

**ЗАНИНА
ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ
АДАПТАЦИИ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ОТ ЖЕНЩИН
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Чистякова Гузель Нуховна**

Официальные оппоненты:

Санникова Наталья Евгеньевна доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России

Малямова Любовь Николаевна доктор медицинских наук, главный педиатр Министерства здравоохранения Свердловской области

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Защита диссертации состоится «2» апреля 2013 г. 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, а с текстом автореферата – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak.ed.gov.ru и на сайте академии: www.usma.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2013 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор



Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Адаптация новорожденных в раннем неонатальном периоде зависит от функционального состояния системы «мать-плацента-плод», которое нарушается при различных осложнениях беременности (Кобринский Б.А., 2000, Володин Н.Н., 2004, Чистякова Г.Н., 2005)

Одной из наиболее распространенных форм патологии беременности является артериальная гипертензия (АГ), в том числе существовавшая до беременности, частота встречаемости которой, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 30% и не имеет тенденции к снижению (О.М. Супруга, 1997; М.М. Шехтман, 1999; Л.Е. Мурашко, 2003; С. L. Roberts, C.S. Algert, J.M. Morris et al., 2005; F.A. Jesuino, J.V. Casqueiro, L.M.O. Moreira, 2006).

Осложнениями беременности у женщин, страдающих артериальной гипертензией, являются: задержка внутриутробного роста плода (в 10-20% случаев), отслойка плаценты (в 5-10% случаев), а в тяжелых случаях – асфиксия и гибель плода (Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000; J. Villar, L. Say, A. Shennan et al., 2004; M.de Beer, T.G.M. Vrijkotte, M.F. van der Wal et al., 2010).

Показатели преждевременных родов у женщин с АГ, существовавшей до беременности, составляют 10-12% случаев, перинатальной смертности – 30-100⁰/₀₀ (В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, С.А. Маркин, 1997; Л.А. Даминова, 2005; А.Ю. Щербаков, Л.В. Архипкина, А.Я. Бердииков, 2009). Дети от женщин, страдающих артериальной гипертензией, подвержены развитию различных метаболических и гормональных нарушений, сердечно-сосудистой патологии (М.Н. Oslen, К. Wachtell, K.L. Herman et al., 2002; R. Hardy, D. Kuh, C. Langenberg et al., 2003; L. Bellamy, J.P. Casas, A.D. Hingorani et al., 2007).

В доступной литературе наибольшее внимание уделяется гестационной гипертензии и ее негативным последствиям для женщины, плода и новорожденного (О.А. Мякишева, 2000; Э.А. Щербавская, Б.И. Гельцер, 2004; Рогалева Т.Е, 2009; L.S. Voto, A.M. Lapidus, M. Margulies, 1999; M. Saadat, S.M. Nejad, G. Habibi et al., 2007), в то время как влияние артериальной гипертензии, существовавшей до беременности, затронуто недостаточно. Перинатальный аспект исследования этой проблемы ограничен изучением особенностей течения беременности и родов и оценкой состояния детей на момент рождения (Е.Ю. Демченко, 1996; Н.В.

Протопопова, 2003). Особенности дальнейшего развития новорожденных от матерей с АГ практически не освещены.

Высказываются предположения, что истоки артериальной гипертензии нужно искать в антенатальном, неонатальном периодах и в детском возрасте, когда формируются нейрогенные и гуморальные механизмы регуляции артериального давления (D.J. Barker, 1998; Н.В. Башмакова, П.Б. Цывьян, С.В. Михайлова и соавт., 2006). В связи с этим, особый интерес представляет изучение влияния артериальной гипертензии матери на особенности функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), водно-электролитный обмен и состояние эндотелия у детей. Актуальным является разработка алгоритмов прогнозирования перинатальной патологии у детей от женщин с АГ, позволяющих выделять группы риска по развитию определенных заболеваний и своевременно осуществлять лечебные мероприятия, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования

Выявить и оценить особенности клинической и метаболической адаптации детей от женщин с артериальной гипертензией, существовавшей до беременности, и разработать критерии прогнозирования перинатальной патологии.

Задачи исследования

1. Провести анализ клинических особенностей течения ante- и постнатального периодов у детей, родившихся от женщин с артериальной гипертензией, существовавшей до беременности.
2. Оценить состояние регуляторов водно-электролитного баланса, функции эндотелия, нейрогуморальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем новорожденных от женщин с артериальной гипертензией I и II степени тяжести.
3. Определить структурно-функциональные характеристики сердца у новорожденных от женщин с артериальной гипертензией.
4. Выявить информативные признаки, позволяющие прогнозировать формирование перинатальной патологии у новорожденных от женщин с артериальной гипертензией, существовавшей до беременности.

Научная новизна

Установлено, что дети, родившиеся от женщин с артериальной гипертензией, существовавшей до беременности, вне зависимости от её степени характеризуются высокой частотой перинатального поражения ЦНС (церебральной ишемии средней

степени тяжести и внутрижелудочковых кровоизлияний) в раннем периоде адаптации с сохранением неврологических нарушений до 3-х месяцев жизни.

Выявлено, что у детей от женщин с АГ II степени регистрируется повышенная частота гипертензии и тахикардии при рождении, нарушение атриовентрикулярной проводимости на 3-5-е сутки жизни, функционирование фетальных коммуникаций до 3-х месячного возраста, у новорожденных от женщин с артериальной гипертензией I степени – гипотензия при рождении.

Получены новые данные об особенностях функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у детей от женщин с артериальной гипертензией, существовавшей до беременности – снижение уровня альдостерона на фоне повышенного уровня ангиотензина II в пуповинной крови, особенностях функционального состояния эндотелия – повышение содержания эндотелина-1 на 3-5-е сутки жизни.

Определены предикторы развития внутрижелудочковых кровоизлияний (наличие синдрома задержки роста плода у ребёнка, концентрация стандартного бикарбоната, уровень парциального напряжения кислорода, относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов) и нарушений сердечно-сосудистой системы (уровень ионов кальция, содержание ренина и концентрация эндогенного нитрита).

Практическая значимость

В результате проведенного исследования разработаны: «Способ прогнозирования нарушения состояния сердечно-сосудистой системы в раннем периоде адаптации у детей, родившихся от матерей с артериальной гипертензией» (положительное решение от 23.10.2012 г. на изобретение №2012100335/15 от 10.01.2012 г.) и «Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у доношенных новорожденных от матерей с артериальной гипертензией», на основании которых предложен алгоритм дополнительного обследования детей группы риска по развитию перинатальной патологии.

Положения, выносимые на защиту

1. Артериальная гипертензия матерей, существовавшая до беременности, негативно влияет на состояние здоровья и течение раннего неонатального периода новорожденных: у детей данной категории достоверно чаще выявляются перинатальные поражения центральной нервной системы, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушения атриовентрикулярной проводимости,

длительное функционирование фетальных коммуникаций), синдром задержки роста плода, нарушения обмена веществ.

2. У новорожденных от женщин с артериальной гипертензией, существовавшей до беременности, наблюдаются особенности функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (снижение уровня альдостерона на фоне повышения уровня ангиотензина II в пуповинной крови), функционального состояния эндотелия (повышение содержания эндотелина-1 в венозной крови на 3-5-е сутки жизни).

