. – М.: Медпрактика, 2000. – 216с.

46. Мартынюк, Т.В. Современные подходы к медикаментозному лечению легочной гипертензии /Т.В.Мартынюк, И.Д.Коносова, И.Е.Чазова // *Consilium medicum*. – 2003. – № 5. – С. 293-300.

47. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем.- 10 – е изд.-Женева, 1995. – Т.1 – С.99–134.

48. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В.Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 321с.

49. Можаяев, А.В. Эндотелиальная дисфункция, отклонение реологических свойств крови, уровень бактериальных метаболитов и их значение для диагностики органной дисфункции при различных острых заболеваниях респираторной системы у детей: автореф. дис. ...канд.мед. наук / А.В.Можаяев. – Иваново, 2007. –22с.

50. Можаяев, А.В. Современные представления о роли гемореологических отклонений и функционального состояния эндотелия в патогенезе острых воспалительных заболеваний легких и бронхов у детей / А. В.Можаяев. Р.Р.Шиляев, М.Р.Гринева и др. // *Вопросы современной педиатрии*. – 2007. – № 6. – С. 58- 62.

51. Мутафьян, О.А. Кардиомиопатии у детей и подростков / О.А.Мутафьян. – СПб.: Диалект, 2004. – 272с.

52. Мутафьян, О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков / О.А.Мутафьян. – СПб.: СПбМАПО, 2005. – 480 с.

53. Нароган, М.В. Постгипоксическая дисфункция сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / М.В.Нароган, Л.К.Баженова, Е.И.Капранова и др. // *Вопросы современной педиатрии*. – 2007. – № 3. – С. 42 – 45.

54. Орлов, Л.Л. Сократительная функция и ишемия миокарда / Л.Л. Орлов, А.М.Шилов, Г.Е.Ройтберг. – М.: Наука, 1987. – 264 с.

55. Осколкова, М.К. Электрокардиография у детей / М.К.Осколкова, О.О.Куприянова. – М.: Медицина, 1986. – 288 с.

56. Патарая, С.А. Биохимия и физиология семейства эндотелинов / С.А.Патарая, Д.В.Преображенский, Б.А.Сидоренко // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 78-85.
57. Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н.Н.Петрищев. – СПб.: СПбГМУ, 2003. – 184 с.
58. Прахов, А.В. Неонатальная кардиология / А.В.Прахов. – Нижний Новгород: НижГМА, 2008. – 388с.
59. Прахов, А.В. Внутрисердечное кровообращение у недоношенных новорожденных детей с тяжелым перинатальным поражением ЦНС и СДР / А.В.Прахов, Л.Е.Егорская // Педиатрия. – 2008. – №1. – С. 28-31.
60. Прахов, А.В. Доплерэхокардиография в изучении неонатальной легочной гипертензии и ишемии миокарда правого желудочка у новорожденных детей /А.В.Прахов, А.В.Сенюткин, И.В.Ярыгин // Ультразвуковая диагностика. – 1997. – № 4. – С. 30.
61. Пулин, А.М. Роль персистирующей легочной гипертензии в развитии бронхолегочной дисплазии: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09/ А.М. Пулин. – СПб., 1997. – 14с.
62. Руководство по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии: рекомендации европейского кардиологического общества // Пульмонология. – 2006. – № 6. – С. 12 – 45.
63. Сафанеева, Т.А. Суточный ритм артериального давления у новорожденных в раннем неонатальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Сафанеева. – Волгоград, 2007. – 18 с.
64. Симонова, Л.В. Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста / Л.В.Симонова // Педиатрия. – 2001. – № 3. – С. 17-21.
65. Симонова, Л.В. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / Л.В.Симонова, Н.П.Котлукова,

Н.В.Гайдукова и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 2. – С.8-12.

66. Стрижаков, А.Н. Выбор оптимального метода родоразрешения в снижении перинатальных потерь /А.Н.Стрижаков //Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 12–17.

67. Сухарева, Г.Э. Наследственные болезни сердца у детей / Г.Э. Сухарева, Н.А. Афанасьева // Таврический медико-биологический вестник. – 2001. - №3. – С.61-69.

68. Титов, В.Н. Эндогенное воспаление и биохимические аспекты патогенеза артериальной гипертензии / В.Н.Титов, Е.В.Ощепкова, В.А. Дмитриев // Биохимия. – 2005. – № 2. – С. 3-9.

