

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА,
ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Зеянина Елена Алексеевна

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

3.1.21. Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Бокерия Екатерина Леонидовна

доктор медицинских наук

Тетруашвили Нана Картлосовна

Москва - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, МАНИФЕСТИРУЮЩИЕ В ПЕРИНТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (обзор литературы).....	9
1.1. Фето-фетальный трансфузионный синдром.....	9
1.1.1. Общие сведения.....	9
1.1.2. Изменения сердечно-сосудистой системы, манифестирующие внутриутробно.....	10
1.1.3. Способы фетальной терапии.....	12
1.1.4. Прогноз.....	13
1.2. Внутриутробные анемии.....	14
1.2.1. Общие сведения.....	14
1.2.2. Изменения сердечно-сосудистой системы, манифестирующие внутриутробно.....	17
1.2.3. Способы фетальной терапии.....	18
1.2.4. Прогноз.....	19
1.3. Неиммунная водянка плода.....	20
1.3.1. Общие сведения.....	20
1.3.2. Изменения сердечно-сосудистой системы, манифестирующие внутриутробно.....	21
1.3.3. Способы фетальной терапии.....	22
1.3.4. Прогноз.....	23
1.4. Легочная гипертензия.....	24
1.5. Терапия изменений сердечно-сосудистой системы у новорожденных.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1. Материалы исследования.....	31
2.1.1. Дизайн исследования.....	31
2.2. Методы исследования.....	35
2.3. Статистические методы исследования.....	37
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	39
3.1. Определение типа фетальных и неонатальных изменений сердечно-сосудистой системы в зависимости от выявленной патологии (фето-фетальный синдром, внутриутробные анемии, неиммунная водянка плода).....	39
3.1.1. Фето-фетальный трансфузионный синдром.....	39
3.1.2. Внутриутробная анемия.....	48
3.1.3. Неиммунная водянка плода.....	55
3.2. Уточнение возможных факторов риска возникновения изменений сердечно-сосудистой системы постнатально.....	64

3.3. Изучение характера изменений миокарда и сосудов у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.....	72
3.4. Разработка оптимальной тактики диагностики и лечения новорожденных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, возникшими внутриутробно и в первые месяцы жизни.....	82
Заключение.....	95
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103
СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ (ТАБЛИЦЫ).....	115
СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ (РИСУНКИ).....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистая система (ССС) плода — «кинетическая» система, которая одна из первых адаптируется к неблагоприятным условиям окружающей среды, такие как токсины, гипоксия, перегрузка объемом и т.д., изменяя свою структуру и форму, чтобы обеспечить оптимальное кровоснабжение органов [1]. Знания о структурном и функциональном ремоделировании ССС за последние несколько лет значительно расширились. Появились данные, что внутриутробные изменения сердца могут сохраняться в постнатальном периоде и повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте [1 - 2]. Существуют данные, что не только врожденные пороки сердца (ВПС) приводят к ремоделированию ССС, но и задержка внутриутробного развития (ЗВУР), диабет у матери, применение антиретровирусной терапии матерью, а также течение таких заболеваний, как фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), внутриутробные анемии и другие [1]. 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. В том случае, если повреждающий фактор достаточно серьезен или сохраняется длительно, возможно развитие клинически значимой сердечной недостаточности.

Достижения в области фетальной медицины и, в частности, в области ультразвуковой диагностики, представляют возможность своевременно обнаружить изменения ССС внутриутробно, которые включают в себя: дилатацию полостей сердца, гипертрофию миокарда, гидроперикард, кардиомегалию, клапанную регургитацию. Развитие данных изменений 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 [3]. 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 – развитие легочной гипертензии (ЛГ),

ассоциированной с течением бронхолегочной дисплазии (БЛД), или гипертрофии миокарда. При поздней диагностике данных изменений ССС значительно повышается инвалидизация и смертность.

Современные достижения медицины, развитие технологий пренатальной диагностики и фетальной терапии направлены на повышение выживаемости пациентов, что, в свою очередь, улучшает перинатальные исходы заболеваний.

Степень разработанности темы

В настоящее время проблемой влияния внешних факторов в перинатальном периоде на ССС занимаются как отечественные, так и зарубежные авторы. В этих исследованиях обозначено, что к ремоделированию ССС приводят не только ВПС, но и другие заболевания. 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.

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.

Методология и методы исследования

Научное исследование было выполнено на базе акушерских и неонатальных отделений и лабораторий ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России за период 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). Применялись клиничко-anamнестический, лабораторный и инструментальный методы исследований. Полученные данные систематизированы и изложены в главах собственных исследований. На основании проведенного исследования сформулированы выводы и практические рекомендации.

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.

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).

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), на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

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.

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 148 работ: 29 - на русском языке и 119 - на английском языке.

ГЛАВА 1. ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, МАНИФЕСТИРУЮЩИЕ В ПЕРИНТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (обзор литературы)

1.1. Фето-фетальный трансфузионный синдром

1.1.1. Общие сведения

ФФТС развивается в 5-25% случаев при монохориальной многоплодной беременности [4 - 12]. В связи с возможностью спонтанного прерывания беременности до проведения диагностики достоверно оценить уровень встречаемости затруднительно [6]. Под термином ФФТС понимают шунтирование крови от одного плода к другому через анастомозы, таким образом, в зависимости от тока крови один из плодов является донором, другой – реципиентом.

Этиология ФФТС остается неизвестной, как правило, ФФТС манифестирует между 15 и 25 неделями беременности [10-11]. Развитие ФФТС является следствием нарушения баланса объемной гемотрансфузии между плодами по артерио-венозным анастомозам из-за повышения периферической резистентности плацентарного кровотока с формированием однонаправленного тока крови: от плода-донора к плоду-реципиенту. Кроме однонаправленного тока по артерио-венозным анастомозам на развитие ФФТС оказывает влияние наличие поверхностных артерио-артериальных анастомозов – при их отсутствии развивается более тяжелая форма ФФТС [6, 13]. У плода, который является донором, развивается гиповолемия, снижение объема циркулирующей крови (ОЦК), что приводит к снижению перфузии почек и развитию олигоурии и маловодия, а также формируется циркуляторная гипоксия тканей. На фоне снижения объема крови, притекающей к почкам, происходит стимуляция образования ренина и выделение его в кровь, что приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В результате ее активации происходит вазоконстрикция, что, в свою очередь, ухудшает почечный кровоток, нарастает олигурия и маловодие, которое препятствует созреванию легочной ткани [4, 6, 14 - 17]. У реципиента, наоборот, ОЦК резко возрастает, что приводит к усилению почечного кровотока и развитию полиурии, формируется многоводие и повышение внутриамниотического давления [17].

Диагностика ФФТС основана, в первую очередь, на проведении ультразвукового исследования (УЗИ) и обнаружении выраженной дискордантности количества околоплодных вод в амниотических полостях, которую определяют при измерении величины максимального вертикального кармана амниотической жидкости (наибольшее расстояние между полюсами

амниона) – при маловодии менее 2 см, при многоводии – до 20 недель – 8 см и более, после 20 недель - более 10 см [4], а по данным Американского сообщества многоводие определяется при величине максимального вертикального кармана амниотической жидкости более 8 см в течение всей беременности [12].

Степень тяжесть ФФТС зависит от степени перераспределения крови через анастомозы, которые могут различаться в размерах, количестве и направлении [5]. Наиболее выраженное проявление ФФТС – обратная артериальная перфузия у плодов, при которой плод-реципиент имеет множество пороков развития, несовместимых с жизнью и развивается только за счет плода-донора вследствие функционирования пупочных артерио-артериальных анастомозов. В этом случае у плода-донора может отмечаться водянка (наличие скопления патологической жидкости в 2-х и более полостях тела) [5].

Определение тактики ведения беременности зависит от стадии ФФТС (Quintero R. и соавт, 1999) [5, 18 - 20]:

I стадия: мочевой пузырь плода-донора определяется;

II стадия: мочевой пузырь плода-донора не определяется, состояние кровотока (в артерии пуповины и/или венозном протоке) не критическое;

III стадия: критическое состояние кровотока (определяется нулевой или реверсный конечный диастолический кровоток в артерии пуповины и/или венозном протоке) у плода-донора и/или реципиента;

IV стадия: водянка у плода-реципиента;

V стадия: антенатальная гибель одного или обоих плодов.

Важную роль при оценке гемодинамики плодов играет определение кровотока в венозном протоке, так как при перегрузке правых отделов сердца визуализируются нулевые или реверсные значения кровотока в фазу сокращения предсердий [21]. Также необходимо отметить, что в классификации стадий ФФТС по Quintero и соавт. отсутствует такой критерий, как изменения ССС плодов [21].

1.1.2. Изменения сердечно-сосудистой системы, манифестирующие внутриутробно

При развитии ФФТС отмечается перераспределение ОЦК между плодами, активация РААС, вследствие гипоперфузии почек, повышается синтез эндотелина в ответ на циркуляторную гипоксию тканей у донора и происходит трансфузия вышеперечисленных вазоактивных веществ через анастомозы реципиенту. Все это приводит к развитию функциональных изменений ССС с самых ранних стадий ФФТС [10, 17, 22 - 24]. В 70% случаев

патология ССС развивается у плодов-реципиентов [21, 25]. Однако, изменения ССС встречаются и у плода-донора [10].

Для плода-реципиента характерна гиперволемиа, которая приводит к увеличению преднагрузки и сердечного выброса [10, 26], а также артериального давления (АД) [12]. Кроме того, важным механизмом в развитии артериальной гипертензии у плода-реципиента служит трансфузия ренина и эндотелина через сосудистые анастомозы от плода-донора [10, 17]. Ренин активизирует РААС плода-реципиента, которая совместно с эндотелином вызывает вазоспазм, повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и увеличение постнагрузки. О повышении постнагрузки у плода-реципиента свидетельствует увеличение скорости трикуспидальной регургитации в 1,6 – 2,8 раз по сравнению с нормой [10, 27]. При отсутствии компенсации процесса, а также под влиянием ангиотензина II и эндотелина, приводящих к повышению давления и стимуляции кардиомиоцитов [10], происходит гиперфункция миокарда и дальнейшее ремоделирование ССС с развитием гипертрофии, преимущественно правого желудочка (ПЖ), атрио-вентрикулярной регургитации, увеличением размеров сердца. У плодов-реципиентов в 30% случаев за диастолической дисфункцией следует систолическая в виде снижения сократимости миокарда преимущественно на уровне ПЖ [12]. Кроме того, на фоне сниженного сердечного выброса развивается застой крови в печени, происходит торможение синтеза белка (гипоальбуминемия), что приводит к снижению эффективной онкотической всасывающей силы и развитию отеков.

При ФФТС I стадии по Quintero у 55% плодов-реципиентов отмечалась миокардиальная дисфункция, при II стадии - до 65% кардиомиопатия [10, 12]. Кроме того, могут регистрироваться аномальные показатели венозного кровотока, что говорит о соответствующей стадии заболевания по Quintero [12, 28].

Таким образом, выявляются следующие изменения ССС у плода-реципиента: гипертрофия миокарда (сначала ПЖ, а затем левого желудочка (ЛЖ)) [10, 29], увеличение размеров сердца за счет гипертрофии [12], снижение сократительности желудочков, атриовентрикулярная регургитация - в 30-50% случаев на трикуспидальном клапане [12, 30], в 6 – 14% случаев на митральном клапане [12, 29 - 30], обструкция выводящего отдела ПЖ (у 11 % реципиентов) [11] с ускорением кровотока в легочной артерии и легочной регургитацией [21]. При декомпенсации гипертрофированного миокарда развивается дилатация полостей сердца.

Как правило, функционально сердце плода-донора нормальное, однако, на фоне сниженного ОЦК активизируется РААС, в результате чего повышается ОПСС и может развиться гипертрофия гладкой мускулатуры кровеносных сосудов [10, 12, 30].

Кроме того, регистрируются аномальные показатели в венозном протоке в 5-10% случаев, в пупочной артерии, а в 3 % случаев - регургитация на трикуспидальном клапане, что объясняется наличием тяжелой плацентарной недостаточности [10, 12].

Необходимо отметить, что распространенность ВПС в 10-20 раз больше при развитии ФФТС по сравнению с одноплодными беременностями, что связано с перераспределением объемов крови и развитием обструкции выводящего отдела ПЖ у плодов-реципиентов или коарктации аорты у плодов-доноров [11 - 12, 29, 32 - 34].

Развитие сердечно-сосудистых изменений является прогностически определяющим фактором и значительно влияет как на антенатальную, так и на неонатальную смертность. Таким образом, диагностика изменений ССС может быть одним из показаний для проведения своевременного вмешательства.

1.1.3. Способы фетальной терапии

При лечении ФФТС выделяют консервативные и хирургические методы лечения. К консервативным относится терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (индометацин) с целью снижения продукции амниотической жидкости и сердечными гликозидами (дигоксин) для компенсации сердечной недостаточности. Однако, наибольший интерес представляют хирургические методы лечения, которые включают: амниодренирование, септостомию, лазерную коагуляцию.

Амниоредукция – симптоматический метод лечения, который заключается в удалении избыточного количества околоплодных вод из амниотической полости плода-реципиента. В виду того, что амниоредукция не устраняет саму причину ФФТС, то в большинстве случаев необходимо проведение повторных манипуляций. Данный метод основан на том, что при удалении избытка околоплодных вод происходит снижение внутриамниотического давления, что, в свою очередь, приводит к уменьшению сдавления оболочечно прикрепленной пуповины и поверхностных сосудов плаценты, тем самым улучшая микроциркуляцию [5]. Учитывая то, что острое многоводие может спровоцировать развитие преждевременных родов, то проведение амниоредукции приводит к прологированию беременности. Однако, необходимо помнить, что данная процедура сама может индуцировать роды [11]. Проведение амниоредукции показано при невозможности проведения лазерной коагуляции до 26 недели беременности, а также в случае развития ФФТС I и II стадии после 26 недели [6]. Эффективность амниоредукции по данным разных авторов составляет 30 – 83% [4 – 6].

Септостомия – разрыв мембраны, разделяющей плодов, с целью выравнивания объема околоплодных вод между ними и снижения внутриматочного давления. При данной методике возможно развитие ятрогенной моноамниотической беременности и «запутывание» пуповин. По данным Moise KJ Jr и соавт. (2005) при сравнении перинатальной выживаемости после проведения амниоредукции и септостомии показатели были одинаковыми [35].

Селективная лазерная коагуляция сосудов – эндоскопическая операция, в результате которой происходит прекращение тока крови по анастомозирующим сосудам. Данная методика эффективна. Так, после проведения лазерной коагуляции сосудов беременность заканчивалась рождением одного ребенка в 74 – 98% случаев, двух – 41 – 79% по данным разных авторов [5, 36 – 38]. Благодаря данной эндоскопической операции, возможно пролонгирование беременности в среднем на 14 недель, что приводит к снижению внутриутробной гибели плодов с 90 до 29% [5, 20] В настоящее время селективная лазерная коагуляция является методом выбора при лечении ФФТС II – IV стадии, развившегося до 26 недели беременности. Учитывая неблагоприятный прогноз при ФФТС IV стадии, обсуждается пролонгирование сроков проведения лазерной коагуляции сосудов до 30 недели беременности [39]. Необходимо отметить, что при проведении селективной лазерной коагуляции сосудов возможно развитие осложнений, начиная от ятрогенных преждевременных родов и заканчивая внутриутробной гибелью плодов [11].

Также при неблагоприятном прогнозе и/или наличии грубых врожденных пороков развития у одного из плодов возможно выполнение селективного фетотида – операции, направленной на прекращение кровотока в пуповине плода [40]. Операция проводится как правило на ранних сроках беременности. Около 80 - 85% оставшихся плодов выживают [6].

1.1.4. Прогноз

При развитии ФФТС до 26 недели беременности при отсутствии лечения прогноз крайне неблагоприятный и обусловлен высокой антенатальной и неонатальной смертностью, достигающей 90% [4 – 6, 11 – 12, 21]. Благодаря проведению оперативного вмешательства, удалось значительно улучшить исходы. Так, при проведении селективной лазерной коагуляции выживаемость одного и двух плодов составляет 77 и 57%, а при амниоредукции 68 и 38%, соответственно. Анализируя уровень неонатальной смертности после проведения фетальных оперативных вмешательств было выявлено, что после селективной лазерной коагуляции уровень составил 4 – 12% случаев, а после амниодренирования – 14 – 39% [41]. Также необходимо отметить, что существует корреляция между сроками развития синдрома и прогнозом – так при развитии ФФТС после 20 недели беременности прогнозы значительно лучше.

После проведения лазерной коагуляции сосудов плаценты возможно улучшение сердечной функции у плода-реципиента уже в первые 48 часов после вмешательства [12] с последующей нормализацией морфологии сердца к 6 неделе после операции, включая регресс обструкции выводного отдела ПЖ (гемодинамического стеноза легочной артерии) [11 - 12, 32 - 33, 42 - 44]. У плодов-доноров после проведения лазерной коагуляции, наоборот, на фоне изменения гемодинамики отмечается транзиторное ухудшение состояния ССС в виде увеличения размеров сердца, регургитации на трикуспидальном клапане, изменения кровотока в венозном протоке и отека подкожно-жировой клетчатки [12, 44 - 46]. Нормализация функционирования ССС у плодов отмечалась к 2-4 неделе после проведения лазерной коагуляции сосудов [12, 44, 46].

Кроме того, после рождения у детей, которым проводилась фетальная терапия (внутрисосудистая лазеркоагуляция анастомозов или многократная амниоредукция), может отмечаться повышение АД как у реципиентов (вследствие сердечной дисфункции и гиперволемии), так и у доноров (из-за активации РААС) [11, 47].

У детей с ФФТС чаще отмечается развитие БЛД по сравнению с новорожденными от неосложненных многоплодных беременностей (38 и 16% соответственно) [48], а также персистирующей ЛГ (в 4% случаев, что в 10 раз выше, чем у неосложненных монохориальных близнецов) [11, 49]. Необходимо отметить, что персистирующая ЛГ чаще диагностируется у новорожденных с ФФТС, которым была проведена внутриутробная селективная лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты. Причем, данная патология преимущественно развивалась у реципиентов (в 48% случаев у доноров и до 75% у реципиентов) [48, 50].

1.2. Внутриутробные анемии

1.2.1. Общие сведения

Внутриутробная анемия является относительно редкой, но серьезной патологией, которая может привести к ухудшению перинатальных исходов, так как при поздней диагностике и несвоевременно начатом лечении развивается сердечная недостаточность, иммунная или неиммунная водянка плода (в зависимости от этиологии анемии), что в свою очередь, может привести к гибели плода или новорожденного [51, 52].

Наиболее частой причиной развития фетальных анемий является гемолитическая болезнь плода. Уровень перинатальной смертности при данной патологии составляет 15-16 % [53].

Гемолитическая болезнь плода – заболевание, которое характеризуется гемолизом эритроцитов и/или угнетением гемопоэза под влиянием антител, образующихся у матери к антигенам эритроцитов плода [5]. Наиболее часто тяжелая фетальная анемия развивается при гемолитической болезни по резус-фактору D, резус-фактору с или Kell-системе [54].

Кроме того, возможны и неиммунные причины развития анемии: инфекционные заболевания (парвовирус В19, в редких случаях - цитомегаловирус, токсоплазмоз, сифилис), гемоглобинопатии (альфа-талассемии), опухоли плода или плаценты, сосудистые мальформации (крестцово-копчиковая тератома, хорионангиомы, артериовенозные мальформации плода или плаценты), фето-материнское кровотечение, осложненная монохориальная многоплодная беременность и другие [54 - 57].

Наиболее часто среди вышеперечисленных причин тяжелая анемия плода развивается при инфицировании парвовирусом В19, который является ДНК-содержащим вирусом, имеющим особое сродство к эритроидным клеткам-предшественникам, вызывая гемолиз, аплазию костного мозга, иногда тромбоцитопению и нейтропению [54, 58]. Вирус передается преимущественно воздушно-капельным путем, в 17 – 33% случаев возможен трансплацентарный путь передачи, причем в большинстве случаев до наступления III триместра беременности, а также гематогенный [54]. Инфекции плода в большинстве случаев протекают бессимптомно, однако, возможно развитие тяжелой анемии, асцита и/или неиммунной водянки у плода (в 3% случаев), прерывание беременности или мертворождение. Необходимо отметить, что риск гибели плода составляет 13% при развитии инфекции ранее 20 недели беременности и 0,5% позднее 20 недели [54, 59]. Неиммунная водянка плода может развиваться через 2-12 недели после сероконверсии (чаще через 2 – 6 недели) [60].

Кроме того, фетальная анемия может развиваться при альфа-талассемии, при которой происходит нарушение синтеза альфа-цепей глобина. Таким образом, плод не может продуцировать функционально нормальный гемоглобин. Клинические проявления у плодов при альфа-талассемии – кардиомегалия, асцит и/или неиммунная водянка плода, внутриутробная гибель, также возможна смерть ребенка в неонатальном периоде [61].

Реже тяжелая фетальная анемия может быть вызвана опухолями плода, например, крестцово-копчиковой тератомой, или плаценты – хорионангиомами, которые являются наиболее распространенными доброкачественными опухолями плаценты, частота которых колеблется от 0,2 до 139 случаев на 10000 родов [62]. При крестцово-копчиковой опухоли у плода может развиваться анемия вследствие кровоизлияния в опухоль с развитием вторичной сердечной недостаточности и неиммунной водянки. При хорионангиоме может развиваться многоводие, кровотечение у беременной и анемия у плода. Кроме того, возможно развитие тяжелой анемии

при осложненной монохориальной многоплодной беременности – ФФТС с явлениями анемии/полицитемии близнецов.

С целью улучшения перинатальных исходов активно развивается и внедряется в практику fetalная медицина, которая включает в себя как диагностические, так и лечебные мероприятия. С 2000-х годов повсеместно стала применяться неинвазивная пренатальная диагностика анемии плода. Суть данной методики заключается в доплерометрии пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (СМА) у плода [51 - 53, 63 - 65]. При анемии скорость кровотока повышается, так как происходит гемодиллюция, что приводит к возрастанию пиковой систолической скорости кровотока в сосудах плода, а также компенсаторное усиление fetalного мозгового кровообращения. В основе оценки скорости кровотока в СМА у плода лежит статистический принцип распределения значений в множествах от медиан (MoM). По данным Magi G. и соавт. у плодов с диапазоном значений до 1,5 MoM анемия либо отсутствовала, либо была легкой степени тяжести, более 1,5 MoM – средней или тяжелой степени тяжести [52, 66] (Рисунок 1). Однако, данная методика имеет ограничения – доплерография позволяет диагностировать умеренную или тяжелую fetalную анемию [52, 66 - 67]. После 35 недели беременности диагностическая значимость данного метода снижается [52 - 53].

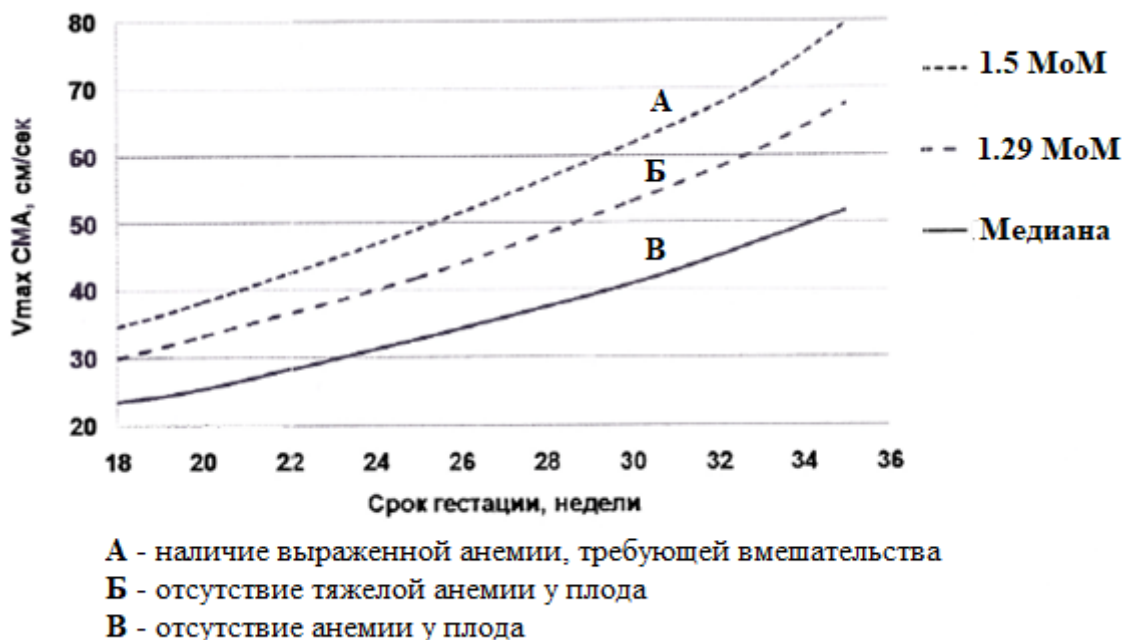


Рисунок 1 – Оценка степени выраженности анемии у плода в зависимости от значений максимальной систолической скорости кровотока в СМА и срока беременности [53]

Кроме того, необходимо учитывать этиологию fetalной анемии при интерпретации результатов доплерометрии пиковой систолической скорости кровотока в СМА. Так, при альфа-талассемии отмечается нарушение доставки кислорода в ткани, в результате чего осложнения

анемии могут появляться при более высоком уровне гемоглобина в крови плода, чем при аллоиммунизации эритроцитов. С целью исключения развития фетальной анемии на фоне гемолитической болезни необходимо определение группы крови, резус-фактора беременной и плода, иммунологических проб с определением титра антител. Для инфекционной этиологии используется ПЦР-диагностика амниотической жидкости или крови плода. При альфа-талассемии пренатальная диагностика включает в себя проведение анализа ДНК с помощью биопсии ворсин хориона, проводимого на сроке 10 - 12 недель беременности, или амниоцентеза, проведение которого возможно в I, II и III триместрах беременности, но наиболее оптимально на 16 – 20 неделе беременности [4]. Для исключения опухолей плода или плаценты, сосудистых мальформаций, а также ФФТС при многоплодной беременности достаточно проведения детального УЗИ плаценты и плода.

1.2.2. Изменения сердечно-сосудистой системы, манифестирующие внутриутробно

При длительно существующей анемии происходит развитие гемической гипоксии, которая приводит к компенсаторным изменениям - увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сердечного выброса, снижению постнагрузки и увеличению преднагрузки на сердце [52, 68].

Однако, существует ряд особенностей фетального миокарда по сравнению с миокардом новорожденных и взрослых людей, а именно: меньшая сократительная способность и жесткость миокарда, более медленная частота сокращения и расслабления сердечной мышцы, минимальный ответ миокарда на снижение постнагрузки, ограничение возможности увеличения преднагрузки за счет увеличения венозного возврата. Таким образом, компенсаторные механизмы фетального миокарда ограничены, что приводит к относительно быстрому срыву механизмов адаптации и стремительному ремоделированию ССС [52, 69]. Так, у плодов с длительно текущей анемией могут быть выявлены следующие патологические изменения: дилатация полостей сердца, гипертрофия миокарда (преимущественно симметричная), гидроперикард, кардиомегалия, регургитация на атриовентрикулярных клапанах, ускорение кровотока через митральный и аортальный клапаны [52, 70 – 72]. Увеличение скоростей кровотока и снижение индекса пульсации вероятно происходит в результате вазодилатации и снижения вязкости крови [71 - 72]. Также возможно развитие гиповолемического шока, водянки плода, которая, как правило, развивается при снижении уровня гемоглобина 70 г/л и более от среднего значения для данного гестационного возраста, либо при достижении абсолютного значения уровня гемоглобина <50 г/л [73], смерти плода или новорожденного [71].

1.2.3. Способы фетальной терапии

В 1981 году Rodeck СН [74] провел первое внутриутробное внутрисосудистое переливание крови. Данная операция является относительно безопасной и позволила значительно снизить количество перинатальных потерь [52, 75]. Внедрение в практику профилактики резус-изоиммунизации путем введения анти-Rh(D)-иммуноглобулина привело к снижению потребности в проведении внутриутробного внутрисосудистого переливания крови, однако, данная процедура остается важным этапом лечения тяжелой фетальной анемии.

Необходимо отметить, что при проведении внутриутробного внутрисосудистого переливания крови у плодов с тяжелой анемией и водянкой не рекомендуется повышать уровень гемоглобина/гематокрита более, чем в 4 раза в течение одной манипуляции, так как это связано с неблагоприятным прогнозом [76]. Сроки проведения повторных внутриутробных внутрисосудистых переливаний крови являются спорными. Это связано со снижением достоверности полученных данных по результатам доплерометрии пиковой систолической скорости кровотока в СМА у плода после проведения нескольких гемотрансфузий в результате изменений вязкости крови плода и сродства гемоглобина к кислороду [54, 77].

С целью снижения осложнений во время внутриутробного внутрисосудистого переливания крови используется миорелаксация (пипекуроний). Сухое вещество (40 мг во флаконе) разводится в 20 мл 0,9% раствора хлорида натрия, забирается инсулиновым шприцом 1 мл и вводится внутривенно беременной в зависимости от массы плода (0,025-0,25 мг/кг) [53].

К возможным гемодинамическим осложнениям после проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови относят брадиаритмию и декомпенсацию сердечной деятельности [70].

При развитии анемии на фоне ФФТС у плода донора целесообразно проводить селективную лазерную коагуляцию сосудов. При невозможности выполнения данного вмешательства возможно проведение внутриутробного внутрисосудистого переливания крови плоду-донору, однако, это может сопровождаться ухудшением состояния плода-реципиента вследствие объемной перегрузки, что диктует необходимость проведения частичных обменных переливаний крови [78].

1.2.4. Прогноз

Благодаря внедрению диагностических и лечебных мероприятий при внутриутробных анемиях, включающих доплерометрию пиковой систолической скорости кровотока в СМА у плода и проведение внутриутробного внутрисосудистого переливания крови, выживаемость при анемиях удалось существенно повысить. Так, при фетальных анемиях, обусловленных изоиммунизацией, перинатальная выживаемость составляет 90% [54, 71]. Необходимо отметить, что при развитии водянки плода исходы после проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови были хуже по сравнению с плодами без наличия скопления патологической жидкости в полостях тела, что, вероятно, связано со снижением «сердечного резерва» и повышенной восприимчивости к объемной перегрузке [54, 76, 79]. Так, по данным Van Kamp и соавт. (2001) уровень выживаемости плодов с иммунной водянкой плода после проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови составил 78%, при этом в 65% случаев отмечался регресс водянки [80]. При тяжелой анемии, обусловленной течением парвовирусной В19 инфекции, перинатальная выживаемость после внутриутробного внутрисосудистого переливания крови находится в пределах от 67 до 85% [81 - 84]

Необходимо отметить, что в 17,5% случаев гестационный возраст новорожденных, перенесших фетальную тяжелую анемию, потребовавшую проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови, был менее 35 недель (преимущественно на 32-35 неделях беременности) [85]. У детей с внутриутробно диагностированной анемией после рождения возможно выявление гипертрофии миокарда, причем гипертрофия более выражена у детей, которым внутриутробно не проводилось внутрисосудистое переливание крови [70 - 71]. Парвовирус В19 может вызвать у детей миокардит, что приводит к повышению заболеваемости и смертности [71]. Несмотря на более чем 30-летний опыт использования внутриутробного внутрисосудистого переливания крови, систематические работы, посвященные особенностям ССС у плодов и новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, отсутствуют [52].

1.3. Неиммунная водянка плода

1.3.1. Общие сведения

Неиммунная водянка плода — гетерогенное расстройство, являющееся заключительной стадией некоторых внутриутробных заболеваний плода, не связанное с аллоиммунизацией эритроцитов, которое характеризуется аномальным скоплением жидкости в двух и более различных полостях тела плода: асцит, плевральный или перикардиальный выпот, отек подкожной клетчатки более 5 мм [86]. Частота неиммунной водянки плода, по данным разных авторов, составляет от 0,05 до 0,5% [87 - 88]. Такое различие в распространенности данной патологии связано с тем, что часто заболевание не диагностируется вплоть до внутриутробной гибели плода, а также с возможностью спонтанного разрешения водянки в антенатальном периоде.

