

На правах рукописи

Левина Лилия Геннадьевна

**ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА
ЖИЗНИ, РОДИВШИХСЯ С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ
ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ**

3.1.21. Педиатрия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Екатеринбург – 2022

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

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Захарова Светлана Юрьевна

Официальные оппоненты:

Панова Людмила Дмитриевна — доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной педиатрии.

Коваленко Татьяна Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2022 года в ____ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте www.usma.ru и на сайте ВАК при Министерстве образования и науки РФ vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Гришина

Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Одной из важнейших проблем современной медицины является увеличение частоты рождения детей с синдромом задержки внутриутробного развития (СЗВУР).

По данным ВОЗ, в акушерской практике частота рождения детей с СЗВУР колеблется от 3 до 31% случаев, в странах Западной Европы – 6,5%, в США – 10-15%, в России – 2,4 – 17%. Перинатальная смертность среди доношенных детей, родившихся с СЗВУР, в 3–8 раз выше, чем у детей с нормотрофией, и занимает второе место в структуре перинатальных потерь после недоношенности. Перинатальная заболеваемость детей, родившихся с СЗВУР, составляет 47-50%. Одной из главных причин СЗВУР является плацентарная недостаточность, которая представляет собой результат сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма. Результатом этих изменений является гипоксия плода и формирование СЗВУР. Исследованиями последних лет показано, что у детей с СЗВУР, достоверно чаще формируют разнообразную хроническую патологию в старшем возрасте.

Немаловажное значение придается исследованию сердечно-сосудистой системы у детей, родивших с СЗВУР. По данным Н.П. Плюсниной (2012) признаки дизадаптации сердечно-сосудистой системы наблюдаются у всех детей, родившихся с СЗВУР, однако детально они не изучены.

Вопросы динамического отслеживания состояния важнейших органов и систем, прогнозирование нарушения их функционального состояния в раннем детском возрасте на доклиническом этапе дифференцированной тактики наблюдения за детьми в амбулаторно-поликлинических условиях изучены мало, между тем являются одним из важнейших разделов приоритетного национального проекта в области здравоохранения, что и определяет актуальность представленного исследования.

Цель работы

На основании результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования изучить особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития, для прогнозирования развития артериальной гипертензии и выработки дифференциальной тактики диспансерного наблюдения в амбулаторно-поликлинических условиях.

Задачи

1. Проанализировать особенности состояния здоровья и течения гестационного периода у матерей, родивших детей с СЗВУР.
2. Изучить клинические особенности сердечно-сосудистой системы и результаты лабораторно-инструментального обследования новорожденных с различными вариантами СЗВУР.
3. Изучить функциональное состояние эндотелия и уровень ренина крови у детей, родившихся с СЗВУР в периоде новорожденности и на первом году жизни.
4. Оценить динамику состояния сердечно-сосудистой системы по данным клинического и лабораторного исследования детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР.
5. Определить информативные признаки, позволяющие прогнозировать формирование артериальной гипертензии у детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР.

Научная новизна

В результате проведенных исследований показано, что у детей, родившихся с СЗВУР, изменение функционального состояние сердечно-сосудистой системы наблюдается на протяжении всего раннего неонатального периода. У новорожденных с СЗВУР отмечается более высокий уровень артериального давления по сравнению с

детьми из группы сравнения на седьмые сутки жизни. Отмечаются признаки синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы в виде нарушения сердечного ритма, транзиторной дисфункции миокарда со снижением сократительной функции у части новорожденных с гипопластическим вариантом СЗВУР, изменением структурно-геометрических показателей, поздними сроками закрытия фетальных коммуникаций, снижением компенсаторно-приспособительных механизмов.

Впервые изучены показатели функционального состояния эндотелия и уровня ренина у детей, родившихся с СЗВУР, в периоде новорожденности и на первом году жизни. Показано, что на протяжении раннего неонатального периода наблюдается снижение уровня оксида азота и эндотелина-1, сопровождающееся нарастанием уровня васкулоэндотелиального фактора роста. Показано, что к седьмым суткам жизни наблюдается достоверное возрастание уровня ренина, что коррелирует с более высоким уровнем артериального давления ($r = 0,64$), ($p=0,003$). Установлена прямая корреляционная связь между степенью тяжести СЗВУР II ст. при рождении и уровнем ренина на седьмые сутки и (при гипопластическом варианте $r = 0,65$, ($p=0,002$), при гипотрофическом варианте $r = 0,39$, ($p=0,008$).

Показано, что на протяжении первого года жизни средние показатели артериального давления у детей, родившихся с СЗВУР достоверно превышают аналогичные показатели детей из группы сравнения. Установлена прямая корреляционная связь между степенью тяжести СЗВУР II ст. при рождении и уровнем артериального давления в возрасте 12 месяцев жизни и (при гипопластическом варианте $r = 0,631$, ($p=0,04$), при гипотрофическом варианте $r = 0,706$, ($p = 0,017$). Показано, что в возрасте 12 месяцев жизни независимо от клинического варианта СЗВУР при рождении, только 31,4-38,7% детей имеют нормальное артериальное давление. 41,3% детей при гипопластическом варианте СЗВУР и 32,2% детей при гипотрофическом варианте СЗВУР при рождении в возрасте 12 месяцев жизни формируют артериальную гипертензию. Установлена прямая корреляционная связь, у новорожденных с гипопластическим вариантом СЗВУР, между уровнем ренина в возрасте 7 суток жизни и уровнем артериального давления в возрасте 12 месяцев жизни ($r = 0,647$), ($p=0,047$). Установлена прямая корреляционная связь, у новорожденных с гипотрофическим вариантом СЗВУР, между уровнем ренина в возрасте 7 суток жизни и уровнем артериального давления в возрасте 12 месяцев жизни ($r = 0,730$), ($p=0,019$).

Показано, что на протяжении первого года жизни у детей, родившихся с СЗВУР, сохраняются признаки эндотелиальной дисфункции в виде повышения содержания уровня оксида азота, эндотелина-1 и васкулоэндотелиального фактора роста, сохраняется повышение уровня ренина в сыворотке крови.

Установлена прямая корреляционная связь между уровнем артериального давления и уровнем ренина в возрасте 12 месяцев жизни ($r = 0,593$), ($p = 0,044$), а также между уровнем артериального давления и уровнем эндотелина-1 в возрасте 12 месяцев жизни ($r = 0,705$), ($p = 0,01$). Доказано, что на протяжении первого года жизни у детей, родившихся с СЗВУР, сохраняются структурно-геометрические и функциональные изменения сердца, выявленные в периоде новорожденности. Определены информативные признаки, позволяющие на доклиническом этапе прогнозировать развитие артериальной гипертензии у детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР.

Практическая значимость

Практическому здравоохранению предложен способ прогнозирования развития артериальной гипертензии у детей, родившихся с СЗВУР. На основании разработанного способа прогноза предложен алгоритм наблюдения за детьми, родившимися с СЗВУР в амбулаторно-поликлинических условиях на первом году жизни.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Состояние здоровья матерей, родивших детей с СЗВУР, характеризуется высокой частотой экстрагенитальной патологии (болезнями системы кровообращения,

органов пищеварения, урогенитальными инфекциями). Течение гестационного периода, как правило, осложнено хронической фетоплацентарной недостаточностью различной степени компенсации, угрозой невынашивания, ОРЗ, преэклампсией разной степени тяжести.

2. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных с СЗВУР характеризуется более высоким уровнем артериального давления по сравнению с детьми из группы сравнения на седьмые сутки жизни, синдромом дезадаптации в виде нарушения ритма, транзиторной дисфункцией миокарда с пониженной сократительной способностью у части новорожденных с гипопластическим вариантом СЗВУР, поздними сроками закрытия фетальных коммуникаций, снижением компенсаторно-приспособительных реакций. Указанные изменения сопровождаются повышенным содержанием ренина и признаками эндотелиальной дисфункции.

3. Выявленные в периоде новорожденности у детей, родившихся с СЗВУР, нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы, сопровождаются дисфункцией эндотелия и склонность к артериальной гипертензии на протяжении первого года жизни.

4. Информативными признаками, позволяющими прогнозировать развитие артериальной гипертензии у детей первого года жизни, родившимися с СЗВУР являются: быстрые роды, оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни, окружность головы при рождении, содержание VEGF в пуповинной крови, наличие церебральной ишемии 1 степени, показатель фракции изгнания в 1 сутки жизни показатель фракции изгнания в 7 суток жизни, показатель поперечника ЛЖ в 7 суток жизни, показатель ударного объема в 7 суток жизни, содержание VEGF в возрасте 7 суток жизни, позволяет с эффективностью до 95% прогнозировать риск развития артериальной гипертензии на доклиническом этапе в возрасте 12 месяцев жизни.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенных исследований внедрены в работу отделения патологии новорожденных и отделения детей раннего возраста ФГБУ «Уральский НИИ Охраны материнства и младенчества» и используются при чтении лекций, проведении практических занятий с клиническими ординаторами, циклах повышения квалификации врачей.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на II Конгрессе акушеров-гинекологов Урала «Служба охраны здоровья матери и ребенка на пути к модернизации здравоохранения» (Екатеринбург, 2011), III Конгрессе акушеров-гинекологов УФО, V Российско-Германский конгресс акушеров-гинекологов «Репродуктивное здоровье в центре внимания медицинского сообщества» (Екатеринбург, 2013), научно-практическая конференция с международным участием «Современные тренды развития репродуктивной и перинатальной медицины» (Екатеринбург, 2018), VI конгресс акушеров-гинекологов УФО с международным участием «Инновации в перинатальной и репродуктивной медицине» (Екатеринбург, 2019), VI Научно-практическая конференция акушеров-гинекологов УФО в дистанционном режиме «Малышевские чтения. «Демографические вызовы современности в условиях пандемии COVID19» образовательный семинар «Репродуктивное здоровье в условиях новой коронавирусной инфекции», (Екатеринбург, 2020), VII Конгресс акушеров-гинекологов УФО «Женское здоровье: от рождения до менопаузы» (Екатеринбург, 2020), VII научно-практическая конференция «Малышевские чтения: охрана материнства и младенчества в реалиях XXI века» (Екатеринбург, 2021), VIII Конгресс акушеров-гинекологов неонатологов, педиатров, реаниматологов-анестезиологов УФО в дистанционном режиме «Современные перинатальные и репродуктивные технологии в охране здоровья семьи» (Екатеринбург, 2021). По теме исследования опубликовано 11 печатных работ, в том

числе в 3 журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинного текста. Состоит из обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 40 таблицами, 2 рисунками, 3 клиническими примерами. Список литературы состоит из 182 источников, в том числе 101 отечественных и 88 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач нами было проведено клинико-инструментальное исследование и наблюдение новорожденных, и детей первого года жизни с синдромом задержки внутриутробного развития.