69. Тихоненко, В.М. Холтеровское мониторирование: методические аспекты / В.М.Тихоненко. – СПб.: Инкарт, 2006. – 47с.

70. Тиц, Н.У. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Н. У.Тиц. – М.: Лабинфарм, 1997. – 475 с.

71. Фолков, Б. Кровообращение / Б.Фолков, Э.Нил. – М.: Медицина, 1976. – 463с.

72. Фомичев, М.В. Персистирующая легочная гипертензия / М.В. Фомичев // Журнал интенсивная терапия. – 2006. – №2.

73. Харламова, Н.В. Особенности функционального состояния эндотелия сосудов у новорожденных с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы / Н.В.Харламова, Т.В.Чаша, Г.Н.Кузьменко и др.// Детские болезни сердца и сосудов. – 2009. – № 3. – С.64- 69.

74. Хоффман, Дж. Детская кардиология: пер. с англ. / Дж. Хоффман. – М.: Практика, 2006. – 543с.

75. Цывьян, П.Б. Диагностика сердечной деятельности плода / П.Б. Цывьян. – Екатеринбург, 2000. – 66 с.

76. Цывьян, П.Б. Методы оценки насосной функции сердца плода в норме и при патологическом течении беременности / П.Б.Цывьян, О.Г. Артемьева //Актуальные проблемы репродукции семьи: сб. метод.

рекомендаций, пособий для врачей и научных работников. – Екатеринбург, 2006. – С. 23-38.

77. Чернуха, Е.А. Ведение родов высокого риска/ Е.А.Чернуха // Рос. мед. журн. – 2001. – № 1. – С. 26-31.

78. Шабалов, Н.П. Асфиксия новорожденных / Н.П.Шабалов, В.А. Любименко, А.Б.Пальчик.- 3-е изд., перераб. и доп.– М.: МЕД пресс-информ, 2003. – 368 с.

79. Шарыкин, А.С. Врожденные пороки сердца: руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов / А.С. Шарыкин. – М.: Теремок, 2005. – 384 с.

80. Шейбак, Л.Н. Влияние фактора гипоксии на сердце новорожденного / Л.Н.Шейбак // Медицинские новости. – 2008. – № 2. – С. 18-22.

81. Шиленок, И.Г. Эхокардиографическое изучение адаптации сердца новорожденного ребенка / И.Г.Шиленок, В.И.Бордей, А.В.Прахов // Вопросы охраны материнства и детства. – 1982. – №10. – С. 13-15.

82. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н.Шиллер, М.А. Осипов. – М.: Мир, 1993. – 347с.

83. Шишмакова, М. Ю. Кардиоваскулярные нарушения у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС и оптимизация их лечения: автореф. дис. ...канд. мед.наук : 14.00.09 / М.Ю.Шишмакова. – Екатеринбург, 2008. – 26 с.

84. Школьникова, М.А. Критерии адаптации и дезадаптации у недоношенных детей на первом году жизни: методические рекомендации / М.А.Школьникова . – М., 2002. – 9с.

85. Школьникова, М.А. Основные тенденции заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний детей и подростков в Российской Федерации / М.А.Школьникова, И.В.Абдулатипова, С.Ю.Никитина и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 4. – С.4-14.

86. Шубик, Ю.В. Суточное мониторирование ЭКГ при нарушениях ритма и проводимости сердца / Ю.В.Шубик. -СПб.: Инкарт, 2001 - 216 с.
87. Яцык, Г.В. Выхаживание глубоко недоношенных детей / Г.В Яцык // Медицинская газета. – 2005. – № 66. – С.5-6.
88. Adams, J.M. The science and practice of pediatric cardiology / A. Garson, J.T.Bricker, D.G.McNamara // Neonatology. — Philadelphia – London, 2000. – Vol.3. – P. 2477 —2489.
89. Alameh, J. Alveolar capillary dysplasia: a cause of persistent pulmonary hypertension of the newborn / J.Alameh, A.Bachiri, L.Devisme et al.// Eur. J. Pediatr. – 2002. – № 161. – P. 262.
90. Andriessen, P. Cardiovascular fluctuations and transfer function analysis in stable preterm infants / P.Andriessen, A.M.P.Koolen, R.C.M.Berendsen et al. // Pediatr. Res.- 2003. - Vol.53, № 1.- P.89.
91. Bacakoglu, F. Plasma and bronchoalveolar lavage fluid levels of endothelin 1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension / F.Bacakoglu, A.Atasever, H.Ozhan // Respiration. – 2003. – Vol.70. – P. 594–599.
92. Barst, R.J. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension / R.J.Barst, M.McGoon, A.Torbicki et al. // J.Am.Coll.Cardiol. – 2004.- Vol.43, № 12.- P. 40 - 47.
93. Chambers, C.D. Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn / C.D.Chambers // New. Engl. J. Med. – 2006. – Vol.354, № 6. – P.579-587.
94. Davignon, A. ECG standards for infants and children / A.Davignon, P. Rautaharju, E Boisselle // Pediat.Cardiol. – 1980. – №1. – P.123-131.
95. Drew, B.J. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings / B.J.Drew, R.M.Califf, M.Funk et al. // Circulation. - 2004. – Vol.110. – P. 2721-2746.

