

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

На правах рукописи
УДК 616-053.31+616.12 – 007.2

**Костоусова
Екатерина Валерьевна**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА И
ПОКАЗАТЕЛИ АДАПТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У
НОВОРЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ
СЕРДЦА**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор В.В.Ковалёв

Екатеринбург, 2013

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО У ЖЕНЩИН С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА.....	9
1.1. Развитие сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного в физиологических условиях.....	10
1.2. Особенности антенатального развития и течения раннего неонатального периода у детей, родившихся от матерей с ВПС.....	18
1.3. Роль дисфункции эндотелия в формировании патологии сердечно-сосудистой системы у новорожденных.....	28
1.4. Современные методы диагностики ишемии миокарда у детей.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1. Ретроспективный анализ течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с врожденными пороками сердца.....	46
3.2. Клиническая характеристика течения беременности и родов у матерей обследованных детей по данным проспективного исследования..	63
3.3. Клинико-функциональные особенности новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца.....	72
3.4. Оценка функционального состояния эндотелия.....	94
3.5. Математическое моделирование прогноза постгипоксической кардиопатии у новорожденных от матерей с ВПС в раннем неонатальном периоде.....	99
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	108
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

Перечень условных обозначений, единицы измерения

АД – артериальное давление, мм рт. ст.

ВПС – врожденные пороки сердца

ВСД – вегето-сосудистая дистония

ВСР – вариабельность сердечного ритма

КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка, мл

КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, см

КСО – конечно-систолический объем левого желудочка, мл

КСР – конечно- систолический размер левого желудочка, см

МАРС – малые аномалии развития сердца

МОК – минутный объем кровотока, л/мин

МКБ – международная классификация болезней

НРС – нарушения ритма сердца

НЦД – нейро-циркуляторная дистония

ОАП – открытый артериальный проток

ОЦК – объем циркулирующей крови, мл

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

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

ТПИМ – транзиторная постгипоксическая ишемия миокарда

УЗИ – ультразвуковое исследование

УО – ударный объем, мл

ФИ – фракция изгнания, %

ФК – функциональный класс

ФУ – фракция укорочения, %

ХМ – холтеровское мониторирование

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений, ударов/минуту

ЭКГ – электрокардиографическое исследование

ЭОС – электрическая ось сердца

ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование

ЭТ-1 – эндотелин-1, фмоль/л

NO – оксид азота, мкмоль/л

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

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, сохраняются длительно, регистрируясь в различные возрастные периоды и являясь истоком многих, нередко фатальных заболеваний детей и взрослых [63,107,149,158].

Изучение патогенетических аспектов нарушений формирования функций сердечно-сосудистой и других жизненно важных функциональных систем организма ребенка при неблагоприятных условиях его внутриутробного развития всегда являлось приоритетным направлением научных исследований [43,64,93,107]. В последнее время эта проблема приобретает особую актуальность в связи с увеличением числа беременных, имеющих кардиальную патологию, что определяет не только высокую перинатальную заболеваемость и смертность, но и значительные отклонения соматического развития детей в последующие годы жизни [21,56,91,124,133]. Течение беременности на фоне имеющегося ВПС и артериальной гипоксемии нередко осложняется формированием фетоплацентарной недостаточности, приводящей к развитию хронической внутриутробной гипоксии, невынашиванию беременности, задержке внутриутробного развития, асфиксии при рождении [14,54,86,94,126,173,201].

В раннем возрасте, в связи со сложностью диагностического и дифференциально-диагностического поиска, патология сердечно-сосудистой системы зачастую распознается несвоевременно, и это ведет к более глубоким расстройствам ее функции в последующем. До настоящего времени механизмы формирования постгипоксических кардиальных нарушений остаются малоизученной темой и являются актуальной проблемой кардиологии детского возраста.

В последнее время все большее количество исследователей придают

особое значение в развитии и течении многих сердечно-сосудистых нарушений эндотелиальной дисфункции [18]. При возникновении дисфункции эндотелий приобретает атерогенные свойства, склонность к сосудосуживающим реакциям и тромбофилии, увеличению уровня экспрессии молекул адгезии, повышению воспалительной и оксидативной активности сыворотки крови. В связи с этим является целесообразным использование вазорегуляторов в качестве предикторов постгипоксических изменений сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, изучение механизмов возникновения постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с ВПС, определение новых факторов риска их развития, начиная с антенатального этапа, позволит разработать прогностические критерии данной патологии и обосновать новые методы их профилактики. Все вышеизложенное послужило основанием для решения поставленных перед нами задач.

Цель работы

Разработка алгоритма ведения и раннего прогнозирования развития синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных, родившихся от женщин с врожденными пороками сердца, на основе изучения состояния сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде.

Задачи исследования

1. Провести клинико-anamнестический анализ особенностей течения ante-, intra- и неонатального периодов у детей от матерей с врожденными пороками сердца.
2. Изучить особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с ВПС, в зависимости от наличия у них оперативной коррекции порока.
3. Оценить состояние эндотелия и роль эндотелиальной дисфункции в формировании сердечно-сосудистых нарушений у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца.
4. Определить информативные признаки, позволяющие прогнозировать развитие синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы

с первых суток жизни у новорожденных от матерей с ВПС, и разработать алгоритм их ведения в раннем неонатальном периоде.

Научная новизна

В результате комплексного исследования определено, что более чем у 2/3 новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца наблюдаются отклонения в течение раннего неонатального периода. Кардиоваскулярные расстройства при этом отмечены более чем у 90% детей данной категории. Получено, что факторами риска раннего проявления кардиоваскулярных нарушений у детей являются сердечно-сосудистая патология матери, которая осложняет течение гестационного периода и родов, способствуя развитию хронической внутриутробной гипоксии, нарушениям мозговой и центральной гемодинамики.

Впервые определена частота формирования дисплазии сердца у новорожденных от матерей с ВПС, которая составляет 48%.

По данным Холтер-мониторирования ЭКГ выявлена задержка созревания ритмической активности сердечно-сосудистой системы, наличие вагосимпатического дисбаланса в виде сниженных симпатических и повышенных парасимпатических модуляций у новорожденных от матерей с ВПС.

Впервые определена роль дисфункции эндотелия в формировании кардиоваскулярных нарушений у новорожденных от матерей с ВПС. Наиболее значимые нарушения в ферментативной активности эндотелия выявлены у новорожденных от матерей с оперированными пороками сердца, проявляющиеся повышением уровня вазоконстрикторов и снижением уровня вазодилататоров.

Впервые выявлены прогностически значимые маркеры кардиопатии у новорожденных от матерей с ВПС. Этими маркерами являются показатели первых суток жизни, такие как скорость между створками аортального клапана, систолическое артериальное давление, скорость потока между створками клапана легочной артерии, уровень эндогенного нитрита в пуповинной крови.

На основе этого, методом дискриминантного анализа разработано правило прогноза постгипоксической кардиопатии у новорожденных от матерей с ВПС в неонатальном периоде.

Научно обоснована необходимость комплексного клинико-лабораторного обследования новорожденных данной категории с целью профилактики формирования заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Практическая значимость

Новорожденные дети от матерей с ВПС, относятся к группе повышенного риска по развитию синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы и нуждаются в диспансерном наблюдении участкового педиатра, консультации детского кардиолога с обязательными ЭКГ, ЭхоКГ и Холтер-мониторированием ЭКГ.

На основе выявленных информативных критериев предложен алгоритм, позволяющий неонатологу и педиатру прогнозировать развитие синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца в раннем неонатальном периоде.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Неонатальная адаптация новорожденных от матерей с ВПС зависит от характера врожденного порока сердца у матери, наличия осложнений беременности и родов.

2. У новорожденных с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы имеет место эндотелиальная дисфункция, о чем свидетельствует изменение уровня вазорегуляторов (эндотелина-1, оксида азота).

3. Методы математического моделирования с использованием информативных признаков: уровень эндогенного нитрита в пуповинной крови, скорость кровотока между створками аортального клапана и клапана легочной артерии, систолическое артериальное давление, позволяют прогнозировать развитие синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с ВПС с эффективностью 87% с первых суток

жизни. Чувствительность метода – 94 %, специфичность – 79 %.

Внедрение результатов работы

Предложенный алгоритм и диагностические критерии формирования синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с ВПС внедрен в работу отделения физиологии и патологии новорожденных ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития РФ (г. Екатеринбург). Материалы исследования включены в программу обучения врачей - неонатологов на базе ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития РФ (г. Екатеринбург).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук ВАК РФ.

Апробация работы.

Основные положения работы доложены и обсуждены на I конгрессе акушеров–гинекологов Урала с международным участием «Высокотехнологичные виды медицинской помощи на службе охраны здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург, 2009). По материалам работы оформлено 3 постерных доклада. Получен патент на изобретение №2462716 от 12.07.2011г. «Способ прогноза постгипоксической кардиопатии у новорожденных детей от матерей с врожденными пороками сердца».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей организацию работы, методы и объем исследований, главы собственных исследований, 3 клинических примеров, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает 236 источников, в т.ч. отечественных 159 и 77 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 1 рисунком и 26 таблицами.

ГЛАВА I. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО У ЖЕНЩИН С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Одним из основных направлений в педиатрии является изучение состояния здоровья детей из группы перинатального риска. Важность этой проблемы обусловлена тем, что ни один из периодов жизни человека не является столь решающим в определении его будущего здоровья и склонности к заболеваниям, как перинатальный. Воздействие неблагоприятных факторов именно в этот отрезок времени влияет на состояние здоровья новорожденного и на его развитие в последующем онтогенезе, что придаёт данному вопросу не только медицинский, но и глубокий социальный смысл [7,11,23,25,63, 67,149,158,176,186].

Рост сердечно-сосудистых заболеваний в детском возрасте представляет собой важную проблему Российского здравоохранения. За последние 10 лет более чем в два раза увеличилось общее число детей с данной патологией [139], в полтора раза возросло количество детей с хроническими формами [13,15,17, 34,64,155].

Крайне актуальной является проблема диагностики кардиоваскулярных нарушений в неонатальном периоде в связи с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений [230] при их возникновении, а также с учетом формирования стойких нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы в последующем [64,134,172]. Этим инициируется пересмотр существующих приоритетов в научно-практических медицинских программах.

Интенсивному развитию детской кардиологии в течение последних полутора десятилетий во многом способствовали разработка и внедрение в клиническую практику новых высокоинформативных методов исследования, в частности УЗИ сердца, сосудов, внутренних органов. Значительный прогресс достигнут в области разработки компьютерных медицинских систем анализа данных электрокардиографических, ультразвуковых и других исследований. Широкое внедрение компьютерных технологий является и должно стать в

настоящее время одним из приоритетных направлений развития клинической кардиологии и ревматологии. Установлено, что только длительный и постоянный мониторинг за данной категорией детей позволяет проводить целенаправленные лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия [9,30,74,76].

Клинические и экспериментальные исследования позволили высказать предположение о связи 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.

Различные нарушения сердечно-сосудистой системы новорожденного и грудного ребенка [89], включающие в себя структурные аномалии сердца в виде врожденных пороков (ВПС) и малых аномалий развития (МАР), болезней миокарда, а также нарушений сердечного ритма и проводимости не могут быть рассмотрены без анатомо-физиологических особенностей сердечно-сосудистой системы в данном возрастном периоде [227].

1.1. Развитие сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного в физиологических условиях

Закладка сердца начинается на 2-й неделе внутриутробного развития из двух самостоятельных сердечных зачатков, которые затем сливаются в одну трубку, расположенную в области шеи. Она закреплена вверху артериальными стволами, внизу развивающимися венозными синусами [10,13,37,49,58,75,149].

Вследствие быстрого роста в длину на 3-й неделе трубка начинает изгибаться в виде буквы S, при этом примитивное предсердие и артериальный проток, находившиеся вначале на противоположных концах сердечной трубки, сближаются, а пути притока и оттока смыкаются.

На 4-й неделе сердце становится двухкамерным с клапанами между венозным синусом и предсердием [10,13,37,49,75,149]. С 5-й недели 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 правые и левые отделы [10,13,37,149].

Сердце начинает сокращаться к концу 3-й недели. Сила и регулярность сердечных сокращений резко возрастают после срастания сердечных закладок и обособления основных отделов сердца [10,13,49,75,149]. Пульсация миокарда проявляется в главных отделах сердца в той же последовательности, в которой они закладываются. Первое сокращение желудочка наблюдается еще до окончательного, формирования предсердия. На 5-ой неделе сокращения еще слабы и неритмичны. С 6-ой недели они становятся более ритмичные, их частота достигает 110 сокращений в минуту, а к 8-12-ой неделе – 165-175 в минуту [155].

Одновременно формируется проводящая система сердца (с 4-й недели). Кроме основных путей (синоатриального, межузловых переднего (Бахмана), среднего (Венкебаха), заднего (Тореля)) закладываются добавочные (Махайма, Кента, Джеймса и др.). К рождению ребенка происходит инволюция добавочных пучков, и лишь у 0,2–0,1 % детей они остаются [10,37,49].

С конца второго месяца беременности устанавливается плацентарное кровообращение, сохраняющееся до момента рождения ребенка. До этого возраста зародыш питается гистотрофным способом. Около 40% общего сердечного выброса, то есть 200 мл/кг/мин, поступает в плацентарное кровообращение [37].

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 аранциев (венозный) проток направляется в нижнюю полую вену и смешивается с венозной кровью, оттекающей от нижних частей тела, печени. Из нижней полый вены смешанная кровь 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 полый вены направляется через овальное окно в левое предсердие, а затем в левый желудочек, тогда как кровь из верхней полый 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.

При сокращении желудочков кровь из левого желудочка через восходящую аорту поступает в сосуды, питающие верхнюю половину тела, из правого — в легочную артерию. Около 10 % крови проходит через нефункционирующие легкие и по легочным венам возвращается в левое предсердие [37,155]. Низкий кровоток в легких плода обусловлен высоким легочным сосудистым сопротивлением, за счет хорошо развитого мышечного слоя мелких артерий. 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. По мере увеличения легких все большее количество крови направляется к ним и все меньшее проходит через артериальный проток. К концу беременности легкие должны быть достаточно развиты, чтобы перенять от плаценты функцию оксигенирования крови [155].

По данным ЭхоКГ 55% общего сердечного выброса приходится на правый желудочек, а остальные 45% – на левый [37,155]. Большая часть смешанной крови из легочной артерии поступает через боталлов (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.

Особенности внутриутробного кровообращения заключаются в следующем [58]:

- наличие связи между правой и левой половиной сердца и крупными сосудами: два право-левых шунта;
- значительное превышение, вследствие шунтов, минутного объема большого круга кровообращения над минутным объемом малого круга: нефункционирующие легкие;
- 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;
- практически одинаковое, низкое, кровяное давление в легочной артерии и аорте.

Известно, что процесс послеродовой адаптации к внеутробной жизни организма недоношенного ребенка в целом и сердечно-сосудистой системы, в частности, протекает с большим напряжением [106]. При рождении ребенка легкие расправляются и наполняются кровью, фетальные кровеносные пути (аранциев и артериальный протоки, овальное окно и остатки пупочных сосудов) закрываются и постепенно зарастают. У новорожденных устанавливается внеутробное кровообращение, начинают функционировать малый и большой круг кровообращения.

В левом предсердии возрастает давление крови из-за поступления большого ее количества, и клапан овального окна механически закрывается. Это закрытие не закончено и предусматривает потенциальное функционирование право-левого шунтирования, особенно в сочетании с обильным аорто-легочным сбросом крови через артериальный проток. У 50% здоровых детей право-левое шунтирование через овальное окно эпизодически

функционирует от 8 дней до одного года жизни. У остальных 50% функционирование овального окна продолжается до 5 лет, у 25% из них открытое овальное окно сохраняется и во взрослом возрасте [155].

Принято считать, что закрытие боталлова (артериального) протока происходит под влиянием нервных, мышечных и торсионных факторов.

Обычно к 6-й неделе жизни закрывается боталлов (артериальный) проток, к 2–3 месяцам венозный (аранциев) проток, к 6–7 месяцам овальное окно в межпредсердной перегородке [10,13,155].

Первичная функциональная перестройка приводит к увеличению левожелудочкового выброса примерно на 25% [37]. Вследствие выключения кровотока через плаценту общее периферическое сопротивление почти удваивается [37]. Это в свою очередь ведет к повышению системного артериального давления, а также давления в левом желудочке и предсердии. Одновременно происходит постепенное значительное (примерно в 4 раза) снижение гидростатического сопротивления в малом круге кровообращения из-за повышения напряжения кислорода в тканях легких (особенностью гладкой мускулатуры сосудов малого круга кровообращения является ее сокращение в ответ на гипоксию) до 15–20 мм рт. ст. к 1–2-х месячному возрасту [37].

Следствием снижения сопротивления сосудов малого круга кровообращения, является увеличение объема протекающей через них крови, а также снижение систолического давления в легочной артерии, правом желудочке и предсердии.

Выключение плацентарного кровообращения, ведет к уменьшению количества циркулирующей крови плода на 25-30 % и сокращению пути, который проходит кровь [10,13,155].

Внутриутробно оба желудочка выполняют одинаковую работу, а правый даже несколько большую. В постнатальный период нагрузка на правый желудочек постепенно уменьшается, а на левый увеличивается. Постнагрузка правого желудочка, главным образом, обусловлена сосудистым сопротивлением легочного ствола, артериального протока, нисходящей аорты и ее вис-

церебральных ветвей, а также суммарным сопротивлением сосудов плаценты. Сосудистое сопротивление восходящего отдела аорты и брахицефальных артерий в большей степени определяют постнагрузку левого желудочка. На преднагрузку правого и левого желудочков также влияют различные сосудистые бассейны. Конечно-диастолический объем правого желудочка зависит от объема кровотока в полых венах, а левого желудочка - от кровотока в легочных венах, венозном протоке и левой печеночной вене [163,234].

Сердце ребенка имеет ряд анатомо-физиологических особенностей. У новорожденных сердце относительно большое и составляет 0,8 % от массы тела (около 22 г), а у взрослых 0,4 % [10,13,37]. Правый и левый желудочки примерно равны, толщина их стенок составляет 5 мм.

С возрастом происходит нарастание массы сердца: к 8 месяцам масса удваивается, к 3 годам утраивается, к 6 годам увеличивается в 11 раз [10,37].

Особенно интенсивно в связи с большей нагрузкой на него растет левое сердце, к месяцу увеличение размера левого желудочка составляет 112%. Размеры правого желудочка уменьшаются, начиная со вторых суток жизни, к 5-7 дню размер составляет 93% от показателя первых часов после рождения, в месячный срок – 80% [155].

Одновременно происходит тканевое созревание. Миокард новорожденного имеет очень тонкие мышечные волокна, слабо развитую соединительную ткань, продольную фибриллярность и поперечную исчерченность. Ядра представлены в большом количестве, но они мелкие, малодифференцированные. Антенатально действует до 60% объема мышцы сердца. Это связано с тем, что фетальный миокард содержит относительно меньше сократительных миофибрилл, чем эластических элементов, а миокардиальные структуры имеют хаотическое расположение [10,13,155]. В ответ на стрессовое воздействие сердце плода реагирует одновременным увеличением сердечного выброса и частоты сердечных сокращений; возрастание ударного объема желудочков несколько запаздывает [163].

Хорошо развита сеть мелких артерий, которые обеспечивают хорошее

кровоснабжение сердечной мышцы. Предсердия и магистральные сосуды имеют относительно большие размеры по отношению к желудочкам [37].

Суммарные просветы артерий и вен большого круга кровообращения в раннем возрасте близки между собой, их соотношение равно 1:1, у детей старшего возраста это соотношение равно 1:3, у взрослых 1:5 [10,13]. Система капилляров у детей относительно шире, чем у взрослых, что вызывает затруднения в поддержании температурного гомеостаза.

Кровоснабжение органов у новорожденных осуществляется неравномерно, в соответствие с требованиями предъявляемыми органами в период интенсивного роста и развития. На головной мозг приходится 39% минутного объема кровотока (МОК), тогда как у взрослых эта величина не превышает 15%. В то же время к печени поступает лишь 23% МОК (у взрослого 30%), менее всего кровью обеспечиваются почки новорожденного, составляя лишь 12% МОК и скелетные мышцы не более 10% [10,13].

С возрастом кровоток увеличивается через скелетные мышцы и почки, а доля минутного объема крови, протекающей через сосуды мозга, уменьшается.

У плода и новорожденного наблюдаются отличия и в скоростных характеристиках трансальвулярных потоков. Максимальная скорость систолического кровотока на аортальном клапане ниже, чем на клапане легочной артерии, в то время, как в старших возрастных группах скорость кровотока в аорте значительно превышает аналогичный показатель на легочной артерии. В первые 2-3 месяца после рождения отмечается возрастание скорости систолического потока через аортальный клапан и постепенное относительное уменьшение скорости кровотока на клапане легочной артерии, что обусловлено физиологическим возрастанием системного сосудистого сопротивления и, соответственно, снижением легочного сосудистого сопротивления. Физиологической скоростью кровотока на легочном клапане для новорожденного является величина до 1,4-1,6 м/с с последующим уменьшением этого показателя до 1,2-1,3 м/с к концу периода постнатальной адаптации и до 1,1 м/с к возрасту одного года [155]. Однако возможно и более

длительное сохранение незначительного повышения скорости кровотока на легочной артерии, особенно на фоне физической активности или во время плача ребенка, а так же при функционирующем овальном окне с направлением шунтирования слева направо [155].

У здорового новорожденного показатели систолической функции, основными используемыми параметрами оценки которой являются фракция выброса левого желудочка (ФВ) и фракционное укорочение волокон миокарда (ФУ), имеют высокие значения. При этом ФВ (по Taichholtz) составляет не менее 65-75%, а ФУ – 35-40%, сохраняясь на этом уровне в течение всего периода постнатальной адаптации [12,35,103,155].

Показатели диастолической функции левого желудочка имеют особое значение для исследования внутрисердечной гемодинамики, т.к. именно диастола обеспечивает наполнение кровью желудочков и их последующее сокращение [155]. Основными показателями диастолической функции являются скорости кровотока в две фазы наполнения желудочков: 1- раннего диастолического наполнения (пик E), 2 - предсердной систолы (пик A), а также время изоволюмического расслабления левого желудочка [10,155].

Диастолическая функция имеет характерные особенности для каждого возрастного периода раннего развития. Так, в период внутриутробного развития в норме в показателях внутрисердечной гемодинамики скорость кровотока через трикуспидальный клапан (так называемый транстрикуспидальный кровоток) преобладает над скоростью кровотока через митральный клапан (трансмитральный кровоток) при наполнении желудочков в период диастолы, что связано со значительно большей пред- и постнагрузкой, т.е. сосудистым сопротивлением в системе легочной артерии, и преобладанием минутного объема крови, выбрасываемого правым желудочком сердца плода. При этом фазовое распределение кровотоков наполнения желудочков характеризуется преобладанием скорости кровотока в фазу предсердной систолы над фазой раннего наполнения, т.е. $E/A < 1$ [10,155]. Данные особенности у плода объясняются повышенной пассивной «жесткостью»

миокарда, а также относительно большими размерами предсердий по сравнению с пропорциями сердца у детей других возрастных периодов. В процессе внутриутробного роста происходит постепенное увеличение абсолютных скоростей кровотоков с сохранением общих пропорций.

1.2. Особенности антенатального развития и течения раннего неонатального периода у детей, родившихся от матерей с ВПС

Состояние здоровья детей, особенно новорожденных, тесно связано с состоянием здоровья матери, особенностями течения беременности [14,21,22,43,44,56,64,68,91,94,124,126,133,136,138,160,180].

Заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных занимают ведущее место среди всей экстрагенитальной патологии. На их долю приходится более 60% всех болезней внутренних органов во время беременности и родов [4,24,48]. Эти заболевания являются одной из ведущих причин материнских и перинатальных потерь [222], нередко вызывают серьезные осложнения со стороны матери и плода, приводят к инвалидизации женщин [55,164].

Частота ВПС у беременных колеблется от 0,5 до 10% от всех заболеваний сердца [170,191]. Современные технологии в области кардиологии, кардиохирургии, фармакологии и акушерства позволили увеличить число беременных с пороками сердца с 0,2% до 9% [54,98,135,201].

Благодаря совершенствованию диагностической техники многие пороки выявляются ещё до наступления беременности, что даёт возможность решать вопросы о сохранении или прерывании беременности [91,175].

Гемодинамические изменения во время беременности могут усугубить нарушения при врожденных пороках сердца и сосудов. Исход зависит от выраженности сердечной недостаточности, природы заболевания и предшествующих хирургических вмешательств [231]. Для оценки риска беременности решающее значение придается функциональному классу (ФК) сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации

кардиологов (NYHA) и показателям давления в малом круге кровообращения [45,46]. Вне зависимости от причины с высоким риском связано наличие сердечной недостаточности III и IV функционального класса по NYHA [206], свидетельствующее об отсутствии сердечно-сосудистого резерва [173].

Известно, что у здоровых беременных постепенно возрастает объем циркулирующей крови, в основном, за счет увеличения объема плазмы почти на 50% [173], по сравнению с объемом плазмы вне беременности [24,32]. У беременных с пороками сердца это приводит к нарастанию пре- и постсердечной нагрузки, которое, в условиях декомпенсации, способствует рефлекторному повышению периферического сосудистого сопротивления, снижению ударного и сердечного индексов, т.е. переходу компенсированного гиперкинетического типа кровообращения в эу- или гипокINETический.

При цианотических пороках сердца материнская смертность по данным экспертов Европейского кардиологического общества составляет около 2% [45,129] притом, что высок и риск осложнений (до 30%) – инфекционный эндокардит [124], аритмии [129], прогрессирование сердечной недостаточности.

При врожденных пороках с высоким риском беременность не рекомендуется. При возникновении ее рекомендуют прервать, что тоже может быть опасным, из-за вазодилатации и снижения сократимости миокарда при анестезии. При цианотическом пороке сердца очень важно мониторировать степень насыщения крови кислородом. Оценка уровня гемоглобина и гематокрита не подходит для оценки выраженности гипоксемии из-за гемодилюции, возникающей при беременности. При наличии тяжелой гипоксемии и отказе матери прервать беременность рекомендуют обеспечить оксигенацию крови с помощью внешних приспособлений (после имплантации специального шунта).

При незначительном и умеренном шунтировании крови без легочной гипертензии или при легкой и умеренной клапанной регургитации снижение системного сосудистого сопротивления при беременности может оказаться

полезным. Хорошо переносят беременность также больные с легкой и умеренной обструкцией выносящего тракта левого или правого желудочков. То же относится и к большинству больных без искусственных клапанов сердца, оперированных в раннем возрасте. Вместе с тем у них следует оценить наличие остаточного дефекта (2–50% случаев) клинически и с помощью ЭхоКГ [45,54,190,216]. В большинстве случаев возможно естественное родоразрешение с использованием эпидуральной анестезии [135], чтобы избежать стресса, связанного с болью, а также уменьшить степень нарастания сердечного выброса в родах.

У больных с врожденными пороками сердца и сосудов во время родов проводят мониторинг параметров гемодинамики, а также газов крови. Обструкция выносящего тракта правого желудочка обычно хорошо переносится во время беременности, однако при тяжелом стенозе могут возникнуть правожелудочковая недостаточность, предсердные аритмии [188], трикуспидальная регургитация.

У неоперированных больных с тетрадой Фалло риск осложнений у матери и плода зависит от степени цианоза (высокий риск – при насыщении крови кислородом менее 85%) [45,48,226]. В родах необходимо тщательное мониторинг артериального давления [223] и газов крови, а также отказ от использования вазодилататоров. При хорошей хирургической коррекции до беременности риск осложнений низкий [200,213]. Во всех случаях необходимо генетическое консультирование для оценки риска аналогичного порока у ребенка [198].

При СН I–II ФК по NYHA беременность обычно хорошо переносится, необходимо частое повторное обследование [182,206].

У женщин с сердечно-сосудистой патологией беременность часто осложняется угрозой невынашивания: риск спонтанного аборта 50%, преждевременных родов 30–50% [48,86,94,202].

У больных с пороками сердца среди акушерских осложнений часто встречается преэклампсия [96]. Особенно часто она осложняет недостаточность

аортального клапана. Преэклампсия развивается рано, во II триместре беременности, характеризуется латентным течением и плохо поддается терапии. Изменения гемодинамики, ухудшение реологии крови [179] повышают риск развития тромботических осложнений в малом круге кровообращения и увеличивают риск преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [235].

Во время родового акта возрастает вероятность развития аномалий сократительной деятельности матки, увеличивается число быстрых и стремительных родов. У некоторых беременных с пороками развивается гипохромная анемия, что отрицательно сказывается на развитии плода [152].

Течение беременности при пороках сердца может осложняться нарушением маточно-плацентарного кровотока. Снижение маточного кровотока или проницаемости плацентарного барьера резко уменьшает поступление кислорода к плоду, развивается внутриутробная гипоксия [132]. Частота фетоплацентарной недостаточности достаточно велика и выявляется у 3–4% здоровых женщин с неосложненным течением беременности, а при различной патологии — ее частота колеблется от 24 до 46% [95,116,119]. Так, при невынашивании беременности частота развития этой патологии составляет от 50 до 77% [109], при преэклампсии – 32%, при экстрагенитальной патологии – 25-45% [66,88,116,120,141].

Частота врожденных пороков сердца существенно выше среди детей, рожденных от матерей с ВПС, и достигает у них 4–8% в сравнении со средними популяционными значениями в 0,8–1% [126,150].

Более чем у 50% новорожденных, родившихся от матерей с пороками сердца, наблюдаются отклонения в течение раннего адаптационного периода, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [52,62,64,132,155].

О роли гипоксии в развитии морфофункциональных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей свидетельствуют результаты многих исследований [20,31,39,42,59,63,85,93,107,122,146,151,215,233]. Авторами установлено, что у новорожденных, перенесших внутриутробную

гипоксию, нарушаются процессы автоматизма, возбудимости, проводимости и метаболизма сердечной мышцы, снижается сократительная функция миокарда. При этом могут отмечаться скрыто протекающие морфологические, обменные [118,195] и функциональные нарушения, которые начинают проявляться клинически по мере роста ребенка и усиления нагрузок, вызывая существенные затруднения в установлении причин заболевания и сроков его возникновения [207].

В условиях хронической внутриутробной гипоксии плода происходят последовательные изменения его внутрисердечной гемодинамики [50,167]. На первом этапе они носят компенсаторный характер: поддержание адекватного сердечного выброса обеспечивается включением компенсаторных механизмов, в первую очередь механизма Франка-Старлинга. При этом можно наблюдать увеличение фракции выброса, толщины межжелудочковой перегородки, и конечно-диастолического размера желудочков сердца. Мониторинг этих показателей позволяет зафиксировать проявления недостаточности кровообращения [208].

При доплерометрическом исследовании регистрируется умеренное превышение нормативных значений максимальных скоростей кровотока через все клапаны сердца плода [130].

Кроме того, по мере возрастания периферического сопротивления в результате плодово-плацентарной недостаточности и/или централизации кровообращения плода увеличивается сердечная постнагрузка и преднагрузка. Увеличение постнагрузки приводит к нарушению диастолической функции, которая более чувствительна к гипоксии миокарда, и ее расстройство может появиться раньше нарушения систолической функции [163,234].

