

На правах рукописи

**Пермякова
Юлия Александровна**

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

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2013

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Краева Ольга Александровна

Официальные оппоненты:

Муталов Айрат Гайнетдинович доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой педиатрии ИПО

Вахлова Ирина Вениаминовна доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой детских болезней

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «13» февраля 2013 года в 10 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г.Екатеринбург, ул. Репина, д.3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им.В.Н.Климова ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, по адресу: 620028, г.Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, с авторефератом – на сайте ВАК: vak.ed.gov.ru и на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2013г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций на
соискание ученой степени кандидата наук,
на соискание ученой степени доктора наук
доктор медицинских наук, профессор

Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

Структура сердечно-сосудистых заболеваний, послуживших причиной смерти у детей и взрослых различна, при этом очевидно, что формирование взрослых типов патологии начинается в детском возрасте (Школьников М.А., 2008).

Многие исследователи придерживаются мнения, что истоки патологических состояний нужно искать в младенческом возрасте, поскольку состояние ребенка на момент рождения определяет итог внутриутробного развития, а также ближайший и отдалённый прогнозы (Цывьян П.Б., 2000; Котлукова Н.П., 2003; Sartori С, 2012). С учетом перехода на новые критерии живорождения все больше встает проблема о состоянии здоровья недоношенных новорожденных, об адаптационных возможностях и транзиторных состояниях, встречающихся в данном периоде, а также исхода в более старшем возрасте. Число недоношенных детей в популяции не имеет тенденции к снижению и составляет в среднем по России 4-14% (Яцык Г.В., 2005; Агейкин В.А., 2003).

В силу структурной незрелости органов и систем послеродовая адаптации у них проходит более пролонгировано, чем у доношенных новорожденных. Несомненно, ведущая роль в этом процессе принадлежит сердечно-сосудистой системе (А.В.Прахов, Л.Е. Егорская, 2008).

Сердце ребёнка, родившегося раньше срока, обладает рядом особенностей. После рождения физиологическое закрытие овального окна и артериального протока происходит медленнее (Кельмансон, 1999). Миокард обладает значительно большей жесткостью по сравнению с миокардом взрослых, кардиомиоциты сохраняют способность к делению, запас гликогена в них ограничен, что вызывает быстрое истощение его резервных возможностей и снижение сократительной активности (Володин Н.Н., 2007; Шабалов Н.П., 2003; Шейбак Л.Н., 2008).

Сердечно-сосудистая система недоношенного новорождённого является не только физиологически незрелой, но и несёт на себе последствия гипоксического и токсического воздействия тех факторов, которые спровоцировали преждевременное окончание беременности. Гипоксемия у детей, родившихся раньше срока, провоцирует гипертрофию среднего слоя мышечных артерий и артериол, что

приводит к вазоспазму (Robin H Steinhorn, 2007; Stenmark KR 2006; Panzhinsky E, 2012). Также, мишенью хронической гипоксемии является эндотелий сосудов всех органов (Гомазков О.А., 2001). При развитии дисбаланса в продукции или метаболизме вазоактивных медиаторов легко возникает спазм сосудов, приводящий к гипертензии в малом круге кровообращения (Л.И.Агапитов, Ю.М.Белозёров, 2007; Bloob AB, 2012).

Морфологическая незрелость и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей в неонатальном периоде способствуют развитию транзиторной легочной гипертензии, в результате которой могут формироваться морфологические изменения с развитием прогрессирующего нарушения кровообращения (Ю.М.Белозёров, 2004).

Синдром ЛГ включает наличие легочной сосудистой констрикции и неонатальной легочной гипертензии при отсутствии паренхиматозного поражения легких и порока сердца, это сбой адаптации кровеносной системы к условиям существования во внешней среде. В основе – морфологическая трансформация стенки сосудов и вегетативная дизрегуляция. Частота встречаемости клинически значимой транзиторной легочной гипертензии новорожденных достигает 6,4% (А.В. Прахов, 2008).

Выявление легочной гипертензии зачастую сопряжено с определенными трудностями, что ведет к запоздалой диагностике этого заболевания и более позднему началу терапии (Sanchez Luna M, 2012). Поиск критериев риска становления, стабилизации и осложнений легочной гипертензии на основе современных методов обследования, расширение деятельности по предупреждению болезни, повышение эффективности раннего выявления, лечения и реабилитации пациентов с легочной гипертензией представляется важной проблемой практического здравоохранения (Л.И.Агапитов, Ю.М.Белозёров, 2009; Korkmaz A, 2012).