96. Ekta, K. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era / K.Ekta et al. // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 120, №6. – P. 1260-1269.

97. Fox, W. Pulmonary hypertension in the perinatal aspiration syndromes / W.Fox, M.Gewitz, R.Dinwiddie et al. // *Pediatrics*. – 1977. – Vol. 59. – P.205.

98. Galie, N. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonaru arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology / N.Galie, A.Torbicki, R.Barst et al. // *Eur. Heart. J.* - 2004. – № 25. – P. 2243-2278.

99. Gien, J. Chronic intrauterine pulmonary hypertension increases endothelial cell Rho kinase activity and impairs angiogenesis in vitro / J.Gien , G.J.Seedorf, V.Balasubramaniam et al. // *Physiol. Lung. Cell Mol .Physiol.* – 2008.- Vol.295, № 4.- P.680 - 687.

100. Greenough, A. Pulmonary hypertension in the newborn / A. Greenough, B.Khetriwal // *Pediatr. Respir. Rev.* – 2005.- Vol.6,№ 2. – P.123 -127.

101. Haynes, W.G. Venoconstriction to endothelin-1 in humans: role of calcium and potassium channels / W.G.Haynes., D.J.Webb // *Amer. J. Physiology.* – 2003. – Vol. 265. – P. 1676-1681

102. Hernández-Díaz, S. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn / S.Hernández-Díaz ,L.J.Van Marter, M.M.Werler et al. // *Pediatrics*.- 2007.- Vol.120, № 2.- P.272-282.

103. Hintz, S. Secondary infection presenting as recurrent pulmonary hypertension / S.Hintz, W.Benitz, L.Halamek et al. // *J. Perinatol.* – 2000.- Vol.20.- P.262- 267.

104. Hoffmeister, H.M. Intraction of endothelin-1 with vasodilators: peripheral vascular effects and myocardial function / H.M.Hoffmeister, M.E.Beyer, L.Seipel et al. // *Eur. Heart. J.* – 1997.- Vol. 18.- P. 177- 186.

105. Horio, T. Heart failure and circulatory peptides / T.Horio // *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* – 2005. – Vol. 94. – P. 201-207.

106. Hu, Z. Pulsed Doppler technique in evaluation of pulmonary hypertension / Z.Hu, Y.Zhand // Clin. Med. J. – 1990.- Vol.103, № 1.- P.19—24.
107. Keck, E.W. Pädiatrische Kardiologie / E.W.Keck, P.Brode, H.A. Bruns. – Leipzig: Barth, 1977. – 298 s.
108. Kitabatake, A. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique / A.Kitabatake, M.Inoue, M.Asao et al. // Circulation. – 1983. - Vol. 68. - P. 302 - 303.
109. Konduri, G. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn / G.Konduri // Clin Perinatol. – 2004.- Vol.31, №1.- P.123 – 129.
110. Luft, F.C. Molecular genetics of human hypertension / F.C.Luft // J. Hypertens.- 1998.- Vol. 16.- P.1871–1878.
111. Mancia, G. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study / G.Mancia, G. Parati, G.Bilo et al. // J. Hypertens. –2007.- Vol. 25.- P.1087–1094.
112. Martin, U.N. A Standard Protocol for Blood Pressure Measurement in the Newborn / U.N.Martin. B.Nwankwo, M.John // Pediatrics. – 1997.- Vol. 99, №6.- P.654-666.
113. Masuyama, T. Continuous-wave Doppler echocardiographic of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure / T.Masuyama, K. Kodama, A. Kitabatake et al. //Circulation/ - 1986.-Vol.74.-P.484-492.
114. Melander, O. Genetic factors in hypertension—what is known and what does it mean? / O.Melander // Blood Press. – 2001.- Vol.10.-P.254–270.
115. Muraskas, J. Neonatal-perinatal risk factors for the development of persistent pulmonary hypertension of the newborn in preterm newborns / J. Muraskas, L.Juretschke, M.Weiss et al. // Am. J. Perinatol. – 2001.- Vol.18.- P.87.
116. Naeye, R.L. Disorders of the placenta, fetus, and neonate; diagnosis and clinical significance / R.L.Naeye. – Toronto: Mosby, 1992.- 234p.

