

На правах рукописи



Зелянина Елена Алексеевна

**Оптимизация тактики ведения новорожденных с сердечно-сосудистыми
изменениями, манифестировавшими в перинатальном периоде**

3.1.21. Педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Бокерия Екатерина Леонидовна
Тетруашвили Нана Картлосовна

Официальные оппоненты:

Котлукова Наталья Павловна – Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра неонатологии, профессор кафедры; педиатрический факультет, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина, профессор кафедры


Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра педиатрии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «20» ноября 2023 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: 119034 г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент  **Тебышева Светлана Николаевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистая система (ССС) плода— «кинетическая» система, которая одна из первых адаптируется к неблагоприятным условиям окружающей среды, изменяя свою структуру и форму, чтобы обеспечить оптимальное кровоснабжение органов (Crispi F., 2020). Таким образом, не только врожденные пороки сердца приводят к ремоделированию ССС, но и течение таких заболеваний, как фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), внутриутробные анемии, нарушение ритма сердца и другие (Manning N, 2016, Бокерия Е.Л., 2012, Oberhoffer R, 1999, De Jong E, 2012, Кузнецов П.А., 2014, Forouzan I, 1997). В зависимости от этиологического фактора, вызывающего изменения ССС, а также длительности экспозиции, существуют различные типы ремоделирования: изменение формы сердца, гипертрофия миокарда, расширение полостей сердца или гипоплазия. Процесс ремоделирования может привести к нарушению функции фетального сердца, что в большинстве случаев носит субклинический характер. Однако, если повреждающий фактор достаточно серьезен или сохраняется длительно, возможно развитие клинически значимой сердечной недостаточности. Кроме того, появились данные, что внутриутробные изменения сердца могут сохраняться в постнатальном периоде и повышать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте (Crispi F., 2020).

Достижения в области фетальной медицины позволяют своевременно обнаружить изменения ССС внутриутробно, развитие которых значительно ухудшает прогноз и увеличивает смертность как у плодов, так и у новорожденных. Понимание этиологии данных изменений крайне важно для определения тактики ведения беременных, плодов и новорожденных, так как проведение комплексного этиопатогенетического и симптоматического лечения может предотвратить развитие дальнейшего ремоделирования ССС и даже привести к регрессу, тем самым улучшив исходы.

Известно, что частота преждевременных родов составляет от 5 до 18 % в зависимости от уровня развитости стран (Скрипниченко Ю.П., 2014). Рождение

ребенка раньше срока может быть связано с заболеваниями матери: инфекционный процесс, тромбофилические нарушения, эндокринные заболевания; с патологией со стороны плода: развитие внутриутробной анемии, неиммунной водянки плода; а также в связи с многоплодной беременностью. У недоношенных детей выше риск развития вторичного поражения сердца и сосудов, в частности, развитие у них легочной гипертензии (ЛГ), ассоциированной с течением бронхо-легочной дисплазии (БЛД), или гипертрофии миокарда, при поздней диагностике которых значительно повышается инвалидизация и смертность (Khemani E, 2007, Овсянников Д.Ю., 2018).

В настоящее время отсутствуют алгоритмы ведения детей с сердечно-сосудистыми изменениями, манифестировавшими внутриутробно и в первые месяцы жизни. Благодаря развитию технологий пренатальной диагностики и фетальной терапии возможно улучшение перинатальных исходов при вышеперечисленных заболеваниях.

Степень разработанности темы

Существенный вклад в изучение ССС плодов с ФФТС внесли Manning N, Hecher K, Van Mieghem T, с внутриутробными анемиями - Oberhoffer R, Lindenburg IT и неиммунной водянкой - Yinon Y. В указанных работах продемонстрировано развитие гипертрофии миокарда, дилатации полостей сердца, неиммунной водянки плода как проявление изменений ССС у плодов с различной этиологией. Однако, систематических исследований, оценивающих динамику изменений ССС, развившихся в пренатальном периоде и посвященных изучению ССС детей с вышеперечисленными патологиями, в настоящее время не существует. Кроме того, не определены пре- и постнатальные факторы, способствующие ремоделированию ССС, отсутствуют алгоритмы ведения плодов и детей с вышеперечисленными патологиями.

В последнее время проблеме ЛГ у детей с БЛД уделяли внимание Krishnan U, Abman SH, Mourani PM, Овсянников Д. Ю. Их работы содержат фундаментальные основы, однако, в настоящее время отсутствуют единые алгоритмы тактики

ведения данной группы детей. Все вышеизложенное определило цель и задачи исследования.

Цель исследования

Оптимизация тактики ведения пациентов с фето-фетальным трансфузионным синдромом, внутриутробной анемией, неиммунной водянкой, бронхолегочной дисплазией на основе выявленных изменений сердечно-сосудистой системы, развившихся в антенатальный и постнатальный период.

Задачи исследования

1. Определить тип фетальных изменений сердечно-сосудистой системы в зависимости от выявленной патологии: фето-фетальный синдром, внутриутробные анемии, неиммунная водянка плода
2. Провести анализ состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных с фето-фетальным трансфузионным синдромом, тяжелой фетальной анемией и неиммунной водянкой плода в зависимости от наличия и способа фетальной терапии
3. Уточнить возможные факторы риска возникновения изменений сердечно-сосудистой системы постнатально у новорожденных с фето-фетальным трансфузионным синдромом, тяжелой фетальной анемией и неиммунной водянкой.
4. Оценить характер изменений сердца и сосудов у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.
5. Разработать оптимальную тактику диагностики и лечения новорожденных с изменениями сердечно-сосудистой системы, возникшими внутриутробно и в первые месяцы жизни.

