

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

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

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
проф. Захарова Светлана Юрьевна

Екатеринбург 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Список условных сокращений	4
Введение	6
Глава 1. Современные представления о синдроме задержки внутриутробного развития и его роли в нарушении состояния здоровья детей (обзор литературы).	13
1.1 Синдром задержки внутриутробного роста плода: определение, причины формирования, клинические проявления	13
1.2 Эндотелиальная дисфункция, определение и механизмы развития	25
1.3 Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных в норме и при СЗВУР	30
1.4 Особенности сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР.	37
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	42
Глава 3. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития в периоде новорожденности.	53
3.1 Клинико-anamnestическая характеристика наблюдаемых новорожденных.	53
3.2 Клинические особенности и состояние сердечно-сосудистой системы у детей, родившихся с СЗВУР.....	60
3.3 Результаты лабораторно-инструментального исследования состояния сердечно-сосудистой системы у наблюдаемых детей	67
Глава 4. Результаты динамического наблюдения за состоянием сердечно - сосудистой системы на первом году жизни у детей, родившихся с СЗВУР. .	84
4.1 Клинические особенности состояния здоровья детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР.	84
4.2 Клинические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР.	90
4.3. Результаты лабораторно-инструментального исследования состояния сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР	93

4.4 Прогнозирование развитие артериальной гипертензии к возрасту 12 месяцев жизни у детей, родившихся с СЗВУР.	105
Заключение	110
Выводы	129
Практические рекомендации	131
Список литературы	132

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	Артериальное давление
АГ	Артериальная гипертензия
ВЖК	Внутрижелудочковое кровоизлияние
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	Вирус простого герпеса
ВПС	Врождённый порок сердца
ГВ	Гестационный возраст
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
КДР	Конечно-диастолический размер
КСР	Конечно-систолический размер
КСО	Конечно-систолический объем
ЛЖ	Левый желудочек
МОК	Минутный объем крови
НСГ	Нейросонография
ОАП	Открытый артериальный проток
ПКВ	Постконцептуальный возраст
ПН	Плацентарная недостаточность
ППЦНС	Перинатальное поражение центральной нервной системы
РВК	Росто-весовой коэффициент
СЗВУР	Синдром задержки внутриутробного развития
ССС	Сердечно-сосудистая система
ЦИ	Церебральная ишемия
ЦНС	Центральная нервная система
ЦМВ	Цитомегаловирусная инфекция
УЗИ	Ультразвуковое исследование
УО	Ударный объем
ФИ	Фракция изгнания

ФУ	Фракция укорочения
ХФПН	Хроническая фетоплацентарная недостаточность
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭКГ	Электрокардиологическое исследование
ЭД	Эндотелиальная дисфункция
ЭхоКГ	Электрокардиографическое исследование
NO	Оксид азота
VEGF	Васкулоэндотелиальный фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor)

ВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Возрастание частоты рождения детей с синдромом задержки внутриутробного развития (СЗВУР), является одной из актуальных тем современной медицины.

Процент рождения детей с СЗВУР зависит от критериев, которые были вложены в понятие данного состояния, от генетических особенностей, социальных, экономических и географических данных проживания родителей [14].

По информации ВОЗ, процент рождения детей с СЗВУР составляет 3 - 31% случаев, в Западной Европе – 6,5%, в США – 10 -15%, в России – 2,4 – 17% [14,91]. Смертность у доношенных новорожденных с СЗВУР, во много выше, чем у детей с нормальными показателями физического развития, и занимает второе место в структуре перинатальной смертности после недоношенности. У детей с СЗВУР перинатальная заболеваемость составляет около 47-50% [91]. Одной из важнейших причин формирования СЗВУР является хроническая плацентарная недостаточность, которая возникает в результате реакции плода и плаценты на патологические состояния, происходящие в материнском организме. При плацентарной недостаточности происходит изменение трофической, транспортной, метаболической и эндокринной функции плаценты, что приводит к развитию патологии плода и новорожденного. В результате всех выше перечисленных нарушений возникает гипоксия плода и формируется СЗВУР [74]. Научные исследования последних лет доказали, что у детей, родившихся с СЗВУР, намного чаще возникают многочисленные хронические заболевания в старшем возрасте [58].

Большая роль придается изучению сердечно-сосудистой системы у детей, родивших с СЗВУР. По данным работы Плюсониной Н.Н. (2012) признаки изменения адаптации сердечно-сосудистой системы встречаются у всех детей с СЗВУР, однако подробно они изучены не в полной мере. [69].

Вопросы динамического контроля состояния сердечно-сосудистой системы, прогнозирование функциональных изменений в раннем детском возрасте на доклиническом этапе дифференцированной тактики наблюдения за детьми с СЗВУР в амбулаторно-поликлинических условиях изучены недостаточно, между тем являются одним из первостепенных пунктов приоритетного национального проекта в области здравоохранения, что и определяет актуальность данного исследования.

Цель

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

Задачи

1. Провести анализ особенностей состояния здоровья и течения беременности у женщин, 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. Провести оценку состояния сердечно-сосудистой системы на основании данных клинического, лабораторного и инструментального исследования детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР.
5. Определить наиболее значимые признаки, позволяющие на доклиническом этапе, прогнозировать формирование артериальной гипертензии у детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР.

Положения, выносимые на защиту

1. Отличительной особенностью состояния здоровья женщин, родивших детей с СЗВУР, является высокая частота 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 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 неонатальном периоде изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы, сопровождаются дисфункцией эндотелия и склонностью к артериальной гипертензии в течении первого года жизни, детей, родившихся с СЗВУР.

4. Наиболее значимыми признаками, позволяющими прогнозировать развитие артериальной гипертензии у детей к возрасту 12 месяцев жизни, родившихся 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.

Научная новизна

Проведенные исследования показали, что у детей, родившихся с СЗВУР, изменение функционального состояния сердечно-сосудистой системы наблюдается на протяжении всего раннего неонатального периода. У новорожденных с СЗВУР отмечается 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, на протяжении первого года жизни. Показано, что в течение 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 $r = 0,39$, ($p=0,008$).

Установлено что, в течение первого года жизни средние цифры артериального давления у детей с СЗВУР были достоверно выше аналогичных показателей 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 в течение первого года жизни у детей, родившихся с СЗВУР, сохраняются признаки эндотелиальной дисфункции в виде повышения содержания уровня оксида азота, эндотелина-1 и васулоэндотелиального 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 в течение 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.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен сбор анамнеза, разработка статистических карт. Лично проведен осмотр новорожденных пациентов в условиях родового блока и палаты интенсивного наблюдения, а затем в возрасте 3, 6, 9, 12 месяцев жизни. Автором организованы сбор и обработка медицинской информации, самостоятельно выполнена статистическая обработка материалов, разработано решающее правило прогноза развития артериальной гипертензии.

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 и в 4 журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенных исследований внедрены в работу отделения патологии новорожденных и недоношенных детей 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.

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 189 источников, в том числе 101 отечественных и 88 иностранных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ И ЕГО РОЛИ В НАРУШЕНИИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1 Синдром задержки внутриутробного роста плода: определение, причины формирования, клинические проявления.

Синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗВУР) остается одним из важнейших вопросов в современной педиатрии. Данная патология имеет большую значимость в структуре перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости, а также характеризуется неблагоприятным медико-биологическим и социальным прогнозом в будущем. Наиболее значимое место среди причин перинатальной и младенческой смертности занимает фетоплацентарная недостаточность (60%). Плацентарная недостаточность (ПН) – это наиболее часто встречающееся осложнение беременности (от 4 до 22 %), которое приводит к развитию гипоксии плода, задержке развития и антенатальной гибели плода [1, 2, 17, 133, 137, 174]. По срокам возникновения плацентарная недостаточность может быть первичная, она возникает в период имплантации, на ранних стадиях развития плаценты и эмбриогенеза (до 16 недель гестации), ее причины: генетические факторы, бактериальные и вирусные инфекции, эндокринные факторы, ферментативная недостаточность децидуальной ткани. И вторичная, которая возникает при сформировавшейся плаценте и является следствием нарушения маточного кровотока из-за соматических заболеваний матери, воспалительных изменений в самой плаценте, а также развитие в плаценте инволютивно-дистрофических изменений [1, 2, 43, 74,75, 94]. СЗВУР является отражением внутриутробного неблагополучия, всегда сопровождается изменениями в плаценте и является показателем наличия плацентарной недостаточности. По данным исследователей влияние антропометрических показателей беременной женщины на развитие ПН не однозначно. При наличии низкого массо - ростового индекса у беременной

ПН не фиксировалась (Г. И. Герасимович, 1993). СЗВУР встречается намного чаще при росте беременной до 150 см, и в три раза чаще при массе тела беременной до 60 кг [74]. Большой роли в развитии внутриутробной задержки плода конституциональные особенности не играют, если не выявляются те или иные осложнения беременности и экстрагенитальные заболевания [74, 106, 169].

По данным «Национального руководства по неонатологии» под редакцией Н.Н.Володина, задержка внутриутробного роста или развития (ЗВУР, СЗРП) - синдром, который появляется во внутриутробном периоде и характеризуется замедлением, остановкой или отрицательной динамикой размеров плода и проявляется у новорождённого снижением массы тела (как интегрального показателя размеров плода) на два и более стандартных отклонения (или ниже 10-го перцентиля) по сравнению с долженствующей для данного срока гестации (т.е. срока беременности, при котором ребёнок родился). СЗВУР - это вторая причина рождения детей с низкой массой тела (первая - недоношенность). В 80% снижение массы тела у детей с СЗВУР сопровождается снижением длины тела (роста) и окружности груди, у 64% детей — окружности головы [14]. Среди новорожденных с СЗВУР перинатальные потери составляют 15‰ доношенные и 104,4‰ недоношенные новорожденные [73, 74]. В доношенном сроке беременности СЗВУР встречается в 9,3% всех родов, причем 7,6% из них приходится на врожденную гипотрофию (недостаточность питания плода по МКБ-10), 1,7 % — на маловесность к сроку гестации [44]. Чаще всего роды у женщин с внутриутробной задержкой плода сопровождаются возникновением таких осложнений как: нарушение мозгового кровообращения, гнойно-септические осложнения, мекониальная аспирация, а при недоношенной беременности — синдром дыхательных расстройств, бронхо-легочная дисплазия и сепсис [7, 150, 153, 172]. Тяжесть нарушения функций ЦНС и перинатальные исходы являются отражением гипоксии плода, степени тяжести СЗВУР и метода родоразрешения. Такие дети даже при нормальном течение периода

адаптации могут иметь в будущем отклонения физического, психического и полового развития [1, 3, 6, 43, 59, 83, 136, 135, 148, 152, 157, 165]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, с 1961 года новорожденные с весом менее 2500 граммов обозначаются как «малый вес при рождении». Только один вес, не может быть основным критерием, необходимо сопоставить массу тела новорожденного с гестационным возрастом. Дети с СЗВУР могут быть недоношенными, рожденными в срок и переношенными [15, 44, 81, 82, 89]. По данным Г. М. Дементьевой (1984), синдром задержки внутриутробного развития встречается в три раза чаще у недоношенных, чем у доношенных новорожденных.

Все методы, диагностики СЗВУР в акушерской практике, можно условно разделить на две группы: прямые, позволяющие судить о степени и характере изменений в самой плаценте; и косвенные, представляющие способы диагностики внутриутробного страдания плода [42, 73, 77, 110, 115, 117]. В литературе встречаются следующие термины обозначающие состояния плода, связанное с изменением массо-ростовых показателей по сравнению с нормальными: «задержка внутриутробного роста плода (ЗВУР)», «синдром задержки развития плода (СЗРП)», «внутриутробная гипотрофия», «плод с низкой массой тела», «ретардация», «гипотрофия плода». В англоязычной литературе СЗВУР обозначается как «intrauterine growth retardation» [106, 111, 124, 141, 157, 160, 161, 164, 168, 177], «small for gestational age» [108, 109, 121, 126, 156, 165, 166].

Акушеры-гинекологи используют термин «синдром задержки развития плода» для обозначения недостаточного нарастания размеров плода во время беременности. Диагноз выставляется, если имеется отставание высоты стояния дна матки более чем на 3–4 см или показателей фетометрии на 2 и более недель от положенного для данного гестационного срока [47]. Ультразвуковая фетометрия — основной метод диагностики СЗРП. По данным «Национального руководства по акушерству» (под редакцией Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, 2018 г.)

запаздывание показателей фетометрии на 2 недели классифицируется как СЗРП I степени, на 2–4 недели — II степени, более 4 недель — СЗРП III степени соответственно [22, 74].

Диагностика задержки развития новорожденного учитывает, прежде всего, оценку параметров физического развития ребенка (массы тела, роста, окружности головы и груди), пропорциональности телосложения, состояния питания (развития и распределения подкожного жирового слоя), мышечной массы, степень зрелости по клиническим и неврологическим признакам, а также оценку церебральных нарушений и выявление аномалий и стигм дизэмбриогенеза [10, 29, 96]. Также для постановки диагноза СЗВУР используют оценку физического развития по перцентильным таблицам [59]. Срок гестации можно определить по шкале Ballard. Она дает возможность с точностью до 2 недель оценить гестационный возраст ребенка с массой тела более 999 г и дает наиболее точные результаты при гестационном возрасте от 30 до 42 недели. Новорожденные с СЗВУР имеют более высокую оценку по шкале Ballard по сравнению с недоношенными детьми с той же массы тела при рождении [14]. Также появились работы, в которых приведены перцентильные кривые для определенной популяции новорожденных с учетом индивидуальных особенностей (пол плода, паритет родов и др.) [68].

Внешние особенности новорожденных с СЗВУР зависят от причин, продолжительности и тяжести патологического процесса. Развитие эмбриона, а затем и плода условно подразделяют на три фазы. Первые 16 недель беременности характеризуются процессами гиперплазии в клетках плода. В период от 16 до 32 недель беременности к гиперплазии присоединяется клеточная гипертрофия. Гипертрофические процессы преобладают над гиперпластическими в последние 8 недель беременности [48]. Если плацентарная недостаточность развивается на раннем сроке беременности, то происходит уменьшение количества клеток. Клинически это выражается симметричным типом отставанием роста плода. При позднем начале ПН развивается асимметричный тип, для него характерно уменьшение

размеров клеток. Результатом этого является изменение размеров внутренних органов, которые в основном растут в поздние сроки беременности [143, 155].

У женщин, имеющих хронические заболевания эндокринной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем и желудочно-кишечного тракта чаще других рождаются дети с СЗВУР, а также регистрируется высокая частота осложнений беременности [33,85,146], результатом чего является хроническая плацентарная недостаточность. Такие женщины чаще имеют несоответствие ангиогенных и антиангиогенных факторов роста, эндотелиальных, тромбоцитарных факторов, это связано с нарушением гемостаза, что способствует формированию эндотелиальной дисфункции, приводящей в свою очередь, к развитию плацентарной недостаточности [60].

Факторы, приводящие к развитию СЗВУР, можно разделить на 4 основные группы. К первой группе относятся материнские факторы — гипертония, возникшая при беременности [14, 78]; прибавка в весе менее 0,9 кг каждые 4 недели беременности (имеется четкая корреляционная связь между массой тела матери, прибавками массы во время беременности и массой тела плода) [52]; отставание в увеличении высоты стояния дна матки (менее 4 см для данного гестационного возраста); врожденные и приобретенные пороки сердца (у женщин с ревматическими пороками сердца СЗВУР плода наблюдается в 2,8 раза чаще, чем у здоровых матерей) [61]; ограничение питания во время беременности (резкий дефицит белков, жиров, углеводов, витаминов, цинка, селена и других микроэлементов); вредные привычки у матери — курение (беременные, выкуривающие более 20 сигарет в день, имеют прирост массы плода в среднем на 533 г меньше по сравнению с некурящими женщинами), алкоголизм (ежедневное употребление в среднем 28,5 мл алкоголя до беременности и в ее ранние сроки уменьшает массу плода при рождении на 91 г, а употребление того же количества алкоголя в более поздние сроки беременности приводит к снижению массы плода на 160 г), наркомания; небольшой промежуток между беременностями (менее 2 лет)

[20, 138]; многоплодная беременность (беременность двумя и более плодами может сопровождаться СЗВУР плода в 15–50 % случаев); молодой возраст матери; заболевания сердечно-сосудистой системы, почек и легких у матери; гемоглобинопатии; сахарный диабет I типа с сосудистыми осложнениями; ожирение; болезни соединительной ткани; длительный бесплодный период; выкидыши и прерывания беременности в анамнезе; рождение детей с СЗВУР при предыдущих беременностях; преэклампсия; прием некоторых лекарственных препаратов (антиметаболитов фолиевой кислоты, бета-блокаторов, противосудорожных препаратов, антикоагулянтов непрямого действия, тетрациклинов и др.) [14, 74, 128, 159]. Обнаружено отрицательное воздействие на рост и развитие плода вибрационных, ультразвуковых и производственных факторов, перегревания, охлаждения, психических стрессов. У небольшого числа женщин причинами формирования СЗВУР могут быть изменения конституции, половой и общий инфантилизм в результате недостаточности адаптационных механизмов материнского организма в ответ на возникшую беременность [161, 173].

Инфекционный фактор также может, приводит к формированию СЗВУР и составляет около 10 % среди причин данной патологии. Перенесенная краснуха во время беременности приводит к формированию СЗВУР плода в 60% случаев. Связано это с уменьшением количества клеток и их митотической активности в различных органах плода. Вирус краснухи повреждает эндотелий мелких сосудов, что приводит к возникновению некротических изменений эндотелия капилляров ворсинок хориона. Если женщина во время беременности перенесла цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ), это примерно в 90% приводит к рождению детей с клиническими проявлениями болезни. Цитомегаловирус поражает ткани в результате лизиса клеток и формирования локальных некрозов. Заболевание сифилисом во время беременности приводит к спирохетемии с последующим развитием сифилитического плацентита и поражением плода. Возрастание массы плаценты с васкулярными и периваскулярными специфическими

воспалительными нарушениями и значительным отеком плаценты вызывает возникновение плацентарной недостаточности и приводит к формированию СЗВУР плода [48]. Ряд современных исследователей считают, что к группе материнских факторов относится антифосфолипидный синдром. Антифосфолипидный синдром приводит к СЗВУР плода вследствие возникновения плацентарных тромбозов и агрегации тромбоцитов, что особенно чаще встречается при гипертензивных расстройствах у женщины [129].

Вторая группа это плацентарные факторы, т.е. причины, препятствующие доставке плоду адекватного количества питательных веществ и кислорода [2]. В основном, это ограниченная масса и поверхность плаценты, ее структурные изменения (инфаркты, плацентит, кальциноз, фиброз, гемангиома, тромбозы сосудов и др.), отслойка плаценты, пороки развития плаценты (как первичные, так и вторичные по отношению к материнской патологии) [75]. Выявляется связь между ростом плода и задержкой роста беременной матки. Некоторые авторы высказывают мнение о том, что СЗВУР плода во время беременности может зависеть от места локализации плаценты. Если имеется низкое и среднее предлежание плаценты, то возрастает частота преждевременных родов, а дети, которые родились при этой патологии, как правило, имеют небольшую массу тела [48].

Третья группа включает в себя социально-биологические факторы — невысокий социально-экономический и образовательный уровень матери; подростковый возраст (первородящие в возрасте от 14 до 17 лет входят в группу высокого риска по формированию СЗВУР); проживание в высокогорной местности; в несколько раз чаще СЗВУР плода наблюдается у беременных, не состоящих в законном браке [14,74,75].

Четвертая группа - это наследственные факторы. СЗВУР плода выявляют при трисомий по 13, 18, 21-й и другим парам хромосом. Вместе с тем, при СЗВУР ряд авторов отмечают трисомию по 22-й паре хромосоме,

синдром Шерешевского — Тернера (45, XO), триплоидию, добавочные X- или Y-хромосомы [14, 74, 83, 93, 112, 113].

Учитывая данные «Национального руководства по неонатологии» под редакцией Н.Н.Володина с учетом клинической характеристики выделяют имеет три варианта СЗВУР [14]:

1. Гипотрофический вариант. Характеризуется отставанием массы тела при нормальной длине и окружности головы. По данным Г. М. Дементьевой (1984), выявляется у двух детей из трех рожденных с СЗВУР. Выявляется во 2 половине беременности, чаще всего в III триместре. По степени дефицита массы тела по отношению к длине выделяют легкую — дефицит 1–1,5 σ , среднюю — 2–3 σ и тяжелую — более 3 σ .

2. Гипопластический вариант. Характеризуется равномерным отставанием массы, роста, размеров головы, груди и живота. Выявляется при патологическом воздействии на плод уже в I–II триместре беременности. Степень тяжести этого варианта проявляется дефицитом длины тела и окружности головы к сроку гестации: легкая — 1,5–2 σ , средняя — 2–3 σ , тяжелая — более 3 σ .

3. Диспластический вариант. В отдельную форму его выделяют не все авторы, однако существование этой формы оправдано, так как у 10 % детей с СЗВУР выявляются врожденные пороки развития различных органов и систем. Степень тяжести диспластического варианта характеризуется наличием и характером пороков развития, количеством и тяжестью стигм дизэмбриогенеза.

В зависимости от росто-весового коэффициента (РВК) выделяют следующие степени гипотрофии: РВК > 55 — I степень, РВК = 50–54 — II степень, РВК < 49 — III степень гипотрофии [96].

Ряд авторов выделяют два типа СЗВУР, в основе которых лежат разные патогенетические механизмы [21, 23, 56, 70, 106, 154]:

- Симметричный тип характеризуется равномерным уменьшением размеров плода, встречается в 10–30 % случаев. Этот тип СЗВУР развивается

в ранние сроки беременности (II триместр), в результате нарушения маточно-плацентарной перфузии, что в свою очередь приводит к нарушению кровотока. Он может быть связан с наследственными заболеваниями и хромосомными aberrациями (трисомия по 18-й паре хромосом, синдромы Дауна и Тернера), инфекционными заболеваниями матери (краснуха, токсоплазмоз, герпес, сифилис, ЦМВ), пороками развития плода (микроцефалия, единственная артерия пуповины, синдром Поттера, врожденные пороки сердца и т.д.), а также с курением, наркоманией, алкоголизмом и недостаточным питанием матери [114, 122]. Диагностика симметричного типа проводится только при знании точного срока беременности или при динамической эхографии.

- Асимметричный тип характеризуется отставание массы тела при нормальной длине. Встречается в 70 – 90% СЗВУР. Диагностируется асимметричный тип СЗВУР в поздние сроки беременности (III триместр) и связан с заболеваниями матери и осложнениями беременности. Этот тип СЗВУР связан с дефицитом снабжения плода кислородом и питательными веществами (как правило, аминокислотами). Все это приводит к централизации кровообращения, т.е. происходит перераспределение кровотока от скелетных мышц и внутренних органов (почки, печень, селезенка, кишечник) в пользу наиболее жизненно важных органов (мозг, сердце, надпочечники) [97]. Органы плода поражаются патологическим процессом в разной степени, отражением чего является формирование асимметрии тела: отставание размеров живота и груди при нормальных размерах головы плода, это связано с гемодинамическими адаптационными реакциями в организме плода, которые в первую очередь предупреждают замедление роста головного мозга. Уменьшение размеров живота непосредственно связано с уменьшением размеров печени, которые связаны с накоплениями гликогена.

Согласно номенклатуре Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) различают следующие расстройства, связанные с замедленным ростом и недостаточностью питания (P05-P08):

- P05.0 Маловесный для гестационного возраста плод.
- P05.1 Малый размер плода для гестационного возраста.
- P05.2 Недостаточность питания плода без упоминания о маловесности или малом размере для гестационного возраста [14, 140].

Основываясь на классификации, приведенной педиатрами В. В. Гаврюшковым и К. А. Сотниковой (1985), номенклатуры МКБ-10 новорожденные в зависимости от массы тела и гестационного срока классифицируются:

1. Новорожденные с крупной массой тела. Масса тела при рождении выше 90% центиля средней долженствующей к данному сроку гестации (больше P90).

2. Новорожденные с нормальным физическим развитием. Масса тела, окружности головы и груди при рождении — $M \pm 2\sigma$ или P25-P90.

3. Новорожденные с врожденной (внутриутробной) гипотрофией. Масса тела в пределах P25-P10.

4. Маловесные к гестационному возрасту новорожденные. Масса при рождении ниже необходимой к данному сроку гестации на 2σ и более и/или ниже 10-го перцентиля.

5. Конституционально маленькие новорожденные (малые размеры плода).

Сразу после рождения наблюдается процесс становления всех органов и систем ребенка. Даже процесс адаптация здоровых новорожденных происходит с усилением обменных, гемодинамических и гормональных процессов. Новорожденных с СЗВУР имеют не только снижение массы и других антропометрических показателей, но и несколько морфологических, физиологических, метаболических изменений, а также изменение неврологического и соматического статуса. Имея дефицит необходимых питательных веществ, тканевые структуры, которые характеризуются более

высокой степенью дифференцировки и зрелости, имеют преимущество в росте и могут пролонгировать свое интенсивное развитие за счет других тканей и органов. Данное условие и определяет, какие органы и ткани наиболее интенсивно вовлечены в патологический процесс, а, значит и указывает на наличие или отсутствие диспропорциональности в их размерах и функции [26]. В ряде исследований при сравнительном анализе результатов общего анализа крови в группе новорожденных с задержкой внутриутробного развития и в контрольной группе практически здоровых новорожденных выявлены статистически достоверное различие в уровнях общего гемоглобина, гематокрита, среднего содержания гемоглобина в эритроците, среднего объема эритроцитов, в количестве и скорости оседания эритроцитов [27].