3. На основании результатов клинико-лабораторного обследования новорожденных от женщин с артериальной гипертензией, существовавшей до беременности, в первые сутки жизни, возможно, прогнозировать нарушения со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем в раннем неонатальном периоде.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Ученого совета ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, представлены на I Конгрессе акушеров-гинекологов Урала с международным участием «Высокотехнологичные виды медицинской помощи на службе охраны здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург, 2009), IV Ежегодном Конгрессе специалистов перинатальной медицины (Москва, 2009), IV Региональном научном форуме «Мать и дитя» (Екатеринбург, 2010), I Международной научно-практической конференции «Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий» (Екатеринбург, 2011), I Международном Конгрессе по перинатальной медицине, посвященном 85-летию академика РАМН В.А. Таболина, и VI Ежегодном Конгрессе специалистов перинатальной медицины (Москва, 2011), II Конгрессе педиатров Урала с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», (Екатеринбург, 2012 г.), Научно-практической конференции «Инновационные технологии в охране здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург, 2012).

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 6 публикаций в печатных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований, представленные в диссертации, внедрены в практику отделения новорожденных и недоношенных детей, отделения патологии

новорожденных и недоношенных детей, отделения детей раннего возраста и в учебный процесс ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ, а также в практику отделения новорожденных МБУ «ГКБ №14» г. Екатеринбург.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, двух глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 204 источника, в том числе 57 иностранных. Работа иллюстрирована 35 таблицами, 4 рисунками и 6 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ в 2009 – 2012 гг. в клинических отделениях: новорожденных и недоношенных детей, реанимации и интенсивной терапии, патологии новорожденных и недоношенных детей, раннего возраста, а также научных отделениях: иммунологии и микробиологии, биохимических методов исследования.

Под наблюдением находились 89 новорожденных. Основные группы составили 65 доношенных новорожденных от женщин с АГ, существовавшей до беременности (хронической артериальной гипертензией, согласно Клиническим рекомендациям ВНОК (2010)). Первую основную группу составили 42 (64,6%) ребенка от женщин с артериальной гипертензией I степени (САД 140-159 мм рт. ст., ДАД 90-99 мм рт. ст.); вторую основную группу – 23 (35,4%) ребенка от матерей с артериальной гипертензией II степени (САД 160-179 мм рт. ст., ДАД 100-109 мм рт. ст.). В контрольную группу вошли 24 доношенных новорожденных от женщин без артериальной гипертензии. Экзаменационную группу составили 68 доношенных новорожденных от женщин с АГ, группа сформирована для проверки эффективности способов прогнозирования: нарушений состояния сердечно-сосудистой системы в раннем периоде адаптации (n=33) и риска внутрижелудочковых кровоизлияний у детей, родившихся от матерей с артериальной гипертензией (n=35).

Формирование групп основывалось на принципе случайной выборки. Учитывались критерии включения и исключения.

Критерии включения: доношенные новорожденные от женщин с артериальной гипертензией, существовавшей до беременности.

Критерии исключения: недоношенные дети; дети от матерей с другой тяжелой экстрагенитальной патологией, влияющей на функции плаценты; новорожденные с врожденными пороками развития и хромосомными заболеваниями; дети от многоплодной беременности.

Дизайн исследования: проспективное, когортное, контролируемое. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, от всех женщин получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Методы исследования. Анамнестический: анализ медицинской документации (индивидуальных обменных карт беременных женщин, историй родов, историй болезней новорожденных, индивидуальных карт развития детей).

Клинические: оценка состояния ребенка при рождении с учетом оценки по шкале Апгар, антропометрических показателей, анализ структуры заболеваемости в периоде ранней постнатальной адаптации, а также катamnестическое обследование в возрасте 3-х месяцев жизни с изучением динамики физического развития, структуры заболеваемости.

Гематологические: уровень гемоглобина, количество форменных элементов периферической крови определяли с использованием гематологических анализаторов «Cell-Dyn 1700R» (США) и «HORIBA ABX Micros 60» (Франция), забор венозной крови осуществляли на 1-е сутки жизни. Вычисление интегральных гематологических индексов проводили согласно рекомендациям Ж.Г.Мустафиной и соавт. (1999). Определяли: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), лейкоцитарный индекс (ЛИ), индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ), индекс соотношения нейтрофилов и лейкоцитов (ИСНЛ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ).

Биохимические: определение уровня общего белка, глюкозы в сыворотке крови на автоматических биохимических анализаторах «Sapphire 400» (Япония), «SpotChem EZ» (Япония), забор венозной крови осуществляли на 1-е сутки жизни. Исследования уровня электролитов, показателей газового гомеостаза крови выполняли на анализаторах «Gem Premier 3100» (США), «Radiometer ABL 700

series» (Дания). Кратность исследований: 1-е сутки (пуповинная кровь), 3-и сутки (капиллярная кровь).

Иммунологические (иммуноферментный анализ): уровень эндотелина-1 определяли с использованием набора фирмы «Biomedica» (Австрия), содержание оксида азота оценивали на основании определения его стабильных метаболитов NO_2^- и NO_3^- с помощью тест-систем «Assay R&D Systems» (США), содержание мозгового натрийуретического пептида (BNP-32) и предсердного натрийуретического пептида (aANP 1-28) – с применением набора фирмы «Peninsula Laboratories» (США), содержание N-терминального фрагмента C-натрийуретического пептида (NT pro-CNP) – с использованием тест-систем фирмы «Biomedica» (Австрия), концентрацию ренина – с использованием набора фирмы «Uscscn Life Science Inc. Wuhan» производства ЗАО «БиоХимМак» (Россия), ангиотензина II – с применением набора «Peninsula Laboratories» (США), альдостерона – с помощью набора фирмы «Diagnostics Biochem Canada Inc.» (Канада).

Иммуноферментные исследования выполнялись на анализаторах «Multiskan MCC-320» и «Wallac 1420 (VICTOR²)» фирмы «Labsystems» (Финляндия), «TECAN» фирмы «SUNRISE» (Австрия). Кратность исследований: на 1-е сутки жизни (пуповинная кровь), на 3-5-е сутки и в 3 месяца (венозная кровь).

Исследование генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития гипертонии, проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени» с использованием комплектов реагентов и протоколов фирмы НПО «ДНК-Технология». Детекцию результатов ПЦР осуществляли на приборе ДТ-96 этой же фирмы. Образцы ДНК получали из клеток буккального эпителия. Определяли следующие полиморфизмы: 704Т>С и 521Т>С в гене AGT, A1166С в гене AGTR1, G1675А в гене AGTR2, -344С>Т в гене CYP11B2, 786Т>С и 894G>Т в гене NOS3. Исследование проводилось на 3-и сутки жизни.

Инструментальные методы исследования. Эхокардиографию (Эхо-КГ) проводили на ультразвуковом аппарате «Panther» В&К Medical (Дания) с помощью датчика с частотой 5,0 мГц в М-, В- и доплер-режимах по общепринятой методике. Кратность обследования: на 3-и сутки жизни и в 3-х месячном возрасте. Исследуемые параметры: конечно-систолический размер левого желудочка (КСР, см), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР, см), конечно-систолический объем левого желудочка (КСО, мл), конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО, мл), ударный объем (УО, мл), минутный объем кровообращения (МОК, мл/мин), фракция изгнания (ФИ, %), фракция укорочения

левого желудочка (ФУ, %), частота сердечных сокращений (ЧСС), скорость кровотока на клапанах аорты и легочной артерии, на митральном и трикуспидальном клапанах.