Научная новизна

Изучены особенности сердечно-сосудистой системы у плодов и новорожденных с фето-фетальным трансфузионным синдромом, тяжелыми внутриутробными анемиями и неиммунной водянкой плода, а также у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Получены данные по оценке эффективности этиопатогенетической терапии, направленной на лечение плода с изменениями сердечно-сосудистой системы. Выявлены анте- и постнатальные факторы риска ремоделирования сердечно-сосудистой системы в постнатальном периоде у детей данных групп.

Теоретическая и практическая значимость работы

Научно обоснована необходимость проведения скрининга на наличие изменений сердечно-сосудистой системы у плодов и детей с фето-фетальным трансфузионным синдромом, внутриутробными анемиями, неиммунной водянкой плода. Совместно с врачами акушер-гинекологами на основании исследования разработаны современные протоколы ведения плодов и детей с фето-фетальным трансфузионным синдромом, внутриутробными анемиями, неиммунной водянкой плода с учетом особенностей их сердечно-сосудистой системы. Составлен алгоритм диагностики и предложена схема лечения патологических изменений сердечно-сосудистой системы, развившихся у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, и обусловленных течением бронхолегочной дисплазии.

Положения, выносимые на защиту

1. При фето-фетальном трансфузионном синдроме, тяжелой фетальной анемии, неиммунной водянке плода в 69,4% еще внутриутробно развиваются патологические морфо-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы и в 66,2% сохраняются при рождении, а в 36,1% случаев формируются в течение постнатального периода. В 29,8% случаев развившиеся изменения сердечно-сосудистой системы после рождения требуют проведения специфической медикаментозной терапии. Проведение комплексного этиопатогенетического внутриутробного лечения уменьшает длительность госпитализации и улучшает выживаемость детей ($p < 0,05$).
2. У детей с фето-фетальным трансфузионным синдромом, перенесенной тяжелой внутриутробной анемией и неиммунной водянкой плода ремоделирование сердечно-сосудистой системы в постнатальном периоде происходит преимущественно при несвоевременном начале фетальной терапии и при

сопутствующем синдроме задержки внутриутробного развития, а также при проведении неинвазивной респираторной терапии в отделении реанимации и на фоне течения инфекционного процесса ($p < 0,05$).

3. У детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, при формировании бронхолегочной дисплазии тяжелой степени в 0,5 и 1,9 раз чаще развиваются гипертрофия миокарда и дилатация полостей сердца, соответственно, требующих проведения специфической медикаментозной терапии по сравнению с детьми имеющих бронхолегочную дисплазию легкой и средне-тяжелой степени тяжести ($p < 0,05$). Частота развития легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией не зависит от степени тяжести заболевания.

Личный вклад автора

Автором проведен обзор литературных данных по теме диссертации, выбрана цель и задачи исследования, выполнен подбор пациентов в соответствии с критериями включения и исключения, проведены интерпретация лабораторно-инструментальных показателей и осуществлено оказание медицинской помощи. Автор лично участвовал в разработке протоколов ведения плодов и детей с фето-фетальным трансфузионным синдромом, тяжелыми фетальными анемиями, неиммунной водянкой плода, а также детей с бронхолегочной дисплазией, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Автором самостоятельно проведены написание и публикация полученных результатов, статистическая обработка данных.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов подтверждается представленными исходными данными, достаточным числом наблюдений, использованием общепринятых методов исследования, а также современными методами статистической обработки полученного материала.

Основные положения работы доложены на XI Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в Акушерстве и неонатологии» (Москва, 2018), Первом национальном конгрессе с международным участием «ЛАБРИН 2019» (Москва, 2019), Первом Всероссийском педиатрическом

форуме студентов и молодых ученых с международным участием (Москва, 2019), XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя - 2019» (Москва, 2019), XII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2019), XIII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в Акушерстве и неонатологии» (Москва, 2020). Аprobация диссертации состоялась на заседании аprobационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 02.04.2021 года.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе отделения патологии новорожденных №2 ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 8 печатных работах, в том числе: 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в научных изданиях, индексируемых Scopus; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты работы соответствуют области исследования: оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности (3).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 118 страницах машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, характеристику материала и методов исследования, главы результатов и обсуждения собственных исследований, выводы, практические рекомендации и список литературы, иллюстрирована 24 таблицами и 23 рисунками. Список литературы включает 147 работ: 29 - на русском языке и 119 - на английском языке.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Научное исследование было выполнено на базе акушерских и неонатальных отделений, а также лабораторий ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России за период времени с 2015 по 2020 гг. В исследование включены 118 новорожденных детей: 30 детей с ФФТС (15 доноров и 15 реципиентов), 34 ребенка с тяжелой фетальной анемией, 30 детей с неиммунной водянкой плода и 24 ребенка с БЛД, рожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ).

Критерии включения: новорожденные со следующими внутриутробно диагностированными патологиями: ФФТС, тяжелая внутриутробная анемия и неиммунная водянка плода, а также дети, рожденные с ОНМТ и ЭНМТ.

Критерии исключения: новорожденные, у которых фетальная и/или неонатальная диагностика и терапия осуществлялись в других стационарах. При определении факторов риска развития изменений ССС постнатально (задача 3) к критериям исключения относится гибель новорожденных в ранний неонатальный период.