Исследование проведено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (заведующий отделением Засл. врач РФ, к.м.н. Русанов С.Ю.), отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (заведующая отделением, к.м.н. Ширяева Е.К.), отделения детей раннего возраста (заведующая отделением к.м.н. Павличенко М.В.) ФГБУ «НИИ Охраны материнства и младенчества МЗ РФ» (директор – д.м.н., профессор Мальгина Г.Б.).

Критерии включения: доношенные дети с отставанием в массе и длине или только в массе на 2 сигмальных отклонения и более от соответствующих значений для конкретного гестационного возраста согласно оценочных таблиц и регрессионных шкал оценки физического развития. Критерии исключения: недоношенные дети, дети из многоплодной беременности, внутриутробные TORCH – ассоциированные инфекции, болезни обмена веществ, врожденные пороки развития, генетические заболевания.

Исследование проведено в два этапа. На 1 этапе: проведен анализ анамнестических данных, клиническое и лабораторно-инструментальное обследование новорожденных, родившихся с СЗВУР. На 2 этапе: проведено проспективное наблюдение за указанным контингентом детей на протяжении первого года жизни.

Исследование сравнительное, проспективное, когортное.

Всего обследовано 80 новорожденных. Набор материала проводился сплошным методом. В основную группу наблюдения вошли 60 доношенных новорожденных с гипотрофическим и гипопластическим вариантом СЗВУР. Гипотрофический вариант имел 31 ребенок (51,7%), из них 17 детей (54,9%) имели I ст., 14 (45,1%) детей – II ст., гипопластический вариант – 29 (48,3%), из них 17 детей (58,7%) имели I ст., 12 (41,3%) детей – II ст. Группу сравнения составили 20 новорожденных с нормальными антропометрическими показателями, родившихся при сроке гестации 38-40 недель. Достоверных различий по половому признаку между группами не было. Степень тяжести определяется дефицитом длины тела и окружности головы к сроку гестации: легкая — 1,5–2σ, средняя — 2–3σ, тяжелая — более 3σ.

Для изучения анамнестических данных проведен анализ медицинской документации: индивидуальные обменные карты беременных женщин (форма 113/у), истории родов, истории развития новорожденных (форма 027/у), индивидуальные карты развития детей (ф. 112/у).

При клиническом обследовании учитывались: оценка по шкале Апгар, антропометрические данные, характер вскармливания и соматический статус новорожденного во время пребывания в родильном доме и отделении патологии, с исследованием функции сердечно - сосудистой системы.

Оценка гестационного возраста новорожденных проводилась по шкале Баллард не позднее 36 ч. от момента рождения. Физическое развитие оценивалось с использованием региональных центильных таблиц, региональных шкал физического развития и

центильных таблиц ВОЗ, Fenton, (2013). Верификация характера неврологической патологии проводилась в соответствии с классификацией последствий перинатальных поражений ЦНС у детей первого года жизни (РАСПМ, 2005).

Нервно-психическое развитие детей оценивалось по скрининговой шкале КАТ\КЛАМС (от англ. CAT\CLAMS - The Clinical Adaptive Test\ Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale), разработанной Американской Академией педиатрии, как унифицированное скрининговое тестирование для детей до 2 лет.

Инструментальные и лабораторные методы исследования. Исследование проводилось на базе лабораторий: клиническо-диагностической (зав. отделением, к.б.н. Пестряева Л.А.), иммунологии и клинической микробиологии (руководитель, д.м.н., проф. Чистякова Г.Н.).

Биохимическое исследование сыворотки крови включало: определение уровня общего белка, глюкозы, кальция, фосфора, ферментов – аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего билирубина и его фракций. Данное исследование проводилось с использованием автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония) в первые 24 часа жизни.

Исследование сыворотки крови для определения уровней ренина, эндотелина-1, оксида азота и васкулоэндотелиального ростового фактора в пуповинной крови, в возрасте 7 – 8 суток и 12 месяцев жизни, проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментных анализаторов: “Multiskan MCC – 340” фирмы “Labsystem” (Финляндия) и “TECAN” фирмы “SUNRISE” (Австрия). Забор венозной крови проводился в объеме 3,0 мл. Образцы крови анализировались в день взятия или хранились при температуре -20°C и размораживались впоследствии согласно инструкции. Учитывая отсутствие данных о нормативных значениях уровня ренина, оксида азота, эндотелина-1 и васкулоэндотелиального фактора роста у новорожденных и детей первого года жизни, за условно-нормативные значения взяты показатели у детей из группы сравнения в соответствующие возрастные периоды.

Нейросонография (НСГ) проводилась (Засл. врачом РФ Ворониной Л.И.) по стандартной методике с помощью ультразвукового аппарата GE Medical Sistem Vivid S 5 (Израиль) в первые 48 часов жизни, 6 и 12 месяцев жизни.

Основными количественными методами оценки центральной гемодинамики у новорожденных являлись, мониторинг АД, ЭКГ, эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ).

Измерение АД проводилось 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 антропометрических показателей при рождении. Измерение АД проводилось в утренние часы трехкратно (взято было среднее значение) на 1-е сутки, 7-е сутки, в 6 и 12 месяцев жизни. В нескольких когортных исследованиях была предпринята попытка определить средние нормальные цифры САД и ДАД у недоношенных новорожденных и детей первого года жизни и критерии диагностики АГ (табл. 1). АГ у детей определяется как повышение системного АД выше 95-го перцентиля [59].

Таблица 1. Критерии постановки диагноза АГ у новорожденных и детей 1-го года жизни по Newborn Services Clinical Guideline и U.S. Department of Health and Human Services с изменениями [176]

ПКВ, нед.	САД мм.рт.ст	ДАД мм.рт.ст
26-30	80	68
34	85	70
38	100	80
44 и старше	110	85

Основные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии у детей и подростков обобщены в "Клинических рекомендациях "Артериальная гипертензия у детей" (2016 год). В зависимости от степени повышения АД выделяют артериальную гипертензию 1 и 2 степени, высокое нормальное АД (таблица 2).

Таблица 2. Степени артериальной гипертензии у детей и подростков

Норма	<90 перцентиль
Высокое нормальное АД	90-95 перцентиль или более 120 мм рт. ст., но <95 перцентиль
I степень –	95 – (99 перцентиль+5 мм рт. ст.)
II степень – (тяжелая)	> 99 перцентиль+5 мм рт. ст.

Если величина САД и ДАД попадает в разные диагностические категории, то состояние ребенка оценивается по худшему показателю.

Электрокардиографию наблюдаемым детям проводили через 1 час после кормления, в состоянии покоя, в 12 стандартных отведениях со скоростью движения бумажной ленты 50 мм в секунду, на 1-е сутки, 7-е сутки, в 6 и 12 месяцев жизни. Анализ показателей ЭКГ проводилась с помощью электрокардиографа "Сикард" Сименс АГ, (Номер в Гос. реестре мед. изделий 94/151, Москва, 1996) по общепринятой методике с учетом особенностей электрокардиограммы у новорожденного ребенка.

Эхокардиографическое исследование, проводилось в возрасте 1-х и 7-х суток жизни и в возрасте 6 и 12 месяцев жизни, 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) (проводила к.м.н. Краева О.А). Глубина фокусировки датчика 8 см, максимальный угол сканирования 90°. Допплерометрическое исследование включало регистрацию кровотока в аорте, легочной артерии на гистограммах временных интервалов с одновременной записью эхокардиограммы в М-режиме. Положение объемного образца контролируется в В- и М-режимах с учетом угла наклона луча к потоку, который в исследованиях не превышал 1 градус. Исследование выполнялось по общепринятой методике. При секторальном сканировании сердца новорожденных эхокардиографических признаков врожденных пороков сердца и крупных сосудов у детей всех групп не обнаружено.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2010 для Windows, «Statistica 10», IBM SPSS Statistics 22 с использованием вариационного статистического анализа. На предварительном этапе оценивалась нормальность распределения сравниваемых параметров по критерию Колмогорова-Смирнова и равенство генеральных дисперсий в группах по F-критерию Фишера. Так как большинство исследуемых показателей имели распределение, отличающееся от нормального, проводили интерквартильный анализ с вычислением медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (P25%-P75%). Значимость различий определялась по параметрическим критериям проверки гипотез и дисперсий по t – критерию Стьюдента. При отсутствии нормального распределения использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки качественных признаков, значимости долей (процентов) использовался точный критерий Фишера с вычислением достоверности различий. При проведении множественных сравнений использовали поправку Бонферрони (различия считались статистически значимыми, если уровень значимости $p < 0,017$). Для выявления взаимосвязи между переменными использовали коэффициент парной корреляции Пирсона (r). Корреляционные зависимости были распределены по силе связи: сильная ($r=1,0-0,8$), умеренная ($r=0,79-0,6$) и слабая ($r=0,4-$

0,6). Расчет решающего правила прогноза производился методом дискриминантного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все семьи взятых под наблюдение детей проживали в г. Екатеринбурге и Свердловской области. Все дети родились в НИИ ОММ. Средний возраст матерей новорожденных с гипопластическим вариантом СЗВУР составил $30 \pm 7,7$ лет, гипотрофическим вариантом – $25 \pm 4,4$ лет.