Давно известно, что присутствие СЗВУР у ребенка в значительной степени затруднен процесс постнатальной адаптации, нарушено формирование функций нервной, сердечно - сосудистой и других систем организма, высока частота неврологических нарушений не только в перинатальном периоде, но и в последующие годы жизни [18, 84]. Известно, что одно из центральных мест в адаптации новорожденных занимает сердечно - сосудистая система. У новорожденных с СЗВУР с первых часов жизни возникают гемодинамические изменения, которые сохраняются на протяжении всего неонатального периода. Синдром задержки внутриутробного развития (СЗВУР) — это актуальная проблема в педиатрии, так как отражает внутриутробное неблагополучие, повышенную заболеваемость, приводит к развитию хронической и инвалидизирующей патологии, смертности в перинатальном и младенческом возрасте. СЗВУР может привести к нарушению функции органов и систем вследствие изменения постнатальной адаптации и негативно влиять на развитие ребенка на следующих этапах [36, 83]. Доказано, что у новорожденных с СЗВУР отсутствует циклическая организация сна, нарушено становление биологических ритмов, наблюдаются патологические неврологические

симптомы, расстройства системы гомеостаза, терморегуляции, иммунитета, дыхания и сердечно - сосудистой системы, что препятствует дальнейшей адаптации и повышает риск негативных последствий. Известно, что главным критерием состояния здоровья популяции, его благополучия является уровень здоровья детей. Невзирая на большое количество работ, освещающих проблему задержки развития, необходимо более глубокое исследование состояния здоровья детей, рожденных с СЗВУР на первом году жизни и в дальнейшем. В раннем возрасте у детей, рожденных с СЗВУР, отмечена высокая заболеваемость кишечными инфекциями, у этих детей медленно регрессируют последствия ППЦНС на первом году жизни [90,95]. У данной категории детей в несколько раз чаще встречаются признаки минимальных мозговых дисфункций, детский церебральный паралич, двигательные нарушения и когнитивные расстройства [35]. Установлено, что при наличии СЗВУР процент детей с хроническими заболеваниями легких составляет 74%, а при ее отсутствии - 49% [86] .

Энтеральное питание один из главных вопросов в теме выхаживания детей с СЗВУР. «Золотым стандартом» вскармливания доношенных новорожденных с СЗВУР является использование грудного молока. В данный момент наиболее изученными являются вопросы вскармливания маловесных недоношенных детей, в их питании используются специализированные лечебные продукты: обогатители грудного молока (моно и мультикомпонентные продукты) и смеси для недоношенных детей [34]. В литературе не достаточно данных о принципах организации вскармливания доношенных детей, родившихся с СЗВУР. Многие современные авторы согласны, что, как и в ситуациях с недоношенными детьми, у доношенных новорожденных с СЗВУР следует стремиться к «догоняющему» росту, скорость которого не должна быть избыточной. В питании доношенных детей с СЗВУР не рекомендуется применение обогатителей грудного молока, так как они вызывают изменение количества и состава нутриентов, что может привести к развитию метаболического

синдрома [127,136]. Установлено, что при снижении количества грудного молока и/или недостаточной прибавки в массе у детей с СЗВУР необходимо использовать в питании специализированные молочные смеси для недоношенных и маловесных детей. Вместе с тем общепризнанных рекомендаций по применению у доношенных детей с СЗВУР специализированных смесей для маловесных и недоношенных детей нет [34].

«Полиорганность поражения» у детей с СЗВУР является особенностью реакций внутриутробного плода. При ограниченном запасе питательных веществ, плод перенаправляет кровоток для сохранения функции и развития жизненно важных органов: головного мозга (феномен «щажения» головного мозга), сердца, надпочечников с «обкрадыванием» костного мозга, мышц, легких, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек [66]. В связи, чем у детей, родившихся с СЗВУР, отмечается меньше число и объем нефронов, что может приводить к развитию почечной недостаточности и гломерулярной гипертензии. Гипоксия и высокая резистентность сосудов плаценты приводят к нарушениям в сердечно-сосудистой системе, вызывают снижение пролиферации клеток миокарда, что приводит к уменьшению толщины сердечной мышцы и эндотелиальной дисфункции, которая регистрируется практически у всех детей с СЗВУР [123]. Все указанные выше изменения оказывают существенное воздействие на дальнейший рост и развитие ребенка в другие периоды жизни.

1.2 Эндотелиальная дисфункция, определение и механизмы развития

Вопросы эндотелиальной дисфункции (ЭД) весь актуальны в настоящее время, так как она лежит в основе многих морфологических изменений в стенке сосудов при таких заболеваниях как атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет и т.д. [11]. ЭД имеет общесистемный характер и наблюдается не только в крупных сосудах, но и в сосудах микроциркуляторного русла [16]. Эндотелий сосудов - это однослойный ряд плоских клеток мезенхимную природу, который выстилает

внутреннюю часть кровеносных и лимфатических сосудов, в том числе и полостей сердца [62]. Наиболее актуальным является представление, что эндотелий это не просто полупроницаемая мембрана, а самостоятельный эндокринный орган, самый крупный в организме человека. Общий его вес составляет около 1,5 кг. Существенная площадь кровеносных сосудов, их прохождение во всех органах и тканях создают условия для расширения действий эндотелия на все органы, ткани и клетки организма человека [49]. Эндотелий очень долгое время считали защитным барьером, мембраной между кровью и внутренними слоями сосудистой стенки. К концу XX века, после награждения команды исследователей в составе R. Furchgott, L.S. Ignarro, F. Murad в 1998 г. Нобелевской премией в области медицины за изучение оксида азота, сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы, появился шанс разъяснить большинство вопросов в регуляции сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии. Это привело к открытию нового направления в клинических исследованиях участия эндотелия сосудов в механизме развития артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также способов эффективной коррекции его нарушений [49, 62]. Главные функции эндотелия сосудов — поддержание гомеостаза организма, участие в регуляции гемостаза, управление воспалительным процессом, регуляция тонуса и проницаемости стенки сосудов. Также в эндотелии сосудов найдена своя ренин-ангиотензиновая система. Эндотелий выделяет митогены, участвует в ангиогенезе, регулирует баланс жидкости и обмен элементов межклеточного матрикса [45, 51]. Все выше перечисленные функции эндотелий реализовывает путём образования и выделения большого количества, биологически активных веществ [16, 66]. Основная цель эндотелия состоит в согласованном выделении биологически активных веществ, приводящих к целостной и слаженной работе системы кровообращения. Выделяют два типа секреции эндотелием биологически активных веществ - постоянная и стимулированная, то есть секреция

биологически активных веществ при стимуляции или повреждении сосудистого эндотелия [16].

Главными факторами, вызывающими секреторную активность эндотелия, являются гипоксия, изменение скорости кровотока, циркулирующие нейрогормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, аденозин и др.) и тромбоцитарные факторы (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин)[52]. Основные причины приводящие к повреждению эндотелия, это гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень цитокинов (интерлейкинов-1 β и -8, фактора некроза опухоли альфа) [25]. По скорости секреции в эндотелии сосудов различных веществ, а также по основному направлению образования этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) эндотелиального происхождения их можно разделить на следующие группы:

1. Факторы, непрерывно секретирующиеся в эндотелии и выделяющиеся в базолатеральном направлении и в кровь (оксид азота, простациклин).

2. Факторы, откладывающиеся в эндотелии и секретирующиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена). Эти вещества могут поступать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении.

3. Факторы, образование которых в обычных условиях не происходит, однако значительно увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, молекула межклеточной адгезии 1-го типа — ICAM-1, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа — VCAM-1).

4. Факторы, являющиеся мембранными рецепторами эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С) либо синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (тканевой активатор плазминогена — t-PA).

В физиологических условиях эндотелий сосудов поддерживает баланс между выполняемыми им разноплановыми функциями: образованием про- и противовоспалительных факторов, вазодилатирующих и вазоконстриктивных веществ, про- и антиагрегантов, про- и

антикоагулянтов, про- и антифибринолитиков, факторов пролиферации и ингибиторов роста. В обычных условиях чаще встречаются такие процессы как, вазодилатация, образование ингибиторов агрегации, коагуляции и активаторов фибринолиза, антиадгезивных субстанций. Нарушение функции сосудистых клеток изменяет этот баланс и вызывает вазоконстрикцию, адгезию лейкоцитов, активацию тромбоцитов, митогенез и воспаление [11, 46]. В результате, функция эндотелия - равновесие полярно направленных начал: релаксирующих и констриктивных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов [54]. Изменение физиологического баланса в организме могут вызывать следующие причины: нарушение кровотока, гипоксия, повышение системного давления, гипергомоцистеинемия и активация нескольких процессов перекисного окисления липидов [8].

Эндотелий сосудов очень уязвим, но, с другой стороны, выявляются и его значительные компенсаторные возможности при изменении физиологических условий функционирования [41]. Изменение регуляции функции эндотелия может проявиться изменением уровня секреции, как вазодилататоров, так и вазоконстрикторов, в составе которых главная роль принадлежит эндотелину-1, обладающему близким метаболическим взаимодействием с васкулоэндотелиальным фактором роста (VEGF) [80, 171]. Установлено, что взаимосвязь VEGF, эндотелина-1 и NO в достаточной степени отражает состояние сосудистого эндотелия. Эта взаимосвязь не всегда определена и состояние эндотелия характеризуется уровнем каждого из выше перечисленных факторов [144]. Оксид азота в обычных условиях обладает цитопротективным действием и является защитным фактором в процессе свертывания и тромбинообразования, так как препятствует эффектам брадикинина и чрезмерной экспрессии тканевого фактора, противодействуя этим появлению вазоконстрикции [62, 144, 175]. При повышенной продукции оксида азота этот защитный механизм становится патологическим [58], приводя к выраженным изменениям микроциркуляции,

а через антиагрегантный эффект на тромбоциты – вызывает склонность к гемorragиям и нарушениям клеточной рецепции [54]. Защитным свойством для эндотелия сосудов обладает сосудистый эндотелиальный фактор роста, эндотелин-1, адrenomодулин, основной фактор роста фибробластов, интерлейкин-10 и ряд других факторов. В состоянии ишемии и реперфузионных нарушений на фоне вазоконстрикторных изменений такие циркулирующие нейрогуморальные факторы, как ангиотензин-2, b1-трансформирующий ростовой фактор, натрийуретический пептид и свободные радикалы, включая пероксинитриты, в результате гиперпродукции NO, являются стимуляторами апоптоза эндотелиальных клеток [50,55, 65]. В итоге, взаимосвязь VEGF, эндотелина-1 и оксида азота в полной мере отражает состояние сосудистого эндотелия [19].

При изменении функции или структуры эндотелия быстро меняется спектр секретируемых им биологически активных веществ. Эндотелий сосудов инициирует выделение агрегантов, коагулянтов и вазоконстрикторов, значительная часть из них (ренин-ангиотензиновая система) оказывает воздействие на всю сердечно-сосудистую систему. При многих неблагоприятных условиях (гипоксия, нарушения обмена веществ, атеросклероз и т.п.) эндотелий становится инициатором (или модулятором) многих патологических процессов в организме человека [70].

У новорожденных с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы имеет место дисфункция эндотелия, о чем свидетельствует повышение в крови содержания нитритов (в частности оксида азота), эндотелина-1, активности фактора Виллебранда и мозгового натрийуретического пептида, сопровождающееся изменением количества десквамированных эндотелиоцитов и снижением уровня васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF). [149].

1.3 Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных в норме и при СЗВУР

Сердечно-сосудистая система (ССС) – это система органов, которая обеспечивает и регулирует циркуляцию крови в организме человека. Благодаря циркуляции крови кислород, а также питательные вещества доставляются органам и тканям, а углекислый газ и другие продукты метаболизма жизнедеятельности выводятся [71,72].

Первые три месяца внутриутробного развития плода считаются наиболее неблагоприятными в плане воздействия на зародыш различных патологических факторов (физических, биологических, генетических или химических), которые могут нарушить сложный механизм закладки сердца и крупных сосудов. В результате этих влияний могут формироваться врожденные аномалии сердца у плода [72].

Основные функции сердечно-сосудистой системы:

1. Поддержание постоянства гомеостаза.
2. Транспортировка кислорода и полезных веществ во все ткани и органы организма.
3. Элиминация из организма продуктов обмена веществ.

Реализовать все выше перечисленные функции ССС может только в тесной взаимосвязи с органами дыхания, пищеварения и мочевыделения. Развитие работы сердечно-сосудистой системы происходит неравномерно в течение всего детского возраста [5, 24].

Характеристика внутриутробного функционирования системы кровообращения:

1. Отсутствие функционирования легких, поэтому обогащение крови кислородом происходит за счет плаценты.
2. Из плаценты кровь поступает к плоду через пупочную вену, а отток венозной крови с углекислым газом происходит через систему пупочных артерий.
3. У плода не функционирует малый круг кровообращения (за счет

высокой резистентности легочных сосудов), основная масса крови из восходящей части легочной артерии сбрасывается в аорту через открытый артериальный проток (ОАП).

4. Овальное окно считается вторым эмбриональным шунтом для перераспределения артериальной крови ко всем органам и системам плода.

5. Параллельное (а не последовательное) сокращение желудочков сердца, преобладание правого желудочка (65 % от общего сердечного выброса).

6. Низкая общая растяжимость миокарда (фетальные миоциты имеют меньшее количество сократительной ткани); увеличение сердечного выброса обеспечивается увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), а не ударного объема.

7. Адаптированность к гипоксии (низкий уровень pO_2 + фетальный гемоглобин (HbF));

8. Поздняя манифестация ряда врожденных пороков сердца (ВПС) (преимущественно магистральных сосудов) и кардиомиопатий, за счет особенностей внутриутробной гемодинамики.

9. Компенсация нарушений гемодинамики при грубых ВПС за счет наличия фетальных шунтов (гипертрофия левых отделов сердца, атрезия митрального клапана, атрезия трехстворчатого клапана, гипертрофия правого желудочка — общий сердечный выброс смещается в противоположный желудочек) [4, 34, 68, 77].

Изменение системы кровообращения после рождения:

1. Перестают функционировать все основные структуры, обеспечивавшие кровообращение плода (плацентарное): пупочная вена, пупочные артерии и венозный проток;

2. Снижается сопротивляемость легочных сосудов (за счет возрастания уровня PaO_2), возрастает кровоток через легкие;

3. Происходит постепенное закрытие (функциональное и анатомическое) овального окна (полная его облитерация наступает к 5–6 дню) и

артериального протока (его полное закрытие происходит на 2–3 месяце жизни).

4. После рождения ребенка начинают функционировать оба круга кровообращения; каждый желудочек выбрасывает около 50 % от общего сердечного выброса; вся выброшенная правым желудочком кровь, проходит через легкие [5, 72, 92].

Особенности сердечно-сосудистой системы у новорожденного:

1. У новорожденных сердце относительно большое и составляет 0,8 % от массы тела (около 22 г), а у взрослых — 0,4 %.

2. Сердце новорожденного находится высоко и поперечно, что связано с более высоким стоянием купола диафрагмы, проецируется на уровне IV и VIII грудных позвонков. Левая граница сердца выступает за среднеключичную линию, правая граница за край грудины. Передняя поверхность представлена правым предсердием, правым желудочком и большей частью левого желудочка. Верхушка сердца у новорожденных состоит из правого и левого желудочка.

3. Миокард представлен симпластом, который складывается из тонких, плохо разделенных миофибрилл. Отсутствует поперечная исчерченность, в клетках много ядер, небольшое количество митохондрий и снижена активность ферментов митохондрий, участвующих в обмене жирных кислот, что является причиной недостаточности L-карнитина. В миофибриллах преобладает β -изомер миозина со сниженной АТФ-азной активностью и недостаточной функцией кальциевых каналов. Соединительная ткань сердца содержит мало эластичных волокон.

4. Биохимические процессы происходящие в кардиомиоцитах характеризуются преобладанием углеводного компонента и потреблением лактата для энергетических нужд.

5. Коронарный кровоток отличается рассыпным вариантом сосудов и большим количеством анастомозов.

6. Нервная регуляция сердца характеризуется преобладанием симпатических влияний.

7. Гемодинамика новорожденного отличается нестабильностью: любое изменение в гомеостазе (изменение концентрации кислорода, электролитов, рН крови) может обусловить возвращение фетального типа кровообращения.

8. У новорожденных стенки артерий тонкие, мышечные и эластические волокна в них развиты плохо. Диаметр артерий мало отличается от диаметра вен [53]. С возрастом увеличиваются окружность, диаметр, толщина стенок и длина артерий и вен. Система капилляров относительно и абсолютно шире, чем у взрослых, что вызывает затруднения в поддержании температурного гомеостаза.

9. Пульс новорожденного более частый и лабильный, чем у взрослых. Это объясняется более быстрой сокращаемостью сердечной мышцы в связи с меньшим влиянием блуждающего нерва и более интенсивным обменом веществ.

10. Артериальное давление у детей тем ниже, чем младше ребенок. У новорожденного ребенка систолическое давление составляет в среднем около 70 мм рт. ст., к году оно увеличивается до 90 мм рт. ст. Рост давления в дальнейшем происходит более интенсивно в первые 2-3 года жизни и в пубертатном периоде. Повышение давления с возрастом идет параллельно росту скорости распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа и связано с повышением их тонуса [13, 24, 28, 38, 79].

В последние годы отмечено увеличение частоты встречаемости сердечно-сосудистой патологии у детей (артериальная гипертензия, кардиомиопатия, нарушение сердечного ритма, нейроциркуляторная дистония, метаболические нарушения миокарда), свое начало она берет в патологии антенатального и раннего неонатального периода развития [6, 9, 28, 63, 79, 88]. Наиболее пристального внимания заслуживают дети с задержкой внутриутробного развития, так как именно они составляют

высокую группу риска по развитию кардиоваскулярной патологии в последующие годы жизни [12, 30, 31, 116, 125].

Не исключая полиэтиологичность СЗВУР ведущая роль в его возникновении отводится изменению маточно-плацентарного кровообращения, которая приводит к фетоплацентарной недостаточности, усугубляющей на фоне незрелости развитие гипоксии, нарушение метаболизма, микроциркуляторные патологические реакции и другие факторы, действие которых повреждает защитные, регуляторные процессы, приводит к целому ряду функциональных и органических нарушений. Логично предположить, что СЗВУР нарушает у новорожденных адаптационно-резервные ресурсы, способствуя возникновению вегетативных расстройств, изменению состояния сердечно - сосудистой системы, росту заболеваемости и нарушению развития [40, 67].

Рядом авторов изучались лишь отдельные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы у детей с СЗВУР. Исследования последних лет выявили, что дефицит массы тела при рождении может приводить к снижению количества кардиомиоцитов [53, 147]. Это происходит за счет изменения секреции тканевых факторов роста – гормоноподобных веществ белковой или гликопротеидной структуры, которые инициируют процессы клеточного деления и запускают тканевую дифференцировку [13]. По данным эхокардиографического обследования были выявлены более низкие значения размеров правого желудочка и толщины межжелудочковой перегородки у детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР, а также различная выраженность ассоциаций темпов роста отдельных анатомических структур сердца с перинатальными характеристиками [142, 158]. Согласно проведенным ранее исследованиям было определено, что для доношенных детей [10, 64], родившихся с СЗВУР, в сравнении с детьми, не имеющими данного синдрома в анамнезе, характерно наличие нарушений ритма в виде синусовой тахикардии, тахиаритмии и экстрасистолии, неполной блокады правой ножки пучка Гиса, нарушений процессов реполяризации, синдрома

персистирующих фетальных коммуникаций и эхокардиографических признаков дисфункции миокарда [4, 10, 25, 36, 76, 86].

Изменения в миокарде в результате гипоксически - ишемического нарушения встречаются у 40-70% детей, перенесших гипоксию в антенатальном периоде. Гипоксически-ишемического повреждения миокарда приводит к развитию очаговой дистрофии, которая в дальнейшем может закончиться либо полным восстановлением ткани, либо формированием очагового кардиосклероза. Вегетативная дисфункция миокарда может приводить к формированию постоянных вегето-висцеральных изменений, одним из которых является функциональная кардиопатия [168,169]. Внутриутробное повреждение сократительной части миокарда, его проводящей системы и коронарных артерий могут оставаться на долгие годы в виде дефектов, находящихся на микроструктурном уровне. При оценке последствий перенесенной гипоксии в сердце одно из ведущих мест занимает морфофункциональный подход [170]. Перенесенная острая гипоксия приводит к изменениям кардиореспираторной системы, которые проявляются асфиксией, дыхательной недостаточностью, формированием малых аномалий сердца и постгипоксической кардиопатией. Если у ребенка перенесшего хроническую внутриутробную гипоксию после рождения не зафиксированы малые аномалии развития сердца, это свидетельствует о морфофункциональной целостности миокарда. Сердечно-сосудистая и респираторная системы плода имеют долговременные адаптивные механизмы, с которыми связано удовлетворительное функциональное состояние новорожденных после рождения [171]. Ишемия миокарда ограничивает функциональные возможности сердечной мышцы. Вместе с тем, нарушения процессов регуляции сердечной деятельности и функций миокарда с учетом разных особенностей постгипоксических изменений у детей, рожденных с СЗВУР, в жизни не нашли отражения в доступной научной литературе. У детей, рожденных с СЗВУР, и у детей, рожденных без, отмечено сходство течения постгипоксических изменений по типу

дилатационной, гипертрофической кардиопатии или кардиопатии с нормальными полостями сердца. Во всех случаях нарушается становление нормальной работы сердца, сохраняющееся в течение первого полугодия жизни ребенка [87, 180]. Результатом плацентарной недостаточности является гипоксия плода и формирование синдрома задержки развития плода [175]. Момент перестройки центральной гемодинамики сразу после рождения является решающим моментом, определяющим дальнейшую работу сердца. Исследованиями ряда авторов установлено, что у новорожденных с задержкой внутриутробного развития в раннем неонатальном периоде имеется тенденция к снижению уровня артериального давления [167]. Основные изменения гемодинамических показателей сердца у новорожденных с СЗВУР связаны с ремоделированием камер сердца и снижением стабилизационных способностей сократительной активности миокарда. Выявление морфологических нарушений сердца у новорожденных с СЗВУР является фактором формирования устойчивых изменений сердечно - сосудистой системы [107].

В связи с этим одной из важнейших задач является изучение, принципов становления деятельности сердечно-сосудистой системы в раннем постнатальном периоде жизни у детей, родившихся с СЗВУР, с целью выработки адекватных подходов к ранней коррекции нарушений. На основе данных Плюсониной Н.Н. (2011) признаки дизадаптации сердечно-сосудистой системы фиксируются у всех детей, родившихся с СЗВУР, однако подробно они не были изучены [69].

Дети с СЗВУР достаточно часто имеют задержку закрытия артериального протока до 1,5–2 лет, сохранение признаков легочной гипертензии до 3 лет, различные нарушения сердечного ритма, миокардиодистрофии, а также высокую опасность формирования синдрома внезапной смерти в первые месяцы жизни [98, 118, 119]. В дальнейшем у таких детей в значительной степени увеличивается риск формирования

гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и нарушений ритма сердца [37, 88, 171, 178, 182].

1.4 Особенности сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР.

В конце прошлого столетия стали очень активно изучать отдаленные последствия у детей, родившихся с СЗВУР. Было установлено, что такие дети чаще, чем в популяции, имеют низкий коэффициент интеллектуального развития (IQ) в школьном возрасте и неврологические расстройства [181]. Имеются данные, которые указывают, на то что риск развития последствий для детей с СЗВУР при рождении не так велик до того момента, пока не начинается неблагоприятное программирование, т. е. проблему программирует не сам малый вес при рождении, а дальнейший быстрый скачок роста [147, 171]. В литературе описан феномен «догонного роста» (catch up growth), который заключается в том, что дети, рожденные с СЗВУР, к 5 годам опережают сверстников по массе тела, при этом ее прирост происходит главным образом за счет жировой ткани [90, 95]. Такие дети имеют несоответствие между экскреторными потребностями увеличенной массы тела и ограниченными возможностями почек, что еще больше увеличивает вероятность формирования хронической патологии сердечно-сосудистой системы (например, артериальная гипертензия). Учитывая все выше сказанное ожирение, не является обязательным фактором для формирования артериальной гипертензии, но еще больше может увеличить риск ее возникновения [39, 76].

Высокие антропометрические показатели в возрасте 12–18 месяцев у детей, родившихся с СЗВУР, коррелируют с более высоким показателем уровня проинсулина в плазме крови в возрасте 13–16 лет и высокими цифрами артериального давления в возрасте 30 лет, т. е. являются факторами которые могут способствовать развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [57, 145]. В связи с этим особенно важно

предупредить чрезмерные прибавки в массе тела после того, как ее недостаток будет восстановлен и данные физического развития ребенка догонят средневозрастные. Гипотеза «программирования состояний здоровья и болезней, связанных с развитием», полагает, что условия развития и роста во внутриутробном и постнатальном периодах оказывают значительное воздействие на структуру и функции многих органов и систем и определяют состояние здоровья человека в течение всей последующей жизни [88]. Эта гипотеза доказана множеством эпидемиологических исследований, связывающих массу тела при рождении, динамику прибавки массы и роста ребенка, принципы его питания и состояние здоровья человека во взрослом возрасте [130,131,132]. В настоящий момент накоплено большое количество фактов, полученных в экспериментах на животных, демонстрирующих, что ограничение питания матери и/или изменение его качества (дефицит белков и жиров в диете) во время беременности способны повлиять на метаболизм, структуру и функцию тканей и органов новорожденных (мозга, почек, сердца) [148].