Методы исследования

В данном исследовании использовались клиничко-anamнестический, лабораторный (клинический, биохимического анализа крови, общий анализ мочи, исследование показателей кислотно-основного и газового состава крови,

молекулярно-генетические методы исследования, микробиологические методы) и инструментальный метод исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) плода и новорожденного, рентгенография органов грудной и брюшной полости новорожденного).

Статистические методы исследований

Обработка полученных данных проводилась с использованием непараметрических статистических методов в программах Microsoft Office Excel 2010, IBM SPSS Statistics 22. Распределение всех количественных данных, представленное в работе, отличалось от нормального. Переменные описательной статистики включали: медиана (Me), квартили. Степени достоверности определялись с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, критерия χ^2 Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой Йетса или точный критерий Фишера в зависимости от минимальной ожидаемой частоты явления. Значение $p < 0,05$ считалось значимым результатом теста. Отношение шансов (ОШ) приведено с 95% доверительным интервалом (ДИ). Поиск наиболее достоверных факторов риска развития изменений сердечно-сосудистой системы в постнатальном периоде был определен с помощью логистического регрессионного анализа с написанием уравнения логистической регрессии, построения ROC – кривых, расчета площади под кривой, подсчета ДИ, чувствительности, специфичности.

При анализе ССС детей, рожденных с массой тела менее 1500 г, с целью графического представления использовалась ящичковая диаграмма Тбюки.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ состояния ССС в перинатальном периоде проводился у 121 плода (ФФТС (n=42 (21 донор и 21 реципиент)), тяжелая фетальная анемия (n=34), неиммунная водянка плода (n=45)) и 94 новорожденных (ФФТС (n=30 (15 доноров и 15 реципиентов)), тяжелая фетальная анемия (n=34), неиммунная водянка плода (n=30)), проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ России за период с 2015 по 2020 гг. Было выявлено, что при длительном неблагоприятном воздействии на плод развиваются патологические морфо-функциональные изменения миокарда в 69,4% случаев: гипертрофия миокарда,

дилатация полостей сердца, кардиомегалия, регургитация на атриовентрикулярных клапанах. Так, при ФФТС у доноров ремоделирование ССС происходит в 42,9%, у реципиентов – 47,6%, при тяжелой фетальной анемии – 88,2%, неиммунной водянке плода – 77,8%. Учитывая высокую частоту развития данных изменений у пациентов с вышеописанными патологиями, требуется обязательное проведение ЭХО-КГ скрининга у плодов как до начала терапии, так и в процессе лечения для оценки динамики процесса.

Кроме проведения этиопатогенетической терапии (например, селективная лазерная фотокоагуляция сосудистых анастомозов плаценты, внутриутробное внутрисосудистое переливание крови), при ФФТС, тяжелой внутриутробной анемии и неиммунной водянке плода требуется назначение медикаментозной терапии сердечной недостаточности дигоксином трансплацентарно в 9,5%, 11,8% и 13,3% случаев, соответственно.

В связи с внутриутробной гибелью плодов (в 14,3% случаев при ФФТС (n=6) и в 33,3% при неиммунной водянке плода (n=15)), а также в связи с наблюдением женщин в других учреждениях после проведения фетальной терапии (в 14,3% случаев при ФФТС (n=6)) постнатальная оценка ССС проводилась у 30 новорожденных с ФФТС (n=15 доноров и реципиентов), 34 детей с тяжелой фетальной анемией и 30 новорожденных с неиммунной водянкой.

Развившиеся внутриутробно изменения ССС регрессируют на фоне проводимой фетальной терапии в 33,8% В 66,2% изменения ССС сохраняются на момент рождения: у детей с ФФТС – у доноров в 88,9%, реципиентов в 66,7%, тяжелой фетальной анемией – в 70,0% случаев, неиммунной водянке плода – в 53,8%.

Было выявлено, что в 36,1% случаев изменения ССС развиваются в течение постнатального периода - при ФФТС у доноров – 69,2%, у реципиентов – 50,0%, при тяжелой фетальной анемии – 16,7%, неиммунной водянке плода – 35,7%. Это, вероятнее всего, является проявлением пренатально начавшегося ремоделирования ССС, так как статистически значимая разница в объемах поступающей жидкости и в проведении кардиотонической терапии отсутствует ($p < 0,05$). Что еще раз

подчеркивает необходимость внедрения скрининга на наличие изменений ССС у плодов с ФФТС, тяжелой фетальной анемией и неиммунной водянкой плода с целью своевременного проведения коррекции данных заболеваний и компенсации ССС. В 29,8% случаев (в 46,7% при ФФТС, в 17,6% при тяжелой фетальной анемии, в 26,6% при неиммунной водянке плода) развившиеся изменения ССС после рождения требуют проведения специфической медикаментозной терапии, направленной на разрешение гипертрофии миокарда (терапия атенололом) и/или на компенсацию признаков недостаточности кровообращения (терапия дигоксином и диуретические препараты), а также на легочную вазодилатацию (терапия левосименданом, силденафилом). Причем, при проведении комплексного этиопатогенетического внутриутробного лечения по сравнению с симптоматическим назначением данных групп препаратов требуется реже, длительность госпитализации меньше, а также значительно улучшается выживаемость ($p < 0,05$).