При оценке состояния здоровья матерей установлено, что наблюдаемые дети с СЗВУР, как правило, рождались у женщин с разнообразной экстрагенитальной патологией. У матерей, родивших детей основной группы достоверно чаще встречались инфекционные (хроническая внутриматочная инфекция) (51,7% - гипопластический вариант, 54,8% – гипотрофический вариант, 20% - группа сравнения $p_{1-3} = 0,015$, $p_{2-3} = 0,014$) и болезни эндокринной системы, расстройства питания и обмена веществ (гипотериоз, гестационный сахарный диабет и другие), (41,3% - гипопластический вариант, 41,9% – гипотрофический вариант, 15% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,04$, $p_{2-3} = 0,04$). Однако у матерей, родивших детей с гипотрофическим вариантом СЗВУР, артериальная гипертензия регистрировалась чаще, в 58,4% случаев ($p_{1-2} = 0,001$), чем у матерей родивших детей с гипопластическим вариантом СЗВУР. Среди матерей основной группы практически здоровыми оказались только две женщины (6,8%), ($p_{1-3} = 0,013$, $p_{2-3} = 0,002$).

Наиболее частыми осложнениями беременности у матерей, родивших детей, с различными вариантами СЗВУР, являлись: рвота беременных (58,6% - гипопластический вариант, 64,5% – гипотрофический вариант, 25% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,021$, $p_{2-3} = 0,006$), маловодие (55,1% - гипопластический вариант, 51,6% – гипотрофический вариант, 10% - группа сравнения $p_{1-3} = 0,002$, $p_{2-3} = 0,003$), угроза прерывания (89,6% - гипопластический вариант, 70,9% – гипотрофический вариант, 20% - группа сравнения $p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,001$) и преэклампсия умеренной степени тяжести (51,7% - гипопластический вариант, 58,1% – гипотрофический вариант, 20% - группа сравнения $p_{1-3} = 0,026$, $p_{2-3} = 0,008$). В большем проценте случаев женщины, родившие детей с различными вариантами СЗВУР переносили во время беременности ОРВИ (72,4% - гипопластический вариант, 45,1% - гипотрофический вариант, 5% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,003$). Все выше перечисленные факты могли явиться причиной ХФПН, среди которой преобладали компенсированная (62% - гипопластический вариант, 70,9% – гипотрофический вариант, 30% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,028$, $p_{2-3} = 0,005$) и субкомпенсированная формы (37,9% - гипопластический вариант, 29% – гипотрофический вариант, $p_{1-3} = 0,002$, $p_{2-3} = 0,008$). Известно, что при ХФПН, за счет сосудистых изменений происходит нарушение транспорта питательных веществ и нарушается газообмен плода, что и является причиной формирования СЗВУР.

Также было выяснено, что дети с гипотрофическим вариантом СЗВУР, значительно чаще рождались путем операции кесарево сечение (83,9%), чем дети из группы сравнения и дети с гипопластическим вариантом СЗВУР ($p_{1-2-3} = 0,001$), возможно это связано с тем, что кесарево сечение является основным методом быстрого и бережного окончания беременности.

На 1 минуте жизни у детей, родившихся с различными вариантами СЗВУР, выявлены достоверно низкие средние оценки по шкале Апгар ($p_{1-3} = 0,036$, $p_{2-3} = 0,047$). На 5 минуте жизни данная тенденция сохранялась ($p_{1-3} = 0,049$, $p_{2-3} = 0,038$). Возможно, это было связано с воздействием неблагоприятных факторов течения беременности и длительным внутриутробным страданием плода. Дети с признаками СЗВУР достоверно чаще, чем дети из группы сравнения рождались в состоянии асфиксии средней степени тяжести (31% - гипопластический вариант, 64,5% - гипотрофический вариант, 5% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,027$, $p_{2-3} = 0,01$). С наибольшей частотой этот факт регистрировался у детей с гипотрофическим вариантом СЗВУР (64,5%), ($p_{2-3} = 0,01$, $p_{1-2} = 0,001$). Среди детей

с гипопластическим вариантом СЗВУР число детей (68,9%) с оценкой по Апгар 7 баллов на первой минуте жизни и выше оказались достоверно больше, чем при гипотрофическом варианте (35,4%), и не различалось с детьми из группы сравнения (95%), ($p_{1-3} = 0,027$, $p_{2-3} = 0,001$).

Средние антропометрические показатели наблюдаемых детей при рождении представлены в таблице (табл. 3).

Таблица 3. Средние антропометрические показатели у наблюдаемых детей при рождении Me (LQ-UQ)

Показатель	Гипопластический вариант (n=29)	Гипотрофический вариант (n = 31)	Группа сравнения (n=20)	P
	1	2	3	
Масса (г)	2280 (2219,5 – 2465)	2520 (2340 – 2595)	3445 (3187,5 – 3752,5)	$p_{1-2-3} = 0,001$
Длина (см)	45 (45 – 46)	48 (48 – 49)	51 (50 – 52)	$p_{1-3} = 0,022$ $p_{2-3} = 0,049$ $p_{1-2} = 0,465$
Окружность головы (см)	32 (32 – 33)	33 (31,5 – 33,5)	35 (34 – 35)	$p_{1-3} = 0,46$ $p_{2-3} = 0,58$ $p_{1-2} = 0,465$
Окружность груди (см)	31 (30 – 32)	32 (30 – 32)	34 (34 – 35)	$p_{1-3} = 0,43$ $p_{2-3} = 0,38$ $p_{1-2} = 0,465$

Примечание: p_{1-3} - достоверность различий между показателями гипопластического варианта СЗВУР и группы сравнения; p_{2-3} - достоверность различий между показателями гипотрофического варианта СЗВУР и группы сравнения, p_{1-2} - достоверность различий между показателями гипопластического и гипотрофического вариантов СЗВУР. В каждой паре сравнений критический уровень значимости устанавливался равным $0,05/3 = 0,017$ (согласно поправке Бонферрони).

Основные антропометрические показатели (масса тела, длина тела) у новорожденных как с гипопластическим, так и с гипотрофическим вариантами СЗВУР, достоверно отличались от показателей группы сравнения ($p_{1-2-3} = 0,001$). Самыми низкими они оказались у детей с гипопластическим вариантом СЗВУР, что, вероятнее всего, связано с более ранним началом и длительным течением компенсированной и субкомпенсированной форм ХФПН.

Большинство детей с СЗВУР на протяжении раннего неонатального периода находились на грудном вскармливании 80% (20% на смешанном). Дети из группы сравнения в 100% случаев находились на грудном вскармливании.

Структура неврологической патологии показывает, что при гипопластическом варианте СЗВУР преобладала церебральная ишемия II ст. (48,2%), ($p_{1-3} = 0,001$, $p_{1-2} = 0,041$), в одном случае найдено ВЖК I ст. (3,4%). При гипотрофическом варианте СЗВУР преобладающей оказалась церебральная ишемия I ст. (70,9%), ($p_{2-3} = 0,001$, $p_{1-2} = 0,073$). В группе сравнения 80% детей неврологической симптоматики не имели ($p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,001$), у 20% регистрировалась церебральная ишемия I ст. ($p_{1-3} = 0,044$, $p_{2-3} = 0,001$).

Частота встречаемости заболеваний неонатального периода у детей с СЗВУР была достоверно выше, чем у детей из группы сравнения. Структура заболеваний, помимо ППЦНС была представлена анемией (27,5% - гипопластический вариант, 29% - гипотрофический вариант, 5% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,045$, $p_{2-3} = 0,035$), проявлениями заболеваний ЛОР-органов (72,3% - гипопластический вариант, 51,5 - гипотрофический вариант, 20% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,044$, $p_{2-3} = 0,035$), расстройствами системы

пищеварения в неонатальном периоде (65,5% - гипопластический вариант, 54,8% – гипотрофический вариант, 25% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,006$, $p_{2-3} = 0,036$).

Предметом нашего углубленного исследования являлось состояние сердечно-сосудистой системы. Детей, родившихся с СЗВУР, независимо от его клинического варианта, частота клинических симптомов, свидетельствующих о нарушении функционального состояния сердечно-сосудистой системы, была достоверно выше, чем у детей группы сравнения. Эти нарушения проявляли себя в виде частого выявления вегетативной дисфункции (68,9% - гипопластический вариант, 58% - гипотрофический вариант, 20% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,045$, $p_{2-3} = 0,035$, $p_{1-3} = 0,003$, $p_{2-3} = 0,017$), изменения характеристики сердечных тонов (72,4% - гипопластический вариант, 74,1% - гипотрофический вариант, 40% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,049$, $p_{2-3} = 0,015$), у части детей – нарушений сердечного ритма (65,4% - гипопластический вариант, 74% - гипотрофический вариант 15% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,045$, $p_{1-3} = 0,035$). Наиболее ярко эти изменения проявили себя у детей с гипопластическим и гипотрофическим вариантами СЗВУР. Возможно, это было связано с длительным воздействием на плод внутриутробной гипоксии.