Электрокардиографию (ЭКГ) осуществляли с помощью электрокардиографа «Сикард» Сименс АГ (Германия) в 12 стандартных отведениях со скоростью движения бумажной ленты 50 мм в секунду. Исследование проводили на 3-и сутки жизни.

Тонометрию проводили осциллометрическим методом с помощью монитора «Smartsigns Liteplus» фирмы Huntleigh Healthcare (Англия), модель 3100. У каждого ребенка проводили по 3 измерения артериального давления с интервалом в 3 минуты между измерениями, за показатель принималось среднее значение. Кратность обследования: на 1-е, 3-и сутки жизни, в 3 месяца.

Нейросонографические исследования (НСГ) выполняли на аппарате «Panther» В&К Medical (Дания) на 3-и сутки жизни.

Статистическую обработку материала проводили при помощи пакета программ «STATISTICA 7.0». Проверку нормальности распределения признаков осуществляли с использованием критерия Хи-квадрат. Количественные показатели, распределение которых соответствовало нормальному, оценивали с помощью методов параметрической статистики (для проверки статистических гипотез использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA), данные представляли в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). При анализе количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрические методы – критерий Краскела-Уоллиса, затем переходили к попарным сравнениям с использованием критерия Манна-Уитни, данные представляли в виде медианы (Me), верхнего (P_{25}) и нижнего (P_{75}) квартилей. Качественные показатели сравнивали с использованием критерия М-Л Хи-квадрат. Уровень значимости различий между группами p с учетом поправки Бонферрони принимали за 0,017. Для оценки зависимости между количественными переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена, между качественными и количественными переменными – коэффициент корреляции Кендалл-тау. Для оценки корреляционных взаимосвязей уровень значимости принимали за $p < 0,05$. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов Odds Ratio (OR). Прогнозирование проводилось с помощью общего дискриминантного анализа (General discriminant analysis).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенные исследования показали, что в структуре экстрагенитальной патологии у женщин основных групп достоверно чаще выявлялись нарушения обмена веществ (ожирение): 42,9% и 52,2% случаев в первой и второй группах против 4,2% случаев в контрольной группе ($p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}<0,001$), что является фактором риска артериальной гипертензии.

Беременность у женщин, страдающих артериальной гипертензией, достоверно чаще осложнялась преэклампсией средней степени тяжести (33,33% и 60,87% случаев в первой и второй группах, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}<0,001$), формированием хронической гипоксии плода (28,57% и 34,78% случаев в первой и второй группах, $p_{1-3}=0,008$, $p_{2-3}=0,005$).

Во время беременности женщины с АГ получали комплексную терапию, включающую в себя обеспечение рационального режима, диету и индивидуально подобранные антигипертензивные препараты. Большинство пациенток получали препараты нескольких групп. Так, использование α_2 -адреномиметиков (клофелин, допегит) женщинами при артериальной гипертензии I степени составляло 66,67% случаев, при АГ II степени – 73,91%, блокаторов кальциевых каналов (амлодипин, нормодипин, нифедипин) – 40,48% и 47,83% случаев соответственно, достоверных различий выявлено не было. При лечении женщин с АГ I степени β -адреноблокаторы применялись в 26,19% случаев, при лечении женщин с АГ II степени – в 56,52% случаев ($p_{1-2}=0,01$).

Операцией кесарево сечение были родоразрешены 64,29% матерей с АГ I степени, 73,91% матерей с АГ II степени и 58,33% матерей контрольной группы. В первой и второй группах в 3,7% и 17,65% случаев оперативное родоразрешение было выполнено экстренно по поводу первичной и вторичной слабости родовой деятельности, отслойки плаценты и острой гипоксии плода; в контрольной группе все оперативные родоразрешения были плановыми по поводу рубца на матке, миопии высокой степени. Статистически значимых различий в частоте оперативных родоразрешений выявлено не было.

Все наблюдаемые дети родились доношенными в сроке гестации 37-41 неделя.

Средние антропометрические показатели и параметры шкалы Апгар у детей основных групп на 1-й (6,52 \pm 1,13 и 6,47 \pm 1,12 баллов) и 5-й минутах жизни (7,64 \pm 0,53 и 7,78 \pm 0,51 баллов) не имели достоверных различий с контрольной группой (6,91 \pm 1,01 и 7,91 \pm 0,58 баллов), что в ряде случаев не согласуется с литературными данными, свидетельствующими о сниженных антропометрических

показателях и низкой оценке по шкале Апгар у детей от женщин с АГ (Т. Lang, E. Delarocque, P. Astagneau et al., 1993; J.G. Ray, R.F. Burrows, E.A. Burrows et al., 2001). Это обусловлено тем, что авторы предшествующих работ включали в группы исследования женщин с гестационной гипертензией и преэклампсией тяжелой степени.

В то же время, дети от женщин с АГ имели достоверно более высокий процент синдрома задержки роста плода (СЗРП) (14,29% и 17,39% случаев в первой и второй группах, $p_{1-3, 2-3} = 0,01$), что обусловлено как наличием у матерей ХФПН (35,71% и 51,17% против 20,83% случаев в контрольной группе), так и использованием антигипертензивных препаратов, применяемых для лечения АГ у беременных женщин. Проведенные исследования показали, что при использовании в терапии беременных комплекса препаратов, включающих и не включающих β -адреноблокаторы, СЗРП наблюдался у новорожденных в 22,73% и 12,5% случаев соответственно. Корреляционный анализ не выявил взаимосвязей между частотой выявления СЗРП у детей и применением в терапии матерей β -адреноблокаторов. Полученные результаты соответствуют данным литературы (P.D. von Dadelszen, M.P. Ornstein, S.B. Bull et al., 2000), свидетельствующих о том, что задержка внутриутробного роста плода обусловлена не эффектом, специфичным для β -адреноблокаторов, а возникает в ходе терапии любым антигипертензивным препаратом.

Перенесенная при рождении умеренная асфиксия регистрировалась в основных и контрольной группах с одинаковой частотой (61,9%, 47,8% и 66,7% соответственно). В состоянии асфиксии тяжелой степени достоверно чаще рождались дети от женщин, страдающих артериальной гипертензией (14,3%, 17,4% случаев в основных группах, $p_{1-3, 2-3} = 0,01$).

Хроническая внутриутробная гипоксия и перенесенная асфиксия при рождении явились основными факторами формирования перинатальной патологии.

В структуре заболеваемости новорожденных доминировало перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС). У детей от женщин с АГ I степени неврологические нарушения наблюдались в 88,1% случаев – достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p_{1-3} = 0,002$), у детей от матерей с АГ II степени – в 78,26%, достоверность различий была на уровне тенденции ($p_{2-3} = 0,08$) (рис.1).

