

На правах рукописи

**Ярыгина
Ирина Владиславовна**

**ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ
ОТ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.08-педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа- 2011

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

Научные руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Черданцева Галина Афанасьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Ахмадеева Эльза Набиахметовна

доктор медицинских наук, профессор

Ковтун Ольга Петровна

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «___» _____ 2011 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.03 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 450000 г.Уфа, ул. Ленина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации» по адресу: 450000 г.Уфа, ул. Ленина, д.3.

Автореферат разослан «___» января 2011г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Г.Х. Мирсаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Заболевания системы кровообращения лидируют среди причин смертности трудоспособного населения России. Сведение о том, что более половины новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, имеют ишемию миокарда представлено многими учеными (Булатов В.П., 2007; Гнусаев С.Ф., 2005; Котлукова Н.П., 2002; Симонова А.В., 2001). Это объясняется тем, что сердечно-сосудистая система новорожденного, являясь индикатором патологических процессов, отражает адаптивные возможности организма (Ореханова М.П., 2000; Прахов А.В., 2008; Черемина Н.И., 2008). Очень важным является момент, когда балансирование процессов на грани нормы и патологии, становится опасным для перехода в болезнь. Наиболее уязвимой категорией являются недоношенные дети, и в частности, дети от многоплодной беременности. Внутриутробное развитие таких детей проходит в условиях значительного напряжения всех систем материнского организма (Висайтова М.Б., 2003; Колесникова М.А., 1992; Федерякина О.Б., 1998; Gaziano E.P., 2000).

Обеспеченность кислородом и питательными веществами внутриутробных плодов нередко оказывается в дефиците. Основное участие в снабжении энергетическими и питательными субстратами организма плода принимает его сердечно-сосудистая система. Поэтому изменение ее функции имеет глобальное значение и сопровождается нарушением гомеостаза в целом (Маслянюк Н.А., 2005, Прахов А.В., 2008, Харенко И.В., 2007).

Неблагоприятные условия развития приводят к нарушению экспрессии генов и формированию морфологически и функционально измененного сердца, которое является более уязвимым, чем сердце плода, развивавшегося в условиях физиологического течения одноплодной беременности (Баева И.Ю., 2005).

Процессы ранней неонатальной адаптации протекают у детей из двоен наиболее напряженно и эти младенцы представляют собой группу высокого риска по развитию дизадаптации сердечно-сосудистой системы в период постнатальной перестройки кровообращения. Если патология сердечно-сосудистой системы распознается несвоевременно, то это приводит к более глубоким расстройствам ее функции в последующем.

В неонатальном периоде ранняя диагностика способна предотвратить отдаленные неблагоприятные последствия имеющихся нарушений (Гнусаев С.Ф., 2006), что определяет актуальность проблемы. В настоящее время вопросы адаптации сердца новорожденных от многоплодной беременности освещены недостаточно. Все вышеизложенное послужило основанием для решения поставленных перед нами задач.

Цель исследования. Оценить особенности адаптации сердечно-сосудистой системы детей от многоплодной беременности в неонатальном периоде в зависимости от типа плацентации и разработать алгоритм прогнозирования синдрома дизадаптации.

Задачи исследования.

1. Провести анализ особенностей течения раннего неонатального периода у новорожденных из двоен.
2. Исследовать функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных из бихориальных и монохориальных двоен.
3. Выявить взаимосвязь функциональных показателей сердца у новорожденных от многоплодной беременности с параметрами гемостаза (по данным тромбоэластограммы).
4. Определить информативные диагностические критерии, позволяющие дифференцировать варианты адаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных от многоплодной беременности для разработки алгоритма прогнозирования синдрома дизадаптации.

Научная новизна

Выявлено, что функциональные показатели центральной гемодинамики у новорожденных из двоен зависят от типа плацентации и тяжести внутриутробной гипоксии.

Впервые на основе клинико-инструментальных признаков предложен метод диагностики вариантов перестройки центральной гемодинамики в раннем неонатальном периоде у близнецов.

Показана взаимосвязь между нарушениями функции сердца и состоянием вязкости крови. Изменение ЭХОКГ - параметров сердца у новорожденных из двоен

в раннем неонатальном периоде находится в прямой корреляционной зависимости от изменений показателей реологии крови по данным тромбоэластограммы.

Методом дискриминантного анализа разработаны два решающих правила прогноза. Первое правило прогноза позволяет определить варианты адаптации сердечно-сосудистой системы. С помощью второго правила проводится диагностика нарушений в системе гемостаза неинвазивным способом.

Практическая значимость

Предложено выделение трех вариантов адаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных из двоен: физиологическая, «напряженная» адаптация и синдром дизадаптации.

На основе выявленных информативных критериев предложен алгоритм, позволяющий неонатологу и педиатру прогнозировать наличие синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных от многоплодной беременности.

Внедрение результатов работы в практику

Предложенный алгоритм и диагностические критерии формирования синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных от многоплодной беременности внедрен в работу отделения физиологии и патологии новорожденных ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехногий» (г. Екатеринбург).

Материалы исследования включены в программу обучения врачей - неонатологов на базе Федерального государственного учреждения «НИИ ОММ Росмедтехногий» (г. Екатеринбург).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Течение раннего неонатального периода у новорожденных из двоен зависит от типа плацентации, осложнений беременности и родов.
2. Функциональные методы оценки состояния центральной гемодинамики позволяют достоверно дифференцировать варианты адаптации сердечно-сосудистой системы с первых суток жизни.
3. Методы математического моделирования с использованием информативных признаков: тип плацентации, эхокардиографические показатели (КСО, УО, СМК,

СЛА), позволяют прогнозировать развитие синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных от многоплодной беременности с эффективностью 84%.