Всем наблюдаемым детям проводилось измерение артериального давления в динамике раннего неонатального периода. Результаты измерения артериального давления представлены в таблице (табл. 4).

Таблица 4. Результаты измерения артериального давления у новорожденных с СЗВУР в раннем неонатальном периоде Me (LQ - UQ)

Показатели артериального давления (мм.рт.ст.)	Гипопластический вариант (n=29)	Гипотрофический вариант (n = 31)	Группа сравнения (n=20)	P
	1	2	3	
1 сутки				
Систолическое АД	70 (63,25-77)	69,5 (56-75)	75 (69-79)	$p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,00$ $p_{1-2} = 0,205$
Диастолическое АД	43,5 (37-49)	41,5 (35,75 – 50,75)	45 (38-50)	$p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$ $p_{1-2} = 0,763$
Среднее АД	42,5 (40-46)	42,5 (40-46)	46 (45-49)	$p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$ $p_{1-2} = 1,00$
7 сутки				
Систолическое АД	86 (79,25- 89,5)	88 (69-96)	79 (78,25-80,75)	$p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$ $p_{1-2} = 0,406$
Диастолическое АД	52 (46,5-56)	47 (47-60)	46 (45- 47,75)	$p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$ $p_{1-2} = 1,00$
Среднее АД	61 (54,75-68)	62 (55-74)	55 (50,75- 56,75)	$p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,000$ $p_{1-2} = 0,092$

Примечание: p_{1-3} - достоверность различий между показателями гипопластического варианта СЗВУР и группы сравнения; p_{2-3} - достоверность различий между показателями гипотрофического варианта СЗВУР и группы сравнения, p_{1-2} - достоверность различий между показателями гипопластического и гипотрофического вариантов СЗВУР. В каждой паре сравнений критический уровень значимости устанавливался равным $0,05/3 = 0,017$ (согласно поправке Бонферрони).

Представленные данные показывают, что при измерение артериального давления в первые сутки жизни, у детей с различными вариантами СЗВУР, выявлялись более низкие цифры артериального давления, по сравнению с детьми из группы сравнения (среднее артериальное давление у новорожденных с гипопластическим и гипотрофическим вариантами СЗВУР составило 42,5 мм.рт.ст (40-46 мм.рт.ст.), ($p_{1-2-3} = 0,000$). К седьмым суткам жизни ситуация меняется. Уровень артериального давления у детей из основной группы был выше, чем у детей из группы сравнения (среднее артериальное давление у новорожденных с гипопластическим вариантом 61 мм.рт.ст. (54,75-68 мм.рт.ст.), с гипотрофическим вариантом – 62 мм.рт.ст. (55-74 мм.рт.ст.), ($p_{1-2-3} = 0,000$). Возможно, данный факт связан с незрелостью регуляции сосудистого тонуса и внутриутробной активацией системы «ренин-ангиотензин» при хронической фето-плацентарной недостаточности у матери. Достоверных различий по показателям артериального давления в первые и седьмые сутки жизни у детей с различными вариантами СЗВУР не выявлено.

Нами проведено исследование содержание ренина, маркеров эндотелиальной дисфункции и сосудистого эндотелиального фактора роста в динамике раннего неонатального периода (таб. 5).

Таблица 5. Содержание ренина, маркеров эндотелиальной дисфункции и сосудистого эндотелиального фактора роста в динамике раннего неонатального периода у детей родившихся с СЗВУР Me (LQ - UQ)

Основные показатели	Гипопластиче-ский вариант (n = 29)	Гипотрофиче-ский вариант (n= 31)	Группа сравнения (n=20)	P
	1	2	3	
Пуповинная кровь				
Ренин (нг/мл)	56,78 (9,96 – 157)	55,49 (30,57-142,88)	83,83 (75,36-93,64)	$p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,05$ $p_{1-2} = 0,30$
Эндотелин-1 (фмоль/л)	0,77 (0,58-1,56)	0,98 (0,73 – 1,24)	1,34 (1,15-3,19)	$p_{1-3} = 0,029$ $p_{2-3} = 0,016$ $p_{1-2} = 0,15$
Оксид азота (мкмоль/л)	22,34 (21,48-37,52)	14,87 (14-2,27)	33,32 (27,48-48,74)	$p_{1-3} = 0,184$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,49$
VEGF (нг/мл)	201,6 (18 – 365,8)	183,8 (134,56-456,52)	1068 (802,22-1222,2)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,57$
7 сутки				
Ренин (нг/мл)	204,12 (138,17-383,36)	211 (148,2-256,8)	168,6 (147,25-184)	$p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,3$
Эндотелин-1 (фмоль/л)	0,39 (0,31 – 0,44)	0,35 (0,13-1,20)	1,57 (0,94-2,23)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,015$ $p_{1-2} = 0,14$
Оксид азота (мкмоль/л)	30,89 (26,39- 37,29)	32,23 (29,48-34,92)	50,3 (41,92-89,64)	$p_{1-3} = 0,024$ $p_{2-3} = 0,034$ $p_{1-2} = 0,64$
VEGF (нг/мл)	701 (459,5-836,35)	704 (401,6- 868,4)	560,3 (361,8-962,85)	$p_{1-3} = 0,038$ $p_{2-3} = 0,027$ $p_{1-2} = 0,55$

Примечание: p_{1-4} - достоверность различий между показателями гипопластического варианта СЗВУР на 7 сутки жизни и в возрасте 12 месяцев жизни; p_{2-5} - достоверность различий между показателями гипотрофического варианта СЗВУР на 7 сутки жизни и в возрасте 12 месяцев жизни, p_{3-6} - достоверность различий между показателями группы сравнения на 7 сутки жизни и в возрасте 12 месяцев жизни. В каждой паре сравнений критический уровень значимости устанавливался равным $0,05/3 = 0,017$ (согласно поправке Бонферрони).

В пуповинной крови содержание уровня ренина и эндотелина-1 у детей с гипопластическим и гипотрофическим вариантами СЗВУР было достоверно ниже ($p_{1-3} = 0,01$, $p_{2-3} = 0,05$) и ($p_{1-3} = 0,029$, $p_{2-3} = 0,016$), чем показатели у детей из группы сравнения. Содержание оксида азота было достоверно сниженным только при гипотрофическом варианте СЗВУР (14,87 мкмоль/л), ($p_{2-3} = 0,001$). Содержание VEGF оказалось достоверно низким при обоих вариантах СЗВУР (гипопластический вариант - 201,6 нг/мл, с гипотрофический вариант - 183,8 нг/мл), ($p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,001$).

На седьмые сутки жизни картина изменилась. Уровень эндотелина-1 у детей из основной группы оставался сниженным ($p_{1-4} = 0,001$, $p_{2-5} = 0,04$). Происходило незначительное повышение содержания оксида азота у новорожденных с гипотрофическим вариантом СЗВУР ($p_{1-4} = 0,28$, $p_{2-5} = 0,007$), хотя его уровень оставался достоверно ниже, чем у детей группы сравнения ($p_{1-3} = 0,024$, $p_{2-3} = 0,034$). У детей основной группы наблюдалось значительное возрастание уровня VEGF (гипопластический вариант - 701 нг/мл, с гипотрофический вариант - 704 нг/мл), ($p_{1-4} = 0,0008$, $p_{2-5} = 0,001$).

Известно, что параметры системы оксида азота в первые дни жизни отражают условия внутриутробного развития ребенка. Дефицит оксида азота у перенесших гипоксию детей свидетельствует о нарушении ферментативной функции ЦНС, т.е. снижения активности NO-синтетазы, а также о дисфункции эндотелия в ответ на действие гипоксии. От исходного уровня оксида азота в дальнейшем зависит метаболическая активность и кровоснабжение жизненно важных органов и систем и их адаптационные возможности. Полученные нами результаты являются характерными для длительного воздействия гипоксии, на фоне которой происходит истощение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия. В результате этого преимущественным ответом эндотелиальных клеток является пролиферация, о чем свидетельствует значительное повышение уровня VEGF к седьмым суткам жизни.

Выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,64$), ($p = 0,003$) между уровнем ренина в возрасте 7 дней жизни и тяжестью ХФПН.

Выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,64$), ($p = 0,003$) между уровнем ренина в возрасте 7 дней жизни и уровнем артериального давления в возрасте 7 дней жизни.

Нами проанализирован уровень ренина, в зависимости от степени тяжести СЗВУР. Было отмечено, уровень ренина на седьмые сутки жизни различается у детей, родившихся с разной степенью СЗВУР. Наиболее высокие эти показатели найдены при II степени СЗВУР при рождении, при этом у детей с гипотрофическим вариантом СЗВУР II ст. он был достоверно выше, чем при гипопластическом варианте СЗВУР II ст., ($p_{2-4} = 0,001$).

Установлена прямая корреляционная связь между степенью тяжести СЗВУР II ст. при рождении и уровнем ренина на 7 сутки и (при гипопластическом варианте $r = 0,65$, ($p = 0,002$), при гипотрофическом варианте $r = 0,39$, ($p = 0,008$).