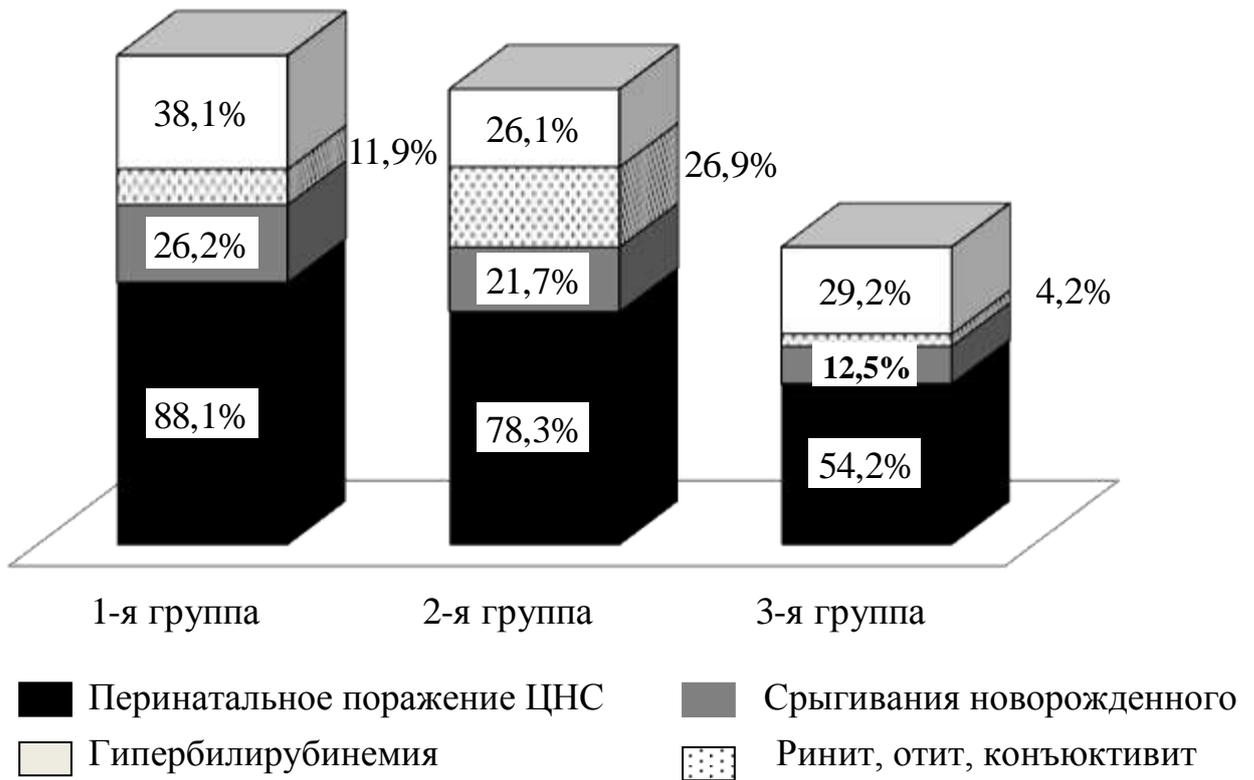


Рис. 1. Структура заболеваемости новорожденных

Нарушения со стороны центральной нервной системы проявлялись у детей в виде симптомов гипервозбудимости (повышенной реакции на осмотр, спонтанного рефлекса «Моро», тремора конечностей), симптомов угнетения (вялой реакции на осмотр, снижения двигательной активности, мышечной гипотонии, гипорефлексии), вегетовисцеральной дисфункции. Высокая частота ППЦНС объясняется неблагоприятными условиями внутриутробного развития на фоне хронического антенатального стресса и гипоксии. Обнаруженные корреляционные связи в первой группе между ППЦНС и ХФПН ($r=0,33$; $p=0,003$); во второй группе между ППЦНС и угрозой прерывания беременности ($r=0,36$; $p=0,02$), а также между ППЦНС и оперативным родоразрешением ($r=0,32$; $p=0,04$) подтверждали данное предположение.

По данным НСГ на 3-и сутки жизни, церебральная ишемия II степени и внутрижелудочковые кровоизлияния I степени достоверно чаще регистрировались в первой группе – в 19,05% и 14,29% случаев ($p_{1-3}=0,005$ и $p_{1-3}=0,016$ соответственно); во второй группе – в 13,04% случаев, достоверность различий с группой контроля была на уровне тенденции ($p_{2-3}=0,03$).

Гипербилирубинемия регистрировалась у всех обследованных детей с одинаковой частотой. Синдром срыгиваний отмечался у новорожденных от матерей, страдающих артериальной гипертензией, примерно в 2 раза чаще, чем у детей контрольной группы, однако статистически значимых различий выявлено не было. Инфекционно-воспалительные заболевания (ринит, отит, конъюнктивит) в раннем неонатальном периоде чаще диагностировались у новорожденных от женщин с АГ II степени (26,09%), однако различия с группой контроля (4,17%) оставались на уровне тенденции ($p_{2-3}=0,03$).

При изучении состояния центральной гемодинамики было обнаружено, что у новорожденных от женщин с АГ I степени достоверно чаще отмечалось снижение артериального давления при рождении (в 21,49% случаев, $p_{1-3}=0,003$), сохраняющееся на уровне тенденции до 3-х суток жизни (в 28,57% случаев, $p_{1-3}=0,04$). У новорожденных от женщин с АГ II степени в первые сутки жизни достоверно чаще регистрировалось повышение артериального давления и тахикардия (в 17,39% случаях, $p_{2-3}=0,01$). Средние значения показателей внутрисердечной гемодинамики по данным Эхо-КГ на 3-и сутки жизни статистически значимо не различались с параметрами контрольной группы. По данным ЭКГ на 3-и сутки жизни, у детей от женщин с АГ II степени в 17,39% случаев выявлены нарушения атриовентрикулярной проводимости ($p_{2-3}=0,013$, $p_{1-2}=0,003$).

Проведенные лабораторные исследования позволили выявить особенности метаболической адаптации новорожденных от женщин, страдающих артериальной гипертензией. Гипогликемия (уровень глюкозы $\leq 2,2$ ммоль/л) в первые сутки жизни достоверно чаще наблюдалась у новорожденных от матерей с АГ I степени – в 26,19% случаев, по сравнению с 4,16% случаев в группе контроля ($p_{1-3}=0,01$). Доля детей от женщин с АГ II степени, имеющих гипогликемию, составляла 26,09%, однако, достоверность различий была на уровне тенденции ($p_{2-3}=0,03$), что обусловлено влиянием перинатальной гипоксии. Корреляционной зависимости между частотой выявления гипогликемии у детей и применением в терапии матерей β -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов не выявлено. При изучении электролитного состава крови обнаружено достоверное снижение уровня Ca^{2+} на 3-и сутки жизни у новорожденных от матерей с АГ I степени, по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе ($p_{1-3}=0,008$). Полученные результаты объясняются тем, что дети, перенесшие различные формы перинатального стресса, такие, как асфиксия, нарушения плацентарного кровотока, относятся к группе риска по развитию гипокальциемии. Не исключено влияние

блокаторов кальциевых каналов, применяемых для коррекции артериальной гипертензии у матерей. Обнаруженная в проведенном исследовании отрицательная корреляция между применением в лечении женщин блокаторов кальциевых каналов и содержанием ионов кальция в пуповинной крови ($r = -0,32$; $p = 0,018$) подтверждает данное предположение.

Основное внимание в диссертационном исследовании было уделено особенностям регуляции водно-электролитного обмена и оценке функционального состояния эндотелия у новорожденных. Согласно результатам проведенного исследования, у новорожденных от женщин, страдающих артериальной гипертензией, отмечалось достоверное повышение уровня ангиотензина II в пуповинной крови. При этом у детей от женщин с АГ I степени на фоне высоких концентраций ангиотензина II регистрировалось достоверное снижение уровня альдостерона (табл. 1).