Апробация материалов диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены на международной конференции «Актуальные вопросы перинатологии» г. Екатеринбург, 20-22 апреля 2006 г., на Республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в охране репродуктивного здоровья женщины», г. Екатеринбург, 5 декабря 2007 г.

Апробация состоялась на заседании Ученого совета ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий».

По материалам работы оформлено 2 постерных доклада. Получен патент на изобретение №2392862 «Способ диагностики нарушений в системе гемостаза у новорожденных от многоплодной беременности в раннем неонатальном периоде», патентообладатель: Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи (RU); дата выдачи 27.06.10 г. Подготовлен проект медицинской технологии «Диагностика и прогноз нарушений сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде у близнецов».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 1 статья в журнале, регламентируемом ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы собственных исследований, 6 клинических примеров, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает 234 источников, в том числе 139 отечественных и 95 зарубежных. Работа содержит 12 таблиц и 2 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование проводилось в период с 2003 по 2007 год ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий» в соответствии с планом научно-исследовательских работ. Для решения

поставленных задач было проведено клинико-инструментальное исследование 110 новорожденных детей на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделения физиологии и патологии новорожденных, а также в отделении ранней реабилитации новорожденных ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»

Накопление материала осуществлялось методом непреднамеренной выборки. При подборе детей для исследования основной группы учитывались критерии включения и исключения.

Критерии включения новорожденных в группы: гестационный возраст более 33 недель. Критерии исключения: применение репродуктивных технологий, врожденные пороки развития ЦНС и ВПС, генетическая патология, гемолитическая болезнь новорожденного, синдром фето-фетальной трансфузии, клинические и лабораторные признаки TORCH-синдрома. Дети, включенные в исследования, были разделены на группы в зависимости от типа плацентации, определенного после рождения.

I группа – дети с бихориальным типом плацентации (n=40);

II группа – дети с монохориальным типом плацентации (n=40).

Также была выделена группа сравнения (n=30) - недоношенные дети.

Особенностью дизайна исследования являлся углубленный анализ особенностей адаптации сердечно-сосудистой системы и состояния системы гемостаза у доношенных и недоношенных новорожденных от многоплодной беременности в неонатальном периоде.

Комплекс клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования включал в себя:

1. Общие клинические методы исследования.

2. Методы исследования сердечно-сосудистой системы: эхокардиография (Эхо-КГ) проводилась на ультразвуковом аппарате "Panther" В&К Medical (Дания) в М- и В-режиме и доплерометрия, датчик с частотой 5,0 мГц. Электрокардиография осуществлялась с помощью электрокардиографа "Сикард" Сименс АГ, в 12 стандартных отведениях. Тонometрия проводилась осциллометрическим методом с помощью монитора "Auto В.Р. Monitor" фирмы ЕМЕ (Англия-модель 3100).

Исследования проводились после рождения в первые часы жизни, затем в возрасте третьих, седьмых суток жизни и в один месяц.

3. Система гемостаза оценивалась с помощью тромбоэластографии. Основные параметры: R - время реакции - отражает ферментативную фазу свертывания (первая и вторая фазы), то есть образование протромбиназы, тромбопластина и тромбина, а также превращение фибриногена в фибрин; K - время образования сгустка; m_a - максимальная амплитуда, измеряемая по поперечной оси в месте наибольшего расхождения ТЭГ, когда объем, плотность и эластичность сгустка становятся максимальными; m_e - максимальная эластичность тромба; C_i - коагуляционный индекс, определяемый по формуле $C_i = m_a/R+K$. Единый индекс позволяет дать комплексную оценку элементов тромбоэластограммы. ИТП - индекс тромбодинамического потенциала, характеризующий динамическую коагулянтную активность и отражающий полноценность плазменного сгустка. Исследование системы фибринолиза проводилось экспресс-методом диагностики гиперфибринолиза на тромбоэластографе с использованием ЕАКК. Сравнение характера процесса гемокоагуляции без ингибитора фибринолиза и с ингибитором фибринолиза позволяет дать оценку степени воздействия активного фибринолиза на процесс свертывания крови. Если кровь свертывается с большей скоростью по сравнению с кровью без ЕАКК, то это указывает на гиперфибринолиз. Все перечисленные исследования проводились в первые, седьмые сутки жизни и в один месяц жизни.

4. Статистические методы. Вычисления и статистическая обработка результатов выполнялась с помощью программного пакета Microsoft Excel. Отбор и оценка степени информативности показателей, расчет коэффициентов проводились с помощью методов многофакторного статистического анализа, реализованных в пакетах прикладных программ «STATGRAPHICS», «КВАЗАР» и «КВАЗАР ПЛЮС». Все данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm m$). Для оценки достоверных различий между группами использовался критерий Стьюдента (двухвыборочный и парный t-критерии, а также непараметрический U-критерий Манна-Уитни). Различия считались статистически достоверными, если уровень значимости не превышал 0,05 ($p < 0,05$). Для построения решающих правил

прогноза исходов и классификации применялся метод дискриминантного анализа, использующий критерий «хи-квадрат» и точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре соматической патологии матерей I группы лидировали болезни системы кровообращения (35%), второй по частоте встречаемости была патология органов пищеварения (25%). Болезни эндокринной системы встречались также часто, как и болезни глаз (20%). Физиологическое течение беременности наблюдалось лишь у 25% женщин, в остальных случаях отмечалось сочетание различной патологии. Наиболее часто (40%) встречалась угроза невынашивания. Гестоз средней тяжести осложнил беременность у 7 (35%) женщин, тяжелый гестоз – у 4-х (20%). Хроническая фетоплацентарная недостаточность развилась в 30% (12 случаев). Спонтанные роды проходили у 12 (60%) женщин, у 8 (40%) – операцией способом кесарева сечения.