Для установления факторов риска развития изменений ССС у новорожденных с ФФТС, тяжелой внутриутробной анемией и неиммунной водянкой плода были выделены 2 группы: с патологическими изменениями ССС ($n_1=24$) и контрольная группа ($n_2=49$). Изменения ССС развивались на 14,0 [8,0; 19,0] сутки жизни.

Проводился статистический анализ ante- и постнатальных факторов риска развития изменений ССС в постнатальном периоде. В Таблице 1 представлены статистически значимые факторы риска.

Таблица 1 – Статистически значимые факторы риска развития изменений ССС после рождения, связанные с течением ante- и постнатального периодов

Фактор риска	Группа 1 ($n=24$)	Группа 2 ($n=49$)	p- значение
Задержка внутриутробного развития (ЗВУР), абс	7	1	$p=0,001$
Наличие разницы между сроками проведения диагностики и лечения патологии, абс.	16	18	$p=0,016$

Продолжение Таблицы 1

Проведение симптоматической терапии, абс	17	19	p=0,01
Проведение неинвазивной респираторной терапии, абс.	18	24	p=0,035
Неинвазивная респираторная терапия методом Biphasic, абс	17	21	p=0,025
NCPAP, абс	18	24	p=0,035
Высокопоточные канюли, абс	14	9	p=0,001
Масочная дотация O ₂ , абс	11	9	p=0,028
Инфекционный процесс, абс	21	30	p=0,043

С помощью метода логистической регрессии выявлено, что на развитие изменений ССС в постнатальном периоде также оказывают влияние следующие антенатальные факторы риска: аборты/самопроизвольные выкидыши в анамнезе, угроза прерывания беременности, нарушение фето-плацентарного и/или маточно-плацентарного кровотока, инфекция во время беременности, сроки диагностики и лечения патологии, проведение патогенетического лечения, срок гестации; и постнатальных факторов риска, таких как: длительность проведения инвазивной и неинвазивной респираторной терапии, а также течение инфекционного процесса (Рисунок 1, 2).

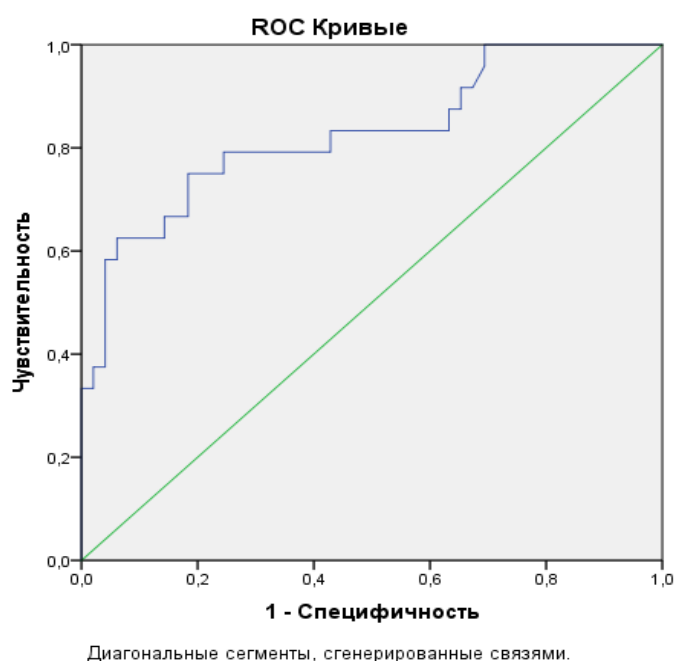


Рисунок 1 – ROC-кривая логистической регрессии антенатальных факторов риска развития изменений ССС в постнатальном периоде

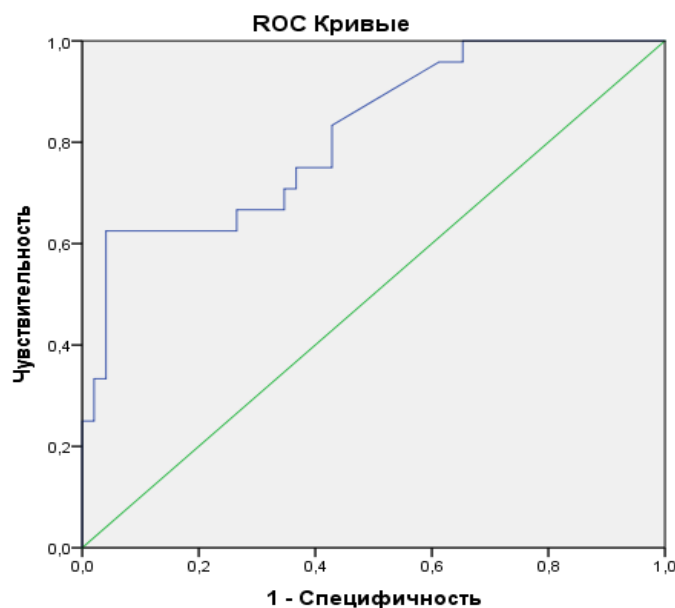


Рисунок 2 – ROC-кривая логистической регрессии постнатальных факторов риска развития изменений ССС в постнатальном периоде

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза развития сердечно-сосудистых изменений в постнатальном периоде в зависимости от наличия антенатальных факторов риска, составляет $0,828 \pm 0,055$ с 95% ДИ 0,72 – 0,94, от постнатальных факторов риска – $0,818 \pm 0,053$ с 95% ДИ 0,714 – 0,921.