Диастолическая дисфункция миокарда у плода характеризуется нарушением наполнения желудочков, что проявляется значительным увеличением скорости кровотока в фазу систолы предсердий по сравнению с фазой раннего диастолического наполнения, а также повышением длительности изоволюмического расслабления, что связано с увеличением пассивной

жесткости миокарда. Может отмечаться как повышение, так и снижение скоростей трансмитрального потока наполнения, перераспределение выброса правого и левого желудочков плода относительным увеличением сердечного объема левого желудочка на фоне нарастания периферического сопротивления и резистентности сосудов плаценты. Параллельно нередко выявляется гипертрофия миокарда левого желудочка [130]. Пренатальная диагностика острой дисфункции миокарда возможна при проведении ЭхоКГ исследования плода [197], при котором выявляют значительное увеличение полостей сердца, недостаточность атриовентрикулярных клапанов, выраженное снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса может уменьшиться до 43-33%, несколько реже – признаки умеренной гипертрофии миокарда желудочков [16]. Это проявляется отсутствием возрастания индекса диастолической функции обоих желудочков (E/A) пропорционально сроку беременности и в последующем его снижением по сравнению с гестационной нормой [155].

Возрастание тяжести плацентарной недостаточности и/или хронической гипоксии плода приводит к субкомпенсированному, а затем и декомпенсированному состоянию внутрисердечной гемодинамики.

Происходит снижение максимальной скорости кровотока через все клапаны сердца [157]. Увеличение сердечной преднагрузки приводит к увеличению пика диастолического кровотока [157].

На данном этапе нарушения гемодинамики плода примерно в 50% случаев регистрируется умеренная регургитация через трикуспидальный клапан при нормальной эхокардиографической анатомии сердца [157]. Таким образом, снижение максимальных скоростей кровотока через все клапаны сердца, наличие функциональной недостаточности трикуспидального клапана, умеренной кардиомегалии являются признаками гипоксии миокарда и указывают на декомпенсацию его сократительной способности. Регистрация диастолического кровотока «по взрослому» типу отражает усиление венозного возврата, обеспечивающего в антенатальном периоде централизацию

кровообращения с преимущественным кровоснабжением жизненно важных органов наиболее артериализованной кровью.

Круг кардиоваскулярной патологии у детей, перенесших перинатальную гипоксию, в основном включает в себя персистирование фетальной циркуляции, легочную гипертензию, постгипоксическую кардиопатию, нарушения сердечного ритма и проводимости [62].

Постгипоксическая ишемия миокарда у новорожденных детей встречается с большой частотой. Поражение сердца гипоксической природы стоит на втором месте по частоте после больных с врожденными пороками сердца, составляя ежегодно 15-18% от общего числа поступающих в Перинатальные кардиологические центры [63]. На основании собственных исследований Лукина Л.И., Котлукова Н.П. [76] показали, что около 10% всех новорожденных детей имеют постгипоксические поражения миокарда. В.А. Таболин и соавт. [133] отметили, что в структуре перинатальной кардиологии постгипоксические кардиопатии составляют 6,3%.

Синдром дизадаптации сердечно-сосудистой системы новорожденных протекает в виде трех клинико-патогенетических вариантов [62]:

1. Неонатальная легочная гипертензия и персистирование фетальных коммуникаций встречается от 1,2% до 6,4%.

Высокое давление в легочной артерии, сохраняющееся после рождения ребенка, вызывает повышение функциональной гемодинамической нагрузки на миокард правого желудочка, с развитием в ряде случаев правожелудочковой сердечной недостаточности и ишемического повреждения субэндокардиальной зоны миокарда из-за относительного снижения перфузии крови в правой коронарной артерии. Другими причинами поддержания высокой легочной сосудистой резистентности являются существующие после рождения первичные ателектазы и участки гиповентиляции в легких, а также прямое повреждающее действие гипоксии и ацидоза на сосудистую стенку. Сохраняющийся спазм легочных артерий у новорожденных приводит к поддержанию право-левого шунтирования крови через фетальные

коммуникации, снижению концентрации кислорода в крови. В сочетании с послеродовой гипогликемией и гипоксией миокарда у таких детей быстро формируется дисфункция правого желудочка.

2. Транзиторная постгипоксическая ишемия миокарда (ТПИМ) с нормальной, повышенной или сниженной контрактильностью миокарда регистрируется преимущественно в первые часы и дни жизни ребенка с максимальной частотой на 3-7-й день после рождения. Частота ее, по данным разных исследователей, достигает 40-70% [62,64,93,107].

Основное место в генезе ТПИМ занимают местные нарушения микроциркуляции в отдельных зонах миокарда с повреждением эндотелия и тромбообразования в мелких сосудах микроциркуляторного русла с последующим нарушением питания участков сердечной мышцы. Среди гемодинамических факторов существенную роль в развитии ТПИМ играет транзиторная легочная гипертензия, повышение артериального давления, закрытие фетальных коммуникаций, которые создают дополнительную рабочую нагрузку на сократительный миокард со сниженными функциональными возможностями.

При незначительной зоне повреждения, когда миокард справляется с предъявляемой гемодинамической нагрузкой, клинические проявления минимальны и характеризуются глухостью тонов сердца, нормальной или несколько увеличенной ЧСС, систолическим шумом над областью легочной артерии. Если существующая функциональная нагрузка превышает сократительные способности неповрежденной части миокарда, ТПИМ сопровождается картиной острой сердечной недостаточности и расширением границ относительной сердечной тупости, тахикардией, цианозом, легочно-венозным застоем. При ультразвуковом исследовании у новорожденных детей с ТПИМ определяется снижение общей сократительной способности и уменьшение ударного объема ЛЖ [62].

3. Дизритмический вариант формируется под влиянием перенесенной гипоксии, нередуцированных дополнительных проводящих путей сердца,

гипоксической депрессии синусного узла. Наиболее часто протекает в виде номотопной синусовой тахикардии, синусовой аритмии и брадикардии, а также эктопических ритмов (экстрасистолии, гетеротопной тахикардии).

Патология антенатального периода в виде неблагоприятно протекавшей беременности и родов приводит к формированию дезадаптивного ремоделирования миокарда левого желудочка, характеризующегося неспецифической эксцентрической гипертрофией, фиброзом, сферичной, «шаровидной» формой левого желудочка. Сферическая форма левого желудочка является по своей геометрии гемодинамически невыгодной, быстро приводит к развитию симптомов сердечной недостаточности, создавая основу для большого числа диагностических ошибок, наиболее частой из которых является направляющий диагноз «врожденный кардит» и «фиброэластоз» [64].

Для сердца новорожденного ребенка характерно определенное ограничение резервных функциональных возможностей, что обусловлено несколькими факторами [162]:

- меньшим количеством миофибрилл в структуре миокарда,
- нерегулярным их расположением,
- молекулярные особенности строения миозина и актина с преобладанием бета-изомеров миозина с относительно низкой АТФ-азной активностью,
- снижение удельной плотности ферментов кальциевого насоса на мембране миокардиоцита и небольшая эффективность сопряжения транспорта АТФ [37].

Все это обуславливает низкую способность миокарда приспособливаться к увеличению как постнагрузки, так и преднагрузки, из-за меньшей растяжимости желудочков [212]. Повышение преднагрузки у новорожденного ребенка ведет к возрастанию ударного объема, а при наличии высокого конечно-диастолического давления крови негативно влияет на перфузию миокарда. Высокий гематокрит и периферическое сосудистое сопротивление у новорожденных детей обуславливает большую величину постнагрузки, что также приводит к снижению сердечного выброса [37].

Адаптацию сердечного выброса к повышенным потребностям в

кислороде новорожденный ребенок обеспечивает преимущественно за счет увеличения ЧСС, но компенсаторные возможности этого пути ограничены из-за малых запасов норадреналина в миокарде, сниженной способности симпатических рецепторов к захвату и связыванию этого медиатора, сокращения времени диастолического наполнения сердца при тахикардии и снижение коронарного кровотока [37].

В неонатальном периоде имеет место изменение диастолической функции обоих желудочков сердца в виде увеличения фазы расслабления. Время изоволюметрического расслабления левого желудочка у новорожденных составляет 50 мсек (de Dios A.M. et al., 1994). Новорожденные в возрасте 7-15 дней имеют прямую зависимость между УО левого желудочка, МОК и весом тела. В возрасте 16-30 дней наблюдается некоторое увеличение УО левого желудочка и минутным объемом кровообращения. Постепенное увеличение сердечного выброса в течение первого месяца жизни является одним из механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы, обеспечивающей благоприятные условия для организма ребенка в снабжении кислородом [112,155,199].

До настоящего времени механизмы формирования постгипоксических кардиальных нарушений являются малоизученной, а потому актуальной проблемой кардиологии детского возраста, хотя интерес исследователей к этой теме неуклонно растет. Клиническая симптоматика данной патологии в острый период полиморфна, часто маскируется под другие заболевания, нередко приходится проводить дифференциальную диагностику с ВПС, врожденными кардитами, кардиомиопатиями [107,122]. Поэтому выявление новых клинико-функциональных и биохимических особенностей постгипоксических кардиоваскулярных нарушений у новорожденных, представляет научный интерес [151,178,179].

1.3. Роль дисфункции эндотелия в формировании патологии сердечно-сосудистой системы у новорожденных

Согласно современным представлениям, дисфункция эндотелия лежит в основе развития многих сердечно-сосудистых заболеваний [6,18,28,51,71,83,100,142,177]. В настоящее время доказано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции вазодилатации и вазоконстрикции, адгезии тромбоцитов, в том числе и при беременности [104]. Все факторы риска развития (гипоксия, инфекция) рано или поздно приводят к изменению в сосудистой стенке, и, прежде всего в ее эндотелиальном слое, что в конечном итоге сопровождается развитием патологии со стороны органов и систем, включая и сердечно-сосудистую систему [18,77,168,219].

В эру больших возможностей диагностики и лечения различных заболеваний и впечатляющих достижений в изучении патофизиологии основных систем организма особенно актуальным становится поиск новых маркеров прогнозирования исхода и течения болезни [169,183,228]. Это и определяет огромный интерес к универсальным регуляторам физиологических функций организма, достойным представителем которых является оксид азота [192].

Роль оксида азота в поддержании сосудистого гомеостаза сводится к следующему [36,47,82,83,90]:

- к регуляции сосудистого тонуса;
- ингибированию адгезии, агрегации тромбоцитов и тромбообразования;
- регуляции пролиферации и апоптоза;
- регуляции оксидантных процессов;
- ингибированию лейкоцитарной адгезии.

Нормально функционирующий эндотелий отличает непрерывная базальная выработка NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина. Это необходимо для поддержания нормального базального тонуса сосудов [185,211]. В то же время, NO обладает ангиопротективными

свойствами, подавляя пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов [18], и предотвращая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование) [210]. NO обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов [18,82]. Таким образом, NO является универсальным ключевым ангиопротективным фактором.

Нарушения в функции эндотелия, занимают одно из первых мест в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний. Патогенез этих болезней связан с нарушением дисбаланса эндотелиальных субстанций – усилением роли одних и ослаблением функционирования других. В настоящее время известно, что при гипоксии наблюдается активация синтеза окиси азота [6,18,36,38,71,82,142].

За последние несколько лет в лаборатории патофизиологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН выполнена серия исследований, причем особое внимание уделено синтезу оксида азота в эндотелиальных клетках сосудов [83]. Поступая в сосудистые гладкомышечные клетки, он стимулирует образование в них цГМФ, вызывает их расслабление, оказывает вазодилатирующее действие, принимает активное участие в поддержании нормального уровня артериального давления и целого ряда других параметров деятельности сердечно-сосудистой системы [82,83].

Одним из основных контрагентов NO является эндотелин. Yanagasava и соавт. опубликовали в 1988 г. исследование о новом эндотелиальном пептиде, активно сокращающем сосудистые клетки. На сегодняшний день этот пептид, названный эндотелином, один из наиболее изучаемых биоактивных медиаторов. Эндотелин – самое мощное сосудосуживающее вещество, синтезируемое в эндотелии. В организме присутствует несколько форм данного пептида, незначительно различающихся по химическому строению, но имеющих разную физиологическую активность и локализацию в организме.

Эндотелины – группа биологически активных пептидов широкого спектра действия, являющихся одним из важнейших регуляторов

функционального состояния эндотелия, морфологически сопряженных с кровью, с одной стороны, и с мышечной стенкой сосудов – с другой. Их вазоконстрикторные эффекты сопровождаются изменениями системной и регионарной гемодинамики.

Эндотелин-1 – в настоящее время рассматривают как маркер и предиктор тяжести и исхода ишемической болезни сердца, в частности острого инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, легочной и системной гипертензии, атеросклеротического повреждения сосудов, специфических сосудистых нарушений (рестеноз после коронарной ангиопластики) [211,232]. Считают, что он также причастен и к несердечной патологии – такой как послеродовые сосудистые осложнения, поражение почек (гломерулонефрит), ишемические повреждения мозга, сахарный диабет и другие [100,125]. Эндотелин-1 в большинстве случаев образуется в эндотелиальных клетках, но, в отличие от других эндотелинов, может синтезироваться в гладкомышечных клетках сосудов (ГМК), нейронах, астроцитах, эндометрии, гепатоцитах, мезангиоцитах, клетках Сертоли, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах [224].

В норме концентрация эндотелина-1 в плазме крови человека составляет 0,1–1 фмоль/мл или не выявляется вовсе. 75–80 % высвобожденного эндотелием эндотелина-1 обнаруживают в ГМК сосудов. Период полураспада эндотелина-1 в плазме крови составляет 4–7 мин, 80-90% его инактивируется уже во время первого прохождения через сосуды легких [108].

Эндотелин-1 образуется из неактивного предшественника непосредственно перед секрецией, не накапливаясь в секреторных гранулах эндотелиальных клеток. Основными активаторами синтеза эндотелина-1 в организме являются гипоксия, ишемия, острый стресс [100]. 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 [100].

Эффекты эндотелинов определяются свойствами рецепторов, с которыми эндотелины соединяются. Связываясь с эндотелин А-рецепторами, они тормозят синтез NO в сосудах и вызывают сужение сосудов; присоединившись к рецепторам В-1, вызывают расширение сосудов (тормозится образование цАМФ и усиливается синтез NO). Рецепторы эндотелина типа А присутствуют в ГМК венечных артерий, кардиомиоцитах, мозжечке, ГМК желудка и циркулярной пластинке мышечного слоя слепой кишки. Рецепторы эндотелина типа В определяются в дистальной части венечных сосудов, ГМК сосудов, кардиомиоцитах, клетках юкстагломерулярного аппарата, продольной пластинке мышечного слоя подвздошной кишки [77]. Имеет значение и доза эндотелинов: в физиологических условиях эндотелины образуются, но в небольшом количестве. Реагируя с В-1-рецепторами, они расширяют сосуды. Однако поврежденный эндотелий синтезирует большое количество эндотелинов, вызывающих вазоконстрикцию. При острой ишемии миокарда уровень эндотелина-1 в системной крови значительно увеличивается, причем содержание пептида, как правило, коррелирует с тяжестью патологического процесса [100,108]. Быстрое повышение содержания эндотелина-1 в коронарном русле может стать причиной изменения ритма сердца.

Однако данных литературы, касающихся роли эндотелия в развитии патологии сердечно-сосудистой системы у новорожденных, немного и касаются они в основном врожденных пороков сердца [1,83]. В связи с этим целесообразно оценить функциональное состояние эндотелия сосудов у новорожденных от матерей с ВПС, имеющих постгипоксические нарушения сердечно-сосудистой системы, для прогнозирования развития этой патологии.

1.4. Современные методы диагностики ишемии миокарда у детей

Наряду с поиском новых методов диагностики ишемии миокарда не теряют своей актуальности и значимости общепринятые методы диагностики.

Электрокардиография – метод исследования сердца, не теряющий своего

значения с течением времени. Метод остаётся одним из самых распространённых и неотъемлемых методов кардиологической диагностики, продолжает развиваться и совершенствоваться [181]. Для массовых популяционных исследований с целью оценки состояния здоровья детского населения принято проводить электрокардиографическое исследование [187,217]. Электрокардиограмма здоровых детей и взрослых имеет отличия [189]. Кроме того, ЭКГ детей имеет свои специфические особенности в каждом возрастном периоде [205,218,221]. Это обусловлено особенностями анатомического положения сердца в грудной клетке, различным соотношением мышечных масс правого и левого желудочков, вегетативно-эндокринными влияниями и другими, еще не полностью изученными факторами. В течение всего периода детства происходит совершенствование морфологической структуры сердца и сосудов. Для детей, особенно младшего возраста, характерна значительно выраженная лабильность пульса, более короткая продолжительность интервалов и зубцов ЭКГ [5,19,26].

За рубежом и у нас в стране в практику электрокардиографического исследования новорожденных, детей и подростков прочно вошёл метод длительной непрерывной регистрации ЭКГ в обычных условиях жизнедеятельности – так называемое суточное или холтеровское мониторирование (ХМ ЭКГ) [113,143,194].

Установлена высокая информативность метода ХМ ЭКГ в диагностике дизритмий [156] и оценке степени зрелости вегетативной нервной системы у детей, в том числе у детей первого года жизни [27,33,40,57,64,139]. Частота встречаемости дизритмий в структуре патологии сердечно-сосудистой системы у новорожденных составила 9% [17]. Нарушения ритма сердца и проводимости встречаются у 80% недоношенных и 86% доношенных новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы [39]. Желудочковые экстрасистолы выявляются только у недоношенных детей [39].

Исследования дисперсии интервала Q-T у детей единичны [70,171]. Дисперсия реполяризации представляется независимой от возраста и

антропометрических показателей величиной. Можно ожидать, что увеличение или уменьшение ее при различных патологических состояниях является маркером изменения электрохимических процессов в миокарде, хотя и не обязательно отражает его аритмогенную готовность. Определено, что наиболее значимыми факторами риска возникновения дизритмий у детей первого года жизни, является перенесенная внутриутробная и интранатальная гипоксия. Сочетанная гипоксия приводит к комбинированию различных видов аритмий [17,29,39,72,87,111,121].

Вариабельность сердечного ритма, основана на математическом анализе различных вариантов регистрации изменений частоты сердечного ритма [123,193]. Известно, что ЧСС является чутким маркером состояния вегетативного гомеостаза организма, одной из первых реагирует на его изменения при адаптации к физиологическим нагрузкам или патологическим состояниям [102,174,203]. Суточный цикл является постоянно предъявляемой к организму нагрузочной пробой, адаптация к которой проявляется, прежде всего, в виде вариабельности сердечного ритма, которую можно легко регистрировать при холтеровском мониторинге. Известную роль в формировании нарушений сердечного ритма играют и нарушения вегетативной регуляции [8,33,69,79,123]. Очевидно, что наличие перинатальной патологии находит отражение в вариабельности сердечного ритма (ВСР). Вариабельность сердечного ритма – это изменчивость продолжительности интервалов R-R последовательных циклов сердечных сокращений за определенные промежутки времени [193]. С другой стороны ВСР – это выраженность колебаний частоты сердечных сокращений по отношению к ее среднему уровню. Являясь высокочувствительным показателем степени вегетативного дисбаланса, вариабельность ритма сердца, является достоверным критерием риска развития фатальных нарушений ритма и внезапной смерти [131,204,220]. Наряду с этим установлено наличие высокой взаимосвязи между параметрами деятельности сердца и критериями перинатального риска у новорожденных.

В настоящее время определение вариабельности сердечного ритма

признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма [3,33,60,65,101,114,115]. Считается, что снижение показателей ВСР свидетельствует о нарушении вегетативного контроля сердечной деятельности и неблагоприятно для прогноза [39,79,115].

Гипоксия может рассматриваться как фактор, вызывающий стресс. Соответственно этому, реакция на гипоксию захватывает вегетативную нервную систему, активно участвующую в регуляции сердечного ритма, следовательно, можно ожидать значимых изменений вариабельности сердечного ритма в ответ на гипоксию. Кроме ставших классическими наблюдений изменений вариабельности сердечного ритма – ВСР при гипоксии плода имеется ряд экспериментальных исследований, подтверждающих это [144]. Известно, что при гипоксии возрастает ЧСС (и уменьшается вариабельность сердечного ритма).

Известно, что ВСР отражает адаптационные изменения в организме и является маркером переходных процессов [84,229]. Однако малоизученными остаются системные и многокомпонентные процессы влияния родового стресса на формирование нейровегетативных механизмов адаптации новорожденных к внеутробной жизни.

В отечественных работах ВСР у новорожденных изучалась, как правило, по методике Р.М. Баевского (1984) на основе кардиоинтервалограммы с анализом [61,140]. В зарубежных исследованиях авторы часто специально выбирали короткие, стационарные участки ЭКГ, которые подвергали спектральному анализу [168]. Как в отечественных, так и в зарубежных работах репрезентативность выбранных участков ЭКГ не рассматривалась. Реже использовались длительные записи ЭКГ при холтеровском мониторинге [17,39,80]. При этом данные анализировались большими массивами, что затрудняло выявление закономерностей, которые могут быть присущи высокочастотным колебаниям на разных участках этого массива.

При оценке краткосрочной ВСР (в течение нескольких минут) чаще

используется спектральный анализ [209], в то время как в течение суток наиболее информативным является временной анализ, все параметры которого (MEAN, SDNN, rMSSD, pNN50) увеличиваются при усилении парасимпатических влияний и снижаются при снижении вагусных влияний или стимуляции симпатической системы. При этом показатель rMSSD используется как маркер способности синусового узла к концентрации ритма, а показатель SDNN — как параметр, тестирующий функцию «разброса». Показатель MEAN отражает основной уровень функционирования синусового узла.

Параметр pNN50 показывает процентную представленность кардиоциклов с R-R интервалами, превышающими предыдущий на 50%.

У детей раннего возраста этот показатель имеет крайне низкие значения по сравнению со старшим возрастом, 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 [220].

С возрастом на протяжении первого года жизни отмечается стабильное увеличение показателей MEAN и SDNN, что отражает некоторое урежение ритма сердца и усиления функции разброса, т.е. отклонений R-R интервалов от среднего значения. Указанные изменения ассоциируются с ослаблением напряжения симпатoadреналовой системы с возрастом и постепенным повышением вагусных влияний на ритм, которые проявляются нарастанием синусовой аритмии.

Циркадный индекс, рассчитываемый по результатам холтеровского мониторирования, как отношение средней ЧСС в период бодрствования к средней ночной ЧСС, отражает основную структуру суточного ритма ЧСС.

Максимальная частота выявления нарушений сердечного ритма (НРС) характерна для возрастного периода 2-4 месяца. Случайное обнаружение НРС в раннем детском возрасте составляет 35%. У 22% детей сохраняются изменения на ЭКГ к 5-6-ти годам [17,92]. Показано, что дети с перинатальным

поражением центральной нервной системы составляют группу риска по развитию патологии сердечно-сосудистой системы и требуют раннего и постоянного наблюдения неонатолога, невропатолога и кардиолога в течение первого года жизни [37,64].

Преимущества ультразвуковых методов в обследовании сердца у детей первого года жизни очевидны. Неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, возможность динамического исследования ставят эхокардиографию в число основных диагностических методов в перинатальной кардиологии.

Артериальное давление – важнейший индикатор функционирования сердечно-сосудистой системы. Изменение артериального давления в раннем неонатальном периоде может быть предиктором дальнейших возможных нарушений гемодинамики. Быстрая идентификация артериальной гипотензии потенциально уменьшает риск осложнений от ишемии миокарда. Хотя артериальная гипертензия у новорожденных наблюдается значительно реже, ее идентификация также важна [236]. Неонатальный период – время наиболее интенсивных изменений гемодинамики. Предполагается, что эти изменения могут быть наиболее значимыми у недоношенных новорожденных, чем у доношенных и особенно в раннем неонатальном периоде [73,117,159].

Таким образом, поражение сердца у новорожденных, перенесших внутриутробную, интранатальную или перинатальную гипоксию является серьезной проблемой. Важность этого вопроса определяется как высокой частотой патологии, так и полиморфизмом клинических проявлений [2,39, 41,53,93,105,154]. Поэтому клиническая оценка гемодинамических расстройств затруднительна, носит субъективный характер и не позволяет выявить ранние нарушения сердечно-сосудистой системы [64]. Данные литературы указывают на то, что более чем в половине случаев транзиторная ишемия миокарда протекает субклинически с достаточной общей сократительной способностью сердечной мышцы и не нуждается в коррекции. В некоторых случаях транзиторная постгипоксическая ишемия миокарда является причиной снижения контрактильной и насосной функции сердца и диагностируется

только лишь в стадии сердечной недостаточности [64]. В этой связи ранняя диагностика гипоксического поражения сердца в неонатальном периоде и своевременное лечение способны предотвратить отдаленные неблагоприятные последствия имеющихся нарушений [64, 122,145,161].

Изучение механизмов возникновения постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца, определение новых факторов риска их развития, начиная с антенатального этапа, позволит разработать прогностические критерии данной патологии и обосновать новые методы их профилактики, это и явилось целью нашей работы.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Общая характеристика клинических наблюдений и дизайн исследования.

Для выполнения поставленных задач все исследования проведены в два этапа. Первый этап включал в себя результаты ретроспективного анализа медицинской документации (104 истории болезни) всех новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца за период с 2006 по 2007 год. На втором этапе проведено проспективное сравнительное исследование, в которое вошло 125 новорожденных детей. Дети наблюдались и обследовались на базе отделения физиологии и патологии новорожденных, отделения реанимации и интенсивной терапии, отделения ранней реабилитации новорожденных ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития РФ в период 2007- 2010гг.

Набор материала осуществлялся когортным методом. Основная группа – 75 детей от матерей с оперированными и неоперированными врожденными пороками сердца. В контрольную группу вошли 50 новорожденных детей от матерей без врожденных пороков сердца. Дети обследовались на первые, седьмые сутки жизни и в месяц жизни. При подборе для исследуемых групп учитывались критерии включения и исключения.

Критерии включения новорожденных: доношенные новорожденные от матерей с врожденными оперированными и неоперированными пороками сердца.

Критерии исключения:

1. Приобретенные пороки сердца у матерей;
2. Множественные пороки развития у новорожденных;
3. Недоношенность
4. Дети от многоплодной беременности

Дизайн проведенного исследования

Объект исследования	Число исследований
Ретроспективная группа (клинико-статистический анализ), всего:	104
- основная группа (дети от матерей с ВПС)	70
- группа сравнения (здоровые дети)	18
Перспективная группа, всего:	125
I группа (новорожденные от матерей с оперированными ВПС)	44
II группа (новорожденные от матерей с неоперированными ВПС)	31
Контрольная группа – новорожденные от матерей без ВПС	50

2.2. Методы исследований.

2.2.1. Общие клинические методы исследований.

Оценка состояния женщин предусматривала анализ акушерского, гинекологического, соматического анамнеза, течения беременности и родов. Оценивалось состояние ребенка при рождении, антропометрические показатели, неонатальная адаптация. Новорожденные дети осматривались ежедневно с прицельным исследованием функции сердечно-сосудистой системы.

2.2.2. Методы исследования сердечно-сосудистой системы.

1) Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на ультразвуковом аппарате "Panther" В&К Medical (Дания). Датчик с частотой 5,0МГц (Номер в Гос. реестре мед. изделий 01371365, Москва, 2002г.) в М- и В-режиме [214].

Основные параметры исследования:

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

2. КСР (см) - конечно-систолический размер левого желудочка измеряли

между межжелудочковой перегородкой и эндокардом задней стенки левого желудочка во время систолы в I позиции.

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

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

5. МЖП (см) - толщина межжелудочковой перегородки оценивалась в диастолу в I стандартной позиции.

6. ЗСЛЖ (см) - толщина задней стенки левого желудочка измерялась в диастолу в I стандартной позиции.

7. УО (мл) - ударный объем находили по разнице конечно-диастолического и конечно-систолического объемов.

8. МОК (мл/мин) - минутный объем кровообращения вычисляли при умножении УО на частоту сердечных сокращений (ЧСС).

9. Фракцию изгнания (ФИ) определяли по формуле:

$$\text{ФИ} = \frac{\text{УО}}{\text{КДО}} \times 100\%$$

где, КДО - конечно-диастолический объем левого желудочка.

10. ФУ (%) - фракцию укорочения вычисляли по формуле:

$$\text{ФУ} = \frac{\text{ДЛЖд} - \text{ДЛЖс}}{\text{ДЛЖд}} \times 100\%$$

где, ДЛЖд- диаметр левого желудочка в диастолу, ДЛЖс - диаметр левого желудочка в систолу.

Исследование выполнялось по общепринятой методике [12,35,161].

2) Электрокардиография (ЭКГ) осуществлялась с помощью электрокардиографа «Сикард» Сименс АГ, (Номер в Гос. реестре мед. изделий 1/151, Москва, 1996), в 12 стандартных отведениях со скоростью движения

бумажной ленты 50 мм в секунду. Ребенок находился в состоянии покоя, через один час после кормления. Анализ полученных данных проводили по общепринятой схеме с учетом особенностей электрокардиограммы у новорожденного ребенка [78,81,97,165].

3) Тонометрия проводилась осциллометрическим методом с помощью монитора «Auto B.P. Monitor» фирмы EME (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) и осуществлялась следующим образом: вокруг плеча одной из рук ребенка фиксировали манжету, подбор осуществлялся в зависимости от антропометрии [225]. У каждого ребенка проводили по три измерения артериального давления с интервалом в 3 минуты между измерениями.

4) Холтер-мониторирование ЭКГ проводилось с помощью цифрового регистратора MedilogAR4 фирмы «Huntleigh Healthcare», Англия. Анализ, редактирование и генерация отчетов о данных ЭКГ проводилась с помощью программного обеспечения «Medilog Darwin» автоматически и далее под визуальным контролем.

Запись осуществлялась в течение 24 часов в двух модифицированных отведениях V_{1-2} (правое), V_{5-6} (левое), а также II стандартного отведения в первые сутки жизни [39].

➤ Оценку показателей синусового ритма осуществляли по следующим параметрам [156]:

1. Min – минимальная ЧСС в течение суток (ударов/минуту);
2. Max – максимальная ЧСС в течение суток (ударов/минуту);
3. Mean – средняя ЧСС в течение суток (ударов/минуту);
4. QRS – общее количество интервалов QRS;
5. ЧСС день – средняя ЧСС в период бодрствования;
6. ЧСС ночь – средняя ЧСС в период;

➤ Для оценки вариабельности сердечного ритма в течение суток исследовали следующие показатели [156]:

- Временной математический метод анализа:
 1. SDNN – стандартное отклонение для всех выбранных интервалов RR (мс);
 2. r-MSSD – среднеквадратичное отклонение разностей между продолжительностями последовательных интервалов RR;
 3. pNN50 – процент последовательных интервалов RR, которые различаются более чем на 50 мс;
 4. SDNN-i – среднее значение среднеквадратичных отклонений временного окна;
 5. SDANN-i – среднеквадратичное отклонение среднего значения временного окна для выбранных интервалов RR;
 6. ЦИ – циркадный индекс (соотношение средних значений частоты сердечных сокращений для дневного и ночного времени суток).
- Спектральный метод анализа:
 1. ULF – среднее значение 5-минутных интегралов сверхнизкой составляющей энергетического спектра, вычисленных в диапазоне до 0,0033 Гц;
 2. VLF – среднее значение 5-минутных интегралов очень низкой составляющей энергетического спектра, вычисленных в диапазоне от 0,0033 до 0,04 Гц;
 3. HF power (HF) – среднее значение 5-минутных интегралов высокочастотной составляющей энергетического спектра, вычисленных в диапазоне от 0,15 до 0,40 Гц;
 4. LF power (LF) – среднее значение 5-минутных интегралов низкочастотной составляющей энергетического спектра, вычисленных в диапазоне от 0,04 до 0,15 Гц;
 5. LF/HF – соотношение LF и HF;

2.2.3 Лабораторные методы исследования.

- 1) Оценка кислотно-основного состояния и кислородного статуса осуществлялась с помощью газоанализатора «Radiometer ABL 700 SERIES». Метод требует небольшое количество материала и позволяет оценить широкий

ряд показателей.