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

Практическая значимость

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

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

Основные положения, выносимые на защиту.

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

Апробация материалов диссертации

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

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ к публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Внедрение результатов исследования

Предложенный алгоритм и диагностические критерии формирования синдрома легочной гипертензии у недоношенных новорожденных внедрены в

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

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей организацию работы, методы и объем исследований, двух глав собственных исследований, 3 клинических примеров, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает 135 источников, в т.ч. отечественных 87 и 48 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 6 рисунками и 20 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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

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

Критерии включения новорожденных:

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

Критерии исключения:

-недоношенные новорождённые с массой тела менее 1500г и более 2500г, срок

гестации менее 30 и более 36 недель;

- новорождённые с врожденными пороками развития;
- недоношенные новорожденные от многоплодной беременности;
- новорожденные с генерализованным септическим процессом.

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

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

Комплекс клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования включал в себя:

1. Общие клинические методы исследования.

2. Методы исследования сердечно-сосудистой системы: эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на ультразвуковом аппарате с возможностью цветного картирования и доплерографией «PHILIPS HD 15» в М- и В- режиме с использованием секторного датчика с фазированной решеткой S8-3 (с частотой 8-3 МГц) и конвексного датчика С6-3 (с частотой 6-3 МГц). Электрокардиография осуществлялась с помощью электрокардиографа "Сикард" Сименс АГ, в 12 стандартных отведениях. Тонometрия проводилась осциллометрическим методом с помощью монитора "Auto B.P. Monitor" фирмы EME (Англия-модель 3100). Холтеровское 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 V₁₋₂ (правое), V₅₋₆ (левое), а также II стандартного отведения.

Исследования проводились на 10 сутки жизни, затем в возрасте тридцати суток жизни и в три месяца.

3. Оценка кислотно-основного состояния и кислородного статуса осуществлялась с помощью газоанализатора «Radiometer ABL 700 SERIES».

4. Методы исследования эндотелиальной дисфункции

Определение уровня эндотелина-1 в сыворотке пуповинной крови проводилось с помощью иммуноферментного метода, основанного на количественном определении эндотелина-1 («Иммуноферментный 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). Забор венозной крови проводился в объеме 1,0 мл. Образцы крови анализировались в день взятия или хранились при температуре -20°C и размораживались впоследствии согласно инструкции.

4. Статистические методы. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программного пакета Microsoft Excel. Уровень значимости отличий исследуемых групп определялся применением критерия Стьюдента (t – критерий). Различия средних значений считались статистически достоверными, если уровень значимости не превышал 0,05. Для выявления различий в значениях параметров между малыми выборками применялся U-критерий Манна-Уитни. Анализ качественных признаков проводили с помощью критерия хи-квадрат.

Для построения диагностирующего правила по предложенной выборке были привлечены математические методы пошагового, дискриминантного анализа реализованные в пакете прикладных программ «STATISTICA 7.0», с помощью которых было разработано оригинальное решающее правило прогноза развития синдрома транзиторной легочной гипертензии у недоношенных детей в неонатальном периоде. Качество прогноза подтверждено путем создания экзаменационной выборки из новых объектов исследования, не вошедших в обучающую выборку.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, более 80% детей с риском развития легочной гипертензии имеют отягощенный антенатальный анамнез.

При анализе соматической патологии, на фоне которой протекала беременность, обращает на себя внимание высокая частота выявления патологии органов кровообращения, включая вегето-сосудистую дистонию и гипертоническую болезнь 65,6%, что превышает показатели во II группе (30%) и III группе (19,5%). Достоверность различий между I и II группами, а также между I и III группами $p \leq 0,01$. Для того, чтобы узнать насколько существенный вклад вносит фактор риска в виде вегето-сосудистой дистонии и гипертонической болезни у матери в увеличение частоты развития синдрома транзиторной легочной гипертензии у недоношенного ребенка, нами был посчитан атрибутивный риск, который составил $38,3\% \pm 1,5\%$ с 95% доверительным интервалом от 27 до 50%.