У матерей II группы на первом месте (45%), как и в группе бихориальных двоен находились болезни кровообращения (гипертоническая болезнь). На втором месте – болезни крови (анемия), болезни мочеполовой системы и хронические внутриматочные инфекционные заболевания (хламидиоз, уреаплазмоз, герпетическая и ЦМВ-инфекция). Эти классы заболеваний составили по 30% случаев. Третьими по частоте встречаемости были болезни органов пищеварения и болезни эндокринной системы (по 25%). У всех женщин наблюдалось осложненное течение беременности и родов. Хроническая фетоплацентарная недостаточность сформировалась у 13 женщин (65%) и явилась самым частым осложнением беременности. Угрозой невынашивания с ранних сроков страдали 12 человек (60%).

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты встречалась у 4 женщин, в то время как в группе бихориальных двоен – у 2-х, а среди одиночно рожденных недоношенных – у 3-х. Тяжелый гестоз у женщин с монохориальным типом плацентации в 2 раза превосходил частоту встречаемости у одиночно рожденных недоношенных (30% против 15%) и в 1,5 раза – у бихориальных двоен (20%). Длительный безводный период был у 3-х женщин. В группе монохориальных близнецов процент оперативного родоразрешения был самым

высоким (75% против 40% у бихориальных двоен).

Таким образом, течение беременности и родов у женщин с бихориальным типом плацентации сопровождается меньшим количеством осложнений, чем у женщин с монохориальным типом плацентации.

В результате проведенных исследований выявлено, что у новорожденных от многоплодной беременности в клинической картине доминировала клиника поражения центральной нервной системы в виде синдрома общего угнетения в 45% случаев в I основной группе и у 70% детей во II группе. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости диагностирован у детей I группы в 55% случаев, а у детей II группы – в 20%.

При нейросонографическом исследовании у 19 (47,5%) новорожденных II группы диагностирована церебральная ишемия II степени (против 20% в I группе), у 21 (52,5%) – III степени (против 12,5% в I группе). ВЖК I степени обнаружено у 15 детей (37,5% против 22% в I группе) и ВЖК II степени - у 9 (22,5% против 17,5% в I группе). Респираторный дистресс синдром, геморрагический синдром достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались у детей II группы.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы клинически были более выражены во II группе и характеризовались изменением частоты, ритма и звучности тонов. У новорожденных I группы нарушения ритма сердца в форме тахикардии зарегистрированы у 35% (14 детей), брадикардии - у 30% (12 детей), экстрасистолии у 4% (10 детей). К седьмым суткам тахикардия сохранялась у 12%, брадикардия и экстрасистолия нивелировались. По данным тонометрии в первые сутки у бихориальных двоен артериальная гипотензия зарегистрирована у четырех детей (10%), гипертензия у 14 (35%).

Во II группе у 34 (85%) детей наблюдались изменения звучности сердечных тонов при аускультации. Нарушения сердечного ритма по типу тахикардии выявлены у 10 детей (25%), брадикардии - у 24 (60%). У шести детей наблюдались нарушения ритма в виде экстрасистол 5-9 в минуту. Систолический шум средней интенсивности выслушивался слева от грудины с максимумом во II межреберье. Артериальная гипотензия регистрировалась у 18 детей (45%), гипертензия - у 12 (30%), нормальные показатели АД были у 10 (25%).

Результаты проведенного электрокардиографического исследования у новорожденных от многоплодной беременности характеризовались увеличением времени проведения по различным отделам сердца и признаками измененного метаболизма.

У детей I группы продолжительность комплекса QRS была меньше, чем у одноплодных недоношенных, и составила $0,05 \pm 0,008$ с (против $0,09 \pm 0,007$ с) в первые сутки. На седьмые сутки цифры не менялись ($0,05 \pm 0,008$ с против $0,08 \pm 0,007$ с в группе сравнения).

Зубец T регистрировался низкоамплитудный, положительный во всех отведениях, кроме aVR, а к седьмым суткам он становился отрицательным или двухфазным «+» в прекардиальных отведениях, кроме V₆. В 10 (25%) случаях зубец T был отрицательным, глубоким в V₆, у шести (15%) новорожденных сглажен, у двух (5%) - высокий и принимал пикообразную форму в V₁₋₂. Метаболические нарушения миокарда были представлены смещением интервала ST ниже изолинии более 1,5-2 мм выявлено у восьми (20%) новорожденных в первые и седьмые сутки жизни. Интервал Q-T у бихориальных двоен был меньше значений группы сравнения и в первые сутки составил $0,25 \pm 0,022$ с, а на седьмые сутки $0,25 \pm 0,019$ с, что обусловлено морфофункциональной незрелостью и электрической неоднородностью миокарда недоношенного ребенка.

У новорожденных II группы зубец T был низкоамплитудный, положительный в стандартных отведениях, отрицательный или двухфазный в aVR и в прекардиальных отведениях. В 65% случаев наблюдалось смещение сегмента ST ниже изолинии более 1,5-2 мм и его инверсия. Блокада правой ножки пучка Гиса была зафиксирована у 14 (35%) детей в виде увеличения продолжительности комплекса QRS, его деформации по типу RSR' в отведениях в V₁ и V₂, и RS с широким, сглаженным зубцом S в отведениях V₅₋₆.