Основные параметры:

1. pH – кислотность крови;
2. pCO₂ – напряжение углекислого газа (мм рт.ст.);
3. pO₂ – напряжение кислорода (мм рт.ст.);
4. ctHb – концентрация общего гемоглобина (г/л);
5. FНbF – концентрация фетального гемоглобина (г/л);
6. сLac – уровень лактата (ммоль/л);
7. pH(T) – кислотность крови скорректированная;
8. pCO₂(T) – напряжение углекислого газа скорректированное (мм рт.ст.);
9. sO₂ – насыщение гемоглобина кислородом (%);
10. сHCO₃ – концентрация бикарбоната (мэкв/л);
11. ABE – (ммоль/л);
12. SBE – стандартный бикарбонат (ммоль/л);
13. ctCO₂ – концентрация углекислого газа (Vol%);
14. Hct – гематокрит крови (%).

2.2.3. Методы исследования эндотелиальной дисфункции

1) Определение уровня эндотелина-1 в сыворотке пуповинной крови проводилось с помощью иммуноферментного метода, основанного на количественном определении эндотелина-1 («Имуноферментный набор для количественного определения эндотелина (1-21) человека в сыворотке, плазме, моче, слюне, и супернатантах клеточных структур», фирма Biomedica для группы компаний «БиоХимМак» г.Москва, кат.№ 442-0052).

2) Определение общего количества оксида азота основано на ферментном превращении нитрата в нитрит с участием фермента нитрат-редуктазы. Реакция регистрирует колориметрически концентрацию нитрита по азо-красителю, образующемуся в реакции Грисса. Для определения использован набор Total NO/Nitrite/Nitrate Assay R&D Systems, который имеет 2 аналитические опции:

- а) измерение эндогенного нитрита;
- б) превращение нитрата в нитрит с использованием нитрат-редуктазы и

измерение общего нитрита.

Забор пуповинной крови проводился в течение нескольких минут после рождения ребенка в объеме 1,0 мл. Образцы крови анализировались в день взятия или хранились при температуре - 20°C и размораживались впоследствии согласно инструкции.

2.2.4. Статистические методы.

Статистическая обработка результатов исследования выполнены с помощью программного пакета Microsoft Excel. Определяли M – среднюю арифметическую, стандартное отклонение (m), ошибку средней арифметической (σ). Уровень значимости отличий исследуемых групп определялся применением критерия Стьюдента (t – критерий), который использовался в двух случаях. В первом случае – 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. Применялся аналог t -критерия: это непараметрический U -критерий Манна-Уитни, позволяющий выявлять различия в значении параметра между малыми выборками. Анализ качественных признаков проводили с помощью критерия χ^2 .

Для построения диагностирующего правила по предложенной выборке были привлечены математические методы распознавания образов, реализованные в пакетах прикладных программ «STATISTICA 6.0», с помощью которых было разработано оригинальное решающее правило прогноза постгипоксической кардиопатии у новорожденных детей от матерей с врожденными пороками сердца в неонатальном периоде. На этапе обучения для построения линейной дискриминантной функции по обучающей выборке (75 историй болезни) были использованы все информативные ($p < 0,05$) признаки ($n=37$), к которым относились антропометрические показатели, эхокардиографические показатели и показатели эндогенной функции в раннем неонатальном периоде.

Дискриминантная функция имеет следующий вид:

$$f_x = K_1 \times E_1 + K_2 \times E_2 + \dots \text{const}$$

где $K_1, \dots, K_{37}, \text{const}$, значения коэффициентов, рассчитанные программой распознавания. Зная функцию f и имея данные некоторого новорожденного – $X_j = (E_1 - E_{45})$, можно сделать предварительный прогноз о том, находится ли она в состоянии p_1 или p_2 и т.д.

При применении дискриминантного анализа не требуется выполнение условия нормальности распределения значений параметров, а данные могут иметь бинарные значения, балльные или количественные оценки. Метод дискриминантного анализа использует критерий «хи-квадрат» и точный критерий Фишера для малых выборок.

Качество прогноза подтверждено методом скользящего экзамена, когда из обучающей выборки последовательно исключаются вектора признаков, на оставшихся данных формируется решающее правило прогноза, а его качество проверяется подстановкой исключенного вектора.

Объём выполненных исследований

Проведенное исследование	Количество исследований
Эхокардиография (ЭхоКГ)	375
Электрокардиография (ЭКГ)	370
Тонометрия (АД)	540
Холтеровское мониторирование ЭКГ	130
Исследование газового гомеостаза	250
Исследования эндотелиальной дисфункции: в т.ч. - определение уровня эндотелина-1 - определение общего количества оксида азота	125

ГЛАВА III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Ретроспективный анализ течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с врождёнными пороками сердца

В соответствие с поставленными задачами проведен ретроспективный анализ течения беременности, родов и перинатальных исходов у матерей с врождёнными пороками сердца по данным медицинской документации (обменные карты родильниц, истории болезни матерей и их новорожденных детей), которые составили основную группу. Набор осуществлялся с учетом критериев включения и исключения, представленных выше.

Группу сравнения составили 18 здоровых новорожденных от женщин, беременность которых протекала физиологически, и они вместе с детьми, были выписаны на 5-7 сутки после родов домой. Перечисленные категории получали медицинскую помощь в условиях ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России в период с 2006 по 2008 год, всего за истекший период было проведено 88 случаев.

Возраст обследованных женщин колебался от 17 до 37 лет, составляя в среднем – $25,56 \pm 1,12$. Среди обследуемых, жительниц города Екатеринбурга было 60,3%, городов и сельских районов Свердловской области – 39,7%, 20% женщин имели высшее образование, 64% обследуемых были трудоустроены, 4 женщины имели инвалидность по кардиальной патологии.

У всех беременных основной группы имелся отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез, и они были отнесены к группе высокого и среднего риска [147].

У большинства беременных с кардиальной патологией ВПС выявлен до наступления настоящей беременности, в 2 (2,9%) случаях – порок впервые установлен при данной беременности по данным физикального и эхокардиографического исследования. Из них у 33 (38%) женщин проведена хирургическая коррекция порока.

Наиболее часто в структуре кардиоваскулярной патологии встречались пороки межпредсердной и межжелудочковой перегородки (в 19 и 23%

соответственно), открытый артериальный проток в 20%, пороки аортального и митрального клапанов более чем в 17% и 18% случаев соответственно, нередко сопровождавшиеся легочной гипертензией (7%). Полученные нами результаты соответствуют большинству литературных данных [45,48,94,166,184]. Структура ВПС подробно представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура ВПС у беременных женщин по данным ретроспективного анализа

Класс заболеваний по МКБ 10	Матери новорожденных (n=70)	
	абс	%
Дефект межпредсердной перегородки (Q 21.1.)	13	18,6
Дефект межжелудочковой перегородки(Q 21.0.)	16	22,9
Открытый артериальный проток (Q 25.0.)	14	20,0
Тетрада Фалло (Q 21.3.)	2	2,9
Стеноз легочной артерии (Q 25.6.)	7	10,0
Стеноз аорты (Q 25.3.)	1	1,4
Транспозиция магистральных сосудов (Q 25.8.)	1	1,4
Пороки аортального клапана (Q 23.1.)	12	17,1
Пороки митрального клапана (Q 23.8.)	13	18,6
Пороки трикуспидального клапана (Q 22.8.)	1	1,4
Пороки клапана легочной артерии (Q 22.3.)	3	4,3
Аномальный дренаж легочных вен (Q 26.2.)	2	2,9
Коарктация аорты (Q 25.1.)	1	1,4
Добавочная верхняя полая вена (Q 26.1.)	1	1,4

Примечание: сумма превышает 100%, учитывая наличие нескольких признаков у одной женщины.

Как видно из представленных в таблице данных, преимущественно встречаются пороки «бледного» типа с перегрузкой малого круга кровообращения. Учитывая характер кардиальной патологии, признаки хронической сердечной недостаточности различной степени отмечены у 61% беременных основной группы. При этом в 39% случаев признаков сердечной

недостаточности выявлено не было (таб.2).

Таблица 2

Недостаточность кровообращения у женщин с ВПС по данным ретроспективного анализа

Недостаточность кровообращения	Матери новорожденных (n=70)	
	абс	%
0 степень	27	38,6
I степень	38	54,3
IIА степень	5	7,1
IIБ степень	0	0
III степень	0	0

Состояние здоровья матерей характеризовалось высокой частотой экстрагенитальной патологии. Ухудшение состояния соматического здоровья женщин с сердечно-сосудистой патологией на фоне беременности отмечено в работах и других авторов [137]. Наиболее часто встречалась хроническая внутриматочная инфекция – у 57% беременных в основной группе проведена санация инфекции до наступления беременности.

Среди соматической патологии в группе матерей с ВПС на первом месте по частоте встречаемости расположились – анемия, патология почек и мочевыделительных путей (по 34% соответственно), на втором месте – патология сердечно-сосудистой системы (за исключением ВПС) – в 14% случаев. Патология со стороны других органов и систем встречалась значительно реже, так, например, заболевания органов дыхания и пищеварения выявлены лишь у 10% и 13% женщин с ВПС.

В группе сравнения патология мочевыделительной системы (пиелонефрит) встречалась в соответствующем проценте случаев – 33%, анемия реже, лишь у 28% беременных, занимая второе место. Наряду с этим, отмечена высокая встречаемость патологии желудочно-кишечного тракта (22%).

В структуре гинекологической патологии наиболее часто отмечались кольпиты, дисбиоз влагалища, нарушения менструальной функции (16% и 11% соответственно). В подавляющем большинстве случаев (70%) в качестве этиологического фактора воспалительных заболеваний женских половых

органов выступают ассоциации возбудителей [128]. Структура экстрагенитальной патологии представлена в таблице 3.

Таблица 3

Структура экстрагенитальной патологии у обследованных женщин

Класс заболеваний по МКБ 10	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=18)		p (хи-квадрат)
	абс	%	абс	%	
Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (хламидиоз, уреаплазмоз, ВПГ, ЦМВ-инфекция)	40	57,1	4	22,2	0,008
Класс III. Болезни крови и кроветворных органов (анемия)	24	34,3	5	27,8	0,6
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (патология щитовидной железы, ожирение)	7	10,0	3	16,7	0,43
Класс VII. Болезни глаза и придаточного аппарата (миопия)	8	11,4	3	16,7	0,55
Класс IX. Болезни системы кровообращения (гипертоническая болезнь)	10	14,3	5	27,8	0,17
Класс X. Болезни органов дыхания	7	10,0	0	0	0,16
Класс XI. Болезни органов пищеварения	9	12,9	4	22,2	0,32
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы					
- пиелонефрит	24	34,3	6	33,3	0,78
- гинекологические заболевания	11	15,7	2	11,1	0,62

Примечание: сумма превышает 100%, учитывая наличие нескольких признаков у одной женщины, p – достоверность различий между основной группой и группой сравнения.

Таким образом, негативное влияние на внутриутробное развитие плода помимо основного заболевания, оказывает и экстрагенитальная патология. Такие факторы как анемия, патология почек, органов дыхания, вне сомнения, участвует в патогенезе внутриутробной гипоксии плода.

Большинство женщин ретроспективной группы регулярно посещали женскую консультацию и выполняли назначения врачей. В двух случаях по решению акушерского консилиума беременным с пороками сердца были

сформулированы противопоказания к дальнейшему вынашиванию беременности, но женщины категорически отказались от ее прерывания.

В ретроспективной группе первобеременных женщин было 26 (37%), первородящих – 47 (67%). Частота медицинских аборт в группе матерей с пороками сердца составила 50%, выкидышей – 14%, антенатальной гибели плода при предыдущей беременности – 1%. Анализ течения настоящей беременности был проведен на основании обменно-уведомительной карты беременной и истории родов, его результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Характеристика течения настоящей беременности в ретроспективных группах

Акушерский анамнез	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=18)		p (хи-квадрат)
	абс	%	абс	%	
Ранний токсикоз беременных	26	37,1	5	27,8	0,46
Угроза прерывания беременности, в т.ч. на ранние сроки	35 22	50,0 31,4	4 1	22,2 5,6	0,034 0,026
Преэклампсия различной степени тяжести	44	62,9	10	55,6	0,57
Маловодие, многоводие	12	17,1	2	11,1	0,53
ОРВИ во время беременности	17	24,3	2	11,1	0,23
Кольпит во время беременности	11	15,7	1	5,6	0,26
Урогенитальные инфекции (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, трихомониаз)	40	57,8	10	55,6	0,90
Хроническая фетоплацентарная недостаточность:					
- компенсированная	39	55,7	3	16,7	0,003
- субкомпенсированная	11	15,7	-	-	0,07
Синдром задержки развития плода	12	17,1	0	0	0,06
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	21	30,0	0	0	0,008

Примечание: сумма превышает 100%, учитывая наличие нескольких признаков у одной женщины, p – достоверность различий между основной группой и группой сравнения.

У 37% беременных в основной группе начало беременности сопровождалось развитием токсикоза первой половины, чаще чем в группе

сравнения ($p>0,46$). Течение беременности у матерей с ВПС достоверно чаще осложнялось угрозой прерывания – примерно в 50% случаев, при этом у 31% беременных в I триместре ($p<0,05$). Преэклампсия отмечена у 63% беременных основной группы и у 56% группы сравнения, среди беременных с ВПС имелись особенности течения – раннее начало, длительное течение, устойчивость к проводимой терапии.

Неблагоприятное течение беременности на фоне кардиоваскулярной патологии матери отражалось и на состоянии внутриутробного плода [148]. В каждом втором случае отмечено формирование хронической фетоплацентарной недостаточности, осложнившейся развитием внутриутробной задержки развития плода (17%) и хронической гипоксии (30%). Патологическое течение беременности оказывало влияние не только на антенатальное развитие ребенка, но и во многом определяло особенности течения родового акта. Основная характеристика интранатального периода представлена в таблице 5.

Таблица 5

Особенности течения интранатального периода в ретроспективной группе

Характеристики интранатального периода	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=18)		p (хи-квадрат)
	абс	%	абс	%	
Физиологическое течение родов	19	27,1	14	77,8	0,001
Длительный безводный период	4	5,7	1	5,6	0,98
Быстрые и стремительные роды	1	1,4	1	5,6	0,29
Раннее и преждевременное излитие околоплодных вод	6 4	8,6 5,7	0 4	0 22,2	0,20 0,030
Слабость и дискоординация родовой деятельности	4	5,7	0	0	0,30
Оперативные роды:					
- кесарево сечение	32	45,7	3	16,7	0,025
- наложение акушерских щипцов	1	1,4	0	0	0,61
Обвитие пуповины вокруг шеи и туловища ребенка	12	17,1	2	11,1	0,53
Крупный плод	6	8,6	2	11,1	0,74

Примечание: p – достоверность различий между основной группой и группой сравнения.

Как видно по представленным в таблице данным, только 27% родов в группе матерей с ВПС не имели отклонений от физиологического течения. В 10 случаях отмечено раннее и преждевременное излитие околоплодных вод, 4 родов осложнились длительным безводным периодом (более 18 часов), прошли одни быстрые роды у первородящей женщины.

Более чем у 45% женщин с ВПС проведено оперативное родоразрешение, это примерно в три раза чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,025$). Показаниями к проведению оперативного родоразрешения послужили: тяжесть соматической патологии, неправильное членорасположение плода, наличие рубца на матке, прогрессирующая хроническая гипоксия, синдром задержки развития плода на фоне декомпенсации маточно-плацентарного кровотока, нарастание преэклампсии, преждевременное излитие околоплодных вод при наличии незрелых родовых путей или сочетание выше перечисленных факторов.

Новорожденные дети основной группы родились в сроке от 37 до 41 недели, в среднем срок гестации составил $39,04 \pm 0,20$ недель.

По результатам нашего исследования антропометрические данные при рождении соответствовали гестационному возрасту в 81% случаев, у 7 новорожденных от матерей с ВПС отмечен синдром задержки развития, в 6 случаях родились крупные для данного срока гестации дети (более 4000 г).

Средняя масса новорожденных основной группы при рождении составила $3358,6 \pm 98,11$ г, длина – $51,04 \pm 0,50$ см, окружность головы – $34,7 \pm 0,3$ см, окружность груди – $34,1 \pm 0,4$ см.

Новорожденные от матерей с кардиальной патологией достоверно чаще рождались в состоянии асфиксии, имея достоверно более низкие оценки по шкале Апгар. Так на 1-й минуте оценка у них составила $6,43 \pm 0,22$ балла, на 5-ой минуте – $7,76 \pm 0,12$ балла, что еще раз подтверждает неблагоприятное течение ante - и интранатального периода у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца. Характеристика новорожденных детей при рождении представлена в таблице 6.

Таблица 6

**Характеристика новорожденных ретроспективных групп при рождении
(M±σ)**

Основные показатели	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=18)	p (парный критерий Стьюдента)
Гестационный возраст, недель	39,04±0,20	39,67±0,35	0,12
Масса, г	3358,6±98,11	3366,11±229,21	0,48
Рост, см	51,04±0,50	50,83±0,75	0,36
Оценка по шкале Апгар, баллов			
1 минута	6,43±0,22	7,06±0,51	0,01
5 минута	7,76±0,12	8,11±0,35	0,02
Мальчики	34 (48,6%)	11 (61,1%)	0,17
Девочки	36(51,4%)	7 (38,9%)	0,17
Всего детей	70(100%)	18(100%)	

Примечание: p – достоверность различий между основной группой и группой сравнения.

Новорожденные группы сравнения родились в удовлетворительном состоянии, находились на совместном пребывании с матерью. Прорезав физиологическую адаптацию, были выписаны домой на 5-7 сутки жизни.

Особенности ранней неонатальной адаптации новорожденных от матерей с ВПС представлены следующим образом. Из операционно-родового блока 4 (6%) ребенка основной группы были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, в палату интенсивного наблюдения – 39 (56%) детей, оставшаяся часть находилась на совместном пребывании с матерью. В последующем 34 (49%) ребенка были переведены в отделение ранней реабилитации новорожденных для дообследования и продолжения лечения. В первые сутки жизни у 10(14%) детей состояние расценивалось как тяжелое, у 50(71%) - средней тяжести. Тяжесть состояния обуславливалась дыхательными нарушениями, общей неврологической симптоматикой на фоне перенесенной гипоксии.

В отделение реанимации и интенсивной терапии двум детям проводилась искусственная вентиляция легких, средняя продолжительность которой составила $7,04 \pm 1,12$ дня. У одного новорожденного проводилась респираторная поддержка методом постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) в течение 16 часов.

В клинической картине поражения центральной нервной системы у большинства наблюдаемых детей основной группы доминировали симптомы синдрома угнетения - 52 ребенка (74%) и синдрома гипервозбудимости у 14 детей (20%). Синдром общего угнетения характеризовался снижением спонтанной двигательной активности, изменением мышечного тонуса по гипотоническому типу, снижением физиологических рефлексов. При синдроме гипервозбудимости у детей наблюдалась негативная реакция на осмотр, раздраженный плач, признаки повышения нервно-рефлекторной возбудимости в виде тремора нижней челюсти при плаче, мелкоразмашистого тремора рук, спонтанного рефлекса Моро, спонтанного клонуса стоп. Снижение сосательного рефлекса отмечено у 32 (46%) новорожденных от матерей с ВПС в первые сутки жизни, нередкими были срыгивания в первые трое суток. Зондовое кормление проводилось 4 (6%) детям.

При внешнем осмотре выявлена бледность кожных покровов, сухость, мраморность. Нередко отмечалось наличие акро- и периорального цианоза в покое. При пальпации мягких тканей выявлено снижение тургора и пастозность.

При физикальном обследовании перкуторные границы относительной сердечной тупости располагались в пределах возрастной нормы. Аускультативно у небольшой части детей (2%) выслушивались единичные влажные хрипы. Частота дыхания в среднем составила $51,6 \pm 1,9$ дыханий в минуту. Тахипноэ наблюдалось у 18 (26%) детей, брадипноэ у 3 (4%).

Со стороны сердечно-сосудистой системы клинически отмечались приглушенность и глухость сердечных тонов – в 4 (6%) случаях, «нечистота» сердечных тонов – у 9 (13%) обследованных. Средняя ЧСС составила $133,3 \pm 3,2$

уд/мин. Нарушения сердечного ритма выявлены в незначительном проценте: брадикардия у 8 (11%), тахикардия у 1(1%) ребенка, дыхательная аритмия в 6 (9%) случаях. У 1 (1%) ребенка наблюдались кратковременные нарушения ритма в виде экстрасистолии. В 16 (23%) случаях выслушивался интенсивный систолический шум на верхушке сердца или в точке Боткина-Эрба, не проводящийся за пределы сердца, со снижением интенсивности после нагрузки.

Мониторинг артериального давления не носил массовый характер и проводился лишь новорожденным, находящимся в ОРИТН и ПИНе. Измерение артериального давления было выполнено у 45 детей, что составило 64% от числа детей ретроспективной группы. На основании полученных данных артериальная гипотензия зарегистрирована у 10 (22%) детей, гипертензия у 6 (13%), нормальные показатели артериального давления отмечены у 29 (65%) обследованных детей. Средние показатели АД у новорожденных в основной группе были достоверно ниже, чем у новорожденных группы сравнения и составляли: систолическое давление – $62,8 \pm 2,4$ мм. рт. ст., диастолическое – $34,8 \pm 1,7$ мм. рт. ст., среднее – $45,8 \pm 2,1$ мм. рт. ст ($p < 0,05$).

К третьим суткам состояние большинства детей улучшилось. При клиническом осмотре к этому времени дети имели активную реакцию на осмотр, оживление физиологических рефлексов, мышечный тонус в форме гипертонии. Появление периферического цианоза, усиление вегето-сосудистой дистонии в виде "мраморности" кожи отмечено после нагрузки у 3 новорожденных. При аускультации характер сердечных тонов не менялся, у большинства детей сохранялся систолический шум по левому краю грудины.

Первоначальная потеря массы тела в ретроспективной группе составила $12,9 \pm 1,6\%$. Максимальная убыль пришлась на 4 сутки жизни. К моменту завершения периода ранней неонатальной адаптации 32 (46%) ребенка не восстановили первоначальную массу тела.

У 10 (14%) детей со 2-х сутки появилась желтуха, максимальный уровень билирубина к 5 суткам составил $271,2 \pm 6,04$ мкмоль/л, что было расценено, как проявление гипербилирубинемии. С 7-х суток его уровень постепенно

снижался.

Газовый состав крови у детей этой группы в течение первой недели жизни менялся незначительно: рН составлял $7,36 \pm 0,02$ в первые сутки ($7,38 \pm 0,02$ на 7-е сутки), рСО₂ соответственно $40,99 \pm 2,23$ и $45,05 \pm 3,04$ мм рт. ст., рО₂ повышалось с $48,16 \pm 1,88$ до $49,18 \pm 0,89$ мм рт. ст. Метаболических нарушений не выявлялось.

На седьмые сутки жизни 36 (42%) новорожденных в удовлетворительном состоянии были выписаны домой под наблюдение участкового педиатра. Из оставшихся: 28(56%) детей были в состоянии средней степени тяжести и 6(42%) новорожденных в тяжелом состоянии, все они находились в отделении патологии новорожденных на реабилитации. Тяжесть состояния по-прежнему была обусловлена дыхательными нарушениями, общей неврологической симптоматикой.

Выхаживание более 40% детей продолжалось в условиях клинического инкубатора с поддержанием теплового режима. Трём новорожденным проводилось энтерально-зондовое кормление.

При анализе было выявлено, что у большинства новорожденных сохранялись симптомы синдрома угнетения (28 случаев) и синдрома гипервозбудимости (2 ребенка).

Окраска кожных покровов была бледно-розовая с выраженной вегето-сосудистой лабильностью и акроцианозом, усиливавшимся при нагрузке. У 10 новорожденных были проявления гипербилирубинемии с прокрашиванием кожных покровов до II-III степени. Частота встречаемости гипербилирубинемии в ретроспективной группе составила 14,3%. Пуповинный остаток отпал к 5-7 суткам у всех новорожденных, осложнений эпителизации не было.

При аускультации в легких выслушивалось пуэрильное дыхание с частотой $48,3 \pm 2,2$ в минуту.

Приглушенность сердечных тонов и систолический шум малой интенсивности по левому краю грудины и на верхушке имели место у 17 (24%)

новорожденных. Нарушения сердечного ритма встречались реже: брадикардия у 2 (3%), дыхательная аритмия у 3 детей (4%), тахикардия не зарегистрирована. У 1 (1,4%) ребенка сохранялись кратковременные нарушения ритма в виде экстрасистолии. Средняя частота сердечных сокращений составила $132,4 \pm 2,4$ уд/мин.

К 7-м суткам наблюдалось повышение показателей артериального давления, однако они оставались ниже показателей группы сравнения, так систолическое давление составило $75,3 \pm 3,2$ мм. рт. ст., диастолическое – $41,8 \pm 2,7$ мм. рт. ст., среднее – $49,7 \pm 2,9$ мм. рт. ст. Показатели АД в группе сравнения не имели отклонений от физиологической нормы на протяжении всего раннего неонатального периода (таб.7).

Таблица 7

Показатели гемодинамики у новорожденных в раннем неонатальном периоде ($M \pm \sigma$)

Основные показатели	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=18)		Достоверность различий U критерий Манна-Уитни
	1 сутки	7 сутки	1 сутки	7 сутки	
ЧСС, уд/мин	$133,3 \pm 3,2$	$132,4 \pm 2,4$	$135,1 \pm 8,2$	$130,1 \pm 9,0$	$p_1 - 0,65; p_2 - 0,54$
САД, мм рт. ст.	$62,8 \pm 2,4$	$75,3 \pm 3,2$	$87,33 \pm 1,09$	$84,44 \pm 0,98$	$p_1 - 0,0001; p_2 - 0,02$
ДАД, мм рт. ст.	$34,8 \pm 1,7$	$41,8 \pm 2,7$	$39,78 \pm 0,54$	$54,06 \pm 0,60$	$p_1 - 0,01; p_2 - 0,001$
Среднее АД, мм рт. ст.	$45,8 \pm 2,1$	$49,7 \pm 2,9$	$67,89 \pm 0,67$	$82,89 \pm 0,69$	$p_1 - 0,0001; p_2 - 0,0001$

Примечание: p_1 – достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения в 1 сутки жизни; p_2 - достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения на 7 сутки жизни.

Таким образом, в обеих группах наблюдалось повышение системного АД в течение раннего неонатального периода, но у новорожденных от матерей с ВПС сохранялась гипотония.

Для углубленного изучения влияния кардиальной патологии матери, перенесенной анте - и интранатальной гипоксии на развитие сердечно-сосудистой системы новорожденного ребенка нами проведен анализ данных электрокардиограммы (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ).

Особенности адаптации центральной гемодинамики у новорожденных детей ретроспективных групп по данным электрокардиографического и эхокардиографического исследований

Полученные нами данные электрокардиографического исследования у детей ретроспективных групп представлены следующим образом. В первые сутки у всех детей основной группы определялся синусовый ритм с ЧСС от 131 до 144 уд/мин (средняя ЧСС составила $137,05 \pm 4,43$ уд/мин). К 7 суткам жизни значительно увеличивается диапазон индивидуальных колебаний ЧСС, составляя от 125 до 148 уд/мин (средняя ЧСС – $136,46 \pm 4,52$ уд/мин). Электрическая ось сердца у обследованных детей была отклонена вправо, электрическая позиция сердца оставалась вертикальной в течение всего раннего неонатального периода, что связано с относительно горизонтальным положением сердца у новорожденных в грудной клетке в неонатальном периоде и сохраняющемся ведущим значением правого желудочка.

Нарушения ритма у новорожденных основной группы зарегистрированы в 38(54%) случаях. Из номотопных нарушений ритма синусовая брадикардия выявлена у 8 (11,4%) новорожденных, синусовая брадиаритмия в 18 (26%) и синусовая тахиаритмия в 5 случаях (7%). Экстрасистолия зарегистрирована у 2 новорожденных (3%). Нарушение проводимости в виде неполной блокады правой ножки пучка Гисса отмечено у 7% детей.

В 91% случаев на ЭКГ регистрировался глубокий ($>3\text{мм}$), отрицательный зубец Т, в 6% – зубец Т был изоэлектричен, в 3% имело место снижение вольтажа зубца Т. У 31% детей имела место депрессия сегмента ST ниже изолинии, у 34% – его элевация. Эти изменения свидетельствуют о нарушении метаболических процессов в миокарде и его ишемии.

Отмечено достоверное ($p < 0,01$) увеличение внутрипредсердной проводимости до $0,053 \pm 0,004\text{с}$ по отношению с группой сравнения, удлинение интервала P-Q – $0,095 \pm 0,006\text{ с}$ (замедление предсердно-желудочковой проводимости), QRS – $0,059 \pm 0,002\text{ с}$ (достоверное увеличение внутрижелудочковой проводимости, $p < 0,001$), против $0,05\text{с}$ в группе сравнения.

Это обусловлено дилатацией правого желудочка за счет внутрисердечного шунтирования и также может быть следствием непосредственного гипоксического влияния на клетки проводящей системы во внутриутробном периоде. Гипоксически-ишемическое воздействие на клетки миокарда влечет за собой изменение внутриклеточного метаболизма и изменение работы электролитных каналов кардиомиоцитов, что и вызывает увеличение времени возбуждения желудочков, т.е. увеличения комплекса QRS. Об этом же свидетельствует удлинение продолжительности электрической систолы более чем на 0,05 с по сравнению с должной для данной ЧСС, что указывает на нарушение процессов реполяризации в миокарде желудочков.

К 7 суткам внутрипредсердная проводимость нормализовалась, оставалась замедленной внутрижелудочковая проводимость – QRS 0,059с и 0,05с соответственно в группе сравнения ($p < 0,001$), продолжительность электрической систолы в целом нормализовалась. Электрокардиографические признаки перегрузки правых отделов сердца выявлены у 19% детей.

Динамика ЭКГ показателей у новорожденных группы сравнения не имела отклонений от физиологического течения и возрастных норм. Полученные нами данные представлены в таблице 8.

Таблица 8

Некоторые электрокардиографические показатели у новорожденных ($M \pm \sigma$)

Основные показатели	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=18)		Достоверность различий p
	1 сутки	7 сутки	1 сутки	7 сутки	
Средняя ЧСС	137,05±4,43	136,46±4,52	131,00±7,20	130,11±0,54	p ₁ – 0,30 p ₂ – 0,054
P, с	0,053±0,004	0,048±0,002	0,04±0,005	0,05±0,009	p ₁ – 0,014 p ₂ – 0,16
PQ, с	0,095±0,006	0,090±0,002	0,09±0,007	0,10±0,007	p ₁ – 0,184 p ₂ – 0,002
QRS, с	0,059±0,002	0,059±0,001	0,05±0,006	0,05±0,01	p ₁ – 0,001 p ₂ – 0,001
QRST, с	0,275±0,010	0,264±0,007	0,21±0,007	0,26±0,023	p ₁ – 0,0001 p ₂ – 0,31

Примечание: p₁ - достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения в 1 сутки жизни; p₂ - достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения на 7 сутки жизни.

По представленным данным следует предположить, что внутриутробная гипоксия у новорожденных от матерей с ВПС влияет на процессы метаболизма и проводимости в миокарде. У детей основной группы выявлена широкая вариабельность показателей ЭКГ, нарушения ритма и проводимости, как на первые, так и на седьмые сутки жизни, но в течение раннего неонатального периода существенной динамики этих показателей получено не было. Параллельно был проведен анализ данных эхокардиографического исследования у новорожденных ретроспективных групп. Получены следующие результаты (таб. 9).