С целью оптимизации тактики ведения новорожденных, а также плодов с ФФТС, внутриутробными анемиями и неиммунной водянкой, необходимо составление и внедрение в практику протоколов ведения, которые будут учитывать данные факторы риска.

Для оценки ССС у детей с БЛД, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ были выделены 2 группы: проспективная ($n_1=15$) и контрольная ретроспективная ($n_2=9$). Детям проспективной группы проводился эхокардиографический скрининг на наличие изменений ССС каждые 7,0 [2,5; 9,0] суток.

По данным проведенного обследования статистически значимой разницы между группами по массе тела при рождении, сроку гестации, оценке по шкале Апгар, степени тяжести БЛД, длительности проведения инвазивной и неинвазивной респираторной терапии, кислородотерапии, кардиотонической терапии, длительности нахождения детей в стационаре выявлено не было. Таким образом, данные группы однородны.

По данным ЭХО-КГ, которая проводилась в течение раннего неонатального периода, у детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, выявлялась дилатация полостей сердца – правых отделов (в 6 случаях в 1 группе, в 1 случае во 2 группе), левых отделов (в 3 случаях в 1 группе, в 1 случае во 2 группе), всех отделов сердца (в 5 случаях в 1 группе, в 3 случаях во 2 группе). В проспективной группе конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) составлял 11,0 [10,0; 12,5] мм, конечный систолический размер ЛЖ – 7,0 [6,0; 7,0] мм, в ретроспективной - 11,0 [10,3; 11,8] и 7,0 [7,0; 7,0], соответственно. Гипертрофия миокарда была диагностирована в 3 случаях в 1 группе с Тзслж – 5,0 [4,2; 5,0] мм, Тпспж – 3,7 [3,3; 3,9] мм, Тмжп - 4,7 [3,9; 5,4] мм. Стойкая ЛГ диагностировалась в 4 случаях в 1 группе с давлением в правом желудочке (ПЖ) - 44,0 [43,0; 45,0] мм рт.ст., в 3 случаях во 2 группе с давлением в ПЖ - 47,5 [45,3; 48,5] мм рт.ст.

Сократительная способность миокарда в 1 группе в 80% была не изменена, и фракция выброса составляла 70,0 [66,0; 76,0]%, фракция укорочения 37,0 [33,5; 41,0]%, во 2 группе сократительная способность миокарда была сохранена в 100% с фракцией выброса - 71,0 [67,3; 73,0]% и укорочения - 38,0 [33,8; 38,8]%. Значимой регургитации (более 2 степени) на атриовентрикулярных клапанах в обеих группах выявлено не было.

Детям (n=24) проводилась ЭХО-КГ в динамике. Были диагностированы следующие патологии: гипертрофия миокарда, дилатация полостей сердца, ЛГ, недостаточность кровообращения (Таблица 2).

Таблица 2 – Изменения ССС у детей с БЛД, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ

Изменения ССС	Группа 1 (n ₁ =15)	Группа 2 (n ₂ =9)	p- значение	ОШ [95% ДИ]
Гипертрофия миокарда, абс (%)	12 (80%)	5 (55,6%)	p>0,05	0,3[0,1;1,9]
Дилатация полостей сердца, абс. (%)	15 (100%)	7 (77,8%)	p>0,05	-
ЛГ, абс. (%)	11 (73,3%)	4 (44,4%)	p>0,05	0,3[0,1;1,7]
Недостаточность кровообращения, абс. (%)	15 (100%)	7 (77,8%)	p>0,05	-

Гипертрофия миокарда развивалась в 0,5 раз чаще у детей с БЛД тяжелой степени тяжести (ОШ 0,5; 95% ДИ: 0,3 – 0,8) по сравнению с детьми с БЛД средне-тяжелой и легкой степени тяжести ($p < 0,05$). А также в 8,1 раз чаще при наличии дилатации правых отделов сердца (ОШ 8,1; 95% ДИ: 1,1 – 59,2) и в 11 раз чаще при наличии дилатации левых отделов (ОШ 11,0; 95% ДИ: 1,1 – 114,1) в раннем неонатальном периоде ($p < 0,05$).

Развившаяся гипертрофия миокарда требовала проведения терапии β -адреноблокаторами у 7 новорожденных 1 группы на 14,0 [14,0; 18,0] сутки жизни (в 4 случаях эсмололом в дозировке от 10 до 35 мкг/кг/мин в/в капельно, в 5 случаях атенололом в дозировке от 0,25 до 0,75 мг/кг/сут перорально, в 1 случае анаприлином – 1 мг/кг/сут перорально – с связи с наличием гипертрофии миокарда и гемангиомы у новорожденного). Назначение данных препаратов проводилось при Тмжп 5,3 [5,0; 5,6] мм, Тзбслж 4,8 [4,5; 4,8] мм, Тпспж 4,1 [3,9; 4,2] мм, в связи с сужением выводящего отдела ЛЖ (градиент давления 13,0 [10,0; 23,0] мм рт.ст.) и/или развитием диастолической дисфункции. Необходимо отметить, что разница между проведением ЭХО-КГ и выявлением гипертрофии миокарда, требующей назначения β -адреноблокаторов, составляла 5,0 [2,8; 8,0] суток, что говорит о необходимости проведения ЭХО-КГ скрининга не реже, чем 1 раз в неделю. Во 2-й ретроспективной группе терапия гипертрофии миокарда не проводилась. Длительность госпитализации детей с гипертрофией миокарда в 1 группе меньше по сравнению с длительность во 2-й группе – 82,0 [73,0; 94,3] суток и 112,0 [105,0; 124,0] суток, соответственно ($p > 0,05$) (Рисунок 3). В 1 группе детям дотация дополнительного кислорода не проводилась с 67,0 [55,3; 73,3] суток жизни, а во второй с 85,0 [62,0; 89,0] суток ($p > 0,05$). При анализе длительности масочной дотации дополнительного кислорода значимой разницы выявлено не было – 22,0 [13,0; 31,0] суток в 1 группе и 27,0 [23,0; 27,0] суток во 2 группе ($p > 0,05$).