На втором месте среди заболеваний – анемия, которая составила у матерей пациентов первой группы 59%, тогда как во второй группе этот показатель составил 30%, в третьей – 19,5%. Достоверность различий между I и II группами, а также между I и III группами $p \leq 0,01$. Аtribuтивный риск составил $33,4\% \pm 1,5\%$ с 95 % доверительным интервалом от 22% до 45%, что означает в среднем из каждых трех недоношенных детей, рожденных от матерей, страдающих данной патологией, у одного следует ожидать развитие синдрома транзиторной легочной гипертензии.

Эндокринная патология выявлена у 43% матерей I группы, во II группе лишь у 16,7%, в III группе у 14,6%. Достоверность различий между I и II, а также I и III группами по этим показателям $p \leq 0,01$. Аtribuтивный риск $32,9\% \pm 1,5\%$ с 95% доверительным интервалом от 22% до 43%, т.е. для каждого недоношенного ребенка от женщины с ожирением, вероятность развития синдрома транзиторной легочной гипертензии возрастает в среднем на 32,9%, минимум – на 22%, максимум – на 43%.

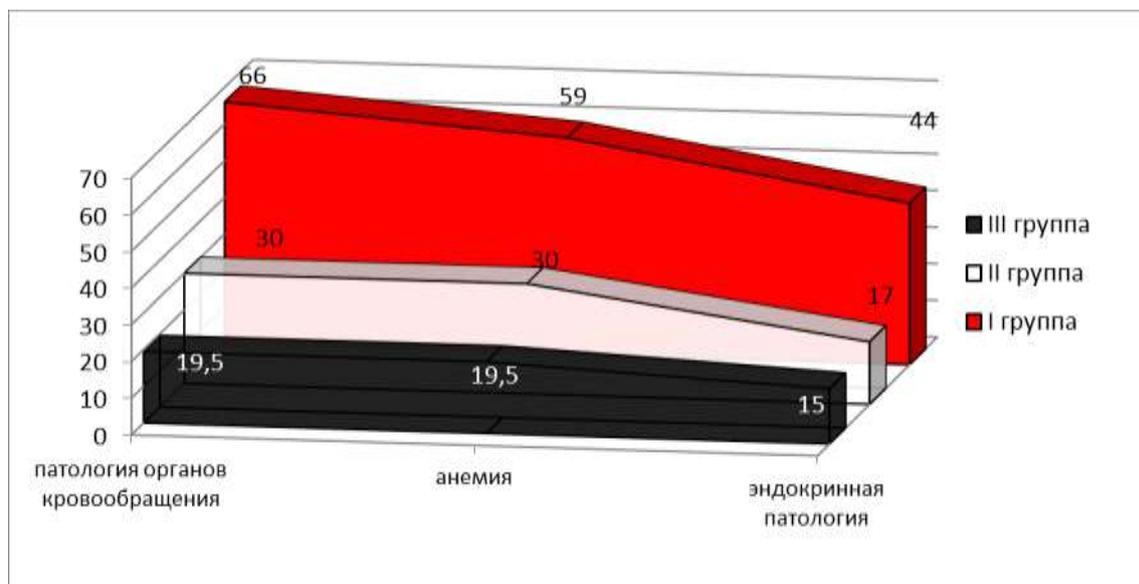


Рис. 1. Основная соматическая патология матерей детей исследуемых групп (%).

Данные о характере течения настоящей беременности показали, что наиболее частыми акушерскими осложнениями явились хроническая фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности. Достоверно чаще у матерей детей с синдромом ТЛГ отмечались преэклампсия различной степени тяжести и хроническая внутриутробная гипоксия плода. Достоверность различий между I и II группами, а также I и III группами $p \leq 0,05$. Атрибутивный риск для преэклампсии 21,1% с 95% доверительным интервалом от 10% до 31%. Атрибутивный риск для хронической внутриутробной гипоксии 30,9% с 95% доверительным интервалом от 21% до 40%.