Таблица 9

Основные эхокардиографические показатели у новорожденных ($M \pm \sigma$)

Основные показатели	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=18)		Достоверность различий p
	1 сутки	7 сутки	1 сутки	7 сутки	
КСР, см	1,11±0,03	1,13±0,08	0,94±0,03	0,91±0,04	p ₁ -0,0001; p ₂ -0,03
КСО, мл	2,76±0,23	2,56±0,23	1,75±0,26	1,66±0,16	p ₁ -0,0001; p ₂ -0,01
КДР, см	1,82±0,14	1,76±0,03	1,48±0,03	1,38±0,03	p ₁ -0,0003; p ₂ -0,0001
КДО, мл	9,08±0,75	8,98±0,62	5,80±0,46	4,75±0,36	p ₁ -0,0001; p ₂ -0,001
УО, мл	6,30±0,58	6,38±0,44	3,33±0,28	4,05±0,33	p ₁ -0,0001; p ₂ -0,001
МОК, л/мин	0,78±0,07	0,79±0,07	0,56±0,06	0,49±0,05	p ₁ -0,001; p ₂ -0,003
ФИ, %	68,06±2,10	71,00±1,59	65,9±3,08	69,81±1,16	p ₁ -0,0001; p ₂ -0,0001
ФУ, %	35,60±1,41	37,50±1,43	35,5±1,1	36,12±0,65	p ₁ -0,0001; p ₂ -0,0001
САК, м/с	0,84±0,07	0,94±0,09	0,73±0,07	1,61±0,08	p ₁ -0,06; p ₂ -0,002
СЛК, м/с	0,81±0,06	0,80±0,05	0,86±0,08	0,86±0,03	p ₁ -0,46; p ₂ -0,2
СТК, м/с	0,69±0,05	0,72±0,04	0,76±0,17	0,74±0,02	p ₁ -0,11; p ₂ -0,37
СМК, м/с	0,68±0,05	0,73±0,04	0,66±0,05	0,99±0,05	p ₁ -0,41; p ₂ -0,0001

Примечание: p₁ - достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения в 1 сутки жизни; p₂ - достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения на 7 сутки жизни.

По результатам эхокардиографического исследования выявлено, что в раннем неонатальном периоде у новорожденных от матерей с ВПС показатели конечно-систолических и конечно-диастолических параметров левого

желудочка достоверно ($p < 0,001$) превышают показатели группы сравнения.

Ударный объем также был достоверно ($p < 0,0001$) выше в отличие от группы сравнения $6,30 \pm 0,58$ мл и $3,33 \pm 0,28$ мл соответственно. Минутный объем крови у детей основной группы оставался постоянным на протяжении раннего неонатального периода, однако относительные его цифры были достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в группе сравнения.

Сократительная функция сердца также была повышена у детей от матерей с ВПС, ФИ в 1-е сутки - $68,06 \pm 2,10\%$, на 7-е сутки - $71,00 \pm 1,59\%$, что достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в группе сравнения.

В процессе обработки результатов исследования у новорожденных основной группы мы обнаружили тенденция к увеличению показателей насосной (УО, МОК) и сократительной функции сердца (ФИ, ФУ) в динамике раннего неонатального периода, при этом повышение МОК и УО не превысило 2%, а фракции изгнания 4%. Вероятно, увеличение фракции изгнания в основной группе обусловлено включением компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на поддержание адекватного кровоснабжения тканей в условиях спазма периферических сосудов и высокого общего периферического сосудистого сопротивления, развившегося в результате влияния гипоксии.

К концу 7 суток у новорожденных от матерей с ВПС сохраняются высокие показатели конечно-систолических и конечно-диастолических параметров левого желудочка, что является отражением затянувшейся перестройки гемодинамики при переходе к внеутробным условиям жизни и заключается в продолжающемся функционировании фетальных шунтов.

Скорости потока крови между створками аортального, митрального, трикуспидального и клапанов легочной артерии в течение первых 7 суток жизни увеличивались, так на аортальном клапане скорость систолического потока от $0,84 \pm 0,07$ повысилась до $0,94 \pm 0,09$ м/с, а на митральном – от $0,68 \pm 0,05$ до $0,73 \pm 0,04$ м/с ($p > 0,05$).

При анализе показателей ЭхоКГ исследования у новорожденных группы

сравнения установлена тенденция к уменьшению конечно-систолических и увеличению конечно-диастолических параметров левого желудочка, что сопровождается увеличением ударного объема и отражает физиологические процессы перестройки гемодинамики и функциональное закрытие фетальных шунтов [12,35,50].

В ходе проведенного ретроспективного анализа были выявлены отклонения в течение раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с ВПС. При рождении у этих детей достоверно чаще наблюдались клинические признаки перенесенной гипоксии в виде клинических признаков угнетения ЦНС, мышечной гипотонии, цианоза, наличия дыхательных нарушений, поражение сердечно-сосудистой системы (склонность к гипотонии, нарушение сердечного ритма и проводимости, длительное функционирование фетальных коммуникаций, нарушение сократительной и насосной функции миокарда). Все это и позволило сформировать показания для более детального изучения постнатальной адаптации детей данной категории в проспективном исследовании.

3.2. Клиническая характеристика течения беременности и родов у матерей обследованных детей по данным проспективного исследования

Для углубленного изучения состояния здоровья новорожденных от матерей с ВПС в исследование включено 125 детей в неонатальном периоде. Обследование детей проводилось в 1 сутки после рождения, на 7 сутки жизни и в возрасте 1 месяца. В зависимости от наличия оперативной коррекции ВПС у матери дети основной группы были разделены на 2 группы: I группа – дети от матерей с оперированными ВПС (44 ребенка), II группа – дети от матерей с неоперированными ВПС (31 ребенок). Контрольную группу составили 50 условно здоровых новорожденных.

Возраст матерей, вошедших в обследование, колебался от 19 до 41 года, составляя в среднем – $25,96 \pm 1,14$ лет.

У всех матерей этих детей течение беременности и родов сопровождалось патологическими факторами. Известно, что состояние здоровья детей, особенно новорожденных, тесно связано с состоянием здоровья беременных, особенностями течения беременности [15].

Врожденный порок сердца у матерей основной группы в 97% случаев был диагностирован до наступления беременности, у 2 (3%) женщин ВПС впервые диагностировали при настоящей беременности.

Установлено, что в структуре ВПС у матерей основной группы наиболее часто встречались дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, множественные пороки клапанной системы. Аналогичные данные получены нами при проведении ретроспективного анализа, и это не противоречит результатам исследований других авторов [24,45,110]. В последнее время всё чаще встречаются беременные женщины перенесшие операцию на сердце до беременности и даже во время беременности [48]. В I основной группе – оперативная коррекция ВПС более чем в 75% случаев проводилась в детском возрасте.

Подробная структура ВПС у матерей основной группы представлена в таблице 10.

Таблица 10

Структура кардиоваскулярной патологии у женщин, обследованных детей

Класс заболеваний по МКБ 10	I группа (n=44)		II группа (n=31)		p (хи-квадрат)
	абс	%	абс	%	
Дефект межпредсердной перегородки (Q 21.1.)	14	31,8	9	29,0	0,85
Дефект межжелудочковой перегородки (Q 21.0.)	14	31,8	5	16,1	0,23
Открытый артериальный проток (Q 25.0.)	13	29,5	2	6,5	0,04
Тетрада Фалло (Q 21.3.)	2	4,5	0	0	0,24
Стеноз легочной артерии (Q 25.6.)	1	2,3	1	3,2	0,81
Стеноз аорты (Q 25.3.)	1	2,3	0	0	0,40
Пороки аортального клапана (Q 23.1.)	6	13,6	12	38,7	0,053
Пороки митрального клапана (Q 23.8.)	9	20,5	2	6,5	0,14
Пороки трикуспидального клапана (Q 22.8.)	3	6,8	0	0	0,15
Пороки клапана легочной артерии (Q 22.3.)	2	4,5	0	0	0,24
Коарктация аорты (Q 25.1.)	3	6,8	0	0	0,15
AV- канал (Q 20.0.)	1	2,3	0	0	0,40
Добавочная верхняя полая вена (Q 26.1.)	2	4,5	2	6,5	0,73
Аорто-правопредсердная фистула (Q 28.8.)	1	2,3	0	0	0,40

Примечание: p – достоверность различий между I и II группами; сумма превышает 100%, учитывая наличие нескольких признаков у одной женщины.

Перспективное исследование подтвердило ретроспективные данные, что у матерей с ВПС преобладают пороки «бледного» типа с обогащением малого круга кровообращения. Наиболее распространенными во всех группах являлись септальные пороки с лево-правым шунтированием. В большинстве случаев у женщин, обследованных детей основной группы имелись признаки

сердечной недостаточности, однако достоверных отличий между I и II группами выявлено не было. В I группе у 13(30%) женщин отсутствовали признаки сердечной недостаточности, НК I стадии выявлена у 28(64%) матерей, и лишь у 3(7%) женщин IIА стадия сердечной недостаточности.

Во II группе – 5(16%) женщин не имели признаков недостаточности кровообращения, I и IIА стадия сердечной недостаточности отмечены в 23(74%) и 3(10%) случаях соответственно, женщин с признаками декомпенсации центральной гемодинамики в обследовании не было. Распределение женщин по степеням сердечной недостаточности представлено в таблице 11.

Таблица 11

Недостаточность кровообращения у женщин с ВПС

Недостаточность кровообращения	I группа (n=44)		II группа (n=31)		p (хи-квадрат)
	абс	%	абс	%	
0 степень	13	29,6	5	16,1	0,29
I степень	28	63,6	23	74,2	0,68
IIА степень	3	6,8	3	9,7	0,68
IIБ степень	0	0	0	0	-
III степень	0	0	0	0	-

Примечание: p - достоверность различий между I и II основными группами

Состояние здоровья матерей наблюдаемых детей характеризовалось высокой частотой экстрагенитальной патологии. У 75% матерей детей I группы и у 78% матерей новорожденных II группы имелись хронические заболевания со стороны других систем. Среди матерей контрольной группы – практически здоровых женщин было 64%, а среди матерей детей основной группы таких не было.

Всем женщинам проводилось обследование на инфекции (полимеразно-цепная реакция крови и содержимого цервикального канала), при этом у каждой третьей выявлена хроническая внутриматочная инфекция, санация

которой в большинстве случаев проведена до наступления беременности. Соматический анамнез матерей подробно представлен в таблице 12.

Таблица 12

Структура экстрагенитальной патологии у матерей обследованных детей

Класс заболеваний МКБ 10	Матери новорожденных детей (n=125)						p (хи-квадрат)
	I группа (n=44)		II группа (n=31)		Контрольная группа (n=50)		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	5	11,4	3	9,7	1	2,0	p ₁ >0,83 p ₂ >0,08 p ₃ >0,14
Класс III. Болезни крови и кроветворных органов	16	36,4	7	22,6	4	8,0	p ₁ >0,35 p ₂ <0,007 p ₃ >0,11
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	4	9,1	1	3,2	1	2,0	p ₁ >0,35 p ₂ >0,15 p ₃ >0,74
Класс VII. Болезни глаза и придаточного аппарата	6	13,6	6	19,4	5	10,0	p ₁ >0,57 p ₂ >0,63 p ₃ >0,30
Класс IX. Болезни системы кровообращения (за исключением ВПС)	10	22,7	4	12,9	7	14,0	p ₁ >0,37 p ₂ >0,36 p ₃ >0,90
Класс X. Болезни органов дыхания	8	18,2	2	6,5	2	4,0	p ₁ >0,19 p ₂ <0,05 p ₃ >0,64
Класс XI. Болезни органов пищеварения	6	13,6	5	16,1	4	8,0	p ₁ >0,80 p ₂ >0,43 p ₃ >0,32
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	16	36,4	16	51,6	10	20,0	p ₁ >0,58 p ₂ >0,18 p ₃ >0,12 p ₁ >0,42 p ₂ >0,35 p ₃ >0,09
-пиелонефрит	12	27,3	11	35,5	8	16,0	
-гинекологические заболевания	4	9,1	5	16,1	2	4,0	

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

При анализе соматической патологии, на фоне которой протекала беременность, обращает на себя внимание высокая частота выявления анемий у

матерей основной группы – от 23% до 36% ($p_2 < 0,007$, $p_3 > 0,11$). При этом, тяжелые формы анемии (II-III степени) наблюдались только во второй основной группе. Как показывают литературные данные, анемии беременных часто сопровождаются такими осложнениями как невынашивание, преэклампсия, слабость родовой деятельности, задержка внутриутробного развития плода [88]. Далее необходимо отметить высокую встречаемость у матерей патологии почек, как хронической, так и развившейся впервые на фоне беременности. Хронический и гестационный пиелонефрит выявлен у 8 (18%) женщин в I группе, у 6 (19%) во II основной группе. В контрольной группе патология почек выявлена лишь в 5 (10%) случаях. Заболевания желудочно-кишечного тракта встречались значительно реже, но все же, чаще в основной группе (14% и 16%), по сравнению с контролем (8%). Болезни органов дыхания были выявлены у 8 (18%) беременных в I группе, что в 4 раза чаще, чем в контрольной группе ($p_2 < 0,05$).

Выявленная сопутствующая патология у матерей с ВПС безусловно вносит свой вклад в нарушение условий развития внутриутробного плода. Из полученных нами данных видно, что состояние соматического здоровья матерей контрольной группы лучше по сравнению с первыми двумя группами – отсутствуют хронические очаги инфекции, а также заболевания органов дыхания и эндокринной системы. Экстрагенитальная патология является неблагоприятным фоном, на котором сокращаются или ограничиваются возможности адаптивных механизмов, что приводит к возникновению осложнений, как самой беременности, так и родов и послеродового периода [88].

Следующим этапом анализа была характеристика течения настоящей беременности. Необходимо отметить, что 6 (14%) женщин в I группе и 5 (16%) во II группе посещали женскую консультацию эпизодически и не выполняли полностью всех рекомендаций, 4 (5%) женщины в основной группе встали на учет после 20 недель беременности, 3 (7%) женщинам решением консилиума было запрещено вынашивание настоящей беременности [99]. Таким образом,

15 (17%) женщин с ВПС не получали качественного наблюдения во время беременности, как того требуют разработанные рекомендации по ведению данной категории беременных [153]. Особенности течения беременности приведены в таблице 13.

Таблица 13

Характеристика течения настоящей беременности

Акушерский анамнез	Матери новорожденных детей (n=125)						p(хи-квадрат)	
	I группа (n=44)		II группа (n=31)		Контрольная группа(n=50)			
	абс	%	абс	%	абс	%		
Ранний токсикоз беременных	21	47,7	6	19,4	5	10,0	$p_1 > 0,08$; $p_2 < 0,002$ $p_3 > 0,30$	
Угроза прерывания беременности, в т.ч. на ранние сроки	17	38,6	11	35,5	12	24,0	$p_1 > 0,85$; $p_2 > 0,38$ $p_3 > 0,38$	
	11	25,0	8	25,8	8	16,0		
Преэклампсия различной степени тяжести	21	47,7	19	61,3	15	30,0	$p_1 > 0,53$; $p_2 > 0,24$ $p_3 > 0,08$	
Маловодие, многоводие	3	6,8	4	12,9	4	8,0	$p_1 > 0,42$; $p_2 > 0,84$ $p_3 > 0,52$	
ОРВИ во время беременности	33	75,0	20	61,3	13	26,0	$p_1 > 0,68$; $p_2 < 0,005$ $p_3 < 0,03$	
Кольпит во время беременности	4	9,1	5	16,1	2	4,0	$p_1 > 0,42$; $p_2 > 0,35$ $p_3 > 0,09$	
Урогенитальные инфекции	34	77,3	20	64,5	9	18,0	$p_1 > 0,62$; $p_2 < 0,0004$ $p_3 < 0,005$	
ХФПН всего, в т.ч.	29	65,9	16	51,6	6	12,0	$p_1 > 0,11$; $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$	
	компенсированная	23	52,3	12	38,7	6		$p_1 > 0,48$; $p_2 < 0,002$ $p_3 < 0,03$
	с/компенсированная	6	13,6	3	9,7	0		$p_1 > 0,64$; $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,03$
	декомпенсированная	0	0	1	3,2	0		$p_1 > 0,24$; $p_3 > 0,20$
Синдром задержки развития плода	5	11,4	5	16,1	0	0	$p_1 > 0,60$; $p_2 < 0,02$ $p_3 < 0,007$	
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	9	20,5	6	19,4	6	12,0	$p_1 > 0,92$; $p_2 > 0,34$ $p_3 > 0,44$	

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

Отягощенный акушерский и/или гинекологический анамнез отмечался у большинства женщин основной группы.

В основной группе первобеременные женщины составили 53%, у 27% женщин в анамнезе имелись медицинские аборт, у 15% – самопроизвольные выкидыши на различных сроках, 29% женщин уже имели детей.

Среди патологических состояний, вызванных беременностью, во всех группах лидировала преэклампсия, с ранним началом, в последующем сопровождавшаяся отеками, артериальной гипертензией, протеинурией и/или их сочетанием [96]. Преэклампсия чаще встречалась у женщин II основной группы, чем у матерей детей контрольной группы ($p_3 > 0,05$). Количество ранних токсикозов в I основной группе достоверно превышало таковые показатели в контрольной группе ($p_2 < 0,002$). В I и II группах, значительно чаще отмечалось формирование хронической фетоплацентарной недостаточности (66% и 52% соответственно), а в контроле лишь в 12% случаев. Частота хронической внутриутробной гипоксии также преобладала в I (21%) и во II (19%) группах, но достоверных различий с контрольной группой получено не было. СЗВУР наблюдался у 5 детей из I и II группы, достоверность различий по отношению к контрольной группе составила $p_2 < 0,02$ и $p_3 < 0,007$.

Угроза невынашивания диагностирована у 17 (39%) женщин в I группе, при этом в 11 (25%) случаях – это угроза в ранние сроки. Во II группе данная патология беременности выявлена у 11 (36%) женщин, в том числе у 8 (26%) на ранних сроках.

Достоверно чаще у матерей с врожденными пороками сердца, по сравнению с матерями контрольной группы отмечались респираторные заболевания в различные сроки гестации, что связано с соматической патологией и с иммунной перестройкой организма женщины в период беременности ($p_2 < 0,005$, $p_3 < 0,03$). Наличие отягощенного соматического и акушерско-гинекологического анамнеза повлияли на характер течения внутриутробного периода в основной группе. Патологическое течение беременности оказывает влияние не только на антенатальный период развития

ребенка, но и во многом определяет особенности течения родового акта. Характеристики течения интранатального периода представлены в таблице 14.

Таблица 14

Характеристика течения интранатального периода

Характеристики интранатального периода	Матери новорожденных (n=125)						p (хи-квадрат)
	I группа (n=44)		II группа (n=31)		Контрольная группа (n=50)		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Физиологическое течение родов	11	25,0	4	12,9	35	70,0	p ₁ >0,29 p ₂ <0,009 p ₃ <0,002
Длительный безводный период	2	4,5	3	9,7	1	2,0	p ₁ >0,41 p ₂ >0,50 p ₃ >0,14
Быстрые и стремительные роды	1	2,3	2	6,5	4	8,0	p ₁ >0,38 p ₂ >0,24 p ₃ >0,81
Раннее и преждевременное излитие околоплодных вод	3	6,8	3	9,7	6	12,0	p ₁ >0,68 p ₂ >0,44 p ₃ >0,97
	7	15,9	3	9,7	5	10,0	
Слабость и дискоординация родовой деятельности	2	4,5	3	9,7	1	2,0	p ₁ >0,41 p ₂ >0,50 p ₃ >0,14
Оперативные роды:	24	54,5	23	74,2	4	8,0	p ₁ >0,41 p ₂ <0,0001 p ₃ <0,0001 p ₁ >0,41 p ₂ <0,001 p ₃ <0,0001 p ₁ >0,70 p ₂ <0,05 p ₃ <0,03
- плановое кесарево сечение	16	36,4	16	51,6	2	4,0	
- экстренное кесарево сечение	8	18,2	7	22,6	2	4,0	
- наложение акушерских щипцов и вакуума	1	2,3	-	-	-	-	
Обвитие пуповины вокруг шеи и туловища ребенка	17	38,6	4	12,9	10	20,0	p ₁ >0,06 p ₂ >0,14 p ₃ >0,49
Крупный плод	2	4,5	-	-	-	-	

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

Из представленных данных видно, что все дети контрольной группы родились доношенными. В 70% случаях роды протекали физиологически.

Полученные данные демонстрируют, что количество аномальных родов в I и II группах значительно превышает число физиологических родовых актов, удельный вес которых не превысил 25% в I группе и 13% во II группе ($p_2 < 0,009$, $p_3 < 0,002$).

Течение родов было отягощено длительным безводным периодом в 5% и 10 % случаях в I и II группах соответственно. Необходимость наложения акушерских щипцов возникла в 1 случае у пациентки с оперированным пороком сердца для исключения потужного периода. Обвитие пуповины вокруг шеи и туловища плода отмечалось в 17 (39%) и 4 (13%) случаях в I и II группе соответственно.

Операция кесарева сечения была проведена в 55% случаев в группе женщин с оперированными пороками сердца, в группе матерей с неоперированными пороками сердца этот показатель составил 74%, а в контрольной группе лишь 8% ($p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$). По данным литературы в последние годы наблюдается рост частоты кесарева сечения, в среднем этот показатель составляет 12% [127]. Показаниями к проведению оперативного родоразрешения послужили: тяжесть соматической патологии, неправильное членорасположение плода, острая гипоксия, синдром задержки развития плода, нарастание тяжести преэклампсии, преждевременное излитие околоплодных вод при наличии незрелых родовых путей, рубец на матке от предыдущей операции кесарева сечения.

Большинство детей от матерей с врожденными пороками сердца родились в результате осложненных родов, что явилось итогом патологического течения беременности у матерей с кардиальной патологией. Все вышеперечисленные факторы способствуют рождению ребенка в состоянии перинатальной гипоксии и осложняют период постнатальной адаптации.

3.3. Клинико-функциональные особенности детей основной и контрольной групп

3.3.1. Клиническая характеристика новорожденных от матерей с врождёнными пороками сердца

Второй этап работы заключался в проведении проспективного исследования новорожденных от матерей с врождёнными пороками сердца в неонатальном периоде.

Дети основной группы родились с гестационным возрастом от 37 до 42 недель, в среднем срок гестации был меньше чем в контроле и составил $38,57 \pm 0,30$ недели ($p < 0,05$).

По результатам исследования в основной группе антропометрические данные при рождении соответствовали гестационному возрасту в 84% случаев. При этом у 5 (11,5%) новорожденных I группы отмечен синдром задержки развития, 2 (4,5%) ребенка родились крупными для данного срока гестации (более 4000 г). Среди новорожденных II группы в 4 (13%) случаях выявлена задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу.

Масса новорожденных I группы при рождении в среднем составила $3261,9 \pm 116,7$ г, длина – $50,1 \pm 0,6$ см, окружность головы – $34,5 \pm 0,3$ см, окружность груди – $33,8 \pm 0,4$ см.

Антропометрические показатели новорожденных II группы не имели значительных отличий от новорожденных I группы, при этом масса составила $3290,0 \pm 128,6$ г, длина – $50,2 \pm 0,7$ см, окружность головы – $34,5 \pm 0,4$ см, окружность груди – $33,8 \pm 0,6$ см. Дети от матерей с ВПС достоверно отличались от контрольной группы только по массе ($p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,03$), этот факт может лишь косвенно свидетельствовать о неблагоприятном течении антенатального периода.

Дети от матерей с ВПС достоверно чаще рождались в состоянии асфиксии по сравнению с контрольной группой, имея более низкие оценки по шкале Апгар ($p < 0,05$). Так в I группе, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила $6,61 \pm 0,20$ балла, на 5-й минуте – $7,86 \pm 0,12$ балла; во II группе –

6,55±0,45 и 7,81±0,21 балла соответственно (таб. 15).

Таблица 15

Характеристика состояния новорожденных при рождении (M±σ)

Основные показатели	I группа (n=44)	II группа (n=31)	Контрольная группа (n=50)	Достоверность отличий p
Гестационный возраст, недель	38,44±0,37	38,76±0,33	39,83±0,32	p ₁ <0,2; p ₂ <0,001; p ₃ <0,002
Масса, г	3261,9±116,7	3290,0±128,6	3470,0±117,03	p ₁ <0,4; p ₂ <0,05; p ₃ <0,03
Рост, см	50,1±0,6	50,2±0,7	50,7±0,39	p ₁ <0,43; p ₂ <0,16; p ₃ <0,15
Оценка по шкале Апгар, баллов: 1 минута	6,61±0,20	6,55±0,45	7,25±0,23	p ₁ <0,4; p ₂ <0,003; p ₃ <0,01
5 минута	7,86±0,12	7,81±0,21	8,15±0,20	p ₁ <0,34; p ₂ <0,03; p ₃ <0,02
Мальчики	25 (56,8%)	17 (54,8%)	22	p ₁ <0,43; p ₂ <0,12; p ₃ <0,17
Девочки	19(43,2%)	14(45,2%)	28	p ₁ <0,43; p ₂ <0,12; p ₃ <0,17
Всего детей	44(100%)	31(100%)	50	

Примечание: p₁ - достоверность различий между показателями I и II основными группами; p₂ - достоверность различий между показателями I основной и контрольной группой; p₃ - достоверность различий между показателями II основной и контрольной группой.

Из операционно-родового блока один новорожденный I основной группы был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, в палату интенсивного наблюдения – 23 (52%) ребенка, 20 (46%) детей находились на совместном пребывании с матерью. В последующем 12 (27%) детей были переведены в отделение ранней реабилитации новорожденных для дообследования и продолжения лечения. В отделение реанимации и интенсивной терапии переведенному новорожденному с учетом выраженных дыхательных нарушений и кислородозависимости проводилась ИВЛ в течение 6 дней, рентгенологически у данного ребенка была подтверждена верхнедолевая пневмония справа.

Новорожденные дети II основной группы в своем большинстве переводились в палату интенсивного наблюдения – 25 (81%), на совместном

пребывание с матерью находилось лишь 6(19%) младенцев. Этот факт свидетельствует об исходном состоянии новорожденных, рожденных матерями с неоперированными пороками сердца, эти дети достоверно чаще нуждались в проведении интенсивной терапии. В последующем 8 (26%) детей было переведено в отделение ранней реабилитации новорожденных для продолжения лечения и дообследования, при этом процент перевода оказался немного ниже, чем в I группе.

В 1 сутки жизни состояние новорожденных расценивалось тяжелым в 3 (7%) случаях в I группе и в 4 (13%) случаях во II группе, состояние большинства новорожденных расценивалось средней степени тяжести – 38 (86%) и 22 (71%) случая соответственно в I и во II группах. Только 3 (7%) ребенка I группы и 5 (16%) детей II группы имели удовлетворительное состояние при рождении. Тяжесть состояния в большинстве случаев была обусловлена дыхательными нарушениями, общей неврологической симптоматикой на фоне перенесенной гипоксии, как и в большинстве исследований, посвященных изучению проблем данной категории новорожденных [126,132].

В клинической картине поражения центральной нервной системы у большинства наблюдаемых детей I группы доминировали симптомы синдрома угнетения ЦНС в 33 (75%) случаях и синдрома гипервозбудимости в 5 (11%) случаях. Во II группе картина оказалась аналогичной – у 23 (74%) детей наблюдались симптомы синдрома угнетения и у 3 (10%) синдрома гипервозбудимости.

По данным нейросонографии ишемически-гипоксические поражения ЦНС в I группе выявлены у 24 (55%) новорожденных, во II группе – у 14 (45%).

Снижение сосательного рефлекса отмечено у 3 (7%) новорожденных I группы и у 5 (16%) II группы, нередкими были срыгивания в первые трое суток, которые носили транзиторный характер. Зондовое кормление проводилось 1 ребенку в I группе.

При внешнем осмотре у большинства новорожденных выявлена

бледность кожных покровов, сухость, мраморность. Нередко отмечалось наличие акро- и периорального цианоза в покое. При пальпации мягких тканей выявлено снижение тургора и пастозность.

Аускультативно у некоторых детей выслушивались единичные влажные хрипы. Тахипноэ наблюдалось у 7 (16%) детей в I группе и у 5 (16%) во II группе, брадипноэ зарегистрировано лишь у 1 (2%) ребенка в I группе. Частота дыхания у детей от матерей с ВПС в среднем составила $52,0 \pm 2,5$ дыханий в минуту.

При физикальном обследовании перкуторные границы относительной сердечной тупости у детей основной группы располагались в пределах возрастной нормы. Клинически со стороны сердечно-сосудистой системы отмечались приглушенность и глухость сердечных тонов – в 15 (34%) и 12 (39%) случаях в I и II группах, «нечистота» тонов в 18 (41%) и 8 (26%) случаях соответственно. Средняя ЧСС у детей основной группы составила $139,1 \pm 2,8$ уд/мин.

Аускультативно у детей I группы нарушения сердечного ритма выявлены в незначительном проценте случаев: брадикардия в 4 (9%), тахикардия в 2 (5%), дыхательная аритмия в 5 (11%) случаях. У 1 (2%) новорожденного наблюдались нарушения ритма в виде единичных экстрасистол. У 17 (39%) новорожденных выслушивался интенсивный систолический шум на верхушке сердца и/или в точке Боткина-Эрба, не проводящийся за пределы сердца, со снижением интенсивности после нагрузки.

Частота выявления нарушений сердечного ритма в группе детей от матерей с неоперированными пороками сердца не превышала показателей I группы: брадикардия выявлена у 2 (7%), тахикардия у 2 (7%) детей, дыхательная аритмия в 4 (13%) случаях. Эпизодов экстрасистолии не зарегистрировано. В 10 (32%) случаях выслушивался интенсивный систолический шум на верхушке сердца и/или в точке Боткина-Эрба достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p_3 < 0,01$). В контрольной группе нарушений сердечного ритма не выявлено. Клинические особенности

состояния сердечно-сосудистой системы у детей представлены в таблице 16.

Таблица 16

**Клинические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у
новорожденных при рождении**

Наименование признака	I группа (n=44)		II группа (n=31)		Контрольная группа(n=50)		Достоверность различий p
	абс	%	абс	%	абс	%	
ЧСС, уд/мин	139,1		138,5		140,4		p ₁ -0,41,p ₂ -0,35, p ₃ -0,26
Вегетативные нарушения:							
- бледность	9	20,5	5	16,1	7	14,0	p ₁ -0,32;p ₂ -0,21 p ₃ -0,40
- мраморность	11	25,0	7	22,6	1	2,0	p ₁ -0,41,p ₂ - 0,001 p ₃ - 0,001
- акроцианоз	31	70,5	19	61,3	13	26,0	p ₁ -0,21,p ₂ - 0,001 p ₃ - 0,001
Изменение характеристики сердечных тонов:							
- приглушенность	15	34,1	12	38,1	10	20,0	p ₁ -0,34,p ₂ -0,06 p ₃ - 0,03
- акцентуация	18	40,9	8	25,8	3	6,0	p ₁ -0,09,p ₂ - 0,001 p ₃ - 0,005
- систолический шум	17	38,6	10	32,3	6	12,0	p ₁ -0,29,p ₂ - 0,001 p ₃ - 0,01
Нарушения сердечного ритма:							
- тахикардия	2	4,5	2	6,5	1	2,0	p ₁ -0,36,p ₂ -0,24 p ₃ -0,15
- брадикардия	4	9,0	2	6,5	2	4,0	p ₁ -0,34,p ₂ -0,16 p ₃ -0,31
- экстрасистолия	1	2,3	0	0	0	0	p ₁ -0,20,p ₂ -0,14
Патологии не выявлено	6	13,6	5	16,1	35	70,0	p ₁ -0,38,p ₂ - 0,0001 p ₃ - 0,0001

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

В результате проведенного мониторинга артериального давления у новорожденных I группы артериальная гипотензия зарегистрирована у 20 (46%) детей, гипертензия у 15 (34%), нормальные показатели АД отмечены у 9 (20%) детей от матерей с оперированными пороками сердца. Средние показатели АД в I основной группе составили – систолическое давление 66,5±4,6 мм. рт. ст., диастолическое 38,9±3,6 мм. рт. ст., среднее – 49,0±3,7 мм. рт. ст.