Таблица 1

Концентрации ренина, ангиотензина II и альдостерона у новорожденных в динамике раннего периода адаптации Ме (P25-P75)

Показатели		1-я группа, дети от женщин с АГ I ст. (n=42)	2-я группа, дети от женщин с АГ II ст. (n=23)	3-я группа, контроль (n=24)	p
Ренин, пг/мл	Пуповинная кровь	43,73 (8,78-113,40)	15,94 (10,46-256,30)	15,27 (6,55-79,29)	$p_{1-2}=0,73$ $p_{1-3}=0,32$ $p_{2-3}=0,28$
	3-5-е сутки	72,44 (10,64-195,24)	66,30 (9,09-423,80)	14,83 (6,74-120,00)	$p_{1-2}=0,80$ $p_{1-3}=0,38$ $p_{2-3}=0,31$
Ангиотезин II, пг/мл	Пуповинная кровь	47,00 (33,00-66,00)	52,50 (28,70-71,00)	29,45 (21,10-51,60)	$p_{1-2}=0,84$ $p_{1-3}=0,015$ $p_{2-3}=0,015$
	3-5-е сутки	39,60 (23,50-76,00)	51,00 (31,70-98,00)	38,40 (14,40-63,00)	$p_{1-2}=0,40$ $p_{1-3}=0,24$ $p_{2-3}=0,09$
Альдостерон, пг/мл	Пуповинная кровь	853,63 (678,70-1224,20)	955,98 (779,2-1290,40)	1358,30 (730,40-1734,80)	$p_{1-2}=0,36$ $p_{1-3}=0,015$ $p_{2-3}=0,20$
	3-5-е сутки	1186,40 (777,60-1761,40)	1119,50 (765,94-1559,80)	1054,90 (770,48-1866,20)	$p_{1-2}=0,92$ $p_{1-3}=0,80$ $p_{2-3}=0,80$

Примечание: Ме (P25-P75) – медиана и квартили распределения признаков (25-75%). p_{1-2} – различия между 1 и 2 группами, p_{1-3} – между 1 и контрольной группами, p_{2-3} – между 2 и контрольной группами (критерий Манна-Уитни).

На 3-5-е сутки жизни содержание ренина, альдостерона и ангиотензина II в венозной крови у новорожденных сравниваемых групп достоверно не отличалось, однако у детей от женщин с АГ II степени сохранялась тенденция к повышению уровня ангиотензина II. Полученные в исследовании данные свидетельствуют о внутриутробно произошедшей активации РААС плода, сохраняющейся в латентно активированном состоянии в раннем неонатальном периоде у детей от женщин, страдающих артериальной гипертензией.

При определении концентраций натрийуретических пептидов в пуповинной крови новорожденных достоверных различий между группами не выявлено (табл. 2).

Таблица 2

Содержание натрийуретических пептидов у новорожденных в динамике раннего периода адаптации Me (P25-P75)

Показатели		1-я группа, дети от женщин с АГ I ст. (n=42)	2-я группа, дети от женщин с АГ II ст. (n=23)	3-я группа, контроль (n=24)	Р
BNP-32, пг/мл	Пуповинная кровь	24,50 (14,00-35,30)	30,54 (18,0-315,10)	37,30 (17,0-86,46)	p ₁₋₂ =0,17 p ₁₋₃ =0,24 p ₂₋₃ =0,92
	3-5-е сутки	39,59 (18,00-66,50)	66,00 (36,00-194,91)	67,00 (34,18-175,69)	p ₁₋₂ =0,07 p ₁₋₃ =0,10 p ₂₋₃ =0,84
NT-proCNP, пмоль/л	Пуповинная кровь	0,084 (0,06-21,05)	3,09 (0,05-41,16)	1,11 (0,08-44,06)	p ₁₋₂ =0,70 p ₁₋₃ =0,29 p ₂₋₃ =0,53
	3-5-е сутки	25,69 (2,76-58,51)	41,04 (7,59-59,52)	33,72 (32,96-59,26)	p ₁₋₂ =0,71 p ₁₋₃ =0,53 p ₂₋₃ =0,95
aANP 1-28, нг/мл	Пуповинная кровь	1,11 (0,71-1,51)	0,98 (0,33-1,51)	1,23 (0,40-1,39)	p ₁₋₂ =0,77 p ₁₋₃ =0,75 p ₂₋₃ =0,81
	3-5-е сутки	1,35 (0,75-1,65)	1,14 (0,57-1,58)	0,66 (0,43-0,85)	p ₁₋₂ =0,62 p ₁₋₃ =0,07 p ₂₋₃ =0,25

Примечание: Me (P25-P75) – медиана и квартили распределения признаков (25-75%). p₁₋₂ – различия между 1 и 2 группами, p₁₋₃ – между 1 и контрольной группами, p₂₋₃ – между 2 и контрольной группами (критерий Манна-Уитни).

На 3-5-е сутки жизни в периферической крови детей от женщин с АГ I степени отмечалась тенденция к повышению уровня aANP, вследствие активации РААС. Выявленные отрицательные корреляционные связи между концентрацией BNP-32 и

уровнем ренина ($r=-0,55$, $p=0,001$), ангиотензина II ($r=-0,77$, $p<0,001$) и положительная связь с содержанием альдостерона ($r=0,37$, $p=0,038$) свидетельствовали о развитии компенсаторной реакции на внутриутробную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Для оценки функционального состояния эндотелия и выявления эндотелиальной дисфункции, как одного из возможных патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых нарушений, проведено исследование содержания эндотелина-1, стабильных метаболитов оксида азота (табл. 3).

Таблица 3

Уровни эндотелина-1 и стабильных метаболитов оксида азота в динамике раннего периода адаптации новорожденных Me (P25-P75)

Показатели		1-я группа, дети от женщин с АГ I ст. (n=42)	2-я группа, дети от женщин с АГ II ст. (n=23)	3-я группа, контроль (n=24)	p
ЭТ-1, фмоль/мл	Пуповинная кровь	0,99 (0,58-1,56)	1,05 (0,69-1,82)	0,91 (0,42-1,22)	$p_{1-2}=0,63$ $p_{1-3}=0,40$ $p_{2-3}=0,47$
	3-5-е сутки	0,062 (0,004-0,204)	0,185 (0,061-0,337)	0,007 (0,00-0,156)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,25$ $p_{2-3}=0,01$
Общий NO_2^- , мкмоль/л	Пуповинная кровь	15,33 (11,29-21,18)	13,74 (11,62-22,20)	17,94 (11,66-23,97)	$p_{1-2}=0,64$ $p_{1-3}=0,34$ $p_{2-3}=0,25$
	3-5-е сутки	33,55 (24,22-35,86)	35,61 (26,80-38,76)	26,53 (19,97-40,00)	$p_{1-2}=0,23$ $p_{1-3}=0,24$ $p_{2-3}=0,08$
Эндогенный NO_2^- , мкмоль/л	Пуповинная кровь	1,11 (0,35-1,80)	0,86 (0,27-1,48)	1,06 (0,33-2,51)	$p_{1-2}=0,76$ $p_{1-3}=0,65$ $p_{2-3}=0,67$
	3-5-е сутки	1,62 (0,86-2,44)	1,33 (0,70-2,13)	1,18 (0,70-2,02)	$p_{1-2}=0,20$ $p_{1-3}=0,09$ $p_{2-3}=0,73$
NO_3^- , мкмоль/л	Пуповинная кровь	14,22 (10,40-19,62)	12,13 (10,32-18,35)	15,49 (11,11-20,94)	$p_{1-2}=0,55$ $p_{1-3}=0,60$ $p_{2-3}=0,35$
	3-5-е сутки	29,88 (23,36-34,15)	34,31 (26,35-37,39)	23,90 (17,96-40,08)	$p_{1-2}=0,17$ $p_{1-3}=0,29$ $p_{2-3}=0,10$

Примечание: Me (P25-P75) – медиана и квартили распределения признаков (25-75%). p_{1-2} – различия между 1 и 2 группами, p_{1-3} – между 1 и контрольной группами, p_{2-3} – между 2 и контрольной группами (критерий Манна-Уитни).