При анализе ЭКГ у наблюдаемых детей с СЗВУР в первые сутки жизни ни в одном случае не зарегистрирована нормальная ЭКГ. У 89,4% детей с гипопластическим и у 83,6% детей с гипотрофическим вариантами СЗВУР были выявлены нарушения сердечного ритма в виде синусовой тахи- или брадикардии (65,5% – гипопластический вариант, 64,5% – гипотрофический вариант, 15% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,002$, $p_{2-3} = 0,001$), в единичных случаях у детей с СЗВУР отмечены экстрасистолия (9,6% - гипотрофический вариант, предсердный ритм (гипопластический вариант – 17,2%, гипопластический вариант – 9,6%). У всех детей, независимо от клинического варианта СЗВУР, наблюдались нарушения процессов реполяризации в миокарде (100% – гипопластический вариант, 100% – гипотрофический вариант, $p_{1-2-3} = 0,001$). У детей из группы сравнения в большинстве наблюдений регистрировалась нормальная ЭКГ. Нарушение процессов реполяризации в миокарде найдены лишь у 20% детей.

К седьмым суткам жизни у детей с СЗВУР наблюдалась некоторая положительная динамика. При гипопластическом варианте СЗВУР нарушения сердечного ритма

регистрировались в 27,4% случаев (синусовая тахи и брадикардия), при гипотрофическом – в 9,6% случаев (синусовая брадикардия) ($p_{1-2-3} = 0,001$). Нарушения процессов реполяризации в миокарде сохранялись у всех детей (100% – гипопластический вариант, 100% – гипотрофический вариант, $p_{1-2-3} = 0,001$).

В группе сравнения количество детей с нормальной ЭКГ возросло, нарушений сердечного ритма не отмечалось. По-прежнему примерно у каждого пятого ребенка сохранялись нарушения процессов реполяризации в миокарде (20%) ($p_{1-2-3} = 0,001$).

Всем детям проводилось эхокардиографическое исследование, по результатам которого оценивалось состояние фетальных коммуникаций, выявлялись «малые» anomalies сердца и дисфункции клапанного аппарата.

Функционирующие фетальные коммуникации в виде открытого артериального протока (41,3%) и овального окна (37,9%), у детей с гипопластическим вариантом СЗВУР выявлялись достоверно чаще, чем у детей гипотрофическим вариантом. У большинства детей с гипотрофическим вариантом СЗВУР и группы сравнения артериальный проток закрывается, а функционировало лишь овальное окно. Достоверно чаще у детей с гипопластическим вариантом СЗВУР, выявлялись множественные аномальные хорды левого желудочка (79,3%), ($p_{1-3} = 0,014$), что является одним из проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани. В 10,2% у детей с гипопластическим вариантом СЗВУР выявлялись дисфункции клапанного аппарата в виде митральной (3,4%) и трикуспидальной регургитации I и II ст. (6,8%).

В возрасте 3 месяцев жизни у детей, как основной группы так и группы сравнения, функционирования фетальных коммуникаций выявлено не было.

По результатам эхокардиографического исследования, с целью оценки структурно-функциональных характеристик сердца у новорожденных с СЗВУР на первые сутки, конечно-систолический размер (0,88 см (1-е сутки) → 0,86 см (7-е сутки) - гипопластический вариант, 0,87 см (1-е сутки) → 0,88 см (7-е сутки) - гипотрофический вариант, 0,93 см (1-е сутки) → 1,43 см (7-е сутки) - группа сравнения ($p_{1-3} = 0,002$, $p_{2-3} = 0,000$) и конечно-диастолический размеры левого желудочка (1,40 см → 1,43 см - гипопластический вариант, 1,38 см → 1,43 см - гипотрофический вариант, 1,50 см → 1,6 см - группа сравнения ($p_{1-3} = 0,006$, $p_{2-3} = 0,007$)) (ЛЖ) у детей с различными вариантами СЗВУР в течение неонатального периода достоверно не изменялись в отличие от детей группы сравнения, где данные показатели увеличивались. Соответственно и ударный объем у новорожденных с СЗВУР увеличивался незначительно, а в группе сравнения повышался в два раза (3,49 см (1-е сутки) → 3,99 см (7-е сутки) - гипопластический вариант, 4,02 см (1-е сутки) → 3,7 см (7-е сутки) - гипотрофический вариант, 4,27 см (1-е сутки) → 5,51 см (7-е сутки) - группа сравнения ($p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,002$). Индекс сферичности ЛЖ (геометрическое соотношение длинной оси к короткой) у детей с различными вариантами СЗВУР был ниже, чем у детей сравнительной группы, что свидетельствовало о сферизации камер сердца (1,71 - гипопластический вариант, 1,65 - гипотрофический вариант, 2,32 - группа сравнения ($p_{1-3} = 0,01$, $p_{2-3} = 0,001$)). Изменение геометрии сердца сопровождалось тенденцией к снижению показателей систолической функции левого желудочка у новорожденных с гипопластическим вариантом СЗВУР, о чем свидетельствовала ФИ (17,2% детей имели ФИ менее 60%) ($p_{1-3} = 0,07$). В динамике неонатального периода индекс сферичности ЛЖ уменьшился, что свидетельствовало о сохранении сферизации (1,53 - гипопластический вариант, 1,79 - гипотрофический вариант, 2,51 - группа сравнения ($p_{1-3} = 0,03$, $p_{2-3} = 0,01$, $p_{1-2} = 0,002$)). Показатели систолической функции достоверно не изменялись.

У детей из группы сравнения показатели систолической функции повышались, что свидетельствовало о повышении производительности сердца. Полученные результаты мы связали с разными условиями внутриутробного развития детей. Дети с СЗВУР, как правило, внутриутробно развиваются в условиях преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности. При этом происходит повышение периферического сопротивления

сосудов плаценты и уменьшение венозного возврата к плоду, т.е. снижение преднагрузки. Это способствует понижению сократительной активности миокарда и ударного объема, увеличению конечно-систолического объема и повышению резистентности сосудистого русла плода, т.е. препятствие сердечному выбросу (увеличение постнагрузки). Проведенными ранее исследованиями показано, что такие дети внутриутробно имеют высокое артериальное и внутрисердечное давление.

Внутриутробно сердце плода приобретает округлую форму, соотношение его длинной оси к короткой уменьшается, т.е. перегрузка объемом и давлением приводит к изменению его структурно-геометрических характеристик.

Таким образом, у наблюдаемых нами новорожденных с СЗВУР наблюдаются нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы на протяжении раннего неонатального периода, артериальная гипотония, сменяется на гипертензию. Наблюдаются признаки синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы в виде нарушения сердечного ритма, транзиторной дисфункции миокарда с незначительно сниженной сократительной способностью (значение ФИ менее 60% у 17,2% детей с гипопластическим вариантом СЗВУР). Указанные изменения сопровождаются повышенным содержанием ренина и признаками эндотелиальной дисфункции. По нашему мнению, источником этих нарушений является ХФПН и развившаяся на этом фоне хроническая гипоксия плода, которые способствовали активации «ренин-ангиотензиновой» системы.

Дети, родившиеся с СЗВУР, на первом году жизни чаще находились на искусственном вскармливании (к 6 месяцам – 60%), чем дети группы сравнения (к 6 месяцам - 45%) ($p_{1-2-3} = 0,03$). К году жизни в основной группе частота грудного вскармливания оказалась в два раза ниже (15%), чем группе сравнения (30%) ($p_{1-2-3} = 0,04$). Искусственное вскармливание проводилось современными адаптированными молочными смесями.

Средние антропометрические показатели детей, родившихся с СЗВУР, в 12 месяцев, выглядели следующим образом (табл. 6).

Таблица 6. Средние антропометрические показатели детей, родившихся с СЗВУР, в возрасте 12 месяцев Me (LQ - UQ)

Параметры	Гипопластический вариант (n=29)	Гипотрофический вариант (n= 31)	Группа сравнения (n= 20)	p
	1	2	3	
Масса тела	9555 (9150-10140)	9680 (9100-10250)	10640 (10400-11200)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,001$
Длина тела	71 (69-74)	72 (69-75)	77 (74-79)	$p_{1-3} = 0,046$ $p_{2-3} = 0,049$ $p_{1-2} = 0,051$
Окружность головы	45 (45-47)	45 (43-47)	47 (46-49)	$p_{1-3} = 0,036$ $p_{2-3} = 0,039$ $p_{1-2} = 0,068$
Окружность груди	46 (45-48)	47 (45-50)	50 (49-51)	$p_{1-3} = 0,036$ $p_{2-3} = 0,039$ $p_{1-2} = 0,042$

Примечание: p_{1-3} - достоверность различий между показателями гипопластического варианта СЗВУР и группы сравнения; p_{2-3} - достоверность различий между показателями гипотрофического варианта СЗВУР и группы сравнения, p_{1-2} - достоверность различий между показателями гипопластического и гипотрофического вариантов СЗВУР. В каждой паре сравнений критический уровень значимости устанавливался равным $0,05/3 = 0,017$ (согласно поправке Бонферрони).

Из представленной таблицы следует, что у детей, родившихся с различными вариантами СЗВУР, наблюдалось достоверное отставание в физическом развитии на протяжении всего первого года жизни, более выраженное у детей с гипопластическим вариантом СЗВУР ($p_{1-3} = 0,046$).

Анализ особенностей морфофункционального статуса показывают, что все дети из группы сравнения имели среднее и высокое физическое развитие и в 100% гармоничный морфо-функциональный статус ($p_{1-2-3} = 0,001$). Дети, родившиеся с гипопластическим и гипотрофическим вариантами СЗВУР имели низкое и среднее физическое развитие ($p_{1-2-3} = 0,001$). У 62% детей с гипопластическим и 32% детей с гипотрофическим вариантами СЗВУР был дисгармоничный морфо-функциональный статус ($p_{1-2-3} = 0,001$) за счет дефицита массы тела.