Наиболее полно перинатальное программирование доказано на примере формирования сердечно-сосудистой патологии. Известно, что в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, программирование плода осуществляется двумя основными путями: метаболическим программированием и ремоделированием сердечно-сосудистой системы. Метаболическое программирование было первой гипотезой, объясняющей связь сердечно-сосудистых заболеваний с низкой массой тела при рождении [37, 88]. Ограничение питательных веществ в течение периода интенсивного эпигенетического программирования, такого как внутриутробная жизнь, будет способствовать формированию путей развития, которые наилучшим образом соответствуют этой среде, посредством выбора «экономных генов» (или молекулярных путей) [124, 125, 126, 162]. Поскольку в послеродовой период доступность питательных веществ будет нормальной, такое программирование будет способствовать формированию более высокой

частоте метаболических заболеваний, которые включают ожирение, сахарный диабет и метаболический синдром, что во вторую очередь может привести к сердечно-сосудистым заболеваниям [99, 120]. Неопровержимые экспериментальные данные подтверждают влияние ограничения поступления питательных веществ на эпигенетические метаболические пути у потомства с СЗВУР. [134]. Аналогичным образом, постнатальные последующие исследования детей с СЗВУР подтвердили влияние постнатального питания и догоняющего роста на риск метаболического синдрома и ожирения [136, 151]. Тем не менее, послеродовое ожирение, сахарный диабет или метаболический синдром очень неоднозначно влияют на субъекты, родившиеся с СЗВУР, и эти состояния на самом деле встречаются редко в некоторых зарегистрированных группах. [176]. Следовательно, хотя метаболическое программирование должно быть способствующим фактором, оно само по себе оно не может объяснить эпидемиологическую связь между СЗВУР и сердечно-сосудистыми заболеваниями. За последние десять лет вторая важная линия доказательств показала, что СЗВУР также связан с прямыми изменениями в сердечно-сосудистой системе. [131]. Поскольку эти изменения сохраняются в детстве и в юношеском возрасте, первичное программирование сердечно-сосудистой системы и ремоделирование также могут быть важным звеном для объяснения связи между СЗВУР и сердечно-сосудистыми заболеваниями у взрослых [132]. Однако ремоделирование сердечно-сосудистой системы приводит к субклиническим изменениям структуры и функции миокарда и сосудов. Следовательно, как и в случае метаболического программирования, еще предстоит установить, как все эти изменения сочетаются с другими пренатальными или постнатальными факторами, приводящими к клиническому сердечно-сосудистому заболеванию во взрослом возрасте. С увеличением возраста сердечно-сосудистые заболевания регистрируются во много раз чаще [138]. У мужчин рост заболеваемости происходит как правило после 45 лет, у женщин – в среднем на десять лет позже [105]. С

возрастом у большинства здоровых людей снижается функциональный ресурс сердечно-сосудистой системы, отражающий процесс старения [104]. Уже в конце 80-х — начале 90-х годов были выпущены работы, которые обосновали связь СЗВУР с формированием уже у взрослых людей, гипертонической болезни, ишемической болезни (как сердца, так и мозга), сахарного диабета (риск повышен в 3 раза по сравнению с теми, кто родился с нормальными антропометрическими показателями). Механизм развития этой связи не установлен, но известно, что причиной формирования гипертонической болезни называют усиление синтеза в перинатальном периоде ангиотензина II (биологически активный октапептид, вызывающий повышение артериального давления; в организме образуется из α 2-глобулина крови под влиянием ренина) при хронической внутриутробной гипоксии [100, 102, 103]. В 1998 г. в Лондоне вышло 2-е издание книги D.J.P.Barker «Матери, дети и болезни в более позднем возрасте», где содержится информация о таких последствиях асимметричного типа СЗВУР, как хронические дегенеративные заболевания, атеросклероз, ишемическая болезнь и другие хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, высокая вероятность смерти в молодом и среднем возрасте. Однако известно, что данные Баркера не всегда подтверждаются работами других авторов. По мнению ряда авторов, к формированию этих осложнений приводит гипопластический вариант (симметричный тип) СЗВУР. Кроме того, может быть СЗВУР — не причина, а маркер негативных влияний в антенатальном периоде, которые и являются причиной перечисленных Баркером болезней взрослых [101].

Проведенный выше анализ многочисленных литературных источников показывает, что вопросы адаптации и функционирования сердечно-сосудистой системы у детей с СЗВУР в периоде новорожденности и на первом году жизни в должной мере не освещены. Нет данных о дифференциальной тактике наблюдения за детьми на амбулаторно-

поликлиническом этапе и обоснования кардиологического мониторинга за этими детьми, чему и посвящено данное исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Для решения поставленных нами задач было проведено клинико-инструментальное обследование и наблюдение новорожденных, и детей первого года жизни с СЗВУР.

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

Согласно положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (октябрь 2013 гг.), у всех матерей новорождённых детей до момента включения в исследование было получено информированное согласие.

Критерии включения: доношенные новорожденные 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 новорожденные, новорожденные из многоплодной беременности, внутриутробные TORCH – ассоциированные инфекции, болезни обмена веществ, врожденные пороки развития, генетические заболевания.

Исследование проведено в два этапа.

На 1 этапе: проведен полный анализ анамнестических данных, клиническое и лабораторно-инструментальное исследование 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. Основную группу составили 60 доношенных новорожденных с гипотрофическим и гипопластическим вариантами 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. В группу сравнения вошли 20 новорожденных, имеющих нормальные антропометрические показатели, родившихся в 38-40 недель гестации. Достоверных различий между группами по половому признаку зафиксировано не было. Степень тяжести СЗВУР (по данным «Национального руководства по неонатологии», Н.Н. Володин) определялась дефицитом длины тела и окружности головы к сроку гестации: легкая — 1,5–2 σ (или ниже 10-го центиля), средняя — 2–3 σ (10-3-й центиль), тяжелая — более 3 σ (ниже 3-го центиля).

В целом дизайн исследования представлен на рисунке (рис.1).

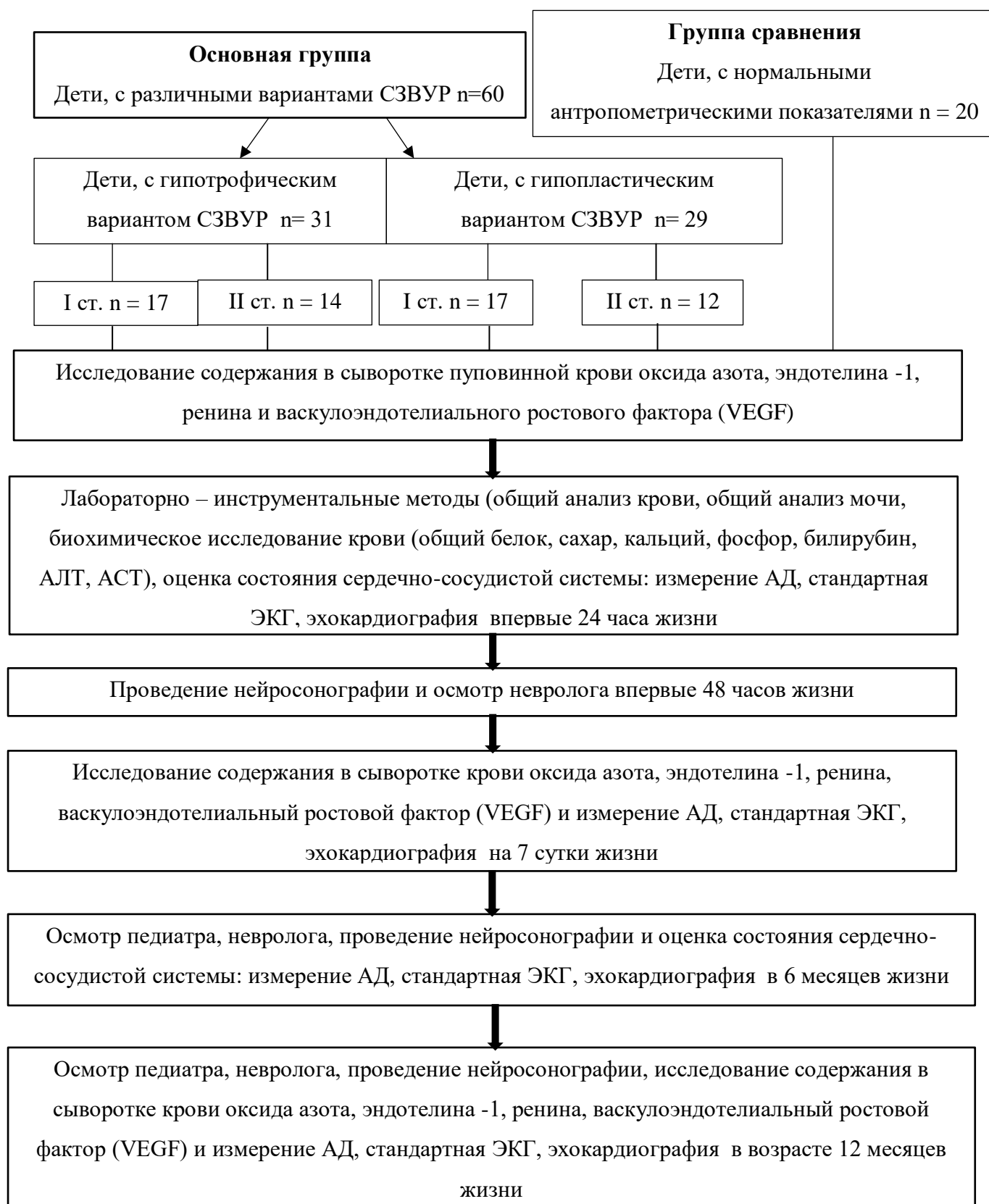


Рис. 1 Дизайн исследования

Изучение анамнестических данных было проведено при анализе медицинской документации: индивидуальной обменной карты беременных

женщин (форма 113/у), истории родов, истории развития новорожденного (форма 027/у), индивидуальной карты развития детей (ф. 112/у). Создана электронная формализованная статистическая карта, в которую были внесены данные об особенностях акушерско-гинекологического анамнеза матерей, гестационного периода, интра-, неонатального периодов, постнеонатального развития детей с СЗВУР.

При сборе анамнестических данных учитывался соматический и акушерский анамнез женщин, родивших детей с СЗВУР. Принимались во внимание такие показатели как возраст матери, количество предыдущих беременностей, наличие или отсутствие сопутствующей патологии и профессиональных вредностей, особенности течения настоящей беременности, продолжительность родов и способ родоразрешения.

При клиническом обследовании учитывались: антропометрические показатели, оценка по шкале Апгар при рождении, характер вскармливания и соматический статус новорожденного во время пребывания в родильном доме и отделении патологии новорожденных.

Оценка гестационного возраста новорожденных проводилась по шкале Баллард дне позднее 36 ч. от момента рождения. Физическое развитие оценивалось с помощью 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\КЛИАМС (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 двух летнего возраста.

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.).

Всем детям производился забор и исследование общего анализа крови на гематологическом анализаторе «Cell-Dyn – 3500R» фирмы «Abbott diagnostics», (США) впервые 24 часа жизни.

В биохимическое исследование сыворотки крови было включено: определение уровня общего белка, глюкозы, кальция, фосфора, ферментов – аспартатаминотрансферазы (АЛТ), аланинаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина и его фракций. Данное исследование проводилось с использованием автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония) впервые 24 часа жизни.

Исследование сыворотки крови для определения уровней ренина, эндотелина-1, оксида азота и васкулоэндотелиального ростового фактора проводилось в пуповинной крови, в возрасте 7 – х суток и 12 месяцев жизни, 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 в дальнейшем согласно инструкции. Учитывая отсутствие данных о нормативные значения уровня ренина, оксида азота, эндотелина-1 и вакулоэндотелиального фактора роста у новорожденных и детей первого года жизни, за условно-нормативные значения взяты показатели у детей из группы сравнения в соответствующие возрастные периоды.

Всем детям комплексное обследование, которое включало в себя ультразвуковое исследование головного мозга и органов брюшной полости.

Нейросонография (НСГ) проводилась (Засл. врачом РФ Ворониной Л.И.) по стандартной методике с помощью ультразвукового аппарата GE

Medical Sistem Vivid S 5 (Израиль) впервые 48 часов жизни, 6 и 12 месяцев жизни.

Основные количественные методы оценки центральной гемодинамики у новорожденных: мониторинг АД, ЭКГ, эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ).

Для измерения артериального давления (АД) использовался осциллометрический методом с помощью монитора «Auto В.Р. 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). Способ измерения АД: вокруг плеча одной из рук ребенка закреплялась манжета, при подборе которой учитывались антропометрические показатели новорожденного. Проводилось измерение преимущественно в утренние часы трехкратно (взято было среднее значение) на 1-е сутки, 7-е сутки, в 6 и 12 месяцев жизни. Определить нормативные значений АД для новорожденных детей было непростой задачей. Так же, как и у более старших детей, системное давление возрастает с увеличением массово-ростовых показателей, в неонатальном периоде АД увеличивается пропорционально с гестационным (ГВ) и постконцептуальным возрастом (ПКВ) и массой тела ребенка. Сложность состоит в выборе более точного метода определения АД и интерпретации полученных данных. В ранее проведенных когортных исследованиях предпринята попытка определить средние нормальные значения САД и ДАД у недоношенных и доношенных новорожденных, детей первого года жизни, и критерии диагностики артериальной гипертензии (АГ) (табл. 1). АГ у детей определяется как повышение системного АД выше 95-го перцентиля [63].

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 представлены 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 оценка состояние ребенка производится по худшему показателю.

Электрокардиографию наблюдаемым детям проводили через 60 минут 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 ЭКГ у новорожденного ребенка.

Эхокардиографическое исследование, проводилось в возрасте 1-х и 7-х суток жизни, 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 определение 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 проводилось по общепринятой методике.

При сканировании сердца у новорожденных эхокардиографических признаков врожденных пороков сердца и крупных сосудов у детей исследуемых групп обнаружено не было.

Основные параметры исследования:

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

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

3. Ударный объем (УО, мл) - это разница конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объемов (КСО)

$$УО = КДО - КСО$$

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

$$МОК = УО \times ЧСС$$

5. Фракция изгнания (ФИ) вычислялась по формуле:

$$ФИ = УО / КДО \times 100\%$$

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

6. Фракцию укорочения (ФУ, %) левого желудочка определяли по формуле:

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

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

7. Индекс сферичности определяется как продольный размер полости левого желудочка к максимальному поперечному размеру средней трети левого желудочка. Норма 1,6 - 1,8. [32].

Перечень и общее количество исследований, проведенных детям основной и группы сравнения представлены в таблице (табл. 3).

Таблица 3. Перечень и общее количество исследований, проведенных наблюдаемым детям

Наименование метода	Аппаратура, фирма производитель (регистрационный номер)	Количество
1. Анализ медицинской документации: <ul style="list-style-type: none"> • индивидуальные обменные карты беременных женщин • истории родов • истории развития новорожденных • амбулаторные истории развития детей (индивидуальные карты развития детей) 	Microsoft Excel 2010 для Windows, «Statistica 10», IBM SPSS Statistics 22	240
2. Исследование гемограммы	Анализатор «Cell-Dyn – 3500R» фирмы «Abbott diagnostics», (США)	80
3. Стандартное биохимическое обследование	Анализатор «Sapphire 400» (Япония)	80
4. Содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови	Анализатор “Multiskan MCC – 340” фирмы “LabSystem” (Финляндия), “TECAN” фирмы “SUNRISE” (Австрия)	240
5. Содержание эндотелина -1 в сыворотке крови	Анализатор “Multiskan MCC – 340” фирмы “LabSystem” (Финляндия), “TECAN” фирмы “SUNRISE” (Австрия)	240
6. Содержание ренина	Анализатор “Multiskan MCC – 340” фирмы “LabSystem” (Финляндия), “TECAN” фирмы “SUNRISE” (Австрия)	240
7. Вазculoэндотелиальный ростовой фактор (VEGF)	Анализатор “Multiskan MCC – 340” фирмы “LabSystem” (Финляндия), “TECAN” фирмы “SUNRISE” (Австрия)	240
8. Нейросонография	Ультразвуковой аппарат GE Medical Sistem Vivid S 5 (Израиль)	240
9. Измерение АД	монитора «Auto В.Р. Monitor» фирмы ЕМЕ (Англия) (модель 3100) "ЕМЕ" и монитора «Smartsigns Liteplus» фирмы «Huntleigh Healthcare», Англия (модель SL 600)	320
10. Стандартная ЭКГ	Электрокардиограф "Сикард" Сименс АГ	320
11. Эхокардиография	Ультразвуковой аппарат «PHILIPS НД 15» (США)	320
Всего проанализировано единиц информации:	2560	

Методы статистической обработки материалов

Статистическая обработка набранного 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 проводился методом дискриминантного анализа.

ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ.

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика наблюдаемых новорожденных.

Нами было проведено полное клиническое и лабораторно-инструментальное исследование состояния сердечно-сосудистой системы в периоде новорожденности 60 детей, родившихся с СЗВУР.

Оказание помощи всем новорожденным, родившимся с СЗВУР, в неонатальном периоде осуществлялось по неонатальным стандартам и протоколам и включало в себя:

- первичную реанимацию в соответствии с приказом от 15 ноября 2012 г. N921н и методическим письмом от 21.04.2010 № 15-4/10/2/-3204

- неинвазивный мониторинг жизненно важных функций организма;

- проведение стандартного лабораторного и инструментального обследования;

- респираторную поддержку по показаниям;

- рациональное вскармливание;

- фототерапию по показаниям;

- инфузионно-трансфузионную терапию по показаниям;

- коррекцию гемостаза;

- выхаживание и первичное наблюдение в отделении патологии

новорожденных.

Семьи наблюдаемых детей проживали в г.Екатеринбург и Свердловской области. Все дети родились в ФГБУ НИИ ОММ МЗ РФ. Средний возраст матерей новорожденных с гипопластическим вариантом СЗВУР составил $30 \pm 7,7$ лет, гипотрофическим вариантом – $25 \pm 4,4$ лет. При сборе анамнеза учитывались такие показатели как количество предыдущих

беременностей, сопутствующая патология, вредные привычки, особенности течения настоящей беременности и способ родоразрешения. Все беременные женщины основной группы имели отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез.

При оценке состояния здоровья матерей выявлено, что дети с СЗВУР, как правило, рождались у женщин, имевших разного рода экстрагенитальную патологию представленную в таблице (таб.4).

Таблица 4. Структура экстрагенитальной патологии у матерей родивших детей с СЗВУР (абс., %)

Класс заболеваний по МКБ 10	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n = 31)		Группа сравнения (n=20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (хламидиоз, уреаплазмоз, ВПГ, ЦМВ-инфекция)	15	51,7	17	54,8	4	20	$p_{1-3} = 0,015$ $p_{2-3} = 0,014$ $p_{1-2} = 0,95$
Класс III. Болезни крови и кроветворных органов (анемия)	5	17,2	3	9,6	5	25	$p_{1-3} = 0,13$ $p_{2-3} = 0,037$ $p_{1-2} = 0,15$
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (патология щитовидной железы, ожирение)	12	41,3	13	41,9	3	15	$p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,04$ $p_{1-2} = 0,96$
Класс IX. Болезни системы кровообращения (гипертоническая болезнь)	3	10,3	17	58,4	5	25	$p_{1-3} = 0,17$ $p_{2-3} = 0,03$ $p_{1-2} = 0,001$
Класс XI. Болезни органов пищеварения	15	51,7	16	51,6	4	20	$p_{1-3} = 0,026$ $p_{2-3} = 0,024$ $p_{1-2} = 0,76$
Практически здорова	2	6,8	0	0	7	35	$p_{1-3} = 0,013$ $p_{2-3} = 0,002$ $p_{1-2} = 0,137$

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

Представленные данные показывают, что структура заболеваний у матерей, родивших детей с СЗВУР, различалась с таковой у матерей из группы сравнения. У матерей детей основной группы достоверно чаще встречались инфекционные (хроническая внутриматочная инфекция) и

паразитарные болезни (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, $p_{1-3} = 0,04$, $p_{2-3} = 0,04$). Достоверных различий в структуре экстагенитальной патологии матерей родивших детей с различными вариантами СЗВУР не получено. 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%), ($p_{1-3} = 0,013$, $p_{2-3} = 0,002$). В 35% случаев, женщины, родившие детей группы сравнения, не имели соматической патологии ($p_{1-3} = 0,013$, $p_{2-3} = 0,002$).

Течение беременности у женщин, родивших детей с СЗВУР также имело свои особенности (табл.5).

Таблица 5. Характеристика течения беременности у женщин, родивших детей с различными вариантами СЗВУР (абс., %)

Акушерский Анамнез	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n = 31)		Группа сравнения (n=20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Рвота беременных	17	58,6	20	64,5	5	25	$p_{1-3} = 0,021$ $p_{2-3} = 0,006$ $p_{1-2} = 0,63$
Угроза прерывания беременности	26	89,6	22	70,9	4	20	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,032$
Маловодие	16	55,1	16	51,6	2	10	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{1-2} = 0,78$
Многоводие	0	0	7	22,5	2	10	$p_{1-3} = 0,083$ $p_{2-3} = 0,25$ $p_{1-2} = 0,007$
ОРВИ во время беременности	21	72,4	14	45,1	1	5	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{1-2} = 0,033$
Патологическая прибавка массы тела	5	17,2	0	0	10	50	$p_{1-3} = 0,015$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,016$
Преэклампсия, в том числе: - умеренная	15	51,7	18	58,1	4	20	$p_{1-3} = 0,026$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{1-2} = 0,62$
Преэклампсия, в том числе: - тяжелая	1	3,4	0	0	0	0	$p_{1-3} = 0,402$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{1-2} = 0,298$
Хроническая фетоплацентарная недостаточность: - компенсированная	18	62	22	70,9	6	30	$p_{1-3} = 0,028$ $p_{2-3} = 0,005$ $p_{1-2} = 0,465$
Хроническая фетоплацентарная недостаточность: - субкомпенсированная	11	37,9	9	29,0	0	0	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{1-2} = 0,465$
Течение беременности без особенностей	0	0	0	0	7	35	$p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,002$ $p_{1-2} = 1,0$

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

Согласно приведенным в таблице данным, у матерей, родивших детей, с различными вариантами СЗВУР, наиболее частыми осложнениями беременности 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, выявляются сосудистые изменения, за счет которых происходит нарушение транспорта питательных веществ и газообмена плода, что и является причиной формирования СЗВУР [74]. Достоверных различий по течению беременности у матерей, родивших детей основной группы выявлено не было.

Нами проведен анализ течения родов и способа родоразрешения наблюдаемых детей (табл. 6)

Таблица 6. Особенности течения родов у матерей, родивших детей с различными вариантами СЗВУР (абс., %)

Характеристика интранатального периода	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n = 31)		Группа сравнения (n=20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Оперативные роды (кесарево сечение)	12	41,4	26	83,9	5	25	$p_{1-3} = 0,237$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,001$
Самостоятельные роды	17	58,6	5	16,1	15	75	$p_{1-3} = 0,237$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,001$
Самостоятельные роды из них: - быстрые роды	3	10,3	2	6,4	1	5	$p_{2-3} = 0,502$ $p_{1-2} = 0,586$ $p_{1-3} = 0,830$
Самостоятельные роды из них: - стремительные роды	5	17,2	0	0	1	5	$p_{1-3} = 0,199$ $p_{2-3} = 0,209$ $p_{1-2} = 0,016$

Примечание: сумма превышает 100%, учитывая наличие нескольких признаков у одной женщины, 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_{3-1-2} - достоверность различий между показателями гипопластического и гипотрофического вариантов СЗВУР.

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.

Таким образом, проведенный анализ показывает, что дети с различными вариантами СЗВУР, как правило, рождаются у женщин с разнообразной экстрагенитальной патологией, осложненным течением беременности и родов.

3.2 Клинические особенности и состояние сердечно-сосудистой системы у детей, родившихся с СЗВУР

Нами проанализирована средняя оценка по шкале Апгар у наблюдаемых детей (табл. 7).

Таблица 7. Средняя оценка по шкале Апгар у наблюдаемых новорожденных с СЗВУР Me (LQ-UQ)

Оценка по шкале Апгар	Гипопластиче-ский вариант (n=29)	Гипотрофиче-ский вариант (n = 31)	Группа сравнения (n=20)	P
	1	2	3	
1 минута	7 (6 – 7)	6 (5 – 7)	7 (7 – 8)	$p_{1-3} = 0,036$ $p_{2-3} = 0,047$ $p_{1-2} = 0,35$
5 минута	8 (8 – 8)	7 (7 – 8)	8 (8 – 8,25)	$p_{1-3} = 0,49$ $p_{2-3} = 0,038$ $p_{1-2} = 0,29$

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).