Дилатация полостей сердца развивалась в 1,9 раз чаще у детей с БЛД тяжелой степени тяжести (ОШ 1,9; 95% ДИ: 1,3 – 2,9) по сравнению с детьми с БЛД средне-тяжелой и легкой степени тяжести ($p < 0,05$).

Длительность госпитализации детей 1 группы составляла 84,0 [72,0; 106,0] суток, 2-й группы – 105,0 [67,5; 118,0] дней ($p>0,05$). С 70,0 [53,5; 80,0] суток жизни дети 1 группы не нуждались в дотации дополнительного кислорода, а во 2 группе с 62,0 [48,0; 87,0] суток жизни ($p>0,05$) (Рисунок 3), при этом длительность масочной дотации дополнительного кислорода в 1 и 2 группах составляла 29,0 [13,5; 35,0] и 23,0 [19,0; 27,0] дней, соответственно ($p>0,05$).

ЛГ развивалась в 1,8 раз чаще у детей с БЛД тяжелой степени тяжести (ОШ 1,8; 95% ДИ: 0,3 – 9,7) по сравнению с детьми с БЛД средне-тяжелой и легкой степени тяжести ($p>0,05$).

Медикаментозная терапия легочными вазодилататорами проводилась в 7 случаях (63,6%) в 1 группе детям со средне-тяжелой и тяжелой БЛД на 43,0 [42,5; 67,0] сутки жизни: левосименданом в дозировке 0,1 – 0,25 мкг/кг/мин в/в капельно в отделении реанимации и интенсивной терапии, легочным вазодилататором силденафилом в дозировке 0,5 – 2 мг/кг/сут в 4 приема перорально в отделении патологии новорожденных. Назначение данных препаратов проводилось при значении давления в ПЖ 47,0 [42,5; 56,0] мм рт.ст. Необходимо отметить, что разница между проведением ЭХО-КГ и выявлением ЛГ, требующей назначения специфической терапии, составляла 7,0 [3,3; 7,0] суток, что говорит о необходимости проведения ЭХО-КГ скрининга не реже, чем 1 раз в неделю. Во 2 группе медикаментозная коррекция ЛГ не проводилась. Необходимо отметить, что длительность госпитализации детей с ЛГ в 1 группе меньше, чем во 2-й и составляла 80,0 [69,5; 106,5] и 118,0 [110,3; 126,8] суток, соответственно ($p>0,05$). Кроме того, в 1 группе дети не нуждались в дотации дополнительного кислорода с 70,0 [54,0; 81,5] суток жизни, а во 2-й с 87,0 [76,5; 95,3] суток ($p>0,05$) (Рисунок 3). При анализе длительности проведения кислородотерапии было выявлено, что в 1 группе масочная дотация дополнительного кислорода проводилась в течение 30,0 [16,5; 36,0] суток, а во второй – 25,0 [20,0; 27,3] суток.

Признаки недостаточности кровообращения 1 – 2а степени были диагностированы у 100% детей 1 группы и в 77,8% случаев во 2 группе, в связи с чем проводилась терапия мочегонными препаратами (спиронолактоном в

дозировке от 2 до 5 мг/кг/сут перорально (1 группа – 14 детей, 2 группа – 7 детей)/фуросемидом 0,5 – 1 мг/кг/сут в/в (1 группа – 5 детей, 2 группа – 1 ребенок)) и/или сердечным гликозидом – дигоксином в дозировке насыщения с последующим переходом на поддерживающую дозу (1 группа – 1 ребенок, 2 группа – 3 ребенка) или изначально поддерживающая доза – 0,00001 г/кг/сут (в 1 и 2 группах по 1 ребенку). Проводимая терапия была эффективна и на момент выписки дети были компенсированы по признакам недостаточности кровообращения. Длительность нахождения детей в стационаре при развитии недостаточности кровообращения 1 – 2а степени в 1 группе составляла 84,0 [72,0; 106,0] суток, во 2 группе – 105,0 [67,5; 118,0] суток ($p > 0,05$) (Рисунок 3). Дети проспективной группы с 70,0 [53,5; 80,0] суток жизни не требовали дотации дополнительного кислорода, 2 группы с 62,0 [46,5; 87,0] суток жизни, однако, длительность масочной дотации дополнительного кислорода в 1 группе составляла 29,0 [13,5; 35,0] суток, во 2-й – 23,0 [15,5; 27,0] суток.