117. Negrusz-Kawechka, M. The role of endothelins in human cardiovascular disease / M.Negrusz-Kawechka // Pol. Mercuriusz. Lek. – 2001. – Vol. 11. – P. 444-446.

118. Olsen, M.H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study / M.H.Olsen, K.Wachtell, C.Tuxen et al. // J. Hypertens. – 2004.- Vol. 22.- P.1597– 1604.

119. Panzhinskiy, E. Hypoxia induces unique proliferative response in adventitial fibroblasts by activating PDGF β receptor-JNK1 signalling / E. Panzhinskiy, WM. Zawada, KR Stenmark et al. // Cardiovasc. Res. – 2012.-Vol.95, №3.-P.356-365.

120. Quinones, M.A. Recommendations for Quantification of Doppler Echocardiography: A Report From the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography / M.A.Quinones, C.M. Otto, M.Stoddard M. et al.// J. Am. Soc .Echocardiogr.- 2002.- Vol.15.- P.167-184.

121. Ridker, P.M. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women / P.M.Ridker, J.E.Buring, N.R.Cook et al. // Circulation. – 2003.- Vol.107.- P.391–397.

122. Rijnbeek, P.R. New normal limits for the pediatric electrocardiogram / P.R.Rijnbeek, M.Witsenburg, E.Schrama et al. // Eur. Heart. J. – 2001.- Vol.22.- P.702-711.

123. Rizzo, G. Doppler echocardiographic assessment of fetal cardiac function / G.Rizzo, D.Arduini, C.Romanini // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 1992.- Vol.2.- P.434-445.

124. Rudolph, A.M. The fetal circulation and its response to stress / A.M.Rudolph // J. Dev. Physiol. – 1984.- Vol. 6.-P. 11-19.

125. Sanchez Luna, M. Therapeutic strategies in pulmonary hypertension of the newborn: where are we now? / M. Sanchez Luna, M.L. Franco, B. Bernardo // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – Vol.19, № 27. – P.4640-4653.

126. Sartori, C. Fetal programming of cardiovascular disease; new causes and underlying mechanisms / C. Sartori, E. Rexhaj, SF. Rimoldi et al. // *Rev. Med. Suisse.* – 2012. – Vol.8, № 353. – P.1716-1724.

127. Sattar, N. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West Of Scotland Coronary Prevention Study / N. Sattar, A. Gaw, O. Scherbakova et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol.108. – P.414–419.

128. Schranz, D. Pulmonale Hypertension im Kindes- und Jugendalter / D. Schranz // *Monatsschr Kinder-heilkd.* – 2003. – Vol.151. – P. 424-441.

129. Schwartz, P. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram / P. Schwartz, A. Garson, T. Paul et al. // *Europ. Heart. J.* – 2002. – Vol.23. – P.1329-1344.

130. Steinhorn, R. Pulmonary Hypertension, Persistent-Newborn / R. Steinhorn // *Ebr. J. Medicine.* – 2007. – Vol.12. – P.348-356.

131. Stenmark, K.R. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms / KR. Stenmark, KA. Fagan, MG. Frid // *Circ. Res.* – 2006. – Vol.99, №7. – P.675-691.

132. Surmeli-Onay, O. Surfactant therapy in late preterm infants: respiratory distress syndrome and beyond / O. Surmeli-Onay, A. Korkmaz, S. Yigit et al. // *Turk. J. Pediatr.* – 2012. – Vol.54, №3. – P. 239-246.

133. Undar, L. Circadian variation in circulating platelet aggregates / L. Undar, C. Turkay, L. Korkmaz // *Ann. Med.* – 1989. – Vol.21. – P.429–433.

134. Who child growth standards : methods and development. – Geneva, 2006. – 336p.

135. Zolk, O. The role of the cardiac endothelin system in heart failure / O. Zolk, M. Bohm // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15. – P. 758-760.