Оценка по шкале Апгар, выставляемая на 1 и 5 минуте после рождения, позволяет сразу оценить состояние новорожденного, а также помогает судить о степени тяжести перенесенной перинатальной асфиксии. Низкие средние оценки по шкале Апгар достоверно чаще встречались у детей, родившихся с различными вариантами СЗВУР ($p_{1-3} = 0,036$, $p_{2-3} = 0,047$) на 1 минуте жизни, в дальнейшем 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 в течение беременности и длительным внутриутробным страданием плода.

Распределение наблюдаемых новорожденных по шкале Апгар выглядело следующим образом (табл. 8).

Таблица 8. Распределение новорожденных с СЗВУР по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни (абс., %)

Оценка по шкале Апгар	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n = 31)		Группа сравнения (n=20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
1 минута жизни							
- 4-6 баллов (умеренная асфиксия)	9	31,0	20	64,5	1	5	$p_{1-3} = 0,027$ $p_{2-3} = 0,01$ $p_{1-2} = 0,001$
- 7 баллов и выше	20	68,9	11	35,4	19	95	$p_{1-3} = 0,027$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,01$
5 минута жизни							
- 4-6 баллов (умеренная асфиксия)	0	0	0	0	0	0	$p_{1-2-3} = 1,0$
- 7 баллов и выше	29	100	31	100	20	100	$p_{1-2-3} = 1,0$

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.

Представленные данные показывают, что дети с признаками СЗВУР достоверно чаще, чем дети из группы сравнения рождались в состоянии асфиксии средней 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 при рождении у исследуемых детей представлены в таблице (табл. 9).

Таблица 9. Средние антропометрические показатели при рождении у наблюдаемых детей Me (LQ-UQ)

Показатель	Гипопластиче- ский вариант (n=29)	Гипотрофиче- ский 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).

Антропометрические показатели (масса тела, длина тела) у новорожденных основной группы, достоверно отличались от показателей группы сравнения ($p_{1-2-3} = 0,001$). Самые низкие показатели были выявлены 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 в течение раннего неонатального периода находились на грудном вскармливании 80% (20% на смешанном). Дети из группы сравнения в 100% случаев находились на грудном вскармливании.

Всем наблюдаемым детям проводилась оценка неврологического статуса. Структура неврологической патологии представлена в таблице (табл. 10).

Таблица 10. Структура неврологической патологии у новорожденных с различными вариантами СЗВУР (абс., %)

Наименование патологии	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n = 31)		Группа сравнения (n=20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС:							
- церебральная ишемия I ст.	13	44,8	22	70,9	4	20	$p_{1-3} = 0,044$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,073$
- церебральная ишемия II ст.	14	48,2	9	29	0	0	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{1-2} = 0,041$
Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС							
- ВЖК I ст.	1	3,4	2	6,4	0	0	$p_{1-3} = 0,402$ $p_{2-3} = 0,247$ $p_{1-2} = 0,594$
Отклонений не выявлено	1	3,4	0	0	16	80	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,298$

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.

Представленные данные показывают, 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%). У одного ребенка неврологической симптоматики выявлено не было (3,4%), ($p_{1-3} = 0,001$). 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. ($p_{1-3} = 0,044$, $p_{2-3} = 0,001$).

Структура заболеваний неонатального периода, за исключением неврологической патологии, выглядела следующим образом (табл. 11).

Таблица 11. Структура заболеваний неонатального периода, у детей с различными вариантами СЗВУР (абс., %)

Наименование патологии	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n = 31)		Группа сравнения (n=20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Анемия (гемоглобин менее 150 г/л)	8	27,5	9	29	1	5	$p_{1-3} = 0,045$ $p_{2-3} = 0,035$ $p_{1-2} = 0,902$
Заболевания ЛОР-органов: - Ринит	14	48,2	9	29	4	20	$p_{1-3} = 0,044$ $p_{2-3} = 0,035$ $p_{1-2} = 0,126$
Заболевания ЛОР-органов: - Отит	7	24,1	7	22,5	0	0	$p_{1-3} = 0,018$ $p_{2-3} = 0,023$ $p_{1-2} = 0,887$
Расстройства системы пищеварения в неонатальном периоде	19	65,5	17	54,8	5	25	$p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,036$ $p_{1-2} = 0,068$
Гипербилирубинемия	3	10,3	4	12,9	9	45	$p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,011$ $p_{1-2} = 0,758$

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

Частота встречаемости заболеваний неонатального периода (таб. 11) у детей основной группы достоверно выше, чем у детей из группы сравнения. Наиболее неблагоприятная ситуация складывалась у детей с гипопластическим вариантом СЗВУР. Структура заболеваний была представлена следующими патологиями: 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, $p_{1-3} = 0,006$, $p_{2-3} = 0,036$). Гипербилирубинемия регистрировалась в основной группе достоверно реже, чем в группе сравнения (45%), ($p_{1-3} = 0,006$, $p_{2-3} = 0,011$).

Целью нашего исследования являлось состояние сердечно-сосудистой системы. В таблице (табл. 12) приведены клинические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных с СЗВУР.

Таблица 12. Клинические особенности вегетативных нарушений и состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных с различными вариантами СЗВУР (абс., %)

Наименование признака	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n = 31)		Группа сравнения (n=20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Вегетативные дисфункции:							
- бледность кожи	5	17,2	3	9,6	0	0	$p_{1-3} = 0,051$ $p_{2-3} = 0,152$ $p_{1-2} = 0,331$
- «мраморность» кожи	10	34,4	10	32,2	1	5	$p_{1-3} = 0,016$ $p_{2-3} = 0,021$ $p_{1-2} = 0,856$
- акроцианоз	12	41,3	13	41,9	3	15	$p_{1-3} = 0,049$ $p_{2-3} = 0,043$ $p_{1-2} = 0,966$
Изменение характеристики сердечных тонов:							
- приглушенность	20	68,9	22	70,9	8	40	$p_{1-3} = 0,045$ $p_{2-3} = 0,029$ $p_{3-1-2} = 0,86$
- акцентуация над аортой	5	17,2	9	29	0	0	$p_{1-3} = 0,051$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{1-2} = 0,281$
- систолический шум	8	27,5	4	12,9	0	0	$p_{1-3} = 0,011$ $p_{2-3} = 0,095$ $p_{1-2} = 0,156$
Нарушение сердечного ритма:							
- тахикардия	8	27,5	9	29	1	5	$p_{1-3} = 0,045$ $p_{2-3} = 0,035$ $p_{1-2} = 0,902$

- брадикардия	11	37,9	11	35,4	2	10	$p_{1-3} = 0,03$ $p_{2-3} = 0,042$ $p_{1-2} = 0,845$
- экстрасистолия	0	0	3	9,6	0	0	$p_{1-3} = 1,0$ $p_{2-3} = 0,152$ $p_{1-2} = 0,086$

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

Представленные данные показывают, что у детей, родившихся с СЗВУР, вне зависимости от клинического варианта, частота клинических симптомов, которые свидетельствуют об изменении функционального состояния сердечно-сосудистой системы, была достоверно выше, чем у детей группы сравнения. Эти изменения проявлялись 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.

Таким образом, в раннем неонатальном периоде у детей с СЗВУР регистрируется большой спектр патологических состояний (патология ЦНС, нарушение сердечного ритма, анемия и проявления респираторных заболеваний), затрудняющих не только раннюю выписку из родильного дома, но и требующих дальнейшего выхаживания в условиях стационара (табл. 13).

Таблица 13. Условия выхаживания новорожденных с различными вариантами СЗВУР (абс, %)

Наименование признака	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n = 31)		Группа сравнения (n=20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Выписан из роддома домой	8	27,5	13	41,9	15	75	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,021$ $p_{1-2} = 0,245$
Переведен в отделение патологии новорожденных	21	72,5	18	58,1	5	25	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,021$ $p_{1-2} = 0,245$

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.

Приведенные данные показывают, что большая часть детей, родившихся с СЗВУР, нуждаются в дальнейшем выхаживании в условиях отделения патологии новорожденных. При этом процент достоверно выше среди новорожденных с гипопластическим вариантом СЗВУР (72,5%, $p_{1-3} = 0,002$).

3.3 Результаты лабораторно-инструментального исследования состояния сердечно-сосудистой системы у наблюдаемых детей

Как показано выше, период адаптации у наблюдаемых новорожденных с СЗВУР протекал с отклонениями. Присутствие факторов отягощающих беременности и роды способствовало не только рождению детей в состоянии асфиксии, но и возникновению у них обменно-электролитных нарушений (табл. 14).

Таблица 14. Характеристика некоторых гематологических и биохимических показателей у детей, родившихся с СЗВУР, в раннем неонатальном периоде (абс., %)

Показатель	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n = 31)		Группа сравнения (n=20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Анемия (уровень гемоглобина 150 и ниже г/л)	8	27,5	9	29	1	5	$p_{1-3} = 0,045$ $p_{2-3} = 0,035$ $p_{1-2} = 0,902$
Полицитемия	4	13,7	0	0	0	0	$p_{1-3} = 0,084$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{1-2} = 0,033$
Тромбоцитопения	0	0	4	12,9	0	0	$p_{1-3} = 1,0$ $p_{2-3} = 0,095$ $p_{1-2} = 0,046$
Гипогликемия	13	44,8	13	41,9	3	15	$p_{1-3} = 0,029$ $p_{2-3} = 0,043$ $p_{1-2} = 0,822$
Гипопротеинемия	5	17,2	6	19,3	0	0	$p_{1-3} = 0,051$ $p_{2-3} = 0,037$ $p_{1-2} = 0,936$
Гипокальциемия	0	0	4	12,9	0	0	$p_{1-3} = 1,0$ $p_{2-3} = 0,095$ $p_{1-2} = 0,046$
Повышение активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ)	15	51,7	7	22,5	0	0	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,023$ $p_{1-2} = 0,02$
Гипербилирубинемия	3	10,3	4	12,9	9	45	$p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,011$ $p_{1-2} = 0,758$

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

При анализе показателей общего анализа крови и результатов биохимического исследования у детей, родившихся с СЗВУР, достоверно чаще выявлялись такие изменения как анемия (27,5% - гипопластический вариант, 29% - гипотрофический вариант, 5% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,045$,

$p_{2-3} = 0,035$), полицитемия, тромбоцитопения, гипогликемия (44,8% - гипопластический вариант, 41,9% - гипотрофический вариант, 15% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,029$, $p_{2-3} = 0,043$), гипопроотеинемия и гипокальциемия. У части детей из основной группы обнаруживалось повышение активности трансаминаз (51,7% - гипопластический вариант, 22,5% - гипотрофический вариант, $p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,023$).

Всем наблюдаемым детям, проводилось измерение артериального давления (АД) на протяжении раннего неонатального периода. Результаты измерения артериального давления представлены в таблице (табл. 15).

Таблица 15. 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: 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 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.), (p₁₋₂₋₃ = 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 [88]. Достоверных различий по показателям артериального давления в первые и седьмые сутки жизни у детей с различными вариантами СЗВУР не выявлено.

Нами была проведена оценка содержания ренина, маркеров эндотелиальной дисфункции и васкулоэндотелиального фактора роста в течение раннего неонатального периода (таб. 16).

Таблица 16. Содержание ренина, маркеров эндотелиальной дисфункции и васкулоэндотелиального фактора роста в динамике раннего неонатального периода у детей, родившихся с СЗВУР Me (LQ - UQ)

Основные показатели	Гипопластический вариант (n = 29)	Гипотрофический 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: 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).

Таблица 17. Динамика содержания ренина, маркеров эндотелиальной дисфункции и васкулоэндотелиального фактора роста в раннем неонатальном периоде у детей родившихся с СЗВУР Me (LQ - UQ)

Основ- ные показате- ли	Пуповинная кровь			7 сутки			P
	Гипо- пласти- ческий вариант (n=29)	Гипо- трофичес- кий вариант (n = 31)	Группа сравнен- ия (n = 20)	Гипо- пласти- ческий вариант (n=29)	Гипотроф- ический вариант (n = 31)	Группа сравнения (n = 20)	
	1	2	3	4	5	6	
Ренин (нг/мл)	56,78 (9,96 – 157)	55,49 (30,57- 142,88)	83,83 (75,36- 93,64)	204,12 (138,17- 383,36)	211 (148,2- 256,8)	168,6 (147,25- 184)	$p_{1-4} = 0,01$ $p_{2-5} = 0,001$ $p_{3-6} = 0,002$
Эндотел- ин – 1 (фмо- ль/л)	0,77 (0,58-1,56)	0,98 (0,73 – 1,24)	1,34 (1,15- 3,19)	0,39 (0,31 – 0,44)	0,35 (0,13-1,20)	1,57 (0,94-2,23)	$p_{1-4} = 0,001$ $p_{2-5} = 0,04$ $p_{3-6} = 0,26$
Оксид азота (мкмо- ль/л)	22,34 (21,48- 37,52)	14,87 (14-2,27)	33,32 (27,48- 48,74)	30,89 (26,39- 37,29)	32,23 (29,48- 34,92)	50,3 (41,92- 89,64)	$p_{1-4} = 0,28$ $p_{2-5} = 0,007$ $p_{3-6} = 0,01$
VEGF (нг/мл)	201,6 (18 – 365,8)	183,8 (134,56- 456,52)	1068 (802,22- 1222,2)	701 (459,5- 836,35)	704 (401,6- 868,4)	560,3 (361,8- 962,85)	$p_{1-4} = 0,0008$ $p_{2-5} = 0,001$ $p_{3-6} = 0,06$

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 сранения 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).

Из анализа представленных в таблице данных следует, что 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 сравнительной группы. Содержание оксида азота было достоверно снижено только при гипотрофическом варианте СЗВУР (14,87 мкмоль/л), ($p_{2-3} = 0,001$). При обоих вариантах СЗВУР содержание VEGF оказалось

достоверно низким (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 ($p_{1-4} = 0,28$, $p_{2-5} = 0,007$), но его уровень оставался достоверно ниже, чем у детей группы сравнения ($p_{1-3} = 0,024$, $p_{2-3} = 0,034$). У детей основной группы выявлялось 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 уровень оксида азота в первые несколько дней жизни выражает характер и условия внутриутробного развития плода. Дефицит оксида азота у новорожденных, которые перенесли гипоксию, указывает на расстройство ферментативной функции ЦНС, которое выражается в снижении активности NO-синтетазы и развитии дисфункции эндотелия. От уровня оксида азота при рождении зависит дальнейшее течение метаболических процессов, кровоснабжение жизненно важных органов и систем и их адаптационные возможности [52]. Полученные нами изменения характерны для длительного воздействия гипоксии, на фоне которой возникает ослабление компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия. В результате чего возникает усиленная пролиферация эндотелиальных клеток, о чем свидетельствует выраженное 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 (таб. 18).

**Таблица 18. Уровень ренина в зависимости от степени тяжести СЗВУР
Me (LQ - UQ)**

Уровень ренина (нг/мл)	Гипопластический вариант (n = 29)		Гипотрофический вариант (n = 31)		Группа сравнения (n = 20)	P
	I степень	II степень	I степень	II степень		
	1	2	3	4		
Пуп. Кровь	58,4 (22,6 - 98,6)	65,3 (23,12 - 83,4)	53,6 (55,21 - 75,6)	59,6 (18,35 - 87)	84,9 (75,36 - 93,64)	p ₁₋₅ = 0,001 p ₂₋₅ = 0,002 p ₃₋₅ = 0,001 p ₄₋₅ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,569 p ₁₋₄ = 0,774 p ₂₋₃ = 0,114 p ₂₋₄ = 0,466
7 сутки	226,8 (131 - 373,6)	248,6 (8,36 - 355,7)	211 (16,18 - 343,2)	268 (217,6 - 355,7)	165,6 (147,2 - 184)	p ₁₋₅ = 0,001 p ₂₋₅ = 0,001 p ₃₋₅ = 0,011 p ₄₋₅ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,387 p ₁₋₄ = 0,034 p ₂₋₃ = 0,044 p ₂₋₄ = 0,001

Примечание: p₁₋₅ - достоверность различий между показателями I степени задержки гипопластического варианта СЗВУР и группы сравнения; p₂₋₅ - достоверность различий между показателями II степени задержки гипопластического варианта СЗВУР и группы сравнения; p₃₋₅ - достоверность различий между показателями I степени гипотрофического варианта СЗВУР и группы сравнения, p₄₋₅ - достоверность различий между показателями II степени гипотрофического варианта СЗВУР и группы сравнения, p₁₋₃ - достоверность различий между показателями гипопластического I степени и I степени гипотрофического вариантов СЗВУР; p₁₋₄ - достоверность различий между показателями гипопластического I степени и гипотрофического вариантов II степени СЗВУР; p₂₋₃ - достоверность различий между показателями гипопластического II степени и гипотрофического вариантов СЗВУР I степени; p₂₋₄ - 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).

Представленные данные, показывают, что 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., (p₂₋₄ = 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 $r = 0,39$, ($p=0,008$).

Всем наблюдаемым детям проводилось электрокардиографическое исследование в динамике раннего неонатального периода (табл. 19).

Таблица 19. Результаты ЭКГ у детей, родившихся с СЗВУР в 1 и на 7 -е сутки жизни (абс., %)

Наименование признака	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n = 31)		Группа сравнения (n=20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
1 сутки							
Нормальная ЭКГ	0	0	0	0	14	70	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=1,0$
Нарушение сердечного ритма:							
- синусовая тахикардия	8	27,5	9	29	1	5	$p_{1-3}=0,045$ $p_{2-3}=0,031$ $p_{1-2}=0,838$
- синусовая брадикардия	11	37,9	11	35,4	2	10	$p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,042$ $p_{1-2}=0,845$
- экстрасистолия	0	0	3	9,6	0	0	$p_{1-3}=1,0$ $p_{2-3}=0,152$ $p_{1-2}=0,086$
- предсердный ритм	5	17,2	3	9,6	2	10	$p_{1-3}=0,47$ $p_{2-3}=0,97$ $p_{1-2}=0,39$
- миграция водителя ритма	2	6,8	0	0	0	0	$p_{1-3}=0,231$ $p_{2-3}=1,0$ $p_{1-2}=0,137$
- нарушение процессов реполяризации в миокарде	29	100	31	100	4	20	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=1,0$

Продолжение. Таблица 19

Наименование признака	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n = 31)		Группа сравнения (n=20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
7 сутки							
Нормальная ЭКГ	0	0	0	0	16	80	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=1,0$
Нарушение сердечного ритма:							
- синусовая тахикардия	6	20,6	0	0	0	0	$p_{1-3}=0,030$ $p_{2-3}=1,0$ $p_{1-2}=0,008$
- синусовая брадикардия	2	6,8	3	9,6	0	0	$p_{1-3}=0,231$ $p_{2-3}=0,152$ $p_{1-2}=0,086$
- экстрасистолия	0	0	0	0	0	0	$p_{1-2-3}=1,0$
- предсердный ритм	0	0	0	0	0	0	$p_{1-2-3}=1,0$
- нарушение процессов реполяризации в миокарде	29	100	31	100	4	20	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=1,0$

Примечание: сумма превышает 100%, учитывая наличие нескольких признаков, 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 первые сутки жизни у наблюдаемых детей с СЗВУР 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 следующие нарушения сердечного ритма: синусовая тахикардия (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%), миграция водителя ритма (6,8% - гипопластический вариант. У всех детей основной группы, наблюдались

нарушения процессов реполяризации в миокарде (100% – гипопластический вариант, 100% – гипотрофический вариант, $p_{1-2-3} = 0,001$). У детей сравнительной группы в большом количестве наблюдений регистрировалась нормальная ЭКГ. Лишь в единичных случаях были зафиксированы синусовая тахи- или брадикардия и предсердный ритм. Нарушение процессов реполяризации в миокарде выявлены у 20% детей.

К седьмым суткам жизни у детей с СЗВУР наблюдалась небольшая 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 динамике наблюдения количество детей с нормальной ЭКГ в группе сравнения возросло, нарушений сердечного ритма не регистрировалось, но 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, в ходе которого выявлялись «малые» аномалии развития сердца, дисфункции клапанного аппарата и оценивалось состояние фетальных коммуникаций,. Характер и частота выявления функционирующих фетальных коммуникаций и «малых» аномалий развития сердца у детей с СЗВУР к седьмым суткам жизни представлен в таблице (табл. 20).

Таблица 20. Характер и частота выявления функционирующих фетальных коммуникаций и «малых» аномалий сердца на седьмые сутки жизни у детей с СЗВУР (абс., %)

Показатель	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n = 31)		Группа сравнения (n=20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Функционирующие фетальные коммуникации:							
- открытый артериальный проток	12	41,3	4	12,9	3	15	p ₁₋₃ = 0,049 p ₂₋₃ = 0,832 p ₁₋₂ = 0,013
- функционирующее овальное окно	11	37,9	8	34,6	9	45	p ₁₋₃ = 0,621 p ₂₋₃ = 0,156 p ₁₋₂ = 0,314
«Малые» аномалии сердца:							
- множественные аномальные хорды левого желудочка	23	79,3	12	38,7	9	45	p ₁₋₃ = 0,014 p ₂₋₃ = 0,656 p ₁₋₂ = 0,002
Дисфункции клапанного аппарата:							
- митральная регургитация I ст.	1	3,4	0	0	0	0	p ₁₋₃ = 0,402 p ₂₋₃ = 1,0 p ₁₋₂ = 0,298
- трикуспидальная регургитация I – II ст.	2	6,8	0	0	0	0	p ₁₋₃ = 0,231 p ₂₋₃ = 1,0 p ₁₋₂ = 0,137

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

Представленные в таблице данные демонстрируют, что функционирующие фетальные коммуникации выявлялись как у детей с СЗВУР, так и у детей группы сравнения. У детей с гипопластическим вариантом СЗВУР достоверно чаще, чем у детей гипотрофическим вариантом, выявлялись открытый артериальный проток (41,3%) и овальное окно (37,9%). У большей части детей с гипотрофическим вариантом СЗВУР и сравнительной группы артериальный проток закрывался, а овальное окно продолжало функционировать. Намного чаще у детей с гипопластическим вариантом СЗВУР, выявлялись аномальные хорды левого желудочка (79,3%),

($p_{1-3} = 0,014$), что является одним из признаков синдрома соединительнотканной дисплазии. У 10,2% детей с гипопластическим вариантом СЗВУР диагностированы дисфункции клапанного аппарата в виде митральной (3,4%) и трикуспидальной регургитации I и II ст. (6,8%).

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

Результаты Эхо-КГ исследования, проведенные с целью оценки структурно-функциональных характеристик сердца у новорожденных с СЗВУР на первые и седьмые сутки жизни представлены в таблицах (табл. 21 и 22).

Таблица 21. Структурно-функциональные характеристики сердца у новорожденных с СЗВУР на первые сутки жизни Me (LQ - UQ)

Основные показатели	Гипопластический вариант (n=29)	Гипотрофический вариант (n = 31)	Группа сравнения, (n=20)	P
КСР, см	0,88 (0,72-1,08)	0,87 (0,8-0,97)	0,93 (0,92-1,2)	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,000$ $p_{1-2} = 0,43$
КСО, см	1,60 (0,84-2,56)	1,67 (0,84-2,79)	1,72 (1,66-3,6)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,005$ $p_{1-2} = 0,83$
КДР, см	1,40 (1,25-1,49)	1,38 (1,24-1,64)	1,50 (1,56-1,85)	$p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,007$ $p_{1-2} = 0,83$
КДО, мл	5,11 (3,53-7,17)	5,7 (4,25-7,32)	5,99 (6,72-10,4)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,005$ $p_{1-2} = 0,85$
УО, мл	3,49 (2,42-4,61)	4,02 (2,68-5,45)	4,27 (4,51-8,38)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,002$ $p_{1-2} = 0,38$
МОК, л/мин	0,45 (0,32-0,58)	0,52 (0,32-0,75)	0,61 (0,5-1)	$p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} = 0,002$ $p_{1-2} = 0,59$
ФИ, %	69,4 (58-77)	69,2 (63,2-78)	67,72 (65-79)	$p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,006$ $p_{1-2} = 0,54$
ФУ, %	35,6 (30,5-41)	36,1 (31-44)	37,94 (33-44)	$p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} = 0,006$ $p_{1-2} = 0,052$
Индекс сферичности ЛЖ	1,71 (1,49-2,35)	1,65 (0,9-2,39)	2,32 (1,75-3,5)	$p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,05$

Таблица 22. Структурно-функциональные характеристики сердца у новорожденных с СЗВУР на седьмые сутки жизни Me (LQ - UQ)

Основные показатели	Гипопластический вариант (n=29)	Гипотрофический вариант (n = 31)	Группа сравнения (n=20)	P
	1	2	3	
КСР, см	0,86 (0,85-1)	0,88 (0,8-1)	1,43 (1,4-1,55)	p ₁₋₃ = 0,26 p ₂₋₃ = 0,56 p ₁₋₂ = 0,067
КСО, см	1,42 (1,1-2,1)	1,45 (1,1-2,21)	1,46 (1,02-5,18)	p ₁₋₃ = 0,26 p ₂₋₃ = 0,56 p ₁₋₂ = 0,67
КДР, см	1,43 (1,35-1,51)	1,43 (1,35-1,52)	1,6 (1,9-2,05)	p ₁₋₃ = 0,55 p ₂₋₃ = 0,56 p ₁₋₂ = 1,0
КДО, мл	5,43 (4,1-7,17)	5,5 (4,60-7,17)	6,7 (4,5-7,5)	p ₁₋₃ = 0,26 p ₂₋₃ = 0,56 p ₁₋₂ = 1,0
УО, мл	3,99 (2,89-5,55)	3,7 (3,2-4,32)	5,51 (3,8-6,9)	p ₁₋₃ = 0,021 p ₂₋₃ = 0,019 p ₁₋₂ = 1,0
МОК, л/мин	0,53 (0,45-0,67)	0,54 (0,45-0,59)	0,68± (0,5-0,89)	p ₁₋₃ = 0,06 p ₂₋₃ = 0,019 p ₁₋₂ = 0,65
ФИ, %	70 (58,7-79)	68,1 (60-79)	71,9 (61-85)	p ₁₋₃ = 0,07 p ₂₋₃ = 0,77 p ₁₋₂ = 0,19
ФУ, %	35 (28,7-44)	35,08 (29-44)	38,3 (30-46)	p ₁₋₃ = 0,07 p ₂₋₃ = 0,77 p ₁₋₂ = 0,39
Индекс сферичности ЛЖ	1,53 (0,93-2,38)	1,79 (1,02-2,38)	2,51 (2,03-2,89)	p ₁₋₃ = 0,03 p ₂₋₃ = 0,01 p ₁₋₂ = 0,002

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).