Структура неврологической патологии в основной и сравнительной группах различалась между собой. Так, в группе сравнения более половины детей были оценены как неврологически здоровые (55%), ($p_{1-2-3} = 0,001$). У остальных выявлялись последствия перенесенного ППЦНС легкой степени (30%). Среди детей, родившихся с СЗВУР, неврологически здоровых не было. Преобладали дети с признаками резидуальной цереброорганической недостаточности, т.е. последствиями перенесенного ППЦНС средней тяжести (41,3% - гипопластический вариант, 29% - гипотрофический вариант ($p_{1-2-3} = 0,001$)).

При оценке нервно-психического развития на первом году жизни достоверных различий между группами исследуемых детей не выявлено. К году жизни большая часть детей имела нормальное нервно-психическое развитие (62% - гипопластический вариант, 70,9% - гипотрофический вариант, 100% - группа сравнения, $p_{1-2} = 0,465$, $p_{1-3} = 0,002$, $p_{2-3} = 0,008$). Отставание в нервно-психическом развитии выявлено у 37,9% детей с гипопластическим вариантом, 29% детей с гипотрофическим вариантом ($p_{1-2-3} = 0,001$). Структура соматической патологии также достоверно различалась у детей основной и сравнительной групп. Так, в группе сравнения, большинство детей были расценены как практически здоровые (70%, $p_{1-2-3} = 0,001$). Только у части из них (25%) выявлялись функциональные нарушения органов пищеварения и рецидивирующие ОРЗ.

Среди детей, родившихся с различными вариантами СЗВУР, практически здоровых детей не было. Более половины из них сформировали гипотрофию I степени (62% - гипопластический вариант, 32,2% гипотрофический вариант, $p_{1-2-3} = 0,001$), в единичных случаях регистрировалась гипотрофия II степени (10,3% - гипопластический вариант, 3,2% - гипотрофический вариант). У всех детей наблюдались функциональные нарушения органов пищеварения (100% - гипопластический вариант, 100% гипотрофический вариант, 25% - группа сравнения, $p_{1-2-3} = 0,001$). Более половины детей (58,6% - гипопластический вариант и 51,6% - гипотрофический вариант, 25% - группа сравнения $p_{1-3} = 0,021$, $p_{2-3} = 0,047$) были отнесены к группе часто болеющих детей. Почти у половины выявлялись резидуальные явления рахита (65,5% - гипопластический вариант, 48,3% гипотрофический вариант, $p_{1-2-3} = 0,001$), у каждого третьего ребенка - нарушения сердечного ритма (24,1% - гипопластический вариант, 16,1% - гипотрофический вариант, $p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,05$).

У всех детей, родившихся с различными вариантами СЗВУР, клинические признаки, свидетельствующие о нарушении функционального состояния сердечно-сосудистой системы, выявленные в периоде новорожденности, сохранялись на протяжении всего первого года жизни. Достоверно чаще, чем у детей группы сравнения выявлялись «мраморность» кожи, акроцианоз, похолодание дистальных отделов конечностей (86% - гипопластический вариант, 67,7% - гипотрофический вариант, $p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,022$). Все эти признаки свидетельствовали о сохраняющейся вегето-сосудистой дисфункции. Почти у 50% детей выявлялись нарушения сердечного ритма в виде тахи- или брадикардии, у 40% - изменение характеристики сердечных тонов ($p_{1-2-3} =$

0,001). К возрасту 12 месяцев клиническая картина у детей основной и группы сравнения достоверно не различалась с таковой в возрасте 6 месяцев.

Среди детей группы сравнения изменения со стороны вегетативного статуса и сердечно-сосудистой системы были найдены примерно у 30% детей. Нарушений сердечного ритма не было.

Средние показатели артериального давления у детей, родившихся с СЗВУР на протяжении первого года жизни представлены в таблице (табл. 7).

Таблица 7. Средние показатели артериального давления у детей, родившихся с СЗВУР на протяжении первого года жизни Me (LQ - UQ)

Показатели артериального давления (мм.рт.ст.)	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n=31)		Группа сравнения (n= 20)	p
	1	2	3	4		
6 месяцев						
Систолическое АД	96,4 (80-100)	95 (85-100)	82,2 (75-95)			p ₁₋₃ = 0,002 p ₂₋₃ = 0,004 p ₁₋₂ = 0,249
Диастолическое АД	56 (45-60)	55 (47-60)	38 (33-45)			p ₁₋₃ = 0,011 p ₂₋₃ = 0,016 p ₁₋₂ = 0,778
12 месяцев						
Систолическое АД	111 (89-118,2)	110,2 (85-118,9)	86 (85-100)			p ₁₋₃ = 0,013 p ₂₋₃ = 0,017 p ₁₋₂ = 0,921
Диастолическое АД	60,3 (48-66,3)	59,7 (43-68,4)	42 (40-55)			p ₁₋₃ = 0,017 p ₂₋₃ = 0,011 p ₁₋₂ = 0,887

Примечание: p₁₋₃ - достоверность различий между показателями гипопластического варианта СЗВУР и группы сравнения; p₂₋₃ - достоверность различий между показателями гипотрофического варианта СЗВУР и группы сравнения, p₁₋₂ - достоверность различий между показателями гипопластического и гипотрофического вариантов СЗВУР. В каждой паре сравнений критический уровень значимости устанавливался равным $0,05/3 = 0,017$ (согласно поправке Бонферрони).

Представленные данные показывают, что средние показатели артериального давления у детей, родившихся с различными вариантами СЗВУР, достоверно выше, чем у детей группы сравнения (p₁₋₃ = 0,013, p₂₋₃ = 0,017). Средние уровни САД и/или ДАД на трех визитах, равные или превышающие 95-й перцентиль для данного возраста, пола и роста в возрасте 12 месяцев жизни.

Средние показатели артериального давления у детей, родившихся с СЗВУР в зависимости от степени тяжести, в возрасте 12 месяцев жизни представлены в таблице (табл. 8).

Таблица 8. Средние показатели артериального давления у детей, родившихся с СЗВУР в зависимости от степени тяжести, в возрасте 12 месяцев жизни Me (LQ - UQ)

Показатели артериального давления (мм.рт.ст.)	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n = 31)		Группа сравнения (n =20)	p
	I ст.	II ст.	I ст.	II ст.		
	1	2	3	4		
Систолическое АД	111,4 (89 –	115,3 (99 –	110,8 (85 –	114,5 (110,4 –	86 (85-100)	p ₁₋₅ = 0,013 p ₂₋₅ = 0,004

	115)	118,2)	114,9)	118,9)		$p_{3-5} = 0,017$ $p_{4-5} = 0,006$ $p_{1-3} = 0,92$ $p_{1-4} = 0,92$ $p_{2-3} = 0,615$ $p_{2-4} = 0,92$
Диастолическое АД	60 (48 – 63,9)	63,3 (60,1 – 66,3)	59,6 (43 – 64)	66,2 (63,5 – 68,4)	42 (40-55)	$p_{1-5} = 0,011$ $p_{2-5} = 0,003$ $p_{3-5} = 0,017$ $p_{4-5} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,886$ $p_{1-4} = 0,38$ $p_{2-3} = 0,562$ $p_{2-4} = 0,307$

Примечание: p_{1-5} - достоверность различий между показателями I степени задержки гипопластического варианта СЗВУР и группы сравнения; p_{2-5} - достоверность различий между показателями II степени задержки гипопластического варианта СЗВУР и группы сравнения; p_{3-5} - достоверность различий между показателями I степени гипотрофического варианта СЗВУР и группы сравнения, p_{4-5} - достоверность различий между показателями II степени гипотрофического варианта СЗВУР и группы сравнения, p_{1-3} - достоверность различий между показателями гипопластического I степени и I степени гипотрофического вариантов СЗВУР; p_{1-4} - достоверность различий между показателями гипопластического I степени и гипотрофического вариантов II степени СЗВУР; p_{2-3} - достоверность различий между показателями гипопластического II степени и гипотрофического вариантов СЗВУР I степени; p_{2-4} - достоверность различий между показателями гипопластического II степени и гипотрофического вариантов СЗВУР II степени. В каждой паре сравнений критический уровень значимости устанавливался равным $0,05/3 = 0,017$ (согласно поправке Бонферрони).

Из таблицы следует, что независимо от клинического варианта СЗВУР в возрасте 12 месяцев жизни наиболее высокие цифры артериального давления отмечались у детей с II степенью тяжести СЗВУР при рождении ($p_{2-5} = 0,004$, $p_{4-5} = 0,006$).

Установлена прямая корреляционная связь между степенью тяжести СЗВУР II ст. при рождении и уровнем артериального давления в возрасте 12 месяцев жизни и (при гипопластическом варианте $r = 0,631$, ($p=0,04$), при гипотрофическом варианте $r = 0,706$, ($p=0,017$).

Треть детей, родившихся с СЗВУР в возрасте 12 месяцев жизни имели нормальные показатели артериального давления (34,4% - гипопластический вариант, 38,7% - гипотрофический вариант, 100% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,001$). Еще 24,1% и 29% детей имели «высокое нормальное давление», т.е. относились к группе риска по артериальной гипертензии ($p_{1-3} = 0,023$, $p_{2-3} = 0,008$). Остальные дети (41,3%, родившихся с гипопластическим и 32,2%, родившихся с гипотрофическими вариантами СЗВУР) в возрасте 12 месяцев жизни имели артериальную гипертензию ($p_{1-2-3} = 0,001$).