Таким образом, электрокардиографические изменения обнаруживались в обеих основных группах. Однако частота обнаружения патологических признаков в 1,5 - 2 раза реже встречалась в группе двоен с бихориальным типом плацентации.

По результатам ультразвукового исследования сердца оценивалась морфологическая структура сердца, его сократительная, насосная функция и

состояние фетальных коммуникаций.

У детей I группы (см. табл. 1) в период с первых по седьмые сутки жизни показатели систолической функции достоверно не менялись. Отмечалось некоторое уменьшение систолических параметров при неизменных диастолических. Ударный объем левого желудочка, фракция изгнания и фракция укорочения имели тенденцию к повышению. Достоверное увеличение минутного кровотока происходит за счет увеличения ЧСС. Скоростные показатели атриовентрикулярных потоков и кровотока легочной артерии в динамике первой недели жизни достоверно возрастают. Относительно «ригидный» миокард выполняет работу против меньшего сопротивления, чем у доношенных новорожденных, так как артериальное давление (следовательно и сопротивление сосудов выбросу) у недоношенных ниже.

Таблица 1

Основные ЭхоКГ показатели детей I группы (бихориальные двойни)
в первые и седьмые сутки жизни ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Возраст детей (n=40)		P (парный критерий Стьюдента)
	1-е сутки	7-е сутки	
КСР, см	1,13±0,43	1,09±0,35	>0,4
КСО, мл	2,87±0,26	2,59±0,23	>0,3
КДР, см	1,65±0,55	1,65±0,43	>0,7
КДО, мл	7,82±0,67	7,85±0,55	>0,2
УО, мл	5,07±0,49	5,21±0,46	>0,2
МОК, л/мин	0,64±0,06	0,74±0,07	<0,03
ФИ	63,53±1,87	66,25±2,31	>0,2
ФУ, %	31,59±1,39	34,13±1,94	>0,1
САК, м/с	1,06±0,06	1,05±0,10	>0,3
СЛК, м/с	0,68±0,03	0,77±0,04	<0,001
СМК, м/с	0,61±0,05	0,70±0,04	<0,001
СТК, м/с	0,50±0,04	0,63±0,04	<0,001

Примечание: p- достоверность различий между первыми и седьмыми сутками.

В 1-е сутки у 100% детей I группы отмечалось функционирование гемодинамически значимого артериального протока. Коэффициент отношения диаметра левого предсердия к диаметру аорты в среднем составил $1,5 \pm 0,1$. На доплерограмме наблюдался турбулентный диастолический поток, указывающий на

сброс крови в легочную артерию из аорты (лево-правый шунт). Допплерографически установлено функционирование овального окна. В динамике первой недели жизни у 60% детей сохранялось функционирование фетальных коммуникаций. Гемодинамическая значимость артерального протока уменьшалась, и отношение диаметра левого предсердия к диаметру аорты в среднем составляло $1,2 \pm 0,05$. У 80% детей отмечалась митральная и трикуспидальная регургитация I степени. К концу недели число детей с функционирующими фетальными коммуникациями уменьшилось до 45% (18 детей).

Таким образом, у новорожденных детей I группы в период с первых по седьмые сутки жизни наблюдалось увеличение производительности работы сердца за счет хронотропной функции, персистирование гемодинамически значимых фетальных коммуникаций и снижение контрактильности миокарда.

В таблице 2 показано, что у детей II группы (монохориальные двойни) в период с первых по седьмые сутки конечно-систолические размеры (КСР и КСО), конечно-диастолические показатели ЛЖ и фракция изгнания имели тенденцию к увеличению, но достоверно не изменялись. Ударный объем (УО) повышался достоверно ($p < 0,001$), за счет усиления силы сокращения, более полного опорожнения левого желудочка и снижения количества остаточной крови. Достоверно увеличивался минутный объем крови (МОК). В первую неделю у монохориальных близнецов достоверно увеличивались скоростные потоки через атриовентрикулярные клапаны и клапан легочной артерии. Инотропная функция миокарда и постнагрузка возрастали (за счет постнатальной перестройки), а линейные параметры левого желудочка не изменялись, что свидетельствует о повышенной жесткости миокарда недоношенных новорожденных из монохориальных двоен. Это положение подтверждает и динамика конечно-диастолических показателей.

Несмотря на наличие фетальных шунтов, увеличение ОЦК и венозного возврата, конечно-диастолические параметры у новорожденных в течение первых семи суток увеличивались незначительно, что также подтверждает повышенную жесткость миокарда. Показатели производительности работы сердца (УО и МОК) с первых по седьмые сутки жизни достоверно возрастали за счет увеличения сократительной

способности миокарда. При этом хронотропная функция сердца уменьшалась и ЧСС с $146,2 \pm 12,2$ ударов в минуту, к седьмым суткам урежалась до $129,9 \pm 10,4$.