У детей от матерей, страдающих АГ II степени, имело место нарушение функционального состояния эндотелия. В раннем неонатальном периоде (на 3-5-е сутки жизни) это проявлялось повышением в сыворотке крови концентрации вазоконстрикторов (эндотелин-1) и тенденцией к компенсаторному повышению концентрации вазодилататоров (общего NO_2^-).

Анализ частоты распределения генотипов по полиморфным маркерам генов, регулирующих уровень артериального давления, показал повышенную частоту встречаемости полиморфизма -344C>T в гене CYP11B2, продуктом которого является синтаза альдостерона у детей от женщин, страдающих хронической артериальной гипертензией; частота встречаемости генотипов, содержащих хотя бы один полиморфный «неблагоприятный» аллель: CYP11B2: -344CT+TT составила 87% против 50% случаев в контрольной группе ($p=0,04$).

При оценке состояния здоровья детей в младенческом возрасте было установлено, что к 3-м месяцам жизни все наблюдаемые дети имели высокий процент ППЦНС (в первой группе – 90,63%, во второй группе – 95,24%, в контрольной – 60,0% случаев); во второй группе отмечалась высокая частота респираторных вирусных инфекций – 42,86% ($p_{2-3}=0,014$).

Практически все дети контрольной группы находились на естественном вскармливании (90%) и в 10,0% случаев имело место смешанное вскармливание. Дети от матерей с АГ достоверно чаще получали искусственное вскармливание (в 37,5% и 14,29% случаев, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}=0,04$).

Антропометрические параметры у детей основных групп в возрасте 3-х месяцев жизни достоверно не отличались от таковых в группе контроля. Вместе с тем, средняя масса тела, средняя длина тела, средняя окружность головы у детей от женщин с артериальной гипертензией II степени были достоверно ниже аналогичных показателей детей, родившихся от матерей с АГ I степени ($p_{1-2}=0,017$, $p_{1-2}<0,001$, $p_{1-2}<0,001$ соответственно).

Средние значения основных показателей внутрисердечной гемодинамики в возрасте 3-х месяцев жизни (по результатам Эхо-КГ) у детей основных групп статистически значимо не различались с параметрами контрольной группы (рис. 2).

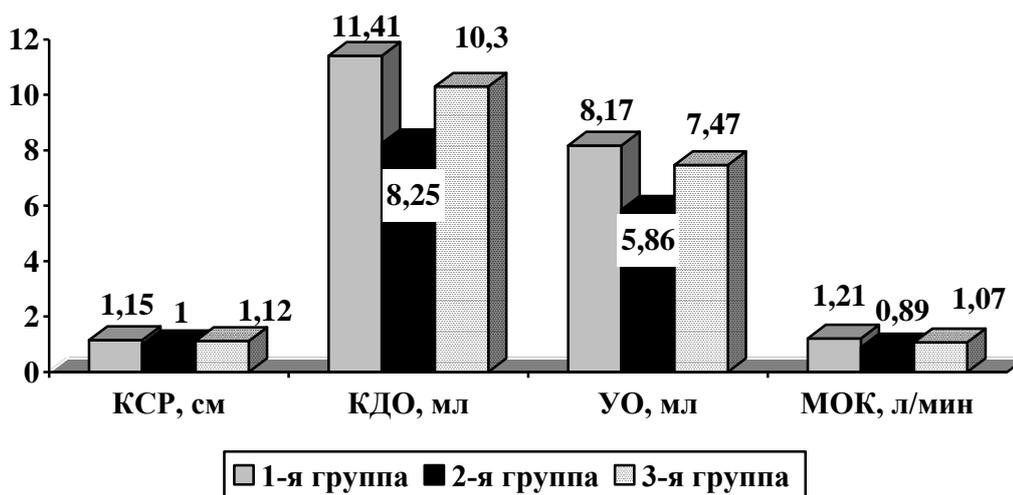


Рис. 2. Параметры внутрисердечной гемодинамики новорожденных в возрасте 3-х месяцев жизни.

Выявленные статистически значимые различия в параметрах КСР ($p_{1-2}=0,009$), КДО ($p_{1-2}=0,007$), УО ($p_{1-2}=0,002$), МОК ($p_{1-2}=0,003$) у детей второй группы относительно показателей детей первой группы были обусловлены более низкими антропометрическими показателями.

Функционирующие фетальные коммуникации (открытое овальное окно) в возрасте 3-х месяцев достоверно чаще встречались у новорожденных от женщин с АГ II степени – в 66,67% случаев, против 25% и 30% случаев в первой и контрольной группах. Открытый артериальный проток визуализировался у детей сравниваемых групп с одинаковой частотой.

Анализ корреляционных связей уровней вазоактивных медиаторов с показателями функционального состояния сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы позволил получить дополнительные сведения об их участии в регуляции деятельности исследуемых систем.

У новорожденных второй группы выявленные взаимосвязи между уровнями конечных метаболитов оксида азота и показателями сократимости на 3-5-е сутки жизни сохранялись до 3-х месячного возраста (рис. 3), что указывает на определенную роль вазоактивных медиаторов в регуляции сократительной функции миокарда.

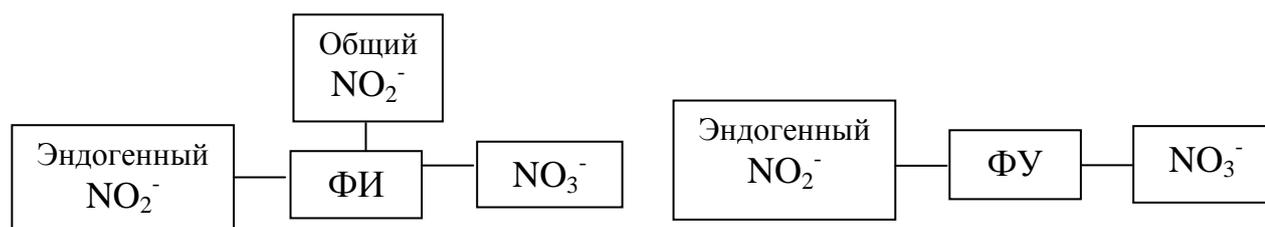


Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи между вазоактивными медиаторами и параметрами Эхо-КГ у новорожденных второй группы на 3-5 сутки и в 3 месяца жизни.

У детей первой и контрольной групп данных корреляций обнаружено не было.

При оценке корреляционных связей между концентрациями вазоактивных медиаторов в крови и признаками перинатальных поражений ЦНС по данным НСГ было установлено, что степень тяжести перивентрикулярной ишемии (ПВИ) у детей от женщин с АГ II степени положительно коррелировала с концентрацией эндогенного нитрита пуповинной крови ($r=0,51$, $p=0,004$), а на 3-5-е сутки жизни – отрицательно с уровнем эндотелина в периферической крови ($r=-0,32$, $p=0,047$).

На основании данных клинического и лабораторного обследования детей, родившихся от женщин, страдающих артериальной гипертензией с использованием дискриминантного анализа были выявлены наиболее информативные параметры и разработаны способы прогнозирования развития внутрижелудочковых кровоизлияний и нарушений состояния сердечно-сосудистой системы в раннем периоде адаптации.

Способ прогнозирования развития ВЖК у доношенных детей, родившихся от матерей с артериальной гипертензией, заключается в определении прогностического индекса (PI) по формуле:

$$PI=0,504 \times X_1 + 0,32 \times X_2 - 2,351 \times X_3 - 0,623 X_4 - 0,107 \times X_5 - 13,854,$$

где: X_1 – относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов, %, X_2 – относительное содержание лимфоцитов, %, X_3 – наличие/отсутствие СЗРП (1/0), X_4 – уровень стандартного бикарбоната, ммоль/л, X_5 – парциальное напряжение кислорода, мм рт. ст.

При PI более 0 делают заключение об отсутствии риска развития ВЖК, а при PI менее 0 прогнозируют высокий риск развития ВЖК у детей в раннем неонатальном периоде.

Специфичность предлагаемого способа составляет 85%, чувствительность – 86,7%. Эффективность способа – 85,9%.

Способ прогнозирования нарушений состояния сердечно-сосудистой системы в раннем периоде адаптации у детей, родившихся от матерей с артериальной гипертензией, заключается в определении уровня ионов кальция, содержания ренина и эндогенного нитрита в пуповинной крови с последующим вычислением прогностического индекса (PI) по формуле:

$$PI = 0,2768 \times X_1 + 0,005 \times X_2 + (-0,6990) \times X_3 - 1,1317,$$

где: X_1 – концентрация Ca^{2+} , ммоль/л, X_2 – концентрация ренина, пг/мл, X_3 – концентрация эндогенного NO_2^- , мкмоль/л.

При PI менее 0 прогнозируют высокий риск развития нарушения состояния сердечно-сосудистой системы (нарушения сердечного ритма и проводимости, метаболические изменения в миокарде), а при PI более 0 делают заключение об отсутствии лабораторных признаков нарушения сердечной деятельности у детей в раннем неонатальном периоде.

Специфичность предлагаемого способа составляет 86,7%, чувствительность – 83,3%. Эффективность способа – 85%.

Итогом проведенного исследования явился алгоритм диспансерного наблюдения за новорожденными от женщин с артериальной гипертензией, который позволяет своевременно выделять группы риска по развитию перинатальной патологии (рис. 4).

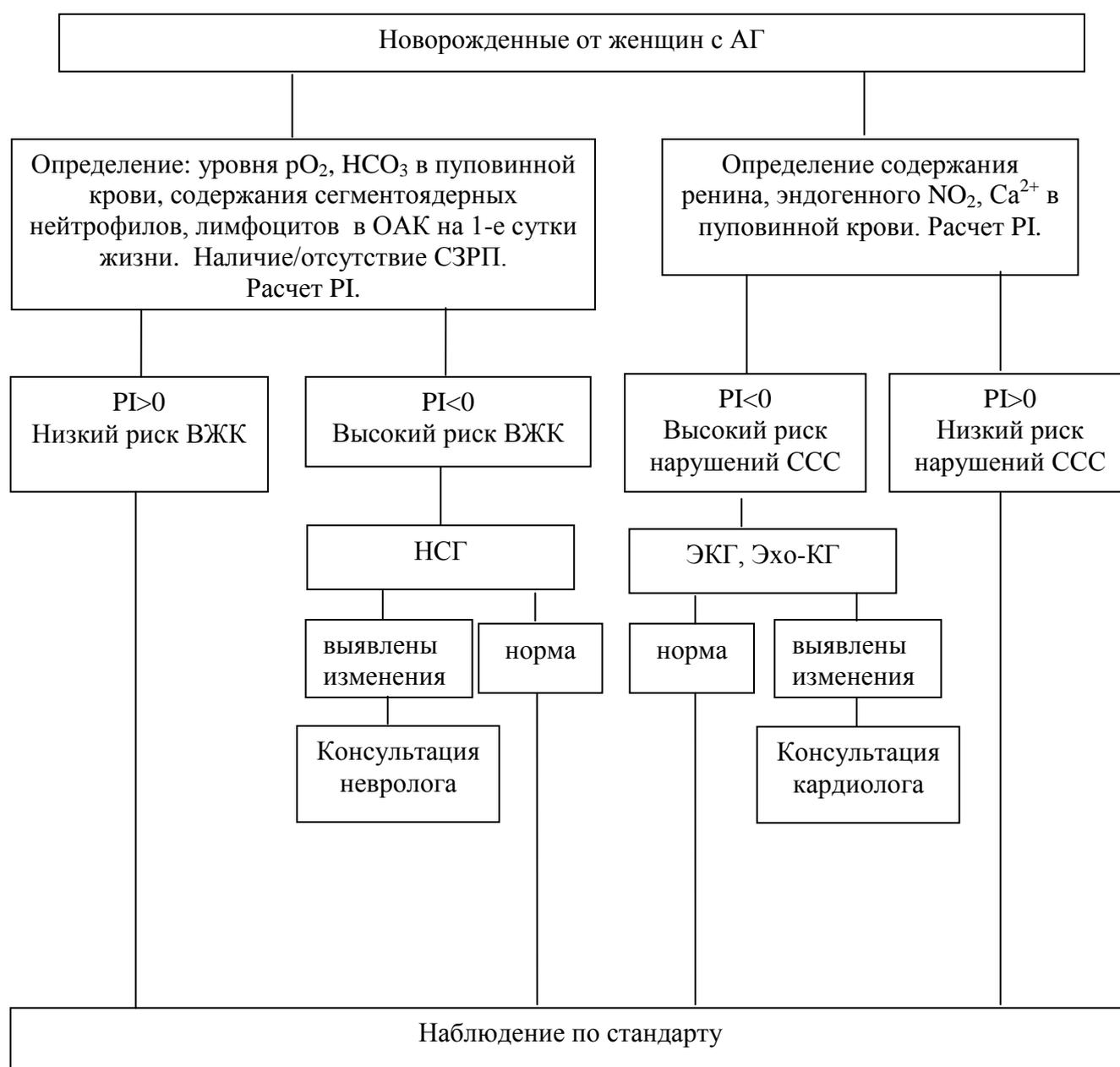


Рис. 4. Алгоритм диспансерного наблюдения новорожденных от женщин с АГ в неонатальном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Антенатальный период детей от женщин с артериальной гипертензией, существовавшей до беременности, характеризуется: повышенной частотой преэклампсии средней степени тяжести (при АГ I степени – в 33,3%, при АГ II степени – в 60,9% случаев), хронической гипоксии плода (при АГ I степени – в 28,6%, при АГ II степени – в 34,8% наблюдений), синдрома задержки роста плода (при АГ I степени – в 14,3%, при АГ II степени – в 17,4% случаев).