Согласно результатам систематического обзора [89] среди причин неиммунной водянки плода преобладают сердечно-сосудистая патология (21,7%), гематологические заболевания (10,4%), хромосомная патология (13,4%). Реже встречаются инфекционные заболевания (6,7%), синдромальные формы патологии (4,4%), лимфатические дисплазии (5,7%), врожденные нарушения обмена веществ (1,1%), пороки развития легких и грудной клетки (6,0%), мочевыводящих путей (2,3%), а также опухоли (0,7%) и другие причины. Фактором риска развития неиммунной водянки плода считается монохориальная многоплодная беременность и развитие ФФТС – встречается в 5,6 % случаев. В 17,8% случаев причину неиммунной водянки выявить не удается, и водянку расценивают как идиопатическую.

Для ряда причин развития неиммунной водянки плода действуют общие патофизиологические механизмы. Сердечно-сосудистые и гематологические заболевания, наследственные болезни обмена веществ, инфекционные процессы, заболевания лимфатической системы и т.д. приводят к развитию застойной сердечной недостаточности, снижению онкотического давления плазмы крови, повышению проницаемости капиллярной стенки и застою лимфы, что, в свою очередь, приводит к нарушению ведущих механизмов регуляции водно-солевого обмена, накоплению внеклеточной жидкости в интерстициальном пространстве и развитию неиммунной водянки плода [89, 90].

Диагностика неиммунной водянки плода основана на выявлении при УЗИ патологической жидкости и накоплении ее в двух и более различных полостях тела плода. Нередко неиммунная водянка плода сопровождается плацентомегалией и многоводием, а также может отмечаться

снижение двигательной активности плода. Кроме того, у матери возможно развитие «зеркального синдрома» - может отмечаться появление отеков, гипертонии, протеинурии, одышки [91].

В связи с широким распространением УЗ-диагностики в большинстве случаев неиммунную водянку диагностируют пренатально. С целью определения дальнейшей тактики ведения крайне важно установить этиологию водянки плода. Для этого после исключения аллоиммунизации эритроцитов и проведения детального УЗИ плаценты и плода с доплерометрией для исключения врожденных пороков развития и опухолей плода или плаценты, нарушений сердечного ритма у плода, сосудистых мальформаций, фетальной анемии, а также ФФТС при многоплодной беременности, необходимо проведение микробиологического, серологического исследования, ПЦР-диагностики крови и околоплодных вод с целью исключения инфекционной этиологии, а также проведение генетического исследования с определением кариотипа [92].

1.3.2. Изменения сердечно-сосудистой системы, манифестирующие внутриутробно

Патология ССС, которая включает в себя структурные аномалии (врожденные пороки и опухоли сердца), аритмии и сосудистую патологию – является причиной развития неиммунной водянки плода в 40% случаев [93]. К ВПС, при которых возможно развитие неиммунной водянки плода, относятся: открытый общий атриовентрикулярный канал, синдром гипоплазии левых или правых отделов сердца, единственный желудочек, преждевременное закрытие открытого овального окна или артериального протока, тетрада Фалло и другие [90]. Опухоли сердца плода - редкая патология, однако, по данным Yinon Y и соавт. (2010) при ней возможно развитие водянки плода в 18% случаев, обструкции желудочков в 30% и/или аритмии в 13% [94].

Необходимо помнить, что неиммунная водянка плода при ВПС является результатом сердечной недостаточности, которая может развиваться вследствие увеличения преднагрузки (увеличение объема перекачиваемой крови вследствие больших дефектов межжелудочковой перегородки, недостаточности клапанов сердца, тотального аномального дренажа легочных вен) или постнагрузки (аортальный стеноз, коарктация аорты, легочный стеноз), а также на фоне гипоксического повреждения миокарда (транспозиция магистральных артерий, аномальное отхождение коронарной артерии) [86].

К развитию неиммунной водянки плода могут привести как тахиаритмия, так и брадиаритмия. Чаще всего наджелудочковая тахикардия приводит к развитию отеков, кроме того, может встречаться при трепетании предсердий, синдроме удлиненного интервала QT,

желудочковых тахикардиях. Половина персистирующих брадиаритмий связана с наличием структурных аномалий сердца, так как они приводят к изменению проводящей системы сердца [95]. Другая часть брадиаритмий связана с материнскими аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена), при которых аутоиммунные антитела матери повреждают проводящую систему плода [96].

Необходимо помнить, что неиммунная водянка плода развивается не только на фоне сердечно-сосудистой патологии, а является заключительной стадией декомпенсации сердечной недостаточности, развивающейся и при других внутриутробных заболеваниях плода. Так, например, неиммунная водянка плода встречается при мальформациях легких, наиболее часто – при кистозно-аденоматозном пороке развития легких (КАПРЛ). Сердечная недостаточность у плодов с данной патологией развивается в 58% случаев из-за смещения средостения, сдавления сердца и центральных вен, а в случае декомпенсации сердечной недостаточности развивается неиммунная водянка плода (в 12 – 47 % случаев) [86].

Учитывая вышеизложенное, у плодов с неиммунной водянкой вне зависимости от этиологии могут выявляться признаки сердечно-сосудистой недостаточности: гипертрофия миокарда, дилатация полостей сердца, регургитация на атриовентрикулярных клапанах, кардиомегалия.

1.3.3. Способы фетальной терапии

Способы фетальной терапии зависят от этиологии заболевания. Так, при развитии неиммунной водянки на фоне интраперикардиальной тератомы возможна ее хирургическая резекция у плода с хорошими результатами [97]. Также проводят внутриутробно хирургическое лечение КАПРЛ – удаление пораженной доли легкого или пункцию/дренирование кистозных полостей [86]. Тем не менее, для большинства структурных поражений хирургическое вмешательство не применяется или находится в стадии накопления опыта и доступно только в специализированных центрах. Для лечения фетальных тахиаритмий в настоящее время применяется дигоксин, назначаемый трансплацентарно (матери) [96, 98]. В последнее время обсуждается оправданность назначения 2-х компонентной схемы антиаритмической терапии при наличии неиммунной водянки плода для того, чтобы предотвратить внутриутробную гибель [96]. При развитии тяжелой фетальной анемии показано проведение внутриутробного внутрисосудистого переливания крови [75]. Если же неиммунная водянка плода развилась на фоне ФФТС, показано проведение селективной лазеркоагуляции анастомозов. Кроме того, возможно проведение симптоматического лечения. Так, плодам со значимым плевральным

выпотом показано дренирование полости с целью снижения внутригрудного давления, предотвращения развития легочной гипоплазии. Также в результате удаления патологической жидкости из плевральной полости возможно ликвидировать венозную или лимфатическую обструкцию, что может привести к регрессу водянки плода [99 - 100].

1.3.4. Прогноз

В настоящее время прогноз при неиммунной водянке плода остается неблагоприятным, несмотря на достижения в фетальной диагностике и лечении. Гибель плода отмечается в 45 – 90% случаев в зависимости от этиологии заболевания и срока манифестации отеков [100 – 102], а смертность детей до года составляет 43% по данным Steurer MA и соавт. [103]. Необходимо отметить, что у плодов с отсутствием анеуплоидий и грубых пороков развития прогноз лучше [104 - 105]. Учитывая вышеизложенное, с целью улучшения неонатальных исходов важно своевременно выявлять начало развития неиммунной водянки плода, устанавливать причину, проводить, по возможности, этиопатогенетическое лечение, а также осуществлять пренатальное консультирование, давать рекомендации по планированию последующих беременностей.

В 66 % случаев роды при неиммунной водянке плода преждевременные – самопроизвольные или оперативные в связи с ухудшением состояния матери или плода [106]. Преждевременные роды ранее 34 недели гестации – являются плохим прогностическим фактором [107]. Существует мнение, что при впервые выявленной неиммунной водянке или при ухудшении состояния плода, достигшего возраста 34 недели гестации, показано проведение досрочного родоразрешения, однако, данное решение должно быть индивидуальным [108]. Как правило, для данной группы пациентов выполняется кесарево сечение, что связано с ухудшением состояния плода или матери, а также в связи с риском дистоции плода. Кроме того, в ряде случаев после рождения у детей с врожденными пороками и опухолями (например, синдром гипоплазии левых отделов сердца с рестриктивным овальным окном, диафрагмальная грыжа, шейные тератомы или лимфангиомы, опухоли орофарингеальной области, большие опухоли средостения и т.д.) быстро развивается снижение легочной и/или сердечной функции, которое требует незамедлительного вмешательства. В этой ситуации необходимо рассмотреть возможность выполнения процедуры EXIT (ex utero intrapartum treatment), выполняемой при кесаревом сечении [90, 109]. При извлечении ребенка пуповина не пересекается и оксигенация продолжает осуществляться через пуповину, на этом фоне проводится интубация трахеи. После успешной интубации пуповину пережимают и перерезают. Благодаря проведению данной манипуляции сохраняется маточно-плацентарное кровообращение и газообмен, улучшается кардио-

респираторная адаптация у новорожденного в первые минуты жизни, что позволяет избежать потенциального неблагоприятного исхода.

1.4. Легочная гипертензия

У детей с ФФТС, тяжелой фетальной анемией или неиммунной водянкой плода, а также у детей с БЛД различной степени тяжести возможно развитие не только сердечной недостаточности, гипертрофии миокарда, но и ЛГ.

Согласно определению, выдвинутом в 2018 году на VI Всемирном симпозиуме по ЛГ, легочная артериальная гипертензия у взрослых может быть диагностирована при среднем давлении в легочной артерии ≥ 20 мм рт. ст. и индексе резистентности легочных сосудов ≥ 3 единиц Вуда (WU) для определения прекапиллярной ЛГ [110 - 111]. По данным ранее опубликованных работ диагностические критерии были следующие: ЛГ определялась при среднем давлении в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. у детей старше 3-х месяцев с давлением заклинивания в легочной артерии < 15 мм рт. ст. и индексе резистентности легочных сосудов > 2 WU/m² [111 - 113]. Для доношенных детей младше 3 месяцев жизни и недоношенных детей специфического определения ЛГ не разработано. Это связано с тем, что внутриутробно давление в легочной артерии эквивалентно системному давлению и в течение первых 3-х месяцев жизни быстро снижается, достигая нормативных значений взрослого человека [111].

Выделяют следующие факторы риска развития ЛГ [114 - 119]:

- У плода:
 - Структурная патология дыхательной и/или ССС (например, врожденная диафрагмальная грыжа, КАПРЛ, стеноз легочных вен, открытый артериальный проток, аорто-легочные коллатерали)
 - Синдром Дауна
 - ФФТС
 - ЗВУР
- У новорожденного:
 - Мужской пол
 - Гестационный возраст менее 32 недель или более 42 недель
 - ОНМТ (< 1500 г)
 - Асфиксия при рождении
 - Роды путем операции кесарево сечение
 - Аспирация мекония

- Пневмония или сепсис
- Респираторный дистресс синдром
- Тяжелая форма БЛД
- Болезнь гиалиновых мембран
- Длительное проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и/или длительную кислородозависимость

Также к факторам риска развития ЛГ относят осложненный анамнез матери. Например, сахарный диабет, бронхиальная астма, инфекция мочевыводящих путей, преэклампсия.

В основе патогенеза ЛГ лежит раннее нарушение ангиогенеза, приводящее к формированию патологической легочной сосудистой сети и повышению легочного сосудистого сопротивления, что вызывает развитие как ЛГ, так и нарушение альвеолярного развития [111, 117, 120 - 127]. Повышение давления в легочной артерии может привести к гипертрофии ПЖ и в некоторых случаях к его недостаточности [111].

Учитывая отсутствие специфических клинических проявлений ЛГ, истинная частота встречаемости данной патологии неизвестна, а для ее диагностики необходимо проведение дополнительных методов обследования [111].

Золотым стандартом для диагностики ЛГ и определения степени тяжести является катетеризация сердца, однако, данная процедура ввиду своей инвазивности проводится только при тяжелой форме ЛГ, резистентной к проводимой консервативной терапии, а также в случае клинического ухудшения при подтвержденном нарастании ЛГ или снижении функции желудочков по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) [111, 128 - 129]. Намного чаще для выявления ЛГ у детей с БЛД используется ЭХО-КГ. Основным недостатком ЭХО-КГ по сравнению с катетеризацией сердца является то, что он менее достоверен при измерении давления в легочной артерии [111, 130]. Зарубежными авторами рекомендуется проведение скрининга на ЛГ у детей с БЛД [128 - 129], однако, единого мнения о сроках проведения скрининга в настоящее время нет [111]. Показания для проведения скрининга на наличие ЛГ у детей определяются факторами риска развития данной патологии. При проведении скрининга на ЛГ необходимо провести оценку таких показателей, как [111, 128, 131]: давление в легочной артерии, оценка функции ПЖ и ЛЖ, выявление структурных аномалий, наличие стеноза легочных вен. Кроме того, детям с ЛГ, ассоциированной с БЛД, возможно проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) [111].

В настоящее время отсутствует универсальный терапевтический подход к лечению ЛГ. Терапия должна быть нацелена на лечение хронического заболевания легких путем уменьшения гипоксической или гиперкапнической легочной вазоконстрикции и улучшения внутрилегочного

газообмена, а также предотвращения дальнейшего повреждения и оптимизации роста легких [111].

- Терапией выбора ЛГ при хронических заболеваниях легких и гипоксемии является кислородотерапия - использование дополнительного кислорода для поддержания насыщения крови кислородом 92 – 95% с целью обеспечения роста легкого и снижения давления в легочной артерии [111, 128 - 129];
- Использование малоинвазивных методов вентиляции легких для минимизации баротравмы [111];
- Обеспечение максимального роста легких (адекватное питание, предотвращение респираторных инфекций и аспирации) [111];
- Диагностика и лечение патологии верхних дыхательных путей и ССС [111, 128].

При ЛГ средней или тяжелой степени тяжести при отсутствии ответа на базовую терапию, возможно применение таргетной терапии [111]. Медикаментозная терапия при ЛГ недостаточно изучена у новорожденных и детей первого года жизни. К современным методам медикаментозной терапии ЛГ относят [111, 132]: ингаляция оксида азота, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил), антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан), простагландин и его аналоги (илопрост). Силденафил является наиболее часто используемым препаратом для лечения ЛГ, развившейся на фоне БЛД [133 - 134].

У детей, переживших начальные стадии ЛГ, зачастую отмечается клиническое улучшение или разрешение ЛГ за счет роста и развития легких [111]. Так, по данным Khemani E. и соавт (2007) у 89% выживших детей с ЛГ на фоне БЛД впоследствии отмечался регресс ЛГ (медиана (Ме) наблюдения 9,8 месяцев), однако, только в 19% случаев ЛГ полностью разрешилась [108]. Необходимо отметить, что уровень смертности у детей с ЛГ, ассоциированной с БЛД, высок и составляет от 12 до 38% [110 - 111, 115, 117].

Учитывая отсутствие универсального подхода к ведению детей с ЛГ, высокий уровень осложнений при отсутствии корректно подобранной терапии, необходимо изучение и систематизация опыта лечения данной патологии.

1.5. Терапия изменений сердечно-сосудистой системы у новорожденных

Для эффективного устранения возникших изменений ССС требуется установление причины этого состояния, так как наиболее оптимальным методом терапии является

этиопатогенетический подход. В случае, если верифицировать причину не удастся, осуществляется посиндромная терапия.

К основным методам терапии изменений ССС относят:

- Воздействие на ОЦК – с целью нормализации ОЦК, уменьшения отечного синдрома и проявлений левожелудочковой недостаточности назначается диуретическая терапия калийсберегающим диуретиком - спиронолактоном в дозировке 2 – 4 мг/кг/сут перорально и/или петлевым - фуросемидом, который вводят в дозировке 0,5 – 3,0 мг/кг/сут внутривенно или перорально [135 - 137]. При лечении диуретиками необходим контроль баланса жидкости и концентрации электролитов в сыворотке крови.
- Воздействие на силу сокращения – при развитии острой сердечной недостаточности в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) внутривенно капельно назначаются негликозидные инотропные препараты, такие как допамин, добутамин, эпинефрин (адреналин). В связи с тем, что эффекты от введения кардиотонических препаратов варьируют в зависимости от дозы, то титрование их дозировки осуществляют с учетом показателей гемодинамики и желаемых эффектов. Так, при назначении допамина в дозировке до 5 мкг/кг/мин происходит расширение сосудов внутренних органов и стимулируется диурез. При введении препарата со скоростью 5-10 мкг/кг/мин повышается сила и ЧСС, а при дозе более 10 мкг/кг/мин отмечается прогрессирующее сужение сосудов и увеличение тахикардии [135-137]. При стабильном состоянии ребенка для повышения инотропной функции миокарда применяется терапия сердечным гликозидом - дигоксином. Доза насыщения составляет 0,04 - 0,05 мг/кг (насыщение за 2-3 дня). Затем переходят на поддерживающую дозу из расчета 0,01 – 0,01 мг/кг/сут в 2 приема [137]. Возможно также назначение дигоксина без насыщения, а сразу в поддерживающей дозе. Наибольшая эффективность отмечается при внутривенном введении препарата, также возможно и пероральное назначение. Перед началом терапии показано проведение ЭХО-КГ и электрокардиографии с целью исключения наличия противопоказаний таких, как обструкция выводного отдела желудочка (например, аортальный стеноз) или синдром Вольфа-Паркинсона-Уйата. Перед каждым введением препарата контролируют ЧСС - при снижении пульса у новорожденного ребенка менее 120 уд/мин в состоянии спокойного бодрствования следует пропустить однократно введение с последующим контролем ЧСС и решением вопроса о возобновлении терапии. На фоне терапии дигоксином показано назначение препаратов калия [135 - 137].
- Регуляция ритма сердечных сокращений – при диастолической дисфункции на фоне гипертрофии миокарда различной этиологии назначаются β-адреноблокаторы (пропранолол в

дозировке 0,5 – 1 мг/кг/сут перорально, атенолол 0,5 – 1,5 мг/кг/сут перорально), которые контролируют ЧСС и способствуют улучшению оксигенации миокарда, снижают апоптоз и некроз кардиомиоцитов, уменьшают степень интерстициального фиброза, улучшает перфузию миокарда, снижают степень постнагрузки на сердце и обладают способностью восстанавливать синхронизацию и взаимодействие желудочков сердца, что может служить предпосылкой для регенерации миокарда. При проведении терапии β -адреноблокаторами необходимо контролировать АД и ЧСС [136, 138].

- Воздействие на резистентность легочных или периферических сосудов – медикаментозная терапия при ЛГ недостаточно изучена у новорожденных и детей первого года жизни. Необходимо сказать, что терапией выбора при ЛГ является кислородотерапия, а при резистентности возможно применение таргетной медикаментозной терапии. Наиболее часто у новорожденных применяются следующие группы препаратов: ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил - стартовая доза - 0,25–0,5 мг/кг каждые 6–8 часов; поддерживающая – 1 - 2 мг/кг каждые 6–8 часов [139 - 140]) и антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан - стартовая доза - 1 мг/кг каждые 12 часов; поддерживающая дозировка - 2 мг/кг каждые 12 часов [140]).

На основе проведенного обзора литературы можно сделать вывод, что за развитием сердечной недостаточности у плодов и новорожденных не всегда «скрывается» ВПС, а возможно наличие экстракардиальной патологии, например, ФФТС при многоплодной беременности, внутриутробных анемий, врожденных пороков развития других органов и систем, нарушение ритма сердца, инфекционный процесс различной этиологии и т.д. Учитывая вышеизложенное, крайне важен мультидисциплинарный подход и всестороннее обследование пациентов (плодов, новорожденных и матерей) при выявлении изменений ССС, так как при сохраняющемся неблагоприятном воздействии этиологического фактора происходит дальнейшее ремоделирование ССС плодов и новорожденных. В настоящее время отсутствуют единые подходы по ведению таких пациентов, в связи с чем, несмотря на развитие фетальной и неонатальной медицины, уровень смертности плодов и новорожденных с изменениями ССС, развившимися на фоне экстракардиальной патологии, остается высоким. Кроме того, существуют данные, что внутриутробные изменения сердца и сосудов могут сохраняться в постнатальном периоде, осложняя его течение, а также повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было выполнено на базе акушерских и неонатальных отделений, а также лабораторий ФГБУ НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова. Беременные женщины с внутриутробной патологией плода (ФФТС, внутриутробные анемии, неиммунная водянка плода) проходили лечение в отделениях патологии беременности. В большинстве случаев беременные проходили перинатальный консилиум на базе ФГБУ НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова с последующим родоразрешением в условиях стационара. Новорожденные после стабилизации состояния и, при необходимости, проведения хирургической коррекции в ОРИТ (отделения хирургии и реанимации новорожденных) переводились для дальнейшей диагностики и лечения в отделения патологии новорожденных и недоношенных детей №1 и 2. Кроме того, на второй этап выхаживания поступали дети с вторичными изменениями сердца и сосудов, развившимися после рождения, требовавшими наблюдения и, в ряде случаев, лечения.

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

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 ОНМТ и ЭНМТ. Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.

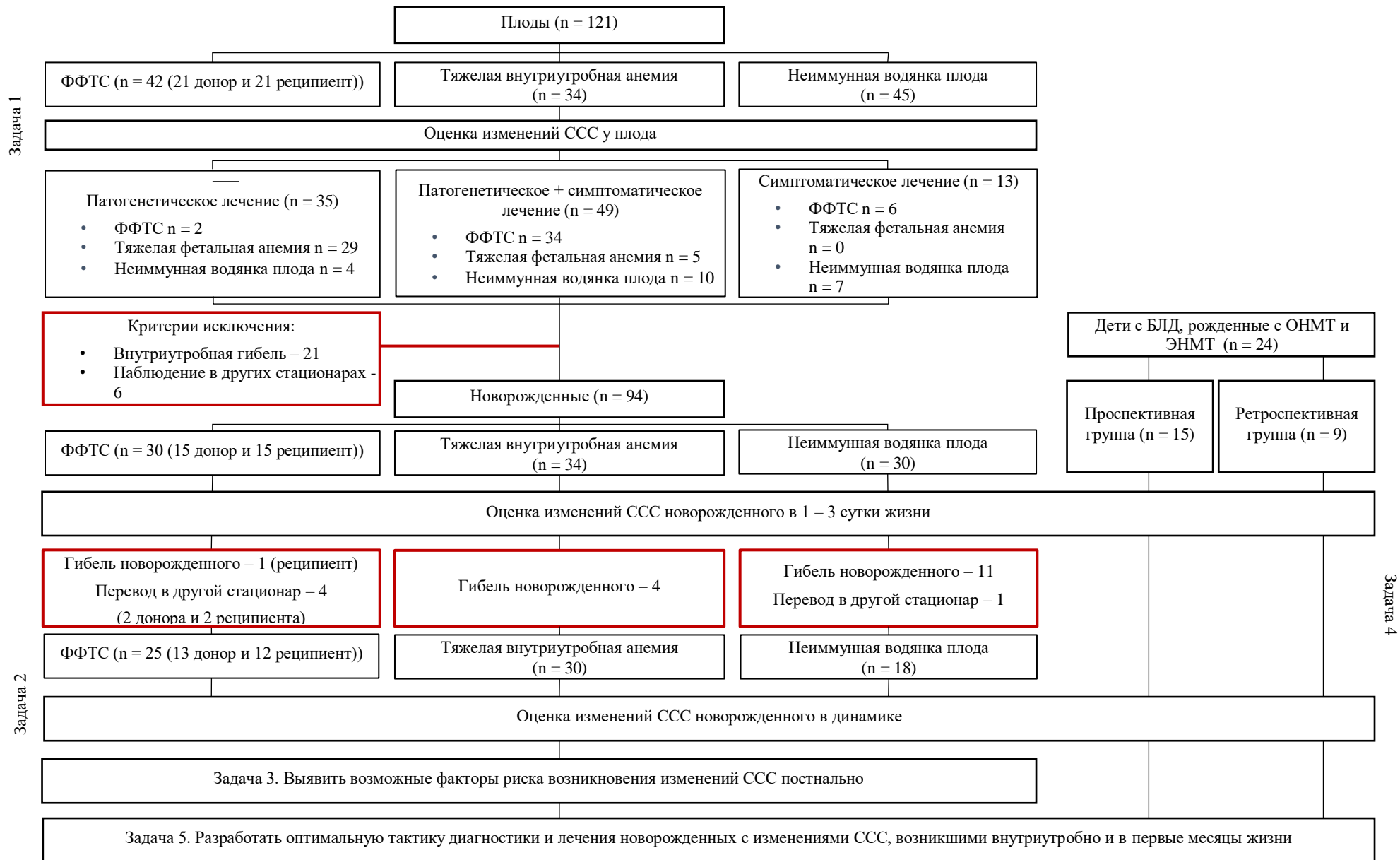


Рисунок 2 – Дизайн исследования

2.1. Материалы исследования

Для проведения исследования был осуществлен ретроспективный анализ историй болезней с 2015 по 2020 гг. и исследованы проспективно пациенты с 2018 по 2020 гг. с внутриутробно диагностированной патологией (ФФТС, внутриутробные анемии, неиммунная водянка плода) и развившейся в первые месяцы жизни (ЛГ на фоне БЛД, гипертрофия миокарда). Проведен анализ наследственного, соматического и акушерско-гинекологического анамнезов матерей, течения беременности и родов, особенностей неонатального периода, а также факторов, влияющих на программирование ССС.

2.1.1. Дизайн исследования

Для решения задачи 1.

Был выполнен анализ 100 историй болезни беременных женщин и 121 плода со следующими диагностированными патологиями: ФФТС (n=21 – 21 донор и 21 реципиент), внутриутробная анемия (n=34) и неиммунная водянка плода (n=45), за период 2015 - 2020 гг, проходивших лечение на базе акушерских отделений ФГБУ НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова. Фетальная терапия включала в себя проведение этиопатогенетической (n=35), сочетание этиопатогенетической и симптоматической терапии (n=49) и только симптоматического лечения (n=13). К этиопатогенетическим методам обследования относятся: селективная лазерная фотокоагуляция сосудистых анастомозов плаценты (n=36) при ФФТС; внутриутробное внутрисосудистое переливание крови (34 плодам проведено 96 переливаний) при внутриутробных анемиях; антиаритмическая терапия (n=7), иммуносупрессивная и антианемическая терапия с последующим присоединением плазмафереза и иммуноглобулинотерапии (n=1), противовирусная (n=4), иммуномодулирующая (n=3), антибактериальная (n=15) и антимикотическая терапия (n=1) при неиммунной водянке плода. Симптоматическая фетальная терапия включала в себя проведение амниоредукции (n=19 при ФФТС, n=5 при неиммунной водянке плода), внутриутробного внутрисосудистого переливания крови (3 плодам при ФФТС, 4 плодам при неиммунной водянке плода), лапароцентеза (n=4) и торакоцентеза (n=3) при неиммунной водянке плода, терапия сердечной недостаточности дигоксином трансплацентарно (n=2 при ФФТС, n=4 при внутриутробным переливаниях, n=6 при неиммунной водянке плода). Кроме того, при неиммунной водянке плода в 21 случае проводилось динамическое наблюдение за состоянием, не потребовавшим лечения. В зависимости от проводимого лечения оценивалось состояние ССС плодов и новорожденных.

Оценка степени тяжести ФФТС при проведении УЗИ проводилась по Quintero.

Анемия у плода диагностировалась по данным УЗИ, включающее определение пиковой систолической скорости кровотока в СМА с распределением значений в МоМ, и подтверждалась при проведении кордоцентеза. Для расчета объема крови, необходимого для переливания, использовалась формула J.M.Bowman [141].

Неиммунная водянка диагностировалась при наличии патологической жидкости в 2-х и более полостях тела плода по данным УЗИ и отсутствие предпосылок к развитию иммунологического конфликта. С целью верификации причины развития неиммунной водянки плода проводилось: ПЦР-исследование крови, амниотической жидкости и трансудата (асцитическая и плевральная жидкость) - у 20 плодов, бактериологический посев околоплодных вод (n=11) и трансудата (n=8), молекулярное кариотипирование на ДНК-матрицах (n=35), УЗИ плода в динамике, МРТ с целью уточнения диагноза у плода (n=3).

Критерии исключения: проведение фетальной диагностики и терапии в других стационарах.

Конечная точка исследования: частота и характер фетальных изменений ССС в зависимости от выявленной патологии.

Для решения задачи 2.

Был проведен анализ 94 историй болезни новорожденных детей с внутриутробными и неонатальными изменениями ССС, развившимися вследствие ФФТС (15 доноров и 15 реципиентов), внутриутробной анемии (n=34) и неиммунной водянки плода (n=30), за 2015 – 2020 гг, наблюдавшихся на базе отделений реанимации и патологии новорожденных ФГБУ НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова.

После рождения детям (n=94) проводилось УЗИ внутренних органов в динамике, в том числе и ЭХО-КГ, рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости. Кроме того, с целью верификации/подтверждения этиологии неиммунной водянки плода после рождения детям проводились микробиологические посевы из стерильных и нестерильных локусов, у 22 детей выполнена ПЦР-диагностика крови, мочи и буккального соскоба. Если молекулярная диагностика не была проведена пренатально, то выполнялась после рождения (n=4).

Критерии исключения: проведение фетальной и неонатальной диагностики и терапии в других стационарах.

Конечная точка исследования: частота и характер неонатальных изменений ССС у детей с данными патологиями.

Для решения задачи 3.

На основании анализа историй болезней 61 беременной женщины, 73 плодов и новорожденных, проходивших лечение на базе отделений ФГБУ НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова с 2015 по 2020 гг., были выделены факторы, предрасполагающие к развитию ремоделирования ССС у детей в постнатальном периоде. Факторы риска были разделены на анте- и постнатальные факторы, включающие особенности течения неонатального периода и проводимой терапии.

Для определения наиболее значимых факторов риска развития изменений ССС у детей с ФФТС, внутриутробной анемией и неиммунной водянкой плода в постнатальном периоде были выделены 2 группы пациентов: с патологическими изменениями ССС ($n_1=24$) и контрольная группа без морфо-функциональной патологии ССС ($n_2=49$). Характеристика групп представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика групп детей с наличием и без морфо-функциональных изменений ССС, развившихся в постнатальном периоде

	Группа 1 ($n_1=24$)	Группа 2 ($n_2=49$)
Гестационный возраст, нед (Me[LQ;UQ])	33,5 [31,75; 35,0]	34,0 [32,0; 35,0]
Масса тела при рождении, г (Me[LQ;UQ])	2000,0 [1536,5; 2495,0]	2320,0 [2000,0; 2618,0]
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте, баллы (Me[LQ;UQ])	7,0 [6,0; 7,0]	7 [6,0; 7,0]
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте, баллы (Me[LQ;UQ])	7,5 [7,0; 8,0]	8,0 [7,0; 8,0]

Несмотря на внутриутробное различие патогенетических механизмов, приводящих к изменениям ССС у плода, решено было объединить пациентов с ФФТС, внутриутробной анемией и неиммунной водянкой плода, учитывая формирование ремоделирования ССС именно в постнатальном периоде.

Критерии исключения: проведение фетальной или неонатальной терапии в другом стационаре, летальный исход новорожденных в ранний неонатальный период.

Конечная точка исследования: выделение факторов риска развития патологических изменений ССС, таких как гипертрофия миокарда, дилатация полостей сердца, гидроперикард, недостаточность атриовентрикулярных клапанов и легочной гипертензии, у детей в постнатальном периоде.

Для решения задачи 4.

Для оценки ССС детей с БЛД, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, были выделены 2 группы пациентов: проспективная группа ($n_1=15$) и ретроспективная группа ($n_2=9$), проходивших лечение на базе отделений ФГБУ НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова с 2018 по 2020 гг и с 2016 по 2017 гг, соответственно. Детям, вошедшим в проспективную группу, проводился

эхокардиографический скрининг на наличие изменений ССС каждые 7,0 [2,5; 9,0] суток. Диагноз БЛД выставлялся на основании клинических критериев – кислородозависимость в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивный синдром, дыхательная недостаточность [142]. Оценка степени тяжести БЛД осуществлялась в соответствии с критериями, представленными в Таблице 2 [142, 143].