Таблица 2

Основные показатели ЭхоКГ детей II группы (монохориальные двойни)
в первые и седьмые сутки жизни ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Возраст детей (n=40)		P (парный критерий Стьюдента)
	1 сутки	7 сутки	
КСР, мм	$0,97 \pm 0,20$	$1,02 \pm 0,38$	$>0,3$
КСО, мл	$1,95 \pm 0,21$	$2,27 \pm 0,22$	$>0,2$
КДР, мм	$1,41 \pm 0,50$	$1,51 \pm 0,55$	$>0,1$
КДО, мл	$5,13 \pm 0,47$	$6,25 \pm 0,61$	$>0,1$
УО, мл	$3,22 \pm 0,35$	$4,73 \pm 0,44$	$<0,001$
МОК, л/мин	$0,46 \pm 0,05$	$0,56 \pm 0,07$	$<0,001$
ФИ	$62,12 \pm 2,57$	$64,38 \pm 2,09$	$>0,1$
ФУ, %	$30,73 \pm 1,79$	$32,29 \pm 1,59$	$>0,1$
САК, м/с	$1,01 \pm 0,07$	$1,12 \pm 0,07$	$>0,3$
СЛК, м/с	$0,60 \pm 0,01$	$0,74 \pm 0,03$	$<0,001$
СМК, м/с	$0,53 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,04$	$<0,001$
СТК, м/с	$0,41 \pm 0,04$	$0,55 \pm 0,04$	$<0,001$

Примечание: p- достоверность различий между первыми и седьмыми сутками

На доплерограммах кровотока в стволе легочной артерии определялся бидиректоральный сброс крови в 1-е сутки у 16 (40%) детей и у 24 (60%) определен лево-правый шунт. У 60% из всех детей он был гемодинамически значим. Соотношение диаметра аорты к диаметру левого предсердия составляло в среднем $1,7 \pm 0,4$. На 7-е сутки открытый артериальный проток диагностирован у 70% младенцев лево-правой направленности. Гемодинамически значимым он был у троих детей (7,5%). У всех монохориальных близнецов в первые и на седьмые сутки зарегистрировано функционирующее овальное окно. У монохориальных близнецов в первую неделю жизни возрастает насосная функция сердца за счет увеличения инотропной функции миокарда. У детей этой группы снижена податливость миокарда, т.к. при увеличении внутрисердечного давления не происходит достоверного увеличения объема.

Таким образом, тяжесть состояния у детей II группы была выше, чем у детей I группы. Электрокардиографические и эхокардиографические данные носили более глубокие изменения в группе с монохориальным типом плацентации.

Изменения функции сердца тесно связаны с состоянием «текучести» крови. По данным, представленным в таблице 3, у новорожденных I группы (бихориальные близнецы) в первые сутки жизни время образования протромбиназы и тромбина, представленное значением R, составляло $75,18 \pm 6,13$ мм (против $71,29 \pm 7,71$ мм в группе сравнения, $p > 0,3$). К седьмым суткам оно несколько укорачивалось до $73,27 \pm 4,74$ мм, $p > 0,3$, но не достигало значений группы одиночно рожденных недоношенных ($63,14 \pm 24,54$ мм, $p < 0,05$), т.е., сгусток образовывался еще медленнее, чем у младенцев группы сравнения. Максимальная динамическая и тромбоцитарная константа (ma) в динамике первой недели жизни практически не менялась, ее значения были ниже таковых в группе сравнения и в первые и на седьмые сутки практически не менялись $33,24 \pm 1,29$ мм и $33,19 \pm 1,39$ мм, ($p > 0,5$), соответственно (против $35,13 \pm 2,82$ мм в первые сутки и $35,43 \pm 2,69$ мм на седьмые сутки в группе сравнения ($p > 0,7$)). Максимальная эластичность тромба, представленная me, как и в группе сравнения, незначительно повышалась, но также имела более низкие значения, чем в группе сравнения, и составила $49,83 \pm 3,05$ мм в 1-е сутки и $50,39 \pm 3,36$ мм на седьмые сутки $p > 0,4$, (против $51,36 \pm 5,43$ в 1-е сутки и $56,59 \pm 6,93$ мм на 7-е сутки соответственно, $p > 0,4$). Гемостатические свойства тромба были еще ниже, чем в группе одиночно рожденных недоношенных новорожденных. Тромбоэластографическая константа тромбина (K), отражающая время образования сгустка от начала выпадения первых нитей фибрина до формирования сгустка, в 1-е сутки составила $40,18 \pm 3,14$ мм, и была ниже, чем в группе сравнения ($51,88 \pm 8,70$ мм). К 7-м суткам она еще более снижалась и составляла $35,24 \pm 6,66$ мм, так и не достигая величины группы сравнения ($29,14 \pm 2,91$ мм). В целом индекс тромбодинамического потенциала (ИТП) с 1-х по 7-е сутки повышался, как и в группе сравнения. В 1-е сутки он составил $1,38 \pm 0,22$, на 7-е сутки - $1,78 \pm 0,33$, $p < 0,05$ (против $1,29 \pm 0,04$ и $1,97 \pm 0,24$ в группе сравнения соответственно, $p < 0,03$), т.е., скорость образования сгустка была ниже, чем у одиночно рожденных недоношенных новорожденных. Если у недоношенных детей группы сравнения индекс коагуляции с 1-х по 7-е сутки повышался с $0,32 \pm 0,04$ до $0,45 \pm 0,07$, $p < 0,05$, то у бихориальных близнецов он имел стабильно низкие значения и равнялся $0,32 \pm 0,04$.

Таким образом, у бихориальных двоен в течение раннего неонатального периода наблюдается состояние гипокоагуляции с медленным тромбообразованием, более низким, чем у одиночно рожденных недоношенных младенцев. Свертывающий потенциал (представленный более высоким уровнем фибриногена и нормальным количеством тромбоцитов) был выше, чем у одиночно рожденных недоношенных. Это биологически оправданная адаптационная реакция, демонстрирующая слаженность функционирования механизмов гемостатического потенциала у недоношенного ребенка из многоплодной беременности в период постнатальной адаптации.