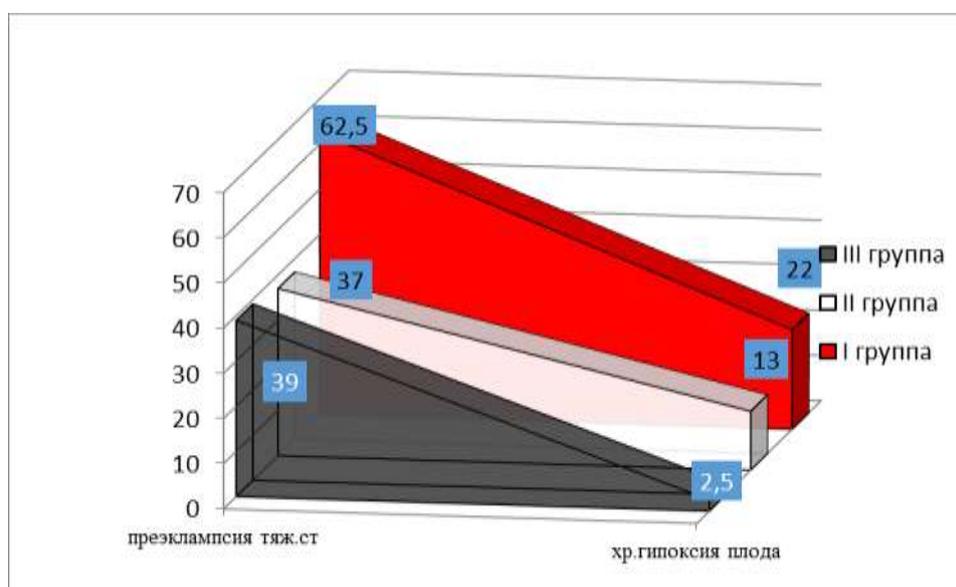


Рис.2. Осложнения беременности матерей детей исследуемых групп (%).

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

обуславливая повышение частоты внутриутробной гипоксии и гипотрофии плода.

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

Установлено, что ни один ребенок I группы не был отнесен к группе «практически здоров».

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

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

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

Те или иные клинические признаки вовлечения в процесс сердечно-сосудистой системы выявлялись у всех детей. Проявлялись в виде бледности, «мраморности» и серости кожных покровов, акроцианоза. Цианоз демонстрирует высокую концентрацию гемоглобина, ненасыщенного кислородом, вследствие ухудшения вентиляционно-перфузионных отношений, право-левого шунтирования, гиповентиляции (за счет структурной незрелости легких) на уровне альвеол. У новорожденных концентрация гемоглобина высокая, а периферическая циркуляция снижена. Акроцианоз, выявленный, более чем у 60% новорожденных, является отражением вазомоторной нестабильности.

У 70,7% детей I группы выявлялись изменения сердечных тонов в виде их акцентуации, приглушенности, расщепления I тона, выявления III тона, дополнительного тона в систолу. У 18,75% детей определялся систолический шум неорганического характера.

Мониторинг артериального давления у детей I группы во все декретированные сроки выявил тенденцию к гипертонии (табл. 1).

Таблица 1

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

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

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

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

При изучении электрогенеративной функции сердца изменений не было обнаружено у 28 % детей I группы. 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 T в грудных

отведениях (V₄-V₆), удлинения интервала QT, депрессии или подъема сегмента ST в отведениях II, AVF, V₄-V₆. Характер изменений на ЭКГ был взаимосвязан с тяжестью гипоксического повреждения сердечно-сосудистой системы.

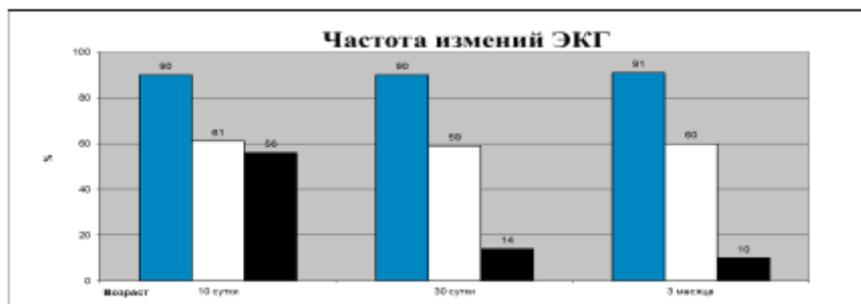


Рис. 3. Частота изменений показателей ЭКГ в динамике трех месяцев жизни (%).

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

При эхокардиографическом исследовании у детей I группы в течение трех месяцев жизни происходило увеличение линейного и объёмного размеров левого желудочка. При корреляционном анализе установлена тесная связь конечно-систолических параметров ЛЖ с показателями сердечного выброса. Коэффициенты корреляции КСР с УО составили $r=0,58$ ($p<0,001$), ФУ $r=-0,44$ ($p<0,01$), ФВ $r=0,30$ ($p<0,004$) соответственно.

Конечно-диастолические параметры ЛЖ также были достоверно выше в течение первых десяти суток жизни. При проведении корреляционного анализа установлено, что конечно-диастолические параметры ЛЖ не имеют тесную связь с показателями сердечного выброса.

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

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

При анализе данных холтеровского мониторирования ЭКГ было отмечено, что у детей с синдромом ТЛГ достоверно выше, чем в контрольной группе среднее количество выявленных за сутки ЭКГ – феноменов. Полученные данные позволяют утверждать, что их количество возрастает у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию.

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

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

Нами изучена ВСП с использованием временного (SDNN, RMSSD, pNN50) и частотного (Общая мощность (Total), LF, HF и LF\HF) метода анализа (табл. 2).

Таблица 2

Среднесуточные показатели временного и спектрального анализа ВСП в возрасте 10 суток жизни (M±σ)

Показатель ВСП	I группа (n=15)	II группа (n=19)	Контрольная группа (n=18)	Достоверность различий (U-критерий)
SDNN, ms	68,95±11,51	58,77±8,83	56,71±8,67	
SDNN-I, ms	55,72±8,29	48,17±9,62	47,12±7,83	
RMSSD, ms	26,0±10,3	38,34±10,08	34,85±4,05	
pNN50, %	4,38±0,66	3,1±0,56	1,76±0,34	p3=0,03
LF, ms	348,9±169	339,29±97,6	340,54±47,7	
LF, %	0,285±0,031	0,287±0,048	0,286±0,052	
HF, ms	288,9±132	257,89±22,1	342,52±8,6	
HF, %	0,14±0,08	0,178±0,09	0,11±0,05	
LF/HF, y.e.	0,534±0,19	0,37±0,2	0,53±0,16	

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

Показатель MEAN отражает основной уровень функционирования синусового узла. Параметр pNN50 показывает процентную представленность кардиоциклов с R-R интервалами, превышающими предыдущий на 50%. У новорожденных этот показатель имеет крайне низкие значения по сравнению с детьми старшего возраста, что является отражением ригидности сердечного ритма в силу его высокой частоты в условиях гиперсимпатикотонии. В целом все показатели временного анализа ВРС увеличиваются при усилении парасимпатических влияний и снижаются при снижении вагусных влияний или стимуляции симпатической системы.

С возрастом 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 симпатoadренальной системы с возрастом и постепенным повышением вагусных влияний на ритм, которые проявляются нарастанием синусовой аритмии.

По результатам нашей работы выявлено, что значения показателей pNN50, изменяются неоднозначно: они статистически достоверно повышены у новорожденных с синдромом ТЛГ по сравнению со значениями детей контрольной группы. Таким образом, при рождении у новорожденных основной группы

повышены значения показателей, ответственных за парасимпатический контроль. В условиях функциональной незрелости вагуса возможным объяснением данного феномена может явиться предположение о некотором ослаблении физиологической для данного возрастного периода симпатикотонии, в силу временного возрастного дисбаланса между симпатическим и парасимпатическим отделами автономной нервной системы, как проявление вегетативного дисбаланса. Эти изменения являются транзиторными и, возможно, предрасполагают к возникновению различных нарушений ритма, которые максимально представлены в группе детей с синдромом ТЛГ.

Дисфункция эндотелия, наступающая при воздействии повреждающих агентов, в частности, гипоксии и инфекции, проявляется изменением его эндокринной активности, что может играть ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений.

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

В динамике к трем месяцам жизни у детей I группы отмечено уменьшение уровня эндотелина-1, в то время как у большинства детей II и III группы установлено увеличение концентрации данного вещества в сыворотке крови (табл.3).

Таблица 3

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

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

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

Изначально высокий уровень вазоконтриктора может быть связан с более выраженной активацией синтеза эндотелина-1 под действием тяжелой гипоксии и

ишемии. К трем месяцам жизни концентрация вазоконстриктора в плазме крови у этих детей значительно снижается, что свидетельствует о запуске компенсаторных механизмов регуляции тонуса сосудов. У недоношенных детей без синдрома легочной гипертензии, независимо от массы тела при рождении отмечается тенденция к снижению уровня эндотелина-1 к 30-м суткам жизни и незначительное повышение этого показателя к трем месяцам, что связано с адаптацией гладкомышечных клеток к воздействию вазоконстрикторов и вазодилататоров.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

$K_1 = 8,94$; $K_2 = 15,3$; $K_3 = 41,34$; Const равна – 30 для F₁;

$K_4 = -7,51$; $K_5 = 23,21$; $K_6 = 61,74$; Const равна – 36 для F₂;

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

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

Эффективность предлагаемого метода 86%.

Класс №1 «Риск развития транзиторной легочной гипертензии».

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

Класс №2 «Норма».

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

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

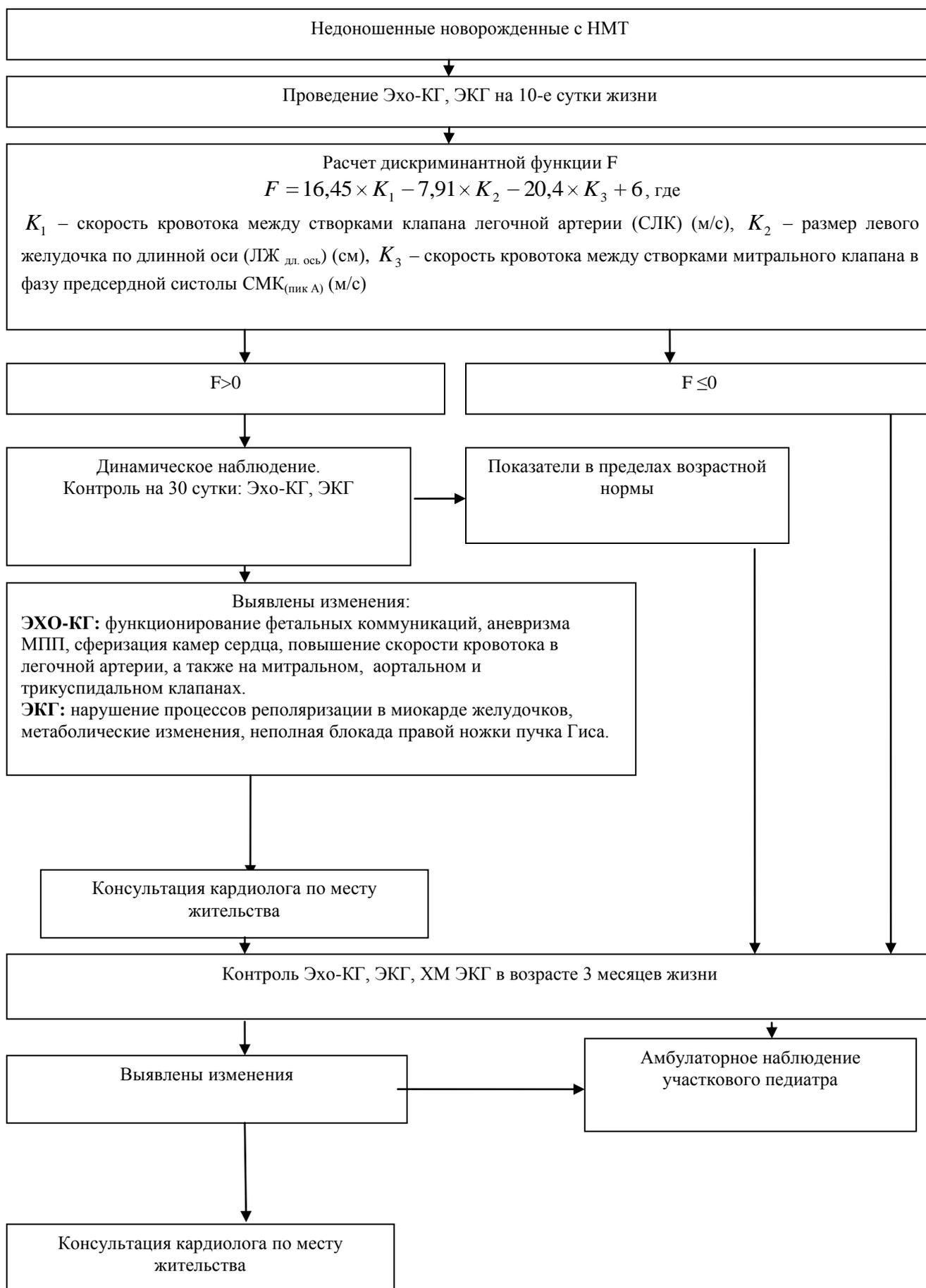


Рис. 4 Алгоритм наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при рождении и риском развития синдрома ТЛГ

ВЫВОДЫ

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Мордвинцева Ю.А.** Особенности формирования персистирующей легочной гипертензии у недоношенных детей / О.А. Краева, Е.В. Костоусова // **Уральский медицинский журнал.** — 2009. — №10 (64). — С. 44-47. (Авторский вклад - 90%).
2. Краева О.А. Некоторые патогенетические аспекты формирования функциональных нарушений сердца у новорожденных детей/ О.П. Ковтун, В.В. Ковалев, **Ю.А. Мордвинцева**, Е.В. Костоусова // **Вестник уральской медицинской академической науки.** — 2009. — №4. — С. 33-36. (Авторский вклад - 50%).
3. **Мордвинцева Ю.А.** Особенности центральной гемодинамики у недоношенных новорожденных с синдромом персистирующей легочной гипертензии/ О.А. Краева // **Уральский медицинский журнал.** — 2010. — №05(70). — С. 36-39. (Авторский вклад - 90%).
4. **Мордвинцева Ю.А.** Особенности сердечно-сосудистой системы у недоношенных новорожденных с синдромом ПЛГ/ О.А. Краева// Материалы III конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» – Москва 2011. – С. 43-44 (Авторский вклад 80%).
5. **Мордвинцева Ю.А.** Оценка функции левого желудочка у новорожденных в течение первых трех месяцев жизни/ О.А. Краева// Материалы научно-практической конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» - Казань 2011. – С. 138 (Авторский вклад 90%).
6. **Мордвинцева Ю.А.** Особенности ЭКГ у недоношенных новорожденных из группы риска по развитию легочной гипертензии/ О.А. Краева// Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя» - Екатеринбург 2011. – С. 469-470 (Авторский вклад 90%).
7. **Мордвинцева Ю.А.** Динамика сердечной деятельности у недоношенных новорожденных в неонатальном периоде/ О.А. Краева// Материалы VII

- всероссийского семинара «Детская кардиология в аспекте междисциплинарных связей» - Уфа 2011. – С. 60 (Авторский вклад 80%).
8. **Мордвинцева Ю.А.** Динамика систолической и диастолической функции левого желудочка у доношенных и недоношенных новорожденных /О.А. Краева// Материалы II конгресса акушеров-гинекологов Урала «Служба охраны здоровья матери и ребенка на пути к модернизации здравоохранения» -2011. – С. 61-63 (Авторский вклад 80%).
9. **Мордвинцева Ю.А.** Эндотелиальная дисфункция у недоношенных новорожденных с синдромом персистирующей легочной гипертензии/ О.А. Краева// Материалы X Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" - Москва 2011. – С. 175 (Авторский вклад 80%).
10. **Мордвинцева Ю.А.** Эндотелиальная дисфункция как один из факторов формирования синдрома персистирующей легочной гипертензии у недоношенных новорожденных/ О.А. Краева // **Уральский медицинский журнал.** — 2011. — №12(90)— С.135-137. (Авторский вклад - 90%).
11. Половова Т.А. Особенности функции левого желудочка сердца у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде/ Т.А. Половова, О.А. Краева, Ю.А. Мордвинцева// **Уральский медицинский журнал.** — 2011. — №12(90). — С. 151-154. (Авторский вклад - 50%).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление, мм рт. ст.
 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
 МОК – минутный объем кровотока, л/мин
 САК – скорость кровотока на аортальном клапане, м/с
 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
 ТЛГ – транзиторная легочная гипертензия
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 УО – ударный объем, мл
 ФИ – фракция изгнания, %

ФУ – фракция укорочения, %

ХМ – холтеровское мониторирование

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений, ударов/минуту

ЭКГ – электрокардиографическое исследование

ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование

ЭТ-1 – эндотелин-1, фмоль/л

ПЕРМЯКОВА

Юлия Александровна

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

14.01.08 – педиатрия

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени

Кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по разрешению профильной комиссии

ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России от

Подписано в печать 2013 г. Формат 60x84 1/16 Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.

Заказ № . Отпечатано в типографии ГОУ ВПО УГМА Минздрава России,

г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.