Конечно-систолический (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, 0,93см (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 →1,43см - гипотрофический вариант, 1,50 см →1,6 см - группа сравнения ($p_{1-3} = 0,006$, $p_{2-3} = 0,007$)) (ЛЖ) у детей основной группы в течение всего неонатального периода значительно не менялись в отличие от детей сравнительной группы, где данные показатели в динамике увеличивались. Ударный объем у новорожденных с СЗВУР увеличивался незначительно, а в сравнительной группе повышался в несколько раз (3,49 см (1-е сутки) → 3,99 см (7-е сутки) - гипопластический вариант, 4,02 см (1-е сутки) →3,7см (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 основной группы 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 сердечной геометрии 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%) ($p_{1-3} = 0,07$). На протяжении неонатального периода индекс сферичности ЛЖ уменьшался, что свидетельствовало о сохранении сферизации камер (1,53 - гипопластический вариант, 1,79 - гипотрофический вариант, 2,51 - группа сравнения ($p_{1-3} = 0,03$, $p_{2-3} = 0,01$, $p_{1-2} = 0,002$)), при этом показатели систолической функции сердца достоверно не менялись.

У детей сравнительной группы показатели систолической функции нарастали, что указывало на повышение производительности сердца. Полученные нами результаты мы связали с различными условиями внутриутробного развития детей. Дети с СЗВУР, внутриутробно развиваются в условиях ХФПН, при которой возникает повышение периферического

сопротивления плацентарных сосудов и снижение венозного возврата к плоду, т.е. уменьшение преднагрузки. Это приводит к снижению ударного объема и сократительной способности миокарда, увеличению КСО и повышению резистентности сосудов плода, в результате чего формируется препятствие сердечному выбросу (увеличение постнагрузки). В ранее проведенных исследованиях было установлено, что дети с СЗВУР внутриутробно имеют высокое артериальное и внутрисердечное давление. Также установлено, что внутриутробно сердце плода приобретает округлую форму, т.е. соотношение длинной оси к короткой уменьшается, а происходящая перегрузка объемом и давлением приводит к изменению структурно-геометрических характеристик сердца [37].

Таким образом, у наблюдаемых нами новорожденных с СЗВУР наблюдаются функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, которые выявляются на протяжении всего раннего неонатального периода. Признаки синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы проявляются 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) смена артериальной гипотонии на гипертензию. 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.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА СОСТОЯНИЕМ СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С СЗВУР.

4.1 Клинические особенности состояния здоровья детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР.

Дети, родившиеся с СЗВУР, в течение первого года 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 первого года 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 детей проводилось современными адаптированными молочными смесями.

Нами проанализированы показатели физического развития, структура неврологической и соматической патологии, функциональные состояния эндотелия на протяжении первого года жизни.

Средние антропометрические показатели детей, родившихся с СЗВУР, в возрасте 6 и 12 месяцев, выглядели следующим образом (табл. 23 и 24).

Таблица 23. Средние антропометрические показатели детей, родившихся с СЗВУР, в возрасте 6 месяцев Me (LQ - UQ)

Параметры	Гипопластический вариант (n=29)	Гипотрофический вариант (n=31)	Группа сравнения (n= 20)	P
	1	2	3	
Масса тела	6624 (6300-6940)	6719 (6400-7000)	7900 (7700-8100)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,001$
Длина тела	59 (58-63)	60 (59-64)	68 (65-70)	$p_{1-3} = 0,031$ $p_{2-3} = 0,05$ $p_{1-2} = 0,45$
Окружность головы	41 (39-43)	43 (41-45)	44 (42-45)	$p_{1-3} = 0,13$ $p_{2-3} = 0,055$ $p_{1-2} = 0,061$
Окружность груди	43 (40-45)	44 (41-45)	47 (44-48)	$p_{1-3} = 0,03$ $p_{2-3} = 0,057$ $p_{1-2} = 0,056$

Таблица 24. 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).

Представленные данные показывают, что у детей, родившихся с различными вариантами СЗВУР, наблюдалось достоверное отставание в физическом развитии в течение всего первого года жизни, более выраженное у детей с гипопластическим вариантом СЗВУР ($p_{1-3} = 0,046$).

Особенности морфофункционального статуса наблюдаемых детей в возрасте 12 месяцев жизни представлены в следующей таблице (табл. 25).

Таблица 25. Индивидуальные особенности физического развития у детей, родившихся с СЗВУР, в возрасте 12 месяцев жизни, (абс., %)

Показатели	Гипопластиче- ский вариант (n=29)		Гипотрофиче- ский вариант (n= 31)		Группа сравнения (n= 20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Физическое развитие:							
- среднее	11	38	21	68	8	40	p ₁₋₃ = 0,884 p ₂₋₃ = 0,05 p ₁₋₂ = 0,009
- низкое	18	62	10	32	0	0	p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,005 p ₁₋₂ = 0,021
- высокое	0	0	0	0	12	60	p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,001 p ₁₋₂ = 1,0
Морфо - функциональный статус:							
- гармоничный	11	38	21	68	20	100	p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,005 p ₁₋₂ = 0,021
- дисгармоничный	18	62	10	32	0	0	p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,001 p ₁₋₂ = 0,036
Индекс массы тела	17,96±0,28		17,93±0,04		18,67±0,34		

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.

Из таблицы следует, что все дети сравнительной группы имели среднее и высокое физическое развитие и в 100% гармоничный морфо-функциональный статус (p₁₋₂₋₃ = 0,001). Дети, родившиеся с гипопластическим и гипотрофическим вариантами СЗВУР имели низкое и среднее физическое развитие (p₁₋₂₋₃ = 0,001). У 62% детей с гипопластическим и 32% детей с гипотрофическим вариантами СЗВУР был дисгармоничный морфо-функциональный статус (p₁₋₂₋₃ = 0,001) за счет дефицита массы тела.

Структура неврологической патологии у детей в возрасте 12 месяцев жизни, родившихся с СЗВУР представлена в таблице (табл. 26).

Таблица 26. Структура неврологической патологии у детей в возрасте 12 месяцев жизни, родившихся с СЗВУР (абс.%)

Структура неврологической патологии	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n= 31)		Группа сравнения (n= 20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Неврологически здоров	0	0	0	0	14	55	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=1,0$
Синдром дефицита внимания и гиперактивности (ММД)	17	58,6	22	70,9	6	30	$p_{1-3}=0,049$ $p_{2-3}=0,005$ $p_{1-2}=0,317$
Резидуальная цереброорганическая недостаточность	12	41,3	9	29	0	0	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,317$

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.

Структура неврологической патологии у детей основной и сравнительной групп различалась между собой. Так, в группе сравнения больше половины детей были неврологически здоровы (55%), ($p_{1-2-3}=0,001$). У остальных были выявлены последствия перенесенного ППЦНС легкой степени (30%).

Среди детей, родившихся с СЗВУР, неврологически здоровых выявлено не было. Большая часть детей имела признаки резидуальной цереброорганической недостаточности, которые являются последствиями перенесенного ППЦНС средней тяжести (41,3% - гипопластический вариант, 29% - гипотрофический вариант ($p_{1-2-3}=0,001$)).

Состояние нервно-психического развития наблюдаемых детей представлено в таблице (таб. 27).

Таблица 27. Нервно-психическое развитие по КАТ/КЛАМС в возрасте 12 месяцев жизни (абс.%)

Состояние нервно-психического развития	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n= 31)		Группа сравнения (n= 20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Соответствует возрасту	18	62	22	70,9	20	100	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{1-2} = 0,465$
Отстает	11	37,9	9	29	0	0	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,465$

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.

При анализе приведенных в таблице данных, достоверных различий по нервно-психическому развитию на первом году жизни между группами наблюдаемых детей выявлено не было. К году жизни большая часть наблюдаемых 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 у детей, родившихся с СЗВУР в возрасте 12 месяцев жизни представлена в таблице (табл. 28).

Таблица 28. Структура соматической патологии у детей, родившихся с СЗВУР в возрасте 12 месяцев жизни (абс.%)

Класс болезней по МКБ – X	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n= 31)		Группа сравнения (n= 20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена							
- гипотрофия I	15	51,7	9	29	0	0	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₂ =0,073
- гипотрофия II ст.	3	10,3	1	3,2	0	0	p ₁₋₃ =0,131 p ₂₋₃ =0,418 p ₁₋₂ =0,27
- резидуальные явления рахита	19	65,5	15	48,3	0	0	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₂ =0,181
Класс XI. Болезни органов пищеварения:							
- функциональные нарушения органов пищеварения	29	100	31	100	5	25	p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,001 p ₁₋₂ = 1,0
Класс X. Болезни органов дыхания:							
- рецидивирующие ОРЗ	17	58,6	16	51,6	5	25	p ₁₋₃ = 0,021 p ₂₋₃ = 0,047 p ₁₋₂ = 0,683
Класс IX. Болезни системы кровообращения:							
- нарушения сердечного ритма	7	24,1	5	16,1	0	0	p ₁₋₃ =0,018 p ₂₋₃ =0,05 p ₁₋₂ =0,946
Класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки:							
- атопический дерматит	9	31	11	35,4	0	0	p ₁₋₃ =0,006 p ₂₋₃ =0,003 p ₁₋₂ =0,715
Класс III. Болезни органов кроветворения:							
- анемия	13	44,8	8	25,8	0	0	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,014 p ₁₋₂ =0,123
Практически здоров	0	0	0	0	14	70	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₂ =1,0

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

Приведенные в таблице данные демонстрируют, что структура соматической патологии отличалась у детей основной и сравнительной групп. Большинство детей в группе сравнения были отнесены к практически здоровым (70%, $p_{1-2-3} = 0,001$). У небольшой части из них (25%) выявлялись функциональные нарушения органов пищеварения и рецидивирующие ОРЗ.

В числе детей, родившихся с различными вариантами СЗВУР, практически здоровых выявлено не было. У половины из них выявлялась гипотрофия 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 выявлялись 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. Почти у половины детей выявлялись резидуальные проявления 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, $p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,05$).

4.2 Клинические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР.

Клинические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей, родившихся с СЗВУР, на протяжении первого года жизни представлены в таблицах (таб. 29 и таб.30).

Таблица 29. Клинические особенности вегетативных нарушений и состояние сердечно - сосудистой системы у детей, родившихся с СЗВУР, в возрасте 6 месяцев жизни (абс.%)

Наименование признака	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n= 31)		Группа сравнения (n= 20)		p
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Вегетативные дисфункции:							
- бледность кожи	7	24,1	5	16,1	0	0	p ₁₋₃ =0,018 p ₂₋₃ =0,059 p ₁₋₂ =0,439
- мраморный рисунок кожи	23	79	20	64,5	7	35	p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,04 p ₁₋₂ =0,204
- акроцианоз	16	55,1	17	54,8	5	25	p ₁₋₃ =0,036 p ₂₋₃ =0,036 p ₁₋₂ =0,98
- дистальный гипергидроз (потливость рук и ног)	21	72,4	15	48,3	6	30	p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ =0,193 p ₁₋₂ =0,058
- похолодание дистальных отделов конечностей	25	86,2	21	67,7	7	35	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,022 p ₁₋₂ =0,092
Нарушение сердечного ритма:							
- тахикардия в покое	13	44,8	8	25,8	0	0	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,014 p ₁₋₂ =0,123
- брадикардия в покое	4	13,4	3	9,6	0	0	p ₁₋₃ =0,084 p ₂₋₃ =0,152 p ₁₋₂ =0,62
Изменение характеристики сердечных тонов:							
-акцентуация над аортой	5	17,2	6	19,3	0	0	p ₁₋₃ =0,046 p ₂₋₃ =0,037 p ₁₋₂ =0,833
-приглушенность	21	72,4	21	67,7	5	25	p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,003 p ₁₋₂ =0,694
- систолический шум	3	10,3	5	16,1	0	0	p ₁₋₃ =0,138 p ₂₋₃ =0,059 p ₁₋₂ =0,511
Патологии не выявлено	0	0	0	0	11	55	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₂ =1,0

Таблица 30. Клинические особенности вегетативных нарушений и состояние сердечно-сосудистой системы у детей, родившихся с СЗВУР, в возрасте 12 месяцев жизни (абс.%)

Наименование признака	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n= 31)		Группа сравнения (n= 20)		p
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Вегетативные дисфункции:							
Бледность кожи	2	6,8	0	0	0	0	p ₁₋₃ =0,231 p ₂₋₃ =1,0 p ₁₋₂ =0,137
Мраморный рисунок кожи	16	55,1	17	54,8	5	25	p ₁₋₃ =0,036 p ₂₋₃ =0,036 p ₁₋₂ =0,98
Акроцианоз	17	58,6	15	48,3	5	25	p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,036 p ₁₋₂ =0,159
Дистальный гипергидроз (потливость рук и ног)	17	58,6	12	38,7	6	30	p ₁₋₃ =0,049 p ₂₋₃ =0,526 p ₁₋₂ =0,124
Похолодание дистальных отделов конечностей	18	62	17	54,8	6	30	p ₁₋₃ =0,028 p ₂₋₃ =0,05 p ₁₋₂ =0,752
Нарушение сердечного ритма:							
- тахикардия в покое	7	24,1	6	19,3	0	0	p ₁₋₃ =0,018 p ₂₋₃ =0,037 p ₁₋₂ =0,654
- акцентуация над аортой	11	35,4	7	22,5	0	0	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,023 p ₁₋₂ =0,195
Изменение характеристики сердечных тонов:							
- приглушенность	17	58,6	17	54,8	0	0	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₂ =0,951
- систолический шум	2	6,8	0	0	0	0	p ₁₋₃ =0,231 p ₂₋₃ =1,0 p ₁₋₂ =0,137
Патологии не выявлено	0	0	0	0	14	70	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₁₋₂ =1,0

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

При анализе выше приведенных данных было выявлено, что у всех детей, родившихся с различными вариантами СЗВУР, клинические признаки, указывающие на наличие функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, выявленные в периоде новорожденности, сохранялись на протяжении всего первого года жизни. Наиболее чаще, чем у детей группы сравнения, были выявлены «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 симптомы говорили о сохраняющейся вегето-сосудистой дисфункции. У 50% детей были диагностированы нарушения сердечного ритма в виде тахи- или брадикардии, у 40% - изменение характеристики сердечных тонов ($p_{1-2-3} = 0,001$). К возрасту 12 месяцев жизни у детей основной и группы сравнения сохранялись такие же изменения, которые были выявлены в возрасте 6 месяцев жизни.

Изменения вегетативного статуса и сердечно-сосудистой системы, у детей группы сравнения были выявлены примерно в 30% случаев. Они свидетельствовали о сохраняющихся вегето-сосудистых нарушениях. Нарушений сердечного ритма зарегистрировано не было. К возрасту 12 месяцев жизни, процент детей с отсутствием патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы несколько увеличился.

4.3. Результаты лабораторно-инструментального исследования состояния сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР

Средние показатели артериального давления у детей, родившихся с СЗВУР на протяжении первого года жизни представлены в таблице (табл. 31).

Таблица 31. 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	
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 цифры артериального давления у детей основной группы, достоверно выше, чем у детей сравнительной группы (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 цифры артериального давления у детей, родившихся с СЗВУР в зависимости от степени тяжести, в возрасте 12 месяцев жизни представлены в таблице (табл. 32).

Таблица 32. 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	5	
Систолическое АД	111,4 (89 – 115)	115,3 (99 – 118,2)	110,8 (85 – 114,9)	114,5 (110,4 – 118,9)	86 (85-100)	p ₁₋₅ = 0,013 p ₂₋₅ = 0,004 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: p₁₋₅ - достоверность различий между показателями I степени задержки гипопластического варианта СЗВУР и группы сравнения; p₂₋₅ - достоверность различий между показателями II степени задержки гипопластического варианта СЗВУР и группы сравнения; p₃₋₅ - достоверность различий между показателями I степени гипотрофического варианта СЗВУР и группы сравнения, p₄₋₅ - достоверность различий между показателями II степени гипотрофического варианта СЗВУР и группы сравнения, p₁₋₃ - достоверность различий между показателями гипопластического I степени и I степени гипотрофического вариантов СЗВУР; p₁₋₄ - достоверность различий между показателями гипопластического I степени и гипотрофического вариантов II степени СЗВУР; p₂₋₃ - достоверность различий между показателями гипопластического II степени и гипотрофического вариантов СЗВУР I степени; p₂₋₄ - 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 у детей основной группы, независимо от клинического варианта, в возрасте 12 месяцев жизни наиболее высокие цифры артериального давления регистрировались у детей с II степенью тяжести СЗВУР при рождении (p₂₋₅ = 0,004, p₄₋₅ = 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 $r = 0,706$, ($p=0,017$).

Таблица 33. Состояние показателей артериального давления в зависимости от процентильного роста у детей в возрасте 12 месяцев жизни, родившихся с СЗВУР (абс.%)

Артериальное давление	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n= 31)		Группа сравнения (n= 20)		P
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Нормальное АД	10	34,4	12	38,7	20	100	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,735$
Высокое нормальное АД	7	24,1	9	29	0	0	$p_{1-3} = 0,023$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{1-2} = 0,669$
Артериальная гипертензия	12	41,3	10	32,2	0	0	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,464$

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.

Представленные данные показывают, что только 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 ($r = 0,730$), ($p=0,019$).

Характеристика ЭКГ у детей, родившихся с СЗВУР, в возрасте 6 месяцев жизни представлена в таблице (табл. 34).

Таблица 34. Характеристика ЭКГ у детей родившихся с СЗВУР, в возрасте 6 месяцев жизни (абс.%)

Наименование признака	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n= 31)		Группа сравнения (n= 20)		p
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
ЭКГ в пределах нормы	0	0	0	0	20	100	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=1,0$
Нарушение сердечного ритма							
- синусовая тахикардия	14	48,2	9	29	0	0	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,008$ $p_{1-2}=0,126$
- синусовая брадикардия	2	6,8	1	3,2	0	0	$p_{1-3}=0,231$ $p_{2-3}=0,418$ $p_{1-2}=0,515$
- миграция водителя ритма по предсердиям	5	17,2	2	6,4	0	0	$p_{1-3}=0,05$ $p_{2-3}=0,247$ $p_{1-2}=0,197$
Нарушение процессов реполяризации в миокарде	21	72,4	17	54,8	0	0	$p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-2}=0,159$

Примечание: сумма превышает 100%, учитывая наличие нескольких признаков, 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 возрасте 6 месяцев жизни ни один ребенок, родившийся с СЗВУР, не имел нормальной электрокардиограммы. У большей половины детей 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, $p_{1-3,2-3} = 0,001$), которые были зарегистрированы в периоде новорожденности. Все дети группы сравнения имели нормальную ЭКГ ($p_{1-2-3} = 0,001$).

Характеристика ЭКГ у детей, родившихся с СЗВУР, в возрасте 12 месяцев жизни представлена в таблице (табл. 35).

Таблица 35. Характеристика ЭКГ у детей, родившихся с СЗВУР, в возрасте 12 месяцев жизни (абс.%)

Наименование признака	Гипопластический вариант (n=29)		Гипотрофический вариант (n= 31)		Группа сравнения (n= 20)		Р
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
ЭКГ в пределах нормы	16	55,1	20	64,5	20	100	$p_{1-3, 2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,464$
Нарушение сердечного ритма:							
- синусовая тахикардия	12	41,3	8	25,8	0	0	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,014$ $p_{1-2} = 0,201$
- миграция водителя ритма по предсердиям	4	13,7	1	3,2	0	0	$p_{1-3} = 0,084$ $p_{2-3} = 0,418$ $p_{1-2} = 0,139$
Нарушение процессов реполяризации в миокарде	11	37,9	7	22,5	0	0	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,023$ $p_{1-2} = 0,195$

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

Из приведённых данных следует, что в возрасте 12 месяцев жизни у детей, родившихся с СЗВУР, наблюдалась положительная динамика. У 25% детей регистрировалась ЭКГ без патологических изменений ($p_{1-3, 2-3} = 0,001$). Также наблюдалась тенденция к снижению количества детей с выявленными

нарушениями ритма и процессов реполяризации в миокарде ($p_{1-3} = 0,002$, $p_{2-3} = 0,023$).

Данные эхокардиографии детей, родившихся с СЗВУР, в возрасте 6 и 12 месяцев представлены в таблицах (табл. 36 и 37).

Таблица 36. Основные эхокардиографические показатели у наблюдаемых детей в 6 месяцев жизни Me (LQ - UQ)

Параметры	Гипопластический вариант (n=29)	Гипотрофический вариант (n= 31)	Группа сравнения (n= 20)	P
	1	2	3	
КСР, см	1,29±0,24 (0,95-1,34)	1,34±0,22 (1,25-1,46)	1,44±0,01 (1,41-1,51)	$p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,002$ $p_{1-2} = 0,67$
КСО, см	4,32±1,98 (3,58-4,67)	4,85±1,82 (4,25-5,21)	5,29±0,0,6 (4,98-5,46)	$p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,002$ $p_{1-2} = 0,42$
КДР, см	1,89±0,37 (1,78-1,98)	1,95±0,35 (1,87-1,98)	2,18±0,15 (2,01-2,38)	$p_{1-3} = 0,015$ $p_{2-3} = 0,019$ $p_{1-2} = 1,0$
КДО, мл	13,8±6,1 (12,9-14,6)	14,5±5,9 (13,9-14,9)	17,9±0,26 (16,5-18,7)	$p_{1-3} = 0,005$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{1-2} = 1,0$
УО, мл	9,9±4,56 (8,5-10,9)	10,5±4,13 (9,8-11)	12,02±1,37 (11,5-13,01)	$p_{1-3} = 0,021$ $p_{2-3} = 0,019$ $p_{1-2} = 1,0$
МОК, л/мин	1,58±0,57 (1,45-1,64)	1,26±0,52 (1,19-1,32)	1,97±0,08 (1,84-2,01)	$p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,38$
ФИ, %	75,2±3,9 (74-76,5)	74,25±3,34 (73,2-75)	73,35±1,85 (72,1-74,9)	$p_{1-3} = 0,07$ $p_{2-3} = 0,77$ $p_{1-2} = 1,0$
ФУ, %	42,6±3,1 (38-44)	40,5±2,5 (38,6-41,2)	37,8±0,9 (36,2-38,9)	$p_{1-3} = 0,26$ $p_{2-3} = 0,56$ $p_{1-2} = 0,39$
Индекс сферизации ЛЖ	1,44±0,15 (1,36-1,5)	1,43±0,17 (1,38-1,52)	1,22±0,1 (1,14-1,36)	$p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,008$ $p_{1-2} = 0,004$

Таблица 36. Основные эхокардиографические показатели у наблюдаемых детей в 12 месяцев жизни Me (LQ – UQ)

Параметры	Гипопластический вариант (n=29)	Гипотрофический вариант (n= 31)	Группа сравнения (n= 20)	P
	1	2	3	
КСР, см	1,48±0,01 (1,32-1,62)	1,47±0,33 (1,36-1,65)	1,5±0,01 (1,45-1,68)	p ₁₋₃ = 0,008 p ₂₋₃ = 0,002 p ₁₋₂ = 0,45
КСО, см	5,9±0,08 (4,9-6,7)	5,95±0,02 (4,98-6,32)	3,3±0,01 (2,98-3,68)	p ₁₋₃ = 0,008 p ₂₋₃ = 0,002 p ₁₋₂ = 0,45
КДР, см	2,35±0,007 (2,0-3,98)	2,35±0,009 (2,05-3,01)	2,65±0,05 (2,31-2,97)	p ₁₋₃ = 0,008 p ₂₋₃ = 0,002 p ₁₋₂ = 1,0
КДО, мл	19,4±0,33 (18,7-20,8)	19,6±0,4 (18,3-20,5)	10,25±0,65 (9,8-11,5)	p ₁₋₃ = 0,008 p ₂₋₃ = 0,002 p ₁₋₂ = 0,42
УО, мл	13,5±0,4 (12,9-14,6)	13,5±0,36 (12,8-15,0)	11,05±0,15 (10,3-12,8)	p ₁₋₃ = 0,008 p ₂₋₃ = 0,002 p ₁₋₂ = 1,0
МОК, л/мин	1,56±0,007 (1,42-1,69)	1,56±0,02 (1,34-1,98)	1,22±0,03 (1,03-1,58)	p ₁₋₃ = 0,008 p ₂₋₃ = 0,002 p ₁₋₂ = 0,18
ФИ, %	68,8±0,19 (66-70,1)	68,7±0,34 (64,8-70,1)	76,5±1,5 (74,2-78,6)	p ₁₋₃ = 0,008 p ₂₋₃ = 0,015 p ₁₋₂ = 1,0
ФУ, %	36,5±0,21 (34,9-38,40)	36,2±0,64 (35,1-37,9)	41±1,42 (39,2-42,8)	p ₁₋₃ = 0,008 p ₂₋₃ = 0,015 p ₁₋₂ = 1,0
Индекс сферизации ЛЖ	2,24±0,01 (2,01-2,98)	2,23±0,01 (2,03-2,87)	1,7±0,05 (1,58-1,81)	p ₁₋₃ = 0,008 p ₂₋₃ = 0,008 p ₁₋₂ = 0,008

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).