Таблица 3

Тромбоэластографические показатели у детей I группы (бихориальные двойни) в первые и седьмые сутки жизни ($M \pm m$)

Показатель	Возраст (n=40)		p
	1-е сутки	7-е сутки	
R, мм	75,18±6,13	73,27±4,74	>0,4
R,акк, мм	72,98±6,17	72,58±6,09	>0,5
K, мм	40,18±3,14	35,24±6,66	>0,3
K,акк, мм	39,10±3,03	36,05±3,99	> 0,2
ma, мм	33,24±1,29	33,19±1,39	>0,5
me, мм	49,83±3,05	50,39±3,36	>0,4
ИТП	1,38±0,22	1,78±0,33	< 0,05
Сi	0,32±0,04	0,32±0,03	>0,5
Тромбоциты	209,13±13,15	217,23±18,66	>0,2
Фибриноген	2,02±0,15	2,05±0,13	>0,4
РФМК	22,80±1,33	19,90±1,24	<0,01

Примечание: p- достоверность различий между первыми и седьмыми сутками

По данным тромбоэластограммы у новорожденных II группы (монохориальные двойни) было обнаружено, что в течение раннего неонатального периода время образования протромбиназы и превращения фибриногена в фибрин, представленное R, имело тенденцию к уменьшению с 77,17±9,03 до 73,73±10,25 мм, как и в группе бихориальных близнецов, но абсолютные значения этого показателя были выше. С 1-х по 7-е сутки, как и у бихориальных двоен, уменьшалась тромбоэластографическая константа тромбина, K с 44,13±6,09 до 33,20±5,39мм.

Тромбоэластографические показатели у детей II группы (монохориальные двойни) в первые и седьмые сутки жизни ($M \pm m$)

Показатель	Возраст (n=40)		p
	1-е сутки	7-е сутки	
R, мм	77,17±9,03	73,73±10,25	>0,1
R,акк, мм	78,65±9,26	74,08±8,31	>0,2
K, мм	44,13±6,09	33,20±5,39	< 0,05
K,акк, мм	44,48±6,63	36,62±6,85	< 0,001
ma, мм	31,65±2,03	36,07±1,39	< 0,001
me, мм	48,64±4,19	56,85±3,41	>0,1
ИТП	1,43±0,28	2,0±0,25	< 0,05
Сi	0,31±0,05	0,37±0,05	>0,2
Тромбоциты	198,78±15,63	239,57±17,34	< 0,05
Фибриноген	2,02±0,45	1,7±0,37	<0,01
РФМК	23,7±1,22	20,39±1,39	<0,01

Примечание: p- достоверность различий между первыми и седьмыми сутками

В первую неделю жизни индекс коагуляции Сi повышался с 0,3 до 0,37 ($p > 0,2$). Число тромбоцитов достоверно не изменялось.

Таким образом, дети из монохориальных двоен имеют такие же изменения гемостазиологических показателей, что и бихориальные двойни, с той разницей, что для образования сгустка в 1-е сутки жизни требуется больше времени. К 7-м суткам время образования сгустка в обеих группах двоен выравнивается, повышается эластичность тромба. В обеих группах наблюдается более низкий свертывающий, противосвертывающий и фибринолитический потенциал и эти младенцы составляют группу риска по развитию геморрагических осложнений в раннем неонатальном периоде.

Результатом системного анализа данных были получены два оригинальных решающих правила. Первое правило прогноза позволяет определить варианты адаптации сердечно-сосудистой системы. По значениям эхокардиографических показателей с учетом типа плацентации по формуле, полученной методом дискриминантного анализа, определяют вариант адаптации.

Правило прогноза представлено следующим образом:

$$F1 = 1,04x a + 0,32x b + 1,75x c + 0,25x d - 2,12x f - 4,54$$

$$F2 = -0,87x a - 0,43x b + 3,36x c + 2,64x d - 1,97x f + 1,08, \text{ где}$$

a - конечно-систолический объем левого желудочка, мл;

b - ударный объем левого желудочка, мл;

c - скорость потока крови между створками митрального клапана, м/с;

d - скорость потока крови между створками клапана легочной артерии, м/с

f – тип плацентации – бихориальный (0), монохориальный (1).

Эффективность решающего правила составляет 84% .

Вариант №1 «Физиологическая адаптация». Если значения функции $F1 > 0$ и $F2 < 0$, то ребенок не имеет нарушений адаптации сердечно-сосудистой системы. Чувствительность метода - 87%, специфичность – 82%.

Вариант №2 «Напряженная адаптация». Если $F1 > 0$ и $F2 > 0$, то ребенок имеет нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы, характеризующиеся как транзиторные. Чувствительность метода - 71%, специфичность-85%.

Вариант №3 «Дизадаптация». Если $F1 < 0$ и $F2 < 0$, то ребенок имеет вероятность серьезных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы с возможным формированием постгипоксической кардиопатии. Чувствительность метода - 94%, специфичность – 82%. На основании методов математического моделирования возможно прогнозирование дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных из двоен, с целью своевременной реабилитации и создания группы высокого риска по формированию патологии сердца.

В проведенных нами исследованиях (ЭХОКГ и ТЭГ), были выявлены корреляционные связи между эхокардиографическими показателями и параметрами тромбоэластограммы: между максимальной эластичностью тромба и скоростью на аортальном клапане ($r=0,69$), коагуляционным индексом и скоростью на аортальном клапане ($r=0,68$), обратная корреляционная связь выявлена между протромбиновым индексом и конечно-диастолическим объемом левого желудочка ($r = - 0,98$), уровнем тромбоцитов и частотой сердечных сокращений ($r = - 0,64$), уровнем тромбоцитов и фракцией изгнания, фракцией выброса ($r=-0,83$ и $r=-0,82$, соответственно).