Установлена прямая корреляционная связь, у новорожденных с гипопластическим вариантом СЗВУР, между уровнем ренина в возрасте 7 суток жизни и уровнем артериального давления в возрасте 12 месяцев жизни ($r = 0,647$), ($p=0,047$).

Установлена прямая корреляционная связь, у новорожденных с гипотрофическим вариантом СЗВУР, между уровнем ренина в возрасте 7 суток жизни и уровнем артериального давления в возрасте 12 месяцев жизни ($r = 0,730$), ($p=0,019$).

В возрасте 6 месяцев жизни ни у одного ребенка, родившегося с СЗВУР, не было зарегистрированного нормальной ЭКГ. Более чем у половины из них были выявлены нарушения сердечного ритма в виде тахи- или брадикардии (55% - гипопластический вариант, 32,2% - гипотрофический вариант, $p_{1-3,2-3} = 0,001$), миграции водителя ритма (17,2% - гипопластический вариант, 6,4% - гипотрофический вариант, $p_{1-3} = 0,05$), у половины сохранялись нарушения процессов реполяризации в миокарде (72,4% - гипопластический вариант, 54,8% - гипотрофический вариант, $p_{1-3,2-3} = 0,001$), выявленные

в периоде новорожденности. У всех детей группы сравнения ЭКГ была нормальной ($p_{1-2-3}=0,001$). В возрасте 12 месяцев жизни у детей, родившихся с СЗВУР, наблюдалась положительная динамика. У 25% детей регистрировалась нормальная ЭКГ ($p_{1-3, 2-3}=0,001$). Наблюдалась тенденция к уменьшению количества детей с выявленными нарушениями ритма и процессов реполяризации в миокарде ($p_{1-3}=0,002$, $p_{2-3}=0,023$).

Результаты ЭхоКГ показывают, что на протяжении первого года жизни у детей, родившихся с СЗВУР, наблюдается тенденция к снижению сократительной функции левого желудочка (ФИ $68,8\pm 0,19\%$ – гипопластический вариант, $68,7\pm 0,34\%$ – гипотрофический вариант, $76,5\pm 1,5\%$ – группа сравнения, $p_{1-3}=0,008$, $p_{2-3}=0,015$). Достоверное увеличение индекса сферичности левых камер сердца (гипопластический вариант – 2,24, гипотрофический вариант – 2,23, 1,7 – группа сравнения, $p_{1-2-3}=0,008$), свидетельствует о сохраняющихся изменениях структурно-геометрических характеристик сердца.

Результаты определения содержания метаболитов оксида азота, эндотелина – 1, ренина и VEGF у детей, родившихся с СЗВУР в возрасте 12 месяцев представлены в таблице (табл. 9).

Таблица 9. Результаты определения содержания оксида азота, эндотелина – 1, ренина и VEGF у детей, родившихся с СЗВУР в возрасте 12 месяцев Ме (LQ - UQ)

Основные показатели	Гипопластический вариант (n=29)	Гипотрофический вариант (n=31)	Группа сравнения (n=20)	P
	1	2	3	
Ренин (нг/мл)	430,3 (177,8-565)	496,5 (334,9 – 582)	219 (158 – 279,3)	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,004$
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	1,44 (1,23 – 1,87)	1,8 (1,59 – 2,05)	0,58 (0,36 – 0,89)	$p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,063$
Оксид азота (мкмоль/л)	38,9 (34,2 – 41,2)	49,4 (43,8 – 57,9)	32,06 (29,8 – 35,7)	$p_{1-3}=0,014$ $p_{2-3}=0,015$ $p_{1-2}=0,004$
VEGF (нг/мл)	417,3 (388,7 – 458,7)	518,7 (499,6 – 536,7)	355 (328 – 377,6)	$p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,001$

Примечание: p_{1-3} - достоверность различий между показателями гипопластического варианта СЗВУР и группы сравнения; p_{2-3} - достоверность различий между показателями гипотрофического варианта СЗВУР и группы сравнения, p_{1-2} - достоверность различий между показателями гипопластического и гипотрофического вариантов СЗВУР. В каждой паре сравнений критический уровень значимости устанавливался равным $0,05/3 = 0,017$ (согласно поправке Бонферрони).

Таблица 10. Динамика содержания ренина, маркеров эндотелиальной дисфункции и сосудистого эндотелиального фактора роста на протяжении первого года жизни, у детей родившихся с СЗВУР Ме (LQ - UQ)

Основные показатели	7 сутки			12 месяцев			P
	Гипопластический вариант (n = 29)	Гипотрофический вариант (n = 31)	Группа сравнения (n = 20)	Гипопластический вариант (n = 29)	Гипотрофический вариант (n = 31)	Группа сравнения (n = 31)	
	1	2	3	4	5	6	
Ренин	204,12	211	168,6	430,3	496,5	219	$p_{1-4}=0,02$

	(138,17-383,36)	(148,2-256,8)	(147,25-184)	(177,8-565)	(334,9 – 582)	(158 – 279,3)	p ₂₋₅ = 0,01 p ₃₋₆ = 0,04
Эндо-телин – 1	0,39 (0,31 – 0,44)	0,35 (0,13-1,20)	1,57 (0,94-2,23)	1,44 (1,23 – 1,87)	1,8 (1,59 – 2,05)	0,58 (0,36 – 0,89)	p ₁₋₄ = 0,0002 p ₂₋₅ = 0,002 p ₃₋₆ = 0,002
Оксид азота	30,89 (26,39-37,29)	32,23 (29,48-34,92)	50,3 (41,92-89,64)	38,9 (34,2 – 41,2)	49,4 (43,8 – 57,9)	32,06 (29,8 – 35,7)	p ₁₋₄ = 0,36 p ₂₋₅ = 0,04 p ₃₋₆ = 0,01
VEGF	701 (459,5-836,35)	704 (401,6-868,4)	560,3 (361,8-962,85)	417,3 (388,7 – 458,7)	518,7 (499,6 – 536,7)	355 (328 – 377,6)	p ₁₋₄ = 0,04 p ₂₋₅ = 0,01 p ₃₋₆ = 0,04

Примечание: p₁₋₄ - достоверность различий между показателями гипопластического варианта СЗВУР на 7 сутки жизни и в возрасте 12 месяцев жизни; p₂₋₅- достоверность различий между показателями гипотрофического варианта СЗВУР на 7 сутки жизни и в возрасте 12 месяцев жизни, p₃₋₆- достоверность различий между показателями группы сращения на 7 сутки жизни и в возрасте 12 месяцев жизни. В каждой паре сравнений критический уровень значимости устанавливался равным $0,05\sqrt{3} = 0,017$ (согласно поправке Бонферрони).

Приведенные данные показывают, что у детей, родившихся с СЗВУР, на протяжении первого года жизни сохраняется повышение содержания ренина в крови (430,3 нг/мл – гипопластический вариант, 496,5 – гипотрофический вариант, 219 нг/мл - группа сравнения), (p₁₋₄ = 0,02, p₂₋₅ = 0,01), что клинически выражается тенденцией к артериальной гипертензии. Сохраняется эндотелиальная дисфункция, о чем свидетельствует повышение содержания в крови эндотелина-1 (p₁₋₄ = 0,0002, p₂₋₅ = 0,002), оксида азота у детей, родившихся с гипотрофическим вариантом СЗВУР (p₂₋₅ = 0,04) и снижение уровня VEGF (p₁₋₄ = 0,04, p₂₋₅ = 0,01).

Уровень ренина в возрасте 12 месяцев жизни различался у детей не только при различных вариантах СЗВУР при рождении, но и при его различной степени тяжести. Наиболее высокие значения уровня ренина в возрасте 12 месяцев жизни выявлены у детей, родившихся с II ст. СЗВУР, особенно при гипотрофическом варианте СЗВУР при рождении (495,2 нг/мл, p₁₋₂₋₃₋₄₋₅ = 0,001).

Установлена прямая корреляционная связь между уровнем артериального давления и уровнем ренина в возрасте 12 месяцев жизни ($r = 0,593$), ($p = 0,044$), а также между уровнем артериального давления и уровнем эндотелина-1 в возрасте 12 месяцев жизни ($r = 0,705$), ($p = 0,011$). Установлена прямая корреляционная связь между II степенью СЗВУР при рождении и уровнем ренина в возрасте 12 месяцев жизни и ($r = 0,69$), ($p = 0,0007$).

Таким образом, на протяжении первого года жизни у детей, родившихся с различными вариантами СЗВУР сохраняется отставание в массово-ростовых показателях, выявлялись резидуальные явления ППЦНС в виде резидуальной церебро-органической недостаточности и синдрома гиперактивности и дефицита внимания, а также с наибольшей частотой выявлялись функциональное нарушение кишечника, рецидивирующие ОРВИ, нарушения сердечного ритма и анемия.

Приведенные данные также показывают, что на протяжении первого года жизни у детей, родившихся с различными вариантами СЗВУР, сохранялись признаки эндотелиальной дисфункции в виде нарушения соотношения вазодилататоров и вазоконстрикторов с преобладанием содержания последних. По нашему мнению, это возможно обусловлено наличием резидуальных явлений перенесенного перинатального поражения центральной нервной системы сопровождающихся вегето-сосудистыми нарушениями и расстройствами регуляции тонуса сосудов. Возможно это приводит к нарушению кровоснабжения и газообмена в органах и системах, обеспечивающих рост и развитие детей.