При контроле АД у новорожденных II группы выявлены достоверные отличия, при этом артериальная гипотензия регистрировалась чаще – у каждого второго новорожденного (52%), гипертензия реже, лишь у 5 (16%) новорожденных, нормальные показатели артериального давления отмечены у меньшего числа новорожденных – в 10 (32%) случаях. Средние показатели АД во II основной группе оказались достоверно ниже значений I группы и контроля: систолическое давление – $59,6 \pm 3,3$ мм рт. ст., диастолическое – $33,7 \pm 3,2$ мм рт. ст., среднее – $44,3 \pm 3,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Длительное воздействие повреждающих факторов приводит к истощению симпатических влияний и усилению парасимпатических, что клинически характеризуется урежением ЧСС, гипотонией. Расслабление гладкомышечной мускулатуры может быть и следствием эндотелиальной дисфункции, на фоне гиперпродукции вазодилататоров.

К 7 суткам состояние большинства детей улучшилось. При клиническом осмотре к этому времени дети имели повышенную реакцию на осмотр, оживление физиологических рефлексов, мышечный тонус в форме гипертонии. Появление периферического цианоза, усиление вегето-сосудистой дистонии в виде «мраморности» кожи отмечено после нагрузки у 2 (5%) новорожденных в I группе и у 5 (16%) во II группе.

При аускультации характер сердечных тонов сохранялся, у большинства детей выслушивалась «нечистота» тонов – в 10 (23%) случаях в I группе и в 1 (2%) во II группе, приглушенность – в 3 (7%) и в 8 (26%) случаях соответственно. Систолический шум по левому краю грудины выслушивался реже, сохранялся только у 2 (5%) новорожденных I группы и у 5 (16%) II группы.

Первоначальная потеря массы тела у детей основной группы составила $10,9 \pm 1,7$ %. Максимальная убыль приходилась на 4 сутки жизни. К моменту завершения периода ранней неонатальной адаптации 13 (30%) и 10 (32%) детей соответственно в I и II группе не восстановили первоначальную массу тела.

На 7-е сутки жизни 55 (73%) детей основной группы в

удовлетворительном состоянии были выписаны домой под наблюдение участкового педиатра. Оставшиеся дети были в состоянии средней степени, и находились на реабилитации в отделение патологии новорожденных. Тяжесть состояния по-прежнему обуславливалась общей неврологической симптоматикой, дыхательные нарушения к концу периода ранней неонатальной адаптации были купированы. Выхаживание 30% детей осуществлялось в условиях клинического инкубатора с поддержанием теплового режима, одному новорожденному в I группе продолжалось энтерально-зондовое кормление.

При анализе клинической картины было выявлено, что у новорожденных продолжавших лечение сохранялись симптомы синдрома угнетения и синдрома гипервозбудимости.

Окраска кожных покровов была бледно-розовая с выраженной вегетососудистой лабильностью и акроцианозом, которые усиливались при нагрузке. У 7(16%) новорожденных в I группе и у 4(13%) во II группе были проявления гипербилирубинемии с прокрашиванием кожных покровов до II степени. Пуповинный остаток отпал к 7 суткам у всех новорожденных, осложнений эпителизации не было.

При аускультативном обследовании в легких выслушивалось пуэрильное дыхание с частотой $42,7 \pm 0,7$ в минуту, хрипов не было.

Нарушений сердечного ритма у новорожденных I основной группы по данным физикального исследования зарегистрировано не было, во II группе в 2 (7%) случаях выявлена брадикардия. Вместе с тем, в динамике, к 7-му дню жизни у новорожденных этой группы отмечается замедление частоты сердечных сокращений до уровня величины детей контрольной группы – $131,2 \pm 1,4$ уд/мин и $129,5 \pm 3,2$ уд/мин соответственно. Обусловлено это проявлением рефлекторных влияний на сердце и афферентной импульсации с барорецепторов сосудов [37]. Доказательством этого является снижение частоты сердечных сокращений на фоне тенденции к увеличению артериального давления.

Уровень АД на 7 сутки в I основной группе составил – систолическое

давление $70,5 \pm 2,1$ мм. рт. ст., диастолическое – $45,8 \pm 1,7$ мм. рт. ст., среднее – $54,6 \pm 2,3$ мм. рт. ст. Показатели АД во II группе имели следующие результаты – систолическое давление повысилось до $66,2 \pm 1,5$ мм рт. ст., диастолическое – $43,9 \pm 1,3$ мм рт. ст., среднее – $52,2 \pm 1,2$ мм рт. ст. Нормализации показателей артериального давления к концу раннего неонатального периода по отношению к показателям контрольной и I основной группы не отмечалось (таб.17).

Таблица 17

Динамика артериального давления у новорожденных ($M \pm \sigma$)

Показатели	Возраст	I группа (n=44)	II группа (n=31)	Контрольная группа(n=50)	Достоверность различий p
САД, мм рт. ст.	1 сутки	$66,52 \pm 4,59$	$59,57 \pm 3,27$	$76,47 \pm 2,89$	$p_1 < 0,01; p_2 < 0,005;$ $p_3 < 0,0001$
	7 сутки	$70,53 \pm 2,08$	$66,21 \pm 1,48$	$78,15 \pm 2,14$	$p_1 < 0,01; p_2 < 0,0001;$ $p_3 < 0,0001$
	1 месяц	$82,67 \pm 0,94$	$70,00 \pm 1,16$	$82,47 \pm 2,52$	$p_1 < 0,01; p_2 < 0,48;$ $p_3 < 0,01$
ДАД, мм рт. ст.	1 сутки	$38,88 \pm 3,64$	$33,74 \pm 3,18$	$49,32 \pm 2,96$	$p_1 < 0,02; p_2 < 0,0001;$ $p_3 < 0,0001$
	7 сутки	$45,79 \pm 1,69$	$43,86 \pm 1,26$	$49,55 \pm 2,41$	$p_1 < 0,08; p_2 < 0,01;$ $p_3 < 0,001$
	1 месяц	$50,00 \pm 1,42$	$49,00 \pm 1,73$	$52,47 \pm 2,99$	$p_1 < 0,39; p_2 < 0,29;$ $p_3 < 0,26$
Среднее АД, мм рт. ст.	1 сутки	$48,96 \pm 3,72$	$44,32 \pm 3,21$	$55,84 \pm 3,09$	$p_1 < 0,04; p_2 < 0,004;$ $p_3 < 0,0001$
	7 сутки	$54,58 \pm 2,32$	$52,21 \pm 1,16$	$59,20 \pm 2,09$	$p_1 < 0,08; p_2 < 0,01;$ $p_3 < 0,001$
	1 месяц	$66,00 \pm 2,95$	$61,00 \pm 1,73$	$63,94 \pm 3,44$	$p_1 < 0,23; p_2 < 0,35;$ $p_3 < 0,32$

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

Показатели АД у детей от матерей с ВПС были достоверно ниже контрольных значений, причем наиболее низкие показатели отмечены у детей от матерей с непрерыванными ВПС, что в очередной раз подтверждает нарушение регуляторных механизмов вегетативной нервной системы. Контрольных значений параметры АД у новорожденных основной группы достигают лишь к месячному возрасту.

При мониторинге газового состава крови в раннем неонатальном периоде

получены следующие результаты (таб.18).

Таблица 18

**Показатели газового гомеостаза у новорожденных в динамике
неонатального периода (M±σ)**

Показатели	Возраст	I группа (n=44)	II группа (n=31)	Контрольная группа(n=50)	Достоверность различий p
рН	1 сутки	7,36±0,02	7,41±0,02	7,42±0,01	p₁<0,006; p₂<0,0001; p ₃ <0,17
	7 сутки	7,38±0,01	7,37±0,01	7,40±0,01	p ₁ <0,36; p ₂ <0,24; p ₃ <0,1
рСО ₂ , мм рт. ст.	1 сутки	43,23±1,81	39,72±2,35	34,81±1,97	p ₁ <0,06; p₂<0,0001; p₃<0,02
	7 сутки	44,56±1,39	44,36±1,10	44,40±0,89	p ₁ <0,47; p ₂ <0,48; p ₃ <0,49
рО ₂ , мм рт. ст.	1 сутки	46,38±2,65	49,07±2,96	48,27±5,23	p ₁ <0,19; p ₂ <0,30; p ₃ <0,42
	7 сутки	49,17±1,71	50,18±2,62	51,70±1,72	p ₁ <0,4; p ₂ <0,23; p ₃ <0,37
сtHb, г/л	1 сутки	209,6±8,68	217,8±12,2	216,2±15,42	p ₁ <0,23; p ₂ <0,27; p ₃ <0,45
	7 сутки	190,4±7,97	201,8±10,4	209,6±8,68	p ₁ <0,26; p ₂ <0,42; p ₃ <0,34
fHb, г/л	1 сутки	79,32±1,43	80,23±1,84	75,43±3,03	p ₁ <0,31; p₂<0,03; p₃<0,03
	7 сутки	80,29±1,09	85,4±1,29	71,25±2,67	p₁<0,02; p₂<0,007; p₃<0,002
сLac, ммоль/л	1 сутки	2,22±0,25	2,03±0,26	2,83±0,37	p ₁ <0,25; p₂<0,02; p₃<0,01
	7 сутки	1,66±0,22	1,56±0,21	1,2±0,07	p ₁ <0,41; p ₂ <0,17; p ₃ <0,19
ABE, ммоль/л	1 сутки	-1,42±0,56	0,24±0,48	-1,21±0,79	p₁<0,006; p₂<0,37; p₃<0,02
	7 сутки	0,76±0,77	-0,08±0,45	1,75±0,53	p ₁ <0,26; p ₂ <0,25; p₃<0,04
SBE, ммоль/л	1 сутки	-1,12±0,56	-0,53±0,48	-1,73±0,75	p ₁ <0,17; p ₂ <0,16; p₃<0,04
	7 сутки	1,34±0,81	0,62±0,44	2,28±0,56	p ₁ <0,30; p ₂ <0,27; p₃<0,05
Htc,%	1 сутки	64,63±2,47	62,94±2,53	64,89±5,48	p ₁ <0,29; p ₂ <0,47; p ₃ <0,33
	7 сутки	58,14±2,39	61,52±3,12	59,18±3,15	p ₁ <0,26; p ₂ <0,42; p ₃ <0,35

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

Получены достоверно более низкие показатели рН крови у детей I

основной группы – $7,36 \pm 0,02$ ($p_1 < 0,006$; $p_2 < 0,0001$) и более высокие показатели $p\text{CO}_2$ – $43,23 \pm 1,81$ мм рт. ст. ($p_1 < 0,06$; $p_2 < 0,0001$). Метаболических нарушений не выявлялось.

Дополнительным звеном в оценке адекватности снабжения тканей кислородом может быть показатель, не имеющий прямого отношения к кислородному статусу, но с очевидностью демонстрирующий наличие “кислородной задолженности” тканей – уровень лактата в артериальной крови. Значение лактата в анаэробном метаболизме, его короткий период полураспада делают его незаменимым показателем в мониторинге гипоксии, сопровождающей различные критические состояния. Отмечен более низкий уровень лактата в 1 сутки в I и во II основной группах по отношению к контролю ($p_2 < 0,02$; $p_3 < 0,01$), однако к концу раннего неонатального периода этот показатель превышает показатели контрольной группы – $1,66 \pm 0,22$ и $1,56 \pm 0,21$ ммоль/л против $1,2 \pm 0,07$ ммоль/л.

Увеличены пропорции HbF при рождении у новорожденных от матерей с ВПС, и к 7 суткам этот уровень не снижается, оставаясь на высоких цифрах – $80,29 \pm 1,09$ г/л в I группе, $85,4 \pm 1,29$ г/л во II группе и $71,25 \pm 2,67$ г/л в контрольной группе.

Наблюдение за детьми основной группы показало, что к возрасту одного месяца в состоянии как нервной, так и сердечно-сосудистой системы отмечалась положительная динамика. У большинства детей уменьшались микроциркуляторные расстройства, стабилизировался сердечный ритм, у всех пациентов становилась удовлетворительной звучность тонов сердца.

Проведенное клинико-лабораторное обследование еще раз подтверждает, что новорожденные дети, от матерей с ВПС развиваются в условиях гипоксии и рождаются в состоянии асфиксии, проявляющейся низкой оценкой по шкале Апгар, как на первой так и на пятой минутах жизни, достоверно чаще имеющие задержку внутриутробного развития, с клиническими проявлениями поражения центральной нервной и сердечно-сосудистой системы, нарушениями гомеостаза.

3.3.2. Характеристика центральной гемодинамики у новорожденных детей по данным электрокардиографического и эхокардиографического исследований

Для оценки адаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с ВПС нами было проведено углубленное изучение показателей электрокардиографического, эхокардиографического исследований и холтеровского мониторирования ЭКГ.

По данным ЭКГ ритм сердца имел синусовое происхождение, лишь в 1 (2,3%) случае у ребенка I группы был зафиксирован предсердный ритм. Предсердный ритм возникает вследствие понижения автоматизма синусового узла, или блокирования проведения синусового импульса (синоатриальная блокада), или повышения автоматизма клеток проводниковой системы в предсердиях. Причиной возникновения предсердного ритма может являться вегетодистония, а также органическое поражение миокарда (кардиомиопатия) [97].

Выявлено отклонение ЭОС вправо в 100%, несмотря на горизонтальное положение сердца в грудной клетке, что связано с высокой активностью миокарда правого желудочка у новорожденных детей [37].

На фоне снижения артерио-венозной разницы кислорода при хронической гипоксии еще во внутриутробном периоде развития активизируется симпатoadреналовая система, что повышает частоту сердечных сокращений на момент рождения. Средняя частота сердечных сокращений в I группе составила $135,54 \pm 3,71$, во II группе $135,28 \pm 4,67$ уд/мин. Не отмечено дыхательной аритмии, однако колебания ритма составили от 20 до 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.

Изменения зубца Т в грудных отведениях выявлены у 26 (59%) детей I группы. В 16 (36%) случаях у детей I группы на ЭКГ регистрируется глубокий ($>3\text{мм}$), отрицательный зубец Т, в 6 (14%) случаях – он сглажен, у 3 (7%) детей – зубец Т был изоэлектричным, в 2,3% имело место снижение вольтажа зубца Т.

Смещение интервала ST ниже изолинии на 1,5-2,0 мм нами выявлено у 8 (18%) детей. В 2 (5%) случаях отмечено снижение вольтажа зубцов комплекса QRS. Изменения зубца T в грудных отведениях выявлены у 16 (52%) новорожденных II группы. Смещение интервала ST ниже изолинии выявлено у 4 (9%) детей. Значительно чаще, по сравнению с I группой, отмечалось снижение вольтажа зубцов комплекса QRS – в 4 (13%) случаях.

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 5 (11%) новорожденных в I группе и у 10 (35%) во II группе. Таким образом, метаболические изменения в миокарде у детей основной группы, регистрировались чаще, чем в контрольной группе, частота в которой не превысила 10%.

Отмечено ускорение внутрисердечной проводимости до 0,04-0,06 с, укорочение интервала P-Q – от 0,07 до 0,11 с (ускоренная предсердно-желудочковая проводимость), ширина комплекса QRS в среднем составила – 0,054±0,002 с и 0,056±0,003 с соответственно в I и II группах, что связано с влиянием симпатической иннервации и частым ритмом. Длительность электрической систолы сравнительно небольшая 0,276±0,008 с и 0,277±0,01 с.

С седьмых суток жизни отмечено увеличение средней частоты сердечных сокращений (141,29±5,06 и 137,62±4,44 уд/мин, соответственно), также как амплитуды и ширины комплекса QRS (0,055±0,002 с, 0,056±0,002 с); несколько выше становится амплитуда зубцов P и R в I, II, aVL и V₆ отведениях. Сохраняется отклонение ЭОС вправо; уменьшается длительность электрической систолы (0,254±0,006 с, 0,261±0,001 с, соответственно в I, II группах); амплитуда зубца T несколько увеличивается в стандартных отведениях.

Начиная с третьей недели жизни ЧСС у новорожденных от матерей с оперированными пороками сердца уменьшилась, средняя ЧСС при этом

составила $136,00 \pm 7,18$ уд/мин, что отражает определенную сформированность и большую устойчивость механизмов адаптации. Наряду с уменьшением ЧСС увеличивается продолжительность электрической систолы ($0,284 \pm 0,017$ с). Амплитуда зубца R в отведениях III, V₁, V₂ и зубца S в отведениях I, V₅ уменьшается, что отражает уменьшение функционально-морфологического преобладания правого желудочка [97]. При этом у новорожденных от матерей с неоперированными пороками сердца наблюдается увеличение ЧСС до $150,63 \pm 4,52$ уд/мин, и уменьшение продолжительности электрической систолы до $0,250 \pm 0,009$ с. Основные показатели ЭКГ представлены в таблице 19.

Таблица 19

Показатели электрокардиографии у новорожденных ($M \pm \sigma$)

Основные показатели	Возраст	I группа (n=44)	II группа (n=31)	Контрольная группа (n=50)	p
Средняя ЧСС	1 сутки	$135,54 \pm 3,71$	$135,28 \pm 4,67$	$132,24 \pm 5,01$	$p_1 < 0,47; p_2 < 0,19; p_3 < 0,22$
	7 сутки	$141,29 \pm 5,06$	$137,62 \pm 4,44$	$140,42 \pm 5,36$	$p_1 < 0,23; p_2 < 0,46; p_3 < 0,32$
	1 месяц	$136,00 \pm 7,18$	$150,63 \pm 4,52$	$147,56 \pm 5,40$	$p_1 < 0,07; p_2 < 0,07; p_3 < 0,30$
P, с	1 сутки	$0,048 \pm 0,002$	$0,051 \pm 0,004$	$0,051 \pm 0,004$	$p_1 < 0,08; p_2 < 0,10; p_3 < 0,48$
	7 сутки	$0,044 \pm 0,002$	$0,045 \pm 0,003$	$0,042 \pm 0,002$	$p_1 < 0,36; p_2 < 0,19; p_3 < 0,16$
	1 месяц	$0,046 \pm 0,003$	$0,046 \pm 0,003$	$0,044 \pm 0,003$	$p_1 < 0,46; p_2 < 0,37; p_3 < 0,31$
PQ, с	1 сутки	$0,092 \pm 0,004$	$0,090 \pm 0,003$	$0,092 \pm 0,004$	$p_1 < 0,30; p_2 < 0,44; p_3 < 0,26$
	7 сутки	$0,089 \pm 0,002$	$0,086 \pm 0,004$	$0,082 \pm 0,002$	$p_1 < 0,14; p_2 < 0,01; p_3 < 0,19$
	1 месяц	$0,081 \pm 0,003$	$0,085 \pm 0,002$	$0,084 \pm 0,003$	$p_1 < 0,18; p_2 < 0,22; p_3 < 0,33$
QRS, с	1 сутки	$0,054 \pm 0,002$	$0,056 \pm 0,003$	$0,055 \pm 0,003$	$p_1 < 0,14; p_2 < 0,24; p_3 < 0,40$
	7 сутки	$0,055 \pm 0,002$	$0,056 \pm 0,002$	$0,050 \pm 0,003$	$p_1 < 0,38; p_2 < 0,06; p_3 < 0,04$
	1 месяц	$0,061 \pm 0,003$	$0,058 \pm 0,004$	$0,055 \pm 0,003$	$p_1 < 0,24; p_2 < 0,04; p_3 < 0,25$
QRST, с	1 сутки	$0,276 \pm 0,008$	$0,277 \pm 0,01$	$0,269 \pm 0,013$	$p_1 < 0,43; p_2 < 0,21; p_3 < 0,20$
	7 сутки	$0,254 \pm 0,006$	$0,261 \pm 0,01$	$0,290 \pm 0,029$	$p_1 < 0,24; p_2 < 0,05; p_3 < 0,06$
	1 месяц	$0,284 \pm 0,017$	$0,25 \pm 0,009$	$0,257 \pm 0,007$	$p_1 < 0,07; p_2 < 0,04; p_3 < 0,20$

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

На основании анализа установлено, что у детей I группы в 3(6,8%) случаях регистрируются ЭКГ-признаки гипертрофии миокарда правого желудочка, в 18(40,9%) случаях нагрузка на миокард предсердий и желудочков. Нарушения ритма зарегистрированы у 21(47,7%) ребенка. Из номотопных

нарушений ритма синусовая брадикардия выявлена в 8(18,2%), синусовая тахикардия в 1(2,3%), синусовая брадиаритмия в 3(6,8%), синусовая тахиаритмия в 1(2,3%) случае. Эктопический ритм зарегистрирован у 1(2,3%), экстрасистолия у 1(2,3%) ребенка. У детей II группы в 1(3,2%) случае зарегистрированы ЭКГ - признаки гипертрофии миокарда правого желудочка, в 11(35,5%) случаях нагрузка на миокард предсердий и желудочков. Нарушения ритма зарегистрированы в 6(19,4%) случаях, преимущественно за счет синусовой брадикардии, при этом эпизодов экстрасистолии не отмечено. Проведенное исследование не дает четкого представления о степени повреждения сердечной мышцы и не может быть ключевым моментом в диагностике ишемического повреждения миокарда. Одним из методов, позволяющим уточнить характер гемодинамических нарушений у детей от матерей с врожденными пороками сердца, является доплерэхокардиография. В таблице 20 представлены средние значения основных эхокардиографических показателей у новорожденных детей в 1 сутки жизни после рождения.

Таблица 20

Показатели эхокардиографии новорожденных детей в 1 сутки (M±σ)

Показатели	I группа (n=44)	II группа (n=31)	Контрольная группа(n=50)	p
ЧСС, уд/мин	125,14±3,96	122,55±4,65	133,73±5,46	p ₁ <0,21; p ₂ <0,01; p ₃ <0,004
КСР, см	1,12±0,04	1,14±0,03	1,05±0,04	p ₁ <0,25; p ₂ <0,03; p ₃ <0,002
КСО, мл	2,69±0,16	2,93±0,23	2,40±0,28	p ₁ <0,04; p ₂ <0,05; p ₃ <0,005
КДР, см	1,74±0,04	1,76±0,05	1,72±0,06	p ₁ <0,28; p ₂ <0,33; p ₃ <0,18
КДО, мл	8,92±0,51	9,47±0,77	8,88±0,68	p ₁ <0,12; p ₂ <0,47; p ₃ <0,16
УО, мл	6,43±0,41	6,29±0,54	6,36±0,51	p ₁ <0,34; p ₂ <0,43; p ₃ <0,43
МОК, л/мин	0,82±0,05	0,78±0,06	0,84±0,07	p ₁ <0,17; p ₂ <0,32; p ₃ <0,12
ФИ, %	70,48±1,37	69,13±1,74	72,59±1,67	p ₁ <0,12; p ₂ <0,05; p ₃ <0,007
ФУ, %	38,02±1,31	35,65±1,54	38,96±1,43	p ₁ <0,01; p ₂ <0,21; p ₃ <0,004
САК, м/с	0,79±0,05	0,84±0,07	0,75±0,05	p ₁ <0,11; p ₂ <0,16; p ₃ <0,03
СЛК, м/с	0,80±0,04	0,88±0,06	0,89±0,05	p ₁ <0,02; p ₂ <0,01; p ₃ <0,37
СТК, м/с	0,70±0,03	0,71±0,06	0,73±0,04	p ₁ <0,30; p ₂ <0,09; p ₃ <0,31
СМК, м/с	0,66±0,03	0,69±0,06	0,67±0,04	p ₁ <0,16; p ₂ <0,30; p ₃ <0,34

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

Из представленных в таблице данных видно, что значения конечно-систолических параметров левого желудочка были достоверно выше, а показатели ФИ и ФУ меньше, по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о снижении сократительной способности миокарда ЛЖ и повышенном его кровенаполнении. Конечно-диастолические параметры ЛЖ не имели достоверных отличий между группами.

У новорожденных II группы отмечены более низкие показатели сердечного выброса (УО, МОК) по сравнению с I основной и контрольной группой, однако полученные различия не были достоверны ($p > 0,05$).

При проведении корреляционного анализа установлено, что конечно-систолические параметры левого желудочка не имеют тесной связи с показателями сердечного выброса. Коэффициент корреляции КСР с УО и МОК составил $r=0,45$ ($p < 0,004$) и $r=0,30$ ($p < 0,052$) соответственно. При этом конечно-диастолические параметры ЛЖ имеют тесную связь с показателями сердечного выброса, так коэффициент корреляции КДР с УО и МОК составил $r=0,94$ ($p < 0,0001$) и $r=0,75$ ($p < 0,0001$) соответственно.

По результатам исходной оценки систолической функции миокарда установлено, что из обследуемых детей основной группы только у 11 (25%) новорожденных отмечены нормальные показатели сократительной способности миокарда (ФИ= $66,6 \pm 0,5\%$, ФУ= $34,0 \pm 0,4\%$). У большинства детей (68%) в исходном положении зарегистрированы повышенные показатели систолической функции миокарда (ФИ= $73,1 \pm 0,9\%$; ФУ= $39,4 \pm 0,8\%$), что является неблагоприятным прогностическим фактором. При повышенной сократительной способности миокарда в систолу происходит чрезмерное пережатие коронарных сосудов, и метаболические изменения могут существовать длительно, имея тенденцию к самоподдержанию, а присоединение интеркуррентных заболеваний могут привести к быстрому снижению сократительной способности миокарда, иногда буквально за несколько часов [122]. При этом у 3 (7%) новорожденных выявлено снижение сократительной способности миокарда (ФИ= $61,1 \pm 1,1\%$, ФУ= $30,0 \pm 0,0\%$).

Снижение ФИ одного или обоих желудочков с недостаточностью атриовентрикулярных клапанов при присоединении в интранатальном периоде даже легкой гипоксии может приводить к катастрофе [122].

В динамике раннего неонатального периода мы не наблюдали достоверных изменений показателей производительности сердца (УО, МОК) у новорожденных основной группы. Отсутствие изменения показателей УО и МОК может быть обусловлено увеличением постнагрузки и/или снижением сократительной способности миокарда в результате гипоксии [53].

Значения конечно-систолических параметров левого желудочка были сравнимы с показателями контрольной группы, а конечно-диастолические параметры ЛЖ имели более высокие значения по отношению к контролю.

Показатели эхокардиографии новорожденных на 7 сутки представлены в таблице 21.

Таблица 21

Показатели эхокардиографии новорожденных детей на 7 сутки (M±σ)

Показатели	I группа (n=44)	II группа (n=31)	Контрольная группа (n=50)	p
ЧСС, уд/мин	136,21±5,42	127,23±6,69	132,77±6,65	p₁<0,04 ; p ₂ <0,23; p ₃ <0,14
КСР, см	1,08±0,03	1,09±0,08	1,08±0,06	p ₁ <0,47; p ₂ <0,44; p ₃ <0,43
КСО, мл	2,56±0,22	2,43±0,28	2,64±0,51	p ₁ <0,26; p ₂ <0,40; p ₃ <0,26
КДР, см	1,73±0,04	1,73±0,04	1,65±0,08	p ₁ <0,48; p₂<0,05 ; p ₃ <0,06
КДО, мл	8,52±0,60	8,54±0,75	8,11±0,91	p ₁ <0,49; p ₂ <0,24; p ₃ <0,25
УО, мл	6,26±0,35	6,08±0,56	6,22±0,52	p ₁ <0,30; p ₂ <0,45; p ₃ <0,36
МОК, л/мин	0,85±0,06	0,79±0,08	0,74±0,08	p ₁ <0,17; p₂<0,02 ; p ₃ <0,20
ФИ, %	70,85±1,36	70,65±2,26	72,17±1,73	p ₁ <0,45; p ₂ <0,14; p ₃ <0,16
ФУ, %	37,46±1,16	37,27±2,00	38,43±1,42	p ₁ <0,44; p ₂ <0,17; p ₃ <0,19
САК, м/с	0,79±0,05	0,89±0,11	0,73±0,05	p ₁ <0,07; p₂<0,05 ; p₃<0,007
СЛК, м/с	0,88±0,04	0,80±0,08	0,80±0,05	p ₁ <0,07; p₂<0,02 ; p ₃ <0,49
СТК, м/с	0,72±0,03	0,71±0,05	0,75±0,04	p ₁ <0,41; p ₂ <0,21; p ₃ <0,19
СМК, м/с	0,68±0,03	0,71±0,05	0,70±0,04	p ₁ <0,24; p ₂ <0,29; p ₃ <0,41

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

Показатели эхокардиографии новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца к концу неонатального периода не имели достоверных отличий от показателей детей контрольной группы ($p>0,05$). Результаты этих исследований представлены в таблице 22.

Таблица 22

Показатели эхокардиографии новорожденных в 1 месяц жизни ($M\pm\sigma$)

Показатели	I группа (n=44)	II группа (n=31)	Контрольная группа (n=50)	p
ЧСС, уд/мин	138,58±5,25	133,94±8,79	143,38±8,25	$p_1<0,29$; $p_2<0,27$; $p_3<0,10$
КСР, см	1,10±0,04	1,12±0,05	1,08±0,04	$p_1<0,35$; $p_2<0,32$; $p_3<0,13$
КСО, мл	2,70±0,28	2,87±0,32	2,56±0,22	$p_1<0,32$; $p_2<0,29$; $p_3<0,09$
КДР, см	1,81±0,05	1,83±0,12	1,76±0,05	$p_1<0,39$; $p_2<0,16$; $p_3<0,12$
КДО, мл	9,10±0,88	9,82±0,96	9,28±0,70	$p_1<0,25$; $p_2<0,41$; $p_3<0,21$
УО, мл	7,02±0,46	7,02±0,74	6,75±0,54	$p_1<0,50$; $p_2<0,31$; $p_3<0,30$
МОК, л/мин	0,98±0,09	0,93±0,11	0,89±0,07	$p_1<0,32$; $p_2<0,11$; $p_3<0,29$
ФИ, %	71,83±1,47	70,33±2,18	71,72±1,55	$p_1<0,24$; $p_2<0,47$; $p_3<0,18$
ФУ, %	38,42±1,19	37,56±1,81	38,25±1,31	$p_1<0,31$; $p_2<0,45$; $p_3<0,29$
САК, м/с	0,84±0,06	0,93±0,07	0,89±0,07	$p_1<0,12$; $p_2<0,23$; $p_3<0,25$
СЛК, м/с	0,87±0,07	0,85±0,06	0,86±0,06	$p_1<0,41$; $p_2<0,45$; $p_3<0,43$
СТК, м/с	0,70±0,04	0,78±0,04	0,83±0,05	$p_1<0,04$; $p_2<0,003$; $p_3<0,09$
СМК, м/с	0,78±0,04	0,86±0,07	0,86±0,06	$p_1<0,13$; $p_2<0,07$; $p_3<0,47$

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

Отмечена тенденция к повышению конечно-диастолических показателей во II группе, более выраженная, чем в I группе, что косвенно указывает на снижение его сократительной способности вследствие высокого сопротивления сосудов малого круга кровообращения, однако достоверных отличий сравниваемые группы не имели. Показатели сократительной способности миокарда (ФИ, ФУ) во II группе также оказались ниже, чем в остальных группах.

Частота выявления «малых» аномалий сердца и состояние фетальных коммуникаций по данным ЭхоКГ представлены в таблице 23.