На основании информативных показателей сократительной и насосной функции сердца, возможно, диагностировать те или иные изменения реологии крови. Предложено решающее правило прогноза нарушений в системе гемостаза у новорожденных от многоплодной беременности, включающее показатели эхокардиографического исследования. Диагностически значимые показатели в первые сутки жизни:

КДО - конечно-диастолический размер левого желудочка

КСО - конечно-систолический размер левого желудочка

САК - скорость между створками аортального клапана

СТК - скорость между створками трикуспидального клапана

Методом дискриминантного анализа вычислены диагностические индексы S_1 и S_2 :

$$S_1 = K_1 \text{КСО} - K_2 \text{КДО} + K_3 \text{САК} + K_4 \text{СТК} - 3,53,$$

$$S_2 = R_1 \text{КСО} - R_2 \text{КДО} + R_3 \text{САК} - R_4 \text{СТК} - 2,71,$$

Где $K_1=1,12$, $K_2=-0,25$, $K_3=0,83$, $K_4=1,90$, Const равна $-3,53$ для S_1

$R_1=1,39$, $R_2=-0,49$, $R_3=2,63$, $R_4=-0,62$, Const равна $-2,71$ для S_2

Если $S_1 < 0$, а $S_2 > 0$ диагностируют нормокоагуляцию;

если $S_1 < 0$ и $S_2 < 0$ диагностируют гипокоагуляцию, а при $S_1 > 0$ и $S_2 > 0$ диагностируют гиперкоагуляцию. Вероятность правильного диагноза составляет 90%.

С помощью представленного правила диагностики возможно *предположить* то или иное нарушение в системе гемостаза у новорожденных из двоен в раннем неонатальном периоде.

Таким образом, скрининговые ультразвуковые исследования новорожденных от многоплодной беременности, позволяют провести раннюю и дифференциальную диагностику синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы. Каждый третий ребёнок, перенесший перинатальную гипоксию, имеет остаточные явления в виде лёгочной гипертензии, недостаточности атриовентрикулярных клапанов, снижения сократительной и насосной функции сердца. Это диктует необходимость диспансерного наблюдения данного контингента детей и проведения соответствующих лечебных мероприятий. Выявление каких-либо изменений помогает определить ведущее направление корригирующих мероприятий, предупреждающих формирование функциональной патологии сердца.

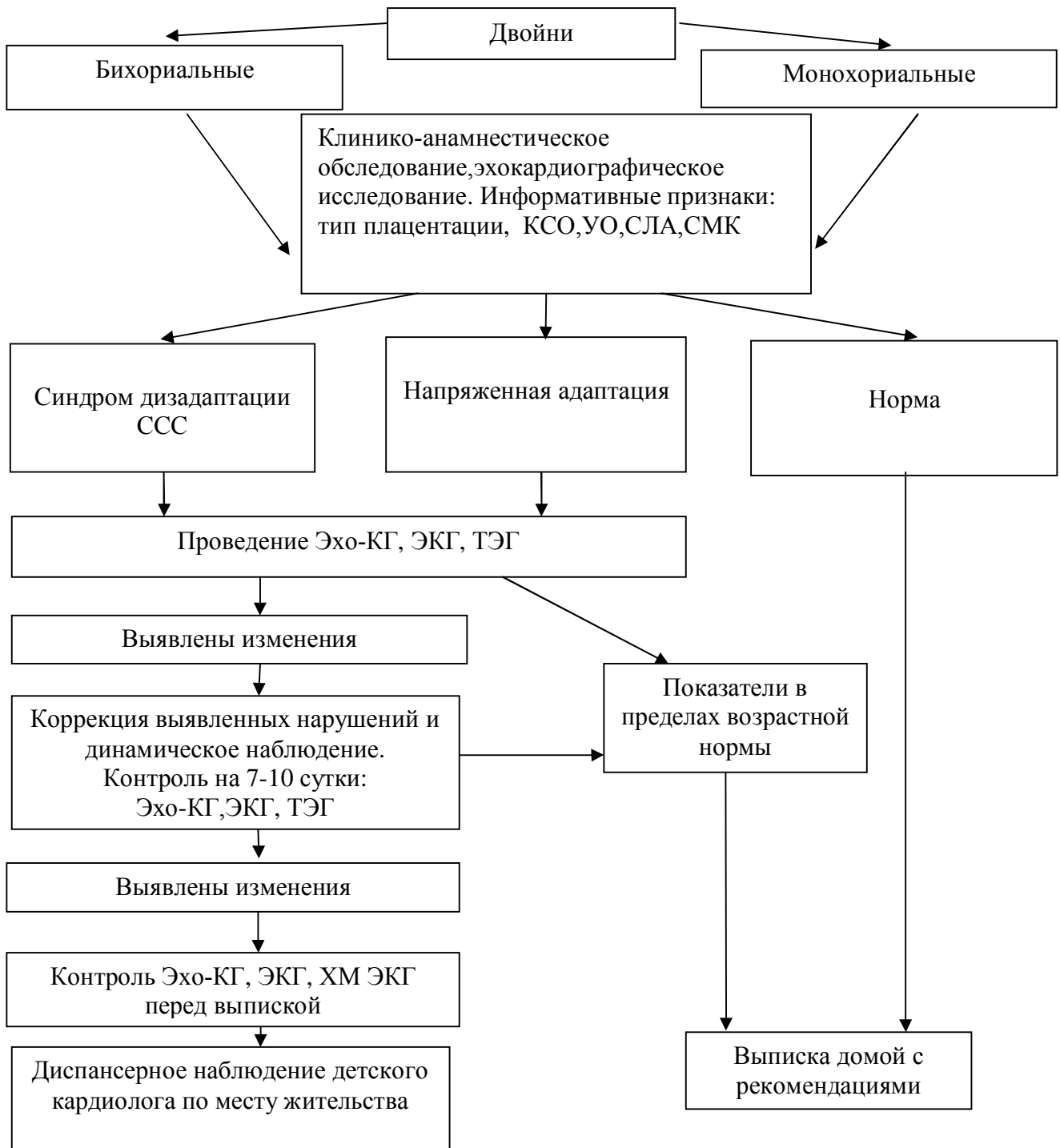


Рис. 1. Алгоритм наблюдения и прогнозирование синдрома дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных от многоплодной беременности.

ВЫВОДЫ

1. В раннем неонатальном периоде клиническими особенностями адаптационного процесса у новорожденных от многоплодной беременности, являются: перинатальные поражения ЦНС (72%, 90%, би- и монохориальные двойни, соответственно), отечный синдром (45%, 77, 5%, соответственно),

респираторные нарушения (15%, 77,5%, соответственно).

2. Синдром дизадаптации сердечно-сосудистой системы чаще наблюдается у монохориальных двоен (55%), чем у бихориальных двоен (35%) и выражается в виде снижения сократительной и насосной функции.

3. Между показателями тромбоэластограммы и эхокардиографическими параметрами у новорожденных от многоплодной беременности выявлена корреляционная зависимость, которая позволяет с высокой степенью вероятности (90%) неинвазивным методом диагностировать нарушения в системе гемостаза у новорожденных.

4. У новорожденных от многоплодной беременности в раннем неонатальном периоде эхокардиографические параметры имеют высокую информативность в диагностике вариантов адаптации сердечно-сосудистой системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Новорожденным детям из двоен с первых суток жизни рекомендуется проводить ультразвуковое исследование сердца и с помощью предложенной диагностической формулы определять вариант адаптации сердечно-сосудистой системы с целью дальнейшего дифференцированного наблюдения.

2. Детям, родившимся от многоплодной беременности с выявленным синдромом дизадаптации сердечно-сосудистой системы необходимо исследовать систему гемостаза.

3. Новорожденные от многоплодной беременности, особенно с монохориальным типом плацентации, относятся к группе повышенного риска развития гипоксических кардиопатий и нуждаются в диспансерном наблюдении участкового педиатра, консультации детского кардиолога с обязательными ЭКГ и ЭхоКГ исследованиями.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ярыгина И.В. Гемодинамические нарушения у новорожденных из двоен в раннем неонатальном периоде / И.В. Ярыгина, О.А. Краева, Л.А. Пестряева, Г.А. Черданцева // **Уральский медицинский журнал.**- 2008.- №12.- С. 92-96.
2. Ярыгина И.В. Антенатальные факторы риска нарушений центральной и почечной гемодинамики в период ранней адаптации новорожденных / И.В. Ярыгина, Г.А. Черданцева, О.А. Краева, Т.В. Кочарина // **Материалы 5 съезда Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины "Современные подходы к**

выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии".- Москва.- 2005.- С. 216-217.

3. Ярыгина И.В. Становление работы сердца у детей от многоплодной беременности в раннем неонатальном периоде / И.В.Ярыгина, Г.А Черданцева, О.А. Краева // Материалы 5 съезда Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины "Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии".- 2005.- С. 218-219.
4. Черданцева Г.А. Состояние центральной и почечной гемодинамики при нарушении ранней неонатальной адаптации у новорожденных / Г.А Черданцева, О.А. Краева, И.В.Ярыгина // Материалы 7 Российского форума "Мать и дитя". - Москва. - 2005.- С.597.
5. Ярыгина И.В. Особенности гемостаза при постгипоксических кардиопатиях у новорожденных от многоплодной беременности / И.В.Ярыгина, Г.А Черданцева // Материалы 7 Российского форума "Мать и дитя". - Москва. - 2005.- С.599.
6. Ярыгина И.В. Особенности центральной гемодинамики у новорожденных от многоплодной беременности / И.В.Ярыгина, Г.А Черданцева, О.А. Краева // Юбилейная Межвузовская научная конференция студентов и молодых ученых, посвященная 70-летию КГМУ в 2 частях, часть 1-Курск: КГМУ.- 2005.- С.283.
7. Ярыгина И.В. Диагностическое и прогностическое значение нарушений в системе гемостаза у моно- и бихориальных двоен / И.В.Ярыгина, Г.А Черданцева, С.Г. Батлук // Всероссийская научно-практическая конференция «Нерешенные проблемы перинатальной патологии». Сборник статей.- Нижневартовск.- 2005- С. 151-154.
8. Ярыгина И.В. Гемодинамические нарушения у близнецов в раннем неонатальном периоде / И.В.Ярыгина, Г.А Черданцева // Материалы 11 конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии».-2007.- С. 737.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КДО - конечно-диастолический объем левого желудочка, мл
 КДР - конечно-диастолический размер левого желудочка, см
 КСО - конечно-систолический объем левого желудочка, мл
 КСР - конечно-систолический размер левого желудочка, см
 МОК - минутный объем, л/мин
 САК – скорость потока крови между створками аортального клапана, м/с
 СЛК - скорость потока крови между створками клапана легочной артерии, м/с
 СМК - скорость потока крови между створками митрального клапана, м/с
 СТК - скорость потока крови между створками трикуспидального клапана, м/с
 УО - ударный объем левого желудочка, мл
 ФИ - фракция изгнания левого желудочка, %
 ФУ - фракция укорочения левого желудочка, %
 ЧСС - частота сердечных сокращений
 ЭКГ - электрокардиография