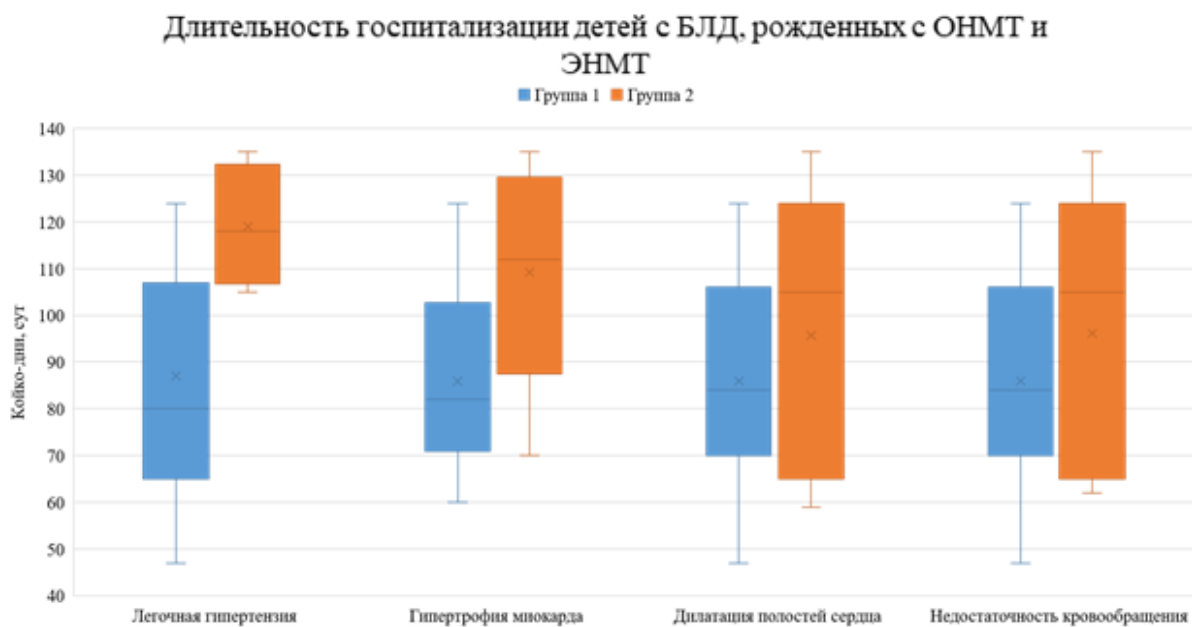


Рисунок 3 – Длительность госпитализации детей с БЛД, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ

Таким образом, у детей с БЛД тяжелой степени статистически значимо чаще ($p < 0,05$) отмечалось развитие гипертрофии миокарда и дилатации полостей сердца по сравнению с группой детей с БЛД легкой и средне-тяжелой степени тяжести. Однако, развитие ЛГ не зависело от степени тяжести БЛД, что диктует необходимость проведения скрининга на наличие ЛГ у детей с БЛД вне зависимости от степени тяжести последней. Кроме того, было выявлено, что разница между проведением ЭХО-КГ, по данным которой выявлялись изменения ССС, требующие специфической терапии, и предыдущей ЭХО-КГ составляла около 1 недели. Все это говорит о необходимости проведения скрининга у детей, рожденных с массой тела при рождении менее 1500 г, на наличие изменений ССС.

С целью оптимизации тактики ведения новорожденных с ФФТС, тяжелой внутриутробной анемией и неиммунной водянкой, а также детей с БЛД, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, составлены протоколы ведения.

ВЫВОДЫ

1. Патологические морфо-функциональные изменения фетального миокарда (гипертрофия миокарда, дилатация полостей сердца, кардиомегалия, регургитация на атрио-вентрикулярных клапанах) развиваются при фето-фетальном трансфузионном синдроме у плодов-доноров в 42,9% случаев, у плодов-реципиентов в 47,6%, тяжелой внутриутробной анемии в 88,2% и неиммунной водянке плода в 77,8%, которые кроме проведения этиопатогенетического лечения требуют назначения медикаментозной терапии сердечной недостаточности дигоксином трансплацентарно в 9,5%, 11,8% и 13,3% случаев, соответственно.

2. При фето-фетальном трансфузионном синдроме (как у доноров, так и у реципиентов), тяжелой фетальной анемии, неиммунной водянке плода внутриутробно развившиеся патологические морфо-функциональные изменения миокарда регрессируют на фоне проводимой терапии плода в 33,8% случаев к моменту рождения.

3. Постнатальные изменения сердечно-сосудистой системы у детей с фето-фетальным трансфузионным синдромом, тяжелой фетальной анемией и неиммунной водянкой плода являются проявлением пренатально начавшегося ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

4. В 46,7% при фето-фетальном трансфузионном синдроме, в 17,6% при тяжелой фетальной анемии, в 26,6% при неиммунной водянке плода проводится медикаментозная терапия, направленная на разрешение гипертрофии миокарда (терапия β -блокаторами) и/или на компенсацию признаков недостаточности кровообращения, а также на легочную вазодилатацию (стартовая медикаментозная терапия – ингибиторы фосфодиэстеразы). При проведении комплексного этиопатогенетического внутриутробного лечения по сравнению с симптоматическим, реже требуется назначение данных групп препаратов, сокращается длительность госпитализации, повышается выживаемость.

5. При отсроченном начале фетальной терапии, проведении симптоматической терапии у плода, задержке внутриутробного развития, неинвазивной респираторной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии, инфекционном процессе у детей с фето-фетальным трансфузионным синдромом, тяжелой внутриутробной анемией и неиммунной водянкой плода выявлена тенденция к развитию ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

6. У детей с бронхолегочной дисплазией различной степени тяжести, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, развиваются следующие изменения сердечно-сосудистой системы: легочная гипертензия (73,3%), гипертрофия миокарда (80%), дилатация полостей сердца (100%), требующие проведения специфической медикаментозной терапии.