**Частота выявления функциональных фетальных коммуникаций и «малых»
аномалий сердца у детей от матерей с ВПС**

Наименование признака	Дети от женщин с ВПС (n=75)				Контрольная группа (n=50)		P
	I группа (n=44)		II группа (n=31)		абс	%	
	абс	%	абс	%			
Патологии не выявлено	3	6,8±0,06	5	16,1±0,13	43	86,0±0,10	p ₁ >0,10 p ₂ <0,0001 p ₃ <0,0001
Персистирование фетальных коммуникаций:							
открытый артериальный проток	15	34,1±0,14	12	38,7±0,17	4	8,0±0,08	p ₁ >0,35 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
функционирующее овальное окно	40	90,9±0,09	24	77,4±0,15	19	38,0±0,14	p ₁ <0,05 p ₂ <0,0001 p ₃ <0,001
«Малые» аномалии сердца:							
аномальные хорды левого желудочка	20	45,5±0,15	14	45,2±0,18	8	16,0±0,10	p ₁ >0,28 p ₂ <0,001 p ₃ <0,002
аневризма межпредсердной перегородки	3	6,8±0,08	2	6,5±0,09	1	2,0±0,04	p ₁ >0,48 p ₂ >0,13 p ₃ >0,15
Дисфункция атрио-вентрикулярных клапанов:							
митральная регургитация	8	18,2±0,2	5	16,1±0,13	2	4,0±0,05	p ₁ >0,41 p ₂ <0,01 p ₃ <0,03
трикуспидальная регургитация	1	2,3±0,04	3	9,7±0,11	0	0	p ₁ >0,08 p ₂ >0,14 p ₃ <0,01

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

По результатам эхокардиографического исследования у детей от матерей с ВПС достоверно чаще наблюдалось длительное функционирование фетальных коммуникаций (p<0,001). Так к концу раннего неонатального периода в I группе фетальные коммуникации сохранялись у 57% детей, во II группе – у 52%.

Диспластические изменения сердца выявлены у 48% из числа новорожденных от матерей с ВПС, в контроле этот показатель составил 16%.

Они проявлялись в виде аневризмы межпредсердной перегородки, аномальных хорд левого желудочка, дисфункции клапанного аппарата в виде митральной и трикуспидальной регургитации. Причиной этого является нарушение процессов дифференцировки сердечной ткани и формирование дисплазии сердца у детей основной группы, обусловленное осложненным течением беременности у матерей с ВПС и хронической внутриутробной гипоксией плода, такого же мнения придерживается ряд авторов [155].

Выявлено 3 врожденных порока сердца у новорожденных II основной группы, частота составила 4%. В одном случае диагностирован дефект межжелудочковой перегородки, и в двух случаях – дефект межпредсердной перегородки, что потребовало направления детей на консультацию кардиолога и последующего наблюдения.

Таким образом, показатели ЭхоКГ детей от матерей с ВПС достоверно отличались от показателей контрольной группы. Выявленные различия свидетельствуют о высокой систолической нагрузке, пониженной сократительности и длительном функционировании фетальных шунтов у новорожденных, антенатальное развитие которых происходило в патологических условиях. У новорожденных от матерей с неоперированными ВПС, имеющих ишемическое поражение миокарда, изменения носят более глубокий характер, что подтверждается сниженной сократительной способностью миокарда, низкими показателями производительности работы сердца и пролонгированным функционированием фетальных коммуникаций.

3.3.3. Показатели Холтер-мониторирования ЭКГ

Среднесуточная ЧСС у новорожденных I группы была выше, чем во II основной и контрольной группе, также было выявлено достоверное повышение средней ночной ЧСС до $131,85 \pm 4,37$ уд/мин по отношению к контрольной группе, $p_2 < 0,03$ (таб.24).

Таблица 24

Показатели ЧСС по данным Холтер-мониторирования ЭКГ у новорождённых в первые сутки жизни ($M \pm \sigma$)

Показатели ЧСС		I группа (n=44)	II группа (n=31)	Контрольная группа(n=50)	p (U-критерий)
Средняя ЧСС	суточная	$131,69 \pm 4,43$	$125,14 \pm 5,92$	$126,79 \pm 3,71$	$p_1 < 0,09, p_2 < 0,08, p_3 < 0,63$
	дневная	$131,00 \pm 5,89$	$125,71 \pm 7,70$	$129,50 \pm 5,21$	$p_1 < 0,40, p_2 < 0,79, p_3 < 0,22$
	ночная	$131,85 \pm 4,37$	$126,00 \pm 5,54$	$126,14 \pm 3,50$	$p_1 < 0,15, p_2 < 0,03, p_3 < 0,94$
Циркадный индекс		$1,07 \pm 0,07$	$1,10 \pm 0,04$	$1,15 \pm 0,05$	$p_1 < 0,48, p_2 < 0,47, p_3 < 0,41$

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

Для оценки циркадной динамики ЧСС использован циркадный индекс (ЦИ) – отношение средней дневной ЧСС (период бодрствования) к средней ночной ЧСС (период сна) [79,196,203]. У детей от матерей с ВПС регистрировалось уменьшение ЦИ, относительно соответствующего показателя детей контрольной группы – $1,15 \pm 0,05$, Причем более значительно ЦИ снижался в I группе – $1,07 \pm 0,07$ против $1,10 \pm 0,04$ во II группе ($p < 0,05$).

Результаты ХМ ЭКГ показали, что у новорожденных, рожденных от матерей с ВПС, достоверно выше, чем в контрольной группе среднее количество выявленных за сутки ЭКГ-феноменов. Наиболее частым нарушением ритма была экстрасистолия, которая встречалась у 37 (84%) новорожденных в I группе и у 22 (71%) во II группе. При этом в I группе суправентрикулярная экстрасистолия наблюдалась в 24 (54,5%) случаях, в 13 (29,5%) – желудочковая, во II группе суправентрикулярная экстрасистолия выявлена у 18 (58,1%) новорожденных, а желудочковая – у 4 (12,9%). В контрольной группе частота выявления суправентрикулярной экстрасистолии

не превысила 10%, эпизодов желудочковой экстрасистолии зарегистрировано не было.

Паузы ритма зарегистрированы в 34,1% случаев у новорожденных I группы, в 32,3% у новорожденных II группы и в контроле в 12%. Отмечались они за счет синусовой аритмии, синоатриальной блокады 2 степени II типа, и их количество оказалось, увеличено, по сравнению с контрольной группой, в периоды бодрствования ($p < 0,05$).

Изменения конечной части желудочкового комплекса отмечены у 14 (31,8%) детей в I группе и 9 (29,0%) во II группе во время кормления, после периодов выраженного беспокойства в виде инверсии зубца T и/или смещения сегмента ST относительно изолинии на 2 мм. Удлинение реполяризации было преходящим и восстанавливалось до исходных значений еще во время сосания груди. По-видимому, генез данных изменений связан с изменением пред- и постнагрузки на миокард.

С целью установления диагностической ценности ХМ ЭКГ в выявлении нарушений вегетативной регуляции был проведен анализ суточной вариабельности сердечного ритма (таб. 25).

Таблица 25

Среднесуточные показатели временного и спектрального анализа ВСР в раннем неонатальном периоде ($M \pm \sigma$)

Показатель BCP	I группа (n=44)	II группа (n=31)	Контрольная группа (n=50)	p (U-критерий)
Mean, ms	476,77±30,43	519,14±22,01	493,00±18,79	$p_1 < 0,06; p_2 < 0,33; p_3 < 0,09$
SDNN, ms	60,33±11,51	69,39±8,83	52,14±8,67	$p_1 < 0,27; p_2 < 0,33; p_3 < 0,02$
SDNN-I, ms	46,12±8,29	57,92±9,62	44,17±7,83	$p_1 < 0,14; p_2 < 0,53; p_3 < 0,63$
RMSSD, ms	25,25±9,39	28,40±10,08	16,31±4,05	$p_1 < 0,24; p_2 < 0,12; p_3 < 0,04$
pNN50, %	1,71±0,66	1,56±0,56	0,90±0,34	$p_1 < 0,88; p_2 < 0,09; p_3 < 0,08$
LF, ms	259,8±134,4	223,7±97,6	120,9±47,7	$p_1 < 0,84; p_2 < 0,18; p_3 < 0,04$
LF, %	0,248±0,031	0,257±0,041	0,240±0,025	$p_1 < 0,59; p_2 < 0,77; p_3 < 0,63$
HF, ms	66,2±32,3	63,2±22,1	21,1±8,6	$p_1 < 0,45; p_2 < 0,05; p_3 < 0,01$
HF, %	0,097±0,042	0,096±0,028	0,066±0,020	$p_1 < 0,76; p_2 < 0,59; p_3 < 0,12$
LF/HF, y.e.	0,61±0,16	0,53±0,11	0,67±0,10	$p_1 < 0,59; p_2 < 0,50; p_3 < 0,12$

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

По результатам временного анализа ВСР выявлено повышение функции разброса и усиление функции концентрации ритма, очевидно, вследствие усиления тонических влияний парасимпатической нервной системы. На это указывает увеличение у детей от матерей с ВПС показателей $pNN50$ до $1,71 \pm 0,66$ и $1,56 \pm 0,56\%$ и $RMSSD$ до $25,25 \pm 9,39$ и $28,40 \pm 10,08$ мс в I и II группах соответственно против $0,90 \pm 0,34\%$ и $16,31 \pm 4,05$ мс у детей контрольной группы. Как видно из представленных данных, у детей II группы эти изменения были достоверно более выражены.

Корреляционный анализ показал наличие сильной прямой связи только между показателями $SDNN$, $SDNN-I$ и $pNN50$ ($SDNN-I - SDNN$ $r = + 0,97$, $p < 0,001$; $SDNN-I - RMSSD$ $r = + 0,65$, $p < 0,043$; $SDNN - RMSSD$ $r = + 0,75$, $p < 0,013$). Все остальные взаимодействия параметров ВРС между собой оказались слабыми.

При анализе спектральных параметров ВСР в основной группе детей от матерей с ВПС наблюдалось незначительное повышение показателя высоких частот (HF), характеризующего влияние блуждающего нерва. Параметры спектральной ВСР распределились следующим образом: LF - $0,248 \pm 0,031\%$, HF - $0,097 \pm 0,042\%$ в I группе и во II группе LF - $0,257 \pm 0,041\%$, HF - $0,096 \pm 0,028\%$, однако достоверных отличий между исследуемыми группами в процентном соотношении не получено.

Приведенные результаты характеризуют усиление влияния парасимпатического отдела нервной системы у новорожденных от матерей с ВПС (увеличение $RMSSD$, $pNN50$, HF) и снижение симпатических модуляций и свидетельствуя о наличии ваго-симпатического дисбаланса.

3.4. Оценка функционального состояния эндотелия

Для оценки функционального состояния эндотелия и выявления эндотелиальной дисфункции, как одного из возможных патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых нарушений, нами определялось содержание общей и эндогенной фракции нитритов (конечных стабильных метаболитов оксида азота) и эндотелина-1 в пуповинной крови у новорожденных.

Количественная оценка NO-продуцирующей способности сосудистого эндотелия в условиях гипоксии отражает активности изоформ NO-синтетазы, определяя эффективность работы стресс-лимитирующих систем [18,38]. Полученные данные показали, что уровень общего нитрита во II группе в 1,2 и 2,5 раза был выше аналогичного показателя I группы и контрольной группы соответственно (таб. 26).

Таблица 26

Содержание NO₂ и эндотелина-1 в пуповинной крови (M±σ)

Показатели	I группа (n=44)	II группа (n=31)	Контрольная группа (n=50)	Достоверность отличий (U-критерий)
Общий NO ₂ , мкмоль/л	8,71±5,02	21,97±15,75	18,88±6,51	p ₁ <0,22; p ₂ <0,017; p ₃ <0,87
Эндогенный NO ₂ , мкмоль/л	2,33±1,73	7,47±5,62	1,55±0,49	p ₁ <0,16; p ₂ <0,22; p ₃ <0,40
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,73±0,22	0,33±0,17	1,51±0,49	p ₁ <0,047; p ₂ <0,002; p ₃ <0,0001

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

В физиологических условиях резкое возрастание продукции NO при гипоксии, играет защитную роль, способствуя поддержанию кальциевого гомеостаза клеток, защите их от гибели. Кроме того, повышенная продукция NO в условиях гипоксии приводит к снижению не только тонуса артерий головного мозга, но и коронарного русла, и тем самым улучшает

микроциркуляцию и питание нервных клеток, кардиомиоцитов. Повышение NO также способствует ингибированию избытка образующихся свободных радикалов [18]. Учитывая роль NO в регуляции микроциркуляции, следует рассматривать высокую продукцию NO как необходимое условие для нормальной адаптации в период значительной перестройки гемодинамики и глубоких метаболических изменений на тканевом и органном уровнях. Таким образом, повышение продукции нитритов у детей контрольной группы, следует считать срочной компенсаторно-приспособительной реакцией.

При этом значительная продукция нитритов у новорожденных II группы может быть обусловлена его дополнительным высвобождением из депо, которые образуются в процессе долговременной адаптации к внутриутробной гипоксии. В процессе адаптации к гипоксии формируется депо NO. Способность к депонированию NO, как и мощность NO-продуцирующих систем, генетически детерминирована [18]. Эффективность депонирования увеличивается при длительном поддержании повышенного уровня NO в плазме крови и, напротив, уменьшается при NO-дефицитных состояниях. Повышение эффективности депонирования NO при адаптации к высоким концентрациям NO, по-видимому, защищает сосуды от цитотоксического и чрезмерного вазодилататорного действия избытка NO.

При повышении уровня NO в организме часть избытка NO связывается в депо, а несвязанная часть NO проявляет свое биологическое действие, вызывая снижение артериального давления. При низкой эффективности депонирования остается много свободного NO, который оказывает более выраженное гипотензивное действие, что наблюдалось у новорожденных II группы. Отсутствие компенсаторной реакции в виде повышения продукции нитритов в ответ на гипоксию у новорожденных I группы свидетельствует о нарушении ферментативной функции эндотелия. Причин тому достаточно много. Если суммировать все, то очевидно, что снижение синтеза NO обычно связано с нарушением экспрессии или транскрипции эндотелиальной NO-синтазы, в том числе метаболического происхождения, снижением доступности запасов L-

аргинина для эндотелиальной NO-синтазы, ускоренным метаболизмом NO (при повышенном образовании свободных радикалов) или их комбинацией. Подавление экспрессии/инактивация эндотелиальной NO-синтазы и снижение синтеза NO обусловлены хроническим снижением кровотока и извращением реакции сосудов на «напряжение сдвига» [18].

Продукция нитритов у детей I группы оказалась в 2,2 раза ниже, чем в контрольной группе ($8,71 \pm 5,02$ мкмоль/л против $18,88 \pm 6,51$ мкмоль/л). Снижение образования NO эндотелием приводит к выраженной констрикции периферических сосудов, гипоперфузии тканей и развитию гипоксии, а отсутствие адекватной компенсации нарушенной регуляции сосудистого тонуса механизмами центральной нейроэндокринной регуляции – к манифестации клинических признаков вегетативных расстройств, что нами в большей степени выявлено среди новорожденных I группы. Как избыток, так и недостаток NO может быть значимым в патогенезе многих заболеваний, если учесть его важную роль в регуляции деятельности всех по существу клеток, органов, систем и жизнедеятельности организма в целом.

Сопоставление продукции нитритов с параметрами гемодинамики у детей основной группы показало, что у них преобладает гипокинетический тип гемодинамики, являющийся компенсаторно-приспособительной реакцией, направленной на поддержание артериального давления с наименьшими затратами энергии. Наряду с этим наблюдается более низкая сила сердечных сокращений, чем в норме, и еще более высокий сосудистый тонус. Поддержание нормального артериального давления осуществляется с большим напряжением, о чем свидетельствует резкое возрастание числа корреляционных связей между параметрами гемодинамики. Параметры артериального давления имеют обратную корреляционную связь с продукцией нитритов, чем выше их продукция, тем ниже показатели АД ($\Delta NO_2/САД$ $r = -0,33$, $p < 0,03$). Сила сердечных сокращений тем ниже, чем выше уровень нитритов ($NO_2/ФИ$ $r = -0,66$).

Анализ корреляционных связей уровня нитритов с другими показателями

функционального состояния сердечно-сосудистой системы по данным холтеровского мониторирования ЭКГ у здоровых детей позволил получить дополнительные сведения об участии NO в регуляции деятельности исследуемой системы. Так, у новорожденных в контрольной группе установлены связи уровня нитритов в пуповинной крови с общей, минимальной и максимальной частотой сердечных сокращений ($r = 0,53$, $r = 0,52$, $r = 0,45$), указывающие на определенную роль NO в регуляции сократительной функции миокарда. Возможно, это опосредовано воздействием NO на вегетативную нервную систему.

Эндотелин-1 является мощным вазоконстрикторным пептидом, синтез которого в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия под действием гипоксии. Помимо этого, снижение продукции NO становится стимулом к увеличению продукции эндотелина и смещению акцента в процессе адаптации к преобладанию прессорных факторов. Уровень эндотелина-1 в I группе детей был достоверно выше аналогичного показателя во II группе ($0,73 \pm 0,22$ фмоль/мл и $0,33 \pm 0,17$ фмоль/мл соответственно, $p < 0,047$), но оставался ниже показателя контрольной группы в 2,1 раза ($1,51 \pm 0,49$ фмоль/мл, $p < 0,0001$).

Корреляционный анализ выявил наличие связей с показателями центральной гемодинамики: ЭТ-1/САД $r = 0,41$, $p < 0,006$; ЭТ-1/ДАД $r = 0,54$, $p < 0,0001$; ЭТ-1/АДс $r = 0,47$, $p < 0,001$.

Таким образом, по результатам нашего исследования установлено, что у новорожденных детей от матерей с неоперированными пороками сердца, перенесшими гипоксию в период внутриутробного развития и/или рождения, повышена продукция NO, что на определенном этапе является компенсаторно-приспособительной реакцией. Однако в условиях длительной гипоксии она может играть существенную роль в генезе нарушений адаптации и развитии поражений сердечно-сосудистой системы.

Мы установили, что у детей, родившихся от матерей с оперированными ВПС, продукция NO в ответ на гипоксию снижена, вследствие нарушения

ферментативной активности эндотелия. У новорожденных со сниженным уровнем нитритов снижена эффективность депонирования NO, по сравнению с детьми других групп. По результатам исследования отмечено, что у новорожденных перенесших хроническую гипоксию в отличие от новорожденных перенесших острую гипоксию наблюдаются более выраженные качественные изменения гемодинамики, что коррелирует с нарушениями микроциркуляции и функцией сердечно-сосудистой системы.

3.5. Математическое моделирование прогноза постгипоксической кардиопатии у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца в раннем неонатальном периоде

В ходе наших исследований мы выяснили, что адаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с ВПС, протекает по-разному. Проанализировав 160 параметров, с помощью метода математического моделирования мы спрогнозировали развитие постгипоксической кардиопатии у новорожденных от матерей с кардиальной патологией в неонатальном периоде. Методическим обеспечением математического моделирования дифференциальной диагностики гипоксического повреждения миокарда у новорожденных явились методы распознавания образов и классификаций для анализа многомерных данных с использованием системно-симметричного подхода при оценке соотношений совокупности параметров, выступающих в качестве информационно-диагностических признаков.

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 случайной величины "у" на основе известных значений - компонент вектора x . В клиническом смысле компоненты вектора x представляют собой совокупность симптомов или лабораторных данных или данных инструментального исследования больного. Модель (правило) диагностики разрабатывается на основе анализа m известных реализаций (формализованных историй болезни):

$$V = \{(y_i, x_i) : i = 1 \dots m\}$$

Обычно "у" называется выходным признаком или откликом, а "х" - входным признаком. Для решения поставленной задачи использовались такие

методы многофакторного анализа, как метод регрессии и метод пошагового, дискриминантного анализа (распознавания образов).

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 А и В. Задача нахождения такой разделяющей или дискриминантной функции и есть задача дискриминантного анализа.

Если f – решение системы, то получаем решающее правило для диагностики принадлежности произвольного элемента к тому или иному образу. Следовательно, приближенной моделью множества А будет

$$\{y: f(y) > 0\}.$$

В нашей работе был применен пакет прикладных программ математической статистики «STATISTICA 6.0.», а также статистических функций программы MS Office Excel 2007.

Концептуальная особенность выбранного метода – это анализ функционального состояния человека относительно ранее математически обоснованной модели, определяемой как "норма", "постгипоксическая кардиопатия". В дальнейшем это дает возможность осуществлять выбор адекватных мер коррекции состояния новорожденного ребенка и контроль за эффективностью 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:

$f_x = K_1 \times E_1 + K_2 \times E_2 + \dots + const$, где K_1, \dots, K_{12} , $const$ – значения коэффициентов, рассчитанные программой распознавания.

Качество прогноза подтверждено методом скользящего экзамена, когда из обучающей выборки последовательно исключаются вектора признаков, на оставшихся данных формируется решающее правило прогноза, а его качество проверяется подстановкой исключенного вектора.

Прогностически значимыми для прогноза кардиопатии являются следующие показатели 1 суток жизни: скорость между створками аортального клапана, систолическое артериальное давление, скорость потока между створками клапана легочной артерии, уровень эндогенного нитрита в пуповинной крови.

По значениям этих показателей с помощью формулы, полученной методом дискриминантного анализа, прогнозируют постгипоксическую кардиопатию.

Правило прогноза представлено следующим образом:

$$F_1 = K_1 * \text{САК} + K_2 * \text{САД} + K_3 * \text{СЛК} - K_4 * \text{НОэ} - \text{Const}$$

$$F_2 = K_5 * \text{САК} + K_6 * \text{САД} + K_7 * \text{СЛК} - K_8 * \text{НОэ} - \text{Const}, \text{ где}$$

САК – скорость между створками аортального клапана (м/с),

САД – систолическое артериальное давление (мм. рт. ст.),

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

НОэ – уровень эндогенного нитрита в пуповинной крови (мкмоль/л).

$$K_1 = 34,0613; K_2 = 0,8870; K_3 = 65,9639; K_4 = -0,4298; \text{Const равна } -74,6712$$

для F_1 ;

$$K_5 = 26,2916; K_6 = 0,7339; K_7 = 54,7363; K_8 = -0,1521; \text{Const равна } -51,4450$$

для F_2 ;

Процедуру отнесения объекта к классу проводили в 2 этапа. Сначала

рассчитывали значения F_1 и F_2 с использованием значений признаков у исследуемого объекта, далее относили объект к одному из классов.

Эффективность предлагаемого метода 87%. Чувствительность метода – 94 %, специфичность – 79 %.

Класс №1 «Постгипоксическая кардиопатия».

Если $F_1 > F_2$, то объект относится к первому классу (постгипоксическая кардиопатия). При отнесении объекта к первому классу констатировали наличие высокого риска формирования постгипоксической кардиопатии у новорожденных в неонатальном периоде.

Класс №2 «Норма».

Если $F_1 < F_2$, то объект относится ко второму классу (норма). При отнесении объекта ко второму классу – отсутствие риска развития кардиопатии.

Первый класс: дизадаптация с выраженными клиническими нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, реализующаяся в постгипоксическую кардиопатию. 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% новорожденных, родившихся от матерей с пороками сердца, 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% новорожденных детей от матерей с врожденной кардиоваскулярной патологией. Клинически они проявляются вегетативно-сосудистой дисфункцией, гипотонией (43,5%), нарушениями сердечного ритма и проводимости, метаболическими и ишемическими изменениями в миокарде (58,8%), поздними сроками закрытия фетальных коммуникаций (90,2%), дисплазией сердца (45%). Клинические симптомы дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с ВПС исчезают раньше, чем электрокардиографические признаки. Нарушения реполяризации желудочков сохраняются у 34,2% младенцев к концу первого месяца жизни.

У новорожденных с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы имеет место эндотелиальная дисфункция, которая проявляется изменением содержания в крови вазоактивных веществ (оксид азота, эндотелин-1). Дети от матерей с ВПС 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 класс: новорожденный прodelывает физиологическую адаптацию – эхокардиографические параметры и показатели электрокардиограммы в пределах нормы.

Клинические примеры

Пример №1.

Ребенок М., история болезни (№50414), родился от I беременности, протекавшей на фоне анемии, хронического панкреатита, ДМЖП после радикальной коррекции, 2 функциональный класс, НК I степени, осложнившейся токсикозом первой половины беременности, компенсированной ХФПН, многоводием. Роды в 38 недель. Ребенок родился в состоянии средней степени тяжести, массой 3250 г, длиной 50 см, оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. В крови пуповины определен уровень эндогенного

нитрита, проведено УЗИ сердца, измерено артериальное давление.

В период новорожденности отмечался акроцианоз, при аускультации - приглушение сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца.

АД 78/34 (среднее 51) мм.рт.ст.

При ЭхоКГ-исследовании выявлено снижение сердечного индекса, показателей ударного, минутного объемов, функционирование артериального протока и овального окна. Получены следующие данные: КСР=11,1 (мм), КСО=2,7 (мл), КДР=17,2 (мм), КДО= 8,7 (мл); УО=6,0 (мл), ЧСС=121 ударов в минуту, МОК=0,7 (л/мин), ФУ=36(%), ФИ=69(%); скоростные характеристики магистральных сосудов: САК = 1,0 (м/с), СЛК = 0,9 (м/с), СМК = 0,79 (м/с), СТК = 0,77 (м/с).

Уровень эндогенного нитрита в крови пуповины – 5,404 мкмоль/л.

Диагностическая формула имеет вид:

$$F_1 = 34,0613 * 1,0 + 0,8870 * 78 + 65,9639 * 0,9 - 0,4298 * 5,404 - 74,6712 = 85,62$$

$$F_2 = 26,2916 * 1,0 + 0,7339 * 78 + 54,7363 * 0,9 - 0,1521 * 5,404 - 51,4450 = 80,53,$$

получили $F_1 > F_2$, что соответствует формированию постгипоксической кардиопатии.

На 5-е сутки жизни из родильного дома ребенок был выписан домой.

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

ЭхоКГ: продолжает функционировать овальное окно.

ЭКГ: синусовый ритм с частотой 135-163 уд/мин, не исключается миграция водителя ритма по предсердиям с урежением ЧСС. Поставлен диагноз: постгипоксическая кардиопатия. Прогноз подтвердился.

Пример №2.

Ребенок Ч., история болезни (№53280), родился от III беременности, протекавшей на фоне анемии, точечного ДМЖП, I функциональный класс, НК I степени, осложнившейся угрозой прерывания, преэклампсией легкой степени. Роды в 37-38 недель. Ребенок родился в состоянии средней степени тяжести,

массой 2950 г, длиной 48 см, оценкой по шкале Апгар 6/8 баллов. В крови пуповины определен уровень эндогенного нитрита, проведено УЗИ сердца, измерено артериальное давление.

В период новорожденности отмечается акроцианоз, вегето-сосудистая мраморность, при аускультации - приглушение сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца. АД 63/36 (среднее 51) мм.рт.ст. При ЭхоКГ-исследовании выявлено снижение сердечного индекса, показателей ударного, минутного объемов, функционирование артериального протока и овального окна. Получены следующие данные: САК – 1,2 м/с, СЛК – 0,98 м/с. Уровень эндогенного нитрита в крови пуповины – 2,154 мкмоль/л.

Диагностическая формула имеет вид:

$$F_1 = 34,0613 * 1,2 + 0,8870 * 63 + 65,9639 * 0,98 - 0,4298 * 2,154 - 74,6712 = 85,80$$

$$F_2 = 26,2916 * 1,2 + 0,7339 * 63 + 54,7363 * 0,98 - 0,1521 * 2,154 - 51,4450 = 79,65,$$

получили $F_1 > F_2$, что соответствует формированию постгипоксической кардиопатии.

На 5-е сутки жизни из родильного дома ребенок был выписан домой.

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

ЭхоКГ: повышение насосной функции, функционирование овального окна, артериального протока (при плаче ребенка).

ЭКГ: синусовый ритм с частотой 142-167 уд/мин, метаболические изменения в миокарде.

Поставлен диагноз: постгипоксическая кардиопатия. Прогноз подтвердился.

Пример №3.

Ребенок С., история болезни (№50136), родился от I беременности, протекавшей на фоне хронического бронхита, умеренного аортального порока, НК I степени, осложнившейся компенсированной ХФПН, хронической гипоксией плода. Роды оперативные в 39-40 недель. Ребенок родился в

состоянии средней степени тяжести, массой 3470 г, длиной 52 см, оценкой по шкале Апгар 4/7 баллов. В крови пуповины определен уровень эндогенного нитрита, проведено УЗИ сердца, измерено артериальное давление.

В период новорожденности отмечается акроцианоз, при аускультации – систолический шум на верхушке сердца. АД 58/28 (среднее 44) мм.рт.ст. При ЭХО-КГ-исследовании изменений не выявлено. Получены следующие данные: САК – 0,9 м/с, СЛК – 0,79 м/с.

Уровень эндогенного нитрита в крови пуповины – 7,466 мкмоль/л. Диагностическая формула имеет вид:

$$F_1 = 34,0613 * 0,9 + 0,8870 * 58 + 65,9639 * 0,79 - 0,4298 * 7,466 - 74,6712 = 56,33$$

$$F_2 = 26,2916 * 0,9 + 0,7339 * 58 + 54,7363 * 0,79 - 0,1521 * 7,466 - 51,4450 = 56,89,$$

получили $F_1 < F_2$, что соответствует норме.

На 7-е сутки жизни из родильного дома ребенок был выписан домой.

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

ЭхоКГ: показатели в пределах нормы.

ЭКГ: синусовый ритм с частотой 134-142 уд/мин, вертикальная ЭОС.

Поставлен диагноз: норма. Прогноз подтвердился.

На основании выявленных диагностических критериев был разработан алгоритм диагностики функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца в условиях перинатального центра (рис.1). Выявление тех или других изменений помогает определить ведущее направление корригирующих мероприятий, предупредить формирование функциональной патологии сердца.

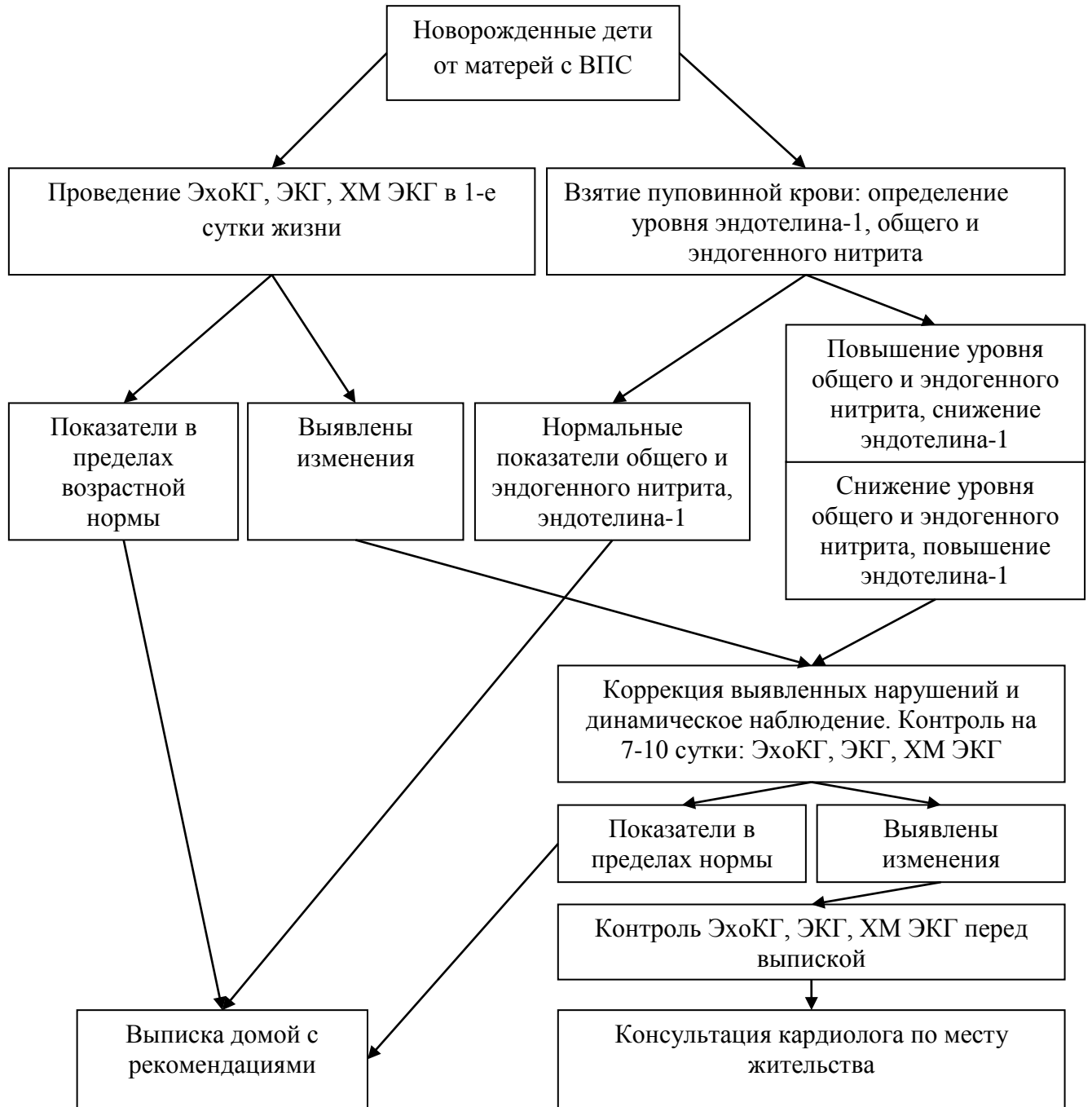


Рисунок 1. Алгоритм диагностики функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца в условиях перинатального центра.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Благодаря хирургической коррекции и достижениям в области терапевтического лечения число женщин с врожденными пороками сердца, достигающих детородного возраста, ежегодно увеличивается [152,180]. Несмотря на это, до сих пор не существует крупных исследований, посвященных изучению сердечно-сосудистой патологии у беременных, полностью не определены факторы риска неблагоприятных исходов беременности [202].