Таблица 2 – Классификация БЛД [142, 143]

Степень тяжести БЛД	Диагностические критерии для детей различного гестационного возраста при рождении	
	Гестационный возраст	
	Менее 32 недель	32 недели и более
	Время и условия оценки	
	36 недель постконцептуального возраста или выписка домой (что наступит раньше)	От 28 до 56 дня после рождения или выписке домой (что наступит раньше)
	Терапия кислородом более 21% в течение 28 сут*	
Легкая БЛД	Дыхание комнатным воздухом в 36 нед. или при выписке	Дыхание комнатным воздухом на 56 день или при выписке
Среднетяжелая БЛД	Потребность в кислороде менее 30% в 36 нед. или при выписке	Потребность в кислороде менее 30% на 56 день жизни или при выписке
Тяжелая БЛД	Потребность в кислороде более 30% и/или PPV**, НСРАР*** в 36 нед. или при выписке	Потребность в кислороде более 30% и/или PPV**, НСРАР*** на 56 день жизни или при выписке

*За одни сутки лечения принимают кислородотерапию продолжительностью не менее 12 ч
 ** PPV (positive pressure ventilation) – вентиляция под положительным давлением
 ***НСРАР (nose continuous positive airway pressure) – постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры

Для определения степени тяжести ЛГ использовались следующие ЭХО-КГ критерии [144]:

- Легкая – систолическое давление в ПЖ от 1/3 до 1/2 от системного давления
- Средней тяжести - систолическое давление в ПЖ от 1/2 до 2/3 от системного давления
- Тяжелая - систолическое давление в ПЖ более 2/3 от системного давления.

Критерии исключения: проведение неонатальной терапии в других учреждениях

Конечная точка исследования: оценить характер изменений миокарда и сосудов у детей, рожденных с массой тела менее 1500 г.

Для решения задачи 5.

С учетом результатов проведенного анализа 118 историй болезни была разработана и внедрена в практику новая тактика ведения плодов и новорожденных с ФФТС, внутриутробными анемиями и неиммунной водянкой плода, а также детей с БЛД, рожденных с массой тела менее 1500 г.

Критерии исключения: проведение фетальной или неонатальной терапии в других стационарах.

Конечная точка исследования: создать алгоритм проведения лечебно-профилактических мероприятий для коррекции изменений ССС, манифестировавших пре- и/или постнатально.

2.2. Методы исследования

1. Анамнестический метод:

Проведено изучение наследственного, соматического и акушерско-гинекологического анамнезов матерей, особенностей течения беременности и родов. У плодов анализировались результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Для оценки ССС у плода проводился анализ данных фетальной ЭХО-КГ с оценкой размеров сердца, толщины стенок миокарда и регургитации на атриовентрикулярных клапанах. Референсные значения толщины стенок желудочков у плодов по данным R. Oberhoffer и соавт. [145] представлены на Рисунке 3.

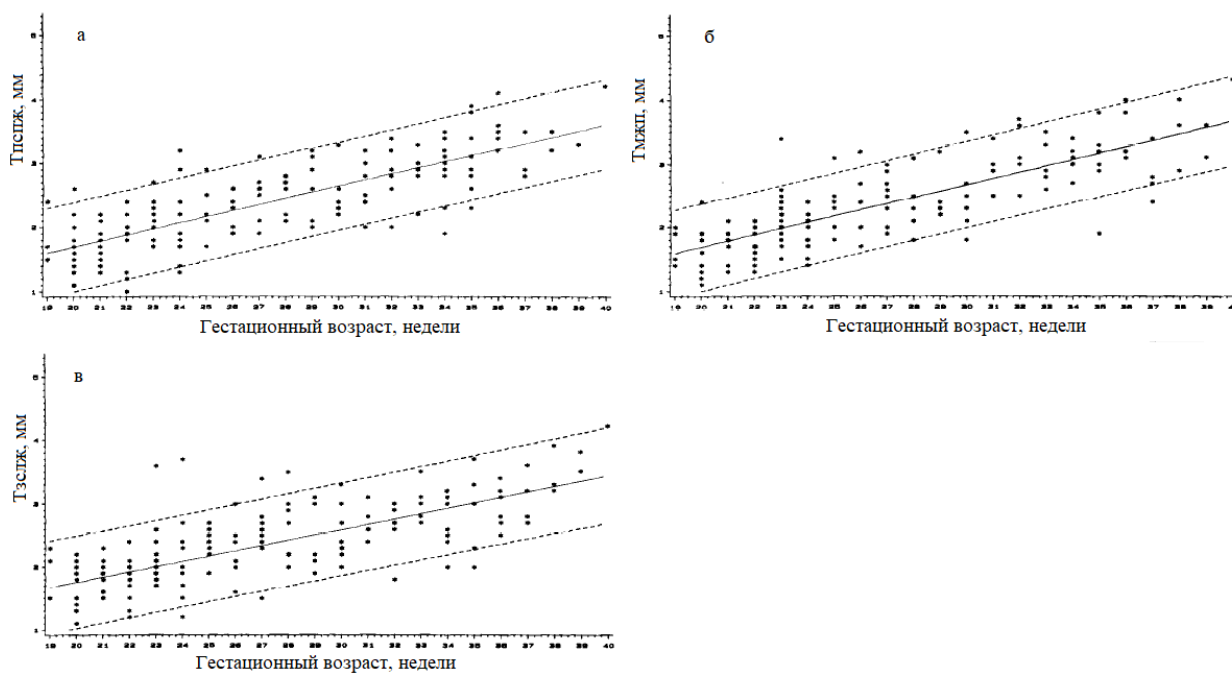


Рисунок 3 – Референсные значения толщины стенок желудочков у плодов

У новорожденных анализировали гестационный возраст, массо-ростовые показатели при рождении, оценку по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни, потребность в проведении реанимационных мероприятий, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

2. Клиническое наблюдение:

При физикальном осмотре новорожденных обращали внимание на наличие клинических проявлений инфекционно-воспалительных заболеваний (бледность, сероватый колорит кожных покровов, нарушение терморегуляции), дыхательных нарушений (брадипноэ, тахипноэ, апноэ, лабильность сатурации, потребность в проведении дополнительной дотации кислорода и/или респираторной терапии) и гемодинамических расстройств (тахи - и/или брадикардия), оценивались размеры печени и селезенки, наличие отеков. С целью исключения нарастания уровня гипербилирубинемии проводилось чрескожное измерение уровня общего билирубина у детей вне зависимости от гестационного возраста с последующим лабораторным контролем при необходимости [146]. Чрескожное измерение уровня общего билирубина в крови осуществляли транскутанным билирубинометром Drager JM-105 (США).

Осуществлялся неинвазивный мониторинг витальных показателей у новорождённых (ЧСС, частота дыхания, АД, сатурация кислорода, температура тела).

3. Лабораторные методы исследования:

Для проведения лабораторных методов исследования осуществлялся забор образцов крови из интактной периферической вены.

а) Клинический анализ крови проводили методом флуоресцентной проточной цитометрии на 1, 3, 7 сутки жизни и далее по показаниям. Для этого цельная кровь в объёме 0,2 мл набиралась в пробирку с ЭДТА. Анализ выполнялся на гематологических автоматических анализаторах фирмы «Sysmex ХТ 800i» и «Sysmex ХТ 4000i» (Sysmex, Япония). При получении результатов клинического анализа крови оценивались следующие показатели:

- уровень гемоглобина (г/л), гематокрита (%);
- уровень лейкоцитов;
- лейкоцитарная формула;
- уровень тромбоцитов.

б) Исследование показателей кислотно-основного и газового состава крови проводилось на аппарате Radiometer ABL800 при наличии дыхательных нарушений и по показаниям.

в) Биохимический анализ крови и определение С-реактивного белка выполнялись спектрофотометрическими и турбидиметрическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе «ВА-400» (Biosystems, Испания). Определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови выполняли электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

г) Общий анализ мочи проводили на мочевом анализаторе сухой химии Aution Eleven 4020 (Arkray, Япония) с последующей микроскопией осадка.

д) Молекулярно-генетические методы исследования - метод ПЦР в режиме реального времени (биоматериал – пуповинная кровь, венозная кровь, буккальный соскоб, моча).

е) Микробиологические методы - культивирование образцов крови новорождённых выполнялось с помощью автоматизированных гематологических анализаторов «ВасТ/ALERT» BioMerieux (Франция) и «VersaTREK» TREK Diagnostic Systems (Великобритания). Идентификация микроорганизмов производилась с использованием времяпролётной масс-спектрометрии – MALDI-TOF-MS на масс-спектрометре AutoflexIII с программным обеспечением BioTyper версии 6.0 (Bruker Daltonics, Германия) и «Sensititre» TREK Diagnostic Systems).

4. Инструментальные методы исследования:

а) УЗИ новорожденного (нейросонография, УЗИ органов брюшной полости и почек, сердца) выполнено на аппарате «Vivid-q General Electric» (США). Для оценки ССС проводилась ЭХО-КГ в М-режиме и режиме цветового доплеровского картирования линейными датчиками с частотой 7-14 МГц и 16-20 МГц. Проводили мониторинг следующих показателей:

- размеров сердца с измерением конечного диастолического (КДР) и систолического (КСР) размеров ЛЖ;

- толщины стенок миокарда (межжелудочковой перегородке - Тмжп, задней стенки ЛЖ - Тзслж, передней стенке ПЖ - Тпспж);

- фракции выброса и укорочения;

- регургитации на клапанах сердца;

- давления в ПЖ по формуле: $PPA = PRV = PGTV + PRA$, где PPA – систолическое давление в легочной артерии, PRV – систолическое давление в ПЖ, PGTV – систолический градиент давления на трикуспидальном клапане (вычисленный по формуле Бернулли - $PGTV=4V^2$, где V – пиковая скорость потока на трикуспидальном клапане), PRA - систолическое давление в правом предсердии [110].

б) Радиологические методы – рентгенологическое исследование проводилось при наличии дыхательных нарушений у новорождённых и/или признаков сердечно-сосудистой недостаточности на аппарате Siemens Mobelett XP Digital Model №07742450 (Испания).

2.3. Статистические методы исследования

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: Me, нижний 25% (LQ) и верхний 75% квартиль (UQ). Для оценки значимости межгрупповых различий использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни для несвязанных совокупностей. Для двух сравниваемых групп были использованы критерий 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). Для идентификации достоверных факторов риска развития изменений ССС в постнатальном периоде применялся логистический регрессионный анализ с написанием уравнения логистической регрессии. Вероятность события определялась по формуле:

$$p = 1/1+e^{-z}$$

$$z = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0$$

где: p – логистическая функция (вероятность того, что произойдет интересующее событие),

z – показатель степени в логистической функции,

x – независимые показатели (факторы),

$a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии,

a_0 – const, постоянная

e – число Эйлера, математическая константа (основание натуральных логарифмов, равное 2,71828).

Качество прогностической модели и ее предсказательная способность оценивались исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% ДИ и уровня статистической значимости: 0,9-1,0 – отличное; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее; до 0,6 – неудовлетворительное.

При анализе ССС детей, рожденных с массой тела менее 1500 г, с целью графического представления использовалась ящичковая диаграмма Тбюки («ящик-с-усами»). Данный вид диаграмм показывает распределение по квартилям, выделяя их выбросы (обозначены точками) – отклонения за пределами верхнего (75 перцентиля) и нижнего (25 перцентиля) квартилей. Межквартильный размах обозначен прямоугольником на диаграмме, а вертикальные линии выше и ниже представляют остальную часть диапазона данных. Me изображена горизонтальной линией, а среднее значение – крестиком.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Определение типа фетальных и неонатальных изменений сердечно-сосудистой системы в зависимости от выявленной патологии (фето-фетальный синдром, внутриутробные анемии, неиммунная водянка плода)

3.1.1. Фето-фетальный трансфузионный синдром

В 14,3 % (n=3) беременность наступила в результате проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В 2 из 21 случая беременность была дихориальной триамниотической тройней, в остальных случаях монохориальной диамниотической двойней. Диагноз ФФТС выставлялся на 20 неделе беременности [18,5; 21,0], при этом срок обращения в ФГБУ НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова за проведением диагностики и лечения был на 20 неделе беременности [10,0; 22,0] ($p > 0,05$). По результатам проведенной диагностики выявлялся ФФТС от 1 до 5 степени по Quintero (Me – 2 степень по Quintero). Фетоскопия и селективная лазерная фотокоагуляция сосудистых анастомозов плаценты проводилась в 85,7% случаев (n=18) на 21 неделе [20,0; 22,0]. В 17 из 18 случаев кроме проведения селективной лазерной фотокоагуляции сосудистых анастомозов проводилась также и амниоредукция у плода-реципиента с эвакуацией 2300,0 [1225,0; 2700,0] мл светлой амниотической жидкости. В 9,5% (n=2) плодам проводилась амниоредукция без проведения фотокоагуляции сосудистых анастомозов. В 14,3% случаях (n=3) плодам-донорам проводилось неоднократно внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, причем необходимо отметить, что в 1 случае кроме проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови другой фетальной терапии не проводилось (Рисунок 4).

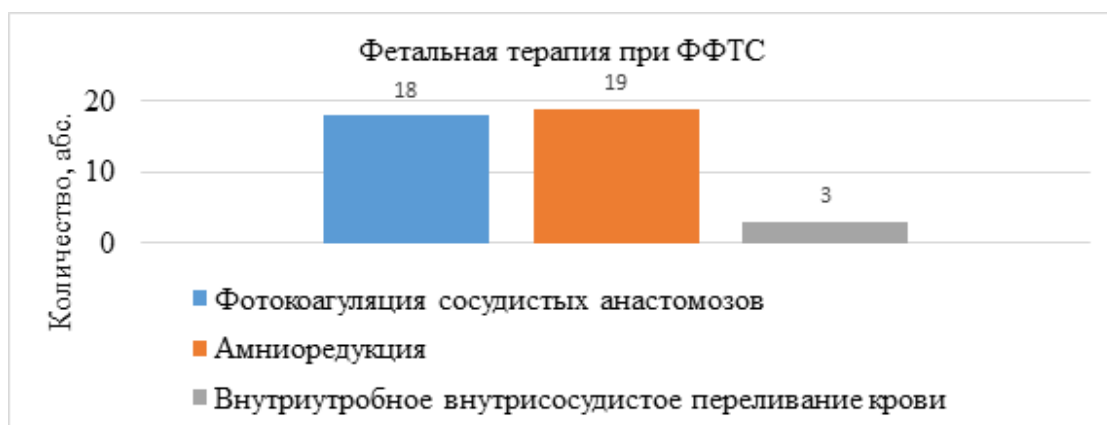


Рисунок 4 – Проводимая фетальная терапия при ФФТС

В 14,3% случаев (n=6) беременность закончилась внутриутробной гибелью одного или обоих плодов, в 14,3% случаев (n=6) после проведения фетальной терапии женщины продолжали наблюдаться в других учреждениях, оценить динамику ССС не представлялось возможным, в дальнейшем из исследования они были исключены.

Родоразрешение беременности путем операции кесарево сечение проводилось на 32,0 [29,0; 34,0] неделе гестации. Дети (n=30, из них 15 доноров и 15 реципиентов) были рождены с массой тела 1770,0 [1308,5; 1985,0] г (масса тела доноров – 1519,5 [1312,0; 1942,5], реципиентов – 1795,0 [1282,8; 2200,0] г); с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте – 7,0 [6,0; 7,0] баллов, на 5 минуте – 7,0 [7,0; 8,0] баллов.

По данным УЗИ у плодов-доноров (n=21) отмечались: маловодие (n=6), отсутствие околоплодных вод (n=2), гидроперикард (n=3), гидроторакс (n=2), асцит (n=3), отек мягких тканей (n=3). Водянка плода диагностирована в 3 случаях. Кардиомегалия отмечалась у 1 плода-донора. Симметричная гипертрофия миокарда отмечалась у 2 плодов – в первом случае диагностирована на 26 неделе беременности при манифестации ФФТС 2 степени по Quintero на 19 неделе и проведении фотокоагуляции сосудистых анастомозов и амниоредукции плоду-реципиенту на 22 неделе беременности. Тмжп, Тпспж и Тзслж составила 5,1, 5,1 и 4,4 мм, соответственно. У другого плода симметричная гипертрофия миокарда диагностирована на 31 неделе беременности, при этом ФФТС 3 степени по Quintero был диагностирован на 15 неделе беременности, а проведение фотокоагуляции сосудистых анастомозов и амниоредукции плоду-реципиенту проводилось 2 раза – на 16 и 19 неделях беременности. Тмжп составила 4,9 мм, Тпспж – 4,3 мм, а Тзслж – 5,3 мм. У этих же плодов отмечалась недостаточность атриовентрикулярных клапанов – недостаточность митрального клапана 2 и 1 степени, трикуспидального клапана 2 и 2,5 степени, соответственно. Вышеописанные изменения ССС были диагностированы у 3 плодов.

По данным первичной постнатальной ЭХО-КГ (n=15) у детей-доноров отмечались: дилатация полостей сердца (n=7), гипертрофия миокарда (n=2), недостаточность атриовентрикулярных клапанов (более 2 степени) – в 1 случае митрального клапана и в 1 случае трикуспидального. Преимущественно отмечалось увеличение и левых, и правых отделов сердца – в 5 случаях, у 1 ребенка – изолированно увеличение левых отделов и еще в 1 случае – изолированно правых отделов. КДР ЛЖ в 1-3 сутки жизни составил 13,0 [11,9; 15,0] мм, КСР ЛЖ – 9,0 [7,0; 10,5] мм. Гипертрофия миокарда ЛЖ и/или ПЖ без обструкции кровотока после рождения сохранялась в 1 из 2 случаев, впервые была диагностирована после рождения в 1 случае. Проводилось измерение Тзслж – 3,0 [2,4; 3,4] мм, Тпспж – 4,0 [2,7; 4,5] мм, Тмжп – 4,1 [2,9; 4,4] мм. После рождения гидроперикард не был диагностирован. К моменту рождения отмечалась нормализация функции атриовентрикулярных клапанов (в 2 случаях митрального

клапана и в 2 случаях трикуспидального); постнатально отмечалась значимая регургитация (3 степени) на митральном клапане в 1 случае и в 1 случае на трикуспидальном (Таблица 3). Вышеописанные изменения ССС были диагностированы у 6 детей.

Таблица 3 – Сравнение результатов пренатальной ЭХО-КГ и постнатальной, проведенной в 1 - 3 сутки жизни, у доноров с ФФТС

Изменения ССС	Период диагностики		
	Данные внутриутробной ЭХО-КГ	Данные ЭХО-КГ в 1 - 3 с.ж.	
		Внутриутробно диагностированные	Постнатально диагностированные
Дилатация полостей сердца	0	0	7
Гипертрофия миокарда	2	1	1
Гидроперикард	3	0	0
НМК	2	0	1
НТК	2	0	1

Сократительная способность миокарда в 93,3% была не изменена, и фракция выброса составляла 69,0 [67,0; 71,3] %, фракция укорочения 35,5 [33,8; 37,3] %

С учетом полученных результатов пре- и постнатальной ЭХО-КГ, проведенной в 1 – 3 сутки жизни, при ФФТС у доноров в 42,9% (n=9) случаев еще внутриутробно развиваются патологические морфо-функциональные изменения ССС, и в 88,9% (n=8) случаев сохраняются на момент рождения.

У плодов-реципиентов (n=21) по данным УЗИ отмечалось многоводие (n=11), в 1 случае после проведения фотокоагуляции сосудистых анастомозов и амниоредукции после многоводия отмечалось маловодие с прогрессированием до отсутствия околоплодных вод. Скопление патологической жидкости в полостях тела отмечалось у 4 плодов: гидроперикард (n=2), гидроторакс (n=1), асцит (n=3). Неиммунная водянка плода диагностировалась в 1 случае. Кардиомегалия отмечалась у 2 плодов. В 7 случаях (33,3%) у плодов-реципиентов была диагностирована кардиомиопатия. Измерение толщины стенок миокарда проводилось у 4 плодов. Данные представлены в Таблицах 4, 5, 6.

Таблица 4 – Измерение Тмжп у плодов-реципиентов по данным ЭХО-КГ

Срок проведения ЭХО-КГ	17 нед.	20 нед.	26 нед.	27 нед.	28 нед.
Тмжп (мм) 1 плод	-	-	4,9	-	-
Тмжп (мм) 2 плод	-	-	-	4,9	5,8
Тмжп (мм) 3 плод	-	3,4	-	-	-
Тмжп (мм) 4 плод	2,5	-	-	-	-

Таблица 5 – Измерение Тпспж у плодов-реципиентов по данным ЭХО-КГ

Срок проведения ЭХО-КГ	17 нед.	20 нед.	26 нед.	27 нед.	28 нед.
Тпспж (мм) 1 плод	-	-	3,5	-	-
Тпспж (мм) 2 плод	-	-	-	4,5	3,6
Тпспж (мм) 3 плод	-	-	-	-	-
Тпспж (мм) 4 плод	1,9	-	-	-	-

Таблица 6 – Измерение Тзслж у плодов-реципиентов по данным ЭХО-КГ

Срок проведения ЭХО-КГ	17 нед.	20 нед.	26 нед.	27 нед.	28 нед.
Тзслж (мм) 1 плод	-	-	3,2	-	-
Тзслж (мм) 2 плод	-	-	-	3,7	3,6
Тзслж (мм) 3 плод	-	3,5	-	-	-
Тзслж (мм) 4 плод	2,6	-	-	-	-

Увеличение полостей сердца отмечалось у 2 плодов – КДР ЛЖ составил в 1 случае - 11,3 мм на 27 неделе беременности и 14,4 мм на 31 неделе беременности у другого плода; КДР ПЖ – 10,2 мм и 16,7 мм, соответственно. У 3 плодов отмечалась атриовентрикулярная регургитация – недостаточность митрального клапана 1 – 2,5 степени (n=3), недостаточность трикуспидального клапана 1-3 степени (n=2).

Вышеописанные изменения ССС были диагностированы у 7 плодов. Необходимо отметить, что в 1 случае плод с развившейся гипертрофией миокарда, гидроперикардом и недостаточностью митрального клапана умер.

По данным первичной постнатальной ЭХО-КГ (n=15) у детей-реципиентов отмечались: дилатация полостей сердца (n=5), гипертрофия миокарда (n=6), гидроперикард (n=1), недостаточность трикуспидального клапана 3 степени (n=1). В 2 случаях отмечалось увеличение и левых, и правых отделов сердца, у 1 ребенка – изолированно увеличение левых отделов и в еще 2 случаях – изолированно правых отделов. КДР ЛЖ в 1-3 сутки жизни составил 13,0 [10,0; 14,0] мм, КСР ЛЖ 8,0 [6,0; 9,0] мм. Гипертрофия миокарда ЛЖ и/или ПЖ без обструкции кровотока после рождения сохранялась в 3 из 6 случаев, впервые была диагностирована после рождения в 3 случаях. Проводилось измерение Тзслж - 3,6 [2,7; 4,4] мм, Тпспж – 4,1 [3,5; 5,0] мм, Тмжп – 4,0 [3,4; 4,9] мм. Гидроперикард разрешился к моменту рождения в 1 случае и впервые диагностирован у 1 ребенка. К моменту рождения отмечалась нормализация функции атриовентрикулярных клапанов (в 2 случаях митрального клапана и в 2 случаях трикуспидального); постнатально отмечалась значимая регургитация (3 степени) на трикуспидальном клапане в 1 случае (Таблица 7). Вышеописанные изменения ССС были диагностированы у 3 детей.

Таблица 7 – Сравнение результатов пренатальной ЭХО-КГ и постнатальной, проведенной в 1 - 3 сутки жизни, у реципиентов с ФФТС

Изменения ССС	Период диагностики		
	Данные внутриутробной ЭХО-КГ	Данные ЭХО-КГ в 1 - 3 с.ж.	
		Внутриутробно диагностированные	Постнатально диагностированные
Дилатация полостей сердца	2	1	4
Гипертрофия миокарда	6	3	3
Гидроперикард	1	0	1
НМК	2	0	0
НТК	2	0	1

Сократительная способность миокарда в 80,0% была не изменена, и фракция выброса составляла 66,0 [57,0; 75,0] %, фракция укорочения 34,0 [29,0; 41,0] %.

С учетом полученных результатов пре- и постнатальной ЭХО-КГ, проведенной в 1 – 3 сутки жизни, при ФФТС у реципиентов в 47,6% (n=10) случаев еще внутриутробно развивается ремоделирование ССС, и в 66,7% (n=6) случаев сохраняются на момент рождения.

Учитывая данные УЗИ как плодов-доноров, так и плодов-реципиентов 2 беременным проводилась медикаментозная терапия дигоксином в дозировке 0,75 мг/кг/сут в 3 приема.

Таким образом, получены данные, что различия в частоте развития изменений ССС (гипертрофия миокарда, дилатация полостей сердца, скопление патологической жидкости в полостях и тканях плода, не связанные с ВПС или нарушением ритма сердца) в пренатальном периоде у доноров и реципиентов выявлено не было ($p > 0,05$). При ФФТС развиваются патологические морфо-функциональные изменения миокарда у плодов-доноров в 42,9% случаев, у реципиентов в 47,6%. Причем, при развитии декомпенсации фетального миокарда у одного плода, вне зависимости от того является ли он донором или реципиентом, развиваются изменения ССС и у другого. Это может привести к гибели плодов или новорожденных, либо к постепенной компенсации и регрессу сердечно-сосудистых изменений на фоне проведенного лечения. Все это говорит об общем патогенетическом механизме развития изменений ССС. Учитывая вышеизложенное, при выявлении ФФТС необходимо проведение не только «рутинного» УЗИ плодов, но и экспертной ЭХО-КГ. В 9,5% случаев вышеперечисленные изменения ССС кроме проведения фотокоагуляции сосудистых анастомозов, проведения амниоредукции плоду-реципиенту и проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови плоду-донору, потребовали проведения медикаментозной терапии дигоксином трансплацентарно.

За время госпитализации детям проводилось неоднократно УЗИ сердца. В связи с тем, что в 1 случае ребенок-реципиент умер в раннем неонатальном периоде, в 2 случаях дети были переведены в ГБУЗ г. Москвы ДГКБ им. Н.Ф. Филатова на 6 и 8 сутки жизни, 1 ребенок был

переведен в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева на 68 сутки жизни и 1 ребенок в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» на 36 сутки жизни, оценить динамику сердечно-сосудистых изменений у данных детей не представлялось возможным, они были исключены из дальнейшего исследования. У умершего ребенка дилатация полостей сердца и гипертрофия миокарда были выявлены еще пренатально. Среди детей, переведенных в другой стационар, в 1 случае (донор) внутриутробно диагностировалась гипертрофия миокарда, кардиомегалия, недостаточность атриовентрикулярных клапанов, водянка плода, после рождения сохранялась симметричная гипертрофия миокарда, отмечалось появление дилатации полостей сердца. У остальных 3 переведенных детей (1 донор и 2 реципиентов) пренатальных особенностей ССС выявлено не было, после рождения по данным ЭХО-КГ диагностирована дилатация правых и/или левых отделов сердца и гипертрофия миокарда без обструкции кровотока.

Динамика изменений ССС у доноров (n=13) и реципиентов (n=12) по данным ЭХО-КГ представлена в Таблицах 8 и 9, соответственно.

У детей-доноров в постнатальном периоде отмечалось развитие дилатации полостей сердца в 4 случаях на 12,0 [11,0; 20,5] сутки жизни, причем в 1 из 4 случаев размеры сердца нормализовались на 39 сутки жизни. При формировании дилатации полостей сердца внутриутробно в 83,3% случаев (n=5) она сохранялась на момент выписки, а в 1 случае разрешилась в течение неонатального периода. По данным последней ЭХО-КГ, проведенной перед выпиской КДР ЛЖ составлял – 15,0 [13,3; 17,5] мм, КСР ЛЖ – 9,0 [7,5; 9,0] мм.

В 6 случаях гипертрофия миокарда развилась на 14,5 [8,0; 25,0] сутки жизни, в 50% (n=3) сохранялась до момента выписки, а в 50% случаев разрешилась на 33,0 [23,0; 37,0] сутки жизни. На момент выписки гипертрофия миокарда была без обструкции кровотока. Внутриутробно сформированная гипертрофия миокарда (n=1) разрешилась в течение госпитализации на 11 сутки жизни. По данным ЭХО-КГ, проведенной перед выпиской, толщина стенок сердца у детей составляла - Тзслж – 4,0 [2,5; 4,4] мм, Тпспж - 4,8 [3,1; 4,9] мм, Тмжп – 5,0 [3,6; 5,9] мм.

Значимой регургитации (более 2 степени) на атриовентрикулярных клапанах на момент выписки выявлено не было.

Таблица 8 – Динамика изменений ССС по данным ЭХО-КГ у детей с ФФТС (доноры)

Изменения ССС	Статус на момент выписки			
	Разрешение		Сохранение	
	Из развившихся пренатально	Из развившихся постнатально	Из развившихся пренатально	Из развившихся постнатально
Дилатация полостей сердца	1	1	5	3
Гипертрофия миокарда	1	3	0	3
НМК	0	1	0	0
НТК	0	1	0	0

Сократительная способность миокарда у детей на момент выписки в пределах возрастной нормы и фракция выброса составляла 70,0 [69,3; 72,8] %

У детей-реципиентов в постнатальном периоде отмечалось развитие дилатации полостей сердца в 6 случаях на 15,5 [6,8; 26,5] сутки жизни, причем в 2 из 6 случаев размеры сердца нормализовались в течение госпитализации (на 20 и 36 сутки жизни). При формировании дилатации полостей сердца внутриутробно в 50% случаев (n=2) она также разрешилась в течение неонатального периода, а 50% случаев (n=2) сохранялась на момент выписки. По данным последней ЭХО-КГ, проведенной перед выпиской КДР ЛЖ составлял – 15,0 [14,0; 17,0] мм, КСР ЛЖ – 9,0 [6,8; 9,0] мм.

В 1 случае гипертрофия миокарда развилась на 20 сутки жизни и сохранялась до момента выписки. Кроме того, при формировании гипертрофии миокарда внутриутробно она сохранялась на момент выписки в 2 случаях, а 2 случаях разрешилась в течение госпитализации. На момент выписки гипертрофия миокарда была без обструкции кровотока. По данным ЭХО-КГ, проведенной перед выпиской, толщина стенок сердца у детей составляла - Тзслж – 3,3 [2,8; 5,9] мм, Тпспж – 3,6 [3,5; 3,7] мм, Тмжп – 4,0 [3,5; 4,3] мм.

Накопление жидкости в полости перикарда в неонатальном периоде отмечалось в 2 случаях на 4 и 25 сутки жизни, разрешившееся по мере стабилизации состояния ребенка. Гидроперикард (n=1), образовавшийся пренатально, разрешился на 6 сутки жизни.

Значимой регургитации (более 2 степени) на атриовентрикулярных клапанах на момент выписки выявлено не было.

Таблица 9 – Динамика изменений ССС по данным ЭХО-КГ у детей с ФФТС (реципиенты)

Изменения ССС	Статус на момент выписки			
	Разрешение		Сохранение	
	Из развившихся пренатально	Из развившихся постнатально	Из развившихся пренатально	Из развившихся постнатально
Дилатация полостей сердца	2	2	2	4
Гипертрофия миокарда	3	0	2	1
Гидроперикард	1	2	0	0
НМК	0	0	0	0
НТК	1	0	0	0

Сократительная способность миокарда у детей на момент выписки в пределах возрастной нормы и составляла 70,0 [70,0; 76,0] %

Кроме того, в 3 случаях у доноров и в 2 случаях у реципиентов отмечалась ЛГ – давление в ПЖ составляло 35,0 [30,0; 44,0] мм рт.ст.

Необходимо отметить, что статистически значимой разницы в частоте развития изменений ССС в постнатальном периоде у доноров и реципиентов выявлено не было ($p>0,05$).

В неонатальном периоде в 93,3% случаев ($n=28$) детям потребовалось проведение реанимационных мероприятий и интенсивной терапии в условиях ОРИТ: респираторной терапии ($n=28$) с применением в 4-х случаях легочных вазодилататоров, кардиотонической терапии ($n=13$).

При анализе проводимой терапии детям с ФФТС, у которых развились изменения ССС в постнатальном периоде (группа 1 – $n=13$), и детям без вторичных изменений сердца (группа 2 – $n=12$), статистически значимой разницы в объемах поступающей жидкости, проведении кардиотонической терапии выявлено не было. Необходимо отметить, что у детей с ФФТС с изменениями ССС, развившимися в постнатальном периоде, кардиотоническая терапия проводилась в 53,8% (в 7 из 13 случаев) – допамином 4% ($n=2$), допамином 4% + добутамином 1,25% ($n=4$), допамином 4% + добутамином 1,25% + адреналином 0,1% ($n=1$), а у детей без данных изменений назначение кардиотоников требовалось в 50,0% (в 6 из 12 случаев) – допамином 4% + добутамином 1,25% ($n=3$), допамином 4% + добутамином 1,25% + адреналином 0,1% ($n=3$); максимальные дозировки допамина (8,5 [3,5; 13,5] и 4,5 [4,0; 5,0] мкг/кг/мин, соответственно), добутамина (12,0 [11,0; 15,0] и 5,0 [2,0; 16,0] мкг/кг/мин, соответственно), адреналина (0,3 и 0,18 [0,15; 0,2]) у детей данных групп также статистически значимо не отличались ($p>0,05$).

При анализе динамики массы тела в ранний неонатальный период у детей 1 группы отмечалась патологическая прибавка (за счет отежного синдрома) в 1 случае и в 2 случаях во 2 группе.

Учитывая данные УЗИ доноров и реципиентов в постнатальном периоде в 8 случаях детям с гипертрофией миокарда с сужением выводящих отделов ЛЖ (градиент давления 13,0 [10,5; 20,5] мм рт.ст.) и/или ПЖ (градиент давления 25,0 [20,5; 28,5] мм рт.ст.) и/или развитием диастолической дисфункции проводилась медикаментозная терапия атенололом в дозировке 0,5 – 1,5 мг/кг/сут с положительным эффектом, в остальных случаях гипертрофия миокарда носила транзиторный характер и не влияла на прогноз для жизни. В 8 случаях (в 6 случаях у доноров и в 2 случаях у реципиентов), учитывая появление недостаточности кровообращения 1 – 2а степени, проводилась диуретическая терапия спиронолактоном в дозировке 4 мг/кг/сут в 2 приема перорально с положительным эффектом, дигоксин в поддерживающей дозе 0,01 мг/кг/сут в 2 приема перорально и фуросемидом с титрованием дозировки от 0,025 до 2 мг/кг/сут внутривенно/перорально. В 4 случаях потребовалось проведение терапии легочными вазодилататорами – в 3 случаях в ОРИТ левосименданом в дозировке 0,1 – 0,15 мкг/кг/мин внутривенно капельно, в 1 случае – силденафилом в дозировке 1 мг/кг/сут перорально в 4 приема (Таблица 10).

Таблица 10 – Проведение медикаментозной терапии изменения ССС в неонатальном периоде детям с ФФТС

Препарат	Донор	Реципиент
Атенолол, n	3	5
Спиронолактон, n	5	1
Дигоксин, n	2	0
Фуросемид, n	3	1
Левосимендан, n	1	3
Силденафил, n	1	0

Среди детей (n=4), которым внутриутробно проводилась терапия дигоксином, отмечались признаки недостаточности кровообращения у 1 ребенка, потребовавшие проведения терапии дигоксином, в 1 случае - гипертрофия миокарда, потребовавшая проведения терапии атенололом, у 2 детей отмечалась ЛГ, что потребовало назначения левосимендана.

В 83,3% случаях (n=25) дети были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 36,0 [21,5; 45,5] сутки жизни. В 13,3% случаев (n=4) был осуществлен перевод в другой стационар, в 3,3% случаев (n=1) ребенок умер в раннем неонатальном периоде. Необходимо отметить, что при проведении внутриутробной патогенетической терапии - фотокоагуляции сосудистых анастомозов (n=22), длительность госпитализации была значительно меньше по

сравнению с детьми, которым внутриутробно проводилась только симптоматическая терапия (амниоредукция, проведение внутриутробного внутрисосудистого переливания крови) ($n=4$) – 32,0 [21,5; 44,0] и 64,0 [51,3; 70,8] суток жизни, соответственно ($p<0,05$). Внутриутробно назначение терапии дигоксином потребовалось в 1 случае после проведения фотокоагуляции сосудистых анастомозов и в 1 случае после амниоредукции. В постнатальном периоде проведения специфической терапии, направленной на изменения ССС, потребовалось в 42,8% случаев ($n=9$) при проведении внутриутробно патогенетического лечения и в 100% случаев ($n=3$) при проведении симптоматического.

По результатам проведенного исследования было выявлено, что при ФФТС как у доноров, так и у реципиентов развиваются патологические морфо-функциональные изменения ССС внутриутробно в 42,9% и 47,6%, сохраняются при рождении в 88,9% и 66,7%, развиваются после рождения в 69,2% и 50,0%, соответственно. Причем статистической разницы в частоте развития и характере данных изменений между донорами и реципиентами выявлено не было. В 46,7% случаев (14 новорожденным) вышеперечисленные изменения ССС требуют проведения медикаментозной терапии после рождения как в ОРИТ, так и на втором этапе выхаживания, направленной на разрешение гипертрофии миокарда (терапия атенололом), на компенсацию признаков недостаточности кровообращения (терапия дигоксином и диуретические препараты), а также на легочную вазодилатацию. Причем, при проведении патогенетического внутриутробного лечения по сравнению с симптоматическим назначение данных групп препаратов требуется в 2,3 раза реже.

3.1.2. Внутриутробная анемия

Впервые тяжелая анемия у плодов, требующая проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови, была диагностирована на 26 неделе беременности [24,0; 28,0] (Рисунок 5).

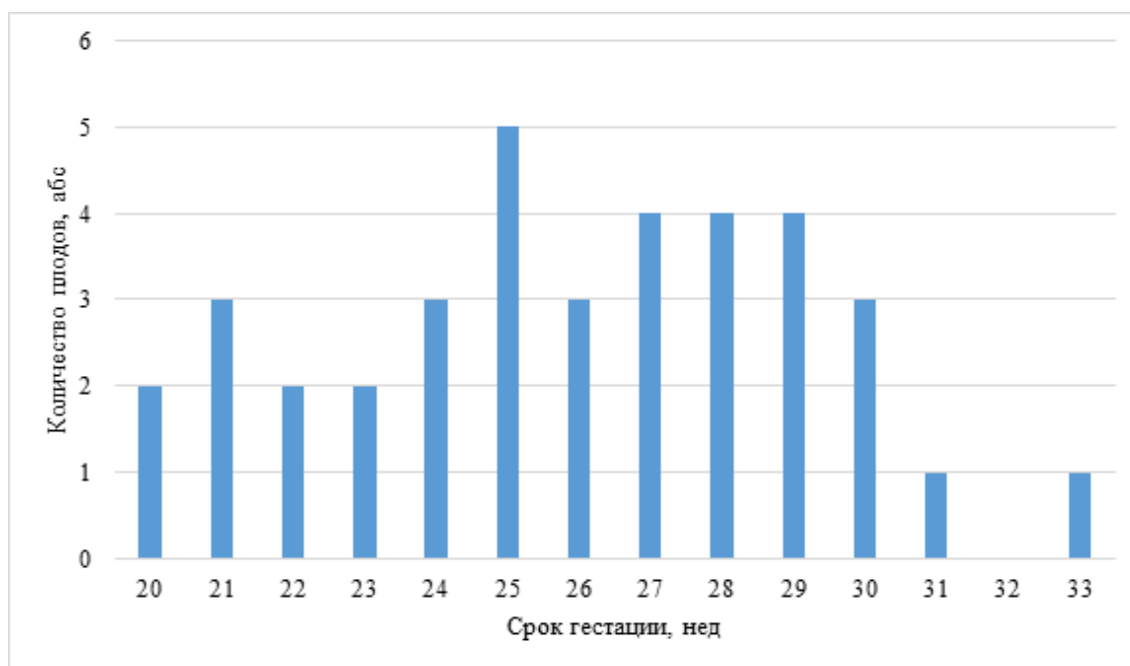


Рисунок 5 – Сроки диагностики тяжелой анемии у плодов

Полученные данные доплерометрии пиковой систолической скорости кровотока в СМА у плода и кордоцентеза перед проведением внутриутробного внутрисосудистого переливания крови представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Результаты доплерометрии пиковой систолической скорости кровотока в СМА у плода и кордоцентеза

Показатели	Перед первым в/у* переливанием (n=32)	Перед последующими в/у* переливаниями (n=54)	р-значения
Пиковая скорость кровотока в СМА, см/сек (Ме[LQ;UQ])	37,0 [34,7; 53,9]	39,5 [37,8; 44,0]	p>0,05
МоМ (Ме[LQ;UQ])	1,6 [1,6; 1,7]	1,6 [1,5; 1,8]	p>0,05
Гематокрит, % (Ме[LQ;UQ])	15,0 [13,3; 21,5]	23,3 [17,9; 26,1]	p=0,0001
Гемоглобин, г/л (Ме[LQ;UQ])	49,0 [40,8; 69,3]	80,0 [62,0; 89,5]	p=0,0001

*В/у - внутриутробное

С целью коррекции анемии плодам проводилось внутриутробное внутрисосудистое переливание крови. Расчет объема переливаемой крови производился по формуле J.M. Bowman и составлял 45,0 [35,0; 60,0] мл. Внутриутробное внутрисосудистое переливание крови было эффективно. Однако, в 75% случаев требовалось проведение повторной гемотрансфузии плоду. В общей сложности 34 плодам проведено 96 внутриутробных внутрисосудистых переливаний крови.

Родоразрешение беременности путем операции кесарево сечение проводилось на 33,0 [31,0; 34,0] неделе гестации. Дети (n=34) были рождены с массой тела 2305,0 [2010,0; 2485,0] г; с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте – 6,0 [5,8; 7,0] баллов, на 5 минуте – 7,0 [7,0; 8,0] баллов.

По данным УЗИ беременной женщины и плода отмечалось многоводие (n=5), потребовавшее амниоредукции в 1 случае, маловодие (n=3); у плодов выявлялись – гепатомегалия (n=15), спленомегалия (n=11), асцит (n=17), гидроторакс (n=7), гидроперикард (n=13), отек подкожно-жировой клетчатки (n=6). Водянка плода диагностирована в 12 случаях. У 18 плодов были выявлены следующие изменения ССС: гипертрофия миокарда ЛЖ и/или ПЖ (n=18), дилатация полостей сердца (n=9); гидроперикард (n=10); кардиомегалия (n=14), недостаточность атриовентрикулярных клапанов: недостаточность митрального клапана (n=3) и/или трикуспидального (n=10).

Проводилось измерение Тзслж, Тпспж, а также Тмжп - 4,4 [3,6; 4,9] мм, 4,7 [3,9; 5,0] мм, 5,1 [4,4; 5,8] мм, соответственно. В большинстве случаев отмечалась симметричная гипертрофия миокарда (n=14), в 3 случаях изолированно ПЖ, у 1 плода – ЛЖ (Рисунок 6).

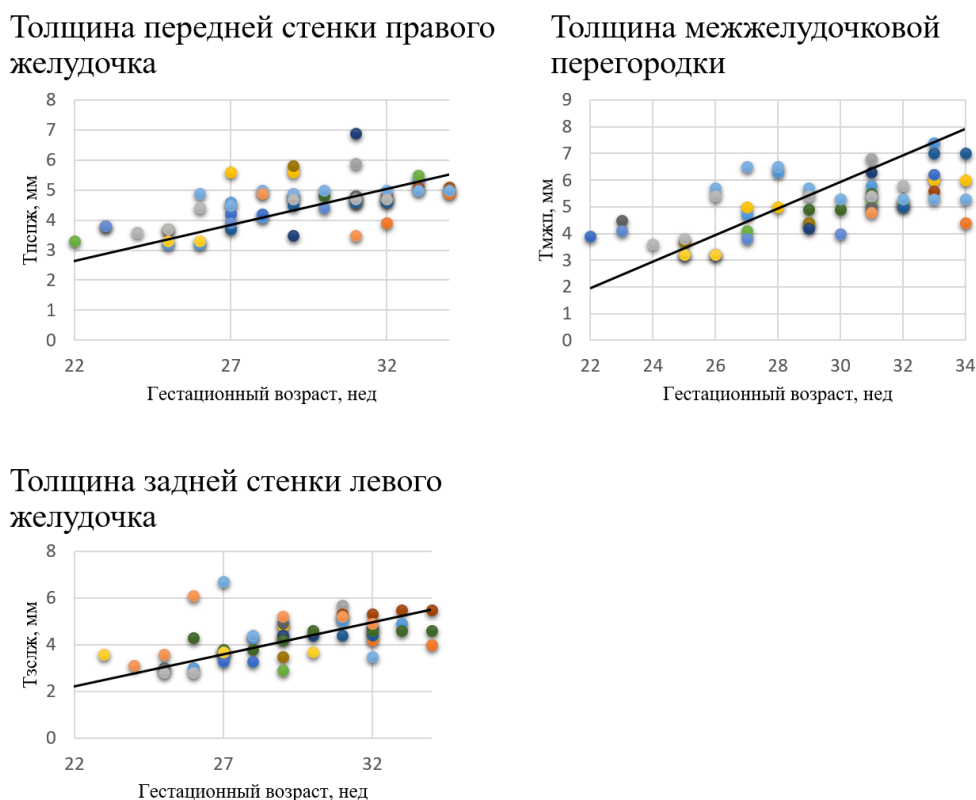


Рисунок 6 – Измерение толщины стенок желудочков у плодов с тяжелой внутриутробной анемией по данным ЭХО-КГ на разных сроках беременности

В 9 из 18 случаев (50,0%) на фоне гипертрофии миокарда развивалась дилатация полостей сердца (группа 1), в оставшихся 9 случаях (50,0%) гипертрофия миокарда была без изменения

размеров полостей сердца (группа 2). Значимой разницы по количеству переливаний и степени тяжести анемии в данных группах не выявлено. У плодов с гипертрофией миокарда, сопровождающейся дилатацией полостей сердца, сроки диагностики тяжелой анемии были на 2 недели позже (Me – 27,0 [25,0; 28,5] неделя беременности). Кроме того, у плодов с гипертрофией миокарда и дилатацией полостей сердца отмечалась меньшая разница между сроками диагностики анемии и проведением первого внутриутробного переливания крови по сравнению с плодами, у которых была только гипертрофия миокарда (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнительный анализ по ряду показателей между плодами с наличием гипертрофии миокарда и дилатации полостей сердца (группа 1) и гипертрофии миокарда без наличия дилатации полостей сердца (группа 2)

Параметры	1 группа (n=9)	2 группа (n=9)	p-значение	ОШ [95% ДИ]
Сроки диагностики тяжелой анемии, нед (Me[LQ;UQ])	27,0 [25,0; 28,5]	25,0 [22,0; 27,0]	p>0,05	-
Сроки проведения первого внутриутробного переливания крови, нед (Me[LQ;UQ])	27,0 [25,0; 29,5]	27,0 [24,5; 29,5]	p>0,05	-
Количество внутриутробных внутрисосудистых переливаний (Me[LQ;UQ])	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,5; 4,0]	p>0,05	-
Гидроперикард, n (%)	7 (77,8%)	2 (22,2%)	p>0,05	1,4 [0,9;2,2]
Водянка плода, n (%)	6 (66,7%)	2 (22,2%)	p>0,05	1,5 [0,9;2,6]
Кардиомегалия, n (%)	9 (100%)	4 (44,4%)	-	-

Необходимо отметить, что развитие дилатации полостей сердца сопровождалось в 77,8% случаев (n=7) гидроперикардом, в 66,7% (n=6) водянкой плода и в 100% (n=9) кардиомегалией. В то время как при наличии гипертрофии миокарда данные патологии встречались в 1,4 – 1,5 раз реже (Таблица 12).

На фоне длительно существующей анемии, несмотря на проводимую коррекцию анемии, у 4 плодов (11,8%) отмечалось нарастание признаков недостаточности кровообращения, что потребовало проведения медикаментозной терапии дигоксином в дозировке 0,75 мг/сут в 3 приема трансплацентарно матери на 28,5 [25,0; 30,5] неделе беременности.

Детям в 1 - 3 сутки жизни проводилась ЭХО-КГ (n=34), по данным которой отмечались: дилатация полостей сердца (n=26), гипертрофия миокарда (n=12), гидроперикард (n=8). У 7 из 9 детей сохранялась дилатация полостей сердца, выявленная внутриутробно, в 2 случаях – размеры сердца нормализовались к рождению; у 19 детей дилатация была впервые диагностирована.

Увеличение правых отделов сердца отмечалось в 19 случаях, а в 7 - и правых, и левых. КДР ЛЖ в 1 сутки жизни составил 14,0 [13,0; 15,3] мм, КСР ЛЖ – 9,0 [7,0; 9,8] мм. Гипертрофия миокарда ЛЖ и/или ПЖ без обструкции кровотока после рождения сохранялась в 7 из 18 случаев, в 11 - разрешилась; впервые была диагностирована после рождения в 5 случаях. Проводилось измерение Тзслж – 3,5 [2,7; 4,5] мм, Тпспж – 4,6 [3,8; 4,7] мм, Тмжп - 4,7 [4,0; 5,5] мм. Гидроперикард разрешился к моменту рождения в 9 из 13 случаев; у 4 детей был впервые диагностирован (Таблица 13). Временной промежуток между УЗИ сердца плода и новорожденного – 1,0 [0; 1,0] недели.

Вышеописанные изменения ССС были диагностированы у 30 детей.

Таблица 13 – Сравнение результатов пренатальной ЭХО-КГ у плодов с тяжелой анемией и постнатальной, проведенной в 1 - 3 сутки жизни

Изменения ССС	Период диагностики		
	Данные внутриутробной ЭХО-КГ	Данные ЭХО-КГ в 1 - 3 с.ж.	
		Внутриутробно диагностированные	Постнатально диагностированные
Дилатация полостей сердца	9	7	19
Гипертрофия миокарда	18	7	5
Гидроперикард	13	4	4

Сократительная способность миокарда в 87% была не изменена, и фракция выброса составляла 71,0 [68,0; 77,0] %, фракция укорочения 37,0 [35,0; 42,0] %. В постнатальном периоде значимой регургитации (более 2 степени) на атриовентрикулярных клапанах выявлено не было.

С учетом полученных результатов пре- и постнатальной ЭХО-КГ, проведенной в 1 – 3 сутки жизни, при тяжелой фетальной анемии в 88,2% (n=30) случаев еще внутриутробно развиваются патологические морфо-функциональные изменения ССС (гипертрофия миокарда, дилатация полостей сердца, кардиомегалия и водянка плода), не связанные с ВПС или нарушением ритма сердца, и в 70,0% (n=21) случаев сохраняются на момент рождения. Учитывая высокую частоту развития изменений ССС у плодов с тяжелой анемией, данной группе пациентов необходимо проведение экспертной ЭХО-КГ внутриутробно. В 11,8% случаев вышеперечисленные изменения ССС кроме компенсации анемии требуют проведения медикаментозной терапии сердечной недостаточности внутриутробно.

В 4 случаях дети умерли в раннем неонатальном периоде, в связи с чем оценить динамику сердечно-сосудистых изменений не представлялось возможным. Среди умерших детей в 3 случаях дилатация полостей сердца была выявлена еще пренатально, в 1 диагностирована на 4 сутки жизни; гипертрофия миокарда - в 1 случае внутриутробно, в другом после рождения;

гидроперикард – в 4 случаях пренатально. Из дальнейшего исследования данные дети были исключены.

За время госпитализации детям (n=30) проводилось неоднократно УЗИ сердца. Динамика изменений ССС по данным ЭХО-КГ представлена в Таблице 14. В 13 из 23 случаев отмечалась нормализация размеров сердца на 14,0 [10,0; 26,0] сутки жизни. У 1 ребенка на 16 сутки жизни впервые появилась дилатация левых отделов. На момент выписки у 3 детей сохранялась изолированная дилатация левых отделов сердца со значением КДР ЛЖ – 18,0 [14,0; 19,0] мм, в 6 случаях – правых, у 2-х детей отмечалось увеличение всех отделов сердца.

В 4 случаях гипертрофия миокарда была диагностирована на 10,5 [8,0; 14,0] сутки жизни. Разрешение гипертрофии миокарда к моменту выписки было в 12 случаях на 22,0 [13,5; 35,5] сутки жизни, в том числе и в 3 случаях у детей с впервые диагностированной гипертрофией миокарда в постнатальном периоде. На момент выписки гипертрофия миокарда без обструкции кровотока сохранялась у 4 детей, в 3 случаях гипертрофия была диагностирована еще внутриутробно, причем в 2-х случаях проводилась фетальная медикаментозная терапия недостаточности кровообращения. По данным ЭХО-КГ, проведенной перед выпиской, толщина стенок сердца у детей с гипертрофией миокарда составляло - Тзслж – 4,0 [3,0; 4,7] мм, Тпспж – 4,6 [3,8; 4,9] мм, Тмжп – 5,0 [4,1; 5,5] мм.

Таблица 14 – Динамика изменений ССС по данным ЭХО-КГ у детей с тяжелой фетальной анемией

Изменения ССС	Статус на момент выписки			
	Разрешение		Сохранение	
	Из развившихся пренатально	Из развившихся постнатально	Из развившихся пренатально	Из развившихся постнатально
Дилатация полостей сердца	13	0	10	1
Гипертрофия миокарда	9	3	3	1
Гидроперикард	4	0	0	0

Гидроперикард (n=4) разрешился на 2 – 13 сутки жизни.

Сократительная способность миокарда у детей на момент выписки в пределах возрастной нормы и фракция выброса составляла 70,0 [70,0; 71,8]%, фракция укорочения 37,0 [36,5; 39,0]%. Значимой регургитации (более 2 степени) на атриовентрикулярных клапанах выявлено не было.

В неонатальном периоде в 79,4% случаев (n=27) детям потребовалось проведение реанимационных мероприятий и интенсивной терапии в условиях ОРИТ: респираторной терапии (n=27), кардиотонической терапии (n=11).

При анализе проводимой терапии детям с тяжелой внутриутробной анемией, у которых развились изменения ССС в постнатальном периоде (группа 1 – n=5), и детям без вторичных изменений сердца (группа 2 – n=25), статистически значимой разницы в объемах поступающей жидкости, проведении кардиотонической терапии выявлено не было. Необходимо отметить, что у детей с тяжелой внутриутробной анемией с изменениями ССС, развившимися в постнатальном периоде, кардиотоническая терапия проводилась в 40,0% (в 2 из 5 случаев) – допамином 4% (n=1), допамином 4% + добутамином 1,25% + адреналином 0,1% (n=1), а у детей без данных изменений назначение кардиотоников требовалось в 36,0% (в 9 из 25 случаев) – допамином 4% (n=3), допамином 4% + добутамином 1,25% (n=6); максимальные дозировки допамина (10,0 [8,5; 10,0] и 2,0 [2,0; 5,0] мкг/кг/мин, соответственно), добутамина (15 и 6,0 [5,0; 8,0] мкг/кг/мин, соответственно), адреналина (0,5 мкг/кг/мин у пациента 1 группы).

Учитывая данные УЗ-диагностики в постнатальном периоде в 2 случаях детям с гипертрофией миокарда проводилась медикаментозная терапия атенололом в дозировке 0,5 – 1,0 мг/кг/сут с положительным эффектом. Назначение данных препаратов проводилось при Тмжп 5,5 и 7,5 мм, Тзбслж 4,5 и 5,0 мм, Тпспж 6,8 и 6,0 мм. В остальных случаях (n=7) гипертрофия миокарда носила транзиторный характер после перенесенной анемии и не влияла на прогноз для жизни. В 4 случаях, учитывая появление недостаточности кровообращения 1 степени, проводилась диуретическая терапия спиронолактоном в дозировке 4 мг/кг/сут в 2 приема перорально с положительным эффектом. Необходимо отметить, что в постнатальном периоде только у 1 из 4 детей, которым внутриутробно проводилась терапия дигоксином, отмечались признаки недостаточности кровообращения 1 степени, потребовавшие проведения диуретической терапии.

В 88,2% (n=30) случаях дети были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 34,0 [22,0; 42,8]. Необходимо отметить, что длительность пребывания в стационаре детей, у которых внутриутробно была проведена медикаментозная терапия меньше по сравнению с детьми, потребовавшими терапии гипертрофии миокарда или недостаточности кровообращения после рождения (37,0 [32,5; 40,5] и 55,5 [40,5; 73,5] суток, соответственно) ($p>0,05$).

Таким образом, при тяжелой фетальной анемии внутриутробно развиваются патологические морфо-функциональные изменения миокарда в 88,2% и сохраняются при рождении в 70,0%, а в 16,7% случаев развиваются после рождения. В 17,6% случаев вышеперечисленные изменения ССС требуют проведения медикаментозной терапии после рождения. При проведении фетальной медикаментозной терапии отмечается меньшая длительность госпитализации у детей по сравнению с теми, кому медикаментозная терапия проводилась после рождения, что говорит о необходимости проведения экспертной ЭХО-КГ с целью своевременного выявления изменений ССС у плодов с тяжелой анемией.

3.1.3. Неиммунная водянка плода

По результатам проведенного лабораторно-инструментального обследования было выявлено, что среди причин развития неиммунной водянки плода преобладает затруднение венозного возврата – в 18,0% случаев, вызванного патологией легких и грудной клетки, опухолями внегрудной локализации, пороками развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В 16,9% - неиммунная водянка плода развивалась на фоне сердечно-сосудистой патологии, включающей ВПС, такие как синдром гипоплазии левых отделов сердца с рестриктивным овальным окном, стеноз или атрезия клапана легочной артерии с рестриктивным овальным окном, нарушение ритма сердца плода, преимущественно наджелудочковая тахикардия (в 9 из 10 случаев), а также в 1 случае сосудистая патология – артериовенозная мальформация вены Галена и в 1 случае – перикардиальная тератома. Кроме того, неиммунная водянка плода развивалась на фоне инфекционного процесса: выявлялись следующие возбудители – парвовирус В19, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1 и 2 типов пороков развития мочеполовой системы, хромосомной патологии - превалировал синдром Шерешевского-Тернера (62,5%), синдромальной формы патологии (синдром Пены – Шокейра, синдром Нуан), на фоне плацентарного нарушения и патологии лимфатической системы. В 38,2% случаев установить этиологию развития неиммунной водянки плода не удалось (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Причины развития неиммунной водянки плода

По данным УЗИ у плодов отмечались: многоводие (n=21), маловодие (n=9), отсутствие околоплодных вод (n=1), гепатомегалия (n=8), спленомегалия (n=4), гидроперикард (n=24), гидроторакс (n=25), асцит (n=35), отек мягких тканей (n=29). Кардиомегалия отмечалась в 11 случаях. Гипертрофия миокарда отмечалась в 17 случаях у плодов – в большинстве случаев отмечалась симметричная гипертрофия миокарда (n=13), в 4 случаях изолированно ПЖ (Рисунок 8).

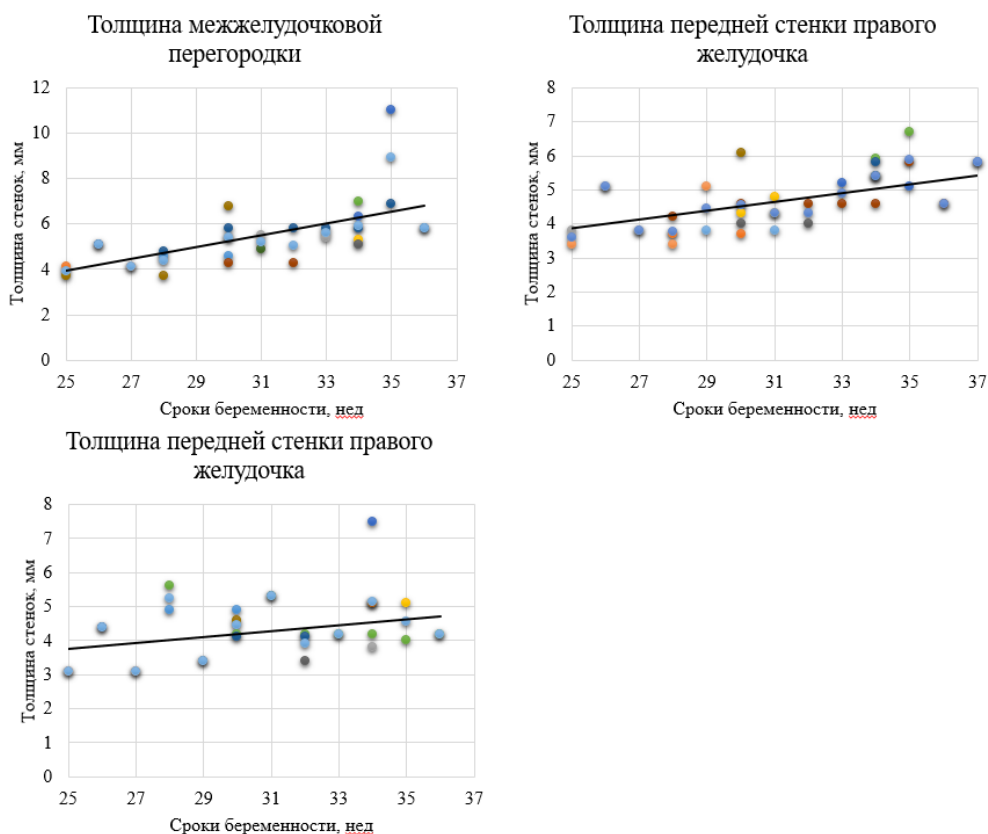


Рисунок 8 – Измерение толщины стенок желудочков у плодов с неиммунной водянкой по данным ЭХО-КГ на разных сроках беременности

В 10 случаях гипертрофия миокарда была без изменения размеров сердца. Этиологией развития неиммунной водянки плода в этих случаях были: объемное образование средостения (перикардальная тератома) (n=1), инфекционный процесс (n=2), нарушение ритма сердца (n=1), ВПС (n=1), плацентарные нарушения (ФФТС) (n=2), порок развития мочеполовой системы (n=1), синдромальная форма патологии (n=1) и идиопатическая (n=1). В 7 случаях на фоне гипертрофии миокарда развилась дилатация полостей сердца (среди причин развития неиммунной водянки плода отмечались: нарушение ритма сердца (n=1), ВПС (n=1), инфекционный процесс – парвовирус В19 с развитием тяжелой анемии (n=2), патология лимфатической системы (n=1) и идиопатическая (n=3)). Кроме того, в 3 случаях диагностировалась дилатация полостей сердца

без гипертрофии миокарда (в 2 случаях у плодов с этиологией водянки – наджелудочковая тахикардия, в 1 случае – множественные врожденные пороки развития).

Необходимо отметить, что у плодов с дилатацией полостей сердца с наличием или отсутствием гипертрофии миокарда, сроки диагностики неиммунной водянки плода были позже – на 30,0 [25,0; 33,0] неделе и 28,0 [27,0; 29,0] неделе, соответственно. У плодов с гипертрофией миокарда без изменения размеров сердца сроки диагностики неиммунной водянки плода были на 25,5 [20,0; 30,0] неделе беременности ($p>0,05$).

Кроме того, недостаточность митрального клапана регистрировалась у 10 плодов 1 – 4 степени (у плодов с развитием неиммунной водянки на фоне нарушения ритма сердца ($n=3$), инфекционного процесса ($n=3$), сосудистой патологии – ФФТС ($n=2$), а также с идиопатической водянкой плода ($n=2$)), трикуспидального клапана у 13 плодов 1-4 степени (у плодов со следующими причинами развития неиммунной водянки: ВПС ($n=1$), нарушение ритма сердца ($n=4$), инфекционный процесс ($n=3$), патология легких и грудной клетки – КАПРЛ ($n=1$), сосудистая патология – ФФТС ($n=2$), идиопатическая неиммунная водянка плода ($n=2$)). В 13 случаях регистрировалось расширение полых вен (нижней и/или верхней) (этиология развития неиммунной водянки плода была следующей: ВПС ($n=1$), нарушение ритма сердца ($n=2$), инфекционный процесс ($n=5$), патология легких и грудной клетки - КАПРЛ ($n=2$), опухоли внегрудной локализации ($n=1$), идиопатическая ($n=1$)).

Вышеописанные изменения ССС были диагностированы у 35 плодов.

Фетальная терапия проводилась в 46,7% случаев ($n=21$), которая заключалась в проведении как этиопатогенетической терапии 14 плодам, так и симптоматической в 7 случаях. Плодам с нарушением ритма сердца проводилась антиаритмическая терапия трансплацентарно ($n=6$). Женщине с манифестацией аутоиммунного процесса во время беременности, повлекшим за собой нарушение ритма сердца у плода – полную атриовентрикулярную блокаду, проводилась иммуносупрессивная и антианемическая терапия с последующим присоединением плазмафереза и иммуноглобулинотерапии. Несмотря на проводимую терапию беременность закончилась внутриутробной гибелью плода. Кроме того, в качестве патогенетического лечения проводилась противовирусная ($n=3$), иммуномодулирующая ($n=3$), антибактериальная ($n=1$). Необходимо сказать, что в 16 случаях женщинам в связи с развитием инфекционного процесса или после проведения инвазивных манипуляций с целью профилактики его развития проводилась антибактериальная терапия. Однако, инфекция в этих случаях не являлась причиной развития водянки плода. Плодам с ФФТС проводилась фотокоагуляция сосудистых анастомозов и амниоредукция ($n=3$). Также проводилась симптоматическая фетальная терапия, которая заключалась в проведении: внутриутробного переливания крови 4 плодам ($n=7$) преимущественно с инфекционной этиологией водянки плода, амниоредукции ($n=5$),

лапароцентеза у 3 плодов (n=4) и торакоцентеза у 2 плодов (n=3), терапии сердечной недостаточности (n=6).

Повторный микробиологический посев околоплодных вод и асцитической жидкости не проводился, поэтому оценить эффективность антибактериальной терапии не представлялось возможным. Проводимая фетальная патогенетическая терапия была эффективна в 84,6% (n=11) случаев: достигнута медикаментозная кардиоверсия – 71,4% (в 1 из 7 случаев беременность закончилась внутриутробной гибелью плода и в 1 случае отмечался рецидив тахикардии у плода на момент родов). Произошло снижение титров вирусов в биологическом материале – 100%. Симптоматическая терапия проводилась с положительной динамикой в 83,3% случаев. У 1 плода, несмотря на проводимое этиопатогенетическое и симптоматическое лечение, отмечалось прогрессивное ухудшение состояния с нарастанием признаков недостаточности кровообращения, закончившееся внутриутробной гибелью. На фоне проведенного лечения регресс водянки отмечался в 8 случаях.

В 33,3% случаев (n=15) отмечалось прогрессивное ухудшение состояния плода, завершившееся внутриутробной гибелью. Среди них у 9 плодов были диагностированы такие изменения ССС, как гипертрофия миокарда (n=3), дилатация полостей сердца (n=1), гидроперикард (n=6), недостаточность митрального клапана (n=1). Необходимо отметить, что среди женщин, у которых фетальная терапия не проводилась, в 52,4% случаях, беременность закончилась внутриутробной гибелью плода, в то время как на фоне проводимой фетальной терапии гибель плода зарегистрирована в 25,0% случаев. В 66,7% случаев беременность закончилась рождением ребенка на сроке 35,5 [32,0; 38,0] недели гестации (n=30) преимущественно путем операции кесарево сечение (93,3%). Оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте составила 5,5 [4,0; 7,0] баллов, на 5-ой минуте – 7,0 [6,0; 8,0] баллов.

По данным первичной постнатальной ЭХО-КГ (n=30) отмечались: дилатация полостей сердца (n=10), гипертрофия миокарда (n=4), гидроперикард (n=5). У 4 из 9 детей сохранялась дилатация полостей сердца, выявленная внутриутробно, в 5 случаях – размеры сердца нормализовались к рождению; у 6 детей дилатация была впервые диагностирована. Увеличение правых отделов сердца отмечалось в 5 случаях, а в 8 - и правых, и левых. КДР ЛЖ по данным первичной постнатальной ЭХО-КГ составил 15,5 [14,1; 17,8] мм, КСР ЛЖ 10,0 [8,0; 12,0] мм. Гипертрофия миокарда ЛЖ и/или ПЖ без обструкции кровотока после рождения сохранялась в 3 из 14 случаев, в 11 - разрешилась; впервые была диагностирована после рождения в 1 случае. Проводилось измерение Тзслж – 3,4 [3,2; 3,4] мм, Тпспж - 2,9 [2,7; 3,9] мм, Тмжп – 4,2 [3,5; 4,3] мм. Гидроперикард разрешился к моменту рождения в 16 из 18 случаев; у 3 детей был впервые диагностирован. Недостаточность атриовентрикулярных клапанов сохранялась на момент рождения только у 1 ребенка – как митрального (3,5 степени), так и трикуспидального клапана

(4 степени), в остальных случаях регургитации (более 2 степени) на клапанах не отмечалось при рождении (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнение результатов пренатальной ЭХО-КГ и постнатальной, проведенной в 1 - 3 сутки жизни, при неиммунной водянке плода

Изменения ССС	Период диагностики		
	Данные внутриутробной ЭХО-КГ	Данные ЭХО-КГ в 1 - 3 с.ж.	
		Внутриутробно диагностированные	Постнатально диагностированные
Дилатация полостей сердца	9	4	6
Гипертрофия миокарда	14	3	1
Гидроперикард	18	2	3
НМК	9	1	0
НТК	13	1	0

Сократительная способность миокарда в 86,7% была не изменена, и фракция выброса составляла 70,5 [67,0; 72,0] %, фракция укорочения 35,5 [34,3; 40,3] %

Резюмируя данную часть исследования, необходимо подчеркнуть, что у плодов с неиммунной водянкой вне зависимости от этиологии ее развития диагностируются морфо-функциональные изменения ССС в 77,8% (n=35): гипертрофия миокарда, дилатация полостей сердца, кардиомегалия, недостаточность артериовентрикулярных клапанов, диастолическая дисфункция ЛЖ. Фетальная терапия, которая заключается в проведении как этиопатогенетической, так и симптоматической, требуется в 46,7% случаев, включая лечение сердечной недостаточности дигоксином трансплацентарно у 6 плодов (в 13,3% случаев). Благодаря комплексному подходу в терапии неиммунной водянки плода в 46,2% (n=12) отмечен регресс имевшихся изменений ССС.

В 11 случаях дети умерли в течение неонатального периода, в связи с чем оценить динамику сердечно-сосудистых изменений не представляется возможным. Кроме того, в 1 случае ребенок был переведен в другой стационар для проведения терапии. В дальнейшем из исследования данные дети были исключены.

За время госпитализации детям (n=18) проводилось неоднократно УЗИ сердца. Динамика изменений ССС по данным ЭХО-КГ представлена в Таблице 16. Среди 6 детей с пренатально диагностированной дилатацией полостей сердца, только в 1 случае отмечалась нормализация размеров сердца на 42 сутки жизни. У 3 детей на 20,0 [15,5; 24,0] сутки жизни впервые появилась дилатация левых и правых отделов, сохранившаяся к моменту выписки.

В 1 случае гипертрофия миокарда, развившаяся пренатально, сохранялась на момент выписки без обструкции кровотока. В постнатальном периоде в 5 случаях отмечалось

формирование гипертрофии ПЖ или симметричной гипертрофии миокарда. У 2 детей на фоне проводимого лечения отмечалось ее разрешение на 28 и 33 сутки жизни, а в 3 случаях она сохранялась на момент выписки без обструкции кровотока. По данным ЭХО-КГ, проведенной перед выпиской, среднее значение толщины стенок у детей с гипертрофией миокарда составляло – Тзслж – 4,0 [3,4; 4,3] мм, Тпспж – 4,9 [4,8; 4,9] мм, Тмжп - 5,5 [4,9; 6,8] мм. Кроме того, на момент выписки гидроперикарда и значимой регургитации на атриовентрикулярных клапанах выявлено не было.

Таблица 16 – Динамика изменений ССС по данным ЭХО-КГ у детей с неиммунной водянкой плода

Изменения ССС	Статус на момент выписки			
	Разрешение		Сохранение	
	Из развившихся пренатально	Из развившихся постнатально	Из развившихся пренатально	Из развившихся постнатально
Дилатация полостей сердца	1	0	5	3
Гипертрофия миокарда	0	2	1	3
Гидроперикард	2	0	0	0
НМК	1	0	0	0
НТК	1	0	0	0

Сократительная способность миокарда у детей на момент выписки в пределах возрастной нормы – фракция выброса составляла 70,0 [70,0; 70,0] % В 5 случаях у детей регистрировалась ЛГ с давлением в ПЖ 33,0 [30,5; 33,5] мм рт.ст.

В неонатальном периоде в 66,7% случаев (n=20) детям потребовалось проведение реанимационных мероприятий и интенсивной терапии в условиях ОРИТ: респираторной терапии (n=20) с применением в 5-ти случаях легочных вазодилататоров, кардиотонической терапии (n=17). Для стабилизации состояния ребенка и в связи со скоплением большого количества жидкости в полостях тела проводилась эвакуация содержимого в 33,3% случаев (n=10) в родильном зале: лапароцентез у 7 детей (n=8) и торакоцентез у 9 детей (n=14).

При анализе проводимой терапии детям с неиммунной водянкой, у которых развились изменения ССС в постнатальном периоде (группа 1 – n=6), и детям без вторичных изменений сердца (группа 2 – n=12), статистически значимой разницы в объемах поступающей жидкости, проведении кардиотонической терапии выявлено не было. Так, детям с неиммунной водянкой, у которых в постнатальном периоде сформировались изменения ССС, кардиотоническая терапия проводилась в 50,0% (в 3 из 6 случаев) – допамином 4% (n=1), добутамином 1,25% (n=1), допамин 4% + левосимендан (n=1), а во второй группе детей назначение кардиотоников требовалось только в 8,3% (в 1 из 12 случаев) – допамином 4% (n=1); максимальные дозировки допамина (4,0

[3,5; 4,5] и 7,0 мкг/кг/мин, соответственно), добутамина (4,0 мкг/кг/мин у пациента 1 группы), левосимендана (0,1 мкг/кг/мин у пациента 1 группы).

Среди 7 детей с фетальным нарушением ритма сердца в 5 случаях (71,4%) отмечалось также и неонатальное нарушение ритма сердца, в связи с чем проводился подбор антиаритмической терапии с титрованием доз (амиодарон, амиодарон+дигоксин, амиодарон+атенолол, пропафенон). У детей с инфекционным процессом проводилась иммуномодулирующая (n=5) и антибактериальная (n=23) терапия, необходимо отметить, что внутриутробно только у 4 плодов была инфекционная этиология развития водянки, причем в 3-х из них – вирусная. В неонатальном периоде у 4 детей отмечалось снижение уровня гемоглобина, потребовавшее переливания компонентов крови (n=5). Необходимо отметить, что среди этих детей только в одном случае проводилось однократно внутриутробное переливание крови. У 12 детей проводилась коррекция факторов свертывания путем переливания свежезамороженной плазмы (n=17). Недостаточность кровообращения 1 – 2а степени, потребовавшая проведения диуретической терапии (спиронолактон 4 мг/кг/сут перорально или спиронолактон 4 мг/кг/сут перорально + фуросемид 0,5 мг/кг/сут перорально) и терапии сердечным гликозидом (дигоксин 0,01 мг/кг/сут перорально), развилась у 4 детей, при этом у 2 из них причина развития неиммунной водянки плода была идиопатической, у 1 ребенка на фоне нарушения ритма сердца и в 1 случае ребенок-донор (ФФТС). Гипертрофия миокарда ПЖ и/или ЛЖ отмечалась в 10 случаях, только у 2 детей потребовалось проведение терапии атенололом в дозировке 0,5 – 1,0 мг/кг/сут перорально в связи с сужением выводящего отдела ЛЖ (градиент давления 25 мм рт.ст.) у 1 пациента и развитием диастолической дисфункции у другого. В 5 случаях детям проводилась терапия легочными вазодилататорами (левосимендан, силденафил, бозентан) с положительной динамикой. Детям с врожденными пороками развития (n=6) оперативное вмешательство не проводилось в связи с крайне тяжелым и нестабильным состоянием после рождения с последующей гибелью в раннем неонатальном периоде.

Выживаемость детей различалась в зависимости от выявленной причины развития неиммунной водянки плода. Наиболее благоприятные исходы отмечались при развитии неиммунной водянки плода на фоне нарушения ритма сердца при условии проведения своевременной фетальной и неонатальной терапии и патологии лимфатической системы - лимфостаза. В 18 из 30 случаев, что составило 60,0%, дети были выписаны домой в удовлетворительном состоянии, в 1 случае (3,3%) ребенок был переведен для дальнейшего лечения в другой стационар. Необходимо отметить, что различались исходы новорожденных в зависимости от проведенной внутриутробной терапии. Так, при проведении фетального этиопатогенетического лечения в 81,8% случаев (n=9) дети были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 27,0 [15,0; 42,0] сутки жизни, в 9,1 % (n=1) ребенок был

переведен в другой стационар и в 9,1% умер (n=1) в 1 сутки жизни. При проведении симптоматической фетальной терапии дети выписывались домой только в 33,3% случаев (n=2) на 14 и 34 сутки, а в 66,7 % (n=4) умирали в 1 сутки жизни. Изменения ССС, потребовавшие проведения терапии, регистрировались у 3 из 11 новорожденных, которым внутривутробно проводилась патогенетическая терапия: в 3 случаях - терапия ЛГ, в 1 случае - гипертрофии миокарда. Среди детей (n=6), которым проводилась только симптоматическая фетальная терапия, специфические изменения ССС, потребовавшие проведения терапии в неонатальном периоде, регистрировались только у 1 ребенка (гипертрофия миокарда). Также, необходимо отметить, что на развитие изменений ССС в постнатальном периоде могло оказать влияние назначение больших объемов поступающей жидкости, а также назначение кардиотонической терапии.

Исходя из вышеизложенного, при неиммунной водянке плода в 77,8 % случаев формируются изменения ССС еще внутривутробно, сохраняющиеся к моменту рождения в 53,8%, а в 35,7% развиваются после рождения. В 26,6% случаев данные изменения ССС требуют проведения медикаментозной терапии. Необходимо отметить, что при проведении этиопатогенетической терапии улучшаются прогнозы детей с неиммунной водянкой по сравнению с детьми, которым проводилась только симптоматическая терапия. Так, шанс у детей с проведенной фетальной этиопатогенетической терапия выписаться домой в 9 раз выше (ОШ = 9; 95% ДИ: 0,914 – 152,2). Это говорит о необходимости проведения широкого лабораторного обследования с целью верификации этиологии неиммунной водянки как новорожденных, но что более важно плодов, и проведения таргетной терапии.

Суммируя результаты проведенного исследования можно выделить следующие этапы ремоделирования ССС у плодов и новорожденных с ФФТС, тяжелой фетальной анемией и неиммунной водянкой плода (Рисунок 9).



Рисунок 9 - Схема ремоделирования ССС у плодов и новорожденных в ответ на неблагоприятное воздействие на плод

При длительном неблагоприятном воздействии на плод развивается гипертрофия миокарда, которая при стабилизации состояния плода может либо разрешиться в течение антенатального периода, либо сохраниться до момента родов и в неонатальном периоде. Если внутриутробная терапия была поздно начата или проводилась не в полном объеме, например, в случае идиопатической неиммунной водянки плода, когда проведение этиопатогенетического лечения невозможно, то происходит декомпенсация гипертрофированного миокарда и развитие дилатации полостей сердца, которая может сохраняться до момента родов. В том случае, если по данным ЭХО-КГ после рождения у новорожденного сохраняется дилатация полостей сердца, то после родоразрешения и прекращения воздействия неблагоприятного фактора возможен постепенный регресс дилатации полостей сердца, либо, если внутриутробно компенсаторные механизмы миокарда исчерпаны, то высока вероятность гибели новорожденного в ранний неонатальный период. Кроме того, необходимо отметить, что в постнатальном периоде возможно развитие вторичных изменений миокарда, что вероятнее всего, является проявлением пренатально начавшегося ремоделирования и «программирования» ССС, так как статистически значимая разница в объемах поступающей жидкости и в проведении кардиотонической терапии после рождения отсутствует. Все вышеперчисленное говорит о необходимости своевременного

проведения ЭХО-КГ плода и новорожденного с оценкой динамики выявленных изменений до и после проведения как фетальной, так и неонатальной терапии.

3.2. Уточнение возможных факторов риска возникновения изменений сердечно-сосудистой системы постнатально

Для установления факторов риска развития изменений ССС у новорожденных с ФФТС, внутриутробными анемиями и неиммунной водянкой плода были выделены 2 группы: с патологическими изменениями ССС ($n_1=24$), развившимися в постнатальном периоде, и контрольная группа без морфо-функциональной патологии ССС ($n_2=49$) (Таблица 17). Изменения ССС развивались на 14,0 [8,0; 19,0] сутки жизни.

Таблица 17 – Группы детей с наличием и без морфо-функциональных изменений ССС

Нозология	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=49)
ФФТС доноры, n (%)	8 (33,3%)	5 (10,2%)
ФФТС реципиенты, n (%)	5 (20,8%)	7 (14,2%)
Внутриутробная анемия, n (%)	5 (20,8%)	25 (51,0%)
Неиммунная водянка плода, n (%)	6 (25,0%)	12 (24,5%)

Проводился статистический анализ антенатальных факторов риска развития изменений ССС в постнатальном периоде (Таблица 18).

Таблица 18 – Антенатальные факторы риска развития изменения ССС в постнатальном периоде

Фактор риска	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=49)	p-значение
Аборты/самопроизвольные выкидыши в анамнезе, абс	5	16	p=0,44
Угроза прерывания беременности, абс	7	17	p=0,97
Нарушение фето-плацентарного (ФПК) и/или маточно-плацентарного кровотоков (МПК), абс	7	5	p=0,051
ЗВУР, абс	7	1	p=0,001
Повышение АД и/или отеки, абс	3	2	p=0,32
Инфекция во время беременности, абс	19	37	p=0,96
Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), абс	4	4	p=0,43
Сроки диагностики патологии, нед. (Me[LQ;UQ])	25,5 [20,0; 27,0]	27,0 [21,0; 29,0]	p=0,24
Сроки проведения лечения, нед. (Me[LQ;UQ])	27,0 [24,3; 29,5]	27,0 [21,0; 29,0]	p=0,93
Наличие разницы между сроками проведения диагностики и лечения патологии, абс.	16	18	p=0,016
Проведение патогенетического лечения, абс	17	41	p=0,228

Продолжение Таблицы 18

Проведение симптоматической терапии, абс	17	19	p=0,01
Срок гестации, нед (Ме[LQ;UQ])	33,5 [31,8; 35,0]	34,0 [32,0; 35,0]	p=0,37

Таким образом, изменения ССС в постнатальном периоде статистически значимо чаще ($p < 0,05$) отмечаются при наличии разницы между сроками диагностики и лечения патологии у плодов, а также при синдроме ЗВУР. Так, в 1 группе данная разница в среднем составляла 1,0 [0,25; 1,0] недели, а во второй – 0,0 [0,0; 1,8] недели. Также изменения ССС отмечались чаще при проведении симптоматической терапии, что говорит о более тяжелом состоянии плодов 1 группы и что в ряде случаев потребовалось проведение не только этиопатогенетического лечения, но и симптоматической терапии сопутствующих заболеваний (например, проведение внутриутробного внутрисосудистого переливания крови в связи с развитием анемии у плода с неиммунной водянкой, этиологический фактор которой – нарушение ритма сердца). Кроме того, при идиопатической неиммунной водянке плода проведение патогенетического лечения невозможно, что, соответственно, также может влиять на прогноз.

С помощью логистической регрессии были верифицированы следующие антенатальные факторы риска развития изменений ССС в постнатальном периоде: аборт/самопроизвольные выкидыши в анамнезе, угроза прерывания беременности, нарушение ФПК и/или МПК, инфекция во время беременности, в том числе ОРВИ, сроки диагностики и лечения патологии, наличие разницы между сроками проведения диагностики и лечения патологии, проведение патогенетического лечения, симптоматической терапии, срок гестации, а также синдром ЗВУР (Рисунок 10). Было получено уравнение логистической регрессии:

$$p = 1/1+e^{-z}$$

$$z = 3,1 - 1,56 * X_{\text{прерыв.берем}} - 0,28 * X_{\text{угроза}} + 0,52 * X_{\text{ФПК/МПК}} - 0,33 * X_{\text{инфекции}} + 1,23 * X_{\text{ОРВИ}} - 0,13 * X_{\text{сроки.диагн}} + 0,15 * X_{\text{сроки.леч}} + 0,99 * X_{\text{разница}} - 0,92 * X_{\text{патоген.леч}} + 0,51 * X_{\text{симп.леч}} + 3,48 * X_{\text{ЗВУР}} - 0,13 * X_{\text{срок.гест}}$$

где p – вероятность развития изменения ССС в постнатальном периоде, e – число Эйлера, математическая константа, равное 2,71828, $X_{\text{прерыв.берем}}$ – наличие прерывания беременности в анамнезе (0 – нет, 1 – да), $X_{\text{угроза}}$ – угроза прерывания беременности (0 – нет, 1 – да), $X_{\text{ФПК/МПК}}$ – наличие нарушения ФПК и/или МПК (0 – нет, 1 – есть), $X_{\text{инфекции}}$ – инфекция во время беременности (0 – нет, 1 – да), $X_{\text{ОРВИ}}$ – ОРВИ (0 – нет, 1 – да), $X_{\text{сроки.диагн}}$ – сроки диагностики патологии (недели), $X_{\text{сроки.леч}}$ – сроки лечения патологии (недели), $X_{\text{разница}}$ – наличие разницы между сроками диагностики и началом фетальной терапии (0 – нет, 1 – есть), $X_{\text{патоген.леч}}$ – проведение патогенетической терапии (0 – нет, 1 – да), $X_{\text{симп.леч}}$ – проведение фетальной симптоматической терапии (0 – нет, 1 – да), $X_{\text{ЗВУР}}$ – синдром ЗВУР (0 – нет, 1 – да), $X_{\text{срок.гест}}$ –

срок гестации (недели). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,004$). Чувствительность составила 58,3%, специфичность 93,9%, диагностическая эффективность – 82,2%

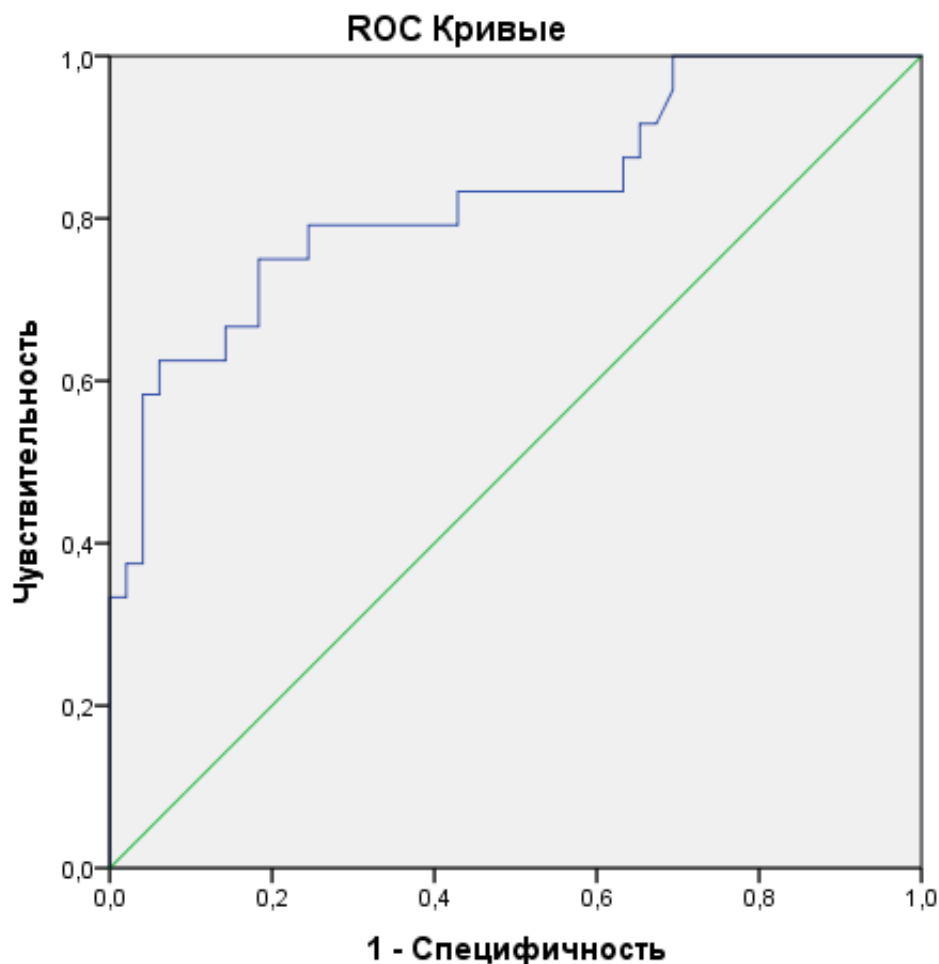


Рисунок 10 – ROC-кривая логистической регрессии антенатальных факторов риска развития изменений ССС в постнатальном периоде

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.

Также был проведен анализ постнатальных факторов, которые могли оказать влияние на ремоделирование ССС (Таблица 19).

Таблица 19 – Факторы риска развития изменений ССС после рождения, связанные с течением постнатального периода

Фактор риска	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=49)	p-значение
Недоношенность, абс	22	41	p=0,48
Масса тела при рождении, г (Me[LQ;UQ])	2000,0 [1536,5; 2495,0]	2320,0 [2000,0; 2618,0]	p=0,052
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте, баллы (Me[LQ;UQ])	7,0 [6,0; 7,0]	7,0 [6,0; 7,0]	p=0,71
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте, баллы (Me[LQ;UQ])	7,5 [7,0; 8,0]	8,0 [7,0; 8,0]	p=0,92
Проведение инвазивной респираторной терапии, абс.	11	14	p=0,23
Длительность проведения инвазивной респираторной терапии (высокочастотная осцилляторная ИВЛ (ВЧОВЛ)+ИВЛ), сутки (Me[LQ;UQ])	2,9 [2,0; 3,9]	2,9 [2,2; 3,3]	p=0,85
ВЧОВЛ, абс.	7	10	p=0,59
Длительность нахождения на ВЧОВЛ, сутки (Me[LQ;UQ])	2,5 [1,8; 5,4]	2,8 [2,2; 3,2]	p=0,92
ИВЛ, абс.	8	10	p=0,36
Длительность нахождения на ИВЛ, сутки (Me[LQ;UQ])	1,8 [0,9; 2,6]	1,7 [0,2; 2,8]	p=0,72
Проведение неинвазивной респираторной терапии, абс.	18	24	p=0,035
Длительность проведения неинвазивной респираторной терапии (неинвазивная ИВЛ (НИВЛ) методом Biphasic+NCPAP+высокопоточные канюли (ВПК)), сутки (Me[LQ;UQ])	4,0 [2,3; 8,2]	3,2 [2,3; 5,8]	p=0,62
НИВЛ методом Biphasic, абс	17	21	p=0,025
Длительность нахождения на НИВЛ методом Biphasic, сутки (Me[LQ;UQ])	2,2 [1,1; 2,6]	1,7 [1,0; 3,0]	p=0,43
NCPAP, абс	18	24	p=0,035
Длительность нахождения на NCPAP, сутки (Me[LQ;UQ])	1,0 [0,8; 1,9]	1,4 [0,6; 2,0]	p=0,72
ВПК, абс	14	9	p=0,001

Продолжение Таблицы 19

Длительность нахождения на ВПК, сутки (Ме[LQ;UQ])	1,1 [0,8; 3,1]	2,0 [1,0; 6,7]	p=0,34
Масочная дотация O₂, абс	11	9	p=0,028
Длительность масочной дотации O ₂ , сутки (Ме[LQ;UQ])	3,0 [1,0; 6,0]	4,0 [1,1; 24,0]	p=0,36
Введение сурфактанта, абс	4	2	p=0,086
Проведение кардиотонической терапии, абс	10	10	p=0,102
Длительность проведения кардиотонической терапии, сутки (Ме[LQ;UQ])	3,0 [1,0; 5,8]	3,0 [1,5; 4,0]	p=0,73
Максимальная суммарная дозировка кардиотоников (допамин+добутамин+адреналин+норадреналин), мкг/кг/мин (Ме[LQ;UQ])	6,0 [3,0; 12,0]	8,5 [2,0; 18,3]	p=0,83
Патологическая прибавка массы тела в первые 7 суток жизни, абс	7	6	p=0,11
Инфекционный процесс, абс	21	30	p=0,043
Гемотрансфузии, абс	9	20	p=0,99
Проведение частичной обменной трансфузии, абс	1	1	p=1,00
Проведение операции заменного переливания крови (ОЗПК), абс	3	8	p=1,00

Анализ постнатального периода продемонстрировал, что метод респираторной терапии влияет на ремоделирование сердца у детей, имевших отягощенный пренатальный анамнез. Так, проведение неинвазивной респираторной терапии в ОРИТ: методом Biphasic, NCPAP, через ВПК и масочной дотации кислорода, а также инфекционный процесс (например, врожденная или неонатальная пневмония, инфекция мочевыводящих путей и другие) являются независимыми факторами риска развития изменений сердца. Таким образом, детям с внутриутробно начавшимся ремоделированием ССС требуется проведение респираторной терапии с параметрами, минимизирующими повышенную нагрузку на сердечную мышцу, в том числе следует рассмотреть вопрос о предпочтении более длительного проведения инвазивной респираторной терапии по сравнению с неинвазивной.

С помощью логистической регрессии были получены следующие значимые постнатальные факторы риска развития изменений ССС: длительность проведения инвазивной (ВЧОВЛ, ИВЛ) и неинвазивной респираторной терапии (методами Biphasic, CPAP, через ВПК), а также течение инфекционного процесса (Рисунок 11). Было получено уравнение логистической регрессии:

$$p = 1/1+e^{-z}$$

$$z = -2,85 - 225,68 * X_{\text{длит.ИРТ}} + 225,66 * X_{\text{длит.ВЧОВЛ}} + 225,79 * X_{\text{длит.ИВЛ}} - 41,09 * X_{\text{длит.НРТ}} + 41,06 * X_{\text{длит.Biphasic}} + 40,97 * X_{\text{длит.СРАР}} + 2,56 * X_{\text{ВПК}} + 41,15 * X_{\text{длит.ВПК}} + 1,3 * X_{\text{инф}}$$

где p – вероятность развития изменения ССС в постнатальном периоде, e – число Эйлера, математическая константа, равное 2,71828, $X_{\text{длит.ИРТ}}$ – длительность проведения инвазивной респираторной терапии (сутки), $X_{\text{длит.ВЧОВЛ}}$ – длительность проведения ВЧОВЛ (сутки), $X_{\text{длит.ИВЛ}}$ – длительность проведения ИВЛ (сутки), $X_{\text{длит.НРТ}}$ – длительность проведения неинвазивной респираторной терапии (сутки), $X_{\text{длит.Biphasic}}$ – длительность проведения респираторной терапии методом Biphasic, $X_{\text{длит.СРАР}}$ – длительность проведения респираторной терапии методом CPAP (сутки), $X_{\text{ВПК}}$ – проведение респираторной терапии через ВПК (0 – нет, 1 – да), $X_{\text{длит.ВПК}}$ – длительность проведения респираторной терапии через ВПК (сутки), $X_{\text{инф}}$ – течение инфекционного процесса у ребенка (0 – нет, 1 – да). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,006$). Чувствительность составила 66,7%, специфичность 88,1%, диагностическая эффективность – 80,3%

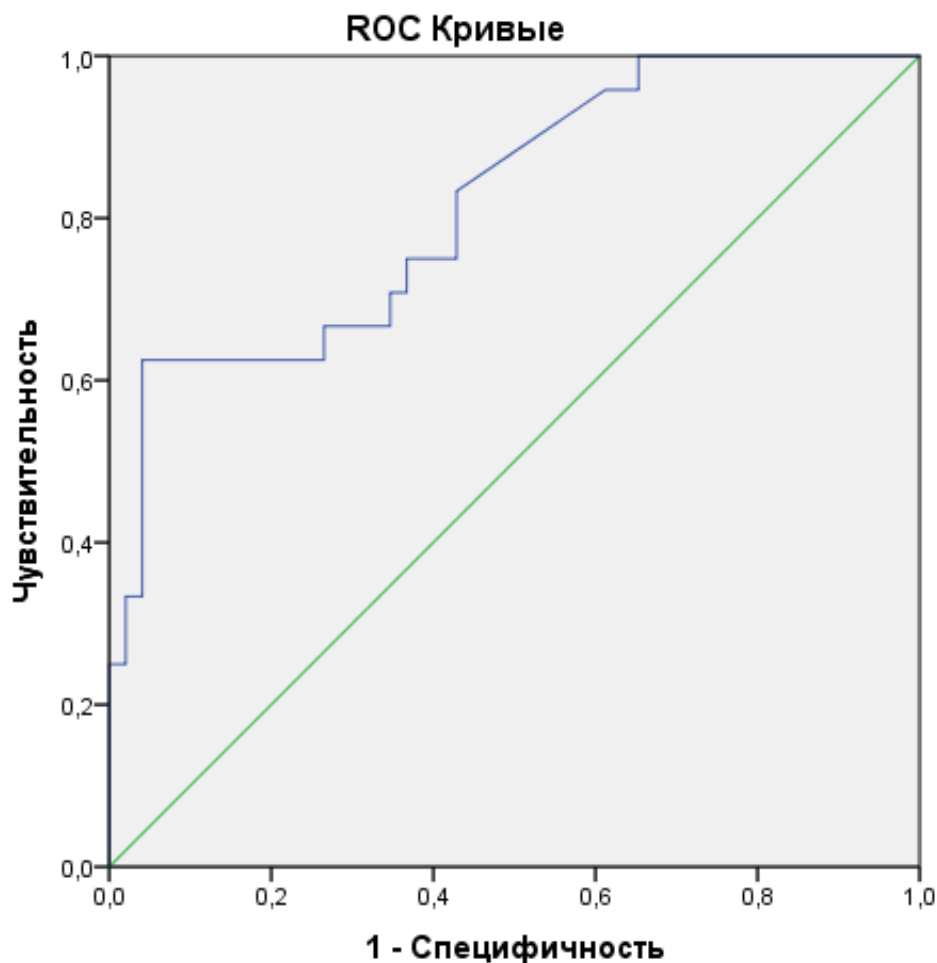


Рисунок 11 – ROC-кривая логистической регрессии постнатальных факторов риска развития изменений ССС в постнатальном периоде

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

Таким образом, основываясь на результатах проведенного исследования, ремоделирование ССС в постнатальном периоде, чаще развивалось при:

- ЗВУР – В 6 из 7 случаев у детей 1 группы ЗВУР связана была с течением ФФТС, причем в 2 случаях у плодов-реципиентов, у 1 плода с неиммунной водянкой.
- Разнице между сроками проведения диагностики и лечения – у плодов с ФФТС, внутриутробными анемиями и неиммунной водянкой плода недопустима выжидательная тактика, так как несвоевременно начатое лечение влияет не только на состояние плода, но и программирует постнатальное формирование ССС.
- Проведении фетальной симптоматической терапии – при установленной этиологии заболевания необходимо отдавать предпочтение проведению этиопатогенетической терапии. В случае возникновения необходимости проведения терапии сопутствующих

заболеваний плода статистически значимо чаще отмечается развитие вторичных изменений миокарда у новорожденного. Это может свидетельствовать о более тяжелом состоянии как плода, так и новорожденного.

- Проведение неинвазивной респираторной терапии и масочной дотации кислорода – с целью минимизации риска развития баротравмы отдается предпочтение проведению неинвазивных методов респираторной терапии. По данным исследования, при проведении неинвазивной респираторной терапии и масочной дотации кислорода отмечалось формирование изменений со стороны ССС в постнатальном периоде, что, вероятно, связано с преждевременным снятием/или несвоевременным переводом детей на инвазивную респираторную терапию, что, в свою очередь, приводит к нарастанию нагрузки на ССС. Поэтому необходимо соблюдать тонкий баланс между проведением инвазивной и неинвазивной терапии.
- Течение инфекционного процесса – при вирусной и бактериальной инфекции возможно развитие патологии ССС вследствие как токсического повреждения, так и гипоксического.

Кроме того, наличие таких антенатальных факторов риска, как аборт/самопроизвольные выкидыши в анамнезе, угроза прерывания беременности, нарушение ФПК и/или МПК, инфекция во время беременности, сроки диагностики и лечения патологии, проведение патогенетического лечения, срок гестации, и/или постнатальных факторов риска: длительность проведения инвазивной и неинвазивной респираторной терапии, позволяет прогнозировать развитие изменений ССС в постнатальном периоде.

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.

3.3. Изучение характера изменений миокарда и сосудов у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела

Для оценки ССС у детей с БЛД, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении были выделены 2 группы: первая - проспективная ($n_1=15$) и вторая - контрольная ретроспективная группа ($n_2=9$). Характеристика групп представлена в Таблице 20. Детям проспективной группы (n_1) проводился эхокардиографический скрининг на наличие изменений ССС.

Таблица 20 – Характеристика групп детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ

Показатели		Группа 1 ($n_1=15$) 2018 – 2020 гг.	Группа 2 ($n_2=9$) 2016 – 2017 гг.	р- значение	ОШ [95% ДИ]
Масса тела при рождении, г (Me[LQ;UQ])		943,0 [825,0; 1145,0]	745,0 [730,0; 1130,0]	$p>0,05$	-
Гестационный возраст, нед (Me[LQ;UQ])		28,0 [27,0; 29,0]	29,0 [27,0; 30,0]	$p>0,05$	-
Оценка по шкале Апгар (Me[LQ;UQ])	1 минута, баллы	6,0 [4,0; 7,0]	6,0 [5,0; 7,0]	$p>0,05$	-
	5 минута, баллы	7,0 [7,0; 8,0]	7,0 [7,0; 8,0]	$p>0,05$	-
Степень тяжести БЛД	Легкая, абс. (%)	3 (20%)	2 (22,2%)	$p>0,05$	1,1 [0,2; 8,6]
	Средне-тяжелая, абс. (%)	7 (46,7%)	2 (22,2%)	$p>0,05$	0,33 [0,1; 2,1]
	Тяжелая, абс. (%)	5 (33,3%)	5 (55,6%)	$p>0,05$	2,5 [0,5; 13,7]
Длительность инвазивной респираторной терапии, сутки (Me[LQ;UQ])		11,3 [5,8; 21,5]	7,8 [5,7; 23,9]	$p>0,05$	-
ВЧОВЛ, сутки (Me[LQ;UQ])		9,0 [4,0; 14,0]	5,5 [4,1; 12,6]	$p>0,05$	-
ИВЛ, сутки (Me[LQ;UQ])		6,3 [4,3; 9,5]	3,8 [2,9; 14,2]	$p>0,05$	-
Длительность неинвазивной респираторной терапии, сутки (Me[LQ;UQ])		29,7 [22,4; 35,1]	26,6 [22,5; 32,3]	$p>0,05$	-
НИВЛ методом Biphasic, сутки (Me[LQ;UQ])		17,5 [10,0; 19,5]	8,5 [6,3; 19,0]	$p>0,05$	-
НСРАР, сутки (Me[LQ;UQ])		7,5 [4,6; 9,4]	5,0 [4,6; 7,1]	$p>0,05$	-
ВПК, сутки (Me[LQ;UQ])		7,0 [5,1; 13,2]	9,0 [4,0; 15,0]	$p>0,05$	-
Масочная дотация дополнительного O ₂ , сутки (Me[LQ;UQ])		29,5 [15,3; 35,5]	25,0 [19,1; 27,3]	$p>0,05$	-
Потребность в кардиотонической терапии, абс. (%)		12 (80,0%)	7 (77,8%)	$p>0,05$	0,9 [0,1; 6,6]

Продолжение Таблицы 20

Длительность проведения кардиотонической терапии, сутки (Me[LQ;UQ])	5,5 [2,0; 11,3]	6,0 [5,0; 10,0]	p>0,05	-
Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП), абс. (%)	1 (6,7%)	5 (55,6%)	p>0,05	17,5 [1,6; 196,3]
Медикаментозное закрытие ГЗФАП, абс. (%)	-	5 (55,6%)	p>0,05	-
Хирургическое закрытие ГЗФАП, абс (%)	-	1 (11,1%)	p>0,05	-
Койко-дни в ОРИТ, дни (Me[LQ;UQ])	44,0 [35,5; 49,5]	39,0 [31,0; 62,0]	p>0,05	-
Койко-дни в отделении патологии новорожденных, дни (Me[LQ;UQ])	43,5 [32,8; 53,5]	33,0 [31,0; 50,0]	p>0,05	-
Койко-дни всего, дни (Me[LQ;UQ])	84,0 [72,0; 106,0]	70,0 [65,0; 112,0]	p>0,05	-
Постконцептуальный возраст на момент выписки, нед (Me[LQ;UQ])	39,7 [38,7;42,1]	41 [39,3; 44,3]	p>0,05	
Количество ЭХО-КГ за время госпитализации, абс (Me[LQ;UQ])	12,0 [10,5; 13,0]	8,0 [6,5; 9,5]	p=0,013	-
Разница между проведением ЭХО-КГ, сут (Me[LQ;UQ])	7,0 [2,5; 9,0]	8,0 [4,0; 12,0]	p=0,034	-

По данным проведенного обследования статистически значимой разницы между группами по массе тела при рождении, гестационному возрасту, оценке по шкале Апгар и степени тяжести БЛД выявлено не было. Однако, необходимо отметить, что в первой группе минимальная масса тела при рождении составляла 490 г, а во второй 530 г, Me – 943 г и 745 г, соответственно. Гестационный возраст в первой группе составлял от 26 до 33 недель (Me – 28 недель), во второй группе – от 25 до 31 недели (Me – 29 недель). Me оценки по шкале Апгар на 1 минуте в группах составляла 6 баллов (в 1 группе: min – 1 балл, max – 7 баллов, во 2 группе: min – 2 балла, max – 7 баллов), на 5 минуте – 7 баллов (в 1 группе: min – 2 балла, max – 8 баллов, во 2 группе: min – 4 балла, max – 8 баллов) (Рисунок 12).

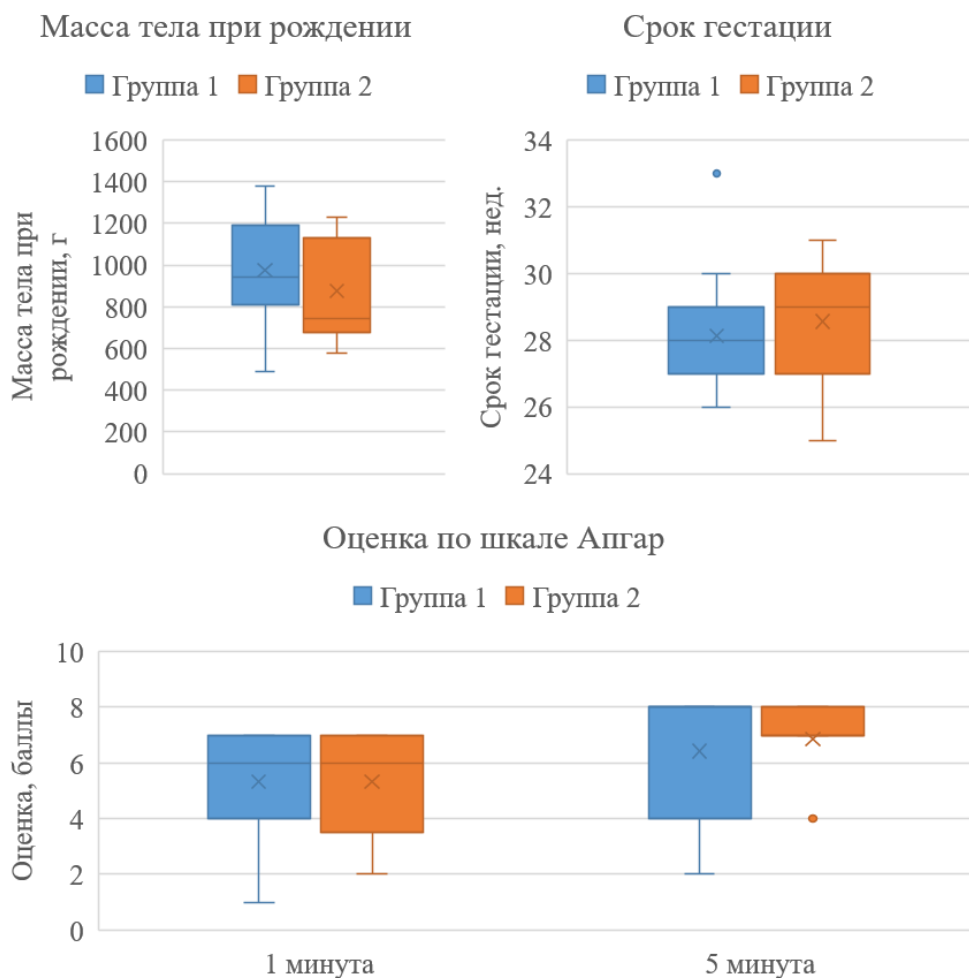


Рисунок 12 – Характеристика групп детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ

По длительности проведения инвазивной и неинвазивной респираторной терапии, а также кислородотерапии статистически значимой разницы не отмечалось (Рисунок 13).

Длительность проведения респираторной терапии по группам

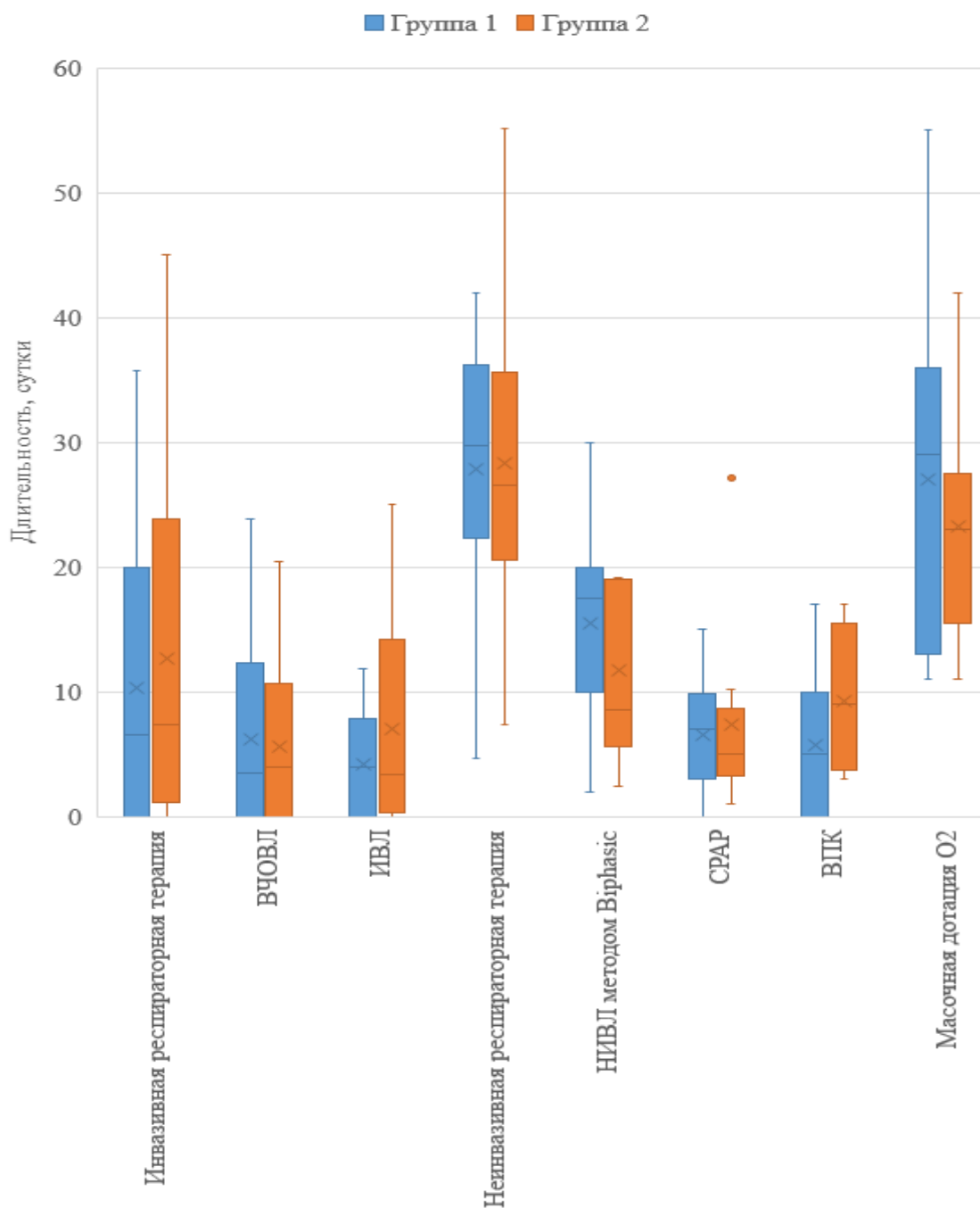


Рисунок 13 – Длительность проведения респираторной терапии и кислородотерапии у детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ

Статистически значимой разницы в длительности проведения кардиотонической терапии выявлено не было. Необходимо отметить, что у детей 1 группы назначалось 2,0 [1,0; 3,0] кардиотонических препаратов (min – 0, max – 5 препаратов), а во 2 группе – 1,0 [0,0; 2,0] (min – 0, max – 3 препарата) (Рисунок 14).

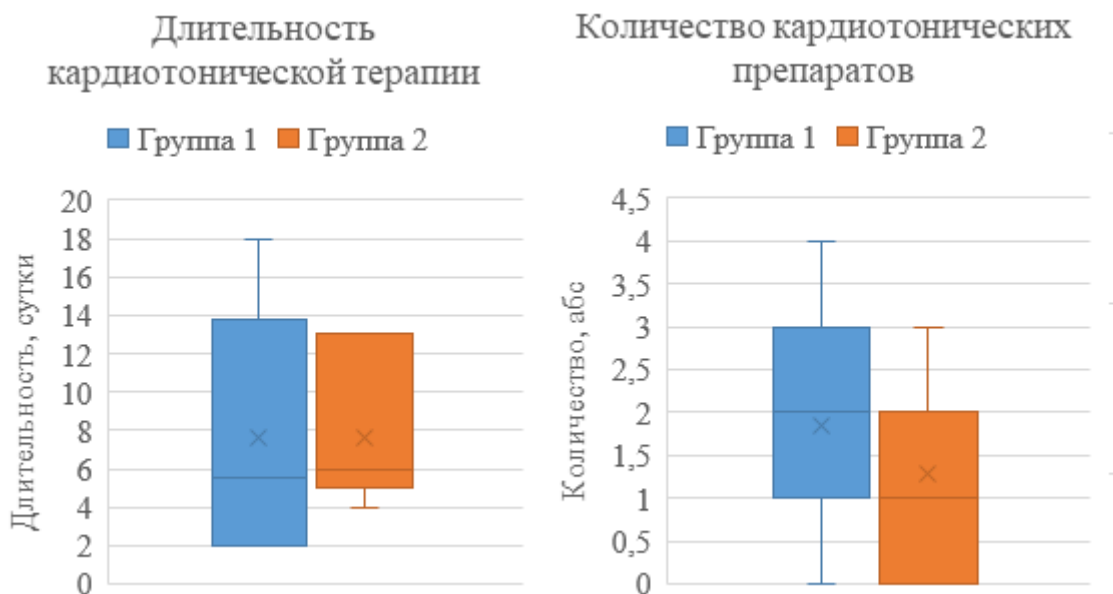


Рисунок 14 – Кардиотоническая терапия, проводимая у детей с ОНМТ и ЭНМТ разных групп

По данным анализа длительности нахождения детей в стационаре также не отмечалось значимой разницы (Рисунок 15). Таким образом, данные группы однородны.

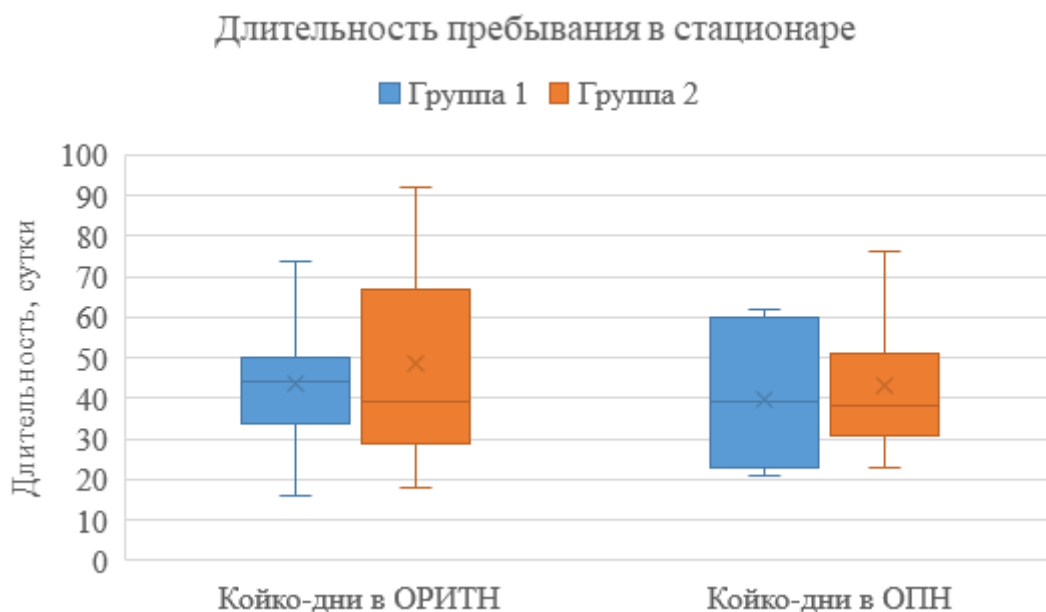


Рисунок 15 – Длительность пребывания детей с ОНМТ и ЭНМТ в стационаре

За время пребывания в стационаре детям проспективной группы выполнялась ЭХО-КГ статистически значимо чаще - каждые 7 [2,5; 9] дней, а детям ретроспективной группы каждые 8 [4; 12] дней ($p < 0,05$).

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 КДР ЛЖ составлял 11,0 [10,0; 12,5] мм, КСР 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 Тэслж – 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 ПЖ - 44,0 [43,0; 45,0] мм рт.ст., в 3 случаях по 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, по данным которой были диагностированы следующие патологии: гипертрофия миокарда, дилатация полостей сердца, ЛГ, недостаточность кровообращения (Таблица 21). Необходимо отметить, что ГЗФАП в 1 группе был диагностирован у 1 ребенка, а во 2-ой группе в 17,5 раз чаще – у 5 детей. Учитывая вышеизложенное, изменения ССС у детей с БЛД, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, в проспективной группе связаны именно с течением БЛД.

Таблица 21 – Изменения ССС у детей с БЛД, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ

Изменения ССС	Группа 1 (n ₁ =15)	Группа 2 (n ₂ =9)	р- 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 диагностирована в 80% случаев в 1 группе и в 55,6% случаев во 2 группе. Толщина стенок миокарда представлена в Таблице 22. В 1 группе преимущественно развивалась симметричная гипертрофия миокарда – в 66,7% случаев (n=8), в 33,3% (n=4) изолированно ЛЖ. Во второй группе в 60% случаев диагностировали гипертрофию ЛЖ, в 20% (n=1) ПЖ и в 20% (n=1) симметричную.

Таблица 22 - Толщина стенок миокарда у детей с БЛД различной степени тяжести и гипертрофией миокарда

Толщина стенок миокарда	Группа 1 (n ₁ =12)	Группа 2 (n ₂ =5)	p-значение
Тмжп, мм (Ме[LQ;UQ])	5,2 [4,6; 5,3]	4,3 [4,2; 4,7]	p>0,05
Тзбслж, мм (Ме[LQ;UQ])	4,5 [3,5; 4,8]	3,6 [3,5; 3,9]	p>0,05
Тпспж, мм (Ме[LQ;UQ])	3,7 [3,5; 3,8]	-	-

Необходимо отметить, что 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, различия статистически значимы. 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.

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 достоверной 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 каждую неделю. Во 2-й ретроспективной группе терапия гипертрофии миокарда не проводилась. Длительность госпитализации детей с гипертрофией миокарда в 1 группе меньше по сравнению с длительностью во 2-й группе – 82,0 [73,0; 94,3] суток и 112,0 [105,0; 124,0] суток, соответственно (p>0,05) (Рисунок 16). Постконцептуальный возраст на момент выписки в 1 группе составлял 39,5 [38,5; 41,3] недели, во 2 – 44,3 [42,0; 44,7] недели (p>0,05). В 1 группе детям не проводилась дотация дополнительного кислорода 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 от 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 диагностировалась в 1 группе в 100% случаев, преимущественно левых отделов сердца - 60% (n=9), левых и правых в 33,3% (n=5) и правых –

6,7% (n=1); во 2 группе – в 77,8%, также превалировала дилатация левых отделов сердца – 57,2% (n=4), правых и левых отделов сердца в 42,8% (n=3) (Таблица 23).

Таблица 23 – Размеры КДР и КСР ЛЖ у детей с БЛД различной степени тяжести и дилатацией полостей сердца

Размеры ЛЖ	Группа 1 (n ₁ =15)	Группа 2 (n ₂ =7)	р-значение
КДР ЛЖ, мм (Me[LQ;UQ])	1,3 [1,1; 1,5]	1,3 [1,1; 1,4]	p>0,05
КСР ЛЖ, мм (Me[LQ;UQ])	0,7 [0,6; 0,7]	0,7 [0,7; 0,7]	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, различия статистически значимы.

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). Постконцептуальный возраст на момент выписки в 1 группе был 39,7 [38,7; 42,1] недели, во 2 – 42,0 [40,1; 44,5] недели (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 16), при этом длительность 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 отмечалась в 73,3% случаев в 1 группе и в 44,4% случаев во 2 группе (Таблица 24). В 1 группе ЛГ средней степени тяжести отмечалась в 1 случае, в остальных случаях (n=10) – тяжелой степени. Во 2 группе - ЛГ средней степени тяжести у 2 детей, тяжелой степени – в 2 случаях.

Таблица 24 – Давление в ПЖ у детей с БЛД различной степени тяжести и ЛГ

Давление в ПЖ	Группа 1 (n ₁ =11)	Группа 2 (n ₂ =4)	р-значение
Давление в ПЖ, мм рт.ст. (Me[LQ;UQ])	40 [35; 43]	38 [33; 47,3]	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, различия статистически не значимы.

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 ОРИТ, 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 ($p>0,05$). Постконцептуальный возраст на момент выписки в 1 и 2 группах был 39,7 [38,7; 42,2] и 44,5 [43,7; 44,8] недель, 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 16). При анализе длительности проведения кислородотерапии было выявлено, что в 1 группе 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 16). Постконцептуальный возраст детей на момент выписки в 1 группе был 39,7 [38,7; 42,1] недели, во 2-й – 42,0 [40,1; 44,5] недели ($p>0,05$). Дети проспективной 1 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.

Длительность госпитализации детей с БЛД, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ

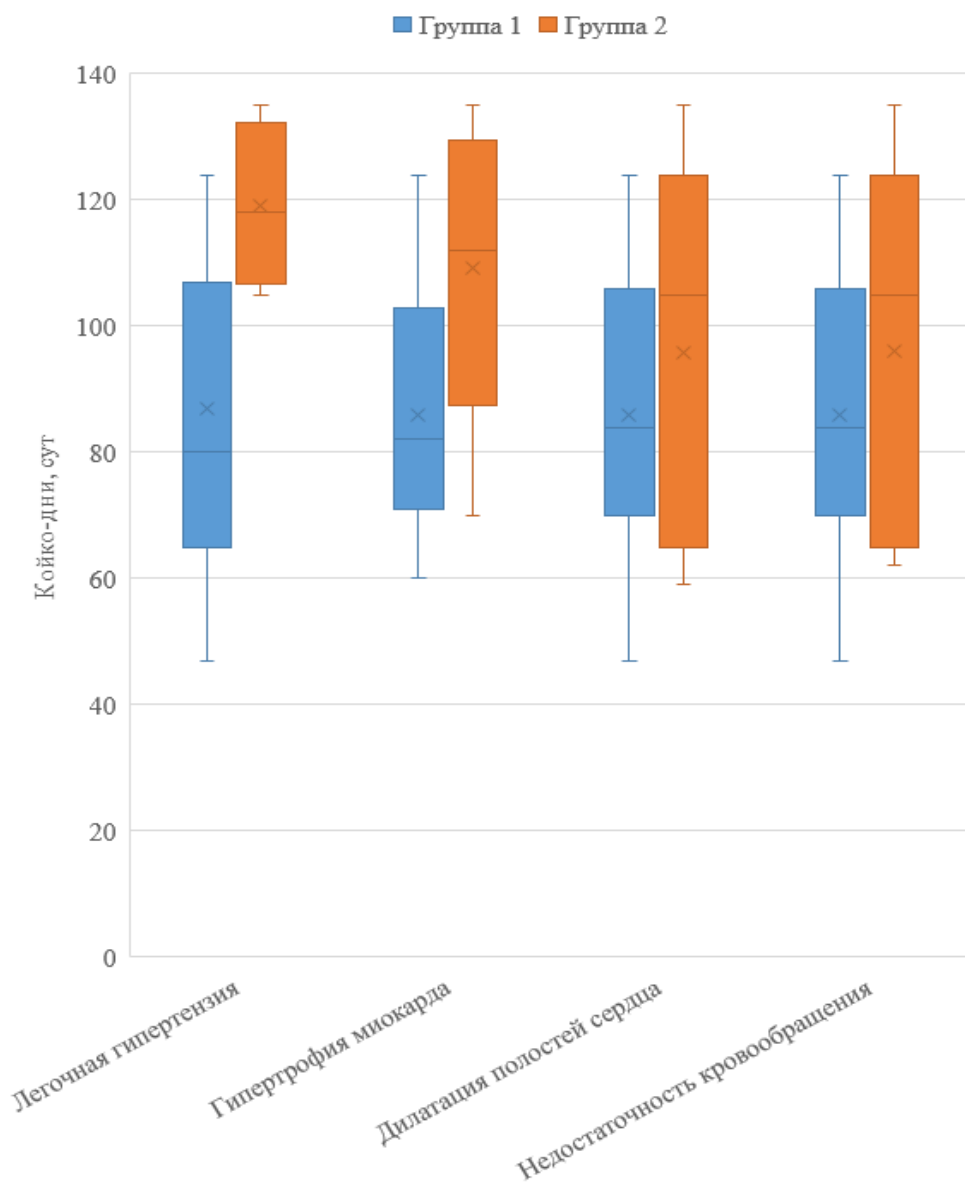


Рисунок 16 – Длительность госпитализации детей с БЛД, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ

Таким образом, по результатам проведенного исследования было выявлено, что у детей с БЛД различной степени тяжести, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, могут развиваться такие изменения ССС, как ЛГ, гипертрофия миокарда, дилатация полостей сердца и недостаточность кровообращения, которые потребуют проведения специфической медикаментозной терапии. 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. При анализе длительности госпитализации отмечалась меньшая продолжительность нахождения детей в стационаре в проспективной группе, что можно объяснить проведением скрининга на наличие вышеописанных патологий, а также наличием лечения. Все это говорит о необходимости проведения скрининга у детей, рожденных с массой тела при рождении менее 1500 г, на наличие изменений ССС.

Большую длительность проведения дотации дополнительного кислорода у детей проспективной группы по сравнению с ретроспективной можно объяснить внедрением клинических рекомендаций по ведению пациентов с БЛД и ЛГ. Кроме того, большую длительность проведения дотации дополнительного кислорода у детей с ЛГ, которым назначалась терапия селективными легочными вазодилататорами, по сравнению с детьми, которым медикаментозная коррекция данной патологии не проводилась, можно объяснить основами патогенеза развития ЛГ – рефлексом Эйлера-Лильестранда. Суть данного рефлекса заключается в спазме легочных артериол плохо вентилируемых альвеол с целью оптимизации вентиляционно-перфузионных соотношений [147]. При назначении селективных легочных вазодилататоров происходит расширение легочных артериол и «включение» в работу плохо вентилируемых альвеол, что может приводить к транзиторной гипоксемии и нарастанию потребности в дотации дополнительного кислорода. Постепенно, происходит рост и развитие бронхо-сосудистого дерева и нормализация вентиляционно-перфузионного соотношения.

3.4. Разработка оптимальной тактики диагностики и лечения новорожденных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, возникшими внутриутробно и в первые месяцы жизни

С целью улучшения перинатальных исходов активно развивается и внедряется в практику фетальная медицина, которая включает в себя как диагностические, так и лечебные мероприятия. Например, при проведении пренатальной диагностики возможно выполнение доплерометрии пиковой систолической скорости кровотока в СМА плода с целью верификации наличия фетальной анемии средней или тяжелой степени тяжести, молекулярное кариотипирование на ДНК-матрицах для подтверждения генетической патологии у плода и решения вопроса о необходимости прерывания беременности и т.д. К лечебным мероприятиям относят проведение этиопатогенетической (селективная лазерная фотокоагуляция сосудистых анастомозов плаценты при ФФТС; внутриутробное внутрисосудистое переливание крови при фетальных анемиях; трансплацентарная антиаритмическая терапия при аритмиях у плода) и симптоматической терапии (амниоредукция, лапароцентез и торакоцентез при патологическом скоплении

жидкости, терапия сердечной недостаточности дигоксином трансплацентарно). На фоне ФФТС, внутриутробных анемий и неиммунной водянки плода нередко развиваются изменения ССС пренатально, которые включают в себя: гипертрофию миокарда, дилатацию полостей сердца, кардиомегалию, регургитацию на атриовентрикулярных клапанах, гидроперикард. Данные изменения могут сохраняться в постнатальном периоде и повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом состоянии. Кроме того, процесс ремоделирования ССС, начавшийся внутриутробно, на фоне вышеперечисленных патологий может носить субклинический характер, и манифестировать уже после рождения. Развитие данных изменений значительно ухудшает прогноз и увеличивает смертность как у плодов, так и у новорожденных.

Необходимо отметить, что в настоящее время отсутствуют алгоритмы ведения детей с ФФТС, внутриутробными анемиями и неиммунной водянкой с точки зрения оценки ССС. С целью оптимизации тактики диагностики и лечения новорожденных данных групп по результатам проведенного обследования и с учетом выявленных факторов риска развития постнатальных изменений ССС были разработаны протоколы ведения.

При выявлении ФФТС как у реципиентов, так и у доноров необходимо провести ЭХО-КГ до проведения хирургического лечения (фотокоагуляции сосудистых анастомозов, амниоредукции) с целью определения наличия изменений ССС у плодов: гипертрофии миокарда, дилатация полостей сердца, кардиомегалии, наличие регургитации на атриовентрикулярных клапанах, гидроперикарда. Необходимо отметить, что в классификации ФФТС по Quintero, с помощью которой определяют тактику ведения беременности, отсутствует такой критерий, как изменения ССС плодов [21]. В то же время, чем больше разница между сроком диагностики и началом лечения плодов, тем больше шанс, что в постнатальном периоде у ребенка будет отмечаться ремоделирование ССС, если этого не произошло еще пренатально.

После проведения хирургической коррекции также необходимо проведение экспертной ЭХО-КГ с целью оценки состояния миокарда. В случае сохранения или нарастания изменений ССС у плода необходимо кроме проведения коррекции анемии назначение терапии недостаточности кровообращения плода дигоксином трансплацентарно в рекомендуемой кардиологом дозировке и при отсутствии противопоказаний. Дальнейший ЭХО-КГ контроль необходим каждые 3-5 дней до стабилизации состояния плода, при необходимости чаще. Если после проведения хирургического вмешательства отмечался регресс изменений ССС, то от терапии дигоксином следует воздержаться под дальнейшим постоянным контролем ЭХО-КГ и проведением симптоматической терапии (Рисунок 17).

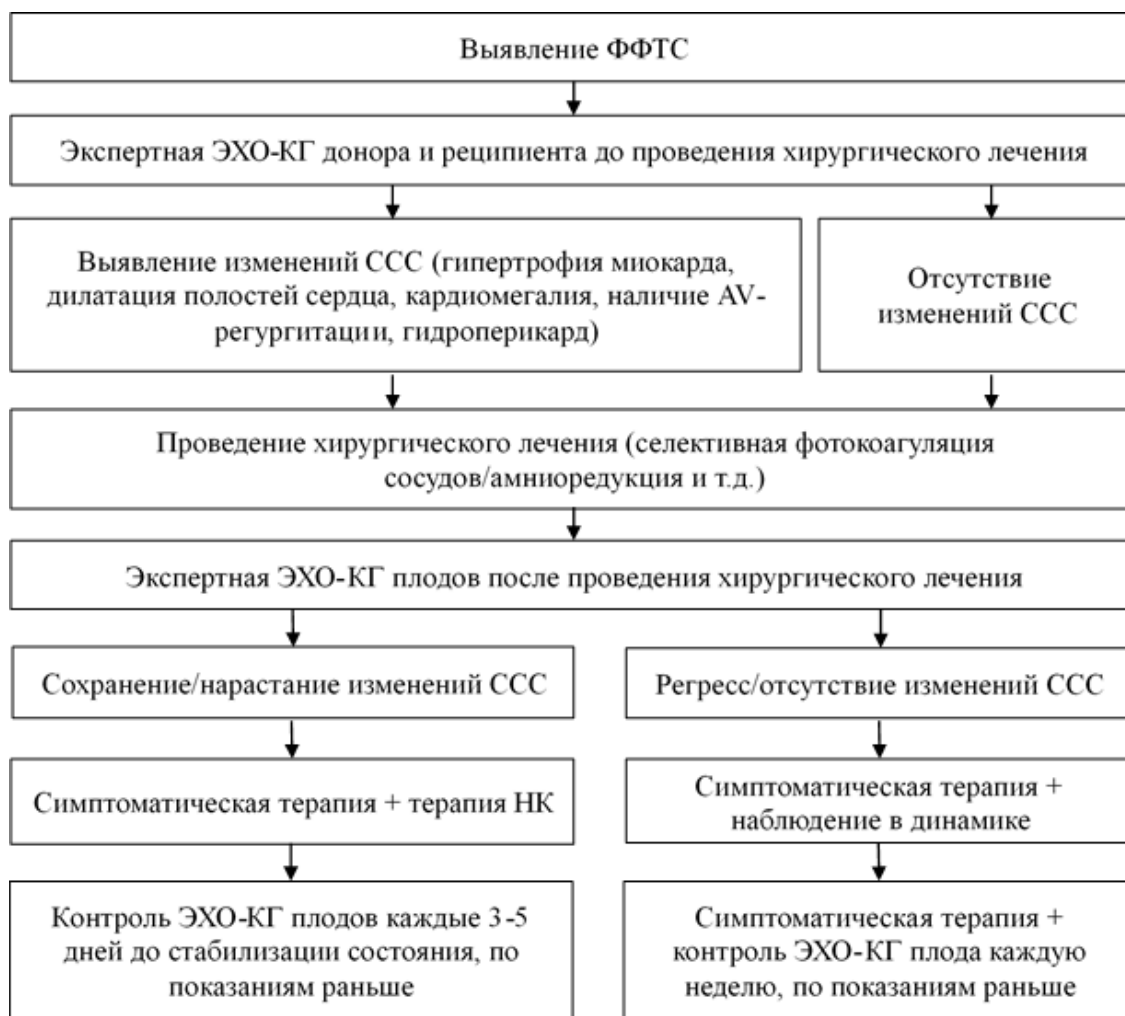


Рисунок 17 – Протокол ведения плодов с ФФТС

После рождения детям с ФФТС как реципиентам, так и донорам необходимо проведение ЭХО-КГ с целью выявления изменений ССС (гипертрофия миокарда, дилатация полостей сердца, наличие регургитации на атриовентрикулярных клапанах, гидроперикарда). После проведения стабилизации состояния детей необходимо проведение контрольной ЭХО-КГ на 7 сутки жизни, при необходимости ранее. В случае сохранения или появления признаков недостаточности кровообращения у ребенка, гипертрофии миокарда с обструкцией кровотока необходимо начало проведения специфической терапии по согласованию с кардиологом в возрастных дозировках. Для компенсации признаков недостаточности кровообращения назначается мочегонная терапия и/или кардиотоническая терапия дигоксином при отсутствии противопоказаний. Медикаментозная коррекция гипертрофии миокарда проводится селективным β -адреноблокатором эсмололом или атенололом. Дальнейший ЭХО-КГ контроль необходим не реже, чем каждую неделю, при необходимости чаще. Если по данным ЭХО-КГ, выполненной на 7 сутки жизни у ребенка отсутствуют изменения ССС или отмечается гипертрофия миокарда, но без обструкции кровотока, то необходимо клинично-инструментальное наблюдение без проведения специфической терапии (Рисунок 18).

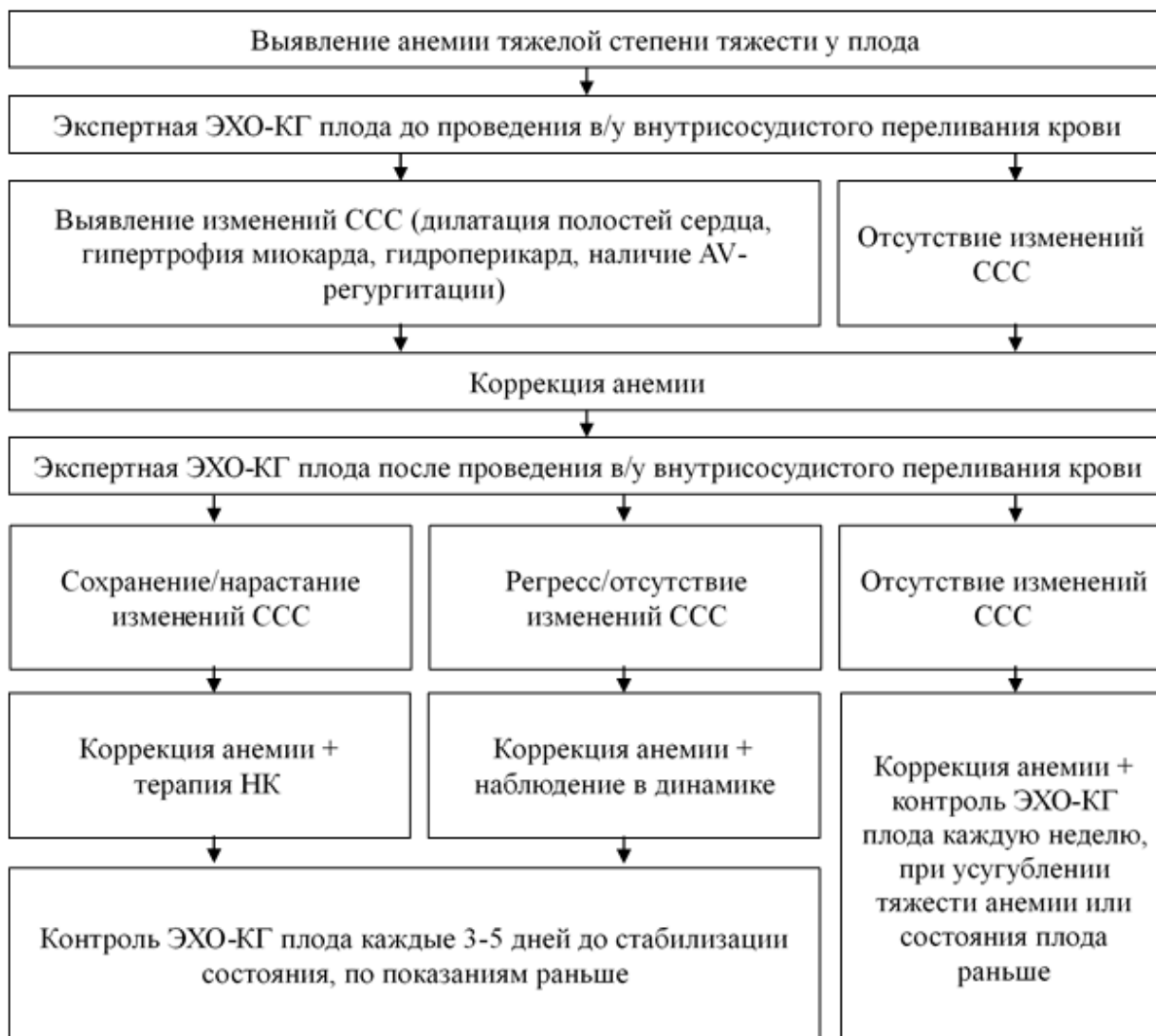


*НК – недостаточность кровообращения

Рисунок 18 – Протокол ведения новорожденных с ФФТС

При выявлении фетальной анемии тяжелой степени тяжести до проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови необходимо проведение экспертной ЭХО-КГ с целью определения наличия изменений ССС у плода: гипертрофии миокарда, дилатация полостей сердца, наличие регургитации на атриовентрикулярных клапанах, кардиомегалии, наличие гидроперикарда. Необходимо отметить, что выжидательная тактика в плане коррекции анемии в случае тяжелой фетальной анемии и отсутствии изменений ССС у плода неоправдана. После проведения внутриутробного внутрисосудистого переливания крови также необходимо проведение экспертной ЭХО-КГ с целью оценки динамики морфо-функционального состояния миокарда. В случае сохранения или нарастания изменений ССС у плода необходимо кроме проведения коррекции анемии назначение терапии недостаточности кровообращения плода дигоксином трансплацентарно в рекомендуемой кардиологом дозировке и при отсутствии противопоказаний. Дальнейший ЭХО-КГ контроль необходим каждые 3-5 дней до стабилизации состояния плода, при необходимости чаще. Если после проведения первого

внутриутробного внутрисосудистого переливания крови отмечался регресс признаков изменений ССС, то от терапии дигоксином следует воздержаться под дальнейшим постоянным контролем ЭХО-КГ и проведением коррекции анемии (Рисунок 19).



* В/у – внутриутробное; НК – недостаточность кровообращения

Рисунок 19 – Протокол ведения плодов с тяжелой степенью тяжести анемии

После рождения детям, перенесшим внутриутробное внутрисосудистое переливание крови, необходимо проведение ЭХО-КГ с целью выявления изменений ССС (гипертрофия миокарда, дилатация полостей сердца, наличие регургитации на атриовентрикулярных клапанах, кардиомегалии, наличие гидроперикарда). После проведения стабилизации состояния детей необходимо проведение контрольной ЭХО-КГ на 7 сутки жизни, при необходимости ранее. В случае сохранения или появления признаков недостаточности кровообращения у ребенка, гипертрофии миокарда с обструкцией кровотока необходимо начало проведения специфической терапии по согласованию с кардиологом в возрастных дозировках. Так, с целью компенсации

признаков недостаточности кровообращения назначается мочегонная терапия и/или кардиотоническая терапия дигоксином при отсутствии противопоказаний; медикаментозное лечение гипертрофии миокарда проводят селективным β -адреноблокатором - эсмололом или ателололом. Дальнейший ЭХО-КГ контроль необходим не реже, чем каждую неделю, при необходимости чаще. Если по данным ЭХО-КГ, выполненной на 7 сутки жизни у ребенка отсутствуют изменения ССС или отмечается гипертрофия миокарда, но без обструкции кровотока, то необходимо клинико-инструментальное наблюдение без проведения специфической терапии. (Рисунок 20).



* В/у - внутриутробное

Рисунок 20 – Протокол ведения детей, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови

При выявлении патологической жидкости в 2-х и более полостях тела (асцит, плевральный выпот, перикардиальный выпот, отек подкожной клетчатки более 5 мм) диагностируется водянка плода. С целью установления ее этиологии показано проведение дообследования беременной женщины и плода. Необходимо исключить изосенсибилизацию эритроцитов и

гематологическую патологию, генетическую патологию с помощью проведения молекулярного кариотипирования, наследственную форму патологии, врожденные пороки развития и опухоли плода по данным УЗИ, при необходимости проведение МРТ плода, нарушение ритма сердца, инфекционную патологию (в первую очередь, парвовирус В19, TORCH-инфекции), а также плацентарные нарушения. Кроме того, необходимо проведение экспертной ЭХО-КГ с целью оценки ССС до начала лечения даже в том случае, если этиология водянки не связана с ВПС или нарушением ритма. После верификации этиологии возможно проведение патогенетической терапии плоду, что крайне важно и влияет на прогноз как пре-, так и постнатальный. При идиопатической неиммунной водянке плода проведение симптоматической терапии при необходимости. После проведения патогенетической и/или симптоматической терапии необходимо повторное проведение ЭХО-КГ для оценки состояния и динамики изменений ССС. В случае сохранения или нарастания признаков недостаточности кровообращения у плода необходимо продолжение проводимой патогенетической и/или симптоматической терапии и назначение терапии недостаточности кровообращения плода дигоксином трансплацентарно в рекомендуемой кардиологом дозировке и при отсутствии противопоказаний под дальнейшим ЭХО-КГ контролем. Если после проведения патогенетического/симптоматического лечения отмечался регресс признаков недостаточности кровообращения, то от терапии дигоксином следует воздержаться под дальнейшим постоянным контролем ЭХО-КГ (Рисунок 21).



Рисунок 21 – Протокол по ведению беременных женщин и плодов с неиммунной водянкой плода

После рождения детям с неиммунной водянкой плода необходимо проведение ЭХО-КГ с целью выявления изменений CCC (гипертрофия миокарда, дилатация полостей сердца, наличие регургитации на атриовентрикулярных клапанах, кардиомегалии, наличие гидроперикарда), а также проведение дополнительного обследования с целью верификации или установления

этиологии водянки плода. После проведения стабилизации состояния детей, проведения этиопатогенетической и/или симптоматической терапии необходимо проведение контрольной ЭХО-КГ на 7 сутки жизни, при необходимости ранее. В случае сохранения или появления признаков недостаточности кровообращения у ребенка, гипертрофии миокарда с обструкцией кровотока необходимо начало проведения специфической терапии по согласованию с кардиологом в возрастных дозировках. Для компенсации признаков недостаточности кровообращения назначается мочегонная терапия и/или терапия дигоксином при отсутствии противопоказаний; медикаментозное лечение при гипертрофии миокарда заключается в назначении селективного β -адреноблокатора эсмолола или атенолола. Дальнейший ЭХО-КГ контроль необходим не реже, чем каждую неделю, при необходимости чаще. Если по данным ЭХО-КГ, выполненной на 7 сутки жизни, у ребенка отсутствуют изменения ССС или отмечается гипертрофия миокарда без обструкции кровотока, то необходимо клинико-инструментальное наблюдение без проведения специфической терапии. (Рисунок 22).



*НК – недостаточность кровообращения

Рисунок 22 – Протокол по ведению новорожденных с неиммунной водянкой плода

Детям, рожденным с массой тела при рождении менее 1500 г, необходимо проведение ЭХО-КГ в 1 сутки жизни с целью оценки ССС и выявления изменений (гипертрофия миокарда,

дилатация полостей сердца, ЛГ). Детям, рожденным с ОНМТ и ЭНМТ необходим ЭХО-КГ контроль на 7 сутки жизни, при необходимости ранее, для оценки динамики изменений ССС. В случае сохранения или появления признаков недостаточности кровообращения у ребенка, гипертрофии миокарда с обструкцией кровотока необходимо начало проведения специфической терапии по согласованию с кардиологом в возрастных дозировках. С целью компенсации признаков недостаточности кровообращения назначается мочегонная терапия и/или кардиотоническая терапия дигоксином при отсутствии противопоказаний. Медикаментозное лечение при гипертрофии миокарда заключается в назначении селективного β -адреноблокатора - эсмолола или атенолола.

Дальнейший ЭХО-КГ контроль необходим не реже, чем каждую неделю, при необходимости чаще. Также, при проведении ЭХО-КГ на 7 сутки жизни детям, рожденным с массой тела менее 1500 г, необходим контроль давления в ПЖ, так как выявление ранней ЛГ является предиктором развития БЛД и поздней ЛГ [148]. При достижении детьми постконцептуального возраста 36 недель необходимо проведение ЭХО-КГ для оценки наличия и степени тяжести ЛГ. При выявлении легкой ЛГ (систолическое давление в ПЖ составляет от 1/3 до 1/2 от системного давления) необходимо поддерживать сатурацию более 92%, от назначения медикаментозной терапии следует воздержаться под дальнейшим клиническим и инструментальным наблюдением – проведение ЭХО-КГ не реже, чем 1 раз в неделю, при необходимости чаще. При выявлении стойкой гипоксемии, признаков умеренной (систолическое давление в ПЖ составляет от 1/2 до 2/3 от системного давления) или тяжелой ЛГ (систолическое давление в ПЖ составляет более 2/3 от системного давления с сильным уплощением межжелудочковой перегородки) и изменений миокарда по данным ЭХО-КГ на фоне адекватного проведения кислородотерапии (поддержание сатурации более 92%) необходимо решение вопроса о начале терапии легочным вазодилататором по согласованию с кардиологом в возрастной дозировке с дальнейшим ЭХО-КГ контролем не реже, чем каждую неделю, при необходимости чаще.

Если по данным ЭХО-КГ, выполненной на 7 сутки жизни у ребенка отсутствуют изменения ССС или отмечается гипертрофия миокарда без обструкции кровотока, то необходимо клиничко-инструментальное наблюдение без проведения специфической терапии. (Рисунок 23).

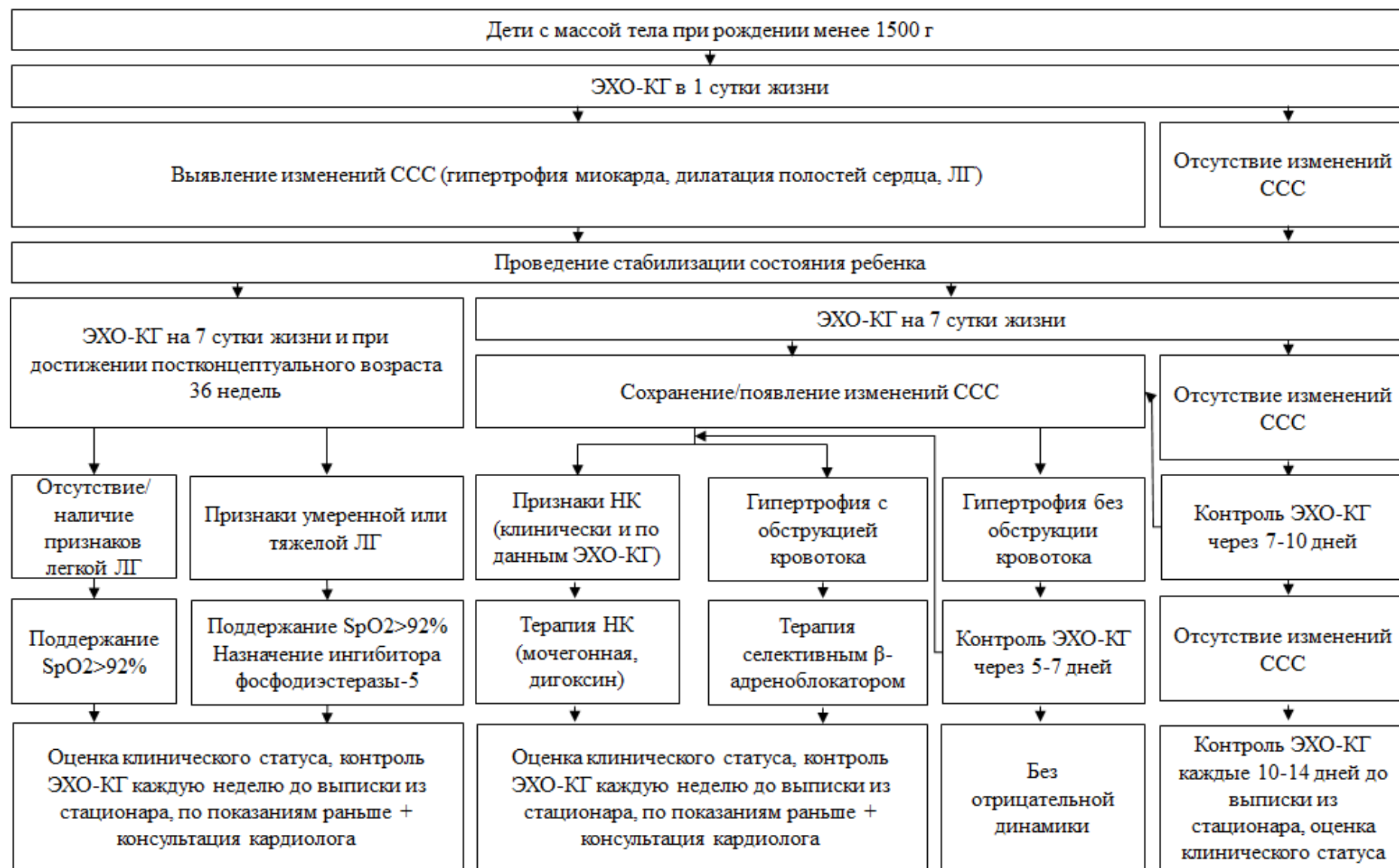


Рисунок 23 – Протокол по ведению детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ

На основании проведенного исследования была разработана тактика ведения плодов и новорожденных с ФФТС, внутриутробными анемиями и неиммунной водянкой плода. Необходимо отметить, что при выявлении факторов риска: наличие промежутка времени между сроками проведения фетальной диагностики и лечения, ЗВУР, проведение неинвазивной респираторной терапии, а также при наличии инфекционного процесса, может потребоваться проведение более частого мониторинга ЭХО-КГ показателей, так как у данных детей изменения ССС после рождения развиваются чаще. Также разработана тактика ведения детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, с учетом выявленных изменений ССС по данным проведенного исследования.

Заключение

Проблема ремоделирования ССС у плодов и детей с ФФТС, внутриутробными анемиями и неиммунной водянкой является малоизученной и крайне актуальной в связи с появлением данных о программировании ССС взрослых в раннем детстве [1, 2]. В настоящее время, с внедрением в практику экспертного пре- и постнатального УЗИ стало возможно оценить динамику изменений ССС, развившихся внутриутробно. Так, было выявлено, что при ФФТС, тяжелой фетальной анемии, неиммунной водянке плода в 69,4% случаев еще внутриутробно развиваются патологические морфо-функциональные изменения ССС – при ФФТС у доноров – 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 этиопатогенетической терапии, так и в процессе лечения для оценки динамики процесса. При выявлении изменений ССС у плодов необходимо назначение не только этиопатогенетического лечения, но и медикаментозная терапия сердечной недостаточности дигоксином трансплацентарно.

В 66,2% изменения ССС сохраняются на момент рождения: у детей с ФФТС – у доноров в 88,9% и 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%. Данные изменения преимущественно развивались при несвоевременном начале фетальной терапии, сопутствующем синдроме ЗВУР, при проведении неинвазивной респираторной терапии в ОРИТ и на фоне течения инфекционного процесса. Учитывая вышесказанное, а также на основании анализа течения неонатального периода, постнатальные изменения ССС у детей с ФФТС, тяжелой фетальной анемией и неиммунной водянкой являются проявлением пренатально начавшегося ремоделирования ССС. Что еще раз подчеркивает необходимость внедрения скрининга на наличие изменений ССС у плодов при ФФТС, тяжелой фетальной анемии и неиммунной водянке плода с целью своевременного проведения коррекции данных заболеваний и компенсации ССС.

В 29,8% развившиеся изменения ССС (в 46,7% при ФФТС, в 17,6% при тяжелой фетальной анемии, в 26,6% при неиммунной водянке) после рождения требуют проведения специфической медикаментозной терапии, заключающейся в коррекции гипертрофии миокарда (терапия β -блокаторами), признаков недостаточности кровообращения (диуретическая терапия, дигоксин), развития ЛГ (стартовая медикаментозная терапия – ингибиторы фосфодиэстеразы).

Необходимо отметить, что при проведении комплексного внутриутробного лечения, включающего как этиопатогенетическое, так и медикаментозную коррекцию сердечной недостаточности дигоксином трансплацентарно, реже требуется назначение специфической терапии в постнатальном периоде по сравнению с детьми, которым внутриутробно проводилось только симптоматическое лечение. Кроме того, сокращается длительность госпитализации и повышается выживаемость.

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению этиологии, патогенеза, лечения и возможных осложнений у детей с БЛД [127 – 131, 141 - 143], единой тактики ведения нет. На основании исследования была уточнена частота развития осложнений БЛД у детей с ОНМТ и ЭНМТ – ЛГ развивалась в 73,3% случаев, гипертрофия миокарда в 80%, дилатация полостей сердца в 100% случаев. Кроме того, у детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, при формировании БЛД тяжелой степени в 0,5 раз чаще развивается гипертрофия миокарда и в 1,9 раз чаще дилатация полостей сердца, требующие проведения специфической медикаментозной терапии по сравнению с детьми, у которых имеет место БЛД легкой и средне-тяжелой степени тяжести. Частота развития ЛГ у детей с БЛД не зависит от степени тяжести последней. Это должно учитываться при решении вопроса о сроках проведения скрининга на наличие изменений ССС у детей с БЛД любой степени тяжести, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, и выборе тактики лечения. Внедрение ЭХО-КГ скрининга на наличие ЛГ и изменений миокарда у детей с БЛД различной степени тяжести, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, может привести к снижению длительности госпитализации и выписке детей на более раннем постконцептуальном возрасте.

Благодаря современным достижениям в области медицины частота рождения детей с ФФТС, внутриутробными анемиями и неиммунной водянкой плода неуклонно растет. Увеличивается и количество детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ. Поэтому для улучшения исходов, снижения инвалидизации и смертности данных пациентов необходимо постоянно совершенствовать тактику ведения, диагностики и лечения. Решение проблем, связанных с ведением новорожденных с сердечно-сосудистыми изменениями, манифестировавшими в перинатальный период, освещенные в данной работе, является шагом в сторону здоровья в будущем этих детей. Однако, требуется дополнительное катамнестическое наблюдение детей с ФФТС, внутриутробными анемиями, неиммунной водянкой и детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ.

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- БЛД – бронхолегочная дисплазия
- ВПК – высокопоточные канюли
- ВПС – врожденный порок сердца
- ВЧОВЛ – высокочастотная осцилляционная вентиляция легких
- ГЗФАП - гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток
- ДИ – доверительный интервал
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЗВУР – задержка внутриутробного развития
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- КАПРЛ – кистозно-аденоматозный порок развития легкого
- КДР – конечный диастолический размер
- КСР – конечный систолический размер
- ЛГ – легочная гипертензия
- ЛЖ – левый желудочек
- МоМ – множество от медиан
- МПК – маточно-плацентарный кровоток
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких
- ОЗПК – операция заменного переливания крови
- ОНМТ – очень низкая масса тела
- ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
- ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция
- ОРИТ – отделение реанимации интенсивной терапии
- ОЦК – объем циркулирующей крови
- ОШ – отношение шансов
- ПЖ – правый желудочек
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- СМА – средняя мозговая артерия
- ССС – сердечно-сосудистая система
- Тзслж – толщина задней стенки левого желудочка
- Тмжп – толщина межжелудочковой перегородки
- Тпспж – толщина передней стенки правого желудочка

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФПК – фето-плацентарный кровоток

ФФТС – фето-фетальный трансфузионный синдром

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЭХО-КГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Main Patterns of Fetal Cardiac Remodeling / F. Crispi, A. Sepúlveda-Martínez, F. Crovetto [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2020. – № 5 (47). – С. 337–344.
2. Некоторые аспекты современных представлений о механизмах формирования и развития патологии сердца у детей первого года жизни / Н.П. Котлукова, Л.В. Симонова, А.А. Давыдовская [и др.] // *Детские болезни сердца и сосудов*. – 2004. – № 2. – С. 51–56.
3. Скрипниченко, Ю.П. Статистика преждевременных родов / Ю.П. Скрипниченко, И.И. Баранов, З.З. Токова // *Проблемы репродукции*. – 2014. – № 4. – С. 11-14.
4. Применение лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при фетофетальном трансфузионном синдроме / А.В. Михайлов, А.Н. Романовский, А.В. Шлыкова [и др.] // *Таврический медико-биологический Вестник*. – 2016. – №2. – С. 167-171.
5. Акушерство: национальное руководство / Под редакцией Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 1200 с. — ISBN 978-5-9704-2794-1.
6. Moise, K.J. Improving Survival in Twin-Twin Transfusion Syndrome / K.J. Moise, Jr., A. Johnson // *Contemporary OB/GYN*. 2006. URL: <https://www.contemporaryobgyn.net/view/improving-survival-twin-twin-transfusion-syndrome-0>. Дата публикации: 01.12.2006. Режим доступа: для зарегистрированных пользователей.
7. Dickinson, J.E. Obstetric and perinatal outcomes from the Australian and New Zealand twin-twin transfusion syndrome registry. / J.E. Dickinson, S.F. Evans / *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2000. – № 3 (182). – P. 706–712.
8. Simpson, L.L. Twin-twin transfusion syndrome / L.L. Simpson // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – № 1 (208). – P. 3–18.
9. Khalek, N. Fetoscopic laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome / N. Khalek, M.P. Johnson, M.W. Bebbington // *Seminars in Pediatric Surgery*. – 2013. – № 1 (22). – P. 18–23.
10. Manning, N. Cardiac Manifestations of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome / N. Manning, N. Archer // *Twin Research and Human Genetics*. – 2016. – № 3 (19). – P. 246–254.
11. Long-term outcomes for monochorionic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome / K. Hecher, H.M. Gardiner, A. Diemert, P. Bartmann. // *The Lancet Child and Adolescent Health*. – 2018. – № 7 (2). – P. 525–535.
12. The Fetal Heart in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome / T. Van Mieghem, L. Lewi, L. Gucciardo [et al.] // *International Journal of Pediatrics*. – 2010. – № stage III (2010). – P. 1–8.

13. Arterio-arterial vascular anastomoses in monochorionic placentas with and without twin-twin transfusion syndrome / S.F.Villiers, F. Slaghekke, J.M. Middeldorp [et al.] // *Placenta*. – 2012. – № 8 (33). – P. 652–654.
14. Twin-to-twin transfusion syndrome: an antiangiogenic state? / J.P. Kusanovic, R. Romero, J. Espinoza [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – № 4 (198). – P. 382.e1-382.e8.
15. Fetoscopic surgery: Encouraged by clinical experience and boosted by instrument innovation / J. Deprest, J. Jani, L. Lewi [et al.] // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2006. – № 6 (11). – P. 398–412.
16. Mason, J. Twin to Twin Transfusion Syndrome / J. Mason, N. Sidebottom // *Newborn and Infant Nursing Reviews*. – 2007. – № 4 (7). – P. 193–196.
17. Бабушкин, И.А. Синдром фето-фетальной гемотрансфузии / И.А. Бабушкин // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. – 2015. – №1. – С.4 – 12.
18. Kontopoulos, E. Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: Definition, Staging, and Ultrasound Assessment / E. Kontopoulos, R.H. Chmait, R.A. Quintero // *Twin Research and Human Genetics*. – 2016. – № 3 (19). – С. 175–183.
19. Staging of twin-twin transfusion syndrome / R.A. Quintero, W.J. Morales, M.H. Allen [et al.] // *Journal of Perinatology*. – 1999. – № 8 PART. 1 (19). – P. 550–555.
20. Сичинава, Л.Г. Современные аспекты ведения многоплодной беременности / Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2010. – № 1 (9). – С. 71-76.
21. Патология сердечно-сосудистой системы плодов при фето-фетальном трансфузионном синдроме / В.А. Сакало, К.В. Костюков, К.А. Гладкова [и др.] // *Детские болезни сердца и сосудов*. – 2018. – №15 (3). – С. 137-143.
22. Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). / WAPM Consensus Group on Twin-to-Twin Transfusion, A. Baschat, R.H. Chmait, J. Deprest [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2011. – № 2 (39). – P.107-112.
23. Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: Relation to Quintero stage / E. Michelfelder, W. Gottliebson, W. Border [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – № 7 (30). – P. 965–971.
24. Fetal cardiac parameters for prediction of twin-to-twin transfusion syndrome / C. Zanardini, F. Prefumo, A. Fichera [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – № 4(44) – P. 434–440.
25. Moon-Grady, A.J. Fetal echocardiography in twintwin transfusion syndrome / A.J. Moon-Grady // *American Journal of Perinatology*. – 2014. – № 1 (31). – P. 31–38.

26. Intertwin discordance in umbilical venous volume flow: A reflection of blood volume imbalance in twin-to-twin transfusion syndrome / M. Yamamoto, B. Nasr, L. Ortqvist [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – №3 (29). – P. 317–320.

27. Fetal hypertension: an insight into the pathogenesis of the twin-twin transfusion syndrome / D. Mahieu-Caputo, L.J.Salomon, J. Le Bidois [et al.] // *Prenatal Diagnosis*. – 2003. – №8 (23). – P. 640–645.

28. Profiling fetal cardiac function in twin-twin transfusion syndrome. / J.J. Stirnemann, M. Mougeot, F. Proulx [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2010. – №1 (35). – P. 19–27.

29. The twin-twin transfusion syndrome: Spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease / J. Rychik, Z. Tian, M. Bebbington [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – №4(197). – P.1–8.

30. Amniotic fluid markers of fetal cardiac dysfunction in twin-twin transfusion syndrome / T. Van Mieghem, E. Doné, L. Gucciardo [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2010. – №1 (202). – P. 1–7.

31. Screening for twintwin transfusion syndrome at 11–14 weeks of pregnancy: The key role of ductus venosus blood flow assessment. / A. Matias, N. Montenegro, T. Loureiro [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2010. – №2 (35). – P. 142–148.

32. Effect of selective fetoscopic laser photocoagulation therapy for twin-twin transfusion syndrome on pulmonary valve pathology in recipient twins. / A.J. Moon-Grady, L. Rand, B. Lemley [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2011. – №1 (37). – P. 27–33.

33. Rate and outcomes of pulmonary stenosis and functional pulmonary atresia in recipient twins with twin-twin transfusion syndrome / J.U. Ortiz, N. Masoller, O. Gómez [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2017. – №3 (41). P. 191–196.

34. Van Den Boom, J. Twin-twin transfusion syndrome, coarctation of the aorta and hypoplastic aortic arch: a case series report / J. Van Den Boom, M. Battin, T. Hornung // *Journal of Paediatrics and Child Health*. – 2010. – №3 (46) – P. 76 – 79.

35. A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin transfusion syndrome / K.J. Moise, K. Dorman, G. Lamvu [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2005. – №3 (193). – P. 701-707.

36. Anwendung der ultradünnen fetoskopischen Technik reduziert die Verletzung der amnialen Membran und verbessert das neonatale Outcome beim TTTS / A. Zühlke, M. Bergner, M. Entezami [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2018. – (78).

37. Management of twin-twin transfusion syndrome / M. Hoopmann, H. Abele, D. Wallwiener, K.O. Kagan // *Gynecological Surgery*. – 2010. – №4 (7). – P. 329–333.

38. Fetoscopic laser coagulation in 1020 pregnancies with twin-twin transfusion syndrome demonstrates improvement in double-twin survival rate / W. Diehl, A. Diemert, D. Grasso [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – №6 (50). – P. 728–735.

39. Severe twin-twin transfusion syndrome (TTTS)—is there a role for laser beyond the conventional gestational age guidelines? / G. Ryan, R. Windrim, F. Alkazaleh [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2006. – №4 (28). – P. 381-382.

40. Ultrasound-guided umbilical cord occlusion using bipolar diathermy for Stage III/IV twin-twin transfusion syndrome / M.J. Taylor, E. Shalev, S. Tanawattanachoen [et al.] // *Prenatal diagnosis* – 2002. – №1(22).–P.70-76.

41. A prospective randomized multicenter trial of amnioreduction versus selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome / T.M. Crombleholme, D. Shera, H. Lee [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology* – 2007. – №4(197) – P.1-9.

42. Recipient twin circular shunt physiology before laser surgery: survival and risks for postnatal right ventricular outflow tract obstruction / J.D. Pruetz, J.K. Votava-Smith, H.R. Chmait [et al.] // *Ultrasound Med.* – 2017. №8 (36). – P.1595-1605.

43. Fetal cardiovascular hemodynamics in twin-twin transfusion syndrome / C. Wohlmuth, H.M. Gardiner, W. Diehl, K. Hecher // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2016. – №6 (95). – P. 664–671

44. Assessment of fetal cardiac function before and after therapy for twin-to-twin transfusion syndrome / T. Van Mieghem, P. Klaritsch, E. Done [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology* – 2009. – №4(200). –P.1-7.

45. The effect of fetoscopic laser therapy on fetal cardiac size in twin-twin transfusion syndrome / M. Sueters, J.M. Middeldorp, F.P.H.A.Vandenbussche [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – № 2 (31). – P. 158–163.

46. Transient hydropic signs in the donor fetus after fetoscopic laser coagulation in severe twin-twin transfusion syndrome: incidence and clinical relevance / E. Gratacos, D. Van Schoubroeck, E. Carreras [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2002. – №5 (19). – P. 449–453.

47. Congenital heart disease in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery / E. Lopriore, R. Bökenkamp, M. Rijlaarsdam [et al.] // *Congenital heart disease*. – 2007. – №1 (2). – P. 38–43.

48. Шакая, М.Н. Особенности течения неонатального периода у новорожденных от осложненных многоплодных беременностей с синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода / М.Н. Шакая, О.А. Крог-Йенсен, О.В. Ионов // *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. – 2018. – №4 (22) – С. 58 – 62.

49. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in twin-twin transfusion syndrome: a case-control study / M. Gijtenbeek, M.C. Haak, D.J. Ten Harkel [et al.] // *Neonatology*. – 2017. – № 4 (112). – P. 402–408.
50. Longterm morbidity after fetal endoscopic surgery for severe twin-to-twin transfusion syndrome / B. Kowitt, R. Tucker, D. Watson-Smith [et al.] // *Journal of pediatric surgery*. – 2012. – №1(47). – P. 51–56.
51. Delaney, M. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. / M. Delaney, D.C. Matthews. // *American Society of Hematology. Education Program*. – 2015. –P. 146-151.
52. Особенности сердечно-сосудистой системы плодов и новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови / Е.А. Зелянина, О.В. Хорошкеева, К.В. Костюков [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2021. – №1 (66). – С. 52-58
53. Савельева, Г.М. Резус-сенсбилизация. Гемолитическая болезнь плода: диагностика, лечение, профилактика. Пути снижения младенческой заболеваемости и смертности / Методические рекомендации. – Под редакцией Г.М. Савельева– Москва. – 2019. – 40 с.
54. Abbasi, N. Fetal anemia / N. Abbasi, J.A. Johnson, G. Ryan // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. – 2017. – №2 (50). – P.145-153.
55. Fetal cytomegalovirus infection associated with cerebral hemorrhage, hydrops fetalis, and echogenic bowel: case report / T. Tongsong, K. Sukpan, C. Wanapirak, P. Phadungkiatwattana // *Fetal diagnosis and therapy*. – 2008. – №3 (23). – P. 169–172.
56. Fetal anemia as a signal of congenital syphilis / G. Mace, V. Castaigne, A. Trabbia [et al.] // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. – 2014. – №13 (27). – P. 1375–1377.
57. Congenital toxoplasmosis-prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection / E. Rorman, C.S. Zamir, I. Rilkis, H. Ben-David // *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*. – 2006. – №4 (21). – P. 458–472.
58. Clinical aspects of parvovirus B19 infection / K. Broliden, T. Tolfvenstam, O. Norbeck // *Journal of internal medicine*. – 2006. – №4 (260). – P. 285–304.
59. Parvovirus B19 infection in pregnancy / J. Crane, W. Mundle, I. Boucoiran [et al.] // *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. – 2014. – №12 (36). – P. 1107–1116.
60. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit. / R.A.Simms, R.E. Liebling, R.R. Patel [et al.] // *Fetal diagnosis and therapy* – 2009. –№4(25). –P. 373–378.

61. Ultrasonographic prediction of homozygous alpha⁰-thalassemia using placental thickness, fetal cardiothoracic ratio and middle cerebral artery Doppler: alone or in combination? / K.Y. Leung, K.B. Cheong, C.P. Lee [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. – 2010. – №2 (35). – P. 149–154.
62. Шелаева, Е.В. Хорионангиомы плаценты: диагностика и тактика ведения / Е.В. Шелаева, В.С. Прохорова, С.В. Нагорнева // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2017. – №3 (66). – С. 124-134.
63. Совершенствование алгоритма ведения беременных с резус-иммунизацией: диагностические аспекты / Е.Н.Кравченко, М.А. Ожерельева, Л.В. Куклина [и др.] // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2017. – № 4 (71). – С. 42–47.
64. Management of severe fetal anemia by Doppler measurement of middle cerebral artery: are there other benefits than reducing invasive procedures? / C. Garabedian, P. Vaast, H. Behal [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2015. – (192). – P. 27-30.
65. Fetal middle cerebral artery Doppler to time intrauterine transfusion in red-cell alloimmunization: a randomized trial / J.M. Dodd, C. Andersen, J.E. Dickinson [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. – 2018. – №3 (51). – P. 306–312.
66. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses / G. Mari, R.L. Deter, R.L. Carpenter [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2000. – №1 (342). P. 9-14.
67. Brennand, J. Middle cerebral artery Doppler / J. Brennand // *Australasian journal of ultrasound in medicine*. – 2009. – №3 (12). – P. 35–38.
68. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. / F. Metivier, S.J. Marchais, A.P. Guerin [et al.] // *Nephrology, dialysis, transplantation*. – 2000. – №3 (15). – P. 14–18.
69. Бокерия Е.Л. Фетальные и неонатальные аритмии (клиника, диагностика, лечение): дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05, 14.01.08 / Бокерия Екатерина Леонидовна; Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева РАМН. – Москва, 2012. – 421 с.
70. Cardiac changes in fetuses secondary to immune hemolytic anemia and their relation to hemoglobin and catecholamine concentrations in fetal blood / R. Oberhoffer, D. Grab, J. Keckstein [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. – 1999. – №6 (13). – P. 396–400.
71. Long-term neurodevelopmental and cardiovascular outcome after intrauterine transfusions for fetal anaemia: a review / I.T. Lindenburg, J.M. van Klink, V.E. Smits-Wintjens [et al.] // *Prenatal diagnosis*. – 2013. – №9 (33). – P. 815-822.
72. Cardiovascular evaluation of fetal anemia due to alloimmunization / J.L. Bigras, K. Suda, N.S. Dahdah [et al.] // *Fetal diagnosis and therapy*. – 2008. – №3 (24). – P.197–202.

73. Erythroblastosis and reticulocytosis in anemic fetuses / K.H. Nicolaides, B. Thilaganathan, C.H. Rodeck, R.S. Mibashan // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1988. – №5 (159). – P. 1063–1065.

74. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe Rhesus isoimmunisation / C.H. Rodeck, J.R. Kemp, C.A. Holman [et al.] // *Lancet*. – 1981. – №1 (8221). – P. 625-627.

75. Intrauterine blood transfusion: current indications and associated risks / I.T. Lindenburg, I.L. van Kamp, D. Oepkes // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2014. – №4 (36). – P. 263-271.

76. The severely anemic and hydropic isoimmune fetus: changes in fetal hematocrit associated with intrauterine death / N. Radunovic, C.J. Lockwood, M. Alvarez [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 1992. – №3 (79). – P. 390–393.

77. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions / M. Scheier, E. Hernandez-Andrade, E.B. Fonseca, K.H. Nicolaides // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2006. – №6 (195). – P. 1550–1556.

78. Baschat, A.A. Twin anemia-polycythemia sequence in monochorionic twins: implications for diagnosis and treatment / A.A. Baschat, D. Oepkes // *American journal of perinatology*. – 2014. – №1 (31) . P. 25–30.

79. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization / I.L. Van Kamp, F.J. Klumper, D. Oepkes [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2005. – №1 (192). – P. 171–177.

80. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment / I.L. Van Kamp, F.J. Klumper, R.S. Bakkum [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2001. – №3 (185). – P. 668–673.

81. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection / H.T. Nagel, T.R. de Haan, F.P. Vandebussche [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2007. – №1 (109). – P. 42–47.

82. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases / M. Enders, A. Weidner, I. Zoellner [et al.] // *Prenatal diagnosis*. – 2004. – №7 (24). – P. 513–518.

83. Neurodevelopmental outcome after intrauterine red cell transfusion for parvovirus B19-induced fetal hydrops / J. Dembinski, F. Haverkamp, H. Maara [et al.] // *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. – 2002. – №11 (109). – P. 1232–1234.

84. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome / E.P. De Jong, I.T. Lindenburg, J.M. van Klink [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2012. – №3 (206). – P. 1–5.

85. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study / I.T. Lindenburg, V.E. Smits-Wintjens, J.M. van Klink [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2012. – №2 (206). – P. 1–8.
86. Неиммунная водянка одного плода из двойни (клиническое наблюдение) / П.А. Кузнецов, П.В. Козлов, Л.С. Джохадзе, К.И. Константинова // *Вестник РГМУ*. – 2014. – №4. С. 42–44.
87. Heinonen, S. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops / S. Heinonen, M. Ruynanen, P. Kirkinen // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 2000. – №1 (79). – P. 15–18.
88. Etiology and Perinatal Outcome of Nonimmune Hydrops Fetalis in Southern China / S. He, L. Wang, P. Pan [et al.] // *American Journal of Perinatology Reports*. – 2017. – №2 (7). – P. 111–115.
89. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review / C. Bellini, R.C. Hennekam, E. Fulcheri [et al.] // *American journal of medical genetics*. – 2009. – №5 (149A). – P. 844–851
90. Шумакова, О.В. Материнско-фетальная гипероксигенация как метод диагностики и консервативной терапии плодов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца / О.В. Шумакова, Е.А. Зелянина, Е.Л. Бокерия // *Детские болезни сердца и сосудов*. – 2019. – №2 (16). – С. 81-85
91. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome / T. Braun, M. Brauer, I. Fuchs [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2010. – №4 (27). – P.191–203.
92. Analysis of outcome in hydrops fetalis in relation to gestational age at diagnosis, cause and treatment / K. Sohan, S.G. Carroll, S. De La Fuente [et al.] // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 2001. – №8 (80). – P. 726–730.
93. Forouzan, I. Hydrops fetalis: recent advances / I. Forouzan // *Obstetrical & gynecological survey*. – 1997. – №2 (52). – P. 130–138.
94. Fetal cardiac tumors: a single-center experience of 40 cases / Y. Yinon, D. Chitayat, S. Blaser [et al.] // *Prenatal diagnosis*. – 2010. – №10 (30). – P. 941–949.
95. Copel, J.A. Management of fetal cardiac arrhythmias / J.A. Copel, A.H. Friedman, C.S. Kleinman // *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. – 1997. – №1 (24). P. 201–211.
96. Бокерия, Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть II: нарушение ритма сердца и проводимости / Е.Л. Бокерия // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2019. – №4 (64). С. 6-10.
97. Fetal intrapericardial teratoma: natural history and management including successful in utero surgery / J. Rychik, N. Khalek, J.W. Gaynor [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2016. – №6 (215). – P. 1–7.
98. Бокерия, Е.Л. Фетальные органические тахиаритмии: опыт лечения / Е.Л. Бокерия, Е.Д. Беспалова, О.Г. Суратова // *Анналы аритмологии*. – 2011. – №2 (8). – С. 36-44.

99. Perinatal outcome following fetal chest shunt insertion for pleural effusion / Y. Yinon, S. Grisaru-Granovsky, V. Chaddha [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2010. – №1 (36). – P. 58–64.
100. Isolated fetal hydrothorax with hydrops: a systematic review of prenatal treatment options / K.L. Deurloo, R. Devlieger, E. Lopriore [et al.] // *Prenatal diagnosis*. – 2007. – №10 (27). – P. 893–899.
101. Perinatal and one-year outcomes of non-immune hydrops fetalis by etiology and age at diagnosis / S. Ota, J. Sahara, A. Mabuchi [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2016. – №4 (42). – P. 385– 391.
102. Nonimmune hydrops fetalis / T.C. Okeke, M.N. Egbugara, C.C. Ezenyeaku, L.C. Ikeako // *Nigerian Journal of Medicine*. – 2013. – №4 (22). –P.266-273.
103. Epidemiology of Live Born Infants with Nonimmune Hydrops Fetalis-Insights from a Population-Based Dataset / M.A. Steurer, S. Peyvandi, R.J. Baer [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 2017. – (187). – P. 182 – 188.
104. Iskaros, J. Outcome of nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the first half of pregnancy / J. Iskaros, E. Jauniaux, C. Rodeck // *Obstetrics and gynecology*. – 1997. – №3 (90). – P. 321–325.
105. Non-immune hydrops after 20 weeks' gestation: review of 10 years' experience with suggestions for management / M.C. McCoy, V.L. Katz, N. Gould, J.A. Kuller // *Obstetrics and gynecology*. – 1995. – №4 (85). – P.578–582.
106. Characterization of newborns with nonimmune hydrops fetalis admitted to a neonatal intensive care unit / R.S. Mascaretti, M.C. Falcão, A.M. Silva [et al.] // *Revista do Hospital das Clinicas*. –2003. –№3(58). – P.125–132.
107. Prognostic factors and clinical features in liveborn neonates with hydrops fetalis / H.R. Huang, P.K. Tsay, M.C. Chiang [et al.] // *American journal of perinatology*. – 2007. – №1 (24). – P. 33–38.
108. Norton, M.E. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis / Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), M.E. Norton, S.P. Chauhan, J.S. Dashe // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2015. – №2 (212). – P.127–139.
109. Moldenhauer, J.S. Ex Utero Intrapartum Therapy / J.S. Moldenhauer // *Seminars in pediatric surgery*. – 2013. – №1 (22). P. 44–49.
110. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management / E.B. Rosenzweig, S.H. Abman, I. Adatia [et al.] // *The European respiratory journal*. – 2019. –№1(53). – P. 1–18.
111. Зелянина, Е.А. Легочная гипертензия, ассоциированная с течением бронхолегочной дисплазии. Обзор литературы / Е.А. Зелянина, Е.Л. Бокерия // *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. – 2020. – №2 (28). – С. 21-27.

112. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society / S.H. Abman, G. Hansmann, S.L. Archer [et al.] // *Circulation*. – 2015. – №21 (132). – P. 2037–2099.

113. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK / G. Hansmann, C. Apitz, H. Abdul-Khaliq [et al.] // *Heart*. – 2016. – №2 (102). – P. 86–100.

114. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: Clinical features and outcomes in the surfactant era / E. Khemani, D.B. McElhinney, L. Rhein [et al.] // *Pediatrics*. – 2007. – №6 (120). – P. 1260–1269.

115. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia / D.H. Kim, H.S. Kim, C.W. Choi [et al.] // *Neonatology*. – 2011. – №1 (101). – P. 40–46.

116. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia / J. Check, N. Gotteiner, X. Liu [et al.] // *Journal of Perinatology*. – 2013. – №7 (33). – P. 553–557.

117. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants / R. Bhat, A.A. Salas, C. Foster [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. – №3 (129). – P. 682–689.

118. Delaney, C. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn / C. Delaney, D.N. Cornfield // *Pulmonary Circulation*. – 2012. – №1 (2). – P.15–20.

119. Abdel Mohsen Risk, A.H. factors and outcomes of persistent pulmonary hypertension of the newborn in neonatal intensive care unit of Al-minya university hospital in Egypt / A.H. Abdel Mohsen, A.S. Amin // *Journal of clinical neonatology*. – 2013. – №2 (2). – P. 78–82.

120. Pediatric pulmonary hypertension / D.D. Ivy, S.H. Abman, R.J. Barst [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – №25 (62). – P. 117–126.

121. Овсянников, Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей / Д.Ю. Овсянников, Д.А. Кравчук, Д.Ю. Николаева // *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. – 2018. – №3(21). – С.74–98.

122. Hyperoxia reduces bone marrow, circulating, and lung endothelial progenitor cells in the developing lung: Implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia / V. Balasubramaniam, C.F. Mervis, A.M. Maxey [et al.] // *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2007. – №5 (292). – P. 1073–1084.

123. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Bronchopulmonary Dysplasia / P.M. Mourani, D.D. Ivy, A.A. Rosenberg [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 2008. – №2 (152). – P. 291–293.

124. 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. – №1. – С. 117–122.
125. Systemic arterial stiffness in infants with bronchopulmonary dysplasia: potential cause of systemic hypertension / A. Sehgal, A. Malikiwi, E. Paul [et al.] // Journal of perinatology. – 2016. – №7 (36). – С. 564–569.
126. Pulmonary vein stenosis and necrotising enterocolitis: Is there a possible link with necrotising enterocolitis? / H.J. Heching, M. Turner, C. Farkouh-Karoleski [et al.] // Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition. – 2014. – №4 (99). – P. 1–4.
127. Pulmonary vein stenosis of ex-premature infants with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia, epidemiology, and survival from a multicenter cohort / L. Mahgoub, T. Kaddoura, A.R. Kameny [et al.] // Pediatric pulmonology. – 2017. – № 8 (52). – P. 1063-1070.
128. Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia / U. Krishnan, J.A. Feinstein, I. Adatia [et al.] // Journal of Pediatrics. – 2017. – (188). – P. 24-34.
129. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia / S.H. Abman, J.M. Collaco, E.G. Shepherd [et al.] // Journal of Pediatrics. – 2017. – (181). – P. 12-28.
130. Clinical utility of echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary vascular disease in young children with chronic lung disease / P.M. Mourani, M.K. Sontag, A. Younoszai [et al.] // Pediatrics. – 2008. – №2 (121). – P. 317-325.
131. Nagiub, M. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: Systematic review of literature and a proposed algorithm for assessment / M. Nagiub, S. Lee, L. Guglani // Echocardiography. – 2015. – №5 (32). – P. 819–833.
132. Kim, G.B. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia / G.B. Kim // Korean Journal of Pediatrics. – 2010. – №6 (53). – P. 688–693.
133. The utility of sildenafil in pulmonary hypertension: A focus on bronchopulmonary dysplasia / A.J. Wardle, R. Wardle, K. Luyt [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – 2013. – №8 (98). – P. 613–617.
134. Sildenafil Treatment of Infants With Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension / C.H. Backes, P.B. Reagan, C.V. Smith [et al.] // Hospital pediatrics. – 2016. – №1 (6). – P. 27–33.
135. Шарыкин, А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатра, кардиологов, неонатологов / А.С. Шарыкин – М.: Изд-во БИНОМ, 2009. – 384 с. – ISBN 978-5-9518-0368-9.
136. Неонатология: национальное руководство / Под редакцией Н.Н. Володина – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2009 – 848 с. – ISBN 978-5-9704-1177-3.

137. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с хронической сердечной недостаточностью / Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России. – 2013 г. URL: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/_kr_hsn.pdf

138. Масленникова, И.Н. Опыт применения ателолола у новорожденных с тетрадой Фалло / И.Н. Масленникова, Е.Л. Бокерия, Д.Н. Дегтярев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – № 1 (8). – С. 67-71.

139. Применение силденафила в комплексном лечении тяжелой бронхолегочной дисплазии у недоношенного ребенка / Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян, Е.Г. Верченко, В.В. Березницкая // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – №4 (58). – С. 30-36.

140. Targeted Therapy for Pulmonary Hypertension in Premature Infants / S.N. Nees, E.B. Rosenzweig, J.L. Cohen [et al.] // Children (Basel, Switzerland). – 2020. – №8 (7). – P. 1–14.

141. Bowman, J.M. The management of Rh-Isoimmunization / J.M. Bowman // Obstet Gynecol. – 1978. – 52. P. 1-16.

142. Клинические рекомендации Бронхолегочная дисплазия у детей / Союз педиатров России. – 2016 г. URL: https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2019/12/protokol_BPD_2016.pdf

143. Jobe, A.H. Bronchopulmonary dysplasia / A.H. Jobe, E. Bancalari // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001; №7 (163). – P. 1723-1729.

144. Бронхолегочная дисплазия. Монография / Овсянников Д.Ю., Геппе Н.А., Малахова А.Б. [и др.] – Москва, 2020. – ISBN: 978-5-91556-726-8.

145. Oberhoffer, R. Normal characteristics of cardiac dimensions and function in the fetus / R. Oberhoffer, J. Högel, D. Lang // European Journal of Ultrasound. с 1995. – №2 (2). – P. 93–106.

146. 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

147. Легочное сердце (клиника, диагностика, лечение): Методические рекомендации / Н.Л. Шапорова, В.Ф. Жданов, С.Я. Батагов [и др.] – СПб.: Санкт-Петербург, 2007. – 22 с.

148. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia / P.M. Mourani, M.K. Sontag, A. Younoszai [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2015. – №1 (191). – P. 87-95.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ (ТАБЛИЦЫ)

1. Таблица 1. Характеристика групп детей с наличием и без морфо-функциональных изменений ССС, развившихся в постнатальном периоде.....	33
2. Таблица 2. Классификация БЛД.....	34
3. Таблица 3. Сравнение результатов пренатальной ЭХО-КГ и постнатальной, проведенной в 1 - 3 сутки жизни, у доноров с ФФТС.....	41
4. Таблица 4. Измерение Тмжп у плодов-реципиентов по данным ЭХО-КГ.....	41
5. Таблица 5. Измерение Тпспж у плодов-реципиентов по данным ЭХО-КГ.....	42
6. Таблица 6. Измерение Тзслж у плодов-реципиентов по данным ЭХО-КГ.....	42
7. Таблица 7. Сравнение результатов пренатальной ЭХО-КГ и постнатальной, проведенной в 1 - 3 сутки жизни, у реципиентов с ФФТС.....	43
8. Таблица 8. Динамика изменений ССС по данным ЭХО-КГ у детей с ФФТС (доноры)...	45
9. Таблица 9. Динамика изменений ССС по данным ЭХО-КГ у детей с ФФТС (реципиенты).....	46
10. Таблица 10. Проведение медикаментозной терапии изменения ССС в неонатальном периоде детям с ФФТС	47
11. Таблица 11. Результаты доплерометрии пиковой систолической скорости кровотока в СМА у плода и кордоцентеза	49
12. Таблица 12. Сравнительный анализ по ряду показателей между плодами с наличием гипертрофии миокарда и дилатации полостей сердца (группа 1) и гипертрофии миокарда без наличия дилатации полостей сердца (группа 2).....	51
13. Таблица 13. Сравнение результатов пренатальной ЭХО-КГ у плодов с тяжелой анемией и постнатальной, проведенной в 1 - 3 сутки жизни	52
14. Таблица 14. Динамика изменений ССС по данным ЭХО-КГ у детей с тяжелой фетальной анемией	53
15. Таблица 15. Сравнение результатов пренатальной ЭХО-КГ и постнатальной, проведенной в 1 - 3 сутки жизни, при неиммунной водянке плода	59
16. Таблица 16. Динамика изменений ССС по данным ЭХО-КГ у детей с неиммунной водянкой плода	60
17. Таблица 17. Группы детей с наличием и без морфо-функциональных изменений ССС...	64
18. Таблица 18. Антенатальные факторы риска развития изменения ССС в постнатальном периоде	64
19. Таблица 19. Факторы риска развития изменений ССС после рождения, связанные с течением постнатального периода.....	67

20. Таблица 20. Характеристика групп детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ.....	72
21. Таблица 21. Изменения ССС у детей с БЛД, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ	77
22. Таблица 22. Толщина стенок миокарда у детей с БЛД различной степени тяжести и гипертрофией миокарда.....	78
23. Таблица 25. Размеры КДР и КСР ЛЖ у детей с БЛД различной степени тяжести и дилатацией полостей сердца.....	79
24. Таблица 24. Давление в ПЖ у детей с БЛД различной степени тяжести и ЛГ.....	79

СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ (РИСУНКИ)

1. Рисунок 1. Оценка степени выраженности анемии у плода в зависимости от значений максимальной систолической скорости кровотока в СМА и срока беременности.....	16
2. Рисунок 2. Дизайн исследования.....	30
3. Рисунок 3. Референсные значения толщины стенок желудочков у плодов.....	35
4. Рисунок 4. Проводимая фетальная терапия при ФФТС	39
5. Рисунок 5. Сроки диагностики тяжелой анемии у плодов	49
6. Рисунок 6. Измерение толщины стенок желудочков у плодов с тяжелой внутриутробной анемией по данным ЭХО-КГ на разных сроках беременности.....	50
7. Рисунок 7. Причины развития неиммунной водянки плода.....	55
8. Рисунок 8. Измерение толщины стенок желудочков у плодов с неиммунной водянкой по данным ЭХО-КГ на разных сроках беременности.....	56
9. Рисунок 9. Схема ремоделирования ССС у плодов и новорожденных в ответ на неблагоприятное воздействие на плод.....	63
10. Рисунок 10. ROC-кривая логистической регрессии антенатальных факторов риска развития изменений ССС в постнатальном периоде.....	66
11. Рисунок 11. ROC-кривая логистической регрессии постнатальных факторов риска развития изменений ССС в постнатальном периоде.....	70
12. Рисунок 12. Характеристика групп детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ.....	74
13. Рисунок 13. Длительность проведения респираторной терапии и кислородотерапии у детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ.....	75
14. Рисунок 14. Кардиотоническая терапия, проводимая у детей с ОНМТ и ЭНМТ разных групп.....	76
15. Рисунок 15. Длительность пребывания детей с ОНМТ и ЭНМТ в стационаре.....	76
16. Рисунок 16. Длительность госпитализации детей с БЛД, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ.....	81
17. Рисунок 17. Протокол ведения плодов с ФФТС.....	84
18. Рисунок 18. Протокол ведения новорожденных с ФФТС.....	85
19. Рисунок 19. Протокол ведения плодов с тяжелой степенью тяжести анемии	86

20. Рисунок 20. Протокол ведения детей, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови.....	87
21. Рисунок 21. Протокол по ведению беременных женщин и плодов с неиммунной водянкой плода.....	89
22. Рисунок 22. Протокол по ведению новорожденных с неиммунной водянкой плода.....	91
23. Рисунок 23. Протокол по ведению детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ.....	93