На основании математической обработки результатов исследования методом дискриминантного анализа были выделены показатели и разработан способ позволяющий прогнозировать формирование артериальной гипертензии к 12 месяцам жизни. Наиболее информативными оказались десять показателей: окружность головы при рождении (см), показатель фракции изгнания в 7 суток жизни (%), показатель поперечника ЛЖ в 7 суток жизни, показатель ударного объема в 7 суток жизни, содержание VEGF в возрасте 7 суток жизни (нг/мл), оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни, наличие церебральной ишемии 1 степени, быстрые роды, содержание VEGF в пуповинной крови (нг/мл), показатель фракции изгнания в 1 сутки жизни (%).

Основу способа прогноза составляет разработанное уравнение с последующим вычислением дискриминантной функции по формуле:

$$F = 1,766x_1 - 0,219x_2 - 8,932x_3 + 2,202x_4 + 0,006x_5 - 1,210x_6 - 1,527x_7 - 5,453x_8 - 0,004x_9 + 0,361x_{10} - 56,746$$

X_1 - окружность головы при рождении, см

X_2 - показатель фракции изгнания в 7 суток жизни, %

X_3 - показатель поперечного размера средней трети левого желудочка в 7 суток жизни

X_4 - показатель ударного объема в 7 суток жизни, мл

X_5 - содержание VEGF в возрасте 7 суток жизни, нг/мл

X_6 - оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни

X_7 - наличие церебральной ишемии 1 степени

X_8 - быстрые роды

X_9 - содержание VEGF в пуповинной крови, нг/мл

X_{10} - показатель фракции изгнания в 1 сутки жизни, %

56,746 - constant.

При $F < 0$ низкий риск развитие артериальной гипертензии у детей родившихся с СЗВУР в возрасте 12 месяцев жизни.

При $F > 0$ высокий риск развитие артериальной гипертензии у детей родившихся с СЗВУР в возрасте 12 месяцев жизни. При проведении ROC-анализа установлено, что чувствительность метода составила 81,8%, а специфичность метода составила 84,5%.

Алгоритм наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР





Выводы

1. Состояние здоровья матерей, родивших детей с СЗВУР, характеризуется высокой частотой экстрагенитальной патологии: болезнями системы кровообращения (28,3%), органов пищеварения (41,6%), урогенитальными инфекциями (45%). Течение гестационного периода, как правило, осложнено хронической фетопатической недостаточностью различной степени компенсации (63,3%), угрозой невынашивания (80%), ОРЗ (58,3%), преэклампсией разной степени тяжести (56,6%), что способствует рождению детей с признаками СЗВУР и развитию синдрома дизадаптации сердечно-сосудистых заболеваний.

2. У всех детей, родившихся с СЗВУР, наблюдаются клинические проявления нарушения функционального состояния и дизадаптации сердечно-сосудистой системы в виде: вегето-сосудистых дисфункций (86,6%), нарушения ритма и проводимости (43,3%), изменения характеристики сердечных тонов (100%). Выявленный в первые сутки более низкий уровень артериального давления, к седьмым суткам жизни сменяется на более высокие цифры артериального давления у детей, родившихся в СЗРУВ.

3. Выявленная в периоде новорожденности высокая частота «малых» аномалий сердца (58,3%), длительное персистирование фетальных коммуникаций (56,6%), изменение структурно-геометрических характеристик сердца в виде сферизации камер, сопровождающихся снижением сократительной функции левого желудочка, сохраняются на протяжении первого года жизни.

4. Признаки эндотелиальной дисфункции (изменение продукции эндотелина-1, VEGF, NO) выявленные у детей, родившихся с СЗВУР на протяжении раннего неонатального периода и в возрасте 12 месяцев жизни, сопровождаются повышением концентрации ренина в сыворотке крови. Установлены прямые корреляционные связи между уровнем ренина в возрасте 7 суток жизни и тяжестью ХФПН у матери ($r = 0,64$, $p=0,003$) и тяжестью СЗВУР (при гипотрофическом варианте II ст. $r = 0,39$, $p=0,008$), при гипопластическом варианте II ст. $r = 0,65$, $p=0,002$), а также показателями артериального давления у ребенка на 7 сутки жизни ($r = 0,64$, $p=0,003064$). Определены корреляционные связи между уровнем ренина и уровнем артериального давления ($r = 0,593$, $p=0,044$), а также уровнем эндотелина-1 ($r = 0,705$, $p=0,011$) в возрасте 12 месяцев жизни.

5. На протяжении первого года жизни, у детей, родившихся с СЗВУР, регистрируются повышенные средние показатели артериального давления. В возрасте 1 года жизни 41,3% детей с гипопластическим вариантом СЗВУР при рождении и 32,2% с гипотрофическим вариантом формируют артериальную гипертензию. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем артериального давления в 12 месяцев жизни и тяжестью СЗВУР при рождении (при II ст. гипопластического варианта $r = 0,631$, ($p=0,04$) при II ст. гипотрофического варианта $r = 0,706$), ($p=0,017$).

6. На основании выявленных информативных признаков возможно прогнозирование риска развития артериальной гипертензии на доклиническом этапе у детей, родившихся с СЗВУР, в возрасте 12 месяцев жизни. Чувствительность метода 81,8%, а специфичность метода 84,5%, эффективность прогноза 95%.

Практические рекомендации

1. Детям, родившимся с СЗВУР, рекомендуется проводить измерение артериального давления, ЭКГ, УЗИ сердца и определять уровень ренина и VEGF в возрасте семи суток жизни.

2. При наблюдении на амбулаторно-поликлиническом этапе, детям родившимся с СЗВУР, необходимо проводить ежемесячный контроль антропометрических показателей и расчет питания по фактическому потреблению нутриентов. Наибольшее внимания заслуживают дети, родившиеся со II ст. тяжести СЗВУР.

3. В возрасте 12 месяцев жизни детям, родившимся с СЗВУР, необходимо проводить измерение артериального давления и оценить его в соответствии с центильными таблицами, а также определить уровень ренина, эндотелина-1 и VEGF.

4. Используя предложенные диагностические критерии и решающее правило прогноза в амбулаторно-поликлинических условиях целесообразно проводить расчет риска развития артериальной гипертензии на доклиническом этапе. При выявлении последней целесообразно направить детей к детскому кардиологу.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Борисова Л.Г. Синдром задержки внутриутробного роста плода как фактор риска формирования кардиальной патологии у детей (обзор литературы) / С.Ю. Захарова, Л.Г. Борисова // Уральский медицинский журнал. - 2012. - № 11 (103). – С. 21.

2. Борисова Л.Г. Особенности функциональных показателей сердца у новорожденных с синдромом задержки роста плода в раннем неонатальном периоде / Л.Г. Борисова С.Ю. Захарова, О.А. Краева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. - Т. 59. № 2. – С. 56-60.

3. Левина Л.Г. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у новорождённых и детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития / С.Ю. Захарова, Л.Г. Левина //Журнал «Лечение и профилактика». – 2019. - № Том 9, № 1. – С. 17-24.

4. Левина Л.Г. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия у детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития / Л.Г. Левина С.Ю. Захарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. - Т. 64, № 6. – С. 57-61.

5. Левина Л.Г. Клиническая характеристика и динамика давления на первом году жизни у доношенных новорожденных с синдромом задержки внутриутробного развития / О.А. Краева, С.Ю. Захарова, Л.Г. Левина //Журнал «Лечение и профилактика». – 2022. № 2, № Том 12, С. 19-27.

6. Борисова Л.Г. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде у новорожденных с синдромом задержки роста плода / С.Ю. Захарова, Л.Г. Борисова // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя» Москва. – 2011. – С 474.

7. Борисова Л.Г. Состояние эндотелия в раннем неонатальном периоде у

новорожденных с синдромом задержки роста плода / С.Ю. Захарова, Л.Г. Борисова // Материалы VI Регионального научного форума «Мать и дитя» Москва. - 2012. – С. 267-268.

8. Борисова Л.Г. Характеристика факторов риска, приводящих к рождению детей с задержкой внутриутробного развития / С.Ю. Захарова, Л.Г. Борисова // Репродуктивное здоровье в центре внимания медицинского сообщества: материалы III Конгресса акушеров-гинекологов Уральского федерального округа и V Российского-Германского конгресса акушеров-гинекологов (14-16 октября 2013 года, г. Екатеринбург). – С. 11-12.

9. Борисова Л.Г. Адаптация центральной гемодинамики у новорожденных с синдромом задержки роста плода в раннем неонатальном периоде/Л.Г. Борисова// *Buletin de perinatologie*. 2013, nr. 2-3(58-59). - С. 321-322.

10. Левина Л.Г. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития / Л.Г. Левина, С.Ю. Захарова, О.А. Краева // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Современные тренды развития репродуктивной и перинатальной медицины 12-13 октября Екатеринбург. – 2018. – С 62-65.

11. Левина Л.Г. Состояние здоровья и мониторинг артериального давления у детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития / Л.Г. Левина, С.Ю. Захарова // Материалы VI Конгресса акушеров-гинекологов УФО с международным участием «Инновации в перинатальной и репродуктивной медицине» 11-12 октября 2019 года, г. Екатеринбург. – С. 45-48.

Список сокращений

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

СЗВУР – синдром задержки внутриутробного развития

ССС – сердечно-сосудистая система

ФИ - фракция изгнания

ФУ - фракция укорочения

VEGF - васкулоэндотелиальный фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor)

Левина Лилия Геннадьевна

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОДИВШИХСЯ С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.02
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 06.10.2022 г.

Подписано в печать 07.10.2022.
Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 60 экз.
Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.