Развитие у матери циркуляторной или смешанной респираторно-циркуляторной гипоксии на фоне кардиальной патологии, вызывает дистрофические изменения в плаценте, приводит к нарушению маточно-плацентарного кровообращения и кровообращения плода. Все это влечет развитие у плода хронического кислородного голодания [23,127,152]. Процессы гипоксии, нарушения кровообращения ведут к ряду изменений всех систем организма.

Для определения степени риска важнейшим является точная оценка нозологической формы порока и степени исходных нарушений внутрисердечной гемодинамики. Наиболее часто у беременных женщин встречаются пороки со сбросом крови слева направо [126]. Частота дефекта межжелудочковой перегородки, являющегося одним из самых распространенных ВПС, по нашим данным составила 25,3% в основной группе, это несколько выше, чем в исследованиях других авторов, по которым он регистрировался в 18% случаев [126]. Открытый артериальный проток по литературным данным встречается у 23% беременных, среди женщин, вошедших в исследование, этот показатель оказался несколько ниже – 20% случаев. Дефект межпредсердной перегородки распространен в популяции в 5-15%, а среди беременных – в 23% случаев, наши результаты значительно превысили эти показатели, составив в среднем 33,3%. Диагностика открытого овального окна в популяции составляет 16%, среди беременных – 8% случаев, в проведенном исследовании – 9,7% [126].

Беременность на фоне ВПС нередко осложняется развитием преэклампсии, частота которой по литературным данным колеблется от 8,8 до 30,3%. При анализе результатов нашей работы данное осложнение выявлено в 53% случаях, с наибольшей частотой в группе беременных с неоперированными ВПС – до 61%. Увеличение частоты преэклампсии связано с тем неблагоприятным соматическим фоном, на котором протекает данная беременность. По данным Стрижак Н.В. с соавторами угроза прерывания беременности встречается в 14,9% [126], среди беременных, вошедших в основную группу, этот показатель превысил 37%.

Современные работы, посвященные изучению особенностей новорожденных от матерей с ВПС малочисленны, в них отмечено, что для данной категории детей характерна гипотрофия и замедленное развитие в периоде новорожденности. Гипотрофия плода по данным литературы наблюдается в 22,5 – 29,9% случаях [127,152], однако в нашей работе этот показатель не превышал 14%. Дети с задержкой внутриутробного развития в большей степени подвержены тяжелым и длительным инфекционным заболеваниям, а также сочетанной патологии, как в периоде новорожденности, так и в последующие годы их жизни [23,42, 120]. Важно также отметить, что при рождении в этой группе детей гораздо чаще (в 6–7%) выявляются врожденные аномалии развития (косолапость, полидактилия и др.) и пороки сердца. Большинство ВПС имеет четко выраженный тип генетического наследования [127]. Частота ВПС среди новорожденных от женщин с септальными пороками сердца по данным литературы составляет 2,3% [13], 4,4% [68]. В проспективном исследовании частота выявления ВПС составила 4%, так в одном случае диагностирован дефект межжелудочковой перегородки, и в двух случаях – дефект межпредсердной перегородки, у детей от матерей с неоперированными ВПС, что, по-видимому, можно трактовать как нарушение эмбриогенеза.

На кафедре детских болезней РГМУ (зав. акад. РАМН, проф. В.А. Таболин) проведен ряд работ, посвященных изучению патологии

перинатального периода у новорожденных от матерей с пороками сердца, по результатам которых более 50% новорожденных имеют отклонения в течение неонатального периода, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы. Патологические синдромы, развившиеся в результате декомпенсации процессов ранней неонатальной адаптации, были представлены при рождении асфиксией (8%), синдромом дыхательных расстройств (8%), изменениями сердечно-сосудистой системы (постгипоксическая кардиопатия, ВПС) в 30%, общим отеком, конъюгационной желтухой 2-3 степени в 31% случаев.

В своей работе мы подтвердили данные изменения, и установили, что новорожденные от матерей как с оперированными, так и с неоперированными пороками сердца достоверно чаще рождаются в состоянии асфиксии, имеют более низкие оценки по шкале Апгар и на первой и на пятой минутах жизни. Частота хронической внутриутробной гипоксии в этих группах имела сходные показатели 19% и 20% соответственно, это практически в 2 раза ниже данных других авторов [132]. Ишемически-гипоксические поражения ЦНС в группе детей от матерей с оперированными ВПС составили – 54,6%, в группе с неоперированными ВПС – 45,2%, что сравнимо с данными литературы (50%). При этом у 75% новорожденных от матерей с ВПС в первые сутки жизни отмечался синдром угнетения, что в 1,5 раза чаще, чем в приведенном выше исследовании, однако к концу неонатального периода он нивелировался у большинства детей и выявлялся лишь в 23% случаев.

Синдром дыхательных расстройств, обуславливавший тяжесть новорожденных при рождении, нами диагностировался значительно чаще – у 13,6% новорожденных в I группе, и 22,6% во II группе. Важно отметить тот факт, что чаще всего СДР диагностировался у новорожденных с признаками морфо-функциональной незрелости и СЗРП. Дыхательные нарушения в этом случае были вызваны нейрогенной дисрегуляцией в результате гипоксического повреждения ствола мозга, нарушением гемодинамики в легких, и как следствие, вентиляционно-перфузионных отношений у этих детей [126].

Частота постгипоксической кардиопатии у новорожденных от матерей с ВПС по данным Таболина В.А. достигает 3,8%.

В нашем исследовании был сделан акцент на изучение показателей сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с ВПС. Клинические признаки вовлечения в процесс сердечно-сосудистой системы выявлялись у всех детей от матерей с кардиальной патологией (бледность, «мраморность» и серость кожных покровов, генерализованный цианоз, акроцианоз). Акроцианоз, выявленный, более чем у 67% новорожденных, является отражением вазомоторной нестабильности.

Нарушения сердечного ритма в виде экстрасистолии, бради- и тахикардии отмечены в 27% случаев. Изменения сердечных тонов в виде их акцентуации, приглушенности, расщепления I тона, выявления III тона, дополнительного тона в систолу выявлялись у 70,7% детей. Систолический шум неорганического характера определялся в 36%.

Мониторинг артериального давления у детей основной группы выявил тенденцию к гипотонии, достоверно более выраженную среди новорожденных от матерей с неоперированными пороками сердца ($p < 0,05$). В динамике раннего неонатального периода нормализации показателей достигнуто не было, что свидетельствует о необходимости мониторинга АД у новорожденных данной категории, для проведения коррекционных мер.

При изучении электрогенеративной функции сердца изменений не было обнаружено только у 1,2% детей. 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 и не имел зависимости от наличия оперативной коррекции порока у матери.

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 литературным данным, у большинства младенцев функциональное закрытие фетальных коммуникаций происходит в первые трое суток [58,155]. По результатам эхокардиографического исследования значительно чаще у детей от матерей с ВПС наблюдалось длительное функционирование фетальных коммуникаций. Так к концу раннего неонатального периода в группе от матерей с оперированными ВПС фетальные коммуникации сохранялись у 57% детей, в группе от матерей с неоперированными ВПС – у 52%, к месячному возрасту у 24% новорожденных основной группы.

В нашей работе впервые определена частота диспластических изменений сердца, которая составила 48%, и проявлялась в виде аневризмы межпредсердной перегородки, аномальных хорд левого желудочка, дисфункции клапанного аппарата в виде митральной и трикуспидальной регургитации. Причиной всего этого является нарушение процессов дифференцировки сердечной ткани и формирование дисплазии сердца у детей основной группы, обусловленное осложненным течением беременности у матерей с ВПС и хронической внутриутробной гипоксией плода, такого же мнения придерживается ряд авторов [155].

При эхокардиографическом исследовании у новорожденных основной группы в течение первой недели жизни происходило уменьшение линейного и объёмного размеров левого желудочка. Уменьшение конечно-диастолических показателей нами было связано с закрытием фетальных шунтов и уменьшением венозного возврата. При корреляционном анализе установлена тесная связь конечно-диастолических параметров с показателями сердечного выброса. Коэффициенты корреляции КДР с УО составили $r=0,91$ ($p<0,001$) и МОК $r=0,77$ ($p<0,001$) соответственно.

Показатели сократительной функции сердца (ФИ, ФУ) в течение первой

недели жизни достоверно не менялись.

Отмечено повышение скорости трансмитрального, трикуспидального кровотока скорости потока крови между створками аортального клапанов. Полученные результаты отражают физиологические процессы перестройки гемодинамики при переходе к внеутробным условиям жизни и заключаются в общем увеличении камер сердца, связанном с функциональным закрытием фетальных шунтов. Эти же результаты были получены и другими исследователями [55,63,139].

Впервые в нашей работе проведено холтеровское мониторирование ЭКГ новорожденным от матерей с врожденными пороками сердца, при анализе данных которого отмечено, что в этой группе детей достоверно выше, чем в контрольной группе среднее количество выявленных за сутки ЭКГ – феноменов. Полученные данные позволяют утверждать, что их количество возрастает у новорожденных, развивающихся в условиях кардиальной патологии матери.

Достоверных отличий по ЧСС между детьми I и II групп не выявлено, хотя прослеживалась явная тенденция к более высоким значениям показателей у новорожденных от матерей с неоперированными пороками сердца.

Параллельно с этим у детей от матерей с ВПС регистрировалось уменьшение циркадного индекса, относительно соответствующего показателя здоровых детей. Отмечено значительное снижение ЦИ у новорожденных от матерей с оперированными пороками сердца. Это снижение характеризует ригидность сердечного ритма и говорит о задержке созревания ритмической активности сердечно-сосудистой системы [31,32].

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 группе. Желудочковая экстрасистолия являлась сравнительно редким нарушением ритма для детей от матерей с неоперированными пороками сердца (12,9%), в группе от матерей с оперированными пороками сердца этот

показатель был выше – 29,5% больных.

Нами изучена ВСР 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 rMSSD и pNN50, изменяются неоднозначно: они статистически достоверно повышены у новорожденных от матерей с пороками сердца по сравнению со значениями контрольной группы. Таким образом, при рождении у новорожденных основной группы повышены значения показателей, ответственных за парасимпатический контроль. В условиях функциональной незрелости парасимпатической нервной системы 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 от матерей с пороками сердца.

Динамическое наблюдение за детьми от матерей с ВПС в течение первого месяца жизни показало, что к этому времени у них в 100% случаев нивелировались клинические симптомы постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы, но сохранялись электрокардиографические (67% случаев) и доплер-эхокардиографические (19% случаев) изменения.

В нашей работе впервые оценен вклад эндотелиальной дисфункции в формирование постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца в зависимости от оперативной коррекции. Ведь на протяжении последнего десятилетия активно изучается роль дисфункции эндотелия в патогенезе различных заболеваний и, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы [46]. 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. Появляется все больше работ, касающихся роли эндотелия в развитии патологии неонатального периода [51,142].

Показано, что уровень нитритов был значительно выше, более чем в 2,5 раза, у новорожденных от матерей с неоперированными пороками ($p < 0,05$). Это повышение, видимо, связано с воздействием выраженной и длительной гипоксии [18]. Нарушенная NO - зависимая вазодилатация и парадоксальная вазоконстрикция эпикардальных сосудов приобретает особое клиническое значение для развития ишемии миокарда в условиях родового стресса, а, учитывая, что перфузия миокарда регулируется резистивными коронарными артериями, тонус которых зависит от вазодилататорной способности коронарного эндотелия, дефицит NO в коронарном эндотелии способен привести к миокардиальной ишемии [17]. Таким образом, отмеченное повышение продукции нитритов у детей контрольной группы, следует считать срочной компенсаторно-приспособительной реакцией, а отсутствие этой реакции у новорожденных I группы как нарушение ферментативной функции эндотелия. Все это в конечном итоге приводит к выраженной констрикции периферических сосудов, гипоперфузии тканей и развитию ишемии миокарда. У большинства детей контрольной группы установлено одновременное увеличение уровня оксида азота и эндотелина-1. Однонаправленность изменений можно объяснить тем, что в условиях стресса (роды) эндотелин-1 связывается со специфическими рецепторами B-1, обнаруживаемыми в гладкомышечных стенках сосудов, при взаимодействии с которыми и при одновременном увеличении уровня оксида азота проявляется вазодилатирующий эффект эндотелина-1, что направлено на сохранение кровотока в тканях и указывает на дополнительное включение вазодилатирующих факторов.

У новорожденных основной группы напротив отмечено уменьшение уровня эндотелина-1. Среднее содержание эндотелина-1 в пуповинной крови у

детей от матерей с ВПС было ниже, чем у новорожденных контрольной группы. Объяснение этому явлению мы видим в истощение компенсаторных реакций эндотелия, изменение его структуры и функций на фоне длительного воздействия повреждающих факторов, что приводит к дальнейшему развитию и прогрессированию патологического процесса. Подводя итог выше сказанному, отметим, что у всех детей, рожденных матерями с кардиальной патологией, имеются клинические проявления эндотелиальной дисфункции, которая является основным звеном патогенеза сердечно-сосудистых нарушений в неонатальном периоде.

Параметры всех проведенных методов исследования были обработаны при помощи пакета прикладных программ математической статистики «STATISTICA 6.0.». Результатом дискриминантного анализа явилась статистическая модель, представленная в виде формулы, позволяющей в первые сутки жизни дифференцировать с вероятностью 87% развитие постгипоксической кардиопатии в неонатальном периоде у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца. На основе математической обработки полученных данных были выявлены диагностически значимые показатели: скорость кровотока между створками аортального клапана, скорость между створками клапана легочной артерии, систолическое артериальное давление, уровень эндогенного нитрита в пуповинной крови. В ходе нашего исследования установлено, что с помощью методов математического моделирования возможно прогнозирование дизадаптации сердечно-сосудистой системы на доклиническом этапе у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца, с целью своевременной реабилитации и создания групп риска по формированию кардиальной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Прогностически благоприятным для вынашивания беременности являются ВПС без нарушения гемодинамики. При коррегированных ВПС и ВПС с умеренными нарушениями гемодинамики беременность протекает с минимальными осложнениями, наиболее частыми из которых являются хроническая фето-плацентарная недостаточность с исходом во внутриутробную задержку развития, хроническую гипоксию.

2. Течение периода неонатальной адаптации новорожденных от матерей с ВПС характеризуется рождением в состоянии асфиксии, перинатальным поражением ЦНС (55% и 45% новорожденных от матерей с оперированными и неоперированными ВПС, соответственно), респираторными нарушениями (14% и 23%, соответственно), сердечно-сосудистыми нарушениями постгипоксического и врожденного характера.

3. Функциональные сердечно-сосудистые нарушения выявляются с одинаковой частотой у новорожденных детей от матерей с оперированными и неоперированными ВПС (90%). Клинически они проявляются вегетативно-сосудистой дисфункцией, гипотонией наиболее выраженной у новорожденных от матерей с неоперированными пороками сердца, нарушениями сердечного ритма (79%) и проводимости, метаболическими и ишемическими изменениями в миокарде (59%) на фоне ваго-симпатического дисбаланса, поздними сроками закрытия фетальных коммуникаций (55%), дисплазией сердца (48%). Врожденные пороки сердца выявлены в группе детей от матерей с неоперированными пороками сердца в 4%.

4. У новорожденных детей от матерей с ВПС имеет место эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся изменением содержания в крови уровня нитритов, эндотелина-1, которая наиболее выражена у детей от матерей с оперированными ВПС, и способствующая формированию функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы.

5. Разработанное правило прогноза кардиопатии на основе выявленных диагностически значимых показателей (скорость кровотока между створками аортального клапана и клапана легочной артерии, систолическое артериальное давление, уровень эндогенного нитрита в пуповинной крови) и

наблюдение согласно предложенному алгоритму способствуют ранней диагностике кардиальных нарушений у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца в неонатальном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для полной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных, родившихся от матерей с врожденными пороками сердца, необходимо комплексное исследование, включающее клинические и инструментальные методы: электрокардиографию и доплерэхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, выявление нарушений функции эндотелия.

2. Новорожденные дети от матерей с ВПС, у которых купированы клинические симптомы дизадаптации сердечно-сосудистой системы, в связи с длительным сохранением электрокардиографических признаков нарушений сердечной деятельности и функционированием фетальных коммуникаций, требуют наблюдения неонатолога и кардиолога согласно разработанному алгоритму.

3. Решающее правило прогноза может быть использовано в клинических целях для выделения контингента пациентов (детей), нуждающихся в тщательном контроле и подлежащих реабилитации ввиду высокого риска развития постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. – №5. – С. 37–42.
2. Ажкамалов С.И. Цереброкардиальный синдром у детей раннего возраста (дифференциальная диагностика) / С.И. Ажкамалов, В.В. Белопасов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – № 5. – С. 26 - 29.
3. Аксельрод А.С. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки: учебное пособие / А.С.Аксельрод, П.Ш. Чомахидзе, А.Л.Сыркин. – М.: МИА, 2007. – 192 с.
4. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации / под ред. В.И.Кулакова.- М.: ГЭОТАР–Медиа, 2006. – 234с.
5. Алиева М.Н. Электрокардиографические признаки транзиторной ишемии миокарда новорожденных / М.Н.Алиева, В.П.Булатов, Л.К. Фазлеева // Молодые ученые в медицине: материалы XII Всероссийской науч.- пр. конф. – Казань, 2007. – С. 139.
6. Андреева А.А. Продукция окиси азота и состояние центральной гемодинамики у новорожденных, здоровых и перенесших гипоксию / А.А. Андреева, И.И.Евсюкова, Т.И.Опарина и др. // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 18-22.
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. Бабунц И.В. Азбука анализа variability сердечного ритма / И.В.Бабунц, Э.М.Мириджанян, Ю.А.Мшаех.- Ставрополь, 2002. – 112 с.
9. Баженова Л.К. Лечение постгипоксической кардиопатии у новорожденных на втором этапе выхаживания / Л.К.Баженова, А.З.А.Букейр, М.В.Нароган // Педиатрическая фармакология. – 2003. – № 3. – С. 57-59.

10. Барабанов С.В. Физиология сердца: учебное пособие/ С.В.Барабанов /под ред. Б.И. Ткаченко.- 2-е изд., испр. и доп.- СПб.: СпецЛит, 2001. –143с., ил.
11. Баранов А.А. Изучение качества жизни детей — важнейшая задача современной педиатрии / А.А.Баранов, В.Ю.Альбицкий, С.А.Валиуллина и др. // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 5. – С. 30-34.
12. Белозеров Ю. М. Нормативы эхометрических показателей сердца у детей: пособие для врачей / Ю.М.Белозеров, С.Ф.Гнусаев. – М.: Медицина, 2006. – 26 с.
13. Белозеров Ю.М. Детская кардиология / Ю.М. Белозеров.-М. : Медпресс-Информ, 2004. – 600 с.
14. Беляева Е.Д. Течение беременности и родов у женщин с септальными пороками сердца / Е.Д.Беляева, Ф.К.Тетелютина // Мать и дитя : материалы IX Рос.Форума. – М., 2007. – С. 17-18.
15. Беляева Л.М. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков / Л.М.Беляева, Е.К.Хрусталева.- Минск: Выш. шк., 2003. – 368 с.
16. Беспалова Е.Д. Пренатальная и ранняя постнатальная диагностика патологии сердечно-сосудистой системы: дисс. докт. мед. наук/ Е.Д. Беспалова. - М., 2003.
17. Бокерия Е.Л. Характер изменений морфометрических показателей сердца при различных видах фетальных нарушений ритма сердца и проводимости на сроке 22-29 недель гестации / Е.Л. Бокерия, Е.Д. Беспалова, О.Г. Суратова // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – № 6. – С. 33-39.
18. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И.Бувальцев //Международный медицинский журнал. – 2001. – №3. – С.9–14.
19. Букейр А.З.А. Электрокардиография в диагностике синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с перинатальной патологией ЦНС/А.З.А.Букейр, Л.К.Баженова, Е.И.Капранова и др. //

Российский педиатрический журнал – 2003. – № 2. – С. 21-24.

20. Булатов В.П. Состояние миокарда новорожденных после перинатальной гипоксии и методы коррекции постгипоксической патологии сердца / В.П.Булатов, Л.К.Фазлеева, М.Н.Алиева // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – № 5. – С. 98-100.

21. Бухонкина Ю.В. Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с врожденным пороком сердца / Ю.В.Бухонкина, Р.И.Стрюк, Г.В. Чижова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8. – С. 44-48.

22. Ваках А.М. Влияние особенностей течения беременности на ритм сердца ребенка : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.М.Ваках.- СПб., 2009. – 25с..

23. Валиуллина С.А. Перспективные направления изучения качества жизни как критерия здоровья детей / С.А.Валиуллина, И.В.Винярская, Е.К. Мочалова и др. // Школа здоровья. – 2005. – №4.- С. 20- 29.

24. Ванина Л.В. Беременность и сердечно-сосудистая патология / Л.В.Ванина.- М.: Медицина, 1991. – 224с.

25. Вельтищев Ю.Е. Проблемы охраны здоровья детей России / Ю.Е. Вельтищев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 1. – С. 5 – 11.

26. Возрастные особенности электрокардиограммы у детей: учебно-методическое пособие.- Екатеринбург: Полиграфист, 2009. – 30 с.

27. Воробьев А.С. Холтеровское мониторирование у детей: учебное пособие / А.С.Воробьев, О.А.Мутафьян, Н.И.Витина.- СПб.: СПбМАПО, 2000. – 24 с.

28. Воробьева Е.Н. Автоматизированный анализ маркеров функции эндотелия при болезнях системы кровообращения / Е.Н.Воробьева, А.Н. Тушев, А.Ю.Андреева // Кардиология- 2007: материалы XI Всероссийского научно-образовательного форума.- М., 2007.- С. 44-45.

29. Галактионова М. Ю. Особенности и закономерности

формирования нарушений ритма и проводимости сердца у детей (клинико-социальные проблемы): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.Ю.Галактионова.— Красноярск, 2007. – 48 с.

30. Гарина С.В. Фармакологическая коррекция изменений сердечно-сосудистой системы (ССС) у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / С.В.Гарина, Л.А.Балыкова, А.В.Герасименко и др.//Современные наукоемкие технологии. – 2008. – №8. – С. 23-25.

31. Гладкова А. Б. Функциональные заболевания сердечно-сосудистой системы у детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы: дис. ... канд. мед. наук / А.Б.Гладкова. –СПб., 2008. – 212 с.

32. Глотова О.В. Оптимизация акушерской тактики у больных с митральным пороком сердца: автореф. дис. ... канд.мед.наук / О.В.Глотова. –М., 2005. – 25 с.

33. Гнусаев С.Ф. Диагностическое значение Холтеровского мониторирования в выявлении нарушений сердечного ритма и вегетативной дисрегуляции у новорожденных детей, перенесших перинатальную гипоксию / С.Ф.Гнусаев, А.Н.Шибает // Вестник аритмологии. – 2006. – №43. – С. 48-52.

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

35. Дворяковский И.В. Ультразвуковое исследование мозга новорожденных детей / И. В. Дворяковский, А. Б. Сугак // Нормальная анатомия. – 2001. – №8. – С. 82–93.

36. 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 / Е.Н.Денисов.- Оренбург, 2008. – 45с.

37. Детская кардиология: пер. с англ. / под ред. Дж.Хоффмана. – М., Практика, 2006. – 543 с.

38. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: методические указания / П.А.Лебедев, Л.И.Калакутский, С.П.Власова и др.- Самара, 2004.- 18с.

39. Домарева Т.А. Нарушение 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.

40. 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.

41. Дрожжина О.А. Развитие и структура заболеваемости детей, перенесших тяжелую асфиксию / О.А.Дрожжина // Новые технологии в перинатологии: материалы ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины. – М., 2006. – С. 22.

42. Евстифеева Г.Ю. Роль гипоксии и метаболических нарушений в развитии нарушений ритма и проводимости у новорожденных / Г.Ю. Евстифеева, А.А.Дарвиш, З.А.Говорун // Материалы V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины.- М., 2005. – С. 61.

43. 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. – 2009. – № 2. – С. 26-29.

44. Елисеева И.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с пролапсом митрального клапана : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В.Елисеева.- М., 2003.- 23с.

45. Заключение экспертов Европейского общества кардиологов по ведению беременных женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – № 1. – С. 73-92.

46. Зарудский А.А. Клинико-диагностическое значение показателей variability ритма сердца у беременных с пороками сердца : автореф. дис.

... канд. мед. наук / А.А.Зарудский. - М., 2009.- 25с.

47. Затейщиков А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А.Затейщиков, Д.А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – № 20. – С. 426 - 432.

48. Затикян Е.П. Врожденные и приобретенные пороки сердца у беременных (функциональная и ультразвуковая диагностика) / Е.П. Затикян.- М., 2004. – 304с.

49. Затикян Е.П. Кардиология плода и новорожденного / Е.П. Затикян.- М., 1996. – 183с.

50. Зедгенизова Е.В. Особенности церебрального кровотока и центральной гемодинамики у детей первого года жизни, перенесших асфиксию новорожденного: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В.Зедгенова. – СПб., 2006.- 23с.

51. Зузенкова Л.В. Функциональное состояние эндотелия у новорожденных в критическом состоянии с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы, их немедикаментозная коррекция: дис. ... канд. мед. наук / Л.В.Зузенкова.- Иваново. 2008. –153 с.

52. Ильина А.Я. Состояние антиэндотоксинового иммунитета у женщин с кардиоваскулярной патологией и новорожденных детей / А.Я.Ильина // Педиатрия. – 2004. – № 5. – С. 105–109.

53. Кабиева С.М. Оценка функциональных резервов миокарда у новорожденных, перенесших гипоксию / С.М.Кабиева // Педиатрия. – 2009. – № 5. – С. 14-16

54. Камалов Э.М. Оптимизация акушерской помощи беременным с сердечно-сосудистой патологией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э.М.Камалова. –Уфа, 2007.- 23с.

55. 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 : сборник науч. работ межрегиональной науч.-практич. конф. – Самара, 2007. – С. 57-62.

56. Климова Л.Е. Особенности течения беременности и перинатальная патология у женщин с врожденными пороками сердца / Л.Е.Климова, Л.Е. Осипова, О.Ю.Севостьянова //Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 12. – С. 11-14.

57. Ковалев И.А. Нарушения ритма сердца у детей: основные принципы диагностики, лечения / И.А.Ковалев, С.В.Попов.- Томск, 2006. – 231с.

58. Кожарская Л.Г. Сердечно-сосудистая система у новорожденных: методические рекомендации / Л.Г. Кожарская, Г.Л. Качан.- Минск, 2006.- 142с.

59. Козлова Л. В. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших внутриутробную гипоксию / Л. В. Козлова, Т. А. Плескачевская, О. А. Короид // Вестник аритмологии. – 2002. – № 25. – С. 95.

60. Кондратьева М.В. Вариабельность ритма сердца в раннем неонатальном периоде у здоровых детей и перенесших гипоксию. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение / М.В.Кондратьева // Тезисы докладов IV Всероссийского симпозиума с международным участием. – Ижевск, 2008. – С. 144–145.

61. Короид О.А. Динамика показателей сердечно-сосудистой системы и вегетативного статуса в раннем постнатальном онтогенезе у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию: автореф. дис. канд. мед. наук/ О.А. Короид. - 1999. - 24 с.

62. Котлукова Н.П. Синдром дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей и детей раннего возраста : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.П.Котлукова.- М., 2001. – 57 с.

63. Котлукова Н.П. Современные представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста / Н.П. Котлукова, Л.В.Симонова, Л.И.Жданова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 3. – С. 28-33.

64. 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.
65. Кравцова Л.А. Нормативные параметры холтеровского мониторирования у детей первого года жизни / Л.А.Кравцова, М.А. Школьников, Л.М.Макаров // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – № 4. – С. 76 – 80.
66. Кулавский, В. А. Медицинские и социальные факторы риска преждевременных родов / В. А. Кулавский, Е. В. Кулавский // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 10. – С. 159-161.
67. Кулаков В.И. Новорожденные высокого риска / В.И.Кулаков, Ю.И. Барашнев.- М.: ГЭОТАР — Медиа, 2006. – С. 30 – 47.
68. Кулешова Р.Г. Исходы беременности при различных гемодинамических группах врожденных пороков сердца / Р.Г.Кулешова, М.В.Костровская, Т.М.Соколова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2001 . – № 2. – С. 12–18.
69. Куприянова О.О. Вариабельность сердечного ритма у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы / О.О.Куприянова, Т.А.Домарева // Вестник аритмологии. – 2001. – №24. – С. 35–38.
70. Лаптев Д.Н. Анализ динамики интервала QT у здоровых детей и подростков при холтеровском мониторировании ЭКГ / Д.Н.Лаптев // Функциональная диагностика. – 2006. – № 3. – С. 26–32.
71. Лебедев П.А. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: методические указания/ П.А.Лебедев, Л.И.Калакутский, С.П.Власова и др. - Самара, 2004. – 18 с.
72. Лебедькова Е.П. Факторы риска нарушения сердечного ритма у детей / Е.П.Лебедькова, И.Б.Лапачева, Г.Ю.Евстифеева // Российский педиатрический журнал. – 2004. – № 1. – С.11–14.
73. Ледяев М.Я. Особенности суточного профиля АД у

новорожденных в раннем неонатальном периоде / М.Я.Ледяев, Т.А.Сафанеева, Б.И.Жуков и др.// Актуальные проблемы педиатрии: сборник материалов XI Конгресса педиатров России.- М., 2007. – С. 393.

74. Ледяев М.Я. Постгипоксическая кардиопатия у новорожденных: клиническая характеристика и этапная терапия / М.Я.Ледяев, Т.Е. Заячникова, Б.Б.Леденев и др. // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2004. – № 1. – С. 15–22.

75. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста / И.В. Леонтьева.- М.: ИД Медпрактика, 2005. – С. 32–40.