По результатам ЭхоКГ было выявлено, что на протяжении всего первого года жизни у детей, родившихся с СЗВУР, наблюдается тенденция к снижению сократительной функции левого желудочка (ФИ 68,8±0,19% – гипопластический вариант, 68,7±0,34% – гипотрофический вариант, 76,5±1,5% - группа сравнения, p₁₋₃ = 0,008, p₂₋₃ = 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. 38).

Таблица 38. Результаты определения содержания метаболитов оксида азота, эндотелина – 1, ренина и VEGF у детей, родившихся с СЗВУР в возрасте 12 месяцев Me (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 39. Динамика содержания ренина, маркеров эндотелиальной дисфункции и сосудистого эндотелиального фактора роста на протяжении первого года жизни, у детей родившихся с СЗВУР Me (LQ - UQ)

Основ- ные показа- тели	7 сутки			12 месяцев			P
	Гипо- пласти- ческий вариант (n = 29)	Гипо- трофи- ческий вариант (n = 31)	Группа срав- нения (n = 20)	Гипо- пласти- ческий вариант (n = 29)	Гипо- трофи- ческий вариант (n = 31)	Группа Сравне- ния (n = 31)	
	1	2	3	4	5	6	
Ренин (нг/мл)	204,12 (138,17- 383,36)	211 (148,2- 256,8)	168,6 (147,25- 184)	430,3 (177,8- 565)	496,5 (334,9 – 582)	219 (158 – 279,3)	$p_{1-4} = 0,02$ $p_{2-5} = 0,01$ $p_{3-6} = 0,04$
Эндоте- лин – 1 (фмо- ль/мл)	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 (мкмо- ль/л)	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 (нг/мл)	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: 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).

Приведенные выше данные демонстрируют, что у детей, родившихся с СЗВУР, в течение первого года жизни сохраняется повышенное содержания уровня ренина в крови (430,3 нг/мл – гипопластический вариант, 496,5 – гипотрофический вариант, 219 нг/мл - группа сравнения), ($p_{1-4} = 0,02$, $p_{2-5} = 0,01$), что клинически проявляется тенденцией к артериальной гипертензии. Эндотелиальная дисфункция сохраняется, о чем свидетельствует повышение

содержания в крови эндотелина-1 ($p_{1-4} = 0,0002$, $p_{2-5} = 0,002$), оксида азота у детей, родившихся с гипотрофическим вариантом СЗВУР ($p_{2-5} = 0,04$) и снижение уровня VEGF ($p_{1-4} = 0,04$, $p_{2-5} = 0,01$).

Нами проанализирован уровень ренина у наблюдаемых детей в возрасте 12 месяцев жизни в зависимости от степени СЗВУР при рождении (таб. 40).

Таблица 40. Средний уровень ренина у детей, родившихся с СЗВУР в зависимости от степени тяжести, в возрасте 12 месяцев жизни Me (LQ - UQ)

Наименование признака	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	5	
Ренин (нг\мл)	368,8 (177,8 – 459,8)	398,85 (231 – 565)	458,9 (334,9 – 582)	495,2 (425 – 565)	219 (158 – 279,3)	$p_{1-5} = 0,001$ $p_{2-5} = 0,001$ $p_{3-5} = 0,001$ $p_{4-5} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{1-4} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,007$ $p_{2-4} = 0,001$

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).

Представленные результаты демонстрируют, что уровень ренина в возрасте 12 месяцев жизни отличался у детей не только при различных вариантах, но и при различной степени тяжести СЗВУР. Самые высокие цифры 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, $p_{1-2-3-4-5} = 0,001$).

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, в течение 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 в течение 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.

4.4 Прогнозирование развитие артериальной гипертензии к возрасту 12 месяцев жизни у детей, родившихся с СЗВУР.

Для выявления информативных признаков, позволяющих прогнозировать формирование артериальной гипертензии к 12 месяцам жизни, нами было проанализированы анамнестические, клинические, гематологические и инструментальные признаки. Наиболее информативными оказались десять: 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 $F < 0$ риск развития артериальной гипертензии у детей, родившихся с СЗВУР в возрасте 12 месяцев жизни низкий.

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

Разработанное правило прогноза может быть использовано в работе перинатального центра, где родоразрешаются пациентки с ХФПН.

Клинический пример применения прогностического правила:

Ребенок Р. (история болезни № 50225). Ребенок от 1 беременности. Беременность протекала на фоне угрожающего позднего выкидыша, анемии I ст., неспецифического вагинита (санирован), эктопии шейки матки, ХФПН субкомпенсированной формы, формирования СЗРП, хронической внутриутробной гипоксии плода, тяжелой преэклампсии. Ребенок родился путем операции кесарево сечения в сроке 38-39 недель с массой тела 2260 грамм, длиной 46см, окружностью головы 33 см, оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов, у новорожденного был диагностирован гипопластический вариант СЗВУР. На вторые сутки жизни новорожденный переведен для дальнейшего обследования и лечения в отделение патологии новорожденных. На седьмые сутки жизни у ребенка было отмечено повышение артериального давления до 96/66 мм.рт.ст. среднее АД 74 мм.рт.ст. Из отделения патологии новорожденных ребенок выписан на 14-е сутки жизни. При обследовании ребенка в возрасте 12 месяцев выявлена артериальная гипертензия (105/62 мм.рт.ст.), которая потребовала дальнейшего обследования и наблюдения у кардиолога. Таким образом, наш прогноз подтверждается.

Дискриминантная функция F составила:

$$F = 1,766x33 - 0,219x58,7 - 8,932x1,02 + 2,202x5,55 + 0,006x1364,4 - 1,210x6 - 1,527x0 - 5,453x0 - 0,004x130 + 0,361x62 - 56,746 = 14,57,$$

$F > 0$ что указывает на вероятное высокий риск развития артериальной гипертензии у ребенка родившегося с СЗВУР в возрасте 12 месяцев жизни.

Ребенок К. (история болезни № 50608). Ребенок от 1 беременности. Беременность протекала на фоне токсикоза 1 половины, ОРВИ, гипертонической болезни, угрожающего выкидыша, ХФПН, умеренного маловодия. Ребенок родился путем операции кесарево сечения в сроке гестации 37-38 недель с массой тела 2300 грамм, длиной 47 см, окружность головы 34 см, оценкой по шкале Апгар 6/8 баллов, у новорожденного гипотрофический вариант СЗВУР. На 2-е сутки жизни новорожденный переведен для дальнейшего обследования и лечения в отделение патологии новорожденных. На 7-е сутки жизни у ребенка артериального давления составило 88/47 мм.рт.ст. среднее АД 54 мм.рт.ст. Из отделения патологии новорожденных ребенок выписан на 16-е сутки жизни. При обследовании ребенка в возрасте 12 месяцев выявлена артериальная гипертензия (108/60 мм.рт.ст.), которая потребовала дальнейшего обследования и наблюдения у кардиолога. Таким образом, наш прогноз подтверждается.

Дискриминантная функция F составила:

$$F = 1,766 \times 34 - 0,219 \times 60 - 8,932 \times 0,93 + 2,202 \times 5,7 + 0,006 \times 1266,2 - 1,210 \times 6 - 1,527 \times 0 - 5,453 \times 0 - 0,004 \times 556,8 + 0,361 \times 78 - 56,746 = 13,12,$$

$F > 0$ что указывает на вероятно высокий риск развития артериальной гипертензии у ребенка родившегося с СЗВУР в возрасте 12 месяцев жизни.

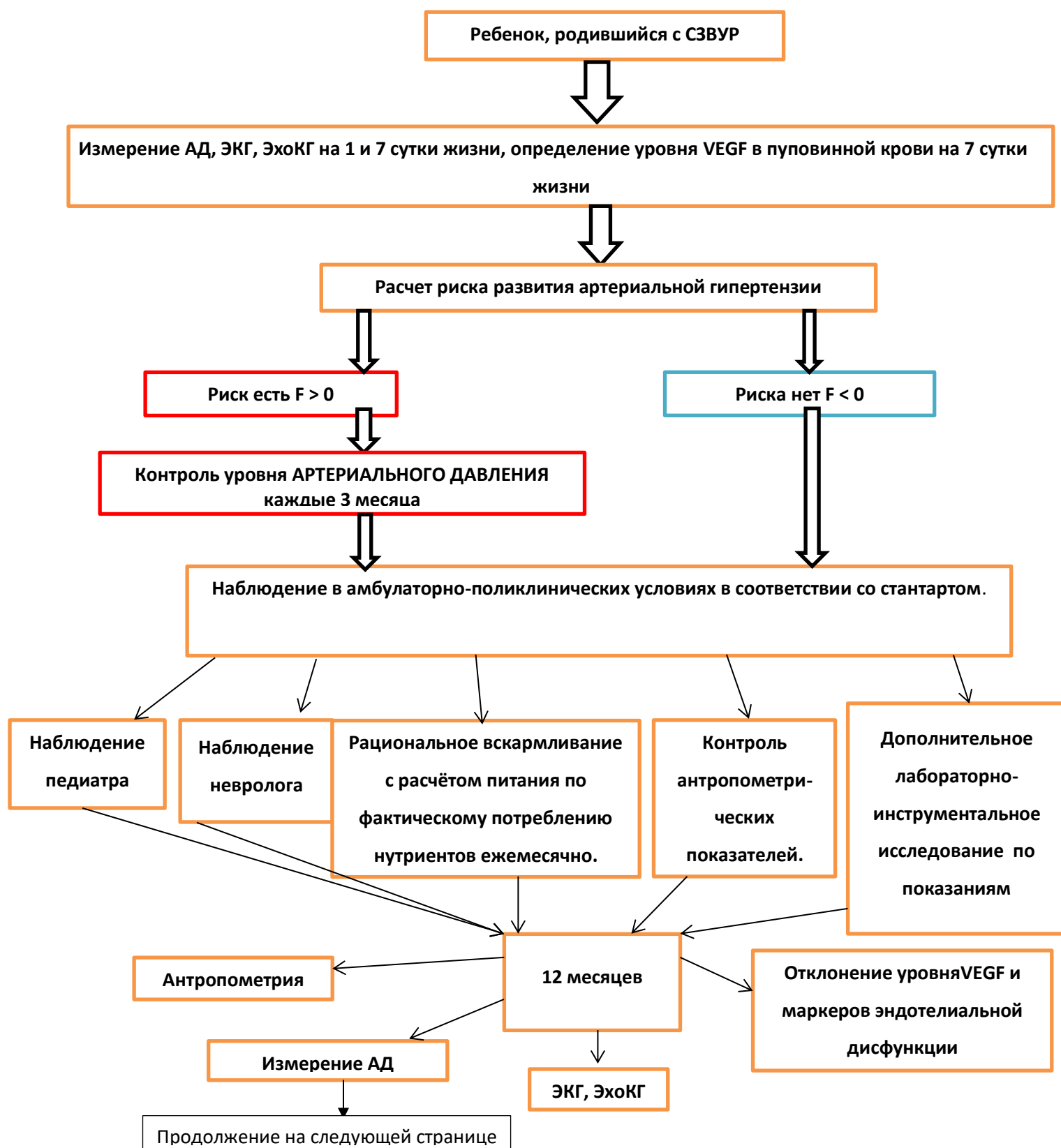
Ребенок С. (история болезни 51134). Ребенок от 1 беременности. Беременность протекала на фоне токсикоза 1 и 2 половины, преждевременного созревания плаценты, умеренного маловодия. Ребенок родился от быстрых срочных родов в сроке гестации 38-39 недель с массой тела 2620 грамм, длиной 49 см, окружность головы 33 см, оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, у новорожденного гипотрофический вариант СЗВУР. На 5-е сутки жизни новорожденный был выписан домой. На 7-е сутки жизни у ребенка уровень артериального давления составил 82/47 мм.рт.ст. среднее АД 50 мм.рт.ст. Уровень артериального давления в возрасте 12 месяцев жизни составил 94/43 мм.рт.ст.

Дискриминантная функция F составила:

$$F = 1,766 \times 33 - 0,219 \times 78 - 8,932 \times 2,51 + 2,202 \times 5,7 + 0,006 \times 275,2 - 1,210 \times 8 - 1,527 \times 0 - 5,453 \times 0 - 0,004 \times 77,9 + 0,361 \times 65 - 56,746 = -10,293,$$

$F < 0$ что указывает на вероятно низкий риск развития артериальной гипертензии у ребенка родившегося с СЗВУР в возрасте 12 месяцев жизни.

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



Начало на предыдущей странице

Измерение АД

Средние уровни САД и/или ДАД на равные или превышающие 95-й процентиль для данного возраста, пола и роста в возрасте 12 месяцев жизни.

ДА

Направление к детскому кардиологу для углубленного обследования и наблюдения

НЕТ

Наблюдение в условиях поликлиники по стандарту

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастание частоты рождения детей с синдромом задержки внутриутробного развития (СЗВУР), является одной из актуальных тем современной медицины.

Процент рождения детей с СЗВУР зависит от критериев, которые легли в основу данного диагноза, от генетических особенностей популяции, социальных, экономических и географических условий проживания родителей [14].

По информации ВОЗ, процент рождения детей с СЗВУР составляет 3-31% случаев, в Западной Европе – 6,5%, в США – 10-15%, в России – 2,4 – 17% [14,91]. Смертность у доношенных новорожденных с СЗВУР, во много выше, чем у детей с нормальными показателями физического развития, и занимает второе место в структуре перинатальных потерь после недоношенности. Перинатальная заболеваемость у детей с СЗВУР, составляет около 47-50% [91]. Одной из важнейших причин формирования СЗВУР является хроническая плацентарная недостаточность, которая возникает в результате реакции плода и плаценты на патологические состояния, происходящие в материнском организме. При плацентарной недостаточности происходит нарушение трофической, транспортной, эндокринной и метаболической функции плаценты, которые являются причиной патологии плода и новорожденного. Результатом всех выше перечисленных нарушений возникает гипоксия плода и формируется СЗВУР [74]. Научные исследования последних лет доказали, что у детей, родившихся с СЗВУР, намного чаще возникают многочисленные хронические заболевания в старшем возрасте [58].

Большая роль придается изучению сердечно-сосудистой системы у детей, родивших с СЗВУР. По результатам исследований Плюсониной Н.Н. (2012) признаки указывающие на дизадаптацию сердечно-сосудистой системы встречаются у всех детей, родившихся с СЗВУР, однако подробно они изучены не в полной мере. [69].

Учитывая все сказанное выше, важным вопросом является изучение особенностей становления сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР, с целью разработки адекватных подходов к ранней коррекции возникающих нарушений.

Целью нашей работы явилось выявление особенностей функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни, родившихся с СЗВУР, на основании результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования для прогнозирования развития артериальной гипертензии и выработки дифференциальной тактики диспансерного наблюдения в амбулаторно-поликлинических условиях.

Для выполнения поставленных в работе задач, проведено клинико-лабораторное обследование детей, родившихся с гипопластическим и гипотрофическим вариантами СЗВУР в периоде новорожденности и на протяжении первого года жизни.

При анализе состояния здоровья женщин, родивших детей с СЗВУР установлено что, достоверно чаще встречались инфекционные (хроническая внутриматочная инфекция) и паразитарные болезни (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, $p_{1-3} = 0,04$, $p_{2-3} = 0,04$). Достоверных различий в структуре экстрагенитальной патологии матерей родивших детей основной группы не получено. Однако у матерей, родивших детей с гипотрофичеим вариантом СЗВУР, артериальная гипертензия регистрировалась чаще, в 58,4% случаев ($p_{1-2} = 0,001$). Среди матерей основной группы практически здоровыми оказались только две женщины (6,8%), ($p_{1-3} = 0,013$, $p_{2-3} = 0,002$). Среди матерей, родивших детей из группы сравнения практически здоровыми оказались каждая третья, это различие было статистически достоверным (35%), ($p_{1-3} = 0,013$, $p_{2-3} = 0,002$).

Наиболее часто встречающимися осложнениями беременности у женщин родивших детей, основной группы, являлись токсикоз первой половины беременности (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 $p_{1-3} = 0,026$, $p_{2-3} = 0,008$). Также большое значение имели перенесенные женщинами 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 перечисленные выше состояния приводят к формированию хронической фетоплацентарной недостаточности, 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, $p_{1-3} = 0,002$, $p_{2-3} = 0,008$). При ХФПН, на фоне сосудистых нарушений, происходит изменение транспорта питательных веществ и кислорода, что и приводит к формированию СЗВУР [74]. Достоверных различий по течению беременности у матерей, родивших детей основной группы не выявлено.

Основным способ родоразрешения детей с гипотрофическим вариантом СЗВУР являлась операция кесарево сечение (83,9%), ($p_{1-2-3} = 0,001$), дети с гипопластическим вариантом, чаще рождались от самостоятельных родов (58,6%), ($p_{1-2} = 0,001$).

Таким образом, дети с различными вариантами СЗВУР, как правило, рождались у женщин с разнообразной экстрагенитальной патологией, осложненным течением беременности и родов.

Дети с признаками СЗВУР достоверно чаще, чем дети из группы сравнения рождались в состоянии асфиксии средней тяжести 31% - гипопластический вариант, 64,5% - гипотрофический вариант, 5% - группа сравнения, ($p_{1-3} = 0,027$, $p_{2-3} = 0,01$), что требовало проведение первичных реанимационных мероприятий в родильном зале. С наибольшей частотой этот факт регистрировался у детей с гипотрофическим вариантом СЗВУР (64,5%), ($p_{2-3} = 0,01$, $p_{1-2} = 0,001$). Однако 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%), ($p_{1-3} = 0,027$, $p_{2-3} = 0,001$, $p_{1-2} = 0,01$).

Основные антропометрические показатели у новорожденных основной группы, достоверно отличалась от показателей новорожденных группы сравнения ($p_{1-2-3} = 0,001$). Самыми низкими они оказались у новорожденных с гипопластическим вариантом СЗВУР, что, возможно, связано с более ранним началом и течением компенсированной и субкомпенсированной форм ХФПН. Большинство детей с СЗВУР на протяжении раннего неонатального периода находились на грудном вскармливании 80% (20% на смешенном). Дети из группы сравнения в 100% случаев находились на грудном вскармливании.

Анализ структуры неврологической патологии показал, что при гипопластическом варианте СЗВУР преобладала церебральная ишемия II ст. (48,2%), ($p_{1-3} = 0,001$, $p_{1-2} = 0,041$), в единичном случае найдено ВЖК I ст. (3,4%). У одного ребенка неврологической симптоматики выявлено не было (3,4%), ($p_{1-3} = 0,001$). 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 было выявлено ($p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,001$). Лишь 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 выше, чем у детей из группы сравнения. В наиболее невыгодных условиях находились новорожденные с гипопластическим вариантом СЗВУР. 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, $p_{1-3} = 0,044$, $p_{2-3} = 0,035$), расстройства системы пищеварения в неонатальном периоде (65,5% - гипопластический вариант, 54,8% – гипотрофический вариант, 25% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,006$, $p_{2-3} = 0,036$). Гипербилирубинемия регистрировалась в основной группе достоверно реже, чем в группе сравнения (45%), ($p_{1-3} = 0,006$, $p_{2-3} = 0,011$).

Предметом углубленного изучения явилось состояние сердечно-сосудистой системы. Установлено, что у новорожденных с СЗВУР, независимо от клинического варианта, процент клинических симптомов, которые свидетельствовали о функциональных нарушениях сердечно-сосудистой системы, был достоверно выше, чем у детей группы сравнения. Чаще всего регистрировались такие нарушения как вегетативная дисфункция (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 – нарушения 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.

Период адаптации у наблюдаемых новорожденных протекал весьма напряженно. Наличие у женщин факторов, осложняющих беременность и

роды привело не только к рождению детей в состоянии гипоксии, но и возникновению у них обменно-электролитных нарушений. При анализе данных общего и биохимического анализов крови у детей, родившихся с СЗВУР, чаще выявлялись такие изменения как анемия (27,5% - гипопластический вариант, 29% - гипотрофический вариант, 5% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,045$, $p_{2-3} = 0,035$), полицитемия, тромбоцитопения, гипогликемия (44,8% - гипопластический вариант, 41,9% - гипотрофический вариант, 15% - группа сравнения, $p_{1-3} = 0,029$, $p_{2-3} = 0,043$), гипопропротеинемия и гипокальциемия. Часть детей имела повышение активности трансаминаз (51,7% - гипопластический вариант, 22,5% - гипотрофический вариант ($p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,023$)).

Таким образом, в раннем неонатальном периоде у исследуемых нами новорожденных с СЗВУР выявлялся большой спектр патологических изменений, затрудняющий не только раннюю выписку из родильного дома, но и требующих дальнейшего выхаживания детей в условиях отделения патологии новорожденных. Их число достоверно выше среди детей, родившихся с гипопластическим вариантом СЗВУР (72,4%).

Нами проведено лабораторно-инструментальное обследование детей, родившихся с СЗВУР, в периоде новорожденности. При измерении артериального давления в первые сутки жизни, у детей родившихся 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 [82]. Достоверных различий по показателям артериального давления впервые и седьмые сутки жизни у детей с различными вариантами СЗВУР не выявлено.

При проведении анализа содержания ренина, маркеров эндотелиальной дисфункции и васкулоэндотелиального фактора роста, выявлено, что 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. Уровень оксида азота был достоверно ниже у новорожденных с гипотрофическим вариантом СЗВУР (14,87 мкмоль/л), ($p_{2-3} = 0,001$). Содержание VEGF достоверно ниже 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 оставался сниженным ($p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,015$). Происходило небольшое повышение уровня оксида азота, хотя его содержание оставалось достоверно ниже, чем у детей группы сравнения ($p_{1-3} = 0,024$, $p_{2-3} = 0,034$). Регистрировалось значительное нарастание уровня VEGF (гипопластический вариант - 701 нг/мл, с гипотрофический вариант - 704 нг/мл), ($p_{1-3} = 0,038$, $p_{2-3} = 0,027$).

Известно, что уровень оксида азота в первые дни жизни выражает характер и условия внутриутробного развития плода. Дефицит оксида азота у новорожденных, которые перенесли гипоксию, указывает на нарушение ферментативной функции ЦНС, т.е. снижения активности NO-синтетазы, а также о дисфункции эндотелия. От уровня оксида азота при рождении зависит дальнейшее течение метаболических процессов, кровоснабжение жизненно важных органов и систем и их адаптационные возможности [37]. Полученные нами изменения характерны для длительного влияния гипоксии,

на фоне которой возникает ослабление компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия. В результате чего происходит усиленная пролиферация эндотелиальных клеток, 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. Также установлено, что 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, ($p_{2-4} = 0,001$).

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 $r = 0,39$, ($p = 0,008$).

У всех взятых под наблюдение детей проводилась регистрация ЭКГ. В первые сутки жизни ни в одном случае не была 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 основной группы выявлялись экстрасистолия (9,6% - гипотрофический вариант), предсердный ритм (гипопластический вариант – 17,2%, гипопластический вариант – 9,6%), миграции водителя ритма (6,8% - гипопластический вариант). У всех новорожденных, независимо от клинического варианта СЗВУР, наблюдались нарушение процессов реполяризации в миокарде (100% – гипопластический вариант,

100% – гипотрофический вариант ($p_{1-2-3} = 0,001$). В большинстве случаев у детей из группы сравнения регистрировалась нормальная ЭКГ. В небольшом проценте случаев были выявлены синусовая тахи- или брадикардия и предсердный ритм. Нарушение процессов реполяризации в миокарде найдены у 20% детей.

В возрасте семи суток 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) ($p_{1-2-3} = 0,001$). Нарушение процессов реполяризации в миокарде сохранялись у всех детей (100% – гипопластический вариант, 100% – гипотрофический вариант ($p_{1-2-3} = 0,001$)).

В группе сравнения число детей с зарегистрированной нормальной ЭКГ выросло, нарушений сердечного ритма не отмечалось. По-прежнему практически у каждого пятого ребенка регистрировалось нарушение процессов реполяризации в миокарде (20%) ($p_{1-2-3} = 0,001$).