2. В раннем неонатальном периоде у детей от женщин с артериальной гипертензией, существовавшей до беременности имеет место высокая частота перинатального поражения ЦНС, сохраняющаяся на протяжении первых трёх месяцев жизни (при АГ I степени – в 90,6%, при АГ II степени – в 95,2% наблюдений). У детей от женщин с АГ II степени в 3-х месячном возрасте отмечается повышенная частота инфекционных заболеваний (ОРВИ) – 42,9% наблюдений.

3. У новорожденных от женщин с АГ I степени отмечаются: гипогликемия в 26,19 % случаев на первые сутки жизни, снижение уровня кальция на 3-и сутки жизни, повышение уровня ангиотензина II при сниженном содержании альдостерона в пуповинной крови; у детей от женщин с АГ II степени – повышение содержания ангиотензина II в пуповинной крови, эндотелина-1 на 3-5-е сутки жизни.

4. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей от женщин с АГ II степени являются: гипертензия и тахикардия при рождении (17,4% в обоих случаях), нарушение атриовентрикулярной проводимости на 3-и сутки жизни (17,4%), сохранение до 3-х месячного возраста открытого овального окна (66,7%); у детей от женщин с АГ I степени – артериальная гипотензия на первые сутки жизни (21,5%).

5. Предикторами риска внутрижелудочковых кровоизлияний в раннем неонатальном периоде у новорожденных от женщин с артериальной гипертензией, существовавшей до беременности, являются: наличие СЗРП, нарушение кислотно-основного состояния пуповинной крови, повышение относительного содержания сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови на 1-е сутки жизни; прогностическими маркерами нарушения состояния сердечно-сосудистой системы – концентрация ионов кальция, ренина и эндогенного нитрита в пуповинной крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Особенности ранней постнатальной адаптации новорожденных от женщин с артериальной гипертензией, существовавшей до беременности, определяют необходимость наблюдения этих детей в группе риска по развитию нарушений со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

1. Для прогнозирования риска внутрижелудочковых кровоизлияний рекомендуется оценка клинических факторов риска (наличие СЗРП у ребенка), определение: стандартного бикарбоната и парциального напряжения кислорода (в пуповинной крови), относительного числа сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов (в венозной крови на первые сутки жизни), с последующим вычислением прогностического индекса в соответствии с разработанной математической моделью.

2. С целью оценки риска формирования нарушений сердечно-сосудистой системы рекомендуется проведение биохимического и иммуноферментного исследования пуповинной крови с определением концентрации ионов кальция, содержания ренина и уровня эндогенного нитрита и последующим вычислением прогностического индекса в соответствии с разработанной математической моделью.

3. С целью оптимизации наблюдения детей от женщин с артериальной гипертензией, существовавшей до беременности, предлагается алгоритм диспансерного наблюдения данной категории детей с привлечением смежных специалистов (невролога, кардиолога).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клинико-физиологическая характеристика новорожденных, родившихся у матерей с хронической артериальной гипертензией / **Е.В. Занина**, Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева [и др.] // **Уральский медицинский журнал**. – 2009. - № 10 (64). – С. 85-89.
2. Характеристика электролитного состава крови новорожденных от матерей с хронической артериальной гипертензией / **Е.В. Занина**, Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева [и др.] // **Высокотехнологичные виды медицинской помощи на службе охраны здоровья матери и ребенка: материалы I Конгресса акушеров-гинекологов Урала с международным участием**. – Екатеринбург: ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», 2009. – С. 33.

3. Хроническая артериальная гипертензия в период беременности: влияние на плод, последствия для новорожденного (обзор литературы) / **Е.В. Занина**, Г.Н. Чистякова, С.Ю. Захарова [и др.] // **Уральский медицинский журнал**. – 2010. – № 5 (70). – С. 70-75.
4. **Занина Е.В.** Реакция периферической крови новорожденных от матерей с хронической артериальной гипертензией в первые сутки жизни / Е.В. Занина, И.А. Газиева, С.В. Бычкова // **Вестник Уральской медицинской академической науки** (тематический выпуск по аллергологии и иммунологии). – 2010. – № 2/1 (29). – С. 133.
5. **Занина Е.В.** Первая реакция периферической крови новорожденных от матерей с хронической артериальной гипертензией / Е.В. Занина // **Мать и дитя: материалы IV Регионального научного форума**. – Екатеринбург, 2010 (28 -30 июня 2010 г.). – С. 123.
6. Частота встречаемости аллельного полиморфизма генов-регуляторов артериального давления в генотипах матерей, страдающих хронической артериальной гипертензией, и их новорожденных детей / **Е.В. Занина**, Г.Н. Чистякова, Т.Б. Третьякова [и др.] // **Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий: материалы I Международной научно-практической конференции (посвященной 80-летию кафедры медицинской биологии и генетики УГМА, 31 марта 2011г., Екатеринбург)**. – С. 114-115.
7. Частота встречаемости полиморфизма генов у новорожденных детей от женщин, страдающих хронической артериальной гипертензией / **Е.В. Занина**, И.А. Газиева, Л.А. Крысова [и др.] // **Клиническая лабораторная диагностика**. – 2011. - №10. – С. 19-20.
8. **Занина Е.В.** Функциональное состояние эндотелия у доношенных новорожденных от матерей, страдающих хронической артериальной гипертензией / Е.В. Занина, Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева // **Успешная репродукция: путь от врача к пациенту»: материалы Итоговой юбилейной научной сессии кафедры акушерства и гинекологии ФПК ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава» и ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздравсоцразвития РФ**. – Екатеринбург, 2010 (7-9 декабря 2010 г.). – С. 59-61.
9. **Занина Е.В.** Оценка показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у новорожденных от женщин с хронической артериальной гипертензией / Е.В.

Занина, Г.Н. Чистякова // **Клиническая лабораторная диагностика.** – 2012. – № 9. – С. 32.

10. Влияние антигипертензивной терапии, применяемой во время беременности, на особенности течения адаптационного периода у новорожденных / **Е.В. Занина, Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева** [и др.] // **Уральский медицинский журнал.** – 2012. - № 11 (103). – С.121-125.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ДАД	диастолическое артериальное давление
КДО	конечно-диастолический объем
КДР	конечно-диастолический размер
КСО	конечно-систолический объем
КСР	конечно-систолический размер
МОК	минутный объем кровообращения
НСГ	нейросонографическое исследование
ОАК	общий анализ крови
ППЦНС	перинатальное поражение центральной нервной системы
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
СЗРП	синдром задержки роста плода
УО	ударный объем
ФИ	фракция изгнания
ФУ	фракция укорочения
ХФПН	хроническая фетоплацентарная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система
ЭТ	эндотелин
AGT	ангиотензиноген
ANP	предсердный натрийуретический пептид
AGTR1	рецептор типа I ангиотензина II
AGTR2	рецептор типа II ангиотензина II
BNP	мозговой натрийуретический пептид
CNP	C-натрийуретический пептид
CYP	синтаза альдостерона
NO	оксид азота
NOS3	эндотелиальная синтаза оксида азота

ЗАНИНА
ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ
АДАПТАЦИИ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ОТ ЖЕНЩИН
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России от 01.03.2013 г.