76. Лукина Л.И. Кардиоваскулярные заболевания у новорожденных / Л.И.Лукина, Н.П.Котлукова, Н.А.Чернявская // Актуальные вопросы кардиологии детского возраста /под ред. Ю.М.Белозерова.- М., 1997. – С. 16–24.

77. Lupinская З.А. Эндотелий сосудов основной регулятор местного кровотока / З.А. Lupinская // Вестник КРСУ. – 2003. – №7. – С. 32–36.

78. 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.

79. Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. – 2 - е изд. – М.: Медпрактика, 2003. – 340 с.

80. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование у здоровых детей первых дней жизни / Л.М.Макаров, В.Н.Комолятова, С.В.Зевальд и др. //Кардиология. –2009.- №10. – С. 27-30.

81. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии / Л.М.Макаров.- М.: Медпрактика, 2002.- 282с.

82. Малкоч А.В. Физиологическая роль оксида азота в организме / А.В. Малкоч, В.Г.Майданник, Э.Г.Курбанова // Нефрология и диализ. – 2000. – № 1. – С. 24.

83. Марков Х.М. Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраста / Х.М.Марков// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №4. – С.43–47.

84. Марцевич С.Ю. Выявление преходящей ишемии миокарда в

клинической практике: методические рекомендации / С.Ю.Марцевич, Н.Л. Кутишенко, И.Л.Колтунов и др. - М., 2005. – 28 с.

85. Масленникова Г.П. Ишемия миокарда у детей и подростков: автореф. дис. ...канд.мед.наук / Г.П.Масленникова. – Оренбург, 2007.- 23с.

86. Медведев Б.И. Беременность и роды у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на современном этапе / Б.И.Медведев, Э.А. Казачкова, Т.Н.Голощапова // Новые технологии в здравоохранении: сб. науч. тр. – Челябинск, 2006. – С. 238–239.

87. Медведев М.М. Методы обследования больных с аритмиями / Медведев М.М. и др. В кн.: «Кардиология: руководство для врачей» Под ред. Н.Б.Перепеча, С.И.Рябова.- СПб.: Спецлит, 2007.- Том 1.- С.465-491.

88. Медведь В.И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных / В.И.Медведь.- Киев: Авиценна, 2004. – 168 с.

89. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем последнего 10-го пересмотра.-Женева, 1995. – Т.1 – С.99–134.

90. Мелькумянц А.М. Механочувствительность артериального эндотелия/ А.М. Мелькумянц, С.А.Балашов.- Тверь: Триада, 2005. – 208 с.

91. Мравян С.Р. Пороки сердца и беременность: обоснование уверенности в благополучном исходе / С.Р.Мравян, В.А.Петрухин, А.А. Зарудский и др. // Клиническая медицина. – 2008. – № 10. – С. 4-7.

92. Мурашко Е. В. Стандартная электрокардиограмма в диагностике пограничных изменений сердечно-сосудистой системы у детей / Е.В. Мурашко, М.Ю.Щербакова, Е.Г.Владимирова // Педиатрия. – 2007. – №2. – С. 36–39.

93. 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.

94. Натарова Е.В. Факторы неблагоприятных материнских и перинатальных исходов у беременных с врожденными пороками сердца /

Е.В.Натарова, А.В.Туев, А.В.Агафонов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 2. – С. 220-221.

95. Нигматулмаева М.Н. Порок сердца у беременных, как фактор риска развития фетоплацентарной недостаточности / М.Н.Нигматулмаева// Рос. вест. акуш. - гин. – 2001. – №2. – С. 30–31.

96. Орлов Д.Н. Течение гестозов у женщин с сердечно-сосудистой патологией / Д.Н.Орлов// Вятский медицинский вестник. – 2005. – №1. – С. 26–27.

97. Осколкова М.К. Электрокардиография у детей / М.К.Осколкова, О.О.Куприянова. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 352 с.

98. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы Российской Федерации в разрезе федеральных округов (статистические материалы). - М., 2007. – 34 с.

99. Перечень медицинских показаний к прерыванию беременности: приказ М-ва здравоохранения и соц.развития России № 736 от 05 дек.2007г. - М., 2007.-17с.

100. Петрищев Н.Н. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина, Т.Д. Власов // Клинико-лабораторный консилиум. – 2007. – № 18. – С. 31–36.

101. Петров В.И. Динамика параметров электрокардиограммы и variability сердечного ритма у новорожденных с транзиторной ишемией миокарда на фоне лечения препаратом Элькар / В.И.Петров, М.Я. Ледяев, Т.Е.Заячникова // Педиатрическая фармакология. – 2003. – № 1. – С. 60–63.

102. Петрухин В.А. Временные параметры variability сердечного ритма у беременных с пороками сердца / В.А.Петрухин, С.Р.Мравян // Мать и дитя: материалы I регион. науч. форума.- Казань, 2007. – С. 124–125.

103. Писарева А.А. Становление центральной гемодинамики в раннем неонатальном возрасте у детей из группы перинатального риска / А.А.Писарев, С.Б.Бережная// Детские болезни сердца и сосудов.- 2007.- № 4.- С.56–59.

104. Попова И.Г. Показатели функционального состояния эндотелия у

доношенных новорожденных, родившихся у матерей с гестозом / И.Г. Попова, С. Б.Назаров, Т.В.Чаша и др.// Профилактика социального сиротства в Российской Федерации: сборник научных работ и материалов Республиканской науч.-практич. конф. – Иваново, 2008. – С. 61–63.

105. Попова Н.В. Клинико-эхокардиографическая характеристика состояния сердца у новорожденных детей при перинатальной энцефалопатии: автореф. дис. ... канд.мед.наук / Н.В.Попова.- М., 1991. – 21 с.

106. Прахов А.В. Внутрисердечное кровообращение у недоношенных новорожденных детей с тяжелым перинатальным поражением ЦНС и синдромом дыхательных расстройств / А.В.Прахов, Л.Е. Егорская // Педиатрия. – 2008. – №1. – С. 28–31.

107. Прахов А.В. Систематизация неонатальных функциональных кардиопатий / А.В.Прахов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 2. – С.14–18.

108. Пронина О.А. Исследование показателей эндотелина-1 у новорожденных детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию / О.А.Пронина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2008. – № 3. – С. 691 – 693.

109. Радзинский В.Е. Биохимия плацентарной недостаточности / В.Е. Радзинский, П.Я. Смалько.— М.: Изд-во РУДН, 2001. — 273 с.

110. Репина М.А. Заболевания сердца и беременность (в помощь практическому врачу) / М.А.Репина, С.Р.Кузьмина-Крутецкая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – № 4. – С. 60-65.

111. Рудаков М.М. Сосудодвигательная функция эндотелия и структурно-функциональные изменения миокарда у больных ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма, возникающими на фоне миокардиальной ишемии: дис. ... канд.мед.наук / М.М.Рудаков.-СПб., 2006.- 117с.

112. Рыбакова М.М. Комплексная эхокардиографическая оценка систолической и диастолической функции левого и правого желудочков в

норме / М.М.Рыбакова, В.В.Митьков, М.Л.Платова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 4. – С.64–71.

113. Рябыкина Г. В. Методические рекомендации по практическому использованию холтеровского мониторирования ЭКГ. Часть I. Основные принципы устройства систем для холтеровского мониторирования ЭКГ. Показания к холтеровскому мониторированию / Г.В.Рябыкина // Кардиология. – 2002. – № 5. – С. 85–91.

114. Рябыкина Г.В. Метод холтеровского мониторирования ЭКГ. Часть 1. Показания к холтеровскому мониторированию, требования к оборудованию и обучению медицинского персонала. Теория и реальность / Г. В.Рябыкина, А.В.Соболев // Функциональная диагностика. – 2006. – №4. – С. 95–101.

115. Рябыкина Г.В. Мониторирование ЭКГ с анализом variability ритма сердца / Г.В. Рябыкина, А.В.Соболев.- М.: Медпрактика, 2005. – 222 с.

116. Савельева Г.М. Плацентарная недостаточность / Г.М.Савельева, М.В.Федорова, П.А. Клименко и др. –М.: Медицина, 1991. – 272 с.

117. Сафанеева Т.А. Суточный ритм артериального давления у новорожденных в раннем неонатальном периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А.Сафанеева.- Волгоград, 2007.- 23с.

118. Семичастнов А.Н. Фетальный гемоглобин в диагностике фетоплацентарной недостаточности и прогнозировании перинатальных исходов у женщин с гестозом и анемией / А.Н.Семичастнов, А.В.Литвинов // Мать и дитя : материалы VI Российского форума. – М., 2004.- 198 с.

119. Серов В.Н. Плацентарная недостаточность / В.Н.Серов// Трудный пациент. – 2005. – № 2. – С. 17–20.

120. Серов В.Н. Критические состояния в акушерстве / В.Н.Серов, С.А.Маркин.- М., 2003. – 704 с.

121. Сидоров А.Г. Морфологические основы электрической нестабильности миокарда у новорождённых, перенесших перинатальную гипоксию / А.Г.Сидоров // Вестник аритмологии. – 2000. – №18. – С. 57–60.

122. Симонова Л.В. Постгипоксическая дизадаптация 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.
123. Снежицкий В.А. Методологические аспекты анализа variability сердечного ритма в клинической практике / В.А.Снежицкий // Медицинские новости. — 2004. – №9. – С. 37–43.
124. Соколова Т.М. Исходы беременности у женщин с врожденными пороками сердца, осложненными инфекционным эндокардитом, как проявление системного воздействия хронического воспаления // Т.М. Соколова, А.В.Усова / Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2008. – № 1. – С. 60-62
125. Степанов А.А. Церебральная ишемия у детей первых месяцев жизни: современные критерии диагностики и принципы лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А.Степанов.- М., 2007.- 23с.
126. Стрижак Н.В. Беременность, роды и перинатальные исходы на фоне врожденных пороков сердца / Н.В.Стрижак , А.Т.Егорова // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – № 5. – С. 8–12
127. Стрижаков А.Н. Выбор оптимального метода родоразрешения в снижение перинатальных потерь / А.Н.Стрижаков, О. Р. Баев, М. В. Рыбин и др. // Акуш. и гин. – 2003. – №5. – С. 12–17.
128. Стрижаков А.Н. Генитальные инфекции / А.Н. Стрижаков, А.Н. Давыдов, О.Р. Баев, П.В. Буданов. - М.: Династия, 2003. - 124 с.
129. Стрюк Р.И. Заболевания сердечно-сосудистой системы и беременность/ Р.И.Стрюк. -М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 277 с.
130. Стыгар А.М. Ультразвуковое исследование плаценты, пуповины и околоплодных вод: клиническое руководство по ультразвуковой диагностике: в 2-х т./ А.М.Стыгар, М.В.Медведев / под ред. М.В. Митькова, М.В.Медведева.- М.: Видар 1997.- Т.2.- С.68—69.
131. Сударева О.О. Вегетативная регуляция синусового ритма у детей

с брадиаритмиями / О.О.Сударева, Д.К.Волосников, В.А.Миронов // Педиатрия. – 2007. – №2. – С.12–16.

132. Таболин В. А. Сравнительная характеристика состояния здоровья новорожденных раннего неонатального периода, родившихся путем кесарева сечения у женщин с врожденными и приобретенными пороками сердца / В.А.Таболин, А.Я.Ильина, А.С.Боткина и др.// Вопросы современной педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 565.

133. Таболин В.А. Клиническая характеристика состояния новорожденных от женщин с пороками сердца / В.А.Таболин, А.Я.Ильина // Педиатрия. – 2001. – № 3. – С. 38-41.

134. Тастемирова К.К. Адаптация сердечно-сосудистой системы в раннем постнатальном периоде у детей, перенесших внутриутробную гипоксию / К.К.Тастемирова, К.Б.Жубанышева, М.С.Омарова // Материалы I съезда детских врачей Республики Казахстан.- Астана, 2001.- С. 41–42.

135. Тетелютина Ф.К. Оптимизация акушерской помощи больным с пороками сердца / Ф.К.Тетелютина // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2002. – № 1. – С.99-100.

136. Титченко Л. И. Состояние сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного при различной степени тяжести гипертензивного синдрома у матери / Л.И.Титченко, М.В.Саляева, Е.К.Котикова // Педиатрия.- 2000.- № 5. – С.13—18.

137. Тукай К.С. Анализ структуры сердечно-сосудистых заболеваний у беременных женщин на современном этапе / К.С.Тукай // Материалы IV-й итоговой научно-практической конференции молодых ученых ЧелГМА. – Челябинск, 2006. – С. 120-122.

138. Тукай К.С. Особенности течения беременности и родов у женщин с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца (клинико-морфологическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.С.Тукай. - Челябинск, 2009.- 23с.

139. Тюкова Н.В. Клинико-электрокардиографические особенности

нарушений сердечного ритма у новорожденных с перинатальной гипоксией / Н.В.Тюкова, Л.И.Меньшикова, В.И.Макарова // Вестник аритмологии. – 2000. – №19. – С. 61-63.

140. Федорова М.В. Особенности кардиоинтервалограммы у здоровых доношенных детей в первые часы жизни / М.В. Федорова // Физиология человека. – 1999. – № 5. – С. 46.

141. Хамадьянов У.Р. Особенности течения беременности и родов у женщин с экстрагенитальной патологией / У.Р.Хамадьянов, Э.Р.Галимова, Э.М.Камалов // Мать и дитя: материалы VIII Всероссийского научного форума. – М., 2006. – С.282-283.

142. Харламова Н. В. Особенности показателей цикла оксида азота у новорожденных с постгипоксической кардиопатией / Н.В.Харламова, Т.В. Чаша, Н.А.Шилова // Вестник новых медицинских технологий: периодический теоретический и научно-практический журнал. – 2003. – № 4. – С. 23-24.

143. Холтеровское мониторирование у детей: учебное пособие / А.С.Воробьев, О.А.Мутафьян, Н.И. Витина.- СПб.: СПбМАПО, 2000.- 24 с.

144. Цой Е.Г. Вариабельность сердечного ритма в оценке и коррекции дизадаптационных сдвигов у доношенных новорожденных, перенесших хроническую гипоксию: дис. ... канд.мед.наук / Е.Г.Цой.- Новосибирск, 2001.- 24с.

145. Черкасов Н.С. Диагностика повреждений миокарда у детей, рожденных путем кесарева сечения / Н.С.Черкасов, К.Ж.Енгибарян// Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2000.- №3.- С.59.

146. Черкасов Н.С. Поражения миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / Н.С.Черкасов, Л.А.Бахмутова, К.Ж. Енгибарян и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2003.- № 2.- С. 50-51.

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

148. Чуб В.В. Фетоплацентарная дисфункция: основы патогенеза,

проблемы диагностики, тактика лечения: методические рекомендации / В.И.Чуб, И.В.Чибисова, В.А.Климов.— Луганск, 2003.- 24с.

149. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие: в 2 т. / Н.П. Шабалов. -4-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – Т.1.- 608с.

150. Шарыкин А. Врожденные пороки сердца (руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов) / А.Шарыкин.- М.: Изд-во «Теремок», 2005. - 384с.

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

152. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. - М.: ТриадаХ, 2005. -817 с.

153. Шилина Л.В. Обоснование системы кардиологической помощи у женщин с пороками сердца и пролапсом митрального клапана при беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В.Шилина.- Ижевск, 2001.- 23с.

154. Шишмакова М.Ю. Кардиоваскулярные нарушения у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС и оптимизация их лечения: дис. ... канд. мед. наук / М.Ю.Шишмакова. - Екатеринбург, 2008.- 191с.

155. Школьников М.А. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / М.А.Школьников, Л.А.Кравцова. – М.: Медпрактика-М, 2002. – 160с.

156. Шубик Ю.В. Суточное мониторирование ЭКГ при нарушениях ритма и проводимости сердца / Ю.В.Шубик. - СПб.: Инкарт, 2001.- 216 с.

157. Юдина Е. В. Основы пренатальной диагностики/ Е. В.Юдина, М.В. Медведев. – М.: Реальное время, 2002. – 187с.

158. Яцык Г.В. Критерии оценки здоровья детей первого года жизни: пособие для врачей/ Г.В.Яцык, Е.П.Бомбардинова. Н.Д.Одинаева и др. – М., 2005. - 36 с.

159. Яцык Г.В. Становление ритмической структуры показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений у новорожденных детей / Г.В.Яцык, Е.В.Сюткина //Российский педиатрический журнал.- 2003.- № 4.- С. 11-14.
160. Abdel-Hady E.S. Maternal and perinatal outcome of pregnancies complicated by cardiac disease / E.S.Abel-Hady, M.El-Shamy, A.A.El-Rifai // J. Gynaecol. Obstetr. – 2005.- Vol. 90.- P. 21—25.
161. Adamcova M. Troponins in children and neonates / M.Adamcova //Acta Pediatr.- 2003.- Vol.92.- P. 1373-1375.
162. Adams J.M. Neonatology.The science and practice of pediatric cardiology / J.M. Adams, A.Garson, A.Bricker et al.-Lea & Febiger.- Philadelphia-London, 2003.- P. 2477- 2489.
163. Allan L. D. Congenital heart disease /L. D.Allan // Heart. - 2000. - Vol. 83. - P. 367-370.
164. Almange C. Grossesse et cardiopathies congenitales / C.Almange // Arch. Mal-Coeur. Vaiss. – 2002. – Vol.95, N. 11. – P. 1040-1044
165. Anderson B. Echocardiography: The Normal Examination and Echocardiographic Measure-ments / B.Anderson.- Manly: MGA Graphics, 2000. P. 87-93.
166. 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.
167. Anninos P. Neonatal magnitocardiography and Fourier spectral analysis / P.Anninos, P.G.Anastasiadis, A.Kotini et al. // Clin. Exp. Obstet. Gynecol.- 2001. - Vol. 28. - №4.- P. 249-252.
168. Asmar R. Pulse pressure and aortic pulse wave velocity are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations / R.Asmar, A.Rudnichi et al. // Am. J. Hypertens.-2001.-Vol.14.-P.91–97.
169. Awada H. Cardiac troponin T: a useful early marker for cardiac and respiratory dysfunction in neonates / H.Awada, M.Al-Tannir, M.F.Ziade //

Neonatology.- 2007.- Vol.92.- P.105-110.

170. Ayoub C.M. The pregnant cardiac woman / C.M.Ayoub, M.I.Jalbout, A.S.Baraka // *Curr. Opin. Anaesthesiol.*- 2002.- Vol.15.- P.285-291.

171. Baranowski R. Sex differences in 24 H QT analysis in normal subjects. Abstr. of the 9 th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology & International Congress on Cardiac Pacing and Electrophysiology / R.Baranowski, T.Buchner, W.Poplawskaj // *Annals of Noninvasive Electrocardiology.*- 2000.- Vol.5, N 4.- P.186 – 194.

172. Barker D. J. P. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults / D.J.P.Barker, C.Osmond, T.J.Forsen et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1802–1809.

173. Bhatla N. Cardiac disease in pregnancy / N.Bhatla, S.Lai, G.Behera et al. // *J.Gynecol.Obstet.*- 2003.- Vol.82.- P.153-159.

174. Brown A. Maternal Heart Rate Variability and Fetal Behavior in Hypertensive and Normotensive Pregnancies / A.Brown, T.Lee, S.M.J.Hains // *Biol Res Nurs.*- 2008.- Vol. 10, N 2.- P. 134 -144.

175. Bruck V.A. Peripartum cardiomyopathy obtetric emergency sor mother u child / V.A.Bruck, M.Butterwegge, A.Cadebach et al. // *Z. Jeburtshilfe Neonatol.* – 2002. - Vol. 206, № 3. – P. 89 - 101.

176. Bullinger M. Health related quality of life assessment in children / M. Bullinger, U.Ravens-Sieberer // *Eur Rev Appl Psy.* – 1995.- № 189. - P. 245 – 254.

177. Cai H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress / H.Cai, D.G.Harrison // *Circ.Res.*- 2000.- Vol. 87, №10.- P.840-844.

178. Cavalli C. How much and for how long does the neonatal myocardium suffer from mild perinatal asphyxia? / C.Cavalli, R.M.Dorizzi, L.Lanzoni et al. // *J. Matern. Fetal.Neonatal. Med.* -2005.- Vol 17, № 1.- P.85-86.

179. Dawson E.B. Blood cell lead, calcium, and magnesium levels associated with pregnancy–induced hypertension and preeclampsia / E.B.Dawson, D.R.Evans, R.Kelly et al. // *Biol. Trace Elem. Res.*- 2000.- Vol.74, № 2.- P.107–116.

180. Drenthen W. Outcome of Pregnan cy in Women With Congenital

Heart Disease / W.Drenthen, P.G.Pieper, J.W.Roos-Hesselink et al. // J. Am. Col.Cardiol.- 2007.- Vol.49.- P.2303-2311.

181. Drew B.J. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings / B.J.Drew, R.M.Califf, M.Funk et al. // Circulation. - 2004. – V.110. – P. 2721-2746.

182. Expert consensus document of Management of Cardiovascular Diseases during pregnancy // Eur. Heart.J.- 2003.- Vol. 24.- P.761-781.

183. Field D. Neonatal Ventilation With Inhaled Nitric Oxide Versus Ventilatory Support Without Inhaled Nitric Oxide for Preterm Infants With Severe Respiratory Failure: The INNOVO Multicentre Randomised Controlled Trial / D.Field // Pediatrics.- 2005.- Vol.115.- P.926-936.

184. Findlow D. Congenital Heart Disease in adults / D.Findlow, E.Doyle // British. Jourmnal of Anaesthesia.- 1997.- Vol.78.- P. 416-430.

185. Furchgott R.E. Nitric oxide as a signaling molecule in the cardiovascular system /R.E.Furchgott, L.S.Ignore, F.Murad //Press Release: The Nobel Prize in Physiology of Medicine. Webmaster, 1998.- 23p.

186. Garson A. Neonatology – The science and practice of pediatric cardiology / A.Garson, F.T.Bricker, D.F.McNamara.- Philadelphia, London, 1993.-P. 2477-2489.

187. Goulene K. Neonatal electrocardiographic screening of genetic arrhythmogenic disorders and congenital cardiovascular diseases / K.Goulene, M.Stramba-Badiale, L.Crotti et al. // European Heart J.- 2005.- Vol. 26.— P.214.

188. Guidelines for Management of Patients With Ventricular American College of Cardiology / American Heart Association Task Force and the Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // Circulation.- 2006.- Vol.114.- P.385-484.

189. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A Task force of the European Society of Cardiology // *European Heart J.*- 2002.- Vol. 23.- P.1329-1344.
190. Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease // *Eur.Heart.*- 2007.-Vol.28.- P.230-268.
191. Guleria R. Pregnancy with heart disease. Experience at Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh / R.Guleria, K.Vasisht, G.I.Dhall et al. // *J. Assoc. Physicians India.* -1990. -Vol.38, N12. –P.902-906.
192. Hascoet J. M. The Safety And Efficacy Of Nitric Oxide Therapy InPremature Infants / J.M.Hascjet // *The J. of Pediatrics.*- 2005.- Vol.146.- P.318-323.
193. Heart rate variability. Standards of measurement, psychological interpretation and clinical use // *Eur. Heart J.* - 1996. - Vol. 17. - P. 334 - 381.
194. Heger J.W. *Cardiology* / J.W.Heger, J.T.Niemann, J.M.Criley. - Philadelphia, Lippincott: Williams&Wilking, 2004. - 297 p.
195. Helton E. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy / E.Helton, R.Darragh, P. Francis et al.// *Pediatrics.* – 2000. - Vol.105, № 6. – P. 1260 – 1270.
196. I–Fang Guo Y. Circadian rhythm in the cardiovascular system: chronocardiology / Y. I – Fang Guo, Phyllis K. Stein // *American Heart J.* - 2003. - Vol.145, № 5. – P. 779 – 786.
197. Jaeggi E. T. Assessment of the evolution of normal fetal diastolic function during mid- and late gestation by spectral Doppler tissue echocardiography / E.T.Jaeggi, M. Nii, K.S.Roman et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2006.- Vol.19.-P. 1431-1437.
198. Josefsson A. Reproductive patterns and pregnancy outcomes in women with congenital heart disease – a Swedish population-based study / A.Josefsson, K.Kernell, N.E.Nielsen et al. // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.*-2011.-Vol.90, №6.-P.659-665.
199. Jurco F.J. Echocardiographic evaluation of left ventricle postnatal

growth in newborn and infants / E.J.Jurco // Bratisl. Lek. Listy.- 2004.- Vol.105, №2.- P. 678–685.

200. Kaur H. Pregnancy in Patients with Tetralogy of Fallot Outcome and Management / H.Kaur, V. Suri, N. Aggarwal et al.// World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery.-2010.- Vol.1, №2.- P. 170–174.

201. Khairy P. Pregnancy-related cardiac risk in women with congenital heart disease: is it over when it's over? / P.Khairy, S.M.Fernandes, M. J.Landzberg // Evid. Based. Med. – 2011. – Vol. 16, №3. – P. 93.

202. Khairy P. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease / P.Khairy, D.W.Ouyang, S.M.Fernandes et al. //Circulation.- 2006.-Vol.113.- P.517—524.

203. Kintraia P.Y. Interdependency of circadian rhythms of pregnant and fetus of 16-40 weeks of gestation. In XVI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics / P.Y.Kintraia, M.G.Zarnadze. –Washington, 2000.- P.107.

204. Lahiri M.K. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications / M.K.Lahiri, P.J.Kannankeril, J.J.Golberger // J.Am.Coll.Cardiol.-2008.-Vol.51,N18.- P. 1725-1733.

205. Liebman J. Some issues related to non-arrhythmia electrocardiography in pediatrics /J.Liebman // International J. of bioelectromagnetism.- 2003. -Vol. 5, №1. - P. 355-359.

206. Liu T. Clinical analysis of 62 pregnant women complicated with organic heart diseases/ T.Liu, H.Feng, B.Li // Chung. Hua. Fu. Chan. Ko. Tsa. Chih. – 1996. -Vol.31, N3. - P.146-148.

207. Long W.A. Evaluation of newborns with possible cardiac problem / W.A.Long, E.G.Frantz, G.W.Henry et al. // Noida; Harcourt Asia Pte Ltd.- 2000.- P.711-763.

208. Maeno Y. Fetal arrhythmias: intrauterine diagnosis, treatment and prognosis/ Y.Maeno, Y. Kiyomatsu, N.Rikitake, O.Toyoda, T. Miyake, T.Akagi, M.Ishii Et al.// Acta Paediatr. Jpn. – 1995. - Vol. 37, N 4. - P.431-436.

209. Mainardi L.T. On the quantification of heart rate variability spectral parameters using time-frequency and time-varying methods / L.T.Mainardi // *Phil. Trans.R. Soc. A.*-2009.-Vol.367, N 1887. - P.255 - 275.
210. Michael T. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential / T.Michael, M.Gewaltig, G.Kojda // *Cardiovascular research.*—2002. – Vol.55. – P. 205-260.
211. Negrusz-Kawechka M. The role of endothelins in human cardiovascular disease / M.Negrusz-Kawechka // *Pol. Mercuriusz. Lek.* – 2001. – Vol. 11. – P. 444-446.
212. Pediatric cardiology update: office-based practice of pediatric cardiology for the primary care provider // *Current problems in pediatric and adolescent health care.* - 2003. - Vol.33, №10. - P. 310 – 313.
213. Pregnancy and Congenital Heart Disease // *Obstetric Anesthesia Digest.*-2006.- Vol.26, №3. - P. 107 – 108.
214. 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 et al.// *J.Am.Soc. Echocardiogr.*- 2002.- Vol.15.- P.167-184.
215. Ranjit M.S. Cardiac abnormalities in birth asphyxia / M.S.Ranjit// *Indian. J.Pediatr.* -2000.- Vol.67, №3.- P. 26-29.
216. Reimold S.C. Valvular heart disease in pregnancy / S.C.Reimold, J.D.Rutherford // *N.Engl.J.Med.*- 2003.- Vol.349.- P.52—59.
217. Rijnbeek P.R. Minimum Bandwidth Requirements for Recording of Pediatric Electrocardiograms /P.R.Rijnbeek, J.A.Kors, M.Witsenburg // *Circulation.* - 2001. -Vol.104. -P.3087-3092.
218. Rijnbeek P.R. New normal limits for the pediatric electrocardiogram / P.R. Rijnbeek, M.Wisenburg, E.Scharama et al. // *Eur. Heart.J.*- 2001.- Vol. 22.-P. 702-711.
219. Saura M. Nitric oxide regulates transforming growth factor signaling

in endothelial cells /M.Saura, C.Zaragoza, B.Herranz et al. //Circ. Res. - 2005.- Vol.97. - P.1115-1123.

220. Schaffer L. Cardiac autonomic balance in small-for-gestational-age neonates / L.Schaffer, T.Burkhardt, D.Muller-Vizentini et al. // Am.J.Physiol .Heart. Circ. Physiol.- 2008.- Vol. 294, N 2.- P.884 - 890.

221. Schwartz P.J. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A Task Force of the European Society of Cardiology/P.J. Schwartz, A.J.Garson, T.Paul et al. //Eur. Heart J. - 2002. -Vol.17. - P.1329-1344.

222. Siu S.C. Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with cardiac disease / S.C. Siu , J.M. Colman , S.Sorensen et al. // Circulation.-2002. - Vol.105, N18.- P.2179-84.

223. Siu S.C. Heart disease and pregnancy / Heart.- 2001.- Vol.85.- P.710-715.

224. Tanowitz H.B. Role of endothelin 1 in the pathogenesis of chronic chagasic heart disease / H.B.Tanowitz, H.Huang, L.A.Jelicks et al. // Infect Immun. – 2005. – Vol. 73. – P. 2496-2503.

225. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents // Pediatrics. – 2004. – Vol.114. – P. 555–576.

226. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy//Eur Heart. J. – 2003.- Vol.24.- P.761-781.

227. Torrent-Guasp F. Towards new understanding of the heart structure and function / F.Torrent-Guasp, M.J.Kocica, A.F.Como et al. // Eur. J. Cardiothorac Surg.- 2005.- N 27.- P. 191.-201.

228. Turker G. The effect of blood gas and Apgar score on cord blood cardiac troponin I / G.Turker, K.Babaoglu, C.Duman // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2004.- Vol.16, № 5.- P.315-319.

229. Veerappan S. Spectral analysis of heart rate variability in premature

infants with feeding bradycardia / S.Veerappan, H.Rosen, W.Craelius et al.// *Pediatr. Res.* - 2000. - Vol. 47, № 5. - P. 659.

230. Versmold H. *Richtlinien Neonatologie* / H.Versmold.- Berlin, 2002.- 161p.

231. Walker F. Pregnancy and the various forms of the Fontan circulation / F.Walker // *Heart.*- 2007. - Vol.93.- P.152-154.

232. Willey K.E. Nitric oxide-medulation of the endothelin-1 signaling pathway in the human cardiovascular system / K.E.Willey, A.P.Davenport // *Brit. J. Pharmacology.* – 2001. – Vol. 132. – P. 213-220.

233. Williams C.E. Pathophysiology of perinatal asphyxia /C.E. Williams, E.C.Mallard, W.K.M.Fan // *Clin. Perinatol.* - 1993. - Vol. 20. - P. 305-309.

234. Yagel S. *Fetal cardiology*/ S.Yagel, N. H.Silverman, U.Gembruch //N. Y., London: Martin Dunitz Taylor & Francis Gr. - 2003. - P. 593.

235. Yap S. Outcome of pregnancy in women after pulmonary autograft valve replacement for congenital aortic valve disease / S.Yap, W.Drenthen, P.Pieper et al. // *J. Heart. Valve Dis.* - 2007. - Vol. 16 - P.398-403.

236. Yutaka I. Prognostic significance of self-measurements of blood pressure / I.Yutaka, P.Poncelet // *Blood Pressure Monitoring.* – 2000. - Vol. 5 – P. 137 – 143.