При анализе состояния фетальных коммуникаций и наличия «малых» аномалий сердца по данным ЭхоКГ также были получены различия. Функционирующие фетальные коммуникации выявлялись у всех наблюдаемых детей. Однако у новорожденных с гипопластическим вариантом СЗВУР в одинаковом проценте случаев выявлялись как открытый артериальный проток (41,3%), так и овальное окно (37,9%). У многих детей с гипотрофическим вариантом СЗВУР и группы сравнения артериальный проток закрывался, а овальное окно остается функционировать. Намного чаще у детей с гипопластическим вариантом СЗВУР, выявлялись аномальные хорды левого желудочка (79,3%), ($p_{1-3} = 0,014$), что являлось одним из признаков синдрома дисплазии соединительной ткани. В единичном проценте случаев (10,2%) у детей с гипопластическим вариантом СЗВУР регистрировались дисфункции клапанного аппарата в виде митральной (3,4%) и трикуспидальной регургитации I и II ст. (6,8%).

В возрасте трех месяцев жизни по данным ЭхоКГ, ни у одного ребенка не было выявлено открытое овальное окно.

С целью оценки структурно-функциональных характеристик сердца в возрасте первых и на седьмые сутки жизни проводилось эхокардиографическое исследование. Конечно-систолический (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 из основной группы в течение неонатального периода достоверно не менялись в отличие от детей группы сравнения, где данные показатели нарастали. Ударный объем у новорожденных с СЗВУР увеличивался, но не значительно, 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 из основной группы был ниже, чем у детей сравнительной группы, что свидетельствовало о тенденции к 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 ЛЖ 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 сердца достоверно не менялись.

У детей из сравнительной группы отмечалось увеличение показателей систолической функции, что свидетельствовало о повышении производительности сердца. Полученные нами данные мы связали с разными условиями внутриутробного развития детей. Дети с СЗВУР внутриутробно развиваются в условиях хронической фетоплацентарной недостаточности, при которой происходит увеличение периферического сопротивления плацентарных сосудов и уменьшение венозного возврата к плоду, т.е. снижение преднагрузки. В результате происходит снижение сократительной способности миокарда и ударного объема, увеличению КСО и повышению резистентности сосудистого русла плода, т.е. формируется препятствие сердечному выбросу (увеличение постнагрузки). В проведенных ранее исследованиях было показано, что такие дети внутриутробно имеют высокое артериальное и внутрисердечное давление. Внутриутробно сердце у этих детей приобретает округлую форму, соотношение длинной оси к короткой уменьшается, т.е. перегрузка объемом и давлением приводит к изменению его структурно-геометрических характеристик [37].

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 и проводимости, транзиторной дисфункции миокарда незначительно сниженной сократительной способностью (значение ФИ у детей с гипопластическим вариантом СЗВУР начинается от 58,7%). Указанные изменения сопровождаются повышенным содержанием ренина и признаками эндотелиальной дисфункции.

Нами поведено проспективное наблюдение за состоянием здоровья и сердечно-сосудистой системы у детей, родившихся с СЗВУР, на первом году жизни. Дети основной группы 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 концу первого года жизни в основной группе частота грудного вскармливания оказалась в два раза ниже (15%), чем группе сравнения (30%) ($p=0,04$). Искусственное вскармливание проводилось современными адаптированными молочными смесями.

У детей, родившихся с различными вариантами СЗВУР, выявлялось достоверное отставание в физическом развитии на протяжении всего первого года жизни, более выраженное у детей с гипопластическим вариантом СЗВУР ($p_{1-2-3} = 0,001$). 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 ($p_{1-2-3} = 0,001$).

Структура неврологической патологии у исследуемых детей отличалась. В группе сравнения большая часть детей была оценена как неврологически здоровые (55%), ($p_{1-2-3} < 0,001$). В остальных случаях выявлялись последствия перенесенного ППЦНС легкой степени (30%).

Среди детей, родившихся с СЗВУР, неврологически здоровых выявлено не было. Преобладали дети с признаками резидуальной цереброорганической недостаточности, которые являются последствиями перенесенного ППЦНС средней тяжести, примерно с одинаковой частотой встречаемости (41,3% - гипопластический вариант, 29% - гипотрофический вариант ($p_{1-2-3} = 0,001$)). Оценка нервно-психического развития на первом году жизни достоверных различий между группами исследуемых детей не выявила. К концу первого года жизни значительная часть детей имела нормальное нервно-психическое развитие (гипопластический вариант – 62%, гипотрофический вариант – 70,9%, 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 различалась у наблюдаемых детей. Большинство детей в группе сравнения были расценены как практически здоровые (70%, $p_{1-2-3} = 0,001$). В небольшом проценте случаев (25%) выявлялись функциональные нарушения органов пищеварения и рецидивирующие ОРЗ.

Среди детей основной группы, практически здоровых выявлено не было. Большая часть детей основной группы сформировала 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 регистрировались 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. У половины были выявлены 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, $p_{1-3} = 0,018$, $p_{2-3} = 0,05$).

У всех детей основной группы, клинические признаки, указывающие на наличие функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, выявлялись на протяжении всего первого года жизни, не зависимо от клинического варианта СЗВУР. Достоверно чаще, чем у детей основной группы 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 у детей,

родившихся с СЗВУР. У половины детей основной группы 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 отличалась от представленной в возрасте 6 месяцев.

Среди детей сравнительной группы изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были найдены примерно у каждого третьего ребенка. Они свидетельствовали о сохраняющихся вегето-сосудистых нарушениях. Нарушений сердечного ритма выявлено не было. К концу первого года жизни, число детей без патологических нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы увеличилось.

Средние цифры артериального давления у детей, родившихся с различными вариантами СЗВУР, достоверно превышают таковые у детей группы сравнения (в 6 месяцев уровень артериального давления у детей с гипопластическим вариантом СЗВУР – САД $98,4 \pm 12,3$ мм.рт.ст., ДАД $49 \pm 8,3$ мм.рт.ст., у детей с гипотрофическим вариантом - САД $95 \pm 11,07$ мм.рт.ст., ДАД $47,12 \pm 9,08$ мм.рт.ст.) ($p_{1-2-3} = 0,015$). 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 (гипопластический вариант САД $102,3 \pm 3,5$ мм.рт.ст., ДАД $53,3 \pm 3,7$ мм.рт.ст, гипотрофический вариант САД $102,5 \pm 3,5$ мм.рт.ст., ДАД $56,2 \pm 4,9$ мм.рт.ст.) ($p_{1-2-3} = 0,03$).

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 $r = 0,706$, ($p = 0,017$).

Определение нормативных значений АД в периоде новорожденности представляется собой сложную задачу. Так в старшем возрасте, системное давление нарастает с увеличением массово-ростовых показателей, в неонатальном периоде АД увеличивается пропорционально гестационному

(ГВ) и постконцептуальным возрастам (ПКВ) и массе тела. Трудности состоят в выборе более точного метода измерения АД и интерпретации полученных данных. В ранее проведенных когортных исследованиях была предпринята попытка определить средние нормальные цифры САД и ДАД у недоношенных и доношенных новорожденных и детей первого года жизни, и критерии диагностики артериальной гипертензии. АД у детей определяется как повышение системного АД выше 95-го перцентиля [63].

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 [4, 68]. Только 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 24,1-29% детей имели «высокое нормальное давление», т.е. относились к группе риска по артериальной гипертензии. Остальные дети (41,3%, родившихся с гипопластическим и 32,2%, родившихся с гипотрофическим вариантами СЗВУР) в возрасте 1 года жизни имели 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 ($r = 0,730$), ($p=0,019$).

При анализе ЭКГ было установлено, что в возрасте 6 месяцев жизни ни у одного ребенка из основной группы, не было зарегистрированного нормальной ЭКГ. У половины детей были зарегистрированы нарушения

сердечного ритма и проводимости 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 нарушение процессов реполяризации в миокарде (72,4% - гипопластический вариант, 54,8% - гипотрофический вариант, $p_{1-3,2-3}=0,001$), выявленные в периоде новорожденности. Все дети группы сравнения имели нормальную ЭКГ ($p_{1-2-3}=0,001$).

К возрасту 12 месяцев жизни у детей, основной группы, наблюдалась стойкая положительная динамика. У 25% детей была зарегистрирована нормальная ЭКГ ($p_{1-3, 2-3} = 0,001$). Наблюдалась тенденция к снижению количества детей с диагностированными нарушениями ритма, проводимости и нарушением процессов реполяризации в миокарде ($p_{1-3,2-3}=0,001$).

По данным результатов ЭхоКГ на протяжении первого года жизни у детей, родившихся с СЗВУР, наблюдалась тенденция к снижению сократительной функции левого желудочка (ФИ 68,8 – гипопластический вариант, 68,7 – 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 (2,24- гипопластический вариант, 2,23 - гипотрофический вариант, 1,7 - группа сравнения, $p_{1-2-3} = 0,008$), свидетельствует о сохраняющемся изменении структурно-геометрических характеристик сердца.

У детей, родившихся с СЗВУР, в течение первого года жизни сохранялось повышение уровня ренина в крови, что клинически совпадало с тенденцией к артериальной гипертензии. В возрасте 12 месяцев жизни уровень ренина отличался у детей не только при различных вариантах, но и при его различной степени тяжести СЗВУР. Самые высокие значения уровня ренина в возрасте 12 месяцев жизни выявлены у детей, родившихся с II ст. СЗВУР, особенно при гипотрофическом варианте СЗВУР при рождении ($495,2 \pm 69,8$ нг/мл, $p_{1-2-3-4-5} = 0,001$). Установлена обратная корреляционная

связь между II степенью СЗВУР при рождении и уровнем ренина в возрасте 12 месяцев жизни и ($r = - 0,69$), ($p=0,0007$). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем ренина в возрасте 12 месяцев и уровнем артериального давления в возрасте 12 месяцев жизни ($r = 0,593$), ($p=0,044$). При изучении маркеров эндотелиальной дисфункции установлено, что в течение первого года жизни у детей, родившихся с СЗВУР, сохранялось повышение содержания в крови уровня эндотелина-1, оксида азота и VEGF. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем эндотелина-1, в возрасте 12 месяцев жизни и уровнем артериального давления в возрасте 12 месяцев жизни ($r = 0,705$), ($p=0,011$).

Таким образом, в течение 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.

Приведенные данные также показывают, в течение 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.

Для выявления информативных признаков, позволяющих прогнозировать формирование артериальной гипертензии к 12 месяцам жизни, нами было проанализированы анамнестические, клинические, гематологические и инструментальные признаки. Наиболее информативными оказались десять: 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 $F < 0$ риск развития артериальной гипертензии у детей родившихся с СЗВУР в возрасте 12 месяцев жизни низкий.

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

Разработанное правило прогноза может быть использовано в работе перинатального центра, где родоразрешаются пациентки с ХФПН.

Таким образом, 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.

ВЫВОДЫ

1. Состояние здоровья женщин, родивших детей с СЗВУР, характеризуется более высокой частотой экстрагенитальной патологии: болезнями системы кровообращения (28,3%), органов пищеварения (41,6%), урогенитальными инфекциями (45%). Течение гестационного периода, как правило, осложнено хронической фетопацентарной 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 функционального нарушения 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 всего 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. Наибольшего 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акрамова Х.А. Характерные особенности плацентарного фактора роста при задержке внутриутробного развития плода/ Х.А. Акрамова, Д.И. Ахмедова // Педиатрия. - 2014. - №3-4. - С. 29-31.
2. Афанасьева Н.В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести/ Н.В. Афанасьева, А.Н. Стрижаков // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2014. – Т. 3, № 2. – С. 31–33.
3. Базовая помощь новорожденному – международный опыт/ Под ред. Н.Н. Володина, Г.Т. Сухих. М: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – С. 132-133.
4. Башмакова Н.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий/ П.Б. Цывьян, Г.Н. Чистякова, И.В. Данькова, Ю.М. Трапезникова, С.В. Бычкова // «Российский вестник перинатологии и педиатрии» - 2016. – Т. 61, №5. - С. 14-18.
5. Белозеров, Ю. М. Кардиология детского возраста/ Ю.М. Белозеров, Л.Н. Агапитов, Л.В. Брегель // ГЭОТАР-Медиа - 2014. - С. 600.
6. Белоусова Т. В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. Возможности нутритивной коррекции/ Т.В. Белоусова // Вопросы совр. педиатрии. - 2015. - Т. 14, № 1. - С. 23-30.
7. Блинецова Е. А., Антонова Л. К., Кулакова Н. И. Особенности течения неонатального периода у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития/ Е.А. Блинецова, Л.К. Антонова, Н.И. Кулакова // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2017. - № 3. - С. 83–88.
8. Бобкова И.Н. Значение маркеров эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений для оценки активности и прогноза хронического гломерулонефрита / И.Н. Бобкова, К.В. Смыр, А.В. Щербак, Л.В. Козловская, И.А. Соколова // Терап. архив. - 2010. - Т. 82, № 1. - С. 47-51.

9. Борисова Т. А. Ключевые моменты в формировании артериальной гипертензии у подростков / Т.А. Борисова, А.В. Чуйко, О.А. Киселева, Л.И. Меньшикова // в сборнике: VII апрельские чтения памяти профессора М.В. Пиккель. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора М.В. Пиккель. – 2018. – С. 219-223.
10. Будюхина О.А. Синдром задержки развития плода — современный взгляд на проблему (обзор литературы) / О.А. Будюхина // Проблемы здоровья и экологии. 2013. - С. 83.
11. Васина Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л.В. Васина, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция – 2017. – Т. 16, №1. С. 4-15.
12. Ветеркова З. А. Динамика изменений состояния сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития/ З. А. Ветеркова, Г.Ю Евстифеева, А.А. Альбакасова // Оренбургский медицинский вестник. - 2014. - №1. – С. 47-49.
13. Ветеркова, З. А. Характеристика сердечно-сосудистой системы и липидного спектра крови у детей с задержкой внутриутробного развития/ З.А. Ветеркова, Г.Ю. Евстифеев, А. А. Альбакасова, С.И. Красиков// Лечение и профилактика. - 2015. - № 1 (13). - С. 27-33.
14. Володин Н. Н. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание/ Н.Н. Володин // М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2019. - С. 896.
15. Гараева С.З. Заболеваемость детей с задержкой внутриутробного развития на первом году жизни/ С.З. Гараев // Российский медицинский журнал. - 2015. - С. 12.
16. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции/ Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // Consil. med. Ukraina. - 2010. - №11. - С. 38–39.
17. Гомелла Т.Л. / Неонатология // Т.Л. Гомелла // — БИНОМ Россия. - 2015. - Т. 2. - С. 295-312.

18. Группа компаний «БиоХимМак». Маркёры дисфункции эндотелия/ В кн.: Каталог Группы компаний «БиоХимМак». - М. - 2022. - С. 49–56.
19. Гулиев Н.Д., Уровень неонатальной заболеваемости детей, родившихся с внутриутробной инфекцией/ Н.Д. Гулиева, А.Э. Мамедова, С.З. Гараева // Медицинские новости. - 2019. - №7 - С. 62-65.
20. Гулиев Н.Д. Антенатальные факторы риска задержки внутриутробного развития ребенка/ Н.Д. Гулиев, С.З. Гараева, Ш.Ш. Рагимова, Г.М. Велиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2015. -N 5.-С.51-54.
21. Дегтярева Е.А. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода/ Е.А. Дегтярева, О.А. Захарова, М.А. Куфа М.А. и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2018.- № 63(3).- С. 37-45.
22. Демидов В.Н. Гипотрофия плода и, возможности ее ультразвуковой диагностики /В.Н. Демидов, Б.Е. Розенфельд // Проблемы репродукции. - 2006. - № 4. - С. 11.
23. Деревцов В. В. Некоторые аспекты состояния здоровья детей, рождённых с разными типами внутриутробной задержки роста, в раннем неонатальном периоде / В.В. Деревцов // Казанский медицинский журнал. - 2017 г. - том 98, № 1.
24. Детская кардиология / под ред. Дж. Хоффмана: пер. с англ. - М.: Практика. - 2006. – С. 543.
25. Дорофиенко Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы) / Н.Н. Дорофиенко // Бюл. физ. и пат. дых.. - 2018. - №68. С. 107-116.
26. Евсюкова И. И. Особенности адаптации новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития / И.И. Евсюкова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2003. - Т.52, №4. - С.23–27.
27. Иванов Д.О., Деревцов В.В. Оценка адаптации младенцев, рожденных с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста / Д.О. Иванов, В.В. Деревцов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2019. - №2. - С. 106-117.

28. Иванов Д.О. Вегетативная дисфункция и адаптационно-резервные возможности у детей, рожденных с внутриутробной задержкой роста, в первом полугодии жизни / Д.О. Иванов, Л.В. Козлова, В.В. Деревцов // Педиатр. – 2016 – Т. 4, № 7. - С. 77–89.
29. Иванов Д.О. Физическое развитие младенцев, имевших внутриутробную задержку роста / Д.О. Иванов, Л.В. Козлова, В.В. Деревцов // Педиатрия. - 2017. -N 1. - С. 44-49.
30. Иванов Д.О. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных с внутриутробной задержкой роста / Д.О. Иванов, Л.В. Козлова, В.В. Деревцов, Н.Ф. Прийма // Трансляционная медицина. – 2016 – Т. 3, № 5. - С. 53-63.
31. Иванов Д.О. Оценка сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных с задержкой роста плода, в возрасте 3 и 6 месяцев жизни / Д.О. Иванов, Л.В. Козлова, В.В. Деревцов, Н.Ф. Прийма // Consilium medicum - Педиатрия. - 2016.-N 4.- С. 29-34.
32. Кавардакова Е. С. Состояние внутрисердечной гемодинамики у детей с единственным желудочком сердца через шесть месяцев после операции тотального кавопульмонального соединения / Е. С. Кавардакова, А.А. Соколов, О.С. Янулевич, Е.В. Кривошеков // СМЖ. - 2015. - №4.
33. Камилова М.Я. Частота и значимость факторов риска синдрома задержки развития плода в современных условиях таджикистана / М.Я. Камилова, З.Д. Давлятова, У.Р. Зиедова, Г.Б. Нурхонова // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. - 2020. - №2 (34). - С. 120-124.
34. Казанцева Е.В. Современные аспекты патогенеза, диагностики и тактики ведения беременных с синдромом задержки роста плода / Е.В. Казанцева, Н.В. Долгушина //Забайкальский медицинский вестник. – 2012 – Т. 2. - С. 170-177.
35. Киосов А.Ф. Питание доношенных детей с задержкой внутриутробного роста/ А.Ф. Киосов // Лечащий врач № 12. – 2019. - С. 49-52.

36. Кириллова Е.А. Физическое и психомоторное развитие детей с задержкой внутриутробного роста / Е.А. Кириллова // Акушерство и гинекология. - 2015.-N 11.-С. 23-27.
37. Клычева О.И. Пути фармакологической коррекции синдрома задержки роста плода / О.И. Клычева, А.Б. Хурасева // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. - 2020. - №2. С. 213-221.
38. Ковальчук-Ковалевская О.В. Внутриутробное развитие и ранний неонатальный период у детей с ЗВУР / О.В. Ковальчук-Ковалевская // III Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва. - 2004. - С. 178.
39. Ковтун О.П. Питание матери и проблема внутриутробного программирования заболеваний ребенка/ О.П. Ковтун, П.Б. Цывьян // Вестник РАМН. - 2018. - №3. С. 190-194.
40. Кожарская, Л. Г. Сердечно-сосудистая система у новорожденных: учеб.- метод. Пособие/ Л.Г. Кожарская // Минск: БелМАПО. - 2006. – С. 50.
41. Козлова Л.В. Течение раннего неонатального периода жизни у новорожденных, имевших внутриутробную задержку развития / Л.В. Козлов, Д.О. Иванов, В.В. Деревцов, Н.Ф. Прийма // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2017. - №4. С. 49 -58.
42. Козлова Л.В. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у младенцев, рожденных с разными типами внутриутробной задержки роста / Л.В. Козлова, Д.О. Иванов, В.В. Деревцов, Н.Ф. Прийма // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2017. - №2. – С. 30-38.
43. Конюх Е.А., Парамонова Н.С. Клинические особенности течения острого и хронического гломерулонефритов у детей с дисфункцией эндотелия / Е.А. Конюх // Ж. ГрГМУ. - 2010. – Т. 30, №2. - С. 149–151.
44. Кулаков В.И. Плацентарная недостаточность и инфекция: Руководство для врачей / В.И. Кулаков, Н.В. Орджоникидз, В.Л. Тютюнник // Москва. - 2004. – С. 125.

45. Летифов Г. М., Прометной Д. В., Давыдова Н. А., Рамазанова Н. В. Задержка внутриутробного развития плода (факторы риска, ближайшие и отдаленные последствия). Обзор литературы / Г.М. Летифов, Д.В. Прометной, Н.А. Давыдова, Н.В. Рамазанова // Практика педиатра; февраль. – 2016. - С. 18–23.
46. Логвинова И.И. Факторы риска рождения маловесных детей, структура заболеваемости, смертности / И.И. Логвинова, А.С. Емельянова // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 4. – С. 50–52.
47. Лукьянова Е.В. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности / Е.В. Лукьянова // Акушерство и гинекология. – 2009. - № 2. – С. 5-8
48. Lupinskaya Z.A. Endothelium. Function and dysfunction / Z.A. Lupinskaya, A.G. Zarifyan, T.S. Gurovich // Bishkek: KRCSU. - 2008. – С. 373.
49. Макаров И.О. Акушерство: Задержка роста плода. Врачебная тактика/ И.О. Макаров // Москва:МЕДпресс-информ. - 2016. – С. 56.
50. Малевич Ю. К. Фетоплацентарная недостаточность / Ю.К. Малевич // Мн.: Беларусь. - 2007. - С. 157.
51. Маргиева Т.В. Участие маркёров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита / Т.В. Маргиева, Т.В. Сергеева // Вопр. соврем. педиатр. - 2006. - Т. 5, №3. - С. 22–30.
52. Маргиева Т.В. Маркёры эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита/ Т.В. Маргиева, Т.В. Сергеева // Вопр. соврем. педиатр. - 2016. - Т. 5, №3. - С. 29–34.
53. Маргиева Т.В. Эндотелиальная дисфункция при различных формах хронического гломерулонефрита у детей / Т.В. Маргиева, Е.И. Смирнов, А.Г. Тимофеева // Рос. педиатр. ж. - 2009. - №2. - С. 34-38.
54. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. - №12. – С. 62-72.
55. Марковский В.Д. Патоморфология сердца плодов и новорожденных при различных вариантах задержки внутриутробного развития / В.Д.

Марковский, М.С. Мирошниченко, О.Н. Плитень //Перинатология и педиатрия. - 2012. - Т. 50, № 2. - С. 75–77.

56. Мартынов А.И. Эндотелиальная дисфункция и методы её определения / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветяк, Е.В. Акатова // Рос. кардиол. ж. - 2005. – Т. 54, №4. - С. 94–98.

57. Маянская С.Д. Ранние маркёры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста / С.Д. Маянская, А.Р. Антонов, А.А. Попова, И.А. Гребёнкина // Казанский мед. ж. - 2009. - Т. 90, №1. - С. 32–37.

58. Нагаева Е.В. Внутриутробная задержка роста / Е.В. Нагаева // Педиатрия. – 2009. Т. 88, № 5. – С. 140–146.

59. Нетребенко О. К. Младенческие истоки хронических неинфекционных заболеваний: сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания / О.К. нетребенко // Педиатрия. - 2014. - Т. 93, № 5. - С. 109–117.

60. Нетребенко О. К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде / О.К. Нетребенко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. Т. 11, №6. – С. 58–64.

61. Ни А. Антропометрические показатели плода при различных формах задержки внутриутробного развития / А. Ни, Т.Ю. Фадеева, Т.Г. Васильева, О.Г. Быкова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. Т. 61, №3. – С. 65-67.

62. Никитина Л.А. Молекулярные основы регуляции имплантации и плацентации / Л.А. Никитина, Е.М. Демидова, В.Е. Радзинский // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2007. - Т.6, №3. - С. 43-48.

63. Никитина О.М. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести / О.М. Никитина, Н.В. Афанасьева, А.Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 7–13.

64. Николаев К.Ю. Микроциркуляторная эндотелийзависимая сосудистая реактивность и основные факторы риска / К.Ю. Николаев, И.М. Гичева, Г.И. Лифшиц // Бюллетень СО РАМН. – 2006. - №4. - С. 63-66.
65. Овсянников Д.Ю. Артериальная гипертензия у детей с бронхолегочной дисплазией / Д.Ю. Овсянников, А.Д. Струтынская, М.А. Карнаушкина, М.Г. Кантемирова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2017. - Т.№1.
66. Ожегов А.М. Особенности адаптации в грудном возрасте детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития / А.М. Ожегов, И.Н. Петрова, Е.А. Трубачев // Лечение и профилактика. - 2013.- N 1.- С.19-25.
67. Ослякова А.О. Сосудистые факторы регуляции и их влияние на реологические свойства крови / А.О. Ослякова, И. А. Тихомиров // Ярославский педагогический вестник (Естественные науки). – 2010. - №4. – С. 89-92.
68. Пасман Н.М. Клинические аспекты формирования синдрома задержки развития плода / Н.М. Пасман, Н.Г. Бухтуева, М.Ю. Денисов, А.Н. Дробинская, А.В. Колесникова // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2017. - №2. – С. 51-54.
69. Панина И.Ю. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные / И.Ю. Панина А. Ш. Румянцев, М.А. Меншутина // Нефрология. - 2010. - Т. 11, №4. - С. 28–46.
70. Петрова И.Н. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде у детей с задержкой внутриутробного развития / И.Н. Петрова, Е.А. Трубачев, Т.В. Коваленко, А.М. Ожегов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2016.- N 3.- С.40-45.
71. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.11.2017 № 15–2/10/2–8090 «О направлении методических рекомендаций «Оценка физического развития детей и подростков».
72. Плюснина Н.Н. Анализ состояния здоровья детей раннего возраста, рожденных с задержкой внутриутробного роста плода / Н.Н. Плюснина, С.Ю.

- Захарова, М.В. Павличенко // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2011. - № 4. – С.59–62.
73. Попова А.А. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (часть 1) / А.А. Попова, С.Д. Маянская, Н.Н. Маянская // Вестн. соврем. клин. мед. - 2009. - Т. 2, №2. - С. 41–46.
74. Посисеева Л. В. Задержка роста плода: причины и факторы риска/ Л.В. Посисеева, О.Ю. Киселева, М.В. Глик // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2021. - №2. - С. 92 - 99.
75. Прахов А. В. Функциональное состояние сердца у новорожденных детей с различными вариантами сочетанной перинатальной патологии / А.В. Прахов, Ж.В. Альбицкая, Ю.Д. Гиршович // Детские болезни сердца и сосудов. - 2004. - №3. - С.60–64.
76. Прахов А. В. Неонатальная кардиология / А.В. Прахов // Новгород: Изд-во НижГМА. - 2008. - С. 388 с.
77. Рооз Р. Неонатология. Практические рекомендации: пер. с нем / Р.Рооз // М.: Мед. лит. - 2011. - С. 592.
78. Савельева Г.М. Акушерство: Национальное руководство / Г.М. Савельева // Изд 2-е., перераб. и доп. – Москва: «Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». - 2019. – С. 492-496.
79. Савельева Г. М. Акушерство / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, Л.Г., Сичинава, О.Б. Панина, М.А. Курцер // М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2020. - С. 395-399.
80. Самсыгина Г. А. Педиатрия. Избранные лекции. Учебное пособие / Г.А. Самсыгина // ГЭОТАР-Медиа. – 2009. - С. 58-84.
81. Стрижаков А.Н. Прогнозирование и ранняя диагностика синдрома задержки роста плода / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, А.И. Давыдов, Е.В. Тимохина, М.А. Карданова, М.М. Мирющенко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2014.-N 4.- С.5-11.
82. Стрижаков А.Н. Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы/ А.Н. Стрижаков, И.В.

- Игнатко, Е.В. Тимохина, М.А. Карданова // М.: ГЭОТАРМедиа. - 2018.- С. 176
83. Таболин В. А. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии / В.А. Таболина // Педиатрия. - 2000. - № 5. - С. 131.
84. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации. Функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функций в филогенезе / В.Н. Титов // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2009. - № 2. – С. 3-16.
85. Ткаченко А.К. Неонатология: учеб. пособие для вузов / А.К. Ткаченко // Минск: Высш. шк.. - 2009. – С. 494.
86. Ульянина Е. В. Перинатальные исходы и уровень сосудистого эндотелиального фактора при задержке роста плода/ Е.В.Ульянина, И.Ф. Фаткуллин, Н.Р. Ахмадеев // Доктор.Ру. - 2018. - №10 (154). – С. 18-21.
87. Фадеева Т. Ю. Клинико-функциональные особенности развития плода и новорожденного с задержкой внутриутробного развития / Т.Ю. Фадеева // Автореф. дис. к.м.н. Владивосток. - 2012. – С. 23.
88. Фазлиддинова С.Ф. Современные подходы к оценке состояниям сердечно – сосудистой системы у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития / С.Ф. Фазлиддинова, З.Ж. Рахманкулова, А.Ш. Фазилова, Б.Б. Бекчанова // Материалы XII Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум». - 2020.
89. Фартунина Ю.В. Ранний и поздний синдром задержки роста плода: особенности течения беременности и перинатальные исходы / Ю.В. Фартунина, В.Ф. Долгушина, Т.В. Надвикова, Е.В. Коляда, М.В. Асташкина // Вестник СурГУ. Медицина. - 2019. - №4 (42). С. 29 - 35.
90. Федоренко А.В. Плацентарная недостаточность у беременных с гестационной артериальной гипертензией и патогенетический подход к ее профилактике / А.В. Федоренко, Г.Б. Дикке // Фарматека. – 2015. - № 3. – С. 34-37.

91. Харламова Н.В. Постгипоксические нарушения сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей (механизмы формирования, прогнозирование, профилактика, коррекция) / Н.В. Харламова // Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. ГОУВПО "Ивановская государственная медицинская академия". Иваново. - 2011.
92. Хурасева А.Б. Взаимосвязь массы тела при рождении с риском сердечно-сосудистой патологии и возможности кардиоваскулярной профилактики / А.Б. Хурасева, И.В. Кузнецова // Медицинский алфавит. - 2019. - Т. 4. - № 33 (408). - С. 15–30.
93. Цывьян П.Б. Внутривитробное программирование заболеваний человека: от адаптации к патологии / П.Б. Цывьян // Екатеринбург. - 2007. - С. 72.
94. Черненко, Ю.В. Особенности новорожденных детей с задержкой внутривитробного развития (по данным перинатального центра Саратовской области) / Ю.В. Черненко, В.Н. Нечаев, Е.С. Дудукина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 62-67.
95. Шабалов Н. П. Детские болезни: учебник для вузов / Н.П. Шабалов // СПб.: Специальная литература. - 2017. - Е. 1. - С. 192-213.
96. Шабалов, Н.П. Неонатология / Н.П. Шабалов, Софронова Л.Н. // ГЭОТАР-Медиа - 2020. - Т. 1. - С. 114-134.
97. Школьников М.А. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / М.А. Школьников, Л.А. Кравцова // М.: ИД «Медпрактика-М». - 2002. – С. 160.
98. Школьников М.А. Анализ закономерностей распространенности, заболеваемости, смертности и структуры сердечно-сосудистой патологии у детей / М.А. Школьников Г.Г. Осокина, И.В. Абдулатипова // Экология человека. - 2003. - №2. - С.23–28.
99. Шостак В.А. Дифференцированный подход к номенклатуре и диагностике задержки развития плода в современном акушерстве и неонатологии / В.А. Шоста // Медицинские новости. - 2001. - № 7. - С. 57–60.

100. Щуров В.А. Влияние различных форм внутриутробной задержки развития на динамику роста детей / В.А. Щуров, А.В. Сафонова // Успехи современного естествознания. –2013. – № 2. – С. 17–21.
101. Янюта С.Н. Диагностика задержки развития плода / С.Н. Янюта // Журнал практического врача. - 2000. - № 4. - С. 32-35.
102. Audette M.C. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency/ M.C. Audette, J.C. Kingdom // Seminars in fetal & neonatal medicine. – 2018. – Vol. 23, №2. – P. 19-25.
103. Baer R. J. Population-based risks of mortality and preterm morbidity by gestational age and birth weight / R.J. Baer, E.E. Rogers, J.C. Partridge // J Perinatol. – 2016. – Vol. 36. - P. 1008.
104. Barker D. J. The malnourished baby and infant / D.J. Barker // Br. Med. Bull. - 2001. - Vol.60. - P. 69–88.
105. Barker D.J. Paediatr. Perinat / D.J. Barker, K.M. Godfrey, C. Osmond, A. Bull // Epidemiol. – 1992. - Vol 6. – P. 35–44.
106. Barker D.J.P. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults / D.J.P. Barker, C. Osmond, T.J. Forsén, E. Kajantie, J.G. Eriksson // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 1802-1809.
107. Barker D.J.P. Rise and fall of Western diseases / Barker D.J.P. Osmond C. Forsén T.J. Kajantie E.Eriksson J.G. // Nature. – 1989. - Vol. 338. - P. 371–372.
108. Barker D.J.P. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales / D.J.P.Barker, C. Osmond // Lancet – 1986. – Vol. 327, № 8496. - P. 1077–1081.
109. Barker D.J. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease / D.J. Barker, C. Osmond, J. Golding, D. Kuh, M. Wadsworth // BMJ. - 1989. – Vol. 298, №564. - P. 7.
110. Barker D.J. Weight in infancy and death from ischemic heart disease / D.J. Barker, P.D. Winter, C. Osmond, B. Margetts, S. J. Simmonds // Lancet. – 1989. – Vol. 2. – P. 577–580.

111. Baschat A.A. Intrauterine growth restriction / A.A. Baschat, H.L. Galan, S.G. Gabbe // *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies*. Philadelphia: Elsevier. - 2012. – Vol. 706. - P. 41.
112. Bateson P. Developmental plasticity and human health / P. Bateson, D. Barker, T. Clutton-Brock // *Nature*. – 2004. - Vol. 430. - P. 419-421.
113. Beard J.R. Socioeconomic and maternal determinants of small-for-gestational age births: patterns of increasing disparity / J.R. Beard, D. Lincoln, D. Donoghue, D.Taylor, R. Summerhayes, T.M. Dunn // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. - 2009. - Vol. 88, №5. – P. 83.
114. Bertino E. Intrauterine Growth Restriction: Obstetric and Neonatal Aspects. Intervention Strategies / E. Bertino, G. Oggè, P. Di Nicola, F. Giuliani, A. Coscia, T. Todros // *Neonatology*. Springer, Cham. – 2016.
115. Black R.E. Patterns of growth in early childhood and infectious disease and nutritional determinants/ R.E. Black // *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. - 2017. - 87- P. 63–72.
116. Bocca-Tjeertes I. Symmetrical and asymmetrical growth restriction in preterm-born children / I. Bocca-Tjeertes, A. Bos, J. Kerstjens, A. de Winter, S. Reijneveld // *Pediatrics* 133. - 2014. - P. 650-656.
117. Beune I. M. Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn / I.M. Beune, F. H. Bloomfield, W. Ganzevoort // *J Pediatr*. – 2018. – Vol. 196. P. 71.
118. Capros Hristiana. Intrauterine growth restriction: contemporary issues in diagnosis and management / Hristiana Capros, Iana Scoricova, Luminita Mihalcean // *The Moldovan Medical Journal*, April. – 2017. - Vol. 60, No 2.
119. Cardoso-Demartini A.A. Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age / A.A.Cardoso-Demartini, M.C. Boguszewski, C.A. Alves // *J Pediatr (Rio J)*. – 2019. – Vol. 95. – P. 23 - 29.
120. Copel J.A. A practical approach to fetal growth restriction / J.A. Copel, M.O. Bahtiyar // *Obstet Gynecol*. – 2014. – Vol. 123. - P. 1057-1069.

121. Cunningham F. Williams Obstetrics. Twenty-Fourth Edition / F. Cunningham, K.J. Leveno, S.L. Bloom // New York, NY: McGraw- Hill. – 2013.
122. Dall'Asta A. Early onset fetal growth restriction / A. Dall'Asta, V. Brunelli, F. Prefumo et al. // *Matern. Health Neonatol. Perinatol.* - 2017.-Vol. 3.- P. 2.
123. De Wit M.C. Prenatal and postnatal findings in small for gestational age fetuses without structural ultrasound anomalies at 18-24 weeks/ M.C. De Wit, M.I. Srebniak, M. Joosten et al // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2017. — Vol. 49, №3. — P. 342-348.
124. Deepak Sharma. Postnatal Complications of Intrauterine Growth Restriction / Sharma Deepak, Sharma Pradeep, Shastri Sweta // *Neonatal Bio.*//2016. – Vol. 5, № 4.
125. Deepak Sharma. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects / Sharma Deepak, Sharma Pradeep, Shastri Sweta // *Clin Med Insights Pediatr.* – 2016. – Vol. 10. - P. 67–83.
126. Derevtsov V.V. Modern Technologies of Improving Output Outcome of Delay of Intra-Growth and Development in Babies / V.V. Derevtsov // *Int J Pregn & Chi Birth.* – 2017. – Vol. 3, №3.
127. Deter R.L. Personalized third-trimester fetal growth evaluation: comparisons of individualized growth assessment, percentile line and conditional probability methods / R.L. Deter, W. Lee, H. Sangi-Haghpeykar // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2016. – Vol. – 29. – P. 177-185.
128. Divon M.Y., Ferber A. Overview of causes and risk-factors for fetal growth restriction / M.Y. Divon, A. Ferber // In: Lockwood C.J., Barss V.A. (Eds). *Curr. Obstetr. Ginecol. Rep.* – 2013. – Vol. 2, №2. - P. 102 - 111.
129. Effect of Intrauterine Growth Restriction on the Number of Cardiomyocytes in Rat Hearts / *Pediatric Research.* - 2005. - Vol.57, N6. - P.796–800.
130. Eid A. The Association between Children Born Small for Gestational Age and Short Stature / A. Eid, A. Omar, M. Khalid, M. Ibrahim // *J Preg Child Health.* – 2016.

131. Elena Demicheva. Long-Term Follow-Up of Intrauterine Growth Restriction: Cardiovascular Disorders / Elena Demicheva, Fatima Crispi // *Fetal Diagn Ther.* – 2014. - Vol. 36. - P. 143–153.
132. Emma Dooks. The establishment of breastfeeding in the small-for-gestational-age baby / Emma Dooks, Dr David Owens, Dr Tomasina Stacey. // *British Journal of Midwifery.* – 2020. – Vol. 28, №2. - P. 90-95.
133. Eriksson J.G. Osmond C. Kajantie E. Forsén T.J. Barker D.J.P. Patterns of growth among children who later develop type 2 diabetes or its risk factors / J.G. Eriksson, C. Osmond, E. Kajantie, T.J. Forsén, D.J.P. Barker // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49. – P. 2853-2858.
134. Guy G.P. Maternal cardiac function at 35–37 weeks' gestation: prediction of pre-eclampsia and gestational hypertension / G.P. Guy, H. Z. Ling, P. Garcia, L. C. Poon, K. H. Nicolaides // *Ultrasound Obstet Gynecol.* - 2017. - Vol. 49. - P. 61–66.
135. Gluckman P.D. Effect of in utero and early-life conditions and adult health and disease / P.D. Gluckman, M.A. Hanson, C. Cooper, K.L. Thornburg // *N Engl J Med.* – 2008.- Vol. 359. – P. 61-73.
136. Gluckman P.D. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies / P.D. Gluckman, M.A. Hanson, H.G. Spencer, P. Bateson // *Proc Biol Sci.* – 2005. Vol. 272. - P. 671-677.
137. Godfrey K.M. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives / K.M. Godfrey, P.D. Gluckman, M.A Hanson // *Trends Endocrinol Metab.* – 2010. - Vol.21. P. 199-205.
138. Goncalves F.C. Weight/head circumference ratio at birth for assessing fetal growth / F.C. Goncalves, P.I. de Lira, S.H. Eickmann, M. de Calvero Lima // *Cadernos de Saude Publica.* - 2015. - Vol. 31. - P. 1995-2004.
139. Gordijn S.J. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure / S.J. Gordijn, I.M. Beune, B. Thilaganathan, A. Papageorgiou, A.A.

Baschat, P.N. Baker, R.M. Silver, K. Wynia, W. Ganzevoort // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 48, №3.

140. Growth Patterns in Small for Gestational Age Babies and Correlation with Insulin-like Growth Factor-1 Levels / D. Rustogi [et al.] // *Indian. Pediatr.* – 2018. – Vol. 55, № 11. – P. 975-978.

141. Harville E.W. Is the Metabolic syndrome a “small baby” syndrome? The Bogalusa Heart Study / E.W. Harville, S. Srinivasan, W. Chen, G.S. Berenson // *Metab Syndr Relat Disord.* – 2017. - Vol. 10. - P. 413-421.

142. Hirst J. Being born stunted and/or wasted need not be inevitable / J. Hirst, J/ Villar, S. Kennedy, Z. Bhutta // *International Pediatric Association Newsletter Year.* - 2015. - Vol. 10. - P. 9–14.

143. Hwa Im D., Kim Y.N., Cho H.J., Park Y.H., Kim D.H., Byun J.M., Jeong D.H., Lee K.B., Sung M.S. Placental Pathologic Changes Associated with Fetal Growth Restriction and Consequent Neonatal Outcomes / D. Hwa Im, Y.N. Kim, H.J. Cho, Y.H. Park, D.H. Kim D.H, J.M. Byun, D.H. Jeong, K.B. Lee, M.S. Sung // *Fetal Pediatr Pathol.* - 2020.

144. Hypoxia or nutrient restriction during pregnancy in rats leads to progressive cardiac remodeling and impairs postischemic recovery in adult male offspring / *The FASEB Journal.* - 2006. - Vol.20. - P.1251–1253.

145. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) [cited 2019 Jun 26]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>.

146. Intrauterine restriction (IUGR) / G. Mandruzzato [at. al.] // *J Perinat Med.* — 2017. — Vol. 36, № 4. — P. 277–281.

147. Khuraseva A.B. Interrelation of body weight at birth with the risk of cardiovascular pathology and the possibility of cardiovascular prophylaxis/ A.B. Khuraseva, I.V. Kuznetsova // *Medicsinskiy alfavit [Medical Alphabet].* 2019; 4 [33(408)]: 15–30.

148. Katz J. Mortality risk in preterm and smallfor-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis / J. Katz, A.C.

Lee, N. Kozuki, J.E. Lawn, S. Cousens, H. Blencowe // *Lancet*. 2013; 382(9890):417–25.

149. Kiserud T. The World Health Organization Fetal Growth Charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight / T. Kiserud, G. Piaggio, G. Carroli, M. Widmer, J. Carvalho, L.N. Jensen // *PLoS Med*. 2017;14:e1002220

150. Ko T.J. Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: a birth cohort study / T.J. Ko, L. Y. Tsai, L.C. Chu, S.J. Yeh, C. Leung, C.Y. Chen // *Pediatr Neonatol*. 2014; 55(1):20–7.

151. Kuwabara R. A case of type 2 diabetes possibly caused by excessive accumulation of visceral fat in a child born small-for-gestational age / R. Kuwabara, T. Urakami, K. Yoshida, I.J. Morioka // *Diabetes Investig*. 2020 Mar 6. doi: 10.1111/jdi.13246. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32142215.

152. Kuzawa C.W. Fetal origins of developmental plasticity: Are fetal cues reliable predictors of future nutritional environments? / C.W. Kuzawa // *Am J Hum Biol*. 2015; 17: 5-21

153. Lakatta E.G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging / E.G. Lakatta // *Circulation: New Frontiers* 2003; (107): 490–497

154. Lakatta E.G. Why cardiovascular function may decline with age / E.G. Lakatta // *Geriatrics* 1987; (42): 84–87

155. Lavi S. The interaction between coronary endothelial dysfunction, local oxidative stress, and endogenous nitric oxide in humans / S. Lavi, E.H. Yang, A. Prasad // *Hypertension*. – 2008. - Vol. 51, № 1. – P. 127-133.

156. Lillycrop K.A. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring / K.A. Lillycrop, E.S. Phillips, A.A. Jackson, M.A. Hanson, G.C. Burdge // *J Nutr*. 2005; 135: 1382-1386

157. Lin, Y.J. Metabolic syndrome in children and adolescents born premature and small-for-gestational age: A scenario of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) / Y.J. Lin. // *Pediatr. Neonatol.* – 2018. – Vol. 59, № 2. – P. 109-110.
158. Lukas A., Makrides M., Ziegler E. Importance of growth for health and development / A. Lukas, M. Makrides, E. Ziegler // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Series Pediatr. Program.* 2010; 65: 251 p.
159. M.Veglia. Small-for-gestational-age babies after 37weeks: impact study of risk-stratification protocol / M.Veglia, A.Cavallaro, A.Papageorghiou, R. Black and L. Impey. // *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 66–71.
160. Maciejewski E. Growth and neurodevelopment outcome in symmetric versus asymmetric small for gestational age term infants / E. Maciejewski, I. Hamon, J. Fresson // *J Perinatol.* 2016;36(8):670–675.
161. Marciniak A. Fetal programming of the metabolic syndrome / A. Marciniak, J. Patro-Małysza, Z. Kimber-Trojnar, B. Marciniak B, J. Oleszczuk, B. Leszczyńska-Gorzelać // *Taiwan J Obstet Gynecol.* - 2017; 56 (2): 133–8.
162. Morris R.K. Effectiveness of interventions for the prevention of small-for-gestational age fetuses and perinatal mortality: a review of systematic reviews / R.K. Morris, E.A. Oliver, G. Malin // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 Feb92(2):143-51.
163. Nardoza L. M. Fetal Growth Restriction: Current Knowledge / L.M. Nardoza, A.C. Caetano, A.C. Zamarian, J.B. Mazzola, C.P. Silva, V.M. Marçal, T.F. Lobo, A. B. Peixoto, E. Araujo Júnior // *Arch Gynecol Obstet.* 2017. Vol. 295, No. 5. P. 1061–1077.
164. Nawathe A. Early Onset Fetal Growth Restriction / A. Nawathe, C. Lees // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* - 2017. - Vol. 38. P. 24–37.
165. Osmond C. Early growth and death from cardiovascular disease in women / C. Osmond, D.J. Barker, P.D. Winter, C.H. Fall, S.J. Simmonds // *BMJ* 1993; 307: 1519–1524.

166. Parsons T.J. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study / T.J. Parsons, C. Power, O. Manor // *BMJ*. 2001; 323: 1331-1335
167. Policiano C. Small-for-gestational- age babies of low-risk term pregnancies: does antenatal detection matter? / C. Policiano, A. Fonseca, M.J. Mendes, N. Clode, L.M. Graça // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. - 2017. - P. 1-5.
168. Pulver L.S. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants / L.S. Pulver, G. Guest-Warnick, G.J. Stoddard, C.L. Byington, P.C. Young // *Pediatrics*. - 2009. - 123(6). - P. 1072–1077.
169. Ross M. G. Fetal Growth Restriction / M. G. Ross, C.V. Smith // *Update* 2018.
170. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (Green-top Guideline No. 31) [Internet] 2015.
171. Preterm birth, low birthweight, and small for gestational age among women with preeclampsia: Does maternal age matter? / X. Li [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – № 13. – P. 260-266.
172. Sehgal A. Human fetal growth restriction: a cardiovascular journey through to adolescence / A. Sehgal, M.R. Skilton, F. Crispi // *J Dev Orig Health Dis*. 2016; 7: 626-635.
173. Serin S. The evaluation of Nesfatin-1 levels in patients with and without intrauterine growth restriction / S. Serin, M. Bakacak, Ö. Ercan // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29 (9):1409–13.
174. Sergent F. Sustained endocrine gland derived vascular endothelial growth factor levels beyond the first trimester of pregnancy display phenotypic and functional changes associated with the pathogenesis of pregnancy induced hypertension/ F. Sergent, P. Hoffmann, S. Brouillet, V. Garnier, A. Salomon, P. Murthi et al. // *Hypertension*. 2016; 68(1): 148–56.

175. Sharma D. Intrauterine growth restriction – part 2 / D. Sharm, N. Farahbakhsh, S. Shastri, P. J. Sharma // *Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 0 (0):1–12.
176. Sharma D. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. / D. Sharma, S. Shastri, P. Sharma // *Clin Med Insights Pediatr.* 2016 Jul 14;10:67–83. doi: 10.4137/CMPed.S40070. eCollection 2016.
177. Schlaudecker Elizabeth P. Small for gestational age: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunisation safety data / Elizabeth P. Schlaudecker, M. Flor // *For The Brighton Collaboration Small for Gestational Age Working Group Vaccine.* 2017 Dec 4; 35(48Part A): 6518-6528. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.040.
178. Strizhakov A. N. Prognozirovanie sindroma zaderzhki razvitiya ploda u beremennykh vysokogo riska [Prediction of fetal growth retardation syndrome in high-risk pregnant women]/ A.N. Strizhakov, M.M. Miryushchenko, I.V. Ignatko // *Akusherstvo i Ginekologiya. [Obstetrics and Gynecology].* - 2017; 7: 34-44
179. The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and obstetric services in the Russian Federation. Moscow, 2018. (in Russian)
180. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top guideline (Mar 2013).
181. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus / Green-top Guideline No. 31, 2nd edn. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2014.
182. Turitz, A.L. Comparison of respiratory outcomes between preterm smallfor-gestational-age and appropriate-for-gestational-age infants / A.L. Turitz, C. GyamfiBannerman // *Am J Perinatol.* – 2017. – Vol. 34, № 3. – P. 283-288.
183. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis / P.M. Vanhoutte // *Circ. J.* – 2009. - Vol. 73, № 4. – P. 595-601.

184. Walker D.M. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction / D.M. Walker, N. Marlow, L. Upstone // *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jan 204(1):34.e1-9.
185. Wang Y. Neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction: adverse effects and interventionsv/ Y. Wang, W. Fu, J. Liu // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(4):660–8. [PubMed] [Google Scholar]
186. Wells J.C.K. Maternal capital and the metabolic ghetto: an evolutionary perspective on the transgenerational basis of health inequalities / J.C.K. Wells // *Am J Hum Biol.* 2010; 22: 1-17
187. Wennerstroöm E.C. Long-term survival of individuals born small and large for gestational age / E.C. Wennerstroöm, J. Simonsen, M. Melbye // *PLoS ONE.* 2015; 10(9):e0138594.
188. Zeve D. Small at Birth, but How Small? The Definition of SGA Revisited / D. Zeve, M.O. Regelman, I.R. Holzman, R. Rapaport // *Hormone research in paediatrics.* 2016 Sep 30. PubMed PMID: 27685026. Epub 2016/09/30. Eng.
189. [Www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Cardiac/Hypertension.htm](http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Cardiac/Hypertension.htm).