7. Гипертрофия миокарда и дилатация полостей сердца развиваются в 0,5 и 1,9 раз чаще у детей с бронхолегочной дисплазией тяжелой степени тяжести по сравнению с детьми с бронхолегочной дисплазией средне-тяжелой и легкой степени тяжести, а частота развития легочной гипертензии не зависит от степени тяжести последней.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении фето-фетального трансфузионного синдрома, тяжелой внутриутробной анемии и неиммунной водянки плода целесообразно проведение экспертной эхокардиографии до старта фетальной терапии с целью определения наличия изменений сердечно-сосудистой системы у плодов, включающих в том числе гипертрофию миокарда, дилатацию полостей сердца, кардиомегалию, недостаточность на атриовентрикулярных клапанах.

2. У плодов с фето-фетальным трансфузионным синдромом, тяжелой внутриутробной анемией и неиммунной водянкой плода недопустима выжидательная тактика, учитывая продолжающийся процесс ремоделирования сердечно-сосудистой системы и ухудшение состояния плода.

3. После проведения фетального этиопатогенетического лечения целесообразно проведение экспертной эхокардиографии с целью оценки изменений сердечно-сосудистой системы, появления и/или нарастания явлений сердечной недостаточности у плода и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения беременности и терапии указанных состояний.

4. Новорожденным с фето-фетальным трансфузионным синдромом, тяжелой внутриутробной анемией и неиммунной водянкой плода, а также детям, рожденным с массой тела менее 1500 г, показано проведение эхокардиографии 1 раз в неделю в течение госпитализации для оценки изменений сердечно-сосудистой системы (гипертрофии миокарда, дилатации полостей сердца, наличия регургитации на атриовентрикулярных клапанах, легочной гипертензии).

5. В случае сохранения или появления изменений сердечно-сосудистой системы после 7 суток жизни показана консультация детского кардиолога для решения вопроса о начале специфической медикаментозной терапии в возрастных дозировках под дальнейшим контролем эхокардиографических данных не реже 1 раза в неделю.

6. При достижении недоношенными детьми постконцептуального возраста 36 недель необходимо проведение эхокардиографии для оценки наличия и степени тяжести легочной гипертензии:

- При выявлении легкой степени легочной гипертензии от назначения медикаментозной терапии следует воздержаться под дальнейшим клиническим и инструментальным наблюдением (проведение эхокардиографии не реже 1 раза в неделю).

- При выявлении умеренной или тяжелой легочной гипертензии по согласованию с детским кардиологом показано назначение легочного вазодилататора – ингибитора фосфодиэстеразы в возрастной дозировке с обязательным эхокардиографическим контролем не реже 1 раза в неделю.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сравнение транскутанного и инвазивных методов определения билирубинемии у недоношенных детей (предварительные результаты) / Д.В. Аксенов, Е.А. Магнитская, Е.В. Строгонова [и др.] // **Неонатология: Новости. Мнения. Обучение.** – 2017. – №4 (18). – С. 79–87.
2. Опыт применения Силденафила для лечения легочной гипертензии, ассоциированной с бронхолегочной дисплазией / **Зелянина Е.А.**, Шумакова О.В., Бокерия Е.Л. // Материалы XI Всероссийского образовательного конгресса Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии, 21 – 23 ноября 2018 г. – Москва. – С. 87 – 88.
3. Применение легочного вазодилататора для лечения легочной гипертензии, ассоциированной с течением бронхолегочной дисплазии / **Зелянина Е.А.**, Бокерия Е.Л. // Материалы Первого Всероссийского педиатрического форума студентов и молодых ученых с международным участием, 15 – 17 мая 2019 г. – Москва. – С. 219–220.
4. Исходы детей с неиммунной водянкой плода, перенесших внутриутробное лечение / **Зелянина Е.А.**, Донников А.Е., Тимошина И.В. и др. // Материалы XX

Юбилейного Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя - 2019» – Москва. – С. 161.

5. Материнско-фетальная гипероксигенация как метод диагностики и консервативной терапии плодов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца /Шумакова О.В., **Зеянина Е.А.**, Бокерия Е.Л. // **Детские болезни сердца и сосудов.** – 2019. – №2 (16). – С. 81–85.

6. **Зеянина Е.А.**, Тетруашвили Н.К., Бокерия Е.Л. Особенности сердечно-сосудистой системы у плодов и новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови // Материалы XXI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя - 2020» – Москва. – С. 106 –107

7. Легочная гипертензия, ассоциированная с течением бронхолегочной дисплазии. Обзор литературы / **Зеянина Е.А.**, Бокерия Е.Л. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2020. – № 2 (8). – С. 21–27.

8. Особенности сердечно-сосудистой системы плодов и новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови / **Зеянина Е.А.**, Хорошкеева О.В., Костюков К.В. и др. // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2021. – № 1 (66). – С. 52–58. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БЛД – бронхо-легочная дисплазия

ДИ – доверительный интервал

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ЛГ – легочная гипертензия

ЛЖ – левый желудочек

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОШ – отношение шансов

ПЖ – правый желудочек

ССС – сердечно-сосудистая система

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФФТС – фето-фетальный трансфузионный синдром

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела