

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им. И.К. АХУНБАЕВА**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА

На правах рукописи

УДК 616.12-07-08-053.3



ЖУМАГУЛОВА ГУЛЬНАРА СМАГУЛОВНА

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КРИТИЧЕСКИХ ВРОЖДЕННЫХ
ПОРОКОВ СЕРДЦА В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ**

14.01.08 – педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н. профессор

Алымбаев Э.Ш.

Бишкек – 2025

СОДЕРЖАНИЕ

Стр. с - по

СОДЕРЖАНИЕ	2-3
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	4-5
ВВЕДЕНИЕ	6-10
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	11-44
1.1. Современные представления о критических врожденных пороках сердца у детей	11-21
1.2. Клинико-инструментальная и лабораторная оценка состояния сердечно-сосудистой системы у детей с критическими врожденными пороками сердца	21-33
1.3. Клинико-патогенетические аспекты и принципы прогнозирования исходов у детей с критическими врожденными пороками сердца	34-44
ГЛАВА 2 ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45-52
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	53-142
3.1. Клинико-прогностическое значение социальных и медицинских факторов риска формирования и рождения детей с критическими врожденными пороками сердца	53-78
3.2. Клиническая характеристика критических врожденных пороков сердца у детей	79-85
3.3. Диагностика критических врожденных пороков сердца у детей в аспекте гемодинамических особенностей	85-97
3.4. Анализ причин госпитальной летальности по результатам аутопсии умерших детей с критическими врожденными пороками сердца	97-111

3.5.	Факторы риска и прогнозирование летальных исходов у детей с критическими врожденными пороками сердца	111-123
3.6.	Медицинская эффективность программ ведения детей с критическими ВПС	124-133
3.7.	Рекомендации по снижению летальных исходов детей с критическими формами ВПС на дохирургическом этапе	133-142
	ВЫВОДЫ	143-144
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	145-145
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	146-164

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – Артериальная гипертензия

АВК – Атриовентрикулярный канал

АКГ - Ангиокардиография

АЛА – Атрезия легочной артерии

АЛАСИМЖП- Атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой

АР – Атрибутивный риск

АТК – Атрезия трикуспидального клапана

АЧТВ – Активированное частичное тромбопластиновое время

БАЛК – Большая аорто-легочная коллатераль

ВОЛЖ – Выносящий отдел левого желудочка

ВОПЖ – Выносящий отдел правого желудочка

ВПВ – Верхняя полая вена

ВПР – Врожденный порок развития

ВПС – Врожденный порок сердца

ВУИ – Внутриутробная инфекция

ДАЛП – Дефект аортолегочной перегородки

ДВС – Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

ДМЖП – Дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП – Дефект межпредсердной перегородки

ДОСПЖ – Двойное отхождение сосудов от правого желудочка

ДОСЛЖ-Двойное отхождение сосудов от левого желудочка

ДФЛЖ – Диастолическая функция левого желудочка

ЕЖС – Единственный желудочек сердца

ИМЖП – Интактная межжелудочковая перегородка

КВПС – Критические врожденные пороки сердца

КОС – Кислотно-основное состояние

КС – Коронарные сосуды

ЛСС – Легочное сосудистое сопротивление

МЖП – Межжелудочковая перегородка

МКК – Малый круг кровообращения
МНО – Международное нормализованное отношение
НПВ – Нижняя полая вена
НЦОМид – Национальный центр охраны материнства и детства
ОАП – Открытый артериальный проток
ОАС – Общий артериальный ствол
ООАВК – Общий открытый атриовентрикулярный канал
ООО – Откротое овальное окно
ОР – Относительный риск
ОШ – Отношение шансов
ОПНД- отделение патологии новорожденных детей
ПК – Предельный коэффициент
СГЛС – Синдром гипоплазии левого отдела сердца
СДР – Синдром дыхательных расстройств
СН – Сердечная недостаточность
ССС – Сердечно-сосудистая система
ТАДЛВ – Тотальный аномальный дренаж легочных вен
ТЛБАП – Транслюминальная баллонная ангиопластика
ТМА – Транспозиция магистральных артерий
ТМС – Транспозиция магистральных сосудов
УГИ – Урогенетальная инфекция
ФР – Фактор риска
ХСН – Хроническая сердечная недостаточность
ЦДК – Цветное доплеровское картирование
ЦНС – Центральная нервная система
ЦЭЗ – Центр электронного здравоохранения
ЧАВК – Частично открытый атриовентрикулярный канал
ЧДД – Частота дыхательных движений
ЧСС – Частота сердечного сокращения
ЭКГ – Электрокардиография
ЭхоКГ – Эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Смертность детей на первом году жизни – это знаковый демографический показатель, отражающий как социально-экономическое благополучие страны, так и эффективность и результативность работы системы здравоохранения [46]. Показатели смертности, заболеваемости и отдаленные результаты лечения отдельных групп нозологий отражают продуктивность работы отраслей медицины [7]. Опыт экономически развитых стран показывает, что смертность от заболеваний органов кровообращения вышла в последние годы на первое место, в том числе и врожденные пороки сердца (ВПС). Соответственно, и в структуре заболеваемости населения Кыргызстана болезни сердечно-сосудистой системы занимают одно из ведущих мест. В настоящее время ВПС занимают лидирующие позиции по распространенности в сравнении с другими пороками развития у детей и остаются одной из ведущих причин младенческой смертности [1]. В перинатальном периоде ВПС являются причиной 2,5% смертей (0,25 случаев на 1000 родов), на первом году жизни – 6-11% летальных исходов и около 50% смертей, связанных с врожденными пороками развития [40, 105]. Существует много классификаций ВПС, подразделяющих пороки по их тяжести, влиянию на гемодинамику в легких, в зависимости от наличия цианоза и по другим критериям. Общеизвестным является выделение группы критических пороков периода новорожденности, частота встречаемости которых в первые 28 дней жизни составляет от 20 % до 30 % [124,76]. Подобные данные опубликовали Oster M.E., et al (2013): среди всех ВПС 25% детей имеют критическую форму порока.

Предупредить развитие симптомов критического состояния у новорожденного с ВПС возможно своевременно заподозрив диагноз: во время рутинного ультразвукового скрининга плода или при проведении клинического осмотра новорожденного, однако оба этих метода зависят от опыта и

компетенций специалистов и часто имеют низкую чувствительность (Westin M., 2006), вследствие чего до 30% детей, рожденных с критическими ВПС, выписываются домой до постановки диагноза, что в 50% приводит к летальному исходу [62, 51, 79].

Высокий процент смертности от критических ВПС в младенчестве определяет важность совершенствования способов диагностики, консервативной терапии и маршрутизации новорожденных для своевременного оказания специализированной помощи и улучшения исходов [79, 157, 99]. На текущий момент имеется значительное количество сведений в отношении диагностики и лечения ВПС, предупреждения развития критических состояний. Однако данные сведения остаются разрозненными и не во всех учреждениях доступными к применению, поэтому требуются дальнейшие исследования в этой области для оптимизации диагностических и лечебных протоколов ведения данной категории пациентов [29, 91].

Смертность детей первого года жизни является основным критерием оценки эффективности демографического развития страны и показателем благополучия общества, поэтому снижение младенческой смертности - приоритетная задача системы здравоохранения.

Для обеспечения пациентов с критическими ВПС современными методами диагностики и лечения на дооперационном этапе необходимо совершенствовать системы перинатального ведения данной категории больных. В Кыргызской Республике требуется разработка и внедрение протоколов и рекомендаций, основанных на современных научных данных и международном опыте. Дальнейшие исследования в области перинатальной медицины, направленные на изучение особенностей течения критических ВПС, диагностики и предоперационной подготовки новорожденных, должны способствовать улучшению качества медицинской помощи.

Цель исследования: Разработка комплекса мер по снижению смертности детей с критическими ВПС в неонатальном периоде путем оптимизации диагностики, тактики ведения и прогнозирования летального исхода.

Задачи исследования:

1. Проанализировать факторы риска формирования критических врожденных пороков сердца (КВПС)
2. Определить структуру и частоту различных клинических форм КВПС в зависимости от гемодинамических и анатомических характеристик. Изучить критерии тяжести новорожденного с критическими ВПС (КВПС).
3. Изучить прогностически неблагоприятные факторы летальности новорожденных с КВПС.
4. На основе комплексного анализа научно обосновать тактику ведения новорожденных с КВПС, направленную на снижение неонатальной летальности и увеличению продолжительности жизни.

Научная новизна полученных результатов:

Впервые на основании многофакторного анализа и ранжирования выявлены информативные критерии прогнозирования вероятности формирования критических ВПС у плода и определения шансов рождения ребенка с ВПС живым.

Представлена характеристика клинико-функциональной адаптации сердечной деятельности у детей с критическими ВПС в зависимости от гемодинамических нарушений.

Научно обоснована возможность прогнозирования исходов у новорожденных с критическими ВПС в первые дни жизни на основании оценки клинических и морфологических признаков.

Впервые разработана модель прогнозирования смертности новорожденных с критическими ВПС и обоснована необходимость

внедрения адекватных мер по совершенствованию специализированной кардиологической помощи.

Впервые дано дополнительное научное обоснование по результатам вскрытий необходимости дальнейшего прижизненного обследования на вероятность сопутствующих поражений внутренних органов, влияющих на тяжесть состояния новорожденного и исход.

На основании анализа выявленных нерешенных проблем организации реабилитационной помощи после хирургического лечения ВПС в КР разработана комплексная методика, применение которой позволило научно обосновать совершенствование системы организации реабилитационной помощи данному контингенту больных.

Практическая значимость полученных результатов:

Практическая значимость заключается в дифференцированном подходе к коррекции нарушений при выявлении неблагоприятных факторов прогноза, что важно подтвердить снижением летальности.

По результатам настоящего исследования разработана система этапной лечебно-профилактической помощи, программа медицинского ведения за детьми с критическими ВПС.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение позволит снизить показатель младенческой смертности, а также продлить жизнь новорожденным с критическими ВПС.

Полученные результаты подтверждают, что своевременная и адекватная терапия определяют успешность специализированной помощи и повышают выживаемость новорожденным с ВПС.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о критических врожденных пороках сердца у детей

Врожденные аномалии, являясь причиной большого количества эмбриональных и интранатальных смертей, занимают ведущие позиции в структуре детской заболеваемости, инвалидности, смертности и представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему во всех странах мира. В информационном бюллетене Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованной в феврале 2023 году «... от врожденных заболеваний в течение первых 28 дней жизни ежегодно умирают 240 000 новорожденных детей, а также 170 000 детей в возрасте от одного месяца до пяти лет. Данные заболевания могут приводить к длительной инвалидности, что оказывает значительное воздействие как на отдельных людей, их семьи, так и на системы здравоохранения и общество. По мере снижения общего уровня смертности новорожденных и детей в возрасте до пяти лет доля врожденных заболеваний среди причин смерти этих детей возрастает. К наиболее тяжелым врожденным заболеваниям относятся пороки сердца, дефекты нервной трубки и синдром Патау, Эдварса» [166].

Врожденные пороки сердца (ВПС) и магистральных сосудов — это обширная нозологически разнообразная группа врожденных аномалий, развитие которых определяется комплексным взаимодействием средовых и генетических факторов и являются частой причиной ранней инвалидизации, смерти новорожденных и детей первого года жизни, также становится важной медико-социальной проблемой детской и подростковой кардиологии [166]. По частоте встречаемости они занимают третье место после врожденных пороков

опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы [97]. Среди всех пороков развития ВПС, учитывая случаи внутриутробной смерти плода и ранних выкидышей, составляют 40 % или до 2% распространен среди врожденных заболеваний [156]. Это обуславливает актуальность изучения факторов риска и моделей патогенеза, дающих ключ к повышению возможностей профилактики, улучшению качества пренатальной и постнатальной диагностики, качества лечения. Профилактика, диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний в детском возрасте имеют первостепенное значение для качественной, продолжительной жизни и в организации медицинской помощи [29, 156].

По имеющимся данным ВОЗ и мировых научных исследований в формировании врожденных пороков сердца немаловажную роль играют факторы риска. Один из факторов риска - социально-экономический, где в малообеспеченных семьях, испытывающих дефицит ресурсов, косвенно повлиял на развитие врожденных заболеваний. Согласно оценкам, около 94% случаев серьезных врожденных заболеваний приходится на долю стран с низким или средним уровнем дохода. Возможно, это связано с отсутствием доступа беременных женщин к продуктам с достаточным содержанием питательных веществ, ограничением доступа к медицинскому обслуживанию [166, 25]. Выявлена взаимосвязь отягощенного акушерского анамнеза матери и формирования ВПС у детей: мертворождения в анамнезе способствовали увеличению частоты формирования у плода атриовентрикулярного канала в 5 раз; наличие выкидышей на ранних сроках беременности — риск тетрады Фалло в 1,5 раза, аномалии Эбштейна — в 3 раза; преждевременные роды в анамнезе увеличивали вероятность формирования ДМПП в 2 раза; стресс во время беременности повышает риск формирования конотрункальных пороков сердца в 2 раза [154, 120]. Наличие у матери сахарного диабета увеличивает риск развития транспозиции магистральных сосудов, атриовентрикулярного канала, ДМЖП, синдрома гипоплазии правых/левых камер сердца, ОАП [120].

Эти данные (2007г.) подтверждены также результатами исследований 2016 года, а также установлено, что тип сахарного диабета значения не имеет [101]. Инфекционные заболевания, протекающие с подъемом температуры в первом триместре беременности, увеличивают риск формирования ВПС в 2–3 раза [120; 90]. Инфекции мочевыводящих путей у беременной женщины чаще обуславливали формирование ВПС (обструкция правых камер сердца); и, наоборот, респираторные инфекции в большинстве случаев протекали без формирования ВПС [90]. Перенесенная краснуха на ранних сроках беременности часто является высоким риском формирования аномалий легочной артерии, ДМЖП [120]. Ожирение у матери (индекс массы тела > 30 кг/м²) увеличивает риск появления конотрункальных дефектов у плода в 1,3 раза, ДМПП — в 1,2 раза, ДМЖП — в 1,4 раза [95]. Доказана прогностически неблагоприятная роль эпилепсии у матери в рождении детей с ВПС [120].

Результаты большого многоцентрового исследования, включающего более чем 1,7 млн. участников свидетельствовали, что в среднем только у 2,2% детей с ВПС имелась отягощенность по ВПС у родственников первой линии родства. Так, отягощенная наследственность по ВПС увеличивала риск формирования ДМПП более чем в 3 раза, обструкции выходного отдела правого желудочка — почти в 50 раз, а риск гетеротаксии — почти в 80 раз [145]. Риск ВПС увеличивается на 63% при многоплодной беременности по сравнению с одноплодной. Так, наблюдается трехкратное увеличение риска развития открытого артериального протока и коарктации аорты [110]. Выявлено, что близкородственность усиливает значение основных генетических факторов риска. Близкое родство, особенно между двоюродными братьями и сестрами, является дополнительным фактором риска для этих семей, где оно считается обычной культурной практикой. Данный фактор подтвержден исследованиями, проведенными в Саудовской Аравии и других странах Средней Азии [83].

За последнее столетие в мире наблюдался рост распространенности ВПС с 0,6 в 1930 – 1934 гг. до 8 – 9,1 случаев на 1000 живорожденных после 1995 г. [87], а по опубликованным в 2021 году данным Европейского регистра врожденных пороков развития EUROCAT, частота ВПС составляет около 2,5 % от всех новорожденных [143]. В США, Японии, Швеции, России ежегодно рождается в среднем 0,7-0,8% детей с ВПС. В Северной Америке ВПС являются причиной смерти у 37% младенцев, в Западной Европе – у 45% [101]. Большинство ВПС, особенно множественных и тяжелых, приводит к ранней инвалидизации и смерти детей. В связи с этим, для своевременного планирования хирургической коррекции порока и лечебно-профилактических мероприятий большое значение имеет мониторинг динамики показателей, а также анализ тенденций роста или снижения распространенности и заболеваемости ВПС у детей на региональном уровне [4].

По разным данным, показатели распространенности ВПС у детей в начале 2000 годов значительно варьировали и составляли от 4 до 50 случаев на 1000 живорожденных [112], что объясняется разными критериями их оценки. Частота ВПС средней тяжести и тяжелых форм среди детей США составляла около 6 случаев на 1000 живорожденных и увеличивалась до 19/1000 при включении детей с двустворчатым аортальным клапаном и до 75/1000 - при учете точечных мышечных дефектов межжелудочковой перегородки (ДМЖП) [112]. В течение последних лет отмечается некоторая стабилизация значений этого показателя, и в мире ежегодно рождается около 1,5 млн. детей с ВПС [112, 94]. По данным EUROCAT, в период 2010 - 2014 гг. распространенность всех ВПС составляла 8,1, в т. ч. тяжелых проявлений — 2,2 на 1000 новорожденных [94]. Распространенность тяжелых ВПС с течением времени также увеличивалась, что, вероятно, связано, с улучшением методов диагностики ВПС и предотвращением случаев антенатальной и младенческой смертности. Так, результаты исследования, охватывающего период 1985 – 2000 гг., показали увеличение доли тяжелых ВПС в детской популяции на 22% [92].

Аналогичная тенденция наблюдалась и в последующие годы (данные 2014 года) [94, 92]. Имеются географические различия распространенности ВПС среди живорожденных в мире, самая высокая наблюдалась в странах Азии и составляла 9,3/1000 [92, 138]. В Китае распространенность ВПС, по данным на 2009 г., составляла 8,2/1000 человек, из них среди живорожденных — 6,7, а среди мертворожденных — до 168,8 [138, 162]. Наиболее частыми ВПС были дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), открытый аортальный проток (ОАП) и дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), которые составили соответственно — 34%, 24% и 11% [92]. В Индии в 2014 г. распространенность ВПС была 19/1000 новорожденных, в т. ч. ДМЖП (33%), ДМПП (19%), тетрада Фалло (16%) [162]. В Саудовской Аравии (по данным 1993–2003 гг.) распространенность ВПС составляла 2,1 до 10,7/1000, среди которых наиболее часто отмечались ДМЖП (30 – 40%), ДМПП (9 – 18%) и стеноз клапана легочной артерии (6 – 12%). В целом частота тяжелых ВПС составляла приблизительно 5,4/1000 живорожденных в год [123]. В Европе распространенность ВПС на 2011 год составляла 6,9/1000 живорожденных, в странах Северной Америки — 8,2/1000 живорожденных [94]. Наиболее распространенными ВПС у детей являлись ДМЖП, ДМПП, пороки клапана легочной артерии и ОАП [168, 85].

По данным рандомизированных исследований, проведенных в США и Великобритании, при естественном течении ВПС к концу 1 года жизни погибают более 70% детей, в первые недели жизни — 20%, в первый месяц — до 27% [85, 140]. Пороки сердца, при которых большинство пациентов не доживают до одного года жизни, принято считать «критическими ВПС периода новорожденности» [88]. Угрожающие состояния, развивающиеся у новорожденных с критическими ВПС, Л.М. Миролубов и Ю.Б. Калиничева (2016 г.) разделили на зависящие от фетальных коммуникаций между малым и большим кругами кровообращения (открытый артериальный проток (ОАП), открытое овальное окно (ООО), аранциев проток) и не зависящие [47]. Понятие

"критический порок сердца" впервые введен в 2011 году Американской ассоциацией кардиологов и применяется для обозначения ВПС, сопровождающихся развитием критических состояний в ближайшие часы или сутки после рождения. Частота встречаемости обсуждаемых ВПС в первые 28 дней жизни составляет от 20 до 30% [88, 47]. Консультативный комитет Секретаря по наследственным заболеваниям у новорожденных рассмотрел следующие критические пороки сердца: синдром гипоплазии левого желудочка, атрезия легочной артерии, атрезия трикуспидального клапана, резкий стеноз или коарктация аорты, тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов, тотальный аномальный дренаж легочных вен, общий артериальный ствол [47, 11, 117]. К

В мировой литературе описывают не менее 7 крупных систем классификаций ВПС, применяемых в зависимости от клинической ситуации, этапа оказания помощи, диагностики и скрининга. Например, клиническая классификация по типу симптомов (синие пороки, бледные пороки), классификация по критичности ВПС (Critical vs. Non – Critical CHD) , где требуется хирургическое вмешательство, классификация по функциональной анатомии (по Van Praagh, 1972), анатомо-морфологическая классификация, основанная на пораженной структуре сердца (перегородочные дефекты, пороки клапанов и сосудов) и др. В нашем исследовании мы применили классификацию по гемодинамическому типу, где описывается тип нарушения кровотока и используется в интенсивной терапии неонатологии. По описанию ВПС делятся:

1. Дуктусзависимые для системной циркуляции (синдром гипоплазии левых отделов сердца, критический стеноз или атрезия аортального клапана, коарктация аорты, перерыв дуги аорты, атрезия митрального клапана)

2. Дуктусзависимые для легочной циркуляции (критический стеноз клапана легочной артерии, трикуспидальная атрезия, атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой или с ДМЖП, тетрада Фалло),

3. Пороки с артериовенозным смешиванием крови (ТМС, тотальный аномальный дренаж легочных вен, двух/ трехкамерное сердце, двойное отхождение магистральных сосудов, атриовентрикулярный канал, дефект аортолегочной перегородки)

4. Пороки с избыточным легочным кровотоком (с риском легочной гипертензии – ДМЖП, ДМПП, ОАП) [American Academy of Pediatrics – Neonatal Resuscitation Program and Guidelines for CCHD Screening, 2016].

Критические ВПС могут не проявляться клинически сразу после рождения, но при закрытии открытого артериального протока (ОАП) наблюдается прогрессирующее ухудшение состояния ребенка. Смертность в подобных случаях выше, чем при других вариантах ВПС [88, 153]. Более 70% детей с критическими ВПС могут быть спасены при точной ранней диагностике, адекватной интенсивной терапии и своевременном хирургическом вмешательстве [76]. Однако, к сожалению, до сих пор каждый 4-й критический ВПС диагностируется только после выписки из родильного дома [113]. Связано это в первую очередь с тем, что нередко при тяжелых ВПС клиническая симптоматика в раннем неонатальном периоде может быть крайне скудной, что существенно затрудняет диагностику, основанную только лишь на клиническом осмотре. Видимый цианоз может отсутствовать, шум в сердце, как правило, не дает объективной характеристики тяжести поражения сердечно-сосудистой системы у новорожденных. По данным С. Lundsgaard и соавт., дети с умеренной гипоксемией и с артериальным насыщением кислородом 80-95% не будут иметь видимый цианоз кожных покровов и слизистых [170, 131]. М.Н. Lees и соавт. установили, что для новорожденных с уровнем гемоглобина 200 г/л цианоз будет виден только при артериальном насыщении кислородом менее 80%; при концентрации гемоглобина 100 г/л насыщенность для визуализации цианоза должна быть менее 60% [47]. Нередко при критических ВПС в раннем неонатальном периоде шума в сердце либо нет,

либо он может появляться гораздо позже, только после снижения сопротивления в малом круге кровообращения [129, 74].

В первые дни жизни диагностируются такие пороки как, недоразвитие отделов сердца, транспозиция магистральных сосудов с интактной межжелудочковой перегородкой, атрезия клапанных отверстий, критический стеноз аорты, то есть те пороки, при которых гемодинамика нарушается уже на ранних этапах плацентарного кровообращения [47, 74]. Общий артериальный ствол, полная транспозиция сосудов и двухкамерное сердце эта категория аномалий наблюдается преимущественно у новорожденных. Однако, такие пороки как септальные дефекты, не имеют патологических симптомов у новорожденного [74]. Младенцы с поздней диагностикой критических пороков сердца подвергались значительному риску тяжелых осложнений и смерти. Выраженная гипоксемия и гипоперфузия привели к поражению головного мозга, почек и печени [75]. Дети с критическими пороками сердца чаще протекает бессимптомно при рождении (из доклада «Педиатры-2015 год», pubmed 2016).

Ретроспективное исследование 898 детей, умерших от критических ВПС в штате Калифорния в период с 1989 по 2004 год в возрасте от 1 до 364 дней, которые не были прооперированы. По результатам вскрытий причиной смерти были синдром гипоплазии левого желудочка и коарктация аорты. Средняя продолжительность жизни была 10 — 13 дней, а более 50% детей умерли дома, либо в отделении интенсивной терапии [161]. Основными причинами развития критического состояния у новорожденных с ВПС: резкая обструкция кровотока, неадекватный возврат крови к левому сердцу, выраженная гиповолемиа малого круга кровообращения и объемная перегрузка сердца, выраженная артериальная гипоксемия [76, 157].

Ежегодно в России, согласно статистическим данным, погибают несколько тысяч новорожденных, имеющих данную патологию, около 40% умирает впервые 30 дней жизни из-за не проведенной срочной операции, еще

чуть меньше 40% умирает в первые полгода жизни, а оставшиеся в живых младенцы становятся инвалидами в будущем. Особенно это печально в таких случаях, когда спасти ребенка может квалифицированная помощь и, кроме этого, может в дальнейшем обеспечить хорошее качество жизни и избежать инвалидности в будущем [67, 28]. Результаты 20-летнего (2000 – 2020) мониторинга динамики ВПС у детей в Российской Федерации показали, что в структуре диспансерной кардиологической группы отмечается стабильный рост распространенности и первичной заболеваемости ВПС. В структуре всех ВПС лидирующие позиции занимают септальные дефекты и ОАП. Увеличение числа ранних оперативных вмешательств, особенно в течение первого года жизни, с 11 % в 2000 г. до 31 % в 2020 г. способствовало уменьшению инвалидности в эти годы с 15,7 % до 4,8 % [28]. Данные этих исследований свидетельствуют, что регулярный мониторинг является необходимым механизмом для динамической оценки сатурации крови, для планирования объема и характера хирургических вмешательств, контроля эффективности лечения [99].

Прогнозируется дальнейший рост распространенности ВПС, что может быть обусловлено также совершенствованием диагностических методик, повышением квалификации специалистов ультразвуковой диагностики и высокотехнологичных визуализирующих технологий [106]. Так, в докладе Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) было отмечено, что в США в 2017 г. ожидалось рождение минимум 40 000 детей с ВПС, что составляет 1% новорожденных. Из них около 25% живорожденных, или 2,4/1000 с тяжелыми ВПС, которым будут необходимы инвазивные методы лечения в течение первого года жизни [124]. Увеличению доли детей с ВПС способствуют и современные методики оперативного лечения, которые обеспечивают выживание детей практически со всеми дефектами и, как следствие, увеличение подростков и взрослых с оперированными ВПС [126].

Имеется большое количество национальных регистров по учету случаев заболеваемости врожденными аномалиями развития, в т. ч. ВПС. В настоящее время имеются две международные системы мониторинга регистров по наблюдению и исследованию врожденных дефектов: The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research ICBDSR or Clearinghouse и EUROCAT. В состав ICBDSR входят 47 региональных регистров из 36 стран Европы, Азии, Америки и Африки; EUROCAT объединяет 35 региональных регистров из 21 страны Европы [102].

Несмотря на достижения современной науки, в Кыргызстане отсутствуют достоверные данные о структуре и распространенности врожденных пороков сердца. Соответственно, с каждым годом ВПС у детей представляют все более серьезную проблему здравоохранения и в обществе целом. В то же время, как показывают научные исследования, вследствие недостаточно эффективной и несвоевременной медицинской помощи, поздней диагностики увеличивается смертность в детском возрасте. Ранняя диагностика ВПС у детей имеет большое практическое значение в определении стратегии и тактики реабилитации [73]. В Кыргызской Республике, вероятно из-за тяжелого экономического положения, ситуация достаточно сложная. В государстве имеется только одно специализированное лечебное учреждение НИИ Хирургии сердца и трансплантации органов, оказывающее квалифицированную диагностику и лечение пациентам с ВПС любого возраста. Очень часто пациенты, направленные в институт, находятся уже в тяжелом, критическом и запущенном состоянии, когда оказание помощи уже достаточно сложно или невозможно. Ситуацию усугубляет отсутствие квалифицированных кадров в отдаленных регионах и областях страны [19].

В последние годы в Кыргызстане наблюдается изменение структуры врожденных пороков сердца, в частности, увеличение удельного веса тяжелых комбинированных форм, часто протекающих с развитием недостаточности кровообращения. Среди детей, рождающихся с сердечными аномалиями, 14% умирают в первую неделю жизни, 25% в течение первого месяца, около 40% не

доживают до 1-го [19, 24]. Поэтому необходимо как можно более раннее пренатальное выявление ВПР, что позволяет принять решение о целесообразности сохранения беременности и, в случае ее пролонгирования, разработать наиболее адекватную тактику ее дальнейшего ведения. Учитывая климатогеографическую особенность расположения Республики, проблема врожденных пороков сердца приобретает особую значимость [24].

Нами проведен исследовательский анализ рождаемости и неонатальной смертности в Кыргызской Республике (КР). Согласно данным МЗ КР уровень младенческой смертности в 2023 году составил 14,7 на 1000 живорожденных, при этом доля неонатальной смертности в общей структуре достигла более 60%. Для сравнения, средний показатель в развитых странах в тот же период составил 3,9 на 1000. Следовательно показатель в КР превышает международные стандарты почти в 4 раза [ВОЗ, 2023] По данным Национального статистического комитета КР за 2020 по 2023 годы наблюдается тенденция к снижению рождаемости с 158 112 до 145 977 новорожденных. Показатель младенческой смертности демонстрировал незначительное снижение, т.е. с 2270 случаев в 2020 году до 2040 в 2023 году. В то же время частота регистрации врожденных пороков развития (ВПР) и хромосомных нарушений увеличилась с 3562 случаев в 2020 году до максимального уровня 6026 в 2022 году, после чего снизилась до 4564 случаев в 2023 году [Нацстаткомитет КР, 2023]. За исследуемый период отмечается тенденция к снижению рождаемости и младенческой смертности, при этом динамика врожденных аномалий характеризуется выраженной нестабильностью. Согласно данным Национального центра охраны материнства и детства (НЦОМид), в 2022 году было зарегистрировано 1761 случай врождённых пороков развития (ВПР), из которых 53 случая составили ВПС, выявленные у новорожденных в клиническом родильном доме (КРД) НЦОМид. В отделении патологии новорожденных (ОПНД), где осуществлялось стационарное лечение новорожденным с ВПС (9 случаев). В 2023 году общее количество ВПР увеличилось до 1813 случаев, при этом количество ВПС возросло до 78, из которых 36 случаев диагностированы в КРД и 9 - в ОПНД. В

2024 году общее число зарегистрированных ВПР составило 2034 случая. Количество выявленных ВПС снизилось до 66 случаев, из которых 41 случай был диагностирован в КРД и 17 случаев в ОПНД [Центр электронного здравоохранения при МЗКР, 2023]. Следует отметить, что естественная летальность в группе сложных пороков сердца и магистральных сосудов достигает 94% [9]. Основными причинами гибели детей первого года жизни с пороком сердца, по мнению многих зарубежных авторов, являются: прогрессирующая легочная гипертензия, тяжелая гипоксемия и частые пневмонии [9, 10]. Значительная часть детей, переживших период новорожденности, впоследствии страдает от хронической гипоксии и/или гиперволемии малого круга кровообращения [10]. В следствие это приводит к развитию фиброэластоза миокарда, миокардиальной гиперплазии, дилатации, формированию нарушений умственного и физического развития детей. С течением времени эти изменения становятся необратимыми и делают хирургическое лечение порока малоэффективным [57].

Таким образом, степень «критичности» порока развития и время, в течение которого развиваются угрожающие для жизни состояния, зависит от типа ВПС, фоновой патологии, индивидуальных особенностей ребенка, своевременности диагностики и адекватности оказания медицинской помощи на дооперационном этапе. Поэтому важной задачей является наиболее ранняя диагностика ВПС [31]. Несмотря на все предпринятые попытки систематизировать изученные аспекты патогенеза при ВПС, ещё очень мало данных о влиянии иммунно-биохимических факторов на формирование нарушений сердечной деятельности у детей, особенно после кардиохирургической коррекции порока сердца [100, 33].

1.2 Клинико-инструментальная и лабораторная оценка состояния сердечно-сосудистой системы у детей с ВПС

Существует более 90 вариантов врожденных пороков сердца (ВПС) и множество их сочетаний. Раннее их выявление, установление топического диагноза, определение степени нарушения гемодинамики дают возможность выбрать адекватный метод лечения, оптимальный срок операции [100]

Своевременность поступления ребенка с ВПС в специализированное учреждение, по мнению ряда авторов, является основным условием успешного лечения. К сожалению, только при манифестации серьезных осложнений или смерти больного диагностируется большая часть этой патологии [33, 96]. Известно, что особенно в первые дни и месяцы жизни клиническое выявление ВПС значительно затруднено. Это прежде всего связано с многообразием форм пороков (более 90), более половины их могут не манифестироваться или очень трудно диагностироваться, вследствие особенностей адаптации сердечной деятельности новорожденного, а также с тем, что отсутствует целенаправленный скрининг в клинической практике [33].

Диагностика в детской кардиологии складывается из трех основных этапов: пренатального (женская консультация, роддом), постнатального (роддом, отделение детской кардиологии), отложенной диагностики (участковый педиатр). В современном мире приблизительно от 50 до 60% случаев критических ВПС выявляются пренатально, хотя частота выявления варьируется в зависимости от конкретного поражения [96, 50]. На основании методических рекомендаций последних лет, необходимо обратить особое внимание специалистов на диагностику пороков, а также оптимальную тактику ведения новорожденных и детей первого года жизни с патологией сердечно-сосудистой системы. Большинство авторов применяют комплексную диагностику ВПС, используя все общеклинические методы в динамике наблюдения, в том числе антенатальные, постнатальные аспекты и консультацию кардиохирурга в составе комиссии по пренатальной диагностике врожденных пороков [100, 147]. В настоящее время, возможности существенно расширились, она стала неинвазивной выполнимой диагностикой на пренатальном и постнатальном

этапах. Хорошо организованный скрининг, в том числе ультразвуковой, беременных женщин лежит в основе раннего выявления любого врожденного порока развития [48, 130, 93]. Пренатальная диагностика проводится с помощью стандартного акушерского ультразвукового исследования, где оценивают четыре камер и выводные тракты сердца плода. По данным литературы, средний уровень пренатальной выявляемости ВПС в Европе составляет 19 – 48 %, в специализированных центрах – 95 %. В России средний уровень диагностики ВПС до рождения ребенка составляет всего 17,9 %, в перинатальных и кардиологических стандартах – приближается к мировым стандартам [48]. Выявление ВПС (особенно дуктусзависимых пороков), согласно предварительным результатам, могут улучшить их течение в первые дни после рождения, а также результаты терапии, вследствие новых возможностей своевременной кардиологической помощи [149]. Кроме того, они также влияют на итоги последующего хирургического вмешательства. Антенатальная диагностика помогает специалистам поддерживать стабильную фетальную гемодинамику, проводя необходимую и своевременную медикаментозную коррекцию [129, 114]. Хотя пренатальный скрининг выявляет множество случаев ВПС, его чувствительность зависит от опыта оператора, гестационного возраста, положения плода и типа дефекта [74]. Но есть некоторые пациенты с критическим ВПС, которые трудно обнаружить с помощью пренатального ультразвукового скрининга. В частности, коарктация аорты может быть сложной для окончательной пренатальной диагностики. В этом случае показана фетальная эхокардиография, которая проводится обычно во втором триместре [16].

После рождения гемодинамическая перестройка при ВПС у новорожденных во многих случаях создает трудности в диагностике порока сердца, которые связаны с длительной адаптацией сердечно – сосудистой системой, особенно правых отделов сердца и сосудов малого круга кровообращения, к внеутробному существованию. Несмотря на развитие

детской кардиологии и кардиохирургии как области практической медицины, за последние 10–15 лет диагностика критических и сложно-комбинированных врожденных пороков сердца, не установленных на пренатальном этапе, остается сложной задачей для неонатальных служб [81, 115]. Во многом такая ситуация обусловлена отсутствием в их арсенале доступной экспертной эхокардиографии, с одной стороны, а с другой стороны, клинические признаки врожденной патологии сердца и проявления сердечной недостаточности мало специфичны после рождения. Однако распознавание критических врожденных пороков сердца периода новорожденности в основном базируется на физикальных данных, регистрирующих наличие симптомов сердечной недостаточности, центрального цианоза, что иначе можно характеризовать как проявление кардиореспираторного дистресса новорожденных [109, 35]. Вместе с тем в ряде случаев при дуктусзависимой гемодинамике размер функционирующего открытого артериального протока бывает достаточным для поддержания легочного или системного кровотоков в течение первой недели жизни ребенка, а явления цианоза, различимого при обычном осмотре, могут отсутствовать, если исходный уровень SaO₂ не 85–90% [88, 75, 49]. Это объясняет резкое ухудшение состояния новорожденных с критическими врожденными пороками сердца или даже их гибель после выписки из акушерских стационаров в течение первых двух недель жизни. Согласно данным, полученным в Великобритании, у 25% новорожденных с критическим врожденным пороком сердца диагноз был установлен после выписки из неонатальных учреждений, средний возраст на момент диагностики – 6 недель [115, 139]. Более оптимистичная статистика публикуется в США: там количество случаев поздней диагностики критических врожденных пороков сердца составляет 7 на 100 000 живорожденных [139]. Однако даже в рамках такой продвинутой системы здравоохранения, как в США, только 35–45% новорожденных, проходящих через службы неонатальных реанимаций, получают консультацию детского кардиолога и экспертное эхокардиографическое исследование [49, 70].

С учетом высокой частоты летальных исходов, обусловленной поздней диагностикой критических форм ВПС, с целью улучшения исходов все большее внимание уделяется внедрению неонатального скрининга на выявление указанных пороков [156, 141]. Во всем мире хорошо зарекомендовала себя практика проведения измерения сатурации крови кислородом (SpO₂) у новорожденных в раннем неонатальном периоде [76, 141]. В 2009 г. консенсусом Американской ассоциации кардиологов была представлена высокая эффективность двухзонного пульсоксиметрического скрининга для выявления критических бессимптомных ВПС у новорожденных и опубликован протокол проведения скрининга [101, 96]. Скрининг новорожденных на критические врожденные пороки сердца был добавлен в Рекомендованную единую группу скрининга США в 2011 году по рекомендации Консультативного комитета министра по наследственным заболеваниям у новорожденных. В течение 4 лет 46 штатов и округ Колумбия включили его в свои программы скрининга новорожденных, в результате чего скрининг критических пороков сердца стал почти универсальным в Соединенных Штатах [141, 135]. Возможность использования пульсоксиметрии в качестве скринингового теста была впервые подтверждена более 10 лет назад, и с тех пор уже опубликованы данные более чем 370 тыс. обследованных детей.

Систематический обзор специалистов Кохрейновского общества в 2018 году подтвердил необходимость введения двухзонного пульсоксиметрического скрининга у новорожденных [84]. В большинстве североамериканских штатов, в Дании, Финляндии, Швеции и Норвегии пульсоксиметрический скрининг на критические ВПС периода новорожденности введен на национальном уровне.

Пульсоксиметрией называется измерение степени оксигенации крови-степени насыщения гемоглобина кислородом [156], поэтому основной принцип данной технологии базируется на выявлении гипоксемии, которая характерна для критических ВПС у новорожденных. Американская академия педиатрии (AAP) рекомендует пульсоксиметрию, характеризуя в педиатрии ее как

простую, неинвазивную и безболезненную методику для оценки величины SpO_2 с целью раннего выделения группы новорожденных, подлежащих углубленному кардиологическому обследованию, в частности эхокардиографии (ЭхоКГ) [152,121]. Эффективность пульсоксиметрии как метода выявления ВПС у новорожденных подтверждают многочисленные исследования, проведенные в разных странах мира [170, 116]. Скрининг SpO_2 , по данным ряда авторов, привел к существенному снижению смертности новорожденных от ВПС [88,132], так как ранняя диагностика позволила своевременно выявить более 90% критических ВПС, в том числе гипоплазию левых отделов сердца, в 85% случаев удавалось вовремя обнаружить транспозицию магистральных сосудов (ТМС) [30].

N. Patankar и соавт. рекомендуют всем новорожденным в возрасте от 24 до 48 ч после рождения (после закрытия ОАП) с целью повышения чувствительности скрининга кардиальной патологии проводить измерение SpO_2 , вместе с определением артериального давления на всех четырех конечностях [146]. В то же время, по мнению K.L. Voelke и соавт., рутинное измерение артериального давления увеличивает частоту ложно положительных результатов скрининга кардиальной патологии у новорожденных, повышая тем самым необходимость в проведении ЭхоКГ, что приводит к удорожанию проекта, однако диагностическая ценность метода при этом не возрастает [86,45].

Важно отметить, что оптимальным в настоящее время считается выполнение более позднего измерения SpO_2 , (после 24 ч жизни), поскольку это позволяет снизить количество ложноположительных результатов. Ложно положительными считаются те результаты скрининга, при которых в ходе проведения ЭхоКГ в связи с положительным тестом не был выявлен критический ВПС [121, 45, 169, 151].

На сбор материнского анамнеза, перенесенные инфекционные заболевания, течение беременности и родов и на другие факторы, необходимо

обратить особое внимание на постнатальном этапе. Общеизвестно, что, прежде всего учитываются результаты аускультации легких и сердца ребенка, используют также ЭКГ, ЭхоКГ и рентгенографическое исследование органов грудной клетки [151, 122, 66]. Наряду с этим, выявляются экстракардиальные пороки развития и стигмы дисэмбриогенеза. Потому что они могут быть признаками синдромальной патологии, сочетающейся с пороками сердца [65, 54]. Электрокардиография (ЭКГ) является одним из основных инструментальных неинвазивных методов обследования детей. По изменениям на ЭКГ можно судить о состоянии возбудимости, проводимости и сократимости сердца в условиях анатомических дефектов [71]. Кроме того, можно выявить перегрузку отделов сердца, нарушения метаболизма, гипертрофию миокарда и др. Электрофизиологические особенности работы сердца очень важно для выбора стратегии лечения новорожденных с ВПС [78].

Нарушения ритма и проводимости могут существенно влиять на гемодинамику. Например, брадиаритмии чаще всего связаны с атриовентрикулярной блокадой (при ДМПП или АВК). Тахиаритмии вызывают чаще всего при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта или гипоксиях [54, 15]. Гипертрофия правого или левого желудочка может изменять распространение электрического импульса, то есть увеличение амплитуды зубцов R и S и удлинение интервала QRS. При значительной гипертрофии с нарушениями ритма может потребоваться хирургическая коррекция дефекта (например, обструкция выносящего тракта) [78]. У новорожденных с ВПС ишемия миокарда может возникнуть из-за перегрузки или нарушения коронарного кровотока, например при ТМС. ЭКГ признаки: изменения зубцов ST и T (депрессия или элевация). В этом случае необходимо поддержание адекватной оксигенации, в последующем хирургическое вмешательство [15,39]. Однако, при многих поражениях ВПС ЭКГ может быть нормальной в неонатальном периоде или может показывать едва заметные неспецифические отклонения. Например, при атрезии легочной артерии ось сердца отклоняется от +30 до +90

градусов, при атрезии трехстворчатого клапана с нормально расположенными магистральными артериями обычно от - 30 до - 90 градусов, при гипоплазии левого отдела сердца наблюдается выраженная гипертрофия правого желудочка (повышенный вольтаж QRS в правом и переднем отведениях) и снижение силы левого желудочка в боковых прекардиальных отведениях. В настоящее время в клиническую практику внедряются современные методы ЭКГ с компьютерной обработкой, различным программным обеспечением. Это позволяет анализировать доклинические, нерезко выраженные изменения, сопоставлять их в динамике, создавать базы данных, минимизировать субъективные ошибки при интерпретации результатов диагностических тестов [2]. Таким образом, электрофизиологический мониторинг важен не только для диагностики, но и для оценки эффективности лечения и прогноза.

На протяжении последних 15-20 лет эхокардиография (ЭхоКГ) является одним из наиболее информативных методов исследования. При этом, в детской кардиологии являются приоритетными ультразвуковые методы исследования (ЭХОКГ и доплер-ЭхоКГ), так как они обладают следующими преимуществами доступность, неинвазивность, безопасность, возможность - неоднократного проведения, что во многих случаях позволяет отказаться от использования инвазивных методик. Характер ВПС, а также степень поражения сердца (изменения ударного и сердечного индексов, дилатация камер сердца, фракции укорочения и т.д.) можно определить с помощью ЭхоКГ, можно оценивать размеры полостей, параметры сократительной способности миокарда, визуализировать его пространственное анатомическое изображение, движения клапанов и диастолической функции сердца [84]. На основании измеряемых эхометрических величин оценивались следующие функции миокарда: фракция укорочения (сокращения) левого желудочка (ФУ, %), ударный объем (УО, мл), фракция выброса (ФВ, %), минутный объем кровообращения (МОК, л/мин), масса миокарда левого желудочка, индекс массы миокарда (иММ), относительная толщина стенки левого желудочка.

Допплер-ЭхоКГ является в оценке сердечной деятельности важным методом исследования, позволяющим неинвазивно оценить параметры центральной гемодинамики [128]. Комплексная доплер – ЭхоКГ предполагает использование импульсного, непрерывного и цветного режимов доплера, кроме того, выделяют цветовой М-режим, энергетический, тканевой цветовой, тканевой импульсный и т.д. Благодаря этому методу исследования может проводиться оценка межжелудочковой и межпредсердной перегородок, а также функционального состояния клапанных структур в ранние сроки после радикальной коррекции ВПС [127]. Метод цветного доплеровского картирования стали применять последнее для визуализации артериальных и венозных потоков крови, расчета кривых скоростного потока, а также для оценки градиента давления легочной артерии и желудочках, и величины сброса крови [127,163].

Определить степень выраженности кардиомегалии, лёгочного кровотока (гипер- или гипоперфузию сосудов лёгких), равномерность увеличения отделов и оценить конфигурацию проекций сердца можно с помощью рентгенологического исследования органов грудной клетки. На рентгенограмме определённое значение имеют размеры и форма ретрокардиального пространства в боковых проекциях и размеры сосудистого пучка, составленного магистральными сосудами [42]. Все эти изменения зависят от конкретного поражения сердца. При правосторонних обструктивных поражениях отмечается обеднение легочного рисунка, при тотальном аномальном дренаже легочных вен – нечеткий сосудистый рисунок, напоминающий вид бабочки, если имеется сердечная недостаточность, то легочной венозный застой и отек легких [up to date 2024]. Но, к сожалению, несмотря на большую диагностическую значимость и очень широкое использование, всё же инструментальные методы исследования позволяют выявлять, а также анализировать доклинические изменения у детей с ВПС [60].

Несмотря на мировые достижения, все же мало изучены о влиянии иммуно-биохимических факторов на нарушения сердечной деятельности у детей с кардиальной патологией [38]. Известно, что сердечная недостаточность, артериальная гипоксемия, течение врожденного порока сердца, кардиохирургическая коррекция и др. несомненно, могут влиять на состояние иммунной системы, вызывая различные нарушения ее звеньев [22]. Во многих публикациях предложена гипотеза о роли гуморальных факторов иммунитета в развитии нарушений ритма сердца и проводимости. Описано повышение содержания в крови иммуноглобулинов классов А и G, наряду с иммунорегуляторным дисбалансом Т и В-лимфоцитов у больных с нарушением ритма сердца [89]. Одним из критериев развития патологии сердечно-сосудистой системы у детей могут быть показатели аутоиммунных реакций. При развитии инфекционного процесса в организме отмечается выработка антител к антигенам сердца и др. органов, а также нарастание их титра по мере декомпенсации патологического процесса [119]. Хроническая гипоксия плода на фоне соматической и инфекционной патологии у матери может явиться причиной нарушения иммунного баланса и появления сенсibilизации к тканевым белкам [32]. В исследованиях Котлуковой Н.П. (2010 г.) у пациентов с ВПС лево-правым шунтом было обнаружено увеличение экспрессии интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли- α в лимфоцитах. Провоспалительные цитокины участвуют в формировании легочной гипертензии и сердечной недостаточности при ВПС с лево-правым шунтом на ранних стадиях заболевания (первый год жизни), что свидетельствует об их значимости в ремоделировании легочного сосудистого русла и миокарда. Провоспалительные цитокины могут оказывать неблагоприятное влияние на функции миокарда [58]. Следовательно, при заболеваниях сердца у детей могут определяться различные иммунологические нарушения, связанные с активацией Th1 или Th2-клонов Т-лимфоцитов, их дисбалансом и повышением провоспалительных цитокинов, а также выработкой аутоантител, изменением

уровней иммуноглобулинов и их субклассов. У детей с кардиальной патологией наряду с иммунологическими нарушениями необходимо учитывать и биохимические изменения, происходящие в организме. Так, при врожденных пороках сердца происходит нарушение легочной гемодинамики (гипер- или гиповолемия) и ухудшение насыщения крови кислородом, следовательно, гипоксия влечет за собой изменения в соотношении про- и антиоксидантных факторов [38, 22]. При этом гипоксия, сопровождающая многие пороки сердца, является прооксидатным фактором. Это особенно важно учитывать при ВПС «синего» типа у детей, которые после хирургической коррекции испытывают синдром ишемии реперфузии миокарда и нуждаются в дополнительной защите от окислительного стресса. Ишемия миокарда может проявляться и при других ВПС [14]. В послеоперационном периоде у детей, перенесших кардиохирургическую коррекцию, необходимо оценивать клинико-функциональные и биохимические изменения, происходящие в миокарде и при выявлении признаков ишемии сердца проводить соответствующую терапию [34, 3].

У больных детей с ВПС наблюдаются нарушения вегетативной регуляции, которые заключаются в изменении функционального состояния трофо- и эрготропных механизмов (наиболее выражено у детей дошкольного возраста) и в повышении централизации управления сердечным ритмом [3, 56]. Так же доказано, что еще несовершенны данные механизмы регуляции ритма сердца и могут явиться одной из причин послеоперационных осложнений. В научных кругах существует мнение, что также необходимо учитывать состояние вегетативного гомеостаза в раннем послеоперационном периоде. Следовательно, чем меньше возраст пациента с ВПС, тем более сложные комбинированные аномалии сердечно-сосудистой системы у него диагностируются с первых дней жизни и тем чаще ВПС проявляется значительными нарушениями гемодинамики [3, 26, 41].

В последние годы есть определенные успехи в использовании новых высокочувствительных биохимических показателей повреждения миокарда. Известно, что выявлять на более ранних этапах развития патологического процесса позволяет определение биохимических маркеров повреждения миокарда, чем в случаях клинико-инструментальной оценки. Среди биохимических маркеров повреждения миокарда, определяемых в сыворотке крови, выделяют уровни миоглобина, тропонина-Т и I, МВ-креатинфосфокиназы и др. Установлено, что при помощи определения уровня активности МВ-креатинфосфокиназы, можно определить степень тяжести повреждения миокарда и состояние клеточных мембран [55]. Уровни биохимических показателей повреждения миокарда сопряжены в большой степени с состоянием сердечной недостаточности. При отсутствии клинических признаков нарушения кровообращения определение биохимических показателей наряду с инструментальными данными позволит объективно оценивать миокардиальные и метаболические изменения. Повышение уровня тропонина-Т, активности МВ-креатинфосфокиназы можно расценивать как маркеры нарушения тканевого гомеостаза. Активность ферментов сопряжены в большей степени с состоянием сердечной недостаточности. При отсутствии клинических признаков нарушения кровообращения определение этих показателей наряду с инструментальными данными позволит объективно оценивать миокардиальные и метаболические изменения [53, 27, 12]. Однако, клиническое применение ферментов, как маркеров повреждения миокарда у детей раннего возраста, еще не получило окончательной оценки. В литературе встречаются единичные работы по изучению активности миокардиальных ферментов при ВПС у детей. Как известно, сократительная функция миокарда прямо зависит от его ферментативной активности, с возрастанием которой повышается скорость сокращения миокарда. При этом ферментативно-функциональная активность миокарда снижается по мере утяжеления порока сердца или развития декомпенсации кровообращения [18].

Сердечная недостаточность при ВПС приводит к гипоксии миокарда и метаболическим изменениям в кардиомиоцитах. Активность миокардиальных ферментов в этих случаях отражает компенсаторно приспособительные изменения в сердечно-сосудистой системе и может характеризовать степень выраженности повреждения миокарда. В последние годы активно изучаются миокардиальные маркеры у новорожденных с постгипоксическим поражением миокарда [23]. Установлено важное значение определения уровня тропонина-Т как при транзиторной ишемии миокарда, так и при различных вариантах гипоксически - ишемической кардиопатии. Высокая специфичность и чувствительность МВ-КФК позволяют использовать ее для характеристики постгипоксических изменений в миокарде у новорожденных. Определение активности изоферментов ЛДГ1, ЛДГ2 является дополнительной информацией к результатам исследования МВ-КФК, особенно через 48 - 72 часа от момента повреждения сердечной мышцы и чаще помогает в ретроспективной оценке повреждений миокарда. При гипоксически - ишемической кардиопатии диагностическая ценность биохимических показателей возрастает при одновременном определении как ранних (миоглобин, МВ-КФК), так и поздних (тропонин-Т, ЛДГ1 и ЛДГ2) маркеров повреждения миокарда. [63, 64, 164]. При миокардитах у детей отмечается высокая активность миокардиальных ферментов. Эти изменения зависят от выраженности патологии и напряжения энергетических процессов в миокарде.

Гемостаз новорожденных отличается от гемостаза взрослых, нарушения гемостаза в этом возрасте также имеют свои особенности. Коррекция нарушений гемостаза у плодов и детей до 6 месяцев требует особого подхода. Риск развития тромботических и геморрагических осложнений при рождении выше у новорожденных и младенцев с большой степенью «незрелости» (Бокерия Л.А. 2011 г.).

Цианотические ВПС сопровождающегося хронической гипоксемией, в связи с чем, все компенсаторные механизмы организма ребенка направлены на

улучшение (облегчение) доставки тканям кислорода. Это достигается путем увеличения объема циркулирующей крови, а также гемоглобина и эритроцитов в ней. Как следствие смещается кривая диссоциации гемоглобина. Указанные изменения ведут к повышению вязкости крови, что вместе с перестройкой сосудистой системы создает в организме условия для тромбообразования. Для предотвращения этого процесса под влиянием компенсаторных механизмов у больных нарушается процесс свертываемости крови (падает содержание фибриногена [23]).

Таким образом, диагностика состояния сердечно-сосудистой системы у детей с врожденными пороками сердца была и остается актуальной проблемой. Оптимальным является применение совокупности клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. К сожалению, накопленные знания клинических исследователей не позволяют в полной мере систематизировать состояние иммунных и биохимических нарушений, развивающихся при сердечно-сосудистой патологии у детей, особенно при ВПС. В этом случае, для характеристики степени выраженности поражений миокарда, для диагностики нарушений сердечной деятельности при ВПС и для оценки эффективности проводимого лечения принципиально важна динамичная мониторинговая оценка конкретных данных.

1.3 Клинико-патогенетические аспекты и принципы прогнозирования у детей с критическими врожденными пороками сердца

Для создания эффективной системы оказания медицинской помощи больным с ВПС, необходимы не только достоверные цифры о распространенности данной патологии, но выявление факторов риска возникновения ВПС, улучшения качества жизни детей [127, 163, 107].

У детей, страдающих ВПС, часто наблюдаются выраженные изменения в процессах энергообеспечения миокарда, что связано с хронической гипоксией, перегрузкой давлением или объемом, а также нарушением коронарного кровотока. Эти факторы ведут к изменению метаболических путей, нарушению окислительного фосфорилирования в митохондриях и сдвигу в сторону анаэробного гликолиза. На фоне хронической гипоксии и перегрузки миокарда формируется энергетическая недостаточность, сопровождающаяся снижением уровня макроэргических фосфатов (АТФ, креатинфосфат) и накоплением лактата. Это приводит к метаболическому ацидозу, который усугубляет дисфункцию кардиомиоцитов, снижая их способность к адекватному сокращению и расслаблению. Дополнительно у детей с ВПС часто отмечаются изменения в тканевом гомеостазе, связанные с дисбалансом про- и антиоксидантных систем, повышением уровня свободных радикалов и перекисного окисления липидов [89]. Нарушения обмена ионов кальция и магния способствуют развитию диастолической дисфункции миокарда и дальнейшему ухудшению насосной функции сердца. Дополнительно у детей с ВПС часто отмечаются изменения в тканевом гомеостазе, связанные с дисбалансом про- и антиоксидантных систем, повышением уровня свободных радикалов и перекисного окисления липидов. Нарушения обмена ионов кальция и магния способствуют развитию диастолической дисфункции миокарда и дальнейшему ухудшению насосной функции сердца [89, 9].

В зависимости от типа ВПС (шунтирующие пороки, обструктивные поражения, сочетанные аномалии) степень и характер метаболических нарушений могут различаться, однако во всех случаях ключевым звеном патогенеза остается неадекватное соответствие энергетических потребностей миокарда и его реального энергообеспечения [55]. Коррекция метаболических нарушений у детей с ВПС направлена на улучшение энергетического обмена, снижение гипоксических и окислительных повреждений кардиомиоцитов, а также оптимизацию системной и региональной гемодинамики. Основные

патогенетические направления включают в себя: оксигенотерапия, антиоксидантная терапия (глутатион, витамин С и Е) ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики для снижения перегрузки миокарда, питательная поддержка (адекватный нутритивный статус позволяет значительно улучшить прогноз и качество жизни ребенка с ВПС [55, 12]

Несмотря на существенные достижения в диагностике и хирургической коррекции пороков, молекулярно-генетические аспекты патогенеза ВПС до сих пор остаются не до конца изученными. По данным ряда исследований, в 8–15% случаев ВПС связаны с генетическими синдромами [154, 72, 159]. Например, в период 1994–2005 гг. в США было проведено большое многоцентровое исследование по определению частоты хромосомных аномалий среди живого- и мертворожденных с ВПС. Проведено ряд исследований по изучению геномного дисбаланса на ДНК-чипах и малых некодирующих РНК (микро-РНК) в патогенезе ВПС. Установлено, что микро-РНК координируют развитие сердца и стимулируют патологические процессы в нем, а также являются биомаркерами послеоперационных осложнений хирургической коррекции ВПС [108]. По данным российских ученых, детерминирование ВПС связано с генами иммунной регуляции. В частности, особое значение имеет миссен-мутация TLR6 rs5743810, которая была предиктором врожденных пороков клапанов сердца [82].

Одно из быстро развивающихся направлений исследований в области этиологии ВПС посвящено роли CNV в развитии заболеваний с нарушением латерализации. К этой группе относят болезни с нарушением лево-правой асимметрии, например, гетеротаксия с изменением положения и структуры сердца и других органов [155]. Китайскими учеными на основе анализа редких вариантов числа копий идентифицированы новые гены-кандидаты DANH10 и RNF115у пациентов с синдромом гетеротаксии, которые по мнению авторов должны быть изучены более подробно в отношении их роли в патогенезе дефектов формирования паттерна LR [158].

С различными врожденными пороками развития рождается от 1 до 5% детей [139]. Причинами формирования пороков являются тератогенные факторы, мутации генов или комплексное воздействие наследственных факторов и среды. В проспективном исследовании Holmes (1999 г.) выявил, что 57% пороков, сопровождающихся серьезными медицинскими, хирургическими проблемами или косметическими последствиями, обусловлены генетическими нарушениями, и эта цифра с развитием генетики с каждым годом растет [106, 65, 136].

Развитие кардиохирургии потребовало углубления представлений о сути пластических и структурных преобразований миокарда при врожденных пороках сердца [41,27]. Это дало стимул для целой серии исследований сердечно-сосудистой системы не только в области физиологии, но и патологической анатомии. В клинико-патогенетическом аспекте уже имеется достаточно обширная литература, которая освещает разные стороны патологии. Согласно которой в патогенезе критических врожденных пороков сердца важнее значение имеют:

1. Нарушение внутриутробного формирования сердца и крупных сосудов. Возникают они в результате генетических мутаций, влияния тератогенных факторов или инфекций во время беременности;

2. Гемодинамические изменения вследствие обструкции кровотока при стенозе или атрезии клапанов сердца. Это приводит к перегрузке давлением или объемом в определенных отделах сердца. При этом клинически проявляется цианозом. Цианоз возникает при шунтировании крови справа налево, что снижает уровень насыщения крови кислородом;

3. Гипоксией тканей из-за уменьшения артериальной оксигенации, что вызывает метаболический ацидоз и повреждения органов (мозга, почек, печени);

4. Вовлекаются компенсаторные механизмы: увеличение частоты сердечных сокращений, усиление синтеза эритропоэтина и развитие полицитемии для повышения кислородной емкости крови.

5. Постепенно развивается сердечная недостаточность из-за длительной перегрузки сердца, приводящая к гипертрофии миокарда. Вследствие чего снижается его сократительную способность и развиваются застойные явления в большом и малом круге кровообращения.

К сожалению, в настоящее время кардиологи так и не смогли дать ответ на вопрос о пластическом резерве миокарда, который позволил бы максимально точно определить сроки выполнения коррекции порока и прогнозировать исход лечения [55, 53]. Недостаточно изученными остаются механизмы развития сердечных нарушений при ВПС. Оценка их состояния в различные периоды после операции была и остается малоизученной, в связи с этим не решены проблемы восстановительной терапии после кардиохирургического вмешательства [33, 20, 111]. Для решения этих проблем необходимым иммуно-биохимический подход, позволяющий оптимизировать диагностику, прогнозирование и лечение нарушений сердечной деятельности у детей с корригированными ВПС [63, 17, 13].

Одним из приоритетных направлений развития здравоохранения в России и Кыргызской Республике, в последние годы, считается профилактическое [13]. Поэтому прогнозирование нарушений здоровья детей становится актуальной проблемой педиатрии, поскольку его цель — это разработка эффективных методов целенаправленной профилактики состояний патологических процессов и предвидение вариантов их течения [77].

Согласно мнению ряда ученых, возможность прогнозирования заболеваний в медицине обуславливается тем, что течение патологических процессов подчинено определенным закономерностям, характерной только для данной патологии совокупностью симптомов и синдромов [12, 18, 61]. Считается, также, что в детском возрасте необходимо отдавать предпочтение

научно обоснованным методам индивидуального прогноза, который позволяет разрабатывать эффективные меры по первичной профилактике и своевременной коррекции заболеваний у детей, учитывая их развитие [18, 23].

Факторы риска действуют чаще не изолированно, а сочетано, как считают некоторые авторы. Поэтому крайне важно определять степень влияния тех или иных сочетаний факторов риска на вероятность развития этих заболеваний, а также определять самостоятельную значимость каждого из них.

Многие авторы предлагают в первые три года жизни детей, уделять наибольшее внимание изучению показателей состояния и здоровья. Поскольку именно данный период, по их мнению, служит провоцирующим фактором для формирования патологических состояний и является критическим в развитии ребенка, что подтверждается высокими показателями заболеваемости и смертности в нем [142, 6]. У детей с врожденными пороками сердца наблюдаются системные изменения в иммунной и биохимической системах. Эти изменения связаны с хронической гипоксией, нарушением гемодинамики, воспалительными процессами и метаболическим стрессом. Дисфункция иммунной системы, особенно с цианотическими формами, наблюдается угнетение клеточного и гуморального звена иммунитета, снижается активность Т-лимфоцитов, сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgA), дисбаланс в соотношении CD4, CD8, что повышает риск инфекций [8]. Кроме этого происходят другие иммунологические изменения как, повышение уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкины, фактор некроза опухолей), нарушение толерантности к аутоантигенам, особенно после кардиохирургических операций [137, 117, 103, 43].

По данным научных исследований у детей с врожденными пороками сердца также происходит биохимические изменения [25, 123, 31, 12]:

- гипоксемия сопровождается снижением насыщения кислородом артериальной крови (SaO₂);

- нарушение кислотно-основного состояния (КОС) вследствие гипоперфузии тканей и накоплением недоокисленных продуктов метаболизма;
- изменения уровня электролитов: гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия из-за нарушения функции почек и потери их с мочой;
- липидный дисбаланс, вследствие снижения концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышение концентрации триглицеридов;
- снижение уровня тироксина (Т4) и увеличение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) из-за гипоксического состояния, также повышение уровня лактата;
- гиперкоагуляция и полицитемия, что повышает риск тромбозомболических осложнений;

Большинство ученых, несмотря на широкий набор признаков, которые могут выступать в качестве источников прогностической информации, отмечают, что клиническая практика не всегда может дать четкие ответы на вопросы о том, какие из них содержат наибольшую информацию о дальнейшем течении и исходе изучаемого объекта. Поэтому изучение прогностического значения лабораторных показателей (биохимических и иммунологических признаков) является немаловажным аспектом прогнозирования [108, 82, 21].

Пермскими иммунологами установлено, что к моменту рождения детей с ВПС состояние клеток крови меняется за счет функциональной незрелости тимуса. По данным их исследований ключевым моментом служит нарушение структуры и функции стромы органа, т.е. тимусного эпителия на этапе развития плода. Развивается инволюция, которая носит необратимый характер, сопровождается замещением стромы тимуса фибробластическими клетками, не способными, в силу своих гистогенетических свойств, создавать условия для развития Т-лимфоцитов, что обуславливает склеротические изменения органа [43,21].

В крови больных детей уже с рождения снижен уровень наивных Т-лимфоцитов. При оценке функционального состояния CD4 и CD8 лимфоцитов, иммунологи установили, что в динамике наблюдалась тенденция к росту апоптоза этих клеток. При этом в 1,5 раза выше у детей со сложными пороками сердца. Степень сложности порока сердца также коррелировала с фагоцитарными свойствами нейтрофилов. При сложных врожденных пороках фагоцитарная активность нейтрофилов была низкой, чем у детей с неосложненным пороком [21].

Известно, при врожденных пороках сердца, особенно сопровождающихся выраженными нарушениями функций сердечно-сосудистой системы, параллельно возникает дисбаланс иммунных и биохимических показателей. Перечисленные звенья патогенеза могут проявляться с преобладанием того или другого, в различные фазы течения порока. Соответственно, комплексная терапия детей с врожденными пороками сердца необходимо включать лечебно-профилактические мероприятия на дооперационном этапе (подготовка к операции) [43, 44, 160].

Дисбаланс энергообеспеченности миокарда и состояний тканевого гомеостаза, метаболические изменения часто обнаруживают у детей, страдающих ВПС. Даже минимальные нарушения сердечно-сосудистой системы могут быть связаны с дефицитом энергии. В случаях выраженных изменений, происходящих в ней, не вызывает сомнения, развитие процессов нарушения тканевого гомеостаза [17, 142]. Прогноз пациентов, страдающих АГ и ХСН, определяется степенью вовлечения в патологический процесс органов-мишеней, прежде всего -сердца. Для больных АГ и ХСН характерны нарушения диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ), обусловленные его структурной перестройкой [63, 164].

Таким образом, прогноз жизни детей с данной патологией определяется видом порока, своевременностью выявления, наличием сопутствующей патологии, условиями жизни и окружающей среды. Согласно анализу

литературных данных, исход перинатальной патологии, возникновение и течение заболеваний, иммунодефицитные состояния, дисбаланс биохимических показателей могут рассматриваться в педиатрии в качестве основных источников прогноза [63, 64]. Поэтому важными задачами детской кардиологии являются: оптимизация диагностики, прогнозирования и лечения дисфункций сердечно-сосудистой системы, включая после кардиохирургической коррекции ВПС.

В целом терапия должна, прежде всего, проводиться с учетом энергообеспеченности кардиомиоцитов, состояния иммунной системы, нарушения целостности клеточных мембран и других звеньев, с позиции патогенетических процессов.

Резюме

Исходя из всего вышеизложенного, необходимо отметить следующее: врожденные пороки сердца представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему не только во всем мире, но и в нашей республике. Актуальность их изучения обусловлена значительным удельным весом данной патологии в структуре младенческой, перинатальной и детской смертности и инвалидности [165] Так как, 1/3 детей умирают после рождения, в первые дни или недели жизни. Не более четверти больных доживают до года, при этом половина из которых находится в тяжелом состоянии. Эти дети не получают адекватную терапию и своевременную хирургическую помощь, поэтому считается «критическими пороками периода новорожденности».

Известно, что истоки большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы у взрослых лежит в детском возрасте. Несвоевременное выявление и недостаточность лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий у детей в последующем приводит к ранней потере трудоспособности взрослого населения и ранней инвалидизации [8].

Актуальность проблемы у детей с ВПС обусловлено ростом заболевания, инвалидности и смертности в Кыргызской Республике. Последнее исследование по данной проблеме было проведено в 2011 году доктором медицинских наук Алдашевой Н.М. Она проспективно изучила 95 детей с врожденными пороками сердца, которые поступили в Городскую детскую клиническую больницу скорой медицинской помощи и беременных женщин из группы риска, находившиеся на лечении в Кыргызском научном центре репродукции человека с г.Бишкек и Чуйской области.

Наше исследование проведено на базе Национального центра охраны материнства и детства, куда поступали беременные женщины из группы риска и дети с ВПС в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, в кардиологию, отделение реанимации и интенсивной терапии со всех регионов Кыргызской Республики.

Проблема ВПС в нашей республике приобретает медико-социальную значимость, так как является индикатором качества здравоохранения, необходимым для реального снижения детской заболеваемости, смертности и инвалидности. Современный уровень диагностики и лечения (в первую очередь речь идет об оперативных методах) в большинстве случаев позволяет сохранить жизнь детям с ВПС. Следовательно, необходимо:

- провести анализ профиля индикаторов дооперационного состояния новорожденных с критическими пороками сердца,
- оценить их влияние на результаты оперативной коррекции и течение раннего послеоперационного периода,
- изучить индикаторы качества оказания неотложной хирургической помощи детям с критическими врожденными пороками сердца.

Данные индикаторы качества оказания неотложной специализированной хирургической помощи новорожденным могут быть использованы для оптимизации лечебного процесса и коррекции экономических затрат на выхаживание пациентов. Проведение консервативной терапии при подготовке

детей к кардиохирургической коррекции и в послеоперационном периоде является необходимым звеном в комплексном оздоровлении детей с ВПС на всех уровнях здравоохранения.

Проблема ВПС требует осуществления комплекса превентивных мер по профилактике формирования врожденных пороков развития и рождения детей с тяжелыми жизнеугрожающими формами врожденных пороков сердца, совершенствованию специализированной помощи этим детям. Вопросы ранней диагностики и лечения ВПС у детей разработаны недостаточно. Проведение скрининга на врожденные пороки сердца в раннем неонатальном периоде является одним из важных способов снижения младенческой смертности в республике. Добавление пульсоксиметрии как дополнительного метода обследования "условно здоровых новорожденных" значительно снижает частоту пропущенных ВПС. При этом скрининг сатурации крови кислородом не исключает тщательного прицельного медицинского осмотра новорожденного на предмет кардиальной патологии, поскольку пульсоксиметрия в редких случаях не позволяет выявить критические пороки сердца, к которым в первую очередь относятся аномалии развития аорты. Большое количество работ по данной тематике проведено фрагментарно, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Нерешенные и спорные вопросы диагностики и трактовки сердечно-сосудистой системы (ССС), недостаточное внимание к оценке деятельности ССС в зависимости от клинико-патогенетических вариантов заболевания, явились предпосылкой для настоящей работы. Необходимость создания национального регистра по наследственной патологии и эпидемиологического мониторинга диктует на сегодняшний день. Национальный регистр регламентирует создание регистра в областных центрах и дальнейшее объединение их в компьютеризированную Национальную систему. Необходимость проведения данного исследования обусловлено как одно из

перспективных проблем в педиатрии, которое имеет большое практическое значение.

ГЛАВА 2.

ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 252 клинических случаев детей с критическими врожденными пороками сердца. Из них 109 новорожденных были обследованы проспективно в отделении патологии новорожденных детей (ОПНД) Национального центра охраны материнства и детства (НЦОМид). Кроме того, ретроспективно изучены 143 летальных случаев НЦОМид и НИИ хирургии сердца и трансплантации органов, включая 102 случая с результатами вскрытия. Дети, включенные в исследование, были распределены по группам в соответствии с классификацией, принятой Американской ассоциацией кардиологов (2011). В настоящем исследовании КВПС классифицированы по гемодинамической зависимости от фетальных коммуникаций и характера системного и легочного кровотока, что имеет важное клиническое значение для диагностики и выбора лечебной тактики в неонатальном периоде:

1. ВПС с дуктусзависимым системным/легочным кровотоками: атрезия митрального клапана, коарктация аорты, перерыв дуги аорты, критический стеноз аортального клапана, синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС), по легочному кровотоку: атрезия легочной артерии, критический стеноз клапана легочной артерии, Тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов с интактной межжелудочковой перегородкой, атрезия трикуспидального клапана

2. ВПС со смешиванием кровотока: тотальный аномальный дренаж легочных вен, двойное отхождение сосудов от правого желудочка (ДОС),

транспозиция магистральных сосудов, атриовентрикулярная коммуникация (АВК), дефект аортолегочной перегородки (ДАЛП)

3. ВПС с избыточным легочным кровотоком (риск легочной гипертензии): ДМЖП, ДМПП и ОАП больших размеров, ДМЖП+ДМПП+ОАП, ДМЖП+ОАП, (Талица 2.1.1).

Таблица 2.1.1 – Распределение детей с критическими ВПС на группы по типу гемодинамических нарушений

Группы		ОПНД	Умершие	Вскрытые	Итого
ВПС дуктусзависимые	абс.	18	13	16	47
	%	16,5%	31,7%	15,7%	18,7%
ВПС со смешиванием кровотока	абс.	37	14	27	78
	%	33,9%	34,1%	26,5%	31,0%
ВПС с избыточным легочным кровотоком	абс.	54	14	59	127
	%	49,5%	34,1%	57,8%	50,4%
Итого	абс.	109	41	102	252
	%	100%	100%	100%	100%

Согласно данным таблицы 2.1.1 наибольшую долю среди всех зарегистрированных случаев ($n = 252$) составили порока, сопровождающиеся с избыточным легочным кровотоком – 50,4%. На втором месте по частоте встречаемости находились пороки со смешиванием кровотока (31,0%) и на третьем месте - дуктусзависимые пороки (18,7%). Несмотря на количественное преобладание группы с избыточным легочным кровотоком, удельный вес летальных исходов среди этой категории оказался идентичным показателю в группе со смешиванием кровотока и составил по 34,1% в каждой. По данным патологоанатомических исследований наибольшую долю также составили пороки сердца с избыточным легочным кровотоком – 57,8 %. Всех вскрытых случаев указывает на высокую их распространенность и возможные трудности прижизненной диагностики. данной патологии.

Наше исследование проводилось в несколько этапов, каждый из которых отражал определенный методологический подход:

На 1-ом этапе - проанализированы факторы риска и возможные причины формирования критических ВПС у детей в кыргызской популяции.

На 2-ом этапе изучена клиническая характеристика детей с критическими ВПС, закономерности морфофункциональной адаптации сердечно-сосудистой системы у детей с врожденными пороками сердца.

3 этап посвящен анализу формирования осложнений у детей с ВПС и изучению факторов риска летальности.

4 этап исследования посвящен разработке программы дохирургической медицинской помощи детям с критическими ВПС.

Для оценки степени влияния социальных, медико биологических факторов на формирование критических ВПС мы провели сравнительный анализ между основной и контрольной группами. Объектом исследования были семьи имеющих детей от 0 до 1 года. Основная группа – 178 семей, имеющих детей с ВПС, контрольная группа – 90 семей, имеющих детей без ВПС.

Сбор материала с целью изучения медико-биологических, социально-гигиенических и некоторых производственных факторов, влияющих на развитие плода, проводился методом анкетирования. При проведении исследования учитывались следующие факторы: акушерский и гинекологический анамнез, состояние здоровья родителей и детей в семье, социальный статус и социальная стабильность в семье, психологический климат семьи, условия проживания и работы, профессиональные вредности, характер питания. Оценивался не только образ и условия жизни семей, но и объем, характер и эффективность оказания специализированной медицинской помощи матерям и детям с ВПС.

Сбор информации проводился с помощью опросника, состоящего из 104 вопросов закрытого характера, имеющих от 2 до 12 вариантов ответа. В ходе интервью женщинам задавались вопросы, касающиеся наличия случаев

врождённых пороков сердца (ВПС) или генетических заболеваний у ближайших родственников, а также наличия в семье другого ребёнка с данной патологией. Также уточнялись сведения о состоянии здоровья матери и отца до и во время беременности, их возрасте, наличии хронических заболеваний (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, заболевания со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и инфекционные болезни), приёме противосудорожных и гормональных препаратов, а также наличии вредных привычек у родителей. Семейные и внесемейные факторы включали анализ условий жизни, качества питания и режима во время беременности, уровня стресса и психоэмоционального напряжения в семье. Дополнительно рассматривалось влияние экологической обстановки, включая проживание в районах с высоким уровнем загрязнения окружающей среды, вблизи автомобильных трасс, радиационных полигонов, промышленных предприятий, а также в неблагоприятных климатических условиях (например, в высокогорных районах). Оцениваемые факторы также включали сроки постановки на учёт по беременности, доступность медицинских услуг, проведение пренатального скрининга и другие аспекты дородового наблюдения.

Проанализирована и установлена прогностическая значимость клиничко-анамнестических факторов риска у детей с ВПС в сравнении с условно здоровыми детьми без клинических признаков ВПС, составивших контрольную группу. Их информативность определялась количественно в виде прогностических коэффициентов.

Методы исследования были объединены в 4 группы:

1. Общеклинические
2. Инструментальные (неинвазивные и инвазивные)
3. Метод функциональных проб
4. Методы статистического анализа данных

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у больных 109 детей с критическим врожденным пороком сердца, которые получали стационарное лечение в отделении патологии новорожденных, проводилась с учетом данных анамнеза беременности, родов, раннего перинатального периода, а также динамики состояния и результатов общеклинического обследования. Анализ включал частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД) для выявления тахикардии, брадикардии, тахипноэ и признаков дыхательной недостаточности, тем самым определяли необходимость и параметры проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Окраска кожных покровов оценивалась на наличие акроцианоза, диффузного цианоза, бледности или мраморности. Мониторинг динамики массы тела позволял выявить физиологическое снижение или недостаточную прибавку веса. Учитывались особенности сердечного шума – его характер, интенсивность, локализация и время появления. Также анализировался диурез, включая объем выделяемой мочи и возможные нарушения (олигоурия, анурия). В целях дифференциальной диагностики с врожденной пневмонией 22 детям дополнительно проводились функциональные пробы, в том числе гипероксический тест и оценка реакции на кислородотерапию. Гипероксическая проба проводится у новорожденных с признаками гипоксемии, когда необходимо дифференцировать легочную и кардиальную причину. В течение 10 минут ребенок дышит 100 % кислородом, после чего измеряется сатурация на правой (преддуктальной) и левой (постдуктальной) руке. Если разница в насыщении достигает 20 % и более, проба считается положительной. Это указывает на возможное наличие дуктус – зависимого кровотока либо врожденного порока с нарушением нормальной циркуляции крови между кругами кровообращения. При развитии осложнений, связанных с сердечно-сосудистой недостаточностью или гиповолемическим шоком, назначался допамин в качестве кардиотонической терапии под контролем гемодинамических показателей. Дополнительно проводились

инструментальные методы исследования, включая измерение артериального давления и сатурации кислорода на верхних и нижних конечностях. Электрокардиография использовалась для оценки сердечного ритма, выявления гипертрофии камер сердца и признаков перегрузки миокарда. ЭКГ снималась в 12 стандартных отведениях на аппарате «Microsamah» фирмы «Marquette Helligt medical systems» Германия, причем анализировали темп ЧСС, ритм, электрическую ось сердца (ЭОС) и изменения зубцов. Например, при тетраде Фалло фиксировали высокий зубец R и глубокий S в левых отведениях и отклонения ЭОС вправо, при ТМС могли увидеть признаки гипертрофии обоих желудочков: увеличение амплитуды R и S в разных отведениях, при перегрузке предсердий показывали расширение зубца P.

Рентгенография органов грудной клетки выполнялась в прямой и боковой проекциях и позволяла определить кардиомегалию при гипертрофии сердца, бочкообразную форму или «сердце в виде сапога», смещение сосудистого пучка, изменения сосудистого рисунка и застойные явления в малом круге кровообращения. Диагноз врождённого порока сердца окончательно верифицировался с помощью эхокардиографии, которая позволяла детально оценить анатомические дефекты сердца, направление и объём внутрисердечного шунтирования, степень обструкции выходных трактов и функциональное состояние миокарда. Диагноз ВПС базировался на результатах ЭХОКГ с импульсно-волновым и цветовым доплером на ультрозвуковой системе Sequonia 256 (Acason, Siemens, Германия) с использованием векторного датчика частотой 3,5 МГц.

Оценка размеров камер сердца и показателей внутрисердечной гемодинамики проводилась в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации специалистов по эхокардиографии (American Society of Echocardiography, ASE) по данным Allen H.D. (1998). Соотношение легочного кровотока к системному (Q_p/Q_s) рассчитывалось по результатам импульсно-волновой доплерографии, применяя формулу Silverman N.H. (1989), что позволило объективно оценивать

степень шунтирования крови при ВПС. Наряду с объемами камер сердца, фракции выброса (ФВ), определяли отношение диаметров ствола легочной артерии и аорты (ЛА/АО), а также соотношение размеров правого и левого желудочков (ПЖ/ЛЖ). Эти показатели использовались для оценки нагрузки на миокард и прогнозирования развития легочной гипертензии. Среднее легочное артериальное давление (ЛАД) измеряли импульсоволновой доплерографией и рассчитывали по формуле Kitabatake К. (1983), что позволило определить выраженность легочной гипертензии и оценить риск перегрузки малого круга кровообращения. При анализе размеров дефекта ДМПП и ДМЖП использованы нормативные показатели, что позволило оценить их гемодинамическую значимость. Особое внимание уделялось краям дефекта, где акцент делался на минимальные его значения, так как их размеры влияют на возможность спонтанного закрытия или хирургической коррекции. Если размер края дефекта составлял менее 5 мм, этот параметр классифицировали как «дефицит края», что может указывать на повышенный риск нежелательной динамики при дальнейшем наблюдении.

В ходе исследования включали также неинвазивные методы обследования, как измерение артериального давления на руках и ногах, транскутанное определение сатурации. Первичное измерение SaO₂: на правой руке и одной из нижних конечностей. Если была SaO₂ < 90% на обеих конечностях, то скрининг считался положительным и необходимо было через 1 час повторно измерять. После повторных измерений SaO₂ в пределах 80% –90%, то была необходимость дополнительное обследование ЭхоКГ, после чего консультировались у кардиолога. При SaO₂ выше 95 % на обеих конечностях, при этом разница между верхней и нижней конечностью менее 3 % - результат считается негативным, то есть скрининг в пределах нормы. Артериальное давление измеряли с помощью автоматического мониторинга на аппарате (Mindray, Китай) с использованием манжеты соответствующего размера. Чаще

АД особо не менялось, только при кардиальном шоке показывали гипотензию (ниже 50/30 мм.рт.ст.).

Инвазивные методы включали определение газового состава крови и ангиографию. Однако у новорожденных в раннем неонатальном периоде их применение было ограничено из-за сложности выполнения и высокого риска осложнений после катетеризации полостей сердца, поэтому в большинстве случаев основывались на результатах эхокардиографии. Исключение составили ситуации, требующих экстренного вмешательства такие как проведение процедуры Рашкинда или баллонная дилатация аортального или легочного стенозов.

Клиническое и инструментальное наблюдение за детьми проводилось после их выписки из отделения, в амбулаторных условиях у кардиолога в кардиохирургическом центре. Изучались особенности морфофункциональной адаптации сердечно-сосудистой системы у детей с врожденными пороками сердца в зависимости от тактики ведения и гемодинамических характеристик порока.

Для разработки рациональных алгоритмов дохирургического лечения детей с КВПС и их осложнениями нами изучалась информация о характере и объеме оказанной хирургической помощи, качестве медицинского обслуживания, тактике ведения пациентов с установленным диагнозом ВПС, как нуждающихся, так и не нуждающихся в оперативном вмешательстве.

Статистическая обработка данных. Собранные данные проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics. Для количественных переменных рассчитывали среднее значение и его стандартную ошибку ($M \pm m$). Оценка достоверности различий между сравниваемыми группами, а также их динамических изменений проводилась с применением парного критерия t Стьюдента. Статистическую значимость различий различий определяли по уровню p, различия считались достоверными

при $p < 0,05$. Оценку взаимосвязи врожденных пороков сердца (ВПС) с факторами риска (ФР) осуществляли с использованием расчетов относительного риска (ОР), отношения шансов (ОШ). Для всех оценок взаимосвязи определялись доверительные интервалы 95% (95% ДИ). При интерпретации результатов учитывали, что значение ОР или ОШ, превышающие 1 указывает на наличие положительной связи между факторами риска и развитием заболевания.

Оценку полученных результатов проводили с помощью основных понятий эпидемиологии, таких как распространенность заболевания (Р), чувствительность (Se) и специфичность (Sp) метода, его положительное (PPV) прогностическое значение, отношение правдоподобия. Распространенности заболевания (Р) – доли заболевших среди всех обследованных. Чувствительности метода (Se) – доли выявленных больных среди всех фактических больных, специфичность (Sp) – доли выявленных здоровых среди всех фактически здоровых, положительные прогностического значения теста (PPV) – вероятности наличия заболевания при положительном результате исследования.

Методы функциональных проб новорожденным

Алгоритм проведения пульсоксиметрии

1. Показания к исследованию:
 - возраст новорожденного – от 24 до 48 часов;
 - возможно проведения в более ранние сроки при признаках клинического ухудшения.
2. Первичное измерение SaO₂:
 - сатурация измеряется на правой руке и одной из нижних конечностей
3. Интерпретация результатов:
 - SaO₂ < 90% на обеих конечностях – скрининг положительный, требуется срочная консультация неонатолога;

- SaO₂ 90% - 94% – необходимо повторное измерение через 1 час;
- SaO₂ > 95% на обеих конечностях, при разнице < 3% - результат считается нормальным.

4. Повторное измерение:

SaO₂ от 90 до 94 % на обеих конечностях – необходимо повторно измерить через 1 час. При сохранении первичных показателей возможно проведение до трех последовательных измерений.

SaO₂ выше 95 % на обеих конечностях, при этом разница между верхней и нижней конечностью менее 3 % - результат считается негативным, то есть скрининг в пределах нормы.

Разница SaO₂ между верхней и нижней конечностями превышает 3 % - расценивается как положительный результат скрининга, требует немедленного информирования неонатолога.

Тактика действия при положительном результате скрининга

1. Исключение некардиальных причин (респираторный цианоз): проводится оценка состояния неонатологом с целью выявления и лечения возможной внекардиальной патологии.

2. Подозрение на ВПС: в случае наличия признаков, указывающих на ВПС, назначается расширенное клиническое обследование с участием неонатолога и детского кардиолога.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ):

При наличии подозрения на ВПС обязательным является выполнение ЭхоКГ, позволяющий уточнить характер и анатомическую форму порока.

Дальнейшая тактика зависит от результатов ЭхоКГ и может включить:

Определение необходимого объема терапии,

Подготовку к кардиохирургическому вмешательству,

Решение вопроса о транспортировке новорожденного в специализированный стационар более высокого уровня

Гипероксическая проба (ГП):

Гипероксическая проба проводится у новорожденных с признаками гипоксемии, когда необходимо дифференцировать легочную и кардиальную причину. В течение 10 минут ребенок дышит 100 % кислородом, после чего измеряется сатурация на правой (преддуктальной) и левой (постдуктальной) руке. Если разница в насыщении достигает 20 % и более, проба считается положительной. Это указывает на возможное наличие дуктус – зависимого кровотока либо врожденного порока с нарушением нормальной циркуляции крови между кругами кровообращения.

Положительная проба может указывать на:

- Преддуктальное насыщение выше постдуктального – подозрение на персистирующее фетальное кровообращение (ПФК) или коарктацию аорты в сочетании с открытым артериальным протоком (ОАП).

- Преддуктальное насыщение ниже постдуктального – возможна транспозиция магистральных артерий (ТМА) с ОАП.

Отрицательная проба:

Разница насыщения между конечностями составляет менее 20%. Результат указывает на отсутствие ОАП как причины гипоксемии.

Следует помнить, что при некоторых пороках, таких как полный аномальный дренаж легочных вен, тетрада Фалло, а также при синдроме гипоплазии левого сердца, проба может не давать характерной реакции, и диагноз требует подтверждения с помощью ЭхоКГ.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинико-прогностическое значение социальных и медицинских факторов риска формирования и рождения детей с критическими врожденными пороками сердца

Факторы риска формирования и рождения ребенка с критическим ВПС

Целью данного фрагмента исследования явился анализ факторов риска и возможных причин формирования критических форм врожденных пороков сердца у детей в Кыргызстане. В последние годы в Кыргызстане появились негативные тенденции по увеличению числа ВПС, что свидетельствует об активизации ряда факторов, которые могут привести к различным видам пороков. В большинстве случаев происхождение пороков сердца могут быть мультифакторным. В связи с чем, был проведен комплексный анализ данных исследования семей, имеющих ребенка с ВПС и без порока сердца.

Объектом исследования стали семьи, в которых родились дети с врожденными пороками сердца (ВПС). В основную группу вошли 109 новорожденных, находившихся на стационарном лечении в ОПНД и 69 детей раннего возраста с отделения кардиологии. Среди выявленных пороков были: ВПС с дуктусзависимой циркуляцией – 46 (25,8%), пороки сердца с избыточным легочным кровотоком – 102 (57,3%), ВПС со смешиванием кровотока – 40 детей (22,5%). Контрольную группу составили 90 условно здоровых, не имеющих врожденных пороков сердца (ВПС). В основной группе девочек было 90 (50,6%), мальчиков – 88 (49,4%), тогда как в контрольной девочек оказалось – 26 (28,9%), мальчиков – 64 (71,1%). Сбор информации осуществлялся с помощью опросника, включавшего 104 вопроса. В ходе анализа были детально изучены и выявлены прогностически значимые факторы риска рождения детей с критическими ВПС.

3.1.1 Социальная характеристика семей, имеющих ребенка с ВПС

Согласно данным источников, одним из наиболее значимых факторов риска ВПС является возраст родителей, особенно матери. Возможно, это связано с тем, что с возрастом увеличивается количество женщин, имеющих хронические заболевания и проблемы со здоровьем, которые могут негативно влиять на внутриутробное развитие ребенка [149]. Следует отметить, то повышенный риск врожденных пороков развития может быть связан как с молодым, так и со старшим возрастом матери. Так, в исследовании К. Jenkins и соавт. (2007) установлено, что вероятность рождения ребенка с ВПС значительно возрастает у женщин старше 35 лет и моложе 20 лет. Но, по данным National Birth Defects Prevention Study (США), случаи рождения детей с ВПС среди женщин моложе 20 лет и старше 40 лет зафиксированы не были, что указывает на возможное влияние дополнительных факторов на формирование порока [148, 149].

По результатам наших исследований возраст родителей в основной и контрольной группах составили от 18 до 45 лет. Средний возраст женщин, родивших детей с ВПС, составил $22,8 \pm 3,7$ лет, а в группе сравнения $23,8 \pm 3,6$ лет. Средний возраст отцов составил соответственно $24,6 \pm 5,0$ и $27,4 \pm 4,9$ лет.

Согласно таблице 3.1.1 наибольший процент детей с ВПС выявлен у женщин в возрасте от 21 до 30 лет- 70,8%. В контрольной группе, среди женщин этого возрастного диапазона, 55,6 % родили детей без ВПС.

Таблица 3.1.1 Возраст матери в момент рождения ребенка

Возраст матери	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
до 20 лет	12	6,7	7	7,8
21-30 лет	126	70,8	50	55,6
31-40лет	36	20,2	31	34,4
старше 40 лет	4	2,3	2	2,2
Итого	178	100,0	90	100,0

Анализ частоты ВПС у новорожденных от возраста матери показал следующие особенности: у женщин младше 20 лет преимущественно выявлялись случаи рождения детей с пороками, сопровождающимися избыточным легочным кровотоком и дуктус-зависимой циркуляцией, при этом общий уровень рождаемости в данной возрастной группе оставался низким. Наибольшее число новорожденных с различными формами ВПС зарегистрировано в возрастной категории 21–30 лет. У женщин старше 30 лет вновь наблюдалось снижение частоты рождения детей с ВПС, однако в структуре пороков преобладали формы с избыточным легочным кровотоком и дуктус-зависимыми нарушениями системной циркуляции.

Анализ возрастного распределения отцов основной (где родился ребенок с ВПС) и контрольной (где ребенок без ВПС) показывает, что в основной группе преобладают более молодые отцы (21 - 30 лет), где родились дети с ВПС (65,8%), тогда как в контрольной группе их значительно меньше (38,9%). В это же время в контрольной группе, где возраст отцов 31 – 40 лет преобладают рождения детей с ВПС (48,9%), а в основной группе их доля существенно ниже (28,1%). Среди отцов старше 40 лет в контрольной группе их почти в 2 раза больше (11,1% против 5,6%). Таким образом, можно предположить, что у более молодых отцов (21–30 лет) выше частота факторов риска (таблица 3.1.1.2)

Таблица 3.1.2 – Возраст отца в момент рождения ребенка

Возраст отца	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
до 20 лет	1	0,6	1	1,1
21-30 лет	117	65,8	35	38,9
31-40 лет	50	28,1	44	48,9
старше 40 лет	10	5,6	10	11,1
Итого	178	100,0	90	100,0

При рассмотрении структуры ВПС среди детей, рожденных от отцов разного возраста выявлены следующие закономерности: до 20 лет – зарегистрирован только 1 случай рождения ребенка с ВПС. Во всех возрастных группах (21 – 30 лет, 31 – 40 лет) распределение типов ВПС остается стабильным: пороки с избыточным легочным кровотоком 50 - 55 %, дуктусзависимые пороки – 25 – 28 %, пороки со смешиванием кровотока – 14 – 66 %. Следовательно, возраст отцов не оказывает значимого влияния на структуру ВПС, так как во всех возрастных группах доля различных форм ВПС остается приблизительно одинаковой. Основную долю составляют ВПС с избыточным легочным кровотоком (50 – 55 %).

Осведомленность родителей о планировании беременности оказывает влияние на ее течение, исход, а также на риск зачатия плода с ВПР.

Среди женщин, имеющих ребенка с ВПС, 108 (60,7%) планировали беременность, тогда как в контрольной группе этот показатель - 72 (80,0 %). В то же время 20,0% женщин из контрольной группы не были готовы к беременности ($p=0,001$).

Предполагается, что около 20% всех врожденных пороков развития обусловлены генетическими факторами, 7–8% – внешние тератогенные воздействия, 30–35% составляют мультифакториальные факторы и около 40% - это пороки развития неясной этиологии. Из всей этой группы врожденных пороков развития только для 1/3 могут быть выявлена этиология (хромосомные, генные, тератогенные) [157].

Таблица 3.1.3 – Частота генетических заболеваний и близкородственных связей в исследуемых группах

Параметр	Основная группа (n = 178)	Контрольная группа (n = 90)
Генетические заболевания	24 (13,5 %)	5 (5,6 %)
Близкородственные связи	36 (20,2%)	9 (10,0%)

Анализ данных (таблица 3.1.3) дал возможность сравнить влияние наследственности и генетической предрасположенности к ВПС в основной и контрольной группах семей. У 24 (13,5 %) семей, имеющих ребенка с ВПС и в 5 (5,6%) случаев контрольной группы выявлены родственники с генетическими заболеваниями ($p=0,048$). Среди анкетированных семей, в которых родился ребенок с ВПС, близкородственный брак отмечен в 18 (10,1%) случаев, тогда как в контрольной группе – лишь в 2 (2,2 %) случая ($p=0,020$).



Рисунок 3.1.1 – Медико- социальные факторы риска развития ВПС.

Сравнительный анализ двух (основной группы, включающей родителей с ВПС и контрольной группы) выявил значимые различия по медико-социальным факторам. Полученные данные подчеркивает важность генетического консультирования, раннего планирования беременности и учета семейного анамнеза в целях снижения риска развития ВПС у новорожденных (рисунок 3.1.1).

3.1.2 Бытовые и экологические условия проживания семьи до зачатия и во время зачатия ребенком с ВПС

Мы исследовали риск зачатия плода с ВПС в семьях, проживающих в различных экологических и климатогеографических регионах Кыргызстана. Учитывались факторы окружающей среды, включая близость к автотрассам, ТЭЦ, промышленным предприятиям, а также расположение в химически загрязненных, хлопковых, табакосеющих регионах и зонах с радиоактивными хвостохранилищами. Согласно данным Алдашевой Н.М. в экологически неблагоприятных районах частота рождения с ВПС в среднем составляет 32,5 %. В сравнительно благоприятной среде с минимальным уровнем загрязнения окружающей среды проживали 65 (72,2%) семей из контрольной группы и 117 (65,7%) семей из основной группы ($p=0,282$). Также, в основной группе неудовлетворительные жилищные условия выявлены в 105 случаях (59%), что значительно превышает аналогичный показатель в контрольной группе 31 случай (34,4%) ($p=0,0001$). Семьи основной группы преимущественно проживали в жилищах с неэкологичными строительными и отделочными материалами, что могло способствовать повышенному риску развития врождённых пороков сердца у детей вследствие длительного воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды.

По оценкам врачей-гигиенистов, уровень загрязнения воздуха внутри жилых помещений иногда превышает внешнее загрязнение в 2-4 раза.

3.1.3 Состояние здоровья родителей

Известно, что алкоголь, курение и наркотики являются одними из факторов, способствующих развитию эмбриональной патологии. Анализ анкет показал, что среди 178 женщин основной группы 53 (29,7%) курили, а 19 (10,7%) употребляли алкоголь. В контрольной группе эти показатели были значительно ниже: 3 (3,3%) женщин курили, а 2 (2,2%) употребляли алкоголь. В то время среди отцов основной группы 123 (69,1%), злоупотребляли табаком, а 116 (65,2%) употребляли алкоголь. В контрольной группе эти показатели составили 25 (27,8%) и 22 (24,4%) соответственно (таблица 3.1.4).

Таким образом, при определении факторов риска формирования ВПС было выявлено среди матерей, злоупотребляющих алкоголем и курением 6,7% в основной группе против 2,2% в контрольной группы ($p=0,01$). Среди отцов основной группы 55,6% употребляющих алкоголь и табак, тогда как в контрольной группе этот показатель был значительно ниже - 22,2% ($p=0,01$).

Таблица 3.1.4 – Вредные привычки родителей

	Основная группа	Контрольн ая группа	p	Основная группа	Контрольн ая группа	p
	Матери			Отцы		
Курение	53 (29,7%)	3 (3,3%)	0,001	123 (69,1%)	25 (27,8%)	0,001
Алкоголь	19 (10,7%)	2 (2,2%)	0,01	116 (65,2%)	22 (24,4%)	0,001
Курение и алкоголь	12 (6,7%)	2 (2,2%)	0,01	99 (55,6%)	20 (22,2%)	0,01

Согласно зарубежным источникам, курение во время зачатия и беременности ассоциируется с дефектами перегородки и обструктивными пороками правых отделов сердца у плода [158].

Состояние здоровья родителей напрямую влияет на здоровье ребенка.

Состояние здоровья матери

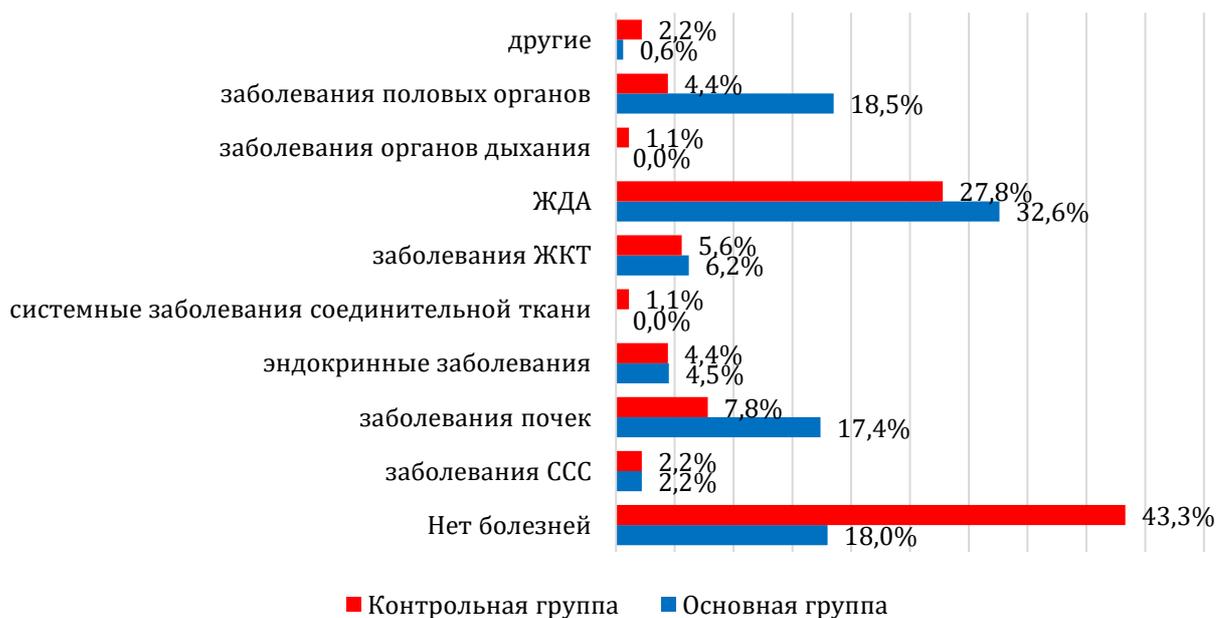


Рисунок 3.1.2 – Хронические заболевания матерей.

На рисунке 3.1.2 представлены данные о состоянии здоровья матерей в основной и контрольной группах. Анализ показал, что железодефицитная анемия (ЖДА) была наиболее распространенной патологией в обеих группах, с большей частотой в основной группе (32,6%) по сравнению с контрольной (27,8%). Заболевания половых органов отмечались преимущественно в основной группе (18,5%), тогда как в контрольной группе этот показатель составил 4,4%. Заболевания почек были значительно чаще диагностированы в основной группе (17,4%) по сравнению с контрольной (7,8%). Частота эндокринных заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) была примерно одинаковой в обеих группах. В контрольной группе значительно чаще отмечалось отсутствие заболеваний (43,3%) по сравнению с основной группой (18,0%).

Таким образом, анализ состояния матерей в основной и контрольной группах показывает, что в основной группе наблюдается более высокий процент матерей с хроническими заболеваниями, особенно таких как заболевания почек, анемия и инфекции половых органов.

На рисунке 3.1.3 представлены данные о состоянии здоровья отцов в основной и контрольной группах. В результате анализа данных было выявлено, что значительно чаще отсутствие заболеваний отмечалось в контрольной группе (86,7%) по сравнению с основной группой (59,0%). Среди отцов основной группы чаще регистрировались патологии со стороны органов дыхания (7,9% против отсутствия случаев в контрольной группе). Заболевания ЖКТ в основной группе составил 13,5% против 1,1% в контрольной группе, заболевания почек (8,4% против 1,1% в контрольной группе), со стороны сердечно – сосудистой системы (7,9% против 3,3%). Частота эндокринных заболеваний, заболеваний половых органов и ЖДА была сопоставимой в обеих группах и оставалась на низком уровне.

Состояние здоровья отцов



Рисунок 3.1.3 – Хронические заболевания отцов.

Таким образом, наличие хронических заболеваний у отцов было более характерно для основной группы. Несмотря на то, что в основной группе более высок процент здоровых отцов по сравнению с основной группой матерей (59,0% против 18,0%) значительное количество отцов имеет хронические заболевания, особенно в сфере ЖКТ, органов дыхания, мочеполовой системы и сердечно-сосудистой системы. Эти факторы могут негативно сказываться на здоровье детей и повышать риск развития врождённых пороков сердца, что требует внимания при планировании беременности и в процессе её ведения (рисунок 3.1.7).

Козько В.М. с соавт., Oster M.E с коллегами предполагают, что многие вирусы (краснуха, цитомегаловирус, простой герпес, ветряная оспа и др.) могут играть ключевую роль в развитии ВПС, особенно, если инфицирование происходит в первые месяцы беременности. Согласно другим исследованиям, перенесенные в первом триместре ОРВИ, сопровождающиеся гипертермией, ассоциируются с обструктивными пороками правого сердца и дефектами межжелудочковой перегородки [153].

В результате анализа (таб.3.1.5.) частоты респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у матерей в основной и контрольной группах было выявлено существенные различия. В основной группе лишь 15,7% женщин не имели ОРВИ в периоде беременности, тогда как контрольной группе отсутствие инфекций отмечено у 56,7% матерей. Наибольшая частота ОРВИ в основной группе приходилось на 1 триместре беременности (55,1%), что в 2,6 раза выше, чем в контрольной группе (21,1%). ОРВИ во 2 триместре регистрировались у 26,4% женщин основной группы против 15,6% в контрольной. Инфекция в 3 триместре были выявлены относительно редко и не имели значимых различий между группами (2,8% против 6,7%). Кроме того, в нашем исследовании было установлено, что у 52,7% детей, чьи матери перенесли вирусную инфекцию в первом триместре, были выявлены септальные дефекты, а у 50%-дуктусзависимые врожденные пороки сердца. Это свидетельствует о

возможной связи между перенесённой вирусной инфекцией и развитием пороков сердца у новорождённых.

Таблица 3.1.5 – Заболевшие ОРВИ во время беременности

Были ли ОРВИ во время беременности	Основная группа	Контрольная группа
	абс. (%)	абс (%)
нет	28 (15,7)	51 (56,7)
I триместр	98 (55,1)	19 (21,1)
II триместр	47 (26,4)	14 (15,6)
III триместр	5 (2,8)	6 (6,7)
Всего	178 (100,0)	90 (100,0)

Таким образом, у матерей, имеющих детей с ВПС в анамнезе достоверно чаще выявлялись случаи перенесенных ОРВИ в I триместре беременности.

Также, в нашем исследовании было установлено, что до наступления беременности 75 (42,1 %) женщин прошли обследование на наличие урогенитальных инфекций (УГИ), что свидетельствует о достаточно высоком уровне внимания к этим заболеваниям в репродуктивном возрасте. Однако, несмотря на диагностику УГИ, лишь 36 (20,2 %) женщин, родивших детей с ВПС, получили необходимое лечение.

Урогенитальные инфекции могут вызвать хронические воспалительные процессы, которые нарушают нормальное функционирование репродуктивной системы у женщин.

3.1.4 Предыдущий акушерский анамнез

Опрос показал, что отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольные и медицинские аборт, осложненное течение беременности) был значительно чаще у женщин, родивших детей с ВПС. В основной группе в анамнезе были медицинские аборт у 36 (20,2%) женщин и

16 (17,8%) - контрольной. Самопроизвольные выкидыши зарегистрированы у 58 (32,6%) женщин основной группы против 21 (23,3%) в контрольной. Мертворождения встречались у 14 (7,9 %) женщин основной группы и 7 (7,8%) в контрольной (рисунок 3.1.4). Но, в обоих случаях причина смерти не была установлена.

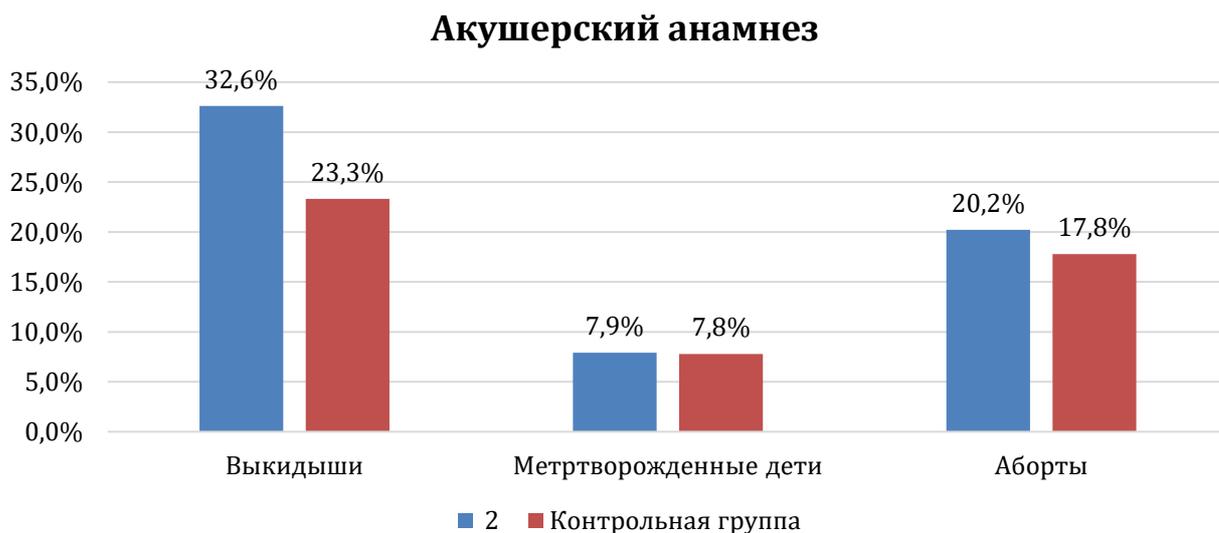


Рисунок 3.1.4 – Диаграмма отягощенного акушерского анамнезе.

Таким образом, в нашем исследовании 20,2% женщин из основной группы имели в анамнезе искусственное прерывание беременности, а в контрольной группе - 17,8% ($p=0,632$). В то же время частота самопроизвольных выкидышей в анамнезе составила 32,6% среди женщин основной группы и 23,3% в контрольной группе ($p=0,117$). Разницы во всех случаях не достигли статистической значимости (рис.3.1.4).

Но, результаты показывают, что женщины основной группы имеют более высокий процент репродуктивных потерь (самопроизвольных выкидышей, мертворождений, смерти детей). Эти данные подчеркивают необходимость более тщательного медицинского наблюдения и профилактических мер у женщин, имеющих такие проблемы в анамнезе.

Согласно таблице 3.1.6 результаты опроса показали, что наибольшая доля случаев рождения детей с ВПС приходилась на первую беременность – 52 (29,2 %), на вторую – 44 (24,7%), а при последующих беременностях частота случаев рождения детей с ВПС снижается. Эти показатели могут свидетельствовать о том, что женщины – первородящие недостаточно осведомлены о возможных рисках, отсутствием своевременной медицинской консультации, тогда как со второй беременностью женщины более внимательно относятся к своему здоровью и здоровью будущего ребенка. Таким образом, результаты показывают тенденцию, при которой наибольший риск возникновения ВПС наблюдается при первой беременности.

Таблица 3.1.6 – Доля случаев рождения детей с ВПС

Количество родов	Основная группа	Контрольная группа
	абс. (%)	абс. (%)
1	52 (29,2)	23 (25,6)
2	44 (24,7)	28 (31,1)
3	39 (21,9)	15 (16,7)
4	29 (16,3)	12 (13,3)
5	8 (4,5)	8 (8,9)
6	2 (1,1)	4 (4,4)
7	2 (1,1)	0 (0,0)
8	2 (1,1)	0 (0,0)
Всего	178 (100,0)	90 (100,0)

Согласно международным исследованиям за 2022 год (ЮНИСЕФ, ВОЗ, Мерсико и USAID), подавляющее большинство женщин и девочек-подростков (86%) испытывают дефицитом фолиевой кислоты, около 50% беременных страдают железодефицитной анемией, а 44 % девочек – подростков имеют избыточный вес и недостаточный уровень витамина Д.

В исследуемой группе, где у плода диагностирован врожденный порок сердца (ВПС), 46 случаев (25,8%) матерей имели интервал между беременностями менее 2 лет. В контрольной группе, где ВПС не наблюдался, этот показатель составил 24 случая (26,7%). Разница между группами минимальна (25,8% против 26,7%), что указывает на отсутствие явной связи между коротким интервалом между беременностями и развитием ВПС у плода в данной выборке.

3.1.5 Акушерский анамнез при планировании беременности данным ребенком

Сравнительный анализ особенностей течения беременности показал, что запланированная беременность встречалась реже среди женщин, родивших детей с ВПС - в 108 случаях (60,7%), по сравнению с контрольной группой - 72 случаях (80,0%). Токсикоз в первом триместре значительно чаще наблюдался у женщин основной группы - 139 случаев (78,1%) против 47 (52,2%) в контрольной группе, что указывает на достоверные различия. Отеки во время беременности встречались также с большой частотой у женщин основной группы - 103 (57,9%) по сравнению с контрольной группой (25,5 %, $P < 0,05$). Наиболее выраженная разница наблюдалась во второй половине беременности – 84 случая (47,2%) против 19 (10,7%) в первой половине. Повышенное артериальное давление выявлялось достоверно чаще у женщин, родивших детей с ВПС - 36 случаев (20,2%) по сравнению с 11,0 % в контрольной группе ($p < 0,05$). Протеинурия во второй половине беременности также выявлялась чаще в основной группе - 29 случаев (16,3%) против 7 (7,8%; $p < 0,05$) в контрольной группе, что свидетельствует о достоверности выявленных различий между группами. Лечение тяжелого гестоза проводилось с одинаковой частотой в обеих группах – 21 случай (11,8%) в основной группе и 9 (10,0 %) – в контрольной. Это может свидетельствовать о том, что сам факт тяжелого гестоза не был

ведущим фактором в формировании ВПС, но мог усугублять течение беременности. Признаки угрозы прерывания беременности отмечались у 96 женщин (53,9%) из основной группы, что значительно превышает показатели контрольной группы – 31 случай (34,4%). Это может указывать на связь между угрозой прерывания и риском развития ВПС (рисунок 3.1.5)

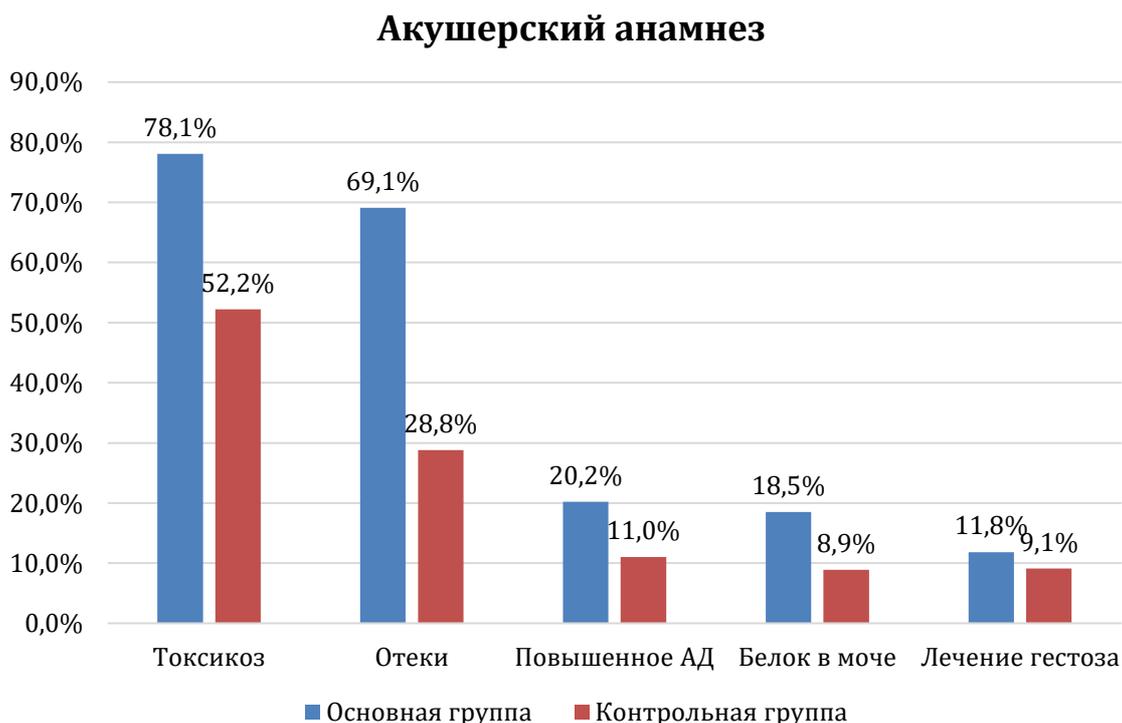


Рисунок 3.1.5 – Состояние матерей во время беременности.

Таким образом, выявленные различия между группами позволяют предположить связь между осложнённым течением беременности и риском развития ВПС у плода.

Прогнозирование риска формирования и рождения ребенка с ВПС

Задачей данного фрагмента исследования явилась оценка степени влияния медицинских, биологических, социальных, бытовых, гигиенических и экологических факторов на формирование и рождение ребенка с ВПС.

Метод дискриминантного анализа позволил оценить степень влияния внешних и внутренних факторов. В рамках исследования были сформированы группы признаков и проведена их ранжировка по степени информативности.

Таблица 3.1.7 – Прогностически значимые факторы риска на формирование критических врожденных пороков сердца у плода

Факторы	Se	Sp	OR	95% доверительный интервал		p
				нижняя граница	верхний интервал	
пользуется не йодированной солью	33	97	14,38	4,36	47,38	p<0,05
заболевания ЖКТ отца	13	99	13,87	1,84	104,28	p<0,05
вредные привычки матери курение	30	97	12,30	3,72	40,62	p<0,05
курит ли из проживающих в доме	56	90	11,54	5,45	24,42	p<0,05
пользуется водой из арька или речки	10	99	9,40	1,23	71,80	p<0,05
были ли ОРВИ во время беременности	84	57	7,01	3,92	12,51	p<0,05
вредные привычки отца курение	69	76	6,91	3,88	12,30	p<0,05
не получала препараты для снижения АД, отеков	72	70	5,94	1,30	27,20	p<0,05
вредные привычки отца алкоголь	65	76	5,78	3,27	10,24	p<0,05
вредные привычки матери алкоголь	11	98	5,26	1,20	23,10	p<0,05
заболевания мочеполовой системы	10	98	4,95	1,12	21,83	p<0,05
заболевания мочеполовой системы	36	88	4,03	2,00	8,13	p<0,05
были ли урогенитальные инфекции до беременности	42	83	3,64	1,94	6,83	p<0,05
были ли уроды прерывания беременности	54	72	3,04	1,76	5,26	p<0,05
возраст отца 21-30 лет	66	61	3,01	1,78	5,09	p<0,05
были случаи ВПС у других детей или близких родственников	20	90	2,28	1,05	4,98	p<0,05
были ли отеки и повышение АД во время беременности	22	89	2,24	1,06	4,74	p<0,05
возраст матери 21-30 лет	71	44	1,94	1,14	3,28	p<0,05
были ли выкидыши	33	77	1,59	0,89	2,84	
заболевания крови	33	72	1,26	0,72	2,19	
были ли мертворожденные	8	92	1,01	0,39	2,60	
данный ребенок от 5 и более беременностей	17	74	0,61	0,33	1,13	

На основании проведённого анализа были выявлены ключевые факторы риска, влияющие на вероятность рождения ребёнка с врождёнными пороками сердца (ВПС) (таблица 3.1.7.):

1. Возраст родителей:

- Оптимальным возрастом матери для минимизации риска ВПС является 21–30 лет (OR = 1,94, $p < 0,05$) и возраст отца 21- 30 лет (OR = 3,01, $p < 0,05$), однако он не является решающим фактором;

2. Факторы внешней среды и питания:

Анализ внешнесредовых условий показал, что потребление воды из открытых источников (арыков и рек) сопровождается с риском развития ВПС (OR = 9,40; $p < 0,05$). Возможно, данный фактор обусловлен загрязнением воды токсичными соединениями и патогенными микроорганизмами, которые могут оказать тератогенное воздействие в антенатальном периоде. Кроме того, отсутствие в рационе беременных женщин йодированной соли достоверно коррелировало с увеличением риска развития ВПС у плода (OR = 14,38; $p < 0,05$). Как всем известно, йод является главным микроэлементом для нормального формирования сердечно-сосудистой системы плода.

3. Репродуктивное здоровье матери:

Факт самопроизвольных выкидышей в анамнезе матери может указывать на наличие репродуктивных нарушений или фоновых соматических состояний, которые неблагоприятно влияют на эмбриогенез. В нашем случае выявленная связь с развитием ВПС не достигла статистической значимости, однако требует особого внимания за такими пациентками в прегравидарный и антенатальный периоды. Заболевания органов мочеполовой системы у матери продемонстрировали статистически значимую связь с риском развития ВПС у новорождённых (OR = 4,03; $p < 0,05$). Возможные хронические инфекции и снижения иммунной устойчивости организма может приводить к нарушениям внутриутробного формирования сердца.

4. *Здоровье отца:*

Заболевания ЖКТ у отца продемонстрировали неожиданно высокий уровень ассоциации с риском врождённых пороков сердца у плода (OR = 13,87; $p < 0,05$). Возможным механизмом может быть дефицит микронутриентов. Эти данные указывают на важность оценки нутритивного статуса мужчин на этапе планирования ребенка. Патология мочеполовой системы у отца также оказалась достоверным фактором риска ВПС у новорождённых (OR = 4,95; $p < 0,05$).

5. *Вредные привычки:*

Анализ поведенческих и бытовых факторов показал, что употребление алкоголя и курение как со стороны матери, так и со стороны отца достоверно повышают риск развития врождённых пороков сердца у новорождённых. Установленные значения отношения шансов (OR = 5,26–12,30; $p < 0,05$) указывают на высокую значимость этих воздействий. Дополнительным фактором риска оказалось пассивное курение, обусловленное наличием курящих членов семьи в домашней среде (OR = 11,54; $p < 0,05$). Эти данные подчёркивает важность санитарно-просветительной работы среди населения и формирования безопасной среды для беременных женщин.

6. *Наследственность сыграла важную роль в формировании ВПС.* В семье уже были случаи ВПС у других детей или близких родственников, риск рождения с данной патологией значительно возрастает (OR = 2,28, $p < 0,05$). Это подтверждает влияние генетических мутаций и наследуемых аномалий на ВПР.

7. *Перенесенные матерью урогенитальные инфекции до беременности* (OR = 3,64, $p < 0,05$). Возможно, воспалительные процессы привели к нарушению гормонального фона и ухудшению условий для внутриутробного развития.

8. *Перенесенные матерью ОРВИ* (OR = 7,01, $p < 0,05$) существенно повысили риск ВПС у ребенка, поскольку вирусы могут оказывать тератогенное влияние на развитие сердечно-сосудистой системы плода, особенно в первом триместре.

9. *Патологическое течение беременности*, которое достоверно показывало риск возникновения ВПС у ребенка. Угроза прерывания беременности (OR = 3,04, $p < 0,05$) и гестоз (OR = 2,24, $p < 0,05$) у женщин из основной группы, которые сопровождались отеками и гипертензией. При этих данных можно предположить о гормональных нарушениях, иммунологических реакциях организма матери, которые негативно влияют на развитие плода. При этом недостаточная медицинская коррекция гестоза (OR = 5,2 94, $p < 0,05$) также повышает риск осложнений беременности и негативное влияние на внутриутробное развитие.

Сравнительный анализ факторов риска ВПС у новорожденных данными докторской работы Алдашевой Н.М. и Джаманкуловой Ф.С.

В целях сопоставления полученных результатов и оценки их достоверности и новизны, нами проведён сравнительный анализ с результатами исследований: работы Алдашевой Н.М. и Джаманкуловой Ф. С. Обе работы затрагивают этиопатогенетические и эпидемиологические аспекты врождённых пороков сердца (ВПС), что позволяет сформировать целостное представление о спектре факторов риска.

- **Возраст матери >30 лет:** подтверждён во всех трёх работах как достоверный фактор (OR=2,0 в нашей и у Алдашевой; в работе Джаманкуловой — как демографический риск с высокой частотой осложнённого течения беременности).
- **ОРВИ в I триместре:** значимый фактор в нашей работе (OR=7,01) и у Алдашевой (OR=2,5); Джаманкулова также подчёркивает важность вирусных инфекций, особенно на ранних сроках гестации, как триггера аномалий органогенеза.
- **Наследственная отягощённость по ВПС:** нами зафиксирован умеренный риск (OR=2,28), в то время как у Алдашевой — существенно выше (OR=8,7–

7,7), а у Джаманкуловой отмечена высокая частота ВПС у детей в семьях с отягощённым генетическим анамнезом, особенно при сочетании с другими тератогенными факторами

Отличия, обусловленные методологией: наше исследование основывается на структурированных анкетах, охватывающих спектр социально-бытовых, экологических и поведенческих факторов. Это позволило впервые включить в анализ такие переменные, как, заболевания ЖКТ у отца (OR=13,87) — не рассматривались ни в одной из двух других работ, экологические условия (питьевая вода из арыков) — OR=9,40, поведенческие факторы (курение, алкоголь) — OR=5,26–12,30. Эти данные подчёркивают роль окружающей среды и отцовского здоровья в эмбриогенезе, что не охватывалось в исследованиях Алдашевой Н.М. и Джаманкуловой Ф.С.

В исследовании Алдашевой доминирует медико-статистический подход на основе клинико-акушерских историй и ретроспективной документации, с акцентом на соматический статус матери (ССС, дыхательная система, ЖКТ, профессиональные вредности).

У Джаманкуловой акцент сделан на анализе пренатальной диагностики, перинатальных осложнений и иммунологических механизмов, включая влияние гестоза, ИППП и аутоиммунных состояний на формирование ВПС. Также подчёркивается влияние плацентарной недостаточности и дефицита фолатов.

Противоречия и объяснения

- **Самопроизвольные аборт**ы: значимы у Алдашевой (OR=2,7), но не достигли статистической значимости в нашем исследовании. Джаманкулова указывает на их значение преимущественно при наличии повторных потерь в анамнезе, особенно в сочетании с ВПР в предыдущих беременностях.

- Заболевания ССС и органов дыхания у матери значимы у Алдашевой (OR=6,2 и OR=3,6), но не показали достоверной связи в нашем исследовании. Анкетный опрос не ставил задачи верификации заболеваний ССС и органов дыхания.

Выводы:

Проведенный анализ показал, что формирование ВПС у плода имеет многофакторную природу, при которой важную роль играют как медико-биологические, так и социально – экологические и поведенческие факторы.

Наиболее устойчивыми факторами риска, подтвержденными в нескольких исследованиях, включая наше, являются:

- возраст матери старше 30 лет;
- вирусные инфекции (ОРВИ) в I триместре беременности;
- осложненное течение беременности (гестоз, угроза прерывания).

В то же время наше исследование дополнительно выявило ряд значимых факторов, ранее не освещенных:

- заболевание ЖКТ у отца (OR = 13,87);
- употребление воды из открытых источников (реки, арыки) (OR = 13,87);
- поведенческие факторы родителей (курение, алкоголь) (OR = 5,26 – 12,30);

Важно отметить, что не все классически описываемые факторы (например, самопроизвольные аботы в анамнезе, заболевания ССС и дыхательной системы у матери) подтвердили свою значимость в нашей выборке, что может быть обусловлено особенностями популяции, так и использованием анкетно-опросной методики.

Профилактика ВПС должна включать прегравидарную подготовку с обследованием обоих родителей, коррекцию хронических заболеваний, ведение здорового образа жизни, полноценное питание с достаточным содержанием фолиевой кислоты и йода, динамическое наблюдение беременной, улучшение бытовых условий и проведение генетического консультирования при наличии наследственной предрасположенности.

3.2 Клиническая характеристика критических врожденных пороков сердца у детей

Для решения поставленных задач было проведено проспективное исследование 109 новорожденных детей с критическими ВПС, находившихся

на лечении в отделении патологии новорожденных Национального центра охраны материнства и детства (НЦОМид). Также были ретроспективно изучены 143 случая летального исхода, зарегистрированные в отделении реанимации и интенсивной терапии НЦОМид и НИИ хирургии сердца и трансплантации органов, включая 102 случая, подтвержденные данными патологоанатомического вскрытия. В общей сложности в исследование были включены 252 новорожденных и детей раннего возраста. Вошедшие в исследование дети были распределены по группам в соответствии с классификацией критических ВПС, предложенной Американской ассоциацией кардиологов и Американской академией педиатрии в 2011 году

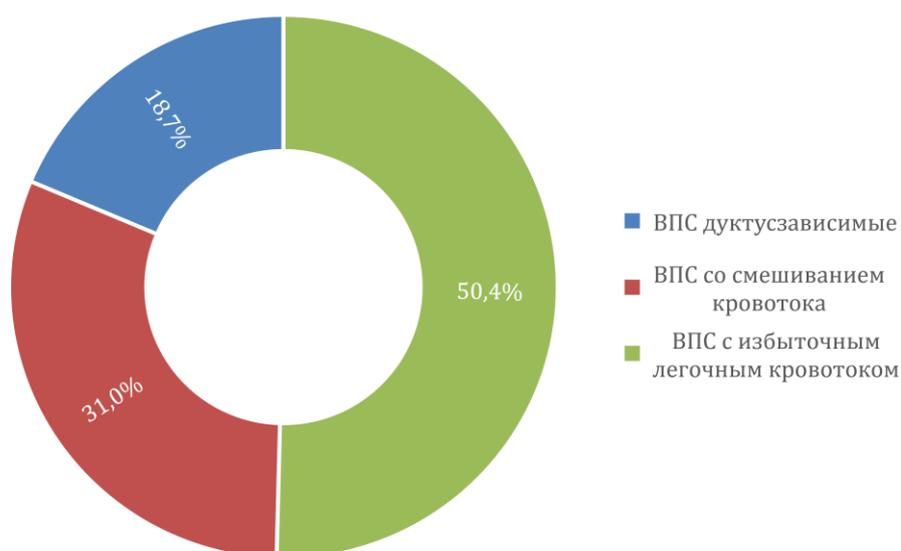


Рисунок 3.2.1 – Структура ВПС у детей, вошедших в исследование (%).

Согласно рисунку 3.2.1 в структуре критических ВПС доминировали пороки с избыточным легочным кровотоком 127 (50,4%), далее в порядке убывания ВПС со смешиванием кровотока 78 (31, 0%) и ВПС с дуктусзависимой циркуляцией - 47 (18,7 %).

Таблица 3.2.1 – Распределение новорожденных с критическими ВПС из ретроспективной группы по клиническим признакам (ОПНД, n = 109)

Клиническая группа ВПС	Абс. число (n = 109)	ВПС, входящие в группу
Дуктусзависимые	18 (16,5 %)	Тетрада Фалло, Критический стеноз легочной артери, стеноз клапана легочной артерии, синдром гипоплазии левого отдела сердца, стеноз устья аорты
Со смешиванием кровотока	37 (33,9 %)	Транспозиция магистральных сосудов, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, атриовентрикулярная коммуникация, трехкамерное сердце с ЕЖ, дефект аортолегочной перегородки, тотальный аномальный дренаж легочных вен, частичный аномальный дренаж легочных вен с ДМЖП
С избыточным легочным кровотоком	54 (49,5%)	ДМЖП и ДМПП с легочной гипертензией, широкий ОАП с ОО, ДМЖП+ДМПП+ОАП с ЛГ
Итого	109 (100 %)	

Новорожденные, включенные в ретроспективную группу, были распределены по клинико – гемодинамическим особенностям врожденных пороков сердца (ВПС) (таблица 3.2.1). По результатам анализа структуры ВПС у детей, находившихся в отделении патологии новорожденных НЦОМид преобладали пороки с избыточным легочным кровотоком. Для этой группы характерно шунтирование крови слева направо, приводящее к гиперволемии малого круга и развитию легочной гипертензии. Всего в данную группу было

включено 54 новорожденных, что составило 49,5% от общего числа. Наиболее часто встречались дефекты межжелудочковой (ДМЖП) и межпредсердной перегородки (ДМПП), также открытый артериальный проток (ОАП), в различных сочетаниях. Клинически у новорождённых данной категории преобладали признаки дыхательной недостаточности: цианоз, тахипноэ, ускультативно выслушивались грубые систолические шумы. У большинства детей отмечались симптомы, схожие с врожденной пневмонией, что, вероятно, обусловлено с перегрузкой малого круга кровообращения, застойными изменениями в лёгких и нарушением газообмена.

Следующую по частоте группу составили ВПС со смешиванием артериальной и венозной крови ($n = 37$; 33,9 %). В нее вошли: транспозиция магистральных сосудов (ТМС), двойное отхождение магистральных артерий от правого желудочка (ДОС), атриовентрикулярная коммуникация (АВК), трёхкамерное сердце с единым желудочком и дефект аортолёгочной перегородки (ДАЛП), тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ). Эти анатомически сложные пороки характеризовались патологическим смешиванием крови, что клинически проявлялось глубокой гипоксемией, резистентной к кислородной терапии. Новорожденные поступали в тяжелом состоянии с выраженным центральным цианозом, угнетением ЦНС, метаболическим ацидозом и признаками органной гипоперфузии: похолодание конечностей, слабое периферическое пульсовое наполнение, тахикардия, олигоурия, снижение перистальтики кишечника. Эти изменения наблюдались уже в первые часы жизни.

Дуктусзависимые пороки выявлены у 18 новорождённых (16,5%) и представлены тетрадой Фалло (ТФ), критическим стенозом лёгочной артерии, синдромом гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС) и стенозом устья аорты. Диагноз устанавливался на основании клинической картины и данных эхокардиографии. Особенность данных пороков была функционирование артериального протока (ОАП). Основными клиническими проявлениями были

прогрессирующая гипоксия ($SpO_2 < 85\%$), бледный или серовато – цианотичный цвет кожных покровов, тахикардия, олигурия, в ряде случаев у детей были признаки кардиогенного шока и судорожного синдрома. Кроме того, новорожденные с критическими ВПС были распределены по гестационному возрасту с учетом гемодинамической формы порока (рисунок 3.2.2). Анализ показал, что преобладали доношенные дети, которые составили 85,3 % ($n = 93$) от общего количества, в то время как доля недоношенных новорожденных составила 14,7 % ($n = 16$). Наибольшая доля недоношенных детей была зарегистрирована в группе ВПС с избыточным легочным кровотоком – 18,5 %, в группе ВПС со смешиванием кровотока доля недоношенных составила 13,5 % детей, тогда как в дуктусзависимой категории – лишь у 5,6 %. Подобное распределение может свидетельствовать о том, что при дуктусзависимых пороках гемодинамика плода частично компенсируется за счет функционирующего ОАП. В то время как при ВПС с избыточным легочным кровотоком и смешиванием крови нарушения гемодинамики возникают внутриутробно, повышая риск преждевременных родов (рис.3.2.2).

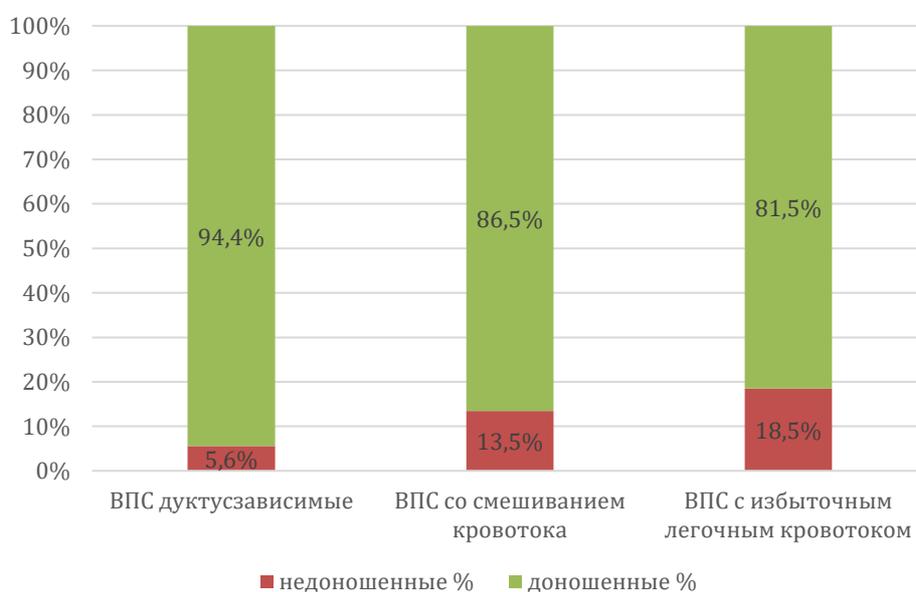


Рисунок 3.2.2 - Доля недоношенных среди детей с различными типами ВПС

Согласно данным международных исследований, у новорожденных с ВПС, особенно при гемодинамически значимых и критических формах, нередко отмечаются признаки задержки внутриутробного роста и развития. В настоящем исследовании были проанализированы антропометрические характеристики новорожденных, госпитализированных в отделение патологии новорожденных НЦОМид (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2 – Распределение новорожденных с критическими формами ВПС по весу и росту

Структура ВПС	Рост (см)		Вес (гр)	
	М±m	Стандартное отклонение (σ)	М±m	Стандартное отклонение (σ)
ВПС дуктусзависимый	51,2 ±0,7	2,9	3265±198	839
ВПС со смешиванием кровотока	49,4± 0,6	3,5	3055 ± 113	690
ВПС с избыточным легочным кровотоком	48,7±0,7	5,2	3120±150	1102

Анализ антропометрических показателей новорожденных с ВПС показал, что значения массы тела и роста варьировали в зависимости от клинико – гемодинамического типа порока. Наибольшие средние значения длины тела были зарегистрированы у детей с дуктусзависимыми ВПС (51,2 ± 0,7 см), что статистически достоверно превышает показатели в группах со смешанным кровотоком (49,4 ± 0,6 см) и с избыточным лёгочным кровотоком (48,7 ± 0,7 см). Минимальные показатели длины тела наблюдались у новорождённых с пороками, сопровождающимися избыточным лёгочным кровотоком. По массе тела наивысшее среднее значение отмечалось у новорождённых с дуктусзависимыми пороками (3265 ± 198 г), тогда как наименьшее — в группе со смешанным кровотоком (3055 ± 113 г). Следует отметить, что в данной группе также наблюдалась наименьшая вариабельность массы тела (σ = 690),

что может указывать на схожесть тяжести пороков и степени метаболических нарушений

Новорожденные с критическими ВПС, поступившие в отделение новорожденных, в большинстве случаев не имели выраженных признаков сердечной недостаточности на момент госпитализации. Основными клиническими проявлениями при поступлении являлись соматические симптомы, как признаки внутриутробных инфекций, кожные проявления гипоксии, анемия и нарушение питания, а также неврологические нарушения (вялость, снижение рефлексов)

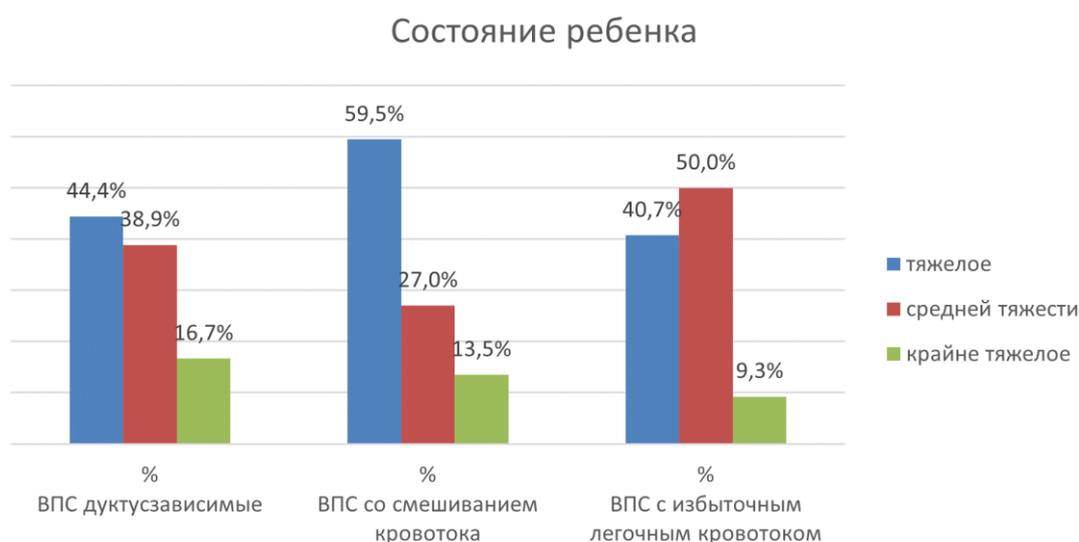


Рисунок 3.2.3 – Распределение различных форм критических ВПС по тяжести состояния (%)

Проведенный анализ распределения тяжести состояния новорождённых с врождёнными пороками сердца (ВПС) в зависимости от их гемодинамического типа выявил существенные различия. Наибольшая доля тяжёлых и крайне тяжёлых состояний отмечена в группе детей с пороками, характеризующимися смешиванием системного и лёгочного кровотока: тяжёлое состояние зарегистрировано у 59,5% новорожденных, крайне тяжёлое — у 13,5%, что в совокупности составляет 73,0% данной подгруппы. Эти данные свидетельствуют о выраженном уровне гемодинамической нестабильности.

У новорождённых с дуктус-зависимыми пороками сердца доля тяжёлых форм составила 44,4%, крайне тяжёлых — 16,7%, что в сумме достигает 61,1%.

В группе детей с пороками, сопровождающимися избыточным лёгочным кровотоком, преобладали состояния средней тяжести (50,0%), в то время как тяжёлые формы наблюдались у 40,7%, а крайне тяжёлые — у 9,3%. Это указывает на сравнительно менее выраженную степень клинической декомпенсации у данной категории пациентов по сравнению с другими гемодинамическими типами (рисунок 3.2.3)

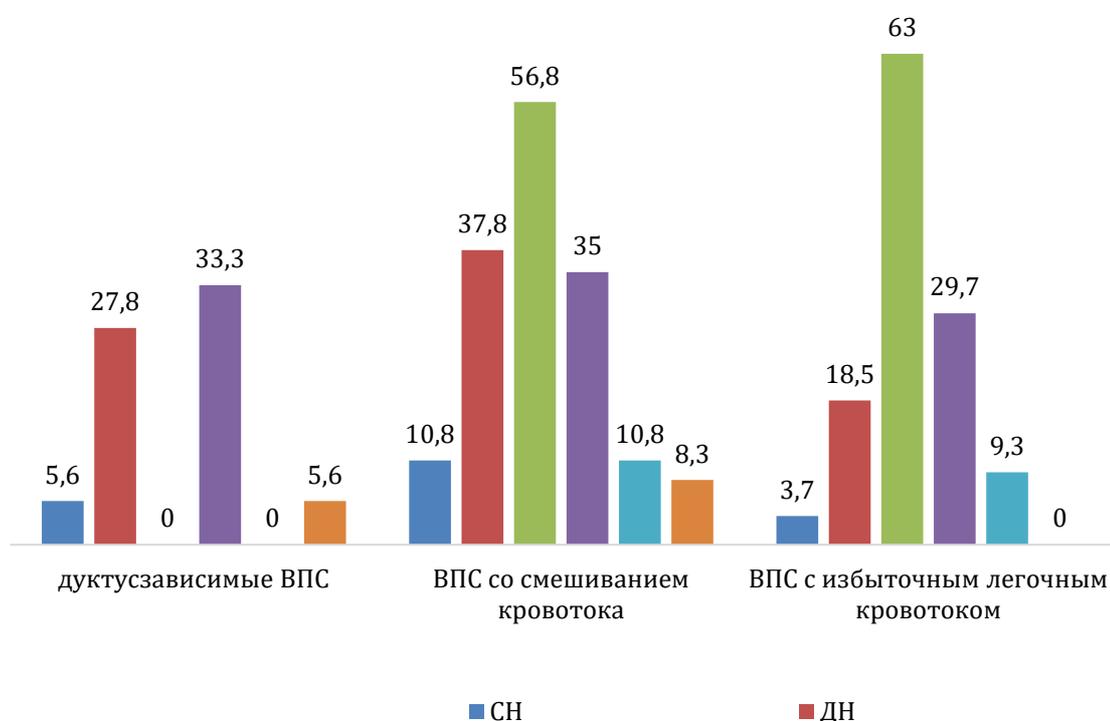


Рисунок 3.2.4 – Доминирующие клинические синдромы, влияющие на тяжесть состояния новорожденных с ВПС (%)

Наиболее часто встречающимся клиническим синдромом при всех формах критических ВПС (КВПС) являлась легочная гипертензия наиболее выражена у новорожденных с ВПС с избыточным легочным кровотоком

(63,0%) и при ВПС со смешанным типом кровотока (56,8%), что обусловлено как повышенным объёмом кровотока в малом круге кровообращения.

Неврологическая симптоматика (отёк мозга, судорожный синдром, угнетение ЦНС) преобладала при ВПС со смешанным кровотоком (35,0%) и дуктусзависимыми пороками (33,3%), что может быть связано с гипоксическим поражением центральной нервной системы на фоне нарушенной системной перфузии. При ВПС с избыточным лёгочным кровотоком неврологические нарушения регистрировались в 29,7% случаев. Частота судорог новорождённого составила 10,8% при ВПС со смешанным кровотоком, 9,3% — при перегрузочных пороках, и 5,6% — при дуктусзависимых формах, что отражает степень церебральной дисфункции и метаболической дестабилизации.

Сердечная недостаточность диагностировалась клинически с относительно низкой частотой, но наиболее выраженной она была при ВПС со смешиванием кровотока — в 10,8% случаев. У детей с дуктусзависимыми ВПС данный синдром встречался в 5,6%, а при ВПС с избыточным лёгочным кровотоком — в 3,7%. При этом данные эхокардиографии свидетельствовали о наличии кардиомегалии у большинства новорожденных с ВПС со смешанным типом кровотока (62,2%) и у детей с дуктусзависимыми пороками (61,0%). У пациентов с перегрузочными пороками частота кардиомегалии была значительно ниже — 18,5%.

Среди осложнений, отражающих системную дестабилизацию, ДВС-синдром и некротизирующий энтероколит чаще диагностировались при ВПС со смешанным типом гемодинамики (8,1%) и дуктусзависимых пороках (5,6%). При ВПС с избыточным лёгочным кровотоком данные осложнения носили единичный характер.

Гепатомегалия как проявление системной венозной гипертензии и правожелудочковой недостаточности чаще встречалась при ВПС со смешанным кровотоком — в 16,2% случаев, и значительно реже — при

дуктусзависимых формах и пороках с избыточным лёгочным кровотоком (по 5,6%).

В результате комплексного обследования детей с ВПС отклонения в состоянии соматического здоровья выявлены у 84 (77,8%) новорожденных. В структуре сопутствующих заболеваний преобладали перинатальные поражения головного мозга в виде гипертензионно – гидроцефального синдрома - 6,4%, двигательных нарушений – 18,1 %, судорожного синдрома – 6,1%, задержка психомоторного развития – 4,1 %. Также у 21,3 % новорожденных были выявлены гематологические изменения в виде анемии. Кроме этого, внутриутробные инфекции (ВУИ) обнаружены в среднем 67% случаев. Наибольшая частота ВУИ установлена при ВПС со смешиванием кровотока — 75,7%, включая полиэтиологические формы (ЦМВ, ВПГ, бактерии, краснуха). При ВПС с избыточным лёгочным кровотоком ВУИ диагностированы в 66,7% случаев, наиболее часто в виде сочетания ЦМВ+ВПГ+краснуха (16,7%). У пациентов с дуктусзависимыми ВПС ВУИ встречались реже — в 50% случаев, преимущественно в неутонченной форме или в сочетании с ЦМВ, ВПГ и бактериальной флорой.

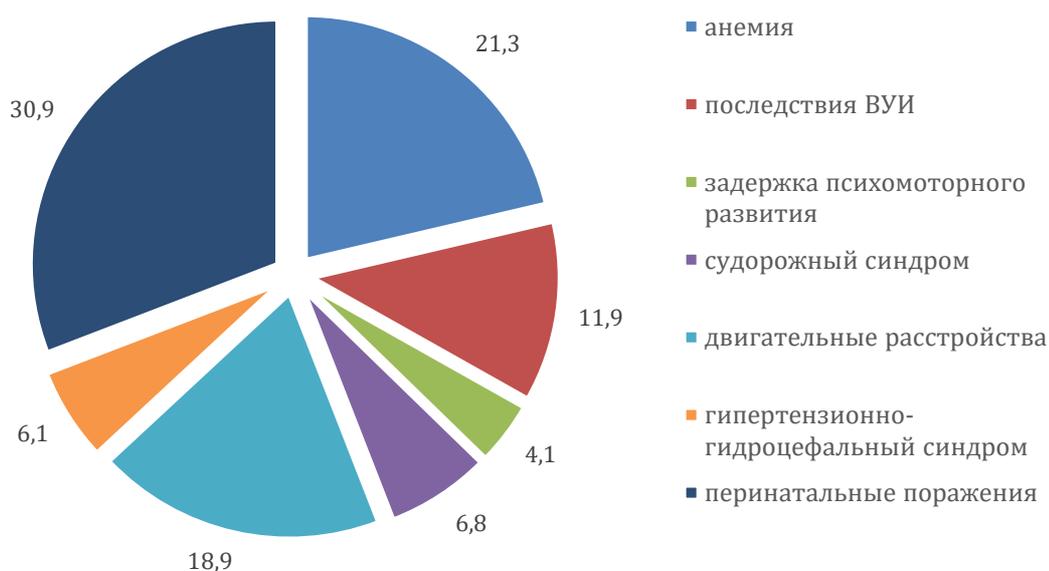


Рисунок 3.2.5 Структура сопутствующих заболеваний у детей с ВПС (%)

Гемодинамические изменения при ВПС разнообразны и зависит это от имеющихся анатомических дефектов, следовательно степень нарушения гемодинамики, дистрофические изменения в организме. Тяжесть течения и клиничко-функциональная адаптация сердечной деятельности у детей с ВПС определялась характером гемодинамических сдвигов, которые изучались с помощью комплексной ЭхоКГ. На аппарате проводилась количественная оценка размеров камер, массы и функции желудочков сердца. По данным индекса формы левого отдела сердца (ИФ) оценивали степень дискинеза МЖП и деформации ЛЖ.

С помощью УЗИ с доплером изучали гемодинамические показатели сердца: систолическое давление в желудочках и градиент давления между желудочками, ламинарный сброс крови на уровне дефектов, градиент и скорость (V) регургитации на трикуспидальном клапане (ТК) с помощью уравнения Бернулли ($PG_{тк} = 4V^2$). В своей работе, для определения давления в правом предсердии мы использовали ориентиры, предложенные Peri M. (1994). Диастолическое давление в легочной артерии (дДЛА) определялось по пиковому градиенту регургитации на легочном клапане.

Использована классификация ВПС по патофизиологическому принципу, основанная по характеру нарушений гемодинамики и по наличию или отсутствию цианоза (S. N. Marder).

3.3 Диагностика критических врожденных пороков сердца в аспекте гемодинамических особенностей

Критические ВПС в 40,5% случаев диагностированы поздно, что повлияло, по-видимому, на исход заболевания. Пренатально ВПС у плода установлены в 23,0% случаев (рисунок 3.3.1).

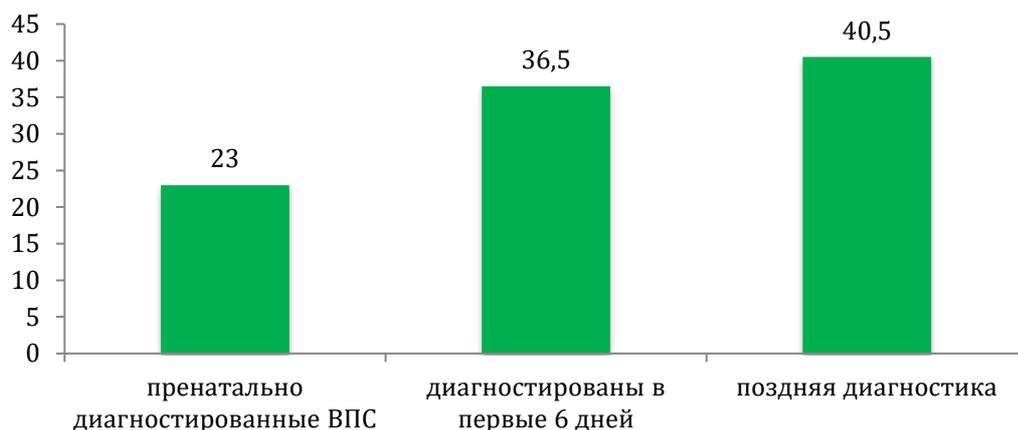


Рисунок 3.3.1 – Сроки выявляемости критических ВПС у детей (%).

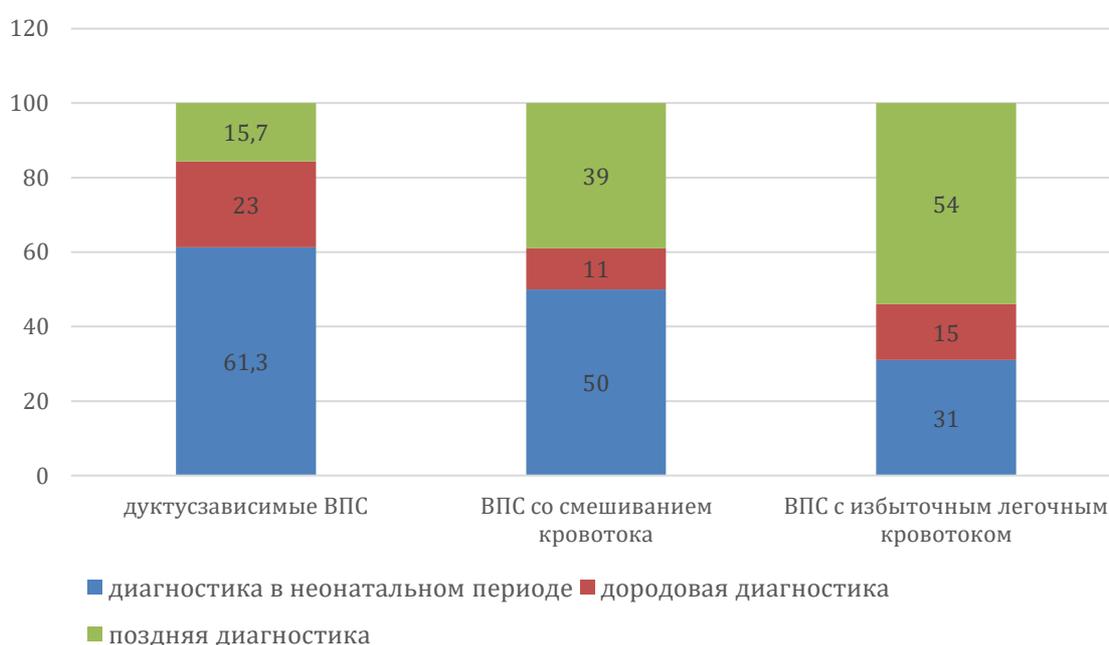


Рисунок 3.3.2 – Сроки выявляемости различных форм критических ВПС (%)

Поздно диагностированы преимущественно ВПС с избыточным легочным кровотоком (54 %) и пороки сердца со смешанным кровотоком (39 %). Дуктусзависимые ВПС чаще диагностированы в неонатальном периоде (61%) (рисунок 3.3.2).

Синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС).

При обследовании 4 детей с синдромом гипоплазии левого сердца (СГЛОС) были выявлены следующие пороки: атрезия митрального клапана,

стеноз устья аорты, гипоплазия аорты и гипоплазия левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, имелись дополнительные коммуникации в виде дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) и открытого артериального протока (ОАП) небольших размеров. Этот вид порока относится к числу тяжелых и в большинстве случаев сопровождался сердечной недостаточностью (СН) и легочной гипертензией (ЛГ). У одного ребенка патология усугублялась тотальным ателектазом легких. Все дети с данным пороком прожили не более 7 дней.

Также были зарегистрированы два случая синдрома гипоплазии правых отделов сердца. В одном случае порок имел изолированную форму, в другом наблюдались аплазия трехстворчатого клапана (ТК), критический стеноз легочного ствола и значительное расширение ОАП ($d=1,0$ см). В последнем случае ребенок прожил всего 5 часов, причиной смерти стала острая сердечная недостаточность (ОСН).

С помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) были выявлены различные виды пороков, включая отсутствие митрального клапана, степень сужения аорты и ее анатомические компоненты (клапанный, подклапанный и т.д.). У двух новорожденных отмечалось значительное уменьшение размеров левого желудочка.

Таким образом, ЭхоКГ обладает высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (99,6%) в диагностике СГЛС. Этот метод позволяет не только детально оценить анатомические изменения, но и помогает в выборе тактики хирургического лечения.

Транспозиция магистральных артерий (ТМА).

С данной патологией было выявлено 19 детей, у большинства из которых отмечалась праволежащая дуга аорты (d-тип), нередко в сочетании с другими аномалиями сердца, такими как синдром гипоплазии правых отделов сердца (СГПОС) и фиброэластоз эндокарда.

ЭхоКГ позволила детально определить анатомические изменения данного порока, выявить наличие фетальных коммуникаций и сопутствующих сердечных аномалий.

С целью оценки гемодинамических показателей ангиокардиография (АКГ) была выполнена у троих пациентов. Метод позволил подтвердить наличие сопутствующей атрезии трехстворчатого клапана (ТК) и стеноз легочной артерии (ЛА).

ЭхоКГ обладает высокой диагностической ценностью при выявлении транспозиции магистральных артерий (ТМА), демонстрируя 100% чувствительность и специфичность.

Стеноз и коарктация аорты.

Состояние всех пациентов (n-9), поступивших в стационар, оценивалось как крайне тяжелое. Из них 5 детей был диагностирован стеноз аорты, а у 4 - коарктация аорты. ЭхоКГ позволила выявить степень стеноза устья аорты, уровень коарктации аорты, а также сопутствующие врожденные аномалии сердца. Метод обеспечил детальную оценку внутрисердечной анатомии, что имеет важное значение для выбора тактики терапии.

С помощью ЭхоКГ исследования удалось визуализировать ряд дополнительных анатомических изменений сердечных структур, включая дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП), открытый артериальный проток (ОАП), выраженное сужение аортального клапана, также установить уровень коарктации аорты, наличие сужения выходного тракта левого желудочка (ВОЛЖ) и аномальное крепление передней створки митрального клапана (МК) к межжелудочковой перегородке (МЖП). В то же время определенные анатомические особенности, такие как наличие добавочной левой верхней полой вены (ВПВ), впадающей в коронарный синус или определение типы стеноза аорты вызывали сложности при проведении ЭхоКГ - исследования.

Особенно ограниченными становились диагностические возможности ЭхоКГ при наличии сложных сосудистых аномалий экстракардиального характера, что могло приводить к неполной визуализации или ошибочной интерпретации анатомических деталей. Это особенно актуально в случаях, когда требовалась точная оценка типа и расположения сосудистых структур.

Анализе эффективности метода показал, что диагностическую ценность в данном контексте снижена: специфичность составила 85%, а чувствительность не была определена из-за небольшого количества больных детей.

Тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ).

Эхокардиография (ЭхоКГ) позволила определить место впадения и коллектор легочных вен, выявить сопутствующие сердечные аномалии, также провести оценку морфофункциональные параметры сердца. Но в одном случае диагноз был подтвержден только интраоперационно: у пациента была выявлена супракардиальная форма тотального дренажа легочных вен (ТАДЛВ), тогда как данные ЭхоКГ указывали на смешанную форму.

Таким образом, при смешанной форме ТАДЛВ наблюдались сложности в визуализации экстракардиальных структур, особенно при определении точного места впадения легочных вен.

При диагностике ТАДЛВ с помощью ЭхоКГ были выявлены другие сопутствующие сердечные аномалии: ДМПП , ДМЖП (п - 1), ОАП (п - 2), умеренный клапанный стеноз ЛА (п - 1), биатриальная НПВ (п - 1).

Тем не менее, в одном случае не была диагностирована добавочная левая верхняя полая вена (ВПВ), впадающий в коронарный синус, а у другого пациента с ТАДЛВ интраоперационна диагностирована мембрана в предсердии (3-х предсердное сердце), которая имитировала тип гемодинамики, характерный для ТАДЛВ.

Таким образом, диагностическая ценность метода ЭхоКГ при ТАДЛВ составила: чувствительности - 100%, специфичности - 99 %. Однако при

смешанной форме ТАДЛВ чувствительности метода снижена до 20%, тогда как специфичность оставалась высокой - 97%.

Атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой (АЛА с ИМЖП).

В ходе исследования были обследованы два пациента (3,8%), поступивших в стационар в крайне тяжелом состоянии. ЭхоКГ исследование выявило гипоплазию правого желудочка (ПЖ) и трикуспидального клапана (ТК) с закрывающимся боталловым протоком ($d=2,5$ мм), а также наличие и синусоидов в ПЖ. Но с помощью ЭхоКГ не удалось диагностировать дополнительные аномалии, такие как атрезия правых легочных вен, множественные щелевидные дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и большое количество синусоидов.

Стеноз легочной артерии: данный тяжелый порок был выявлен с помощью ЭхоКГ у 6 детей (9,4%). В двух случаях диагностирован стеноз устья легочного ствола в сочетании с аплазией створки ТК, при этом также присутствовали открытое овальное окно (ООО) и ОАП.

ЭхоКГ позволила оценить степень стеноза по степени объемной перегрузки ПЖ, а также выявить изолированный стеноз у остальных пациентов.

Ценность ЭхоКГ при атрезии легочной артерии (АЛА) с интактной межжелудочковой перегородкой (ИМЖП) и стенозом легочной артерии (ЛА) определяется высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (99,6%). Данный метод диагностики обеспечивает детальную визуализацию анатомических изменений сердца, что делает его достаточным для выбора оптимальной тактики хирургического лечения.

Тетрада Фалло (ТФ).

При обследовании у 19 детей (36%) была выявлена данная аномалия. Все пациенты поступали в стационар в тяжелом состоянии, двое из них поступили в

крайне тяжелом состоянии, в стадии декомпенсации с одышечно-цианотическими приступами после кардиохирургической коррекции.

ЭхоКГ исследование показало недоразвитие выходного отдела правого желудочка, смещение конусной перегородки и ДМЖП, у некоторых также отмечался ОАП.

Ценность ЭхоКГ при ТФ определяется высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (100%). Данный метод позволил не только выявить структурные аномалии сердца, но и оценить тяжесть состояния пациентов, находившихся в критическом состоянии, а также решить вопроса тактики хирургического лечения.

У одного пациентов (5,2%) развилась ОСН на фоне выраженного стеноза и крупного дефекта межжелудочковой перегородки (МЖП). В связи с этим он был переведен в кардиохирургию для дальнейшего лечения.

Общий артериальный ствол (ОАС).

С помощью ЭхоКГ исследования и патологоанатомического вскрытия была выявлена данная аномалия у 13 детей, из которых у 10 проводилось вскрытие. При обследовании особое внимание уделялось особенностям формирования единого артериального ствола, аномальному расположению дефекта межжелудочковой перегородки и выраженной недостаточности клапанов атериального ствола (выявлено у 2 детей). Помимо этого, встречались и другие сердечные аномалии: единственный желудочек (2 случая), атрезия ЛА (1случай), мезенхимальные изменения полулунных клапанов (1 случай). У одного ребенка при вскрытии была обнаружена атрезия средней доли правого легкого. Среди экстракардиальных аномалий выявлены пороки развития желудочно-кишечного тракта (3слкчая), аномалии урогенитального тракта (2 случая) хромосомная болезнь, сопровождающаяся множественными пороками развития скелета и выраженными внешними уродствами (1 случай).

Правая легочная артерия у некоторых отходила от общего артериального ствола, но у двоих детей ветви левой легочной артерии (ЛА) отсутствовали.

Встречался и истинный вариант порока (3 случая), при котором общий артериальный ствол (ОАС) оставался неразделенным, а кровь поступала от общего сосуда. В таких случаях от восходящей части ствола отходили мелкие сосуды, обеспечивающие кровоснабжение малого круга кровообращения.

Диагностика ОАС на ЭхоКГ основывалась на визуализации общего ствола, оценке направления и характера кровотока, а также распознавали расположения легочной артерии и аорты. Важным критерием являлось смешивание крови в области легочной артерии (ЛА) и аорты, что подтверждало наличие данной патологии.

Метод ЭхоКГ показал высокую чувствительность (97%) в выявлении ОАС, но специфичность составила (75%). Это указывает на необходимость проведения дополнительных исследований, таких как ангиокардиография, для более точного определения анатомического типа ОАС и уточнения особенностей сосудистого русла.

Дефект аорто-легочной перегородки (ДАЛП).

С помощью ЭхоКГ у 4 пациентов был диагностирован большой дефект аортолегочной перегородки (ДАЛП) со средним размером $10,6 \pm 1,9$ мм. Кроме этого, выявлены сопутствующие сердечные аномалии: у двух детей — перимембранозный ДМЖП диаметром 4 мм, у одного ребенка — трабекулярный ДМЖП и широкий ОАП, а у еще одного — праволежащая дуга аорты.

При соблюдении всех правил проведения ЭхоКГ возможно окончательно диагностировать ДАЛП. Данный метод обладает высокой диагностической ценностью, демонстрируя чувствительность 100% и специфичность 99,6%. Это делает ЭхоКГ надежным инструментом для выявления ДАЛП и оценки его анатомических особенностей.

Редкая форма ВПС, объединяющая группу аномалий под общим названием «единственный желудочек», была выявлена у 11 детей. Этот порок характеризуется тяжелыми гемодинамическими нарушениями и неблагоприятным течением.

Основными морфологическими признаками являлись: наличие одной камеры (желудочка), соединяющейся с одним (3 случая) или обоими предсердиями, аномальное расположение магистральных артерий (2 случая), атриовентрикулярное соединение через два отдельных (4 случая) или один общий клапан (2 случая), сочетание с атрезией устья ЛА и АТК (1 случай), СППЖ (1 случай), единственный желудочек с двойным притоком (3 случая). Из-за многообразия структурных отклонений диагностика с помощью ЭхоКГ была затруднена. В большинстве случаев окончательный диагноз был установлен на основании патологоанатомического исследования.

Заключение.

Проведенное нами исследование подтвердило, что ЭхоКГ представляет собой высоко информативный и доступный метод первичной диагностики ВПС. Благодаря ей становилось возможным определение дальнейшей тактики ведения больного ребенка, включая планирование дополнительных обследований и объема предоперационной терапии и вмешательства. Тем не менее, в ряде случаев диагностические возможности ЭхоКГ оказывались ограниченными – в первую очередь, оценка экстракардиальных структур, таких как легочные вены, артерии, аорто-легочные коллатерали. При наличии сложных и комбинированных ВПС (например, АЛА с ДМЖП, гемитрункус, ОАС и др.) требовалось проведение дополнительных методов диагностики, такие как АКГ для уточнения анатомических деталей и составления точного плана хирургического вмешательства. При СГЛС, простая ТМА, АЛА с ИМЖП, ДАЛП, ТАДЛВ ЭхоКГ оставалась приоритетным методом диагностики врожденных пороков. В таких случаях чувствительность метода составила 100%, а специфичность - 99%. Вместе с тем были трудности в точной диагностике некоторых редких аномалий. Например, при смешанной форме ТАДЛВ чувствительность ЭхоКГ снижалась до 20%, а при определении анатомического типа ОАС и аномалий аорты специфичность уменьшалась до 75%.

Для оценки степени стеноза легочной артерии ЭхоКГ показал высокую точность (чувствительность и специфичность 100 %). Но, при сложных и редких пороках, где затрагивались органы дыхания, потребовалась компьютерная томография для уточнения диагноза.

Таким образом, при строгом соблюдении протокола ЭхоКГ повышало диагностическую точность и позволяло обнаружить или заподозрить редкие и трудно определяемые пороки сердца, такие как атрезия или стеноз легочных вен, аномалии коронарного русла, аномальное сообщение правой легочной артерии с левым предсердием и другие. Такая диагностическая точность играла ключевую роль в формировании дальнейшего лечебного подхода.

В нашем исследовании диагностическая АКГ подтвердила полученные данные. Проведенный анализ показал, что ЭхоКГ занимает ключевое место в первичной диагностике ВПС, что делает его основой для дальнейшего алгоритма обследования, а также определить тактику и объема хирургического лечения пациента.

3.4 Анализ причин госпитальной летальности по результатам аутопсий умерших детей с критическими ВПС

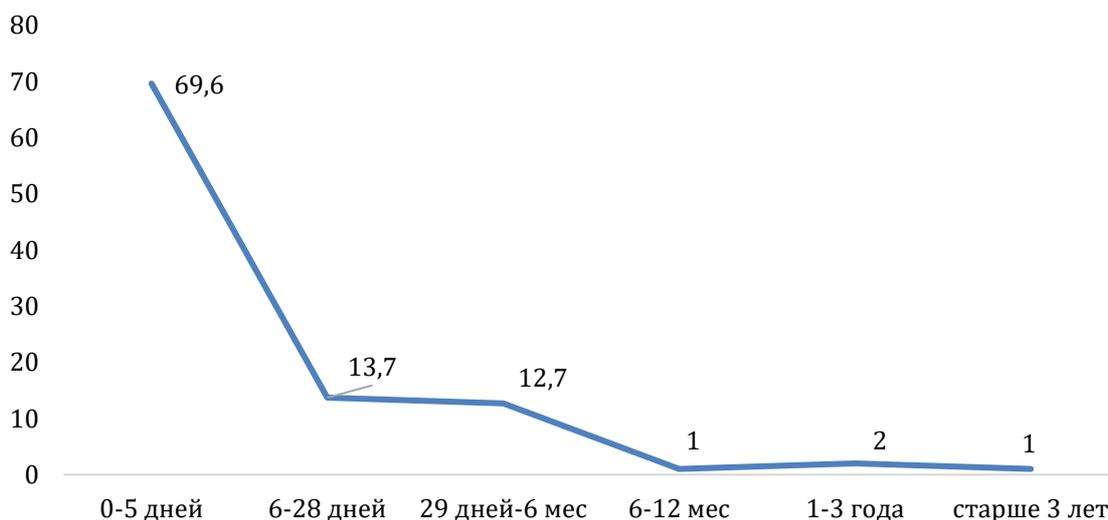


Рисунок 3.4.1 – Возрастная структура вскрытых умерших с критическими ВПС (%).

Всего проведено 102 вскрытия из 143 смертных случаев. Из числа умерших в раннем неонатальном периоде вскрытий было 71 (69,6%) (рисунок 3.4.1).

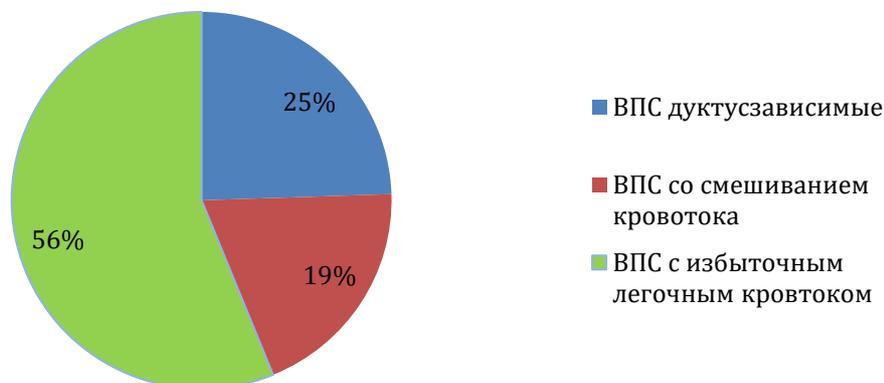


Рисунок 3.4.2 – Структура критических ВПС по результатам вскрытий (%).

Преимущественно преобладали пороки с избыточным легочным кровотоком 59 (56 %), далее пороки со смешанным кровотоком 27 (25 %) и дуктусзависимые ВПС 16 (19 %) (рисунок 3.4.2).



Рисунок 3.4.3 – Доминирующий синдром как причина смерти детей с критическими ВПС (по результатам вскрытия) (%).

В структуре причин смерти во всех случаях летальный исход был по причине ДН и СН, гемодинамических нарушений 87 (85,5%). Полиорганные нарушения подтвердились у 34 (33,3%) вскрытых (рисунок 3.4.3).



Рисунок 3.4.4 – Структура подтвержденных причин смерти при различных критических ВПС (по результатам вскрытий) (%).

Гемодинамические нарушения были подтверждены чаще при дуктусзависимых 28 случаях (27,7%) и при пороках со смешанным типом кровотока 23 случая (22,9%), а полиорганная недостаточность чаще развивалась при ВПС с избыточным легочным кровотоком - 20 (20,2%). СДР, асфиксии чаще при дуктусзависимых и комбинированных ВПС (рисунок 3.4.4).

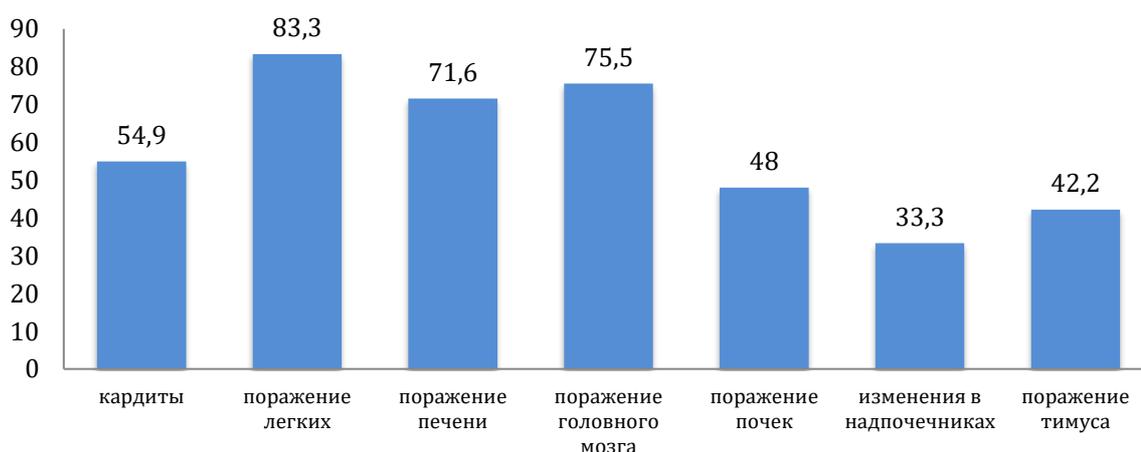


Рисунок 3.4.5 – Частота полиорганных поражений, выявленных на вскрытии умерших с критическими ВПС (%).

В структуре полиорганных поражений доминируют поражение легких 85 (83,3%), мозга 77 (75,5%), печени 73 (71,6%) (рис. 3.4.5).

Поражение легочной ткани характеризовалось воспалительными изменениями 85 (83,3%), чаще на фоне незрелости легочной ткани (спавшее легкое) 75 (73,5%), с проявлениями отека легких и последствий бронхообструкции 24 (23,5%), Реже наблюдались трофические нарушения в легочной ткани 19 (18,6%) и ВПР легких 15 (14,7%) (таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1 – Характеристика поражений легочной ткани по данным аутопсии умерших с критическими ВПС

Аутопсия легких	абс	%
Воздушность легочной ткани	3	2,9
Незрелые, спавшие легкие	75	73,5
Жидкость в альвеолах и бронхах	24	23,5
Воспалительный процесс в легочной ткани	85	83,3
Нарушения трофики в легочной ткани	19	18,6
Пороки развития	15	14,7
Всего вскрытых	102	100,0

Поражение мозговой ткани у умерших с критическими ВПС носило комплексный характер и включало сосудистые, воспалительные и дистрофические изменения. Эти изменения выявлены при аутопсии у большинства умерших детей, что свидетельствует о системной церебральной гипоксии и мультифакторном повреждении мозга(таблица 3.4.2).

Таблица 3.4.2 – Характеристика поражений мозга по данным аутопсии умерших с критическими ВПС

Аутопсия мозга	абс	%
Воспалительные изменения	59	62,7
Сосудистые изменения	77	81,9
Дистрофические изменения	53	56,3
Всего вскрытых	94	100,0

По результатам аутопсии печени, в 71,6% случаев выявлены воспалительные (реактивные) изменения, и в 53,9% в сочетании с дистрофическими поражениями гепатоцитов (таблица 3.4.3).

Таблица 3.4.3 – Характеристика поражений печени по данным аутопсии умерших с критическими ВПС

Аутопсия печени	абс	%
норма	16	15,7
Воспаление гепатоцитов	73	71,6
Нарушение трофики гепатоцитов	55	53,9
Всего вскрытий	102	100,0

У умерших с критическими ВПС в 54,9% случаев обнаружены признаки воспалительного процесса в миокарде, усугубляющее течение основного заболевания. Кроме этого, в 57,3% случаев выявлены дистрофические изменения сердечной мышцы, которые могут быть следствием гипоксии и нарушения метаболизма (таблица 3.4.4).

Таблица 3.4.4 – Характеристика поражений сердечной мышцы по данным аутопсии умерших с критическими ВПС

Аутопсия сердца	абс	%
Воспалительные нарушения	56	54,9
Дегенеративно-дистрофические нарушения	59	57,3
Всего вскрытий	102	100,0

По данным аутопсии, дистрофические изменения выявлены во всех тканях одинаковой частотой. Составляя 31 – 38%. Сосудистые изменения наиболее выражены были в почках (48%), в меньшей степени — в надпочечниках (25,5%) и в тимусе (19,6%). Воспалительные процессы

отмечены исключительно в почках (19,6%). Кроме того, у части детей обнаружены сопутствующие пороки развития: в почках – 12,7% случаев, в надпочечниках – 6,9%, а в тимусе – лишь 3,9% случаев (таблица 3.4.5)

Таблица 3.4.5 – Характеристика поражений почек, надпочечников и тимуса по данным аутопсии умерших с критическими ВПС

Патологоанатомическая картина	Аутопсия почек		Аутопсия надпочечников		Аутопсия тимуса	
	абс	%	абс	%	абс	%
Без изменений	25	24,5	43	42,2	24	23,5
Дистрофические изменения	38	37,3	34	33,3	31	30,4
Воспалительные изменения	20	19,6	-	-	-	-
Сосудистые изменения	49	48,0	28	25,5	20	19,6
ВПП	13	12,7	7	6,9	4	3,9
Всего вскрытий	102	100,0	102	100,0	102	100,0

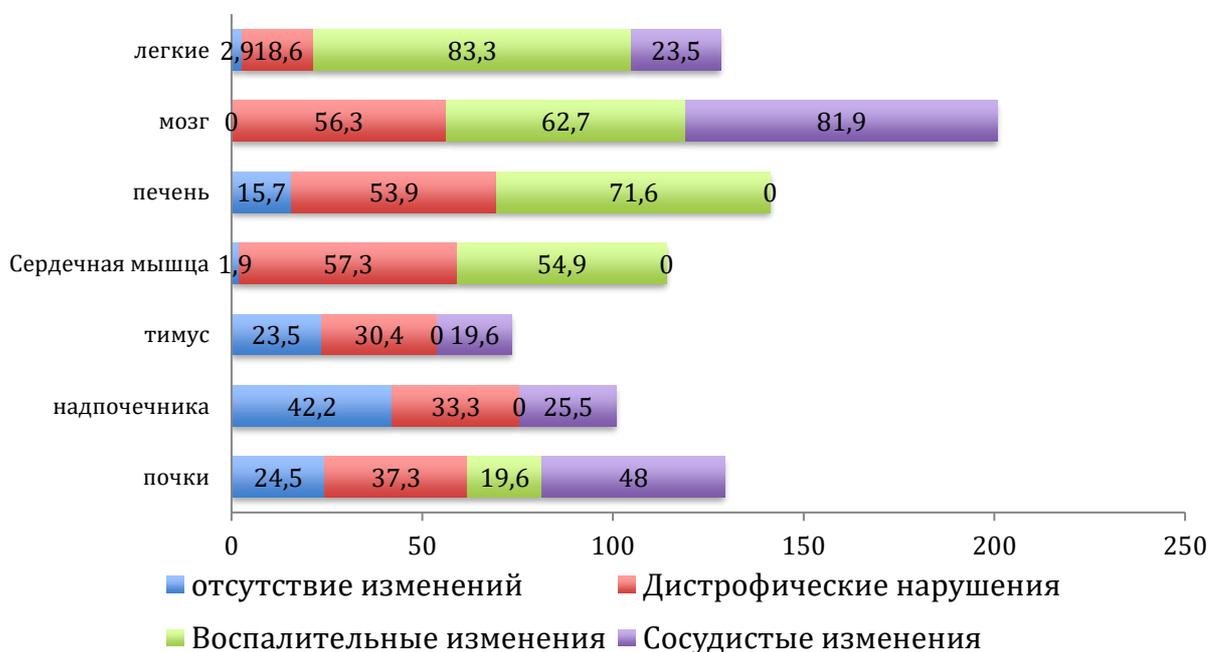


Рисунок 3.4.6 – Структура и особенности органных поражений по данным аутопсии умерших с критическими ВПС (%).

Согласно рисунку 3.4.6 у умерших детей с критическими ВПС в структуре полиорганных поражений на вскрытии выявлены воспалительные нарушения сердечной мышцы 56 (54,9%), печени 73 (71,6%), головного мозга 59 (62,7%), и легких 85 (83,3%); дистрофические нарушения преимущественно сердечной мышцы 59 (57,3%), печени 55 (53,9%), головного мозга 53 (56,3%); отсутствие изменений в надпочечниках 43 (42,2%) (рисунок 3.4.6).

ВПП легких выявлены по результатам аутопсии в 15 (14,7 %) случаев, почек – 13 (12,7%), надпочечников – 7 (6,9%), недоразвитие тимуса – у 43 (42,2%). В большинстве случаев легкие были недоразвиты, гипоплазированы, альвеолы спавшие, со стороны почек были изменения, как гидронефроз или агенезия одной почки, уретры расширены, а надпочечники наоборот были гипоплазированы.

Таблица 3.4.6 – Поражение легких по данным аутопсии при различных формах критических пороков у детей.

Поражение легких	ВПС дуктусзависимые	ВПС со смешиванием кровотока	ВПС с избыточным легочным кровотоком
Незрелость	75,0	68,4	78,2
Жидкость в альвеолах	25,3	26,3	20,0
Воспалительный процесс	91,7	100,0	74,5
Трофические нарушения	12,5	26,3	20,0

Дуктусзависимые, комбинированные ВПС и с избыточным легочным кровотоком характеризовались одинаковой частотой незрелостью легочной ткани, что указывает на системную тяжесть и перинатальную патологию. ВПС

со смешиванием кровотока отличались от других форм ВПС наибольшим воспалительным поражением легочной ткани (таблица 3.4.6).

Таблица 3.4.7 – Поражение мозга по данным аутопсии при различных формах критических пороков у детей (%).

Поражение мозга	ВПС дуктусзависимые	ВПС со смешиванием кровотока	ВПС с избыточным легочным кровотоком
Сосудистые изменения	79,2	78,9	72,7
Воспалительный процесс	54,2	68,4	56,4
Трофические нарушения	37,5	68,4	50,9

Согласно таблице 3.4.7, сосудистые изменения наиболее выражены у детей с дуктусзависимыми (79,2%) и ВПС со смешиванием кровотока (78,9%). Возможно, это связано с тяжёлыми нарушениями мозгового кровообращения, связанные с гемодинамическими изменениями. Также из-за большей длительной гипоксии, более тяжёлого общего состояния присоединились инфекционные осложнения, и они максимально были выражены при ВПС со смешиванием кровотока (68,4%).

Таблица 3.4.8 – Поражение печени по данным аутопсии при различных формах критических пороков у детей (%)

Поражение печени	ВПС дуктусзависимые	ВПС со смешиванием кровотока	ВПС с избыточным легочным кровотоком
Норма	8,3	10,5	18,2
Воспалительный процесс	83,3	78,9	65,5
Трофические нарушения	45,8	57,9	60,0

При ВПС с избыточным легочным кровотоком печеночная гипоксия была выражена значительно реже – 65,5% случаев. Вместе с тем, воспалительно - реактивные и трофические изменения печени выявлялись при всех формах критических ВПС. (табл. 3.4.8).

Таблица 3.4.9 – Поражение сердечной мышцы по данным аутопсии при различных формах критических пороков у детей (%)

Поражение сердечной мышцы	ВПС дуктусзависимые	ВПС со смешиванием кровотока	ВПС с избыточным легочным кровотоком
Норма	4,2	0	1,8
Воспалительный процесс	45,8	68,4	56,4
Трофические нарушения	66,7	47,4	58,2

Миокардиодистрофические поражения были выявлены почти одинаково при всех формах ВПС, тогда как воспалительные изменения кардиомиоцитов наиболее характерны были для пороков со смешанным типом кровотока и ВПС с избыточным легочным кровотоком, а трофические нарушения – при дуктусзависимых ВПС (таблица 3.4.9).

Таблица 3.4.10 – Поражение почек по данным аутопсии при различных формах критических пороков у детей (%)

Поражение почек	ВПС дуктусзависимые	ВПС со смешиванием кровотока	ВПС с избыточным легочным кровотоком
Воспалительный процесс	20,8	21,1	20,0
Трофические нарушения	33,3	31,6	41,8
Сосудистые изменения	45,8	68,4	41,8

Гистоморфологические изменения почек преобладали при ВПС со смешанным кровотоком (94,7 %). Реактивные изменения отмечались при всех формах ВПС с одинаковой частотой. Трофические нарушения преобладали при пороках с избыточным легочным кровотоком, сосудистые – при смешанном типе. Наиболее тяжелые поражения почек были выявлены при ВПС со смешанным кровотоком (таблица 3.4.10).

Таблица 3.4.11 – Поражение надпочечников по данным аутопсии при различных формах критических пороков у детей (%)

Поражение надпочечников	ВПС дуктусзависимые	ВПС со смешиванием кровотока	ВПС с избыточным легочным кровотоком
Без изменения	54,2	21,1	17,3
Изменения структуры клеток	29,2	31,6	34,5
Сосудистые изменения	8,3	52,5	20,0

Изменения в надпочечниках сопровождались структурной трансформацией клеток. Таким образом, наиболее тяжелое поражение надпочечников (по всем параметрам) выявлены при ВПС со смешиванием кровотока — с утратой нормальной структуры, выраженными клеточными и сосудистыми изменениями. При дуктусзависимых ВПС надпочечники с минимальными сосудистыми изменениями с сохранением клеток (таблица 3.4.11).

Проведен сравнительный анализ клинических и гистоморфологических поражений у детей с ВПС с летальным исходом по данным аутопсии.

По результатам клинического обследования имела место недооценка поражений органов дыхания. Клинически поражение органов дыхания выявлено у 65,9% детей с ВПС, гистоморфологически воспалительное поражение легочной

ткани выявлено в 83,3% случаев, поражения, вызванные незрелостью легочной ткани в 73,5%.

Поражения головного мозга, выявленные клинически у 97 (95,2%) детей с ВПС, гистоморфологически подтвердились в 77 (75,5%) случаев.

Воспалительное и дистрофическое поражение сердечной мышцы не выявленные клинически, установлены по результатам аутопсии в 34 (33,3%) случаев (рисунок 3.4.7).

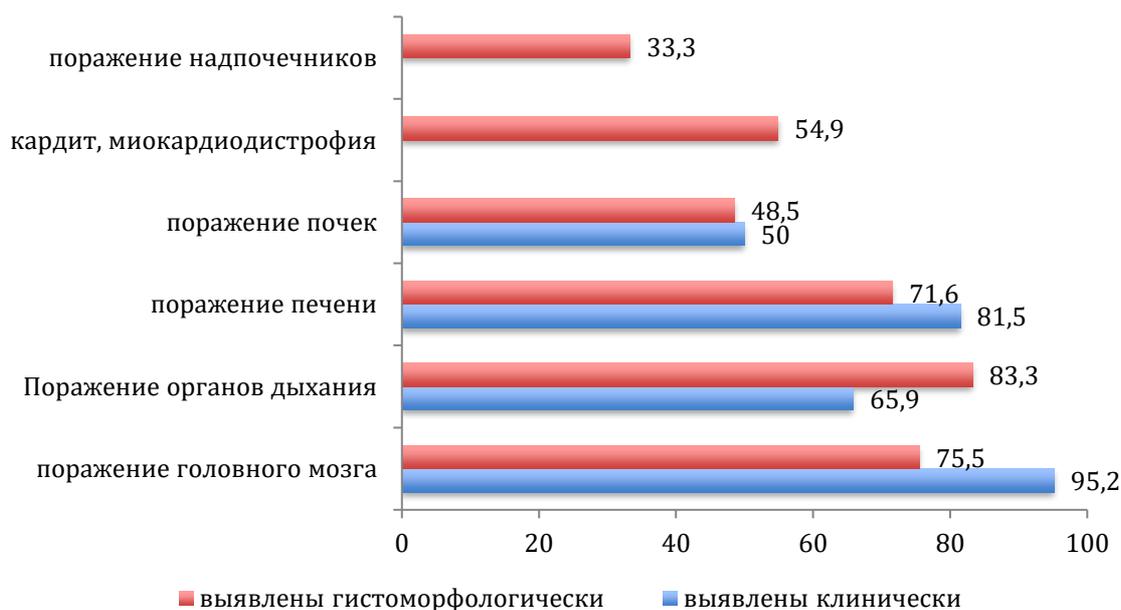


Рисунок 3.4.7 – Сравнительный анализ полиорганных поражений, выявленных клинически и гистоморфологически у детей с ВПС (%).

Оценивая достоверность оценки тяжести состояния при критических ситуациях у детей с ВПС по результатам клинического и гистоморфологического исследования при летальных случаях установлена, недооценка по результатам клинического обследования поражений органов дыхания (83,3% против 65,9%), воспалительных и дистрофических поражений сердца (54,9%) и надпочечников (33,3%).

3.5 Факторы риска и прогнозирование летальных исходов у детей с критическими ВПС

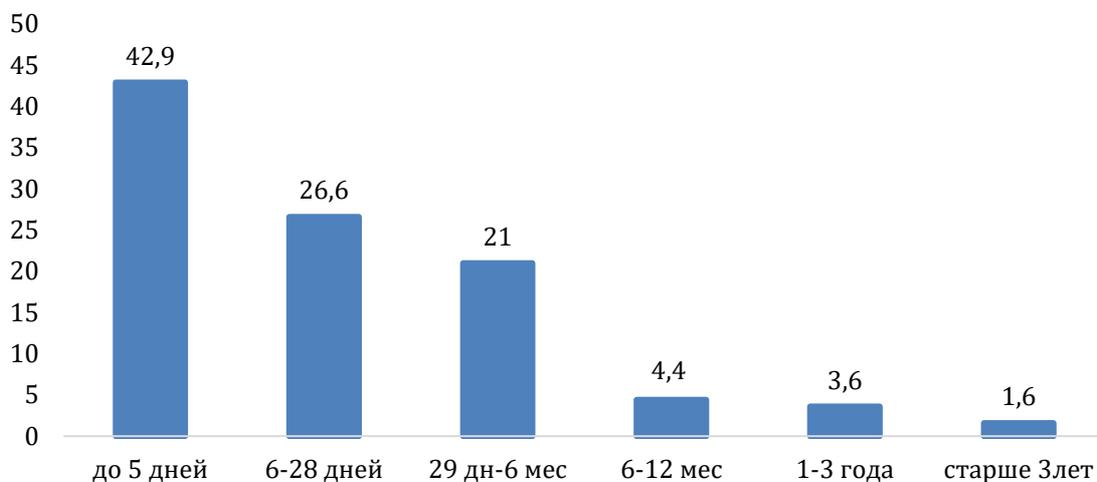


Рисунок 3.5.1 – Продолжительность жизни детей с ВПС, вошедших в исследование (%).

Из числа вошедших в исследование детей с критическими ВПС к 5 дню выживаемость составила 42,9%, к концу периода новорожденности - 26,6%, к 12 месяцам – 4,4%, и к 3 годам - всего 3,6% (рисунок 3.5.1).



Рисунок 3.5.2 – Частота летальных случаев при различных видах ВПС.

Наибольшая летальность среди детей с критическими ВПС отмечалась при ВПС со смешиванием кровотока (88,4%), что связано более сложной

анатомией порока. Дуктус-зависимые ВПС также сопровождалась высокой летальностью (75,4%), что обусловлено от функционирования ОАП, ВПС с избыточным легочным кровотоком летальность была в два раза ниже (45,7%) (рисунок 3.5.2).

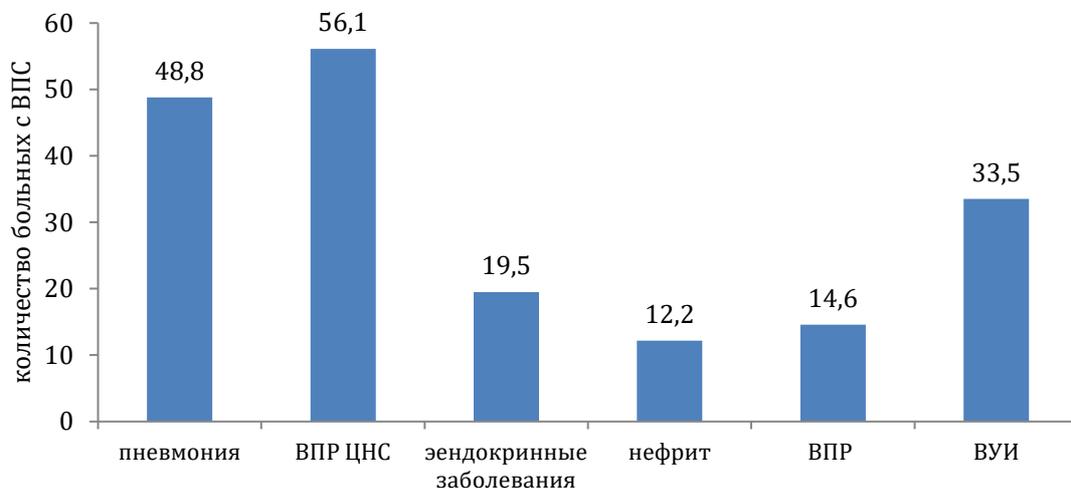


Рисунок 3.5.3 – Структура сопутствующих заболеваний у умерших детей с ВПС.

Неблагоприятный прогноз при данных вариантах ВПС обусловлен тяжелыми сопутствующими патологиями, включая пневмонию (48,8%), перинатальные поражения нервной системы (56,1%), внутриутробные инфекции (33,5%) и ВПР (14,6%) (рисунок 3.5.3).

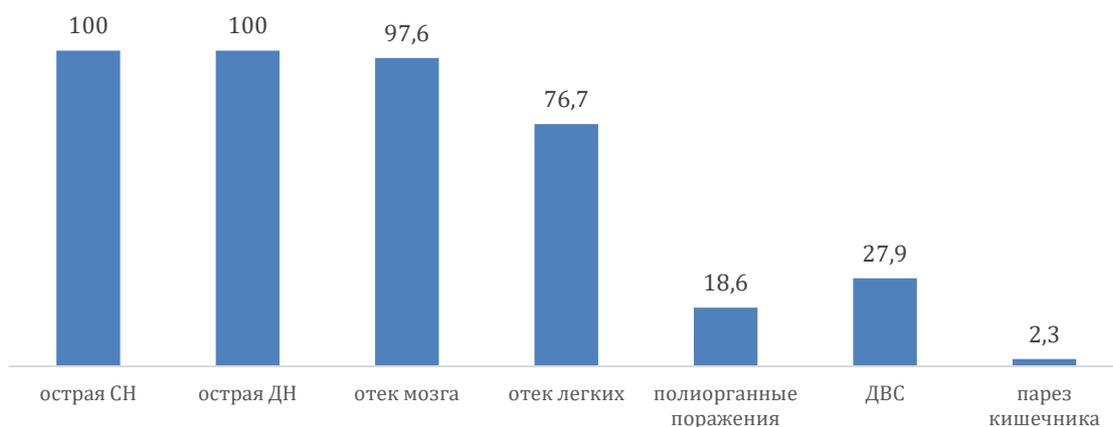


Рисунок 3.5.4 – Структура причин смерти детей с критическими формами ВПС (%).

Анализ летальных случаев показал, что основной причиной смерти являлись острая сердечная и дыхательная недостаточность -100%. Также отмечены отек головного мозга – в 97,6%, отек легких – 76,7%, ДВС- синдром – 27,9%, полиорганная недостаточность– 18,6%, парез кишечника – 2,3% (рисунок 3.5.4).

И так, все тяжелые осложнения как сердечная недостаточность, застойная пневмония (67,4%), тромбэмболический синдром (26,9%), инфекционный эндокардит (2,3%), нарушения ритма сердца (2,3%) неизбежно приводили к летальному исходу. Тяжесть состояния усугублялась неблагоприятным фоном: пневмония- 48,8%, перинатальные поражения нервной системы -56,1%, ВУИ- 33,5%, ВПР- 14,6 %, хронические расстройства питания -16,3%, анемия -24,6% (таблица 3.5.1)

Таблица 3.5.1 – Тяжелые осложнения и неблагоприятные факторы, влияющие на летальность при критических ВПС

Осложнения/ Неблагоприятный фон	%
Тяжелые осложнения	
Сердечная недостаточность	66
Застойная пневмония	67,4
Тромбэмболический синдром	26,9
Инфекционный эндокардит	2,3
Нарушения ритма сердца	2,3
Неблагоприятный фон	
Пневмония	48,8
Перинатальные поражения головного мозга	56,1
Внутриутробные инфекции (ВУИ)	33,5
Врожденные пороки развития (ВПР)	14,6
Хронические расстройства питания	16,3
Анемия	24,6

У умерших детей (n = 29) с пороками, сопровождающимися обогащением малого круга кровообращения, с возрастом прогрессировала сердечная

недостаточность до стадий 2Б – 3. Это проявлялось нарастанием одышки, тахикардии, гепатомегалией и снижением сатурации крови кислородом (от 36 до $60,9 \pm 13,5\%$). Однако у 75% обследованных детей показатели артериального давления оставались в пределах возрастной нормы. Общий анализ крови показал снижение уровней эритроцитов, гемоглобина и цветного показателя, а также лейкоцитоз (повышалось до $14,5 \pm 5,4 \times 10^{12}/л$) за счет увеличения сегментоядерных нейтрофилов. В биохимическом анализе крови выявлено снижение общего белка и повышение уровня мочевины, что свидетельствовало о прогрессировании полиорганной недостаточности.

У 10% новорожденных с ТМС на рентгенографии выявлена характерная овоидная форма сердца («яйцо, лежащее на боку») и повышение кардиоторакального индекса до $0,65 \pm 0,03$. У 50% грудных детей с ВПС обогащенным МКК подтверждалась гипертрофия правых отделов сердца. При естественном течении порока в условиях гиперволемии у 33% детей отмечалась умеренная или выраженная гипертрофия левого желудочка.

В наших исследованиях в группе ВПС с обогащением МКК динамика показателей, таких как конечно-систолический размер и фракция выброса ЛЖ, практически не изменялась. Но отмечено некоторое увеличение размеров дефекта межпредсердной перегородки и незаросшего артериального протока, а также размеров правого желудочка, конечно-систолического и диастолического объемов, ударного объема и толщины ЛЖ. Эти изменения свидетельствовали о тенденции к снижению сократительной способности миокарда.

В группе детей от 6 до 12 мес с ВПС, обогащенным МКК была замечена тенденция к уменьшению размера незаросшего артериального протока. Давление в легочной артерии, что указывает на развитие высокой легочной гипертензии, было повышено во всех группах, но особенно высокие показатели отмечены у пациентов старшего возраста – $76,5 \pm 2,1$ мм рт. ст.

Проведенный статистический анализ выявил факторы риска госпитальной летальности при ВПС с обогащением МКК у детей первого года

жизни (рисунок 3.5.5). Основными проявлениями стали клинические признаки сердечной недостаточности, которые со временем приводили к развитию полиорганной недостаточности. Это ухудшение состояния стало одной из частых причин летальных исходов детей первого года жизни.

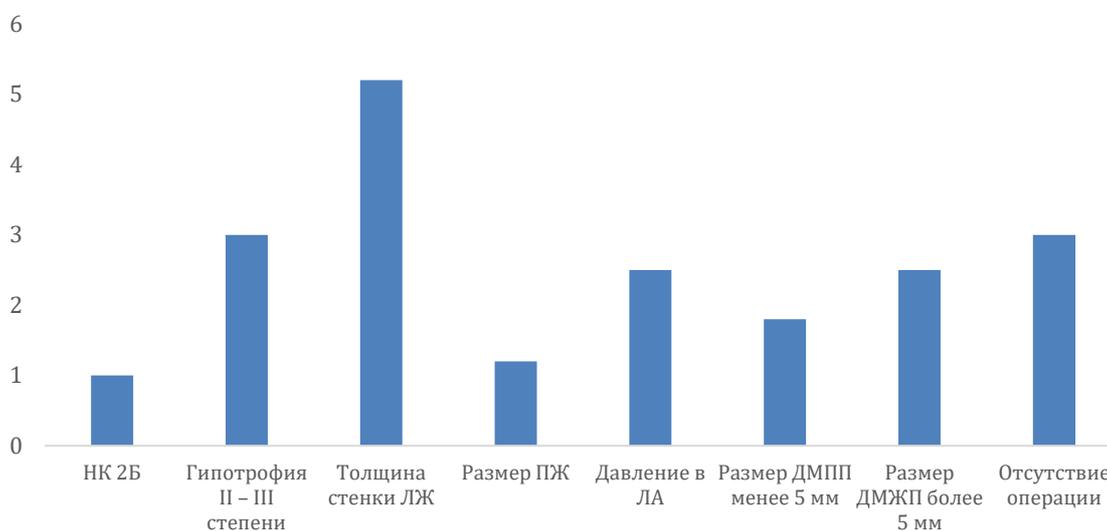


Рисунок 3.5.5 – Основные факторы риска госпитальной летальности при пороках с обогащением МКК (ВПС бледного типа с артериовенозным шунтом и ВПС с форамензависимой циркуляцией).

На основе клинических и патоморфологических данных смогли определить значимые факторы риска, прогнозирующий исход заболевания. Для оценки прогноза суммировали выявленные факторы в предельный уоэффициент (ПК). В итоге, высокий риск летальности у ребенка с ВПС с обогащением МКК отмечается при наличии всех 8 признаков (ПК = 20,2), умеренный – при наличии 5 признаков и пороговой сумме ПК от 20,2 до 15,6, низкий риск – 15,6 и ниже.

У детей первого года жизни с цианотическими ВПС были выявлены характерные изменения системы гемостаза. В частности, отмечалось значительное увеличение уровня гемоглобина и эритроцитов – в среднем на 38 %, что связано с адаптацией к хронической гипоксии. Также зафиксировано повышение количества тромбоцитов приблизительно на 32 %, что может

указывать на активацию тромбоцитарного звена свертывания. При этом протромбиновое время и концентрация фибриногена оставались в пределах физиологической нормы. Существенные изменения затронули и другие показатели: уровень МНО превышал нормальные значения на 40 %, что отражает склонность к нарушению коагуляционного баланса. АЧТВ было сокращено на 16,6 %, что свидетельствует о повышенной свертываемости крови. Дополнительно отмечено снижение уровня антитромбина примерно на 12,5 %, что может способствовать формированию тромботических осложнений.

Проведенный анализ данных показателей у детей с тяжелыми формами ВПС позволил выявить ключевые предикторы неблагоприятного прогноза в условиях стационарного лечения. Установлено, что наибольшую угрозу летального исхода представляют гемодинамические расстройства, длительное течение артериальной гипоксемии. Существенное значение имеют нарушения в системе свертывания крови и формирование сосудистых тромбозов (таблица 3.5.2).

В совокупности эти патологические изменения повышают риск развития полиорганной недостаточности и фатальных осложнений.

Таблица 3.5.2 – Изменения в системе гемостаза у детей с цианотическими ВПС и их клиническая значимость

Показатель	Изменение	Балл	Интерпретация
Уровень артериальной гипоксемии	50,27±14,08 мм.рт.ст.	3,0	Выраженное снижение насыщения крови кислородом, требующее постоянного контроля и коррекции
Продолжительность гипоксемии	Более 1 месяца	3,8	Один из критических факторов риска, увеличивает вероятность развития жизнеугрожающих состояний и летального исхода
Уровень гемоглобина	Повышение в среднем на 38 %	1,5	Незначительное влияние, как компенсаторная реакция на гипоксию
Количество	Рост на 40 %	1,2	Слабая прогностическая ценность,

эритроцитов			отражает компенсаторный ответ
-------------	--	--	-------------------------------

Продолжение таблицы 3.5.2

Тромбоциты	Увеличение на 32 %	1,8	Умеренное значение, может повышать риск тромбообразования
Протромбиновое время	В пределах нормы	1,0	Низкое клиническое значение
МНО (международное нормализованное отношение)	Повышено на 40 %	3,5	Существенный риск кровотечений или нестабильность свертывания
АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время)	Снижение на 16,6 %	3,5	Высокий риск тромботических осложнений
Уровень фибриногена	В пределах нормы	1,0	Не представляет угрозы
Антитромбин	Снижение на 12,5 %	2,8	Значимая вероятность появления тромбов
Тромбох мелких сосудов	Зарегистрирован	4,0	Максимально высокий риск, требует срочного вмешательства

Таким образом, наиболее значимыми факторами риска летального исхода у детей с тяжелыми формами ВПС являются длительная артериальная гипоксемия, тромбоз сосудов, выраженные нарушения гемостаза (повышение МНО, снижение АЧТВ), также снижение уровня антитромбина. Полученные данные подчеркивает необходимость раннего выявления и постоянного мониторинга параметров гемостаза и насыщения крови кислородом.

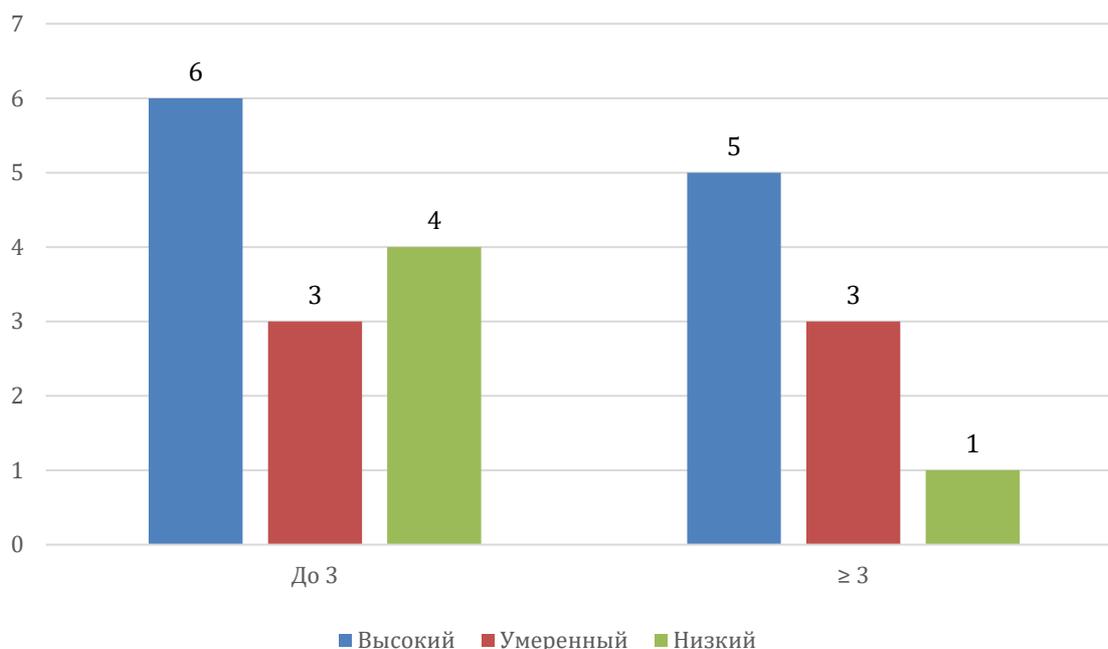


Рисунок 3.5.6 – Тест прогнозирования риска летального исхода у детей с ВПС с обеднением МКК.

Оценка риска летального исхода:

- высокий риск летальности – наличие всех 11 признаков (\sum ПК = 27,7);
- умеренный риск – выявление 6 признаков (\sum ПК = 19,5 – 27,6);
- низкий риск – при наличии 5 признаков и менее (\sum ПК = 19,4).

Анализируя факторы, определяющие длительность жизни и исходы у детей с ВПС, особенно в первые месяцы жизни были выделены категории тяжести ВПС у детей (W.H. Johnson Jr., J.H.Moller. , 2001).

Среди новорожденных с крайне тяжёлыми врождёнными пороками сердца (гипоплазия камер и клапанов, общий артериальный ствол, атрезия аорты, синдром гипоплазии левых отделов сердца) все 6 случаев оказались неоперабельными, что обусловило 100% летальность.

У 20 детей были диагностированы сложные пороки (транспозиция магистральных сосудов, коарктация аорты, атриовентрикулярные дефекты, тотальный аномальный дренаж лёгочных вен, двойное отхождение сосудов от

правого желудочка и критические стенозы), при этом оперативное вмешательство было выполнено только в 3 случаях. В оставшихся 17 случаях без хирургической коррекции летальность составила 74,3%.

Более анатомически компенсированные формы ВПС (с сохранённой четырёхкамерной структурой, септальными дефектами, стенозами и открытым артериальным протоком) были выявлены у 15 детей. Из них 6 перенесли оперативное лечение, а среди оставшихся 9 пациентов летальность составила 22,2%.

Наиболее лёгкие по течению и прогнозу пороки (ОАП широкий, септальные дефекты в сочетании) диагностированы у 45 детей. В 3 случаях проведена плановая операция. Общая летальность составила 11,9%.

3.6 Оценка медицинской эффективности программ ведения детей с критическими ВПС

В рамках данного исследования была оценена клиническая эффективность предоперационного ведения новорожденных с критическими ВПС, основанной на подходах Американской ассоциации кардиологов, по сравнению с традиционным лечением. В исследование были включены новорождённые, находившиеся в отделении патологии новорождённых с клиническими диагнозами: транспозиция магистральных сосудов (ТМС), тетрада Фалло (ТФ), стеноз клапана лёгочной артерии, стеноз устья аорты, двойное отхождение сосудов от правого желудочка (ДОСПЖ) и тотальный аномальный дренаж лёгочных вен (ТАДЛВ).

Обследованные дети были разделены на две группы:

1. 22 ребёнка (24,1%) с критическими формами ВПС, которым проводилась лечение по протоколу предоперационного ведения (простагландины, кардиотоники, респираторная поддержка, коррекция КЩС).

2. 14 детей (13,2%) с аналогичными диагнозами, но получавших традиционную медикаментозную терапию.

Отбор пациентов в программу осуществлялся по ряду клинико-инструментальных критериев. В первую очередь, включались новорождённые с анатомически критическими ВПС, требующими ранней хирургической коррекции. Основными признаками для включения в программу являлись: наличие выраженной гипоксемии (сатурация $<85\%$), данные ЭхоКГ, указывающие на выраженные гемодинамические нарушения (перегрузка отделов сердца, снижение фракции выброса, дилатация камер), метаболический ацидоз и необходимость медикаментозной стабилизации до оперативного вмешательства. Дети обеих групп были сопоставимы по полу, массе тела, сроку гестации и видам пороков.

В основной группе была отмечена достоверная положительная динамика клинических и лабораторных показателей во всех гемодинамических типах пороков. У детей с дуктусзависимыми пороками (с нарушением системного или легочного кровотока) уже на третьи сутки лечения наблюдались признаки стабилизации: повышение уровня рН, снижение pCO_2 , увеличение pO_2 и сатурации, а также положительная динамика уровня лактата. Так, рН повысился с исходных 7,26–7,28 до 7,31 у большинства пациентов, pCO_2 снизился более чем у 75% детей, pO_2 повысился у 88,9%, а сатурация – у 55,6%. Уровень лактата превышал 3 ммоль/л у 66,7% пациентов до начала терапии, что указывало на выраженную тканевую гипоксию. После начала терапии отмечалась тенденция к нормализации. При пороках со смешанным кровотоком (например, ТМС, ТАДЛВ, АВК) также наблюдалось улучшение газообмена и компенсация метаболических нарушений: у 50% пациентов удалось достичь нормализации рН, у 75% — снижения pCO_2 , а сатурация повысилась у 70% пациентов. Уровень лактата до лечения превышал 3,0 ммоль/л у 60% детей. У новорождённых с ВПС с избыточным лёгочным кровотоком (ДМЖП, АВК, широкий ОАП) на фоне проводимой терапии наблюдалось достоверное повышение PO_2 (у 72,7%), сатурации (у 66%) и снижение pCO_2 (у 81,8%), что сопровождалось клиническим улучшением. Динамика рН была положительной у 72,7% пациентов. Лактат

оставался в пределах 2,6–2,8 ммоль/л у 36,4% детей, что говорит о меньшей выраженности гипоксии по сравнению с другими группами.

Таблица 3.6.1 – Тактика ведения при различных группах ВПС

Дуктус-зависимый ВПС с системным кровотоком (обструкция левых отделов сердца)			
ВПС	Ведущие клинические симптомы	Тактика ведения	Состояние через 3 дня
Клапанный стеноз аорты Синдром гипоплазии левых отделов сердца (n =2)	Бледность, холодные конечности, слабый пульс, тахипноэ, одышка, олигоурия, ЧСС 160- 180 уд/мин, РН 7,28; Sat – 85%, PСO ₂ > 50 мм.рт.ст., PО ₂ < 50 мм. рт.ст., лактат > 3,0 ммоль/л	Простагландин Е1 (50-100 нг/кг/мин), кардиотоники (допамин 5 – 10 мкг/кг/мин) под контролем ЧСС, ЧД, диуреза	Сатурация 88 – 91 %, ЧСС 140, ЧД- 44 уд в мин, РН – 7,31, лактат в пределах 2, 8 ммоль/л
Дуктус-зависимый ВПС с легочным кровотоком			
ВПС	Ведущие клинические симптомы	Тактика ведения	Состояние через 3 дня
Критический клапанный стеноз ЛА, Тетрада Фалло с критическим стенозом ЛА, ТМС (n = 8)	Центральный цианоз, тахикардия, холодные конечности, беспокойство, кардиальный шум, ЧСС- 160-180, ЧД- 60 уд в мин, SatO ₂ – 65 %, РН-7,21, PСO ₂ > 40 мм	Простагландин Е1 (50 нг/кг/мин), купирование беспокойство согласно протоколу (Приказ МЗ КР №104 от 30.11.	Улучшился цвет кожи, шум сохраняется SatO ₂ - 77 % Ph- 7,31, лактат- в пределах

	рт. ст., PO ₂ < 50 мм. рт.ст., лактат > 3,5 мм/л	2022 г.)	3,0 ммоль/л
--	--	----------	-------------

ВПС со смешанным кровотоком			
ВПС	Ведущий клинический симптом	Тактика ведения	Состояние через 3 дня
ТАДЛВ, АВК, трехкамерное сердце n = 12	Центральный цианоз или бледно-серый, угнетение ЦНС, тахипноэ, олигоурия, ЧСС- 180, ЧД- 66, SaO ₂ - 76 %, Ph 7,8, PCO ₂ PCO ₂ > 50 мм.рт.ст., PO ₂ < 50 мм.рт.ст., лактат: 3,0 ммоль/л	ТМС- титрование ПГЕ1 (50 нг/кг/мин), в остальных случаях- респираторная поддержка через носовые канюли, ограничение жидкости, кардиотоники (допамин 5-10 мкг/кг/мин)	Цвет кожи, физиологические рефлексы лучше, нормализовался диурез, ЧСС – 144, ЧД-52, SaO ₂ - 88%, PCO ₂ > 40 мм.рт.ст., PO ₂ < 40 мм.рт.ст., лактат в пределах 2,5 ммоль/л

Во второй группе состояние оставалось нестабильным: сохранялась выраженная гипоксемия, сердечная недостаточность и метаболические нарушения. Только в 2 случаях (14,3%) удалось подготовить пациента к хирургической коррекции. Летальность составила 10 случаев (71,4%).

И так, в зависимости от формы врожденного порока сердца (ВПС) и клинической картины тактика ведения должна быть адаптирована к конкретному пациенту. Для каждой группы ВПС были определены оптимальные диагностические и лечебные подходы, что позволяет

персонализировать лечение, улучшить прогноз и минимизировать риски для больного ребенка. Необходимо учитывать динамику состояния и своевременная коррекция лечебных мероприятий.

Таким образом, программа предоперационного ведения критических ВПС продемонстрировала эффективность, позволив снизить летальность и повысить долю детей, допущенных к хирургическому лечению. Все выявленные различия до и после лечения были статистически значимыми ($p < 0,05$). Также, в основной группе было зафиксировано снижение летальности (4,5% против 71,4 % в контрольной группе, $p < 0,001$), что свидетельствует о важности своевременной стабилизации перед операцией.

Кроме того, результаты показывают актуальность раннего выявления признаков декомпенсации и своевременного начала комплексной терапии (таблица 3.6.1)

Анализ показателей качества оказания медицинской помощи новорожденным с критическими ВПС в Кыргызстане

С целью оптимизации лечебной тактики медицинского обслуживания детей с критическими формами ВПС проведен анализ профиля индикаторов дооперационного состояния новорожденных с критическими ВПС их влияние на результаты оперативной коррекции и течение раннего послеоперационного периода.

Учитывая рост смертности и инвалидности у детей с ВПС в КР показал, что качество жизни детей, во многом зависит от качественной специализированной медицинской помощи. В связи с чем, был проведен анализ ситуации на основании ряда показателей, которые отражают качество диагностики, лечения и наблюдения новорожденных с ВПС:

1. Охват и эффективность качественного наблюдения представляет собой слабую преемственность между уровнями оказания медицинской помощи. В большинстве случаев ограничивается педиатрами по месту жительства без

участия кардиологов, включая ЭхоКГ. С 2000 до 2016 года 3/4 части зарегистрированных больных ВПС была охвачена диспансерным наблюдением. Однако, с 2001 года в связи с отсутствием системы качественного наблюдения снизилась регистрации новых больных с ВПС на 36,7%.

2. В 2003-2013 годы на 28,7% снизилась обеспеченность населения семейными врачами, на 59% снизились – врачи- неонатологи, детские кардиологи. В настоящее время на уровне ПМСП обеспеченность медицинскими кадрами составляет 19 на 10 000 населения (ЦЭЗ, 2024), что показывает дефицит кадров на 65 %, 30 врачей на 10 000 (ВОЗ, 2020).

3. Обеспеченность неонатологами, детскими кардиологами, кардиохирургами: по данным ЦЭЗ, за 2023 год в КР зарегистрировано около 250 неонатологов, что составило 0,4 врача на 10 000 населения, детских кардиологов – около 40, что эквивалентно менее 0,06 врача на 10 000 населения. Большинство из них сосредоточены в крупных городах Бишкек и Ош (Рис. 3.6.1)

4. Число посещений беременных женщин на амбулаторно-поликлиническом уровне, регулируется согласно клиническому протоколу от 2023 «Клиническое руководство по дородовой и после родовой помощи» от 9 до 10 посещений. Однако, согласно данным ФОМС, беременные посещают первичный уровень до 6 посещений беременной.

5. Нагрузка на одного специалиста в учреждениях ПМСП по данным ЦЭЗ МЗ КР, на 1 врача в среднем приходится от 2000 до 2500 прикрепленного населения, что превышает в 1,5 - 2 раза, в отдаленных и горных районах составляет до 3000 человек на 1 врача. Согласно рекомендациям ВОЗ, оптимальная нагрузка на 1 специалиста не более 1500 человек.

6. Оснащенность специализированными койками отделений неонатологии, детской кардиохирургии и детской реанимации в республике насчитывается около 750 неонатальных коек, однако, лишь 40 % из них оснащены современным оборудованием для выхаживания новорожденных (инкубаторы,

ИВЛ, мониторинг). Специализированные койки для кардиохирургических детей – 60 коек на базе НЦОМид, что не покрывает потребность всех регионов. По республике функционирует около 150 коек по детской реанимации и интенсивной терапии, однако, большинство из них не соответствуют стандартам (аппарат по мониторингу, инфузоматы, ИВЛ и др.). Примерно 20 % коек имеют оборудование пригодное для ведения детей раннего возраста с критическими состояниями, включая КВПС (МЗ КР, 2023).

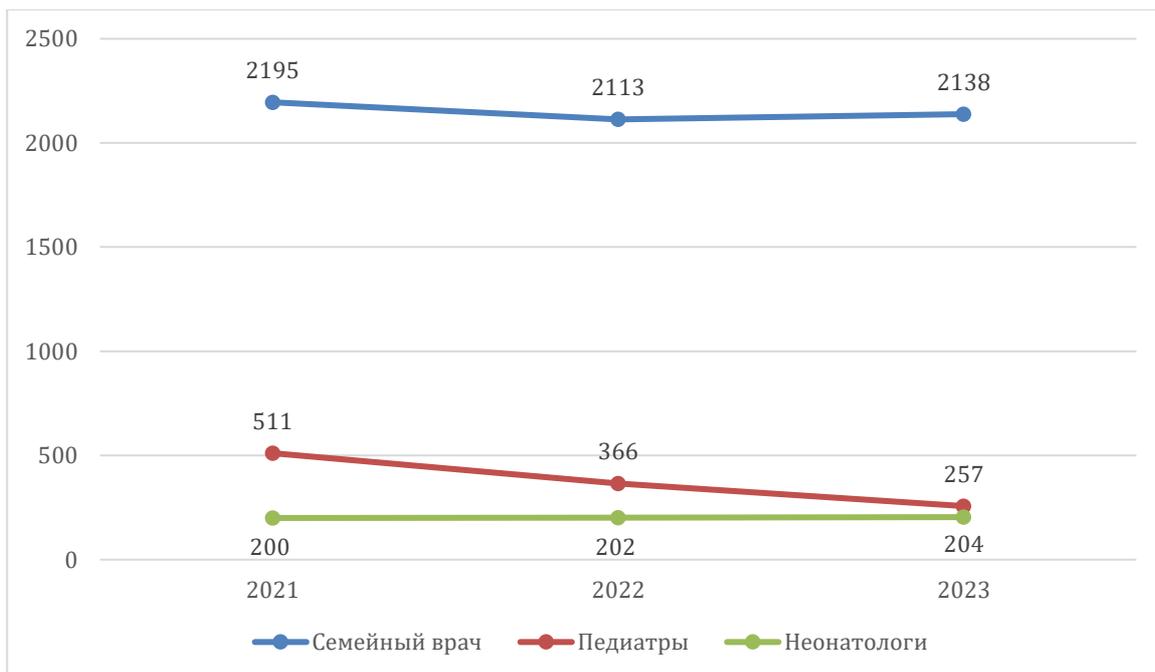


Рисунок 3.6.1 - Обеспеченность медицинскими кадрами в КР (абс) (данные ЦЭЗ при МЗ КР, 2024 г.)

В период 2021 – 2023 годов наблюдаются существенные различия в динамике кадрового ресурса по основным категориям врачей, оказывающих медицинскую помощь детям и новорожденным. Согласно рисунку 3.6.1, количество семейных семейных врачей остается относительно стабильным (от 2195 в 2021 г. до 2138 в 2023 г.). Небольшое снижение в 2022 году составило среди семейных врачей (до 2113), в связи с оттоком кадров. Отмечается значительное снижение врачей- педиатров в 2 раза с 511 в 2021 г. до 257 в 2023 г. Такая динамика указывает на структурные изменения реформы на уровне

ПМСП (переход педиатров на другую специальность, также дефицит притока молодых кадров в педиатрию). Обеспеченность врачами неонатологами в КР остается крайне низкой 202 врача-неонатолога на республику (рисунок 3.6.1).

В рамках оценки качества специализированной медицинской помощи новорожденным с критическими ВПС проанализированы показатели деятельности профильных отделений детской кардиологии и кардиохирургии (таблица 3.6.1)

Таблица 3.6.1 - Показатели деятельности коечного фонда по профилям

Профиль коек	Год	Детская кардиология	Детская кардиохирургия
Число коек	2021	50	35
	2022	50	55
	2023	62	35
Работа койки	2021	296	212
	2022	316	181
	2023	288	299
Среднее пребывание	2021	11,5	10,6
	2022	11,4	14,9
	2023	10,6	14,7
Летальность (%)	2021	0,5	1,8
	2022	0,4	4,5
	2023	0,3	2,1

Согласно таблице 3.6.1, в отделении детской кардиологии отмечается устойчивый рост коечного фонда: с 50 коек в 2021–2022 гг. до 62 в 2023 году, В отделении детской кардиохирургии, напротив, наблюдается нестабильность: временное расширение фонда до 55 коек в 2022 году с последующим возвратом к 35 в 2023 году. В отделении кардиологии наблюдается постепенное снижение длительности госпитализации, тогда как в кардиохирургии средний срок пребывания увеличился с 10,6 до 14,7 дней. Таковую тенденцию можно связать с увеличением тяжелых форм ВПС у новорожденных и увеличения доли сложных оперативных вмешательств (таблица 3.6.1).

В кардиологии наблюдается снижение летальности с 0,5% до 0,3 %. В то же время в кардиохирургии в 2022 году отмечается резкий рост летальности до 4,5 %, а в 2023 году показатель снизился до 2,1 %. Такие показатели могут свидетельствовать об увеличении числа сложных операций и нехватка ресурсов.

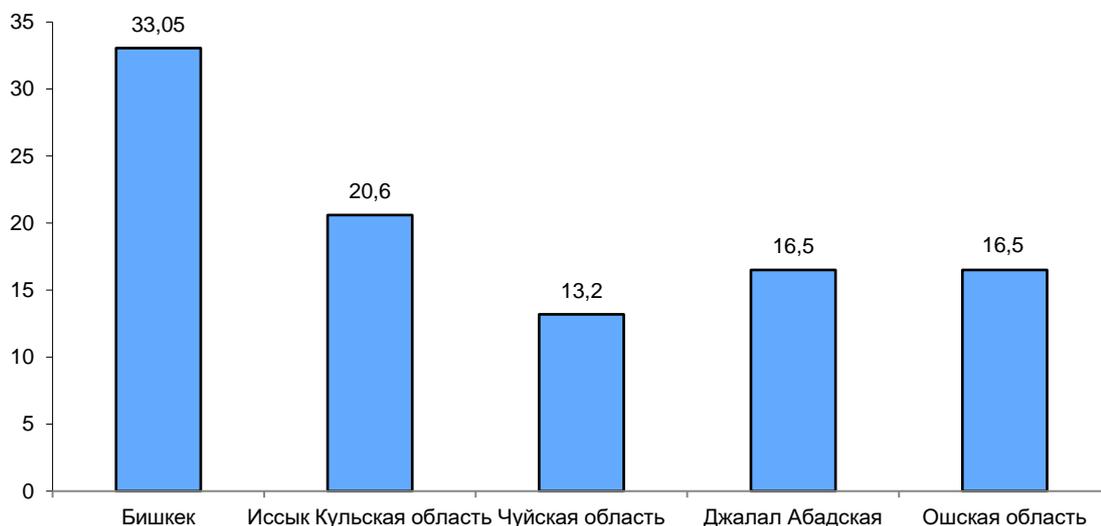


Рисунок 3.6.2 – Соотношение среднегодового показателя количества детских кардиологов в областях с средним показателем по КР в %

Недостаточная обеспеченность врачами педиатрами и детскими кардиологами наблюдается во всех областях Кыргызстана, исключение составляет город Бишкек, обеспеченность педиатрами и детскими кардиологами превышает средне республиканский уровень (рисунок 3.6.2).

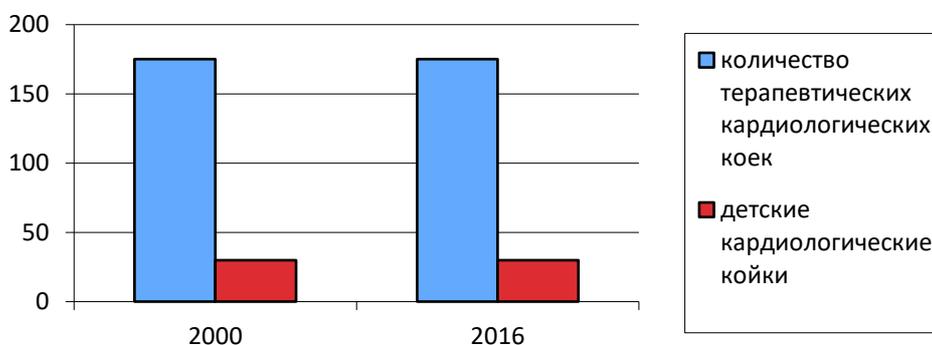


Рисунок 3.6.3 – Количество коек кардиологического профиля в 2016 году

С 2000 по 2016 годы на 26,5% снизился коечный фонд в республике (с 70,4 до 51,7 на 10 000 населения) и на 21,3 % снизился уровень госпитализаций (с 15,9 до 12,5). Одновременно увеличились терапевтическо - кардиологические койки на 12,8% (с 577 – в 2003 году до 651 – в 2016 году) и снизилось число педиатрическо - кардиологических коек на 12,7 % за 23 года (с 71 до 62 соответственно). Обеспеченность детскими кардиологическими койками на 10 000 населения составила 0,1, что в 13 раз меньше, чем обеспеченность койками взрослых пациентов.

Таким образом, за период с 2000 по 2023 гг. в Кыргызской Республике наблюдается устойчивая тенденция к сокращению общего коечного фонда и уровня госпитализаций. В частности, количество специализированных коек детской кардиологии снизилось почти вдвое (на 45,4%). Обеспеченность детскими кардиологическими койками составила всего 0,1 на 10 000 населения, что в 13 раз ниже аналогичного показателя для взрослого населения.

Третичный уровень оказания помощи детям с сердечно-сосудистыми заболеваниями остаётся ограниченным как в кадровом, так и в техническом обеспечении. Если рассматривать показатель охвата детского населения детскими кардиологами в качестве индикатора качества оказания специализированной медицинской помощи, то текущую ситуацию в целом по республике можно оценить как дефицитную и требующую системной оптимизации детской кардиологической службы.

Из 36 новорожденных неточный диагноз по месту жительства выставлен у 13 новорожденных (36,1%), у 26 новорожденных (72,2%) после поступления имели прогностически неблагоприятные проявления. Именно эти дети (80%) транспортировались неспециализированными бригадами СМП, без соответствующего оборудования.

Пациенты доставленные в состоянии декомпенсации в послеоперационном периоде находились в отделении реанимации дольше ($84,2 \pm 6,2$), чем пациенты

оперированные в состоянии компенсации по недостаточности кровообращения, КЩС и газовому составу крови ($11,9 \pm 3,3$).

При анализе профиля индикаторов качества оказания медицинской помощи в доперационном периоде новорожденным с критическими ВПС выделены критерии, имеющие

1. сильное влияние на летальный исход новорожденного с критическими ВПС: оказание экстренной кардиохирургической помощи ($r=0,93$ $R=96,4\%$), наличие выездных консультативных бригад ($r=0,90$ $R=94,8\%$), наличие бригад кардиореанимационной помощи для транспартировки детей ($r=0,86$ $R=92,7\%$), Квалификация медперсонала ($r=0,76$ $R=87,2\%$);

2. умеренное влияние на летальный исход новорожденного с критическими ВПС: высокоточные оперативные технологии ($r=0,65$ $R=80,62\%$), доступность специализированной помощи ($r=0,5$ $R=70,7\%$), возможность проведения послеоперационной реабилитации ($r=0,54$ $R=73,4\%$);

3. слабое влияние на летальный исход новорожденного с критическими ВПС: продолжительность артериальной гипоксемии, проявления НК, нарушения гемостаза, низкий уровень артериальной гипоксемии.

Таблица 3.6.2. Степень влияния критерии качества медицинской помощи на летальность новорожденных с критическими ВПС

	Коэффициент парной корреляции Пирсона (r)	Коэффициент детерминации $R=r \times 100$	Коэффициент неопределенности в % (влияние других факторов)
Доступность специализированной помощи	0,5	$0,70 \times 100 = 70,7\%$	29,3
Наличие бригад кардиореанимационной помощи для транспартировки детей	0,86	$0,92 \times 100 = 92,7\%$	7,3
Наличие выездных консультативных бригад	0,90	$0,94 \times 100 = 94,8\%$	1,1
Оказание экстренной кардиохирургической помощи	0,93	$0,96 \times 100 = 96,4\%$	3,6
Высокоточные оперативные технологии	0,65	$0,80 \times 100 = 80,62\%$	19,38
Возможность проведения послеоперационной реабилитации	0,54	$0,73 \times 100 = 73,4\%$	26,6
Квалификация медперсонала	0,76	$0,87 \times 100 = 87,17\%$	12,83
Проявления НК	0,44	$0,66 \times 100 = 66,33$	33,67
Нарушения гемостаза	0,37	$0,60 \times 100 = 60,82\%$	39,18
Уровень артериальной гипоксемии	0,3	$0,54 \times 100 = 54,77$	45,23
Продолжительность артериальной гипоксемии	0,48	$0,69 \times 100 = 69$	31,0 %

Предложенные индикаторы качества оказания неотложной помощи новорожденным с критическими ВПС могут быть использованы для оптимизации лечебного процесса и коррекции

3.7 Рекомендации по снижению летальных исходов детей с критическими формами ВПС на дохирургическом этапе

По нашему мнению, в медико-социальном обслуживании ребенка с ВПС рационально выделять 3 этапа.

Первый этап заключается в непрерывном наблюдении различных учреждений здравоохранения за состоянием здоровья будущей матери, затем плода и, наконец, ребенка вплоть до обнаружения, у последнего, ВПС. В осуществлении медико-социального обслуживания участвуют: Центр планирования семьи и репродукции человека, женская консультация, медико-генетическая консультация, родильный дом, территориальная детская поликлиника. В зависимости от периода развития ребенка, какое-либо из этих учреждений здравоохранения будет являться ведущим. В фазу планирования деторождения функцию наблюдения за состоянием здоровья матери и факторами его определяющими, выполняет Центр планирования семьи и репродукции человека и медико-генетическая консультация (далее — МГК). В антенатальный период данная задача возложена на женскую консультацию и МГК, в интранатальный - на родильный дом, в неонатальный период, как и в более поздние сроки, - на территориальную детскую поликлинику.

Далее следует диагностический этап - в ходе которого, исследуется состояние здоровья ребенка и уточняется топический диагноз. Совершенно очевидно, что своевременная, т.е. как можно более ранняя диагностика ВПС у ребенка имеет большое практическое значение в определении стратегии и тактики реабилитации. В осуществлении данного этапа участвуют так же родильный дом, отделения новорожденных и детей раннего возраста городской и областной детских больниц, специализированные детские стационары, территориальная детская поликлиника, кардиохирургическая больница. В этой цепочке врач-педиатр является первым, кто может и должен, во-первых, заподозрить ВПС и, во-вторых, в пределах своих возможностей постараться провести первичную дифференциальную диагностику данной патологии.

Первичная топическая диагностика ВПС вполне возможна в условиях обычного педиатрического стационара при использовании таких простых и доступных методов, как целенаправленно собранный анамнез, систематизированно проведенное объективное обследование в сочетании с результатами инструментальных методов исследования - рентгенологического, электрокардиографического и фонокардиографического. Для постановки же окончательного топического диагноза порока сердца должны применяться двухмерная эхокардиография, а при необходимости - специальные кардиохирургические методы исследования.

И, наконец, на следующем, реабилитационном этапе проводится комплексная реабилитация ребенка с ВПС. Реабилитационные мероприятия в широком понимании включают в себя медицинскую, профессиональную, социальную реабилитацию ребенка с ВПС. Главную роль в практическом осуществлении этого этапа выполняют учреждения органов здравоохранения, социальной защиты и образования.

Алгоритмы квалифицированной помощи новорожденным с врожденными пороками сердца и сосудов.

Основными задачами системы перинатального здоровья, являются:

- Пренатальное наблюдение.
- Родовспоможение и помощь родильнице.
- Неонатальная помощь.
- Консультативная помощь.
- Возможность транспортировки.
- Продвижение исследовательских программ и развитие.
- Обеспечение наблюдения в регионе (по месту жительства).

Анализ ситуации показал, что успех решения данной проблемы в настоящее время в значительной мере определяется вопросами организации и обеспечения кардиологической и кардиохирургической служб. Таким образом,

с учетом тяжелого течения ряда ВПС у детей на первом году жизни и связанной с этим высокой смертности в этой возрастной группе, внимание педиатров и детских кардиологов должно быть направлено, главным образом, на оказание экстренной квалифицированной помощи пациентам сразу после рождения. Задача создания этой системы и ее внедрения в практическое здравоохранение предполагает определение этапов оказания этой помощи и разработку лечебно-диагностических алгоритмов ведения новорожденных с критическими ВПС.

Для снижения младенческой смертности и инвалидизации, обусловленных врожденными пороками сердца (ВПС), необходимо внедрение комплексной системы учёта, диагностики и межведомственного взаимодействия. Это включает обязательную регистрацию всех случаев врожденных патологий (включая мертворожденных и пренатально прерванную беременность), проведение патологоанатомических исследований, передачу данных в медико-генетические службы, а также создание регионального консультативного центра по пренатальной диагностике ВПС.

На этапе родильного дома первичная диагностика ВПС должна основываться на клинической оценке состояния новорожденного, выявлении признаков гипоксемии и сердечной недостаточности. При наличии цианоза целесообразно проведение кислородной пробы для дифференцировки кардиальной и респираторной причин.

Внедрить неонатальный скрининг на КВПС у новорожденных во всех родильных домах, включить в национальный клинический протокол и стандарты проведения скрининга новорожденных.

Создать единый реестр детей с КВПС, для отслеживания клинического течения и хирургических вмешательств.

Усилить кадровый потенциал в регионах.

Разработать программы постдипломной подготовки по диагностике и ведению новорожденных с КВПС.

Обеспечить неонатальные и реанимационные койки современным оборудованием и расширить кардиохирургические койки с обеспечением их доступности для всех регионов страны.

Организация специализированной помощи:

1 этап – пренатальная диагностика врожденной патологии сердца и сосудов.

2 этап – диагностика врожденной патологии системы кровообращения непосредственно на местах с оценкой необходимости и целесообразности экстренного перевода новорожденных в кардиохирургический стационар и обеспечения адекватных условий в момент их транспортировки.

3 этап – оказание специализированной кардиологической и кардиохирургической помощи.

4 этап – проведение адекватного мониторинга и формирование регистров беременных женщин, угрожаемых по рождению детей с ВПС, и детей, родившихся с ВПС; создание регистра детей с врожденной патологией.

Ведущими принципами лечебно-диагностических алгоритмов ведения детей первого года жизни с ВПС, в том числе новорожденных и недоношенных детей являются этапность, квалифицированность, взаимопонимание и четкая организация.

Реабилитационная помощь детям с ВПС включает 3 этапа реабилитации. Пациенту с ВПС оказывается высокотехнологичная, специализированная медицинская помощь в кардиохирургическом стационаре, где проходит первый этап реабилитации и определяются показания к переводу ребенка в специализированный реабилитационный центр, который должен быть расположен на базе кардиохирургического стационара для выполнения второго этапа реабилитации

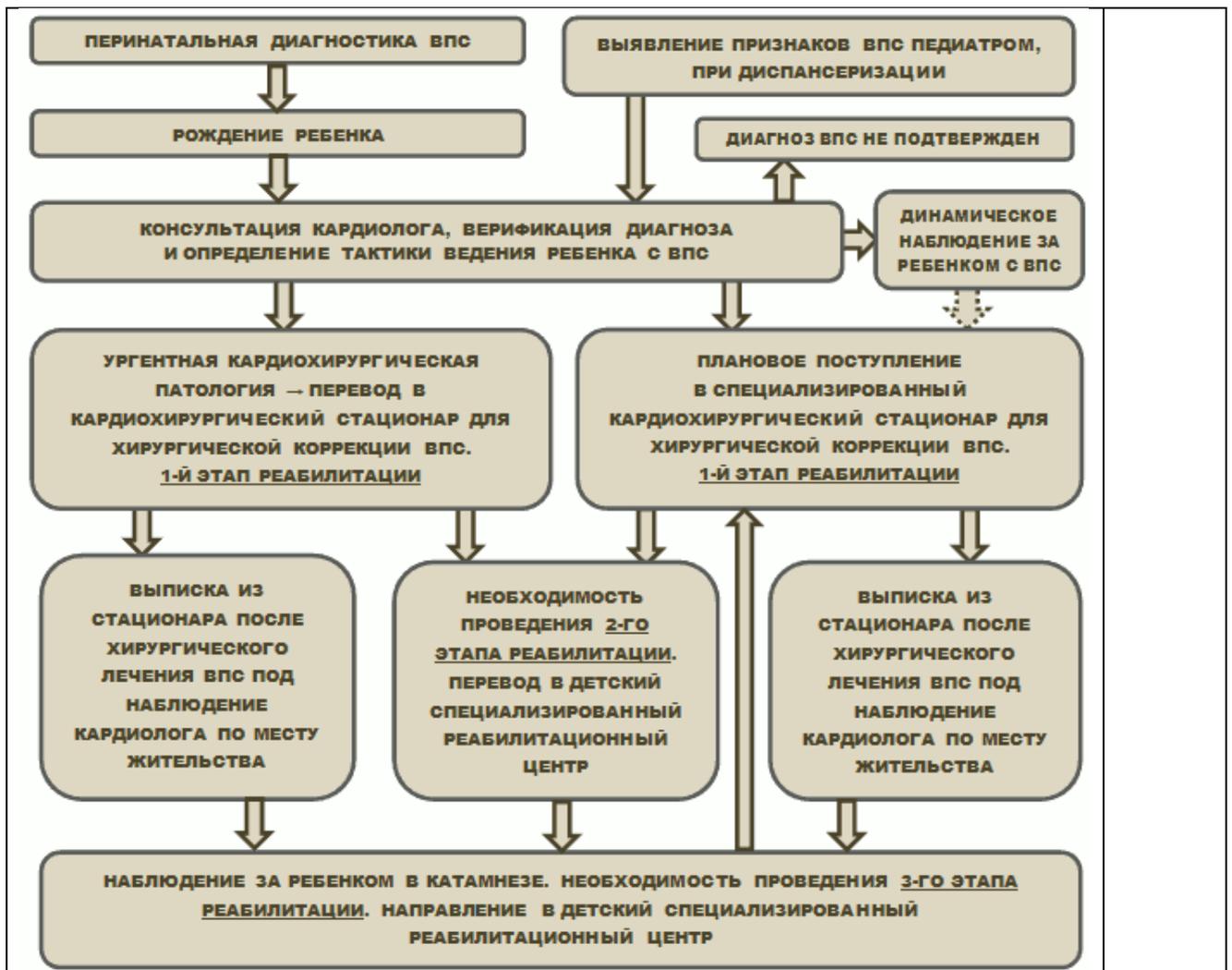
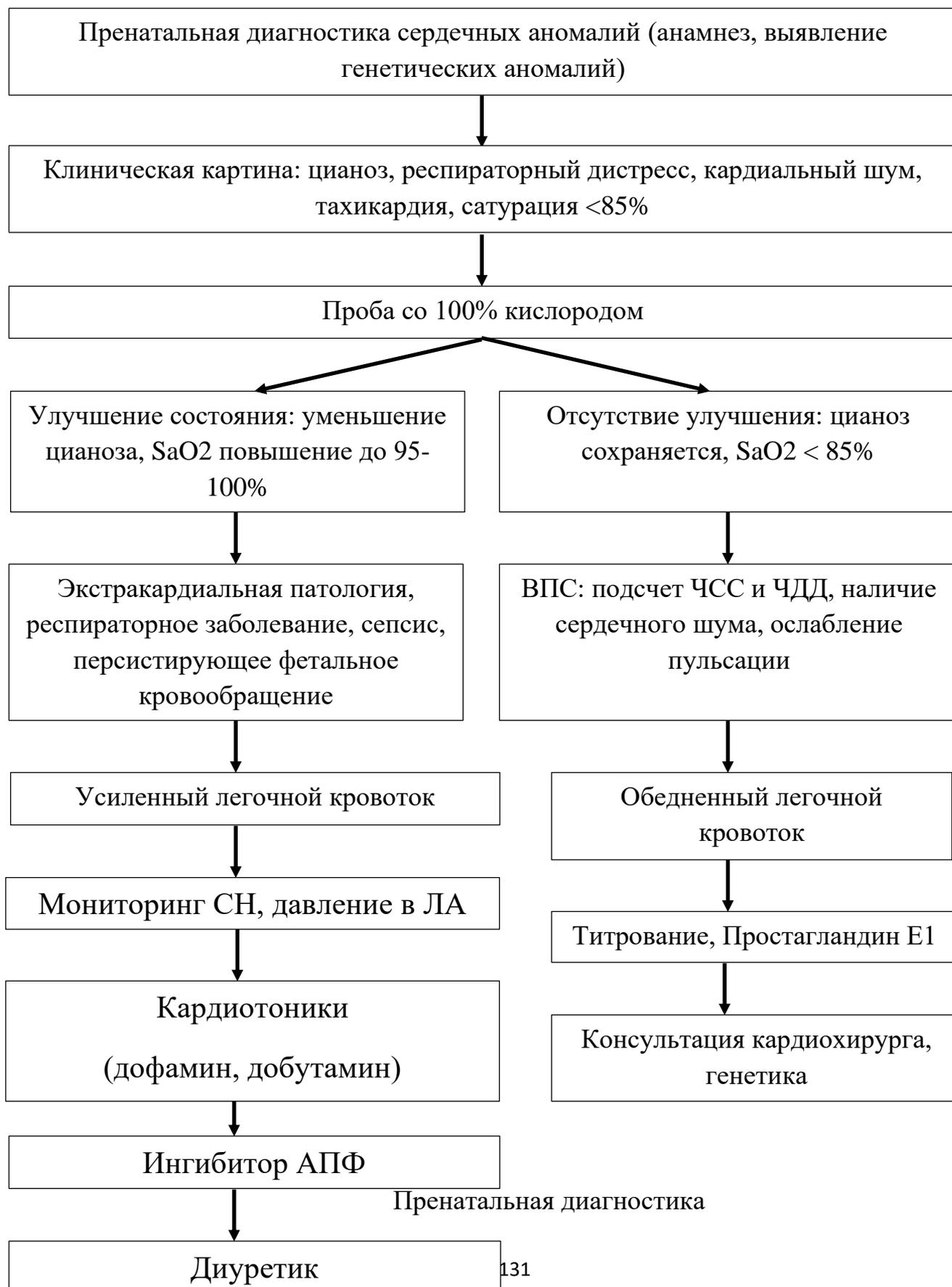


Схема 3.7.0. Модель оказания медицинской помощи новорожденным с критическими врожденными пороками сердца.

Схема 3.7.1 – Алгоритм ведения новорожденных с критическим ВПС.



В качестве первой меры, направленной на снижение младенческой летальности от ВПС - является общедоступная ранняя пренатальная диагностика во всех регионах КР.

В настоящее время практически все известные ВПС могут быть распознаны еще до рождения. Чтобы улучшить рашпою диагностику ВПС в регионах необходимо в рамках дополнительного профессионального образования проводить регулярное обучение специалистов по пренатальной ультразвуковой диагностике ВПС с целью снижения частоты диагностических ошибок и уменьшения частоты несвоевременной постановки диагноза.

Перинатальный консилиум

Независимо от гестационного срока плода на момент выявления ВПС, обязательно следует проводить перинатальный консилиум.

В случае подозрения или подтверждения ВПС в перинатальном консилиуме должно участвовать не менее 4-х специалистов: врач акушер-гинеколог, врач генетик, врач-неонатолог и врач сердечно-сосудистый хирург, в том числе в условиях телемедицинской консультации.

В случае подтверждения сочетания ВПС с прогностически неблагоприятной хромосомной/генетической патологией, множественными пороками развития с вовлечение более двух систем и органов, требующих последующего хирургического лечение в раннем периоде после рождения, либо наличие комбинированного ВПС, характеризующегося высоким риском неблагоприятного исхода (пороки с унивентрикулярной гемодинамикой, либо требующих конверсию по пути унивентрикулярной коррекции) - предоставляется информация о возможности искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям.

В случае отказа родителей от прерывания беременности для вышеописанных ситуаций и для всех остальных случаев, когда внутриутробно у плода выявлен ВПС, следующим шагом, позволяющим снизить летальность у

детей, особенно с критическими ВПС, является правильная и своевременная маршрутизация пациента.

Рекомендуемый порядок и схема антенатальной маршрутизации беременной женщины.

1) При наличии у плода ВПС, требующего хирургического вмешательства в периоде новорождённости, по решению консилиума врачей, беременная женщина на сроке не позднее 38 недели беременности должна быть направлена для родоразрешения в медицинскую организацию 3 уровня (перинатальный центр), имеющую в своем составе отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных, вблизи медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь по профилю «детская кардиология» и «сердечно-сосудистая хирургия» новорождённым пациентам.

2) При наличии у плода ВПС, требующего планового хирургического вмешательства по истечении периода новорождённости, беременная женщина направляется для родоразрешения в медицинскую организацию 3 уровня (перинатальный центр), имеющую в своем составе отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных.

Рекомендуемый порядок и схема постнатальной маршрутизации новорожденного в критическом состоянии.

1) При подтверждении у ребенка критического ВПС с гемодинамикой, зависящей от фетальных коммуникаций, или при возникновении острых нарушений гемодинамики, обусловленных ВПС, необходимо:

а) направить информацию в медицинскую организацию, оказывающую специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь по профилю «детская кардиология» и «сердечно-сосудистая хирургия» новорождённым пациентам, для проведения консультации по экстренным показаниям;

б) транспортировка новорожденного к месту оказания медицинской помощи осуществляется выездной анестезиолого-реанимационной неонатальной бригадой.

2) При наличии сопутствующей экстракардиальной патологии проводится междисциплинарный консилиум с участием профильных специалистов для определения оптимальной тактики лечения пациента и порядка его маршрутизации.

Схема. Маршрутизация новорожденного в критическом состоянии.

Информация направлена в медицинскую организацию, оказывающую специализированную помощь

Рекомендуемая маршрутизация стабильного (некритического) новорожденного.

1) При подтверждении у ребенка некритического ВПС и наличии показаний к хирургическому вмешательству в плановом порядке, консилиум врачей составляет план лечения с указанием сроков оказания медицинской помощи новорожденному в кардиохирургическом отделении.

2) При наличии сопутствующей патологии проводится междисциплинарный консилиум с участие профильных специалистов для

определения оптимальной тактики лечения пациента и порядка его маршрутизации.

3) Транспортировка новорожденного к месту оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи осуществляется выездной анестезиолого-реанимационной неонатальной бригадой или самостоятельно в плановом порядке.

Рекомендуемый порядок и схема при родоразрешении в медицинской организации 1 и 2 уровня при наличии ВПС у плода

В случае рождения ребёнка в медицинской организации 1 и 2 уровня (преждевременные роды, отказ беременной женщины от госпитализации в специализированный стационар) с пренатально диагностированным или не диагностированным ВПС при наличии признаков критических ВПС (по данным эхокардиографии и/или неонатального скрининга, острых нарушений гемодинамики, обусловленных ВПС, необходимо:

1) направить информацию в медицинскую организацию, оказывающую специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь по профилю «детская кардиология» и «сердечно-сосудистая хирургия» новорождённым пациентам, для проведения консультации по экстренным показаниям;

2) организация перевода посредством медицинской эвакуации, в ближайший территориально перинатальный центр, отделение патологии новорождённых медицинской организации 3 уровня, либо, при необходимости,

ВЫВОДЫ

1. Проведенный анализ показал многофакторную природу формирования врожденных пороков сердца у плода, в которой важную роль играют как медико- биологические, так и социально – экологические и поведенческие факторы. Установлена статистическая значимость ряда факторов ($p < 0,05$). Среди медико – биологических факторов достоверное влияние оказали: соматическая патология матери, включая заболевания мочеполовой системы (OR = 4,95), урогенитальные инфекции (OR = 3,64), угрозы прерывания беременности (OR = 3,04), также осложненное течение гестационного периода (OR = 2,24). Также выявлена значимость возраст матери в пределах 21 - 30 лет (OR = 1,94), вирусные инфекции в I триместре беременности (OR = 7,01,). Дополнительно выявлены ранее малоизученные факторы риска:, заболевания ЖКТ у отца (OR = 13,87), употребление воды из открытых источников (OR=9,40), поведенческие факторы родителей, включая курение и употребление алкоголя (OR =12,30).

2. Летальность в раннем неонатальном периоде детей критическими формами ВПС зависит от тяжести и сложности ВПС: 100% естественная летальность при отсутствии или гипоплазии камер сердца, магистральных сосудов или клапанов, общие клапаны сердца; летальность 84,3% - наличие все 4 камеры и клапаны с серьезными дефектами; летальность 22,2% - наличие все 4 камеры и клапаны с небольшими дефектами; летальность 11,9% - ОАП, небольшие ДМПП, мышечные дефекты МЖП;

3. Факторы, определяющие высокий риск смерти детей с критическими ВПС наиболее значимыми стала недостаточность кровообращения 2Б-3 ст. (ПК=1,0), продолжительность артериальной гипоксеми (ПК=3,8), утолщение стенки ЛЖ (ПК= 5,2), ПЖ (ПК=1,2), повышение давление в легочной артерии

(ПК=2,5), размер ДМЖП более 5 мм (ПК=2,5). изменения системы гемостаза, тромбоз

4. У детей с критическими ВПС по результатам гистоморфологического исследования отмечена клиническая недооценка поражений органов дыхания (83,3% против 65,9%), воспалительных и дистрофических поражений сердца (54,9%) и надпочечников (33,3%). При ВПС с дуктусзавивимой циркуляцией и со смешанным кровотоком - недооценка тяжести состояния по всем системам, а именно недооценка поражений органов дыхания, почек и надпочечников.

5. Резервами снижения смертности новорожденных с критическими ВПС являются: оказание экстренной кардиохирургической помощи ($r=0,93$ $R=96,4\%$), наличие выездных консультативных бригад ($r=0,90$ $R=94,8\%$), наличие бригад кардиореанимационной помощи для транспартировки детей ($r=0,86$ $R=92,7\%$), квалификация медперсонала ($r=0,76$ $R=87,2\%$); высокоточные оперативные технологии ($r=0,65$ $R=80,62\%$), доступность специализированной помощи ($r=0,5$ $R=70,7\%$), возможность проведения послеоперационной реабилитации ($r=0,54$ $R=73,4\%$).

6. Оптимизированная программа дохирургического ведения детей с критическими формами ВПС, включающая своевременную диагностику, раннюю и длительную медикаментозную коррекцию проявлений сердечной недостаточности, способствовала снижению проявлений сердечной недостаточности и снижению смертности новорожденных с 47,88% до 15,7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для совершенствования пренатальной диагностики в профилактике врожденных ВПС у детей рекомендуется регистрация и учет случаев ВПС у плода, мертворожденного и живорожденного и ребенка первого года жизни на этапах: женская консультация, родовспомогательные учреждения, гинекологические

отделения, кабинеты ультразвуковой диагностики, детские поликлиники и стационары.

2. Регистрировать ВПС и среди живорожденных, и мертворожденных.

3. В обязательном порядке проводить патологоанатомического обследования плодов, мертворожденных и умерших детей с врожденными пороками развития.

3. Передавать извещения о ВПС и патологоанатомических заключений в отделение мониторинга и регистра ВПР.

4. Организовать на базе отделения мониторинга и регистра врожденных пороков сердца областной организационно-методический и консультативный центр по пренатальной диагностике врожденных пороков сердца у плода.

5. Рекомендуется использовать алгоритмы перинатального ведения плодов и новорожденных с внутриутробно установленным критическим ВПС, Алгоритм ведения новорожденных с подтвержденным критическим ВПС, Алгоритм ведения новорожденных с предварительно исключенным критическим ВПС, направленные на снижение летальных исходов детей с критическими формами ВПС на дохирургическом этапе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Алдашева, Н.М.** Факторы риска формирования врожденных пороков развития [Текст] / Н.М.Алдашева, А.В. Лобзова, С.Д. Боконбаева // ЦА мед. журнал. Прил№2. - 2009. – С.21-22.
2. **Американская Ассоциация сердца:** Рекомендации по оценке и ведению типичных врожденных пороков у младенцев, детей и подростков [Текст] // Мировой и отечественный опыт помощи детям с врожденными пороками сердца в раннем возрасте: материалы Всеукраинского форума. – М., 2004. – С. 12-26.
3. **Амир-Заде, К.А.** Нарушение вегетативной регуляции у детей с оперированной коарктацией аорты [Текст] / К.А. Амир-Заде, В.М. Делягин // Эффективная фармакология. – 2024. – Т.20(26). – С.24-26.
4. **Антонов, О.В.** Проблемы и перспективы мониторинга врожденных пороков развития у детей [Текст] / О.В. Антонов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и история медицины. – 2007. - Т.1. – С.6-8.
5. **Арапханова, Х.А.** Анализ статистических показателей инвалидности среди детского населения с врожденными пороками сердца за 2020– 2021 гг. Инновации в диагностике, лечении, медико-социальной экспертизе, реабилитации: взгляд молодежи [Текст] / Х.А. Арапханова, С.Н. Пузин, И.А. Ковалев // Сб.тез. – 2022. – С.32–38.
6. **Ахмедова, Д.** Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы развития, принципы профилактики и скрининга [Текст] / Д. Ахмедова, М. Сотволдиева // Международный журнал научной педиатрии. – 2024. – Т.3(1). – С.463–474.
7. **Богачевская, С.А.** Эпидемиологическая характеристика врожденных пороков сердца в России и Дальневосточном федеральном округе за последние 10 лет [Текст] / С.А. Богачевская, Н.А. Капитоненко, А.Н. Богачевский // Дальневосточный мед. журнал. – 2016. – С.96-101.

8. **Бокерия, Е.Л.** Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца [Текст] / Е.Л. Бокерия // Рос.вест.перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т.64(3). – С.5–10. = Bokerija E.L. Perinatal cardiology: the present and the future. Part I: congenital heart disease [Text] / E.L. Bokerija // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2019. – Vol.64(3). – P.5–10.
9. **Бокерия, Л.А.** Сердечно - сосудистая хирургия. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения [Текст] / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016. – 228 с.
10. **Бокерия, Л.А.** Эволюция лечения врожденных пороков сердца у новорожденных и детей первого года жизни в научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева [Текст] / Л.А. Бокерия, А.И. Ким, М.Р. Туманян и др. // Бюллетень НЦССХ им.А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2016. - Т.17(3). – С.4-17.
11. **Бокерия, Л.А.** Детская кардиохирургия. Руководство для врачей [Текст] / Л.А. Бокерия, К.В. Шаталов. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016. – 346 с.
12. **Бокерия, Л.А.** Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца [Текст] / Л.А. Бокерия, И.В. Арнаутова, Е.А. Артюхина и др. // Ассоциация сердечно-сосудистой хирургии России. – М., 2013.
13. **Бокерия, Л.А.** Морфологический анализ патогенеза острой сердечной недостаточности при операциях на сердце [Текст] / Л.А. Бокерия, Р.А. Серов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2001. - № 3. – С.7-14.
14. **Бокерия, Л.А.** Сердечно-сосудистая хирургия-2001. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения [Текст] / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. - М., 2002. – С.216 - 348.
15. **Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов** [Текст] / под ред. А.Д. Кэмма, Т.Ф. Люшера, П.В. Серруиса, пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С.1480.

16. **Бутрим, Е.В.** Критические обструктивные поражения дуги и перешейка аорты у новорожденных [Текст] / Е.В. Бутрим, М.Р. Туманян // Детские болезни сердца и сосудов. – 2006. - № 6. – С.21-30.
17. **Говорушкина, В.П.** Прогнозирование синдрома острой сердечно-сосудистой недостаточности после коррекции клапанных пороков сердца [Текст] / В.П. Говорушкина, А.В. Колесниченко, Е.А. Ширшова и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2022. – Т.26(3). – С.64-72.
18. **Гришечкин, В.Ю.** Анализ результатов функционально-диагностических исследований сердечно-сосудистой системы у детей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца [Текст] / В.Ю. Гришечкин, Н.А. Скуратова // Клиническая медицина. – 2023. – Т.20(3). – С.38-45.
19. **Гусев, А.И.** Медицинские информационные системы анализ рынка [Текст] / А.И. Гусев, Ф.Романов, И.Дуданов. – М., 2005. – С.118.
20. **Дегтярева, Е.А.** Значение иммунологического скрининга в прогнозировании инфекционных осложнений кардиохирургии [Текст] / Е.А. Дегтярева, Б.М. Мвела, Д.А. Кудлай и др. // Педиатрия-журнал имени Г.Н. Сперанского. Том 103. 2024. С.87-94
21. **Дегтярева, Е.А.** Иммунодефицитные состояния при врожденных пороках сердца (обзор литературы) [Текст] / Е.А. Дегтярева, Б.М. Мвела, А.П. Продеус. – 2023. – Т.20(5). – С.507-514.
22. **Дегтярева, Е.А.** Роль иммунологических нарушений в патологической трансформации спортивного сердца [Текст] / Е.А. Дегтярева, О.И. Жданова, Е.В. Линда // Актуальные проблемы детской спортивной кардиологии. – 2009. – С. 78-98.
23. **Демин, В.Ф.** Кардиология [Текст] / В.Ф. Демин, С.О. Ключников, Н.П. Котлукова и др. – М., 2004. – Т.4. – С.7-21.
24. **Джаманкулова, Ф.С.** Пути снижения фетоинфантильных потерь у женщин с врожденными пороками развития детей [Текст] / Ф.С. Джаманкулова // Здоровье матери и ребенка. – 2009. - I (Прил.). – С.19-22.

25. Диагностика и тактика ведения врожденных пороков сердца в неонатальном периоде клинические рекомендации [Текст] / Л.А. Бокерия, К.В. Шаталов. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016. – 346 с.
26. **Доронина, Т.Н.** Исходы оперативного лечения врожденных пороков сердца [Текст] / Т.Н. Доронина, Л.А. Зубов, С.Ю. Назаренко // Сб.тр.Северного гос.мед.ун-та. – 2012. – С.92-132.
27. **Доронина, Т.Н.** Клинико-биохимические показатели у детей с ВПС в послеоперационном периоде; «Болезни сердца новорожденных и детей раннего возраста» [Текст] / Т.Н. Доронина, Н.С. Черкасов. – Астрахань, 2010. – 68 с.
28. **Иванов, Д.О.** Младенческая смерть в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику [Текст] / Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, Д.В. Прометной // Педиатр. – 2017. – Т.8 (3). – С.5-14.
29. **Игишева, Л.Н.** Критические врожденные пороки сердца периода новорожденности (литературный обзор) [Текст] / Л.Н. Игишова, Е.Г. Цой, О.В. Куренкова // Мать и дитя. – 2012. - №2 (49). – С.8-14.
30. **Ильин, В.Н.** Транспозиция магистральных артерий /В.Н. Ильин // Лекции по сердечно-сосудистой хирургии [Текст] / В.Н. Ильинб под ред. Л.А. Бокерия. – 2000. – С.265-276.
31. Интенсивная терапия полиорганной недостаточности у новорожденных после кардиохирургического вмешательства [Текст] / Л.А. Бокерия, Г.В. Лобачев, М.Б. Ярустовский и др. // Анестезиол. и реаниматол. – 2005. - № 2. – С. 62-65.
32. **Кантемирова, М.Г.** Особенности спектра кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями [Текст] / М.Г. Кантемирова, Я.В. Луценко, А.А. Абосимова и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010 – № 2 – С. 68-72
33. **Ким, А.И.** Сердечно-сосудистые заболевания у новорожденных: кардиологические и хирургические проблемы [Текст] / А.И. Ким, Л.А. Бокерия, В.П. Подзолков // Вестник РАН мед.наук. - 2013. - №12. – С.77-80.

34. **Киселев, А.Р.** Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечного ритма сердечно-сосудистой системы [Текст] / А.Р. Киселев // Саратовский научно-мед.журнал. – 2011. – Т.7 (1). – С.34-39.
35. **Клайнман, Ч.С.** Гемодинамика и кардиология. Проблемы и противоречия в неонатологии [Текст] / Ч.С. Клайнман, под ред. Р.Полина. – М., 2015. – 512 с.
36. Клинические рекомендации по ведению новорожденных с аритмиями [Текст] / А.В. Прахов. – М., 2016. – 31 с.
37. **Котлукова, Н.П.** Возможности биохимической диагностики миокардиальной дисфункции у детей раннего возраста с кардиоваскулярной патологией [Текст] / Н.П. Котлукова, О.А. Кисленко // Межвузовский сб.науч.работ «Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и реабилитации». – Новгород, 2012. – Вып.IV. – С.111-114.
38. **Котлукова, Н.П.** Участие провоспалительных цитокинов в формировании легочной гипертензии при врожденных пороках сердца[Текст] / Н.П. Котлукова, О.И. Артеменко, М.П. Давыдова и др. // Педиатрия. – 2010. – № 3. – С. 27-31
39. **Кривошеева, Е.В.,** Ковалева И.А. Врожденные пороки сердца [Текст] / Е.И. Кривошеева, И.А. Ковалева // Справочник для врачей. – 2009. – С.280-285.
40. **Кулаков, В.И.** Репродуктивное здоровье населения России [Текст] / В.И. Кулаков // Гинекология. – 2007. – Т.9. - №1. – С.6-19.
41. **Левашова, О.А.** Врожденные пороки сердца у детей г. Челябинск: региональные аспекты 20-летнего мониторинга [Текст] / О.А. Левашова, С.Ю. Левашов // Сибирский научный мед.журнал. – 2022. – Т.42 (1). – С.79-85.
42. **Линденбратен, Л.Д.,** Королук И.П. Медицинская радиология [Текст] / Л.Д. Линденбратен, И.П. Королук. – М.: Медицина, 2000. – С.231-272.
43. **Логинова, Н.П.** Иммуноцитохимические особенности становления дифференцировки эпителиальных клеток тимуса у детей первого года жизни при эмбриональных нарушениях развития сердца [Текст] / Н.П. Логинова, В.А.

- Четвертных, В.В. Семченко и др. // *Фундаментальные исследования*. – 2013. - №12. – С.49–53.
44. **Логинова, Н.П.** Функциональные особенности Т-лимфоцитов у детей с ВПС [Текст] / Н.П. Логинова, В.А. Четвертных, О.В. Лебединская и др. // *Российский иммунологический журнал*. – 2015. – Т.9, №2(18). – С.216-221.
45. **Миролюбов, Л.М.** Врожденные пороки сердца у новорожденных и детей первого года жизни [Текст] / Л.М. Миролюбов. – Казань, 2008. – С.136-150.
46. **Миролюбов, Л.М.** Диагностика и лечение врожденных пороков сердца у новорожденных [Текст] / Л.М. Миролюбов, Д.Ю. Петрушенко, Ю.Б. Калиничева и др.// *Казанский мед.журнал*. – 2015. – Т.94(4). – С.628-32
47. **Миролюбов, Л.М.** Критические пороки сердца у новорожденных [Текст] / Л.М. Миролюбов, Ю.Б. Калиничева. – Казань, 2005. - С.118-126.
48. **Мирошникова, И.В.** Современные стратегии неинвазивных пренатальных скринингов [Текст] / И. В. Мирошникова, Ж.Г. Марков, Т.В. Золотухина // *Мед.генетика*. – 2011. - №4. – С.11-14.
49. Мутафьян, О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков СПб. 2005. С.479
50. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца: методические рекомендации [Текст] / сост. М. А. Школьников и др. — М., 2012. — 36 с.
51. Неонатология: национальное руководство [Текст] / под ред. Н.Н. Володина. – М., 2009. – 848 с.
52. Неотложная неонатология (краткое руководство для врачей) [Текст] / В.М. Шайтор, Л.Д. Панова. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2020. – 320 с.
53. **Нечкина, И.В.** Биохимические маркеры повреждения миокарда до и после хирургической коррекции септальных дефектов сердца у детей [Текст] / И.В. Нечкина, И.А. Ковалев, А.А. Соколов // *Сибирский мед.журнал*. – 2014. – Т.29. - №2.

54. Педиатрические аспекты ведения детей с врожденными пороками сердца [Текст] / под ред. О.П. Волосовца, Г.С. Сенаторовой, М.А. Гончар. – 2008. – С. 175.
55. **Подзолков, В.П.** Врожденные пороки сердца [Текст] / В.П. Подзолков // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т.21(3S). – С.26-7
56. **Подзолков, В.П.** Ишемическая болезнь у пациентов с врожденными пороками сердца [Текст] / В.П. Подзолков, А.В. Миняев // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2023. – Т.27. - №1. – С.60-66.
57. **Прахов, А. В.** Эндокардиальный фиброэластоз у новорожденных и детей первого года жизни [Текст] / А. В. Прахов, Н.С. Черкасов // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – С.67-69.
58. **Прахов, А.В.** неонатальная кардиология [Текст] / А.В. Прахов. – Новосибирск, 2008. – С.169-214.
59. Развитие системы и базовые алгоритмы квалифицированной помощи новорожденным с ВПС и сосудов [Текст] / Л.А. Бокерия, М.Р. Туманян, О.В. Филаретова и др. // Акушерства и Гинекология. – 2012. - №3. – С.3-6.
60. Рентгено-диагностика в педиатрии [Текст]: руководство для врачей / под.ред.проф. В.Ф. Баклановой, М.А. Филипкина. – М., 2012. – Т.1. – С.444.
61. **Ричард, А.** Секреты неонатологии и перинатологии [Текст] / А. Ричард, А. Полин, Р. Алан, пер.с англ.под общей ред. акад.РАМН, проф. Н.Н. Володина. – М.: Изд.БИНОМ, 2013. – 624 с.
62. **Сенаторова, А.С.** Роль пульсоксиметрии как скринингового метода выявления кардиальной патологии у новорожденных [Текст] / А.С. Сенаторова, М.А. Гончарь, Е.А. Пугачева // Мат.научно-практ.конф.с междунар. участием, посв.памяти кардиохирур.Л.Н. Сидоренко «Современная кардиология и кардиохирургия – путь от проблем к решению». – Судак, 2013. – С.246.
63. **Скворцова, В.И.** Аутоиммунные нарушения нервной системы [Текст] / В.И. Скворцова, В.В. Гудкова // Лекции по педиатрии. – 2010. – Т.9. – С. 232-249.

64. **Слобин, П.И.** Клинико-биохимические особенности адаптации сердечной деятельности при врожденных пороках сердца у новорожденных [Текст]: автореф. дис. ... канд.мед.наук / П.И. Слобин. – Астрахань, 2001
65. **Сухарева, Г.Э.** Врожденные пороки сердца у детей с генными синдромами [Текст] / Г.Э. Сухарева // Здоровье ребенка. – 2008. - № 4. – С.22-30.
66. **Трунина, И.И.** Гипотрофия, внутриутробные инфекции и синдромальная патология как факторы риска неонатальной кардиохирургии [Текст] / И.И. Трунина // Детские болезни сердца и сосудов. – 2012. Т.3. – С.23–30.
67. **Туманова, У.Н.** Анализ статистических показателей врожденных аномалий как причины ранней неонатальной смерти в Российской Федерации [Текст] / У.Н. Туманова, М.П. Шувалова, А.И. Щеголев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. - №63(6). – С.60-67.
68. **Туманова, У.Н.** Врожденные пороки сердца как причина мертворождения в Российской Федерации [Текст] / У.Н. Туманова, М.П. Шувалова, А.И. Щеголев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – Т.1. – С.94-98.
69. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ВПС (Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России) 2015 год [Электронный ресурс] / под ред.А.А. Баранов, Е.Л. Бокерия, Е.Н. Басаргина // Союз педиатров России. – 2015. – 14 фев. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/71437334/>. – Загл.с экрана.
70. **Хоффман, Дж.** Детская кардиология [Текст] / Дж. Хоффман. – М., 2006. – 543 с.
71. **Циммерман, Ф.** Клиническая электрокардиография [Текст] / Ф. Циммерман. – М., 2014. – 424 с.
72. **Черкасов, Н.С.** Особенности сердечной деятельности при гипоксической кардиопатии у новорожденных детей [Текст] / Н.С. Черкасов, И.В. Вязовая, Л.А. Огуль // Фундаментальные исследования. – 2005. – Т.9. – С.93—94.

73. **Шаршенов, А.К.** Возможные пути снижения перинатальных потерь в Кыргызской республике на современном этапе родовспоможения [Текст] / А.К. Шаршенов, Л.Д.Рыбалкина, О.В. Лагутина и др. // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2012. – Т.2. – С.16-20.
74. **Шарыкин, А.С.** Врожденные пороки сердца: проблемы плода и новорожденного ребенка [Текст] / А.С. Шарыкин // Cons Med. Педиатрия. – 2012. – Т.3. – С.8-54.
75. **Шарыкин, А.С.** Врожденные пороки сердца: руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. 2 -изд. [Текст] / А.С. Шарыкин. – М., 2009. – 384 с.
76. **Школьников, Е.Л.** Неонатальный скрининг с целью выявления критических врожденных пороков сердца: методические рекомендации [Текст] / Е.Л. Школьников, Е.А.Бокерия, В.Н. Дегтярева и др. – М., 2012. – 36 с.
77. **Школьников, М.А.** Болезни сердечно-сосудистой системы у детей в Российской Федерации [Текст] / М.А. Школьников, И.В. Абдулатилова, Г.Г. Осокина // Врожденные и приобретенные пороки сердца. – 2003. – С.3-9.
78. **Эберт, Г.** Простой анализ ЭКГ. Интерпретация, дифференциальный диагноз [Текст] / Г. Эберт. – М., 2015. - ?
79. **Эйлес, Э.К.** Пренатальная диагностика несиндромальных врожденных пороков сердца [Текст] / Э.К. Эйлес, С.М. Гилбоа, Т. Риле-Коларуссо и др. // Пренат Диагн. – 2014. - № 34 (3). – С.214-222.
80. **Abu-Halima, M.** Differential expression of microRNAs following cardiopulmonary bypass in children with congenital heart diseases [Текст] / M. Abu-Halima, M.Poryo, N.Ludwig et al. // J.translational medicine. – 2017. – Vol.15(1). – P.117.
81. **Acharya, G.** Major congenital heart disease in Northern Norway: shortcomings of pre- and postnatal diagnosis [Text] / G. Acharya, V. Sitras, J.M. Maltau et al. // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2004. – Vol.83(12). – P.1124–9.

82. **Adam, R.** Congenital heart disease: A primer for the pediatric neuropsychologist [Text] / R.Adam, D.I. Cassidy, R. Susan et al. // Child Neuropsychology. – 2018. – Vol.24, Issue 7. – P.859-902.
83. **Alenezi, A.M.** The epidemiology of congenital heart diseases in Saudi Arabia: a systematic review [Text] / A.M. Alenezi, N.M. Albawardi, A.Ali et al. // J Pub Health Epidemiol. – 2015. – Vol.7(7). – P.232– 240.
84. **Allan, L.D.** Echocardiographic detection of congenital heart disease in the fetus present and future [Text] / L.D. Allan // Br. Heart. J. – 2018. – P.103-106.
85. **Alverson, C.J.** Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study [Text] / C.J. Alverson, M.J. Strickland, S.M. Gilbao et al. // J Pediatr. – 2011. – Vol.127(3). – P.e647–e653.
86. **Boelke, K.L.** Blood Pressure Screening for Critical Congenital Heart Disease in Neonates [Text] / Pediatr Cardiol. – 2014. – Vol.35(8). – P.1349–55.
87. **Bokeria, L.A.** Analiz koechnogo fonda dlya okazaniya meditsinskoy pomoshchi detyam s rojdennymi porokami serdtsa v Rossiyskoi Federatsii. Yuzhno-Ural [Text] / L.A. Bokeria, I.N. Stupakov, E.B. Milievskaya et al. // Med. J. – 2017. – Vol. (3). – P.4–11.
88. **Botto, L.** Congenital heart defects after maternal fever [Text] / L. Botto, J.D. Panichello, M.L. Browne et al. // Am J Obstetrics Gynecology. – 2014. – Vol.210(4). – P.359. e1–359.e11.
89. Braunwalds Heart Disease [Текст]: E – Book. A. Textbook of Cardiovascular medicine Peter Libby под редакцией Elsevier Health Sciences 12 издание. – 2021. - Т.2.
90. **Brite, J.** Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects in offspring [Text] / J.Brite, S.K. Laughon, J.Troendle et al. // Int J Obes (Lond). – 2014. – Vol.38(6). – P.878–882.
- C.S. Greeley, D.J. Law et al. // Pediatrics. – 2006. – Vol.118. – P.e1250–e1256.
91. **Cao, H.** Trend analysis of mortality rates and causes of death in children under 5 years old in Beijing, China from 1992 to 2015 and forecast of mortality into the

- future: an entire populationbased epidemiological study [Text] / H.Cao, J. Wang, Y.Li et al. // *BMJ Open*. – 2017. – Vol.7(9). – P.e015941.
92. *Cardiology in children's age* [Text] / ed. A.D. Tsaregorodtseva, Y.M. Belozerova, L.V. Bregel. — M.: GEOTAR-Media; 2014. – 784 p.
93. **Carvalho, J.S.** Clinical impact of first and early second trimester fetal echocardiography on high risk pregnancies [Text] / J.S. Carvalho, G.Moscoso, A. Tekay et al. // *Heart*. – 2004. – Vol.90. – P.921-926.
94. Cases and prevalence (per 10,000 births) for all full member registries from 2010 to 2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [cited 2017 Apr 19]. <http://www.Eurocatnetwork.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>. – Загл.с экрана.
95. **Cassidy, A.** Executive Function in Children and Adolescents with Critical Cyanotic Congenital Heart Disease [Text] / A.Cassidy, M. White, D. DeMaso et al. // *J.International Neuropsychological Society*. – 2015. – Vol.21(1). – P.34-49.].
96. **Chang, R-K.** Missed diagnosis of critical congenital heart disease [Text] / R-K. Chang, M.Gurvitz, S. Rodriquez // *Arch Pediatr Adolesc Med*. – 2008. – Vol.162. – P.969–74.
97. *Children's cardiology: textbook* [Text] / ed. P.V. Shumilov, N.P. Kotlukova. – M.: MEDpress-inform, 2019. – 584 p.
98. *Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality*. Available from: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.researchgate.net/publication/318789955>. – Загл.с экрана. accessed Feb 16 2024.
99. **DeVore, G.R.** Fetal echocardiography: factors that influence imaging of the fetal heart during the second trimester of pregnancy [Text] / G.R. DeVore, A.L. Medearis, M.B.Bear et al. // *J Ultra- sound Med*. – 1993. – Vol.12. – P.659 – 663.
100. **Eckersley, L.** Timing of diagnosis affects mortality in critical congenital heart disease [Текст] / L.Eckersley, L. Sadler, E. Parry et al. // *Arch Dis Child*. – 2015. - Jun 30. pii: archdischild-2014-307691. doi: doi: 10.1136/hrt.2005.078097.

101. **Egbe, A.** Prevalence of congenital anomalies in newborns with congenital heart disease diagnosis [Text] / A. Egbe, S. Lee, D. Ho //Ann. Pediatr.Cardiol. – 2014. – №7 (2). – R.
102. **Feng, Y.** Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies [Text] / Y. Feng, S.Wang, R.Chen et al. // Sci Rep. - 2015. – Vol.5. – P.8506.
103. **Gill, S.K.** Association between maternal age and birth defects of unknown etiology: United States, 1997—2007. [Text] / S.K. Gill, C. Broussard, O. Devine et al. // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. – 2012. – Vol.946. – No.12. – P.1010—1018.
104. **Ginsberg, G.M.** Cost-utility analysis of prenatal diagnosis of congenital cardiac diseases using deep learning [Text] / G.M. Ginsberg, L. Drukker, U. Pollak et al. // Cost Eff. Resour. Alloc. - 2024. – Vol.22(1). – P.44.
105. **Guser, S.** Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies [Text] / S.Guser, T. Ince, G. Kale et al. // Turk J Pediatr. – 2005. – Vol.47(2). – P.159-166.
106. **Hartman, R.J.** The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study [Text] / R.J. Hartman, S.A. Rasmussen, L.D. Botto et al. // Pediatr Cardiol. – 2011. – Vol.32(8). – P.1147–1157.
107. **Hebert, A.** Evolution of training guidelines for echocardiography performed by the neonatologist: toward hemodynamic consultation [Text] / A. Hebert, P.M. Lavoie, R.E. Giesinger et al. // J.Am Soc Echo-cardiogr. – 2019. – Vol.32. – P.785-90.
108. **Herskind, A.M.** Increased prevalence of congenital heart defects in monozygotic and dizygotic twins [Text] / A.M. Herskind, D.A. Pedersen, // Circulation. – 2013. – Vol.128(11). – P.1182–1188.
109. **Hoffman, J.I.E.** The incidence of congenital heart disease [Text] / J.I.E. Hoffman, S.J. Kaplan // Am. Coll. Cardiol. – 2002. – No.39. – P. 1890–1900.

110. **Hoffman, J.I.** Prevalence of congenital heart disease [Text] / J.I. Hoffman, S. Kaplan, R.R. Liberthson // *Am Heart J.* – 2004. – Vol.147(3). – P.425–439.
111. **Holmes, L.B.** Population and Biological Aspects of human Mutation [Text] / L.B. Holmes, eds E.B. Hook, I.H. Porter. – NY., 1981. – P.351-359.
112. **Howell, H.B.** Zaccario M., Kazmi S.H., Desai P., Sklamberg F.E., Mally P. Neurodevelopmental outcomes of children with congenital heart disease [Text] / A review. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* – 2019. – Vol.49(10). – P.100-685.
113. **Hrusca, A.** Congenital heart defects and associated comorbidities — 5 years of experience [Text] / A. Hrusca, S. Cainap, A.L. Rachisan et al. // *HVM Bioflux.* – 2013. – Vol.5(2). – P.62–65.
114. **Huggon, I.C.** Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks gestation. *Ultrasound* [Text] / I.C. Huggon, T. Ghi, A.C.Cook et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol.20. – P.22-29.
115. **Hunter, S.** Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the northern region of England: benefits of a training programme for obstetric ultrasonographers [Text] / S. Hunter, A. Heads, J. Wyllie et al. // *Heart.* – 2000. – Vol.84(3). – P.294–8.
116. **ISUOG GUIDELINES.** Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the «basic» and «extended basic» cardiac scan [Text] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2006. - Vol.27. – P.107–113.
117. **Jenkins, K.J.** Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics [Text] / K.J. Jenkins, A. Correa, J.A. Feinstein et al. // *Circulation.* – 2007. – Vol.115(23). – P.2995–3014.
118. **Jenkins, K.J.** Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowledge a Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the American Academy of Pediatrics [Text] / K.J. Jenkins, A. Correa, J.A. Feinstein et al. // *Circulation.* – 2007. – Vol.115. – P.2995—3014.

119. **Johnson, Jr.W.H.** Pediatric cardiology [Text] / Jr.W.H. Johnson, J.H. Moller // Core handbooks in pediatrics. - 2001. – P.326.
120. **Jones, C.E.** Disruptions in the development of feeding for infants with congenital heart disease [Text] / C.E. Jones, H. Desai, J.L. Fogel et al. // Cardiology in the Young. – 2021. – Vol.31(4). – P.589-596.
121. **Karpova, A.L.** Screening technologies for the detection of congenital malformations in newborns [Text] / A.L. Karpova, E.L. Bokeria, T.N. Nikolaeva et al. // Neonatology: novosti, mneniya, obuchenie. – 2016. – Vol.2. – P.40–49.
122. **Kemper, A.R.** Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease [Текст] / A.R. Kemper, W.T. Mahle, G.R. Martin et al. // Pediatrics. – 2011. – Vol.128. – P.1259–1267.
123. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu detey s vrojdennymi porokami serdtsa [Text] / ed. Bokeria L.A. — M.: NTsSSX im. A.N. Bakuleva; 2014. — 342 p.
124. **Krasuski, R.A.** Congenital heart disease epidemiology in the United States: blindly feeling for the charging elephant [Text] / R.A. Krasuski, T.M. Bashore // Circulation. – 2016. – Vol.134(2). – P.110–113.
125. **Krasuski, R.A.** Congenital heart disease epidemiology in the United States: blindly feeling for the charging elephant [Text] / R.A. Krasuski, T.M. Bashore // Circulation. – 2016. – Vol.134(2). – P.110–113.
126. **Kuehl, K.S.** Risk factors for heart disease associated with abnormal sidedness [Text] / K.S. Loffredo // Teratology. – 2002. – Vol.66(5). – P.242–248.
127. Lancellotti P., Moura L., Pierard L. A., et al. European Association of Echocardiography position papers for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease) European Journal of Echocardiography 2010; 11, 307–32 Повтор!!!
128. **Lancellotti, P.** European Association of Echocardiography position papers for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease) [Текст] / P.Lancellotti, C.Tribouilloy, A. Hagendorff et al. // European J.Echocardiography. – 2010. – Vol.11. – P.223–44; 307-332.

129. **Lees, M.H.** Cyanosis of the newborn infant: recognition and clinical evaluation [Text] / M.H. Lees // J. Pediatr. – 1970. – Vol.77. - P.484-498.
130. **Liske, M.R.** Report of the Tennessee Task Force on Screening Newborn Infants for Critical Congenital Heart Disease [Text] / M.R.Liske,
131. **Lundsgaard, C.** Cyanosis [Text] / C. Lundsgaard, D.D. Van Slyke // Medicine. – 1923. – Vol.2. – P.1-76.
132. **Mahle, W.T.** Endorsement of health and human services recommendation for pulse oximetry screening for critical congenital heart disease [Text] / W.T. Mahle, G.R. Martin et al. // Pediatrics. – 2012. – Vol.129. – P.190–193.
133. **Malik, S.** Maternal smoking and congenital heart defects [Text] / S. Malik, M.A. Cleves, M.A. Honein et al. // Pediatrics. - 2008. – Vol.121. – No.4. – P.810—816.
134. Management of birth defects and haemoglobin disorders: report of a joint WHO–March of Dimes meeting, Geneva, Switzerland, 17–19 May 2006. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2006. – 17-19 May.
135. **Manja, V.** Critical congenital heart disease screening by pulse oximetry in a neonatal intensive care unit [Text] / V. Manja, B.Mathew, V. Carrion et al. // J. Perinatol. – 2015. – Vol.35(1). – P.67–71.
136. **Marelli, A.J.** Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution [Текст] / A.J. Marelli, A.S.Mackie, R. Ionescu-Ittu et al. // Circulation. – 2007. – Vol.115(2). – P.163–172.
137. **Maroo, A.** Pregnancy and Heart Disease [Электронный ресурс]. – Режим доступа: 2013. <http://www.clevelandclinicmeded.com>. – Загл.с экрана.
138. **Meberg, A.** Congenital heart defects — chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations [Text] / A. Meberg, J. Hals, E. Thaulow // Acta Paediatr. – 2007. – Vol.96(8). – P.1142– 1145.
139. **Mozaffarian, D.** Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: a report from the American Heart Association [Текст] / D.Mozaffatian, E.J. Benjamin, A.S. Go et al. // Circulation. – 2016. – Vol.133(4). – P.e38–360.

140. **Mueller, A.S.** Heart failure in adult congenital heart disease: tetralogy of Fallot [Text] / A.S. Mueller, D.M. McDonald, H.S. Singh et al. // Heart Fail Rev. – 2020. - ?
141. Neonatal screening in order to identify critical congenital heart disease [Text]: methodical recommendations. – 2012. - № 12. – P.36.
142. **Oganov, R.G.** Cardiovascular prevention: development strategies [Text] / R.G. Oganov, N.F. Gerasimenko, G.V. Pogosova et al. // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2011. – Vol.10(3). – P.5-7.
143. **Opic, P.** Longitudinal development of psychopathology and subjective health status in CHD adults: A 30- to 43-year follow up in a unique cohort [Text] / P. Opic, J.W. Cuypers, J.W. Roos-Hesselink et al. // Cardiology in the Young. – 2016. – Vol.26. – P.547–555.
144. Opatowsky. A.R., Siddiqi O.K., Webb G.D., Trends in hospitalizations
145. **Pados, B.F.** Symptoms of problematic feeding in children with CHD compared to healthy peers [Text] / B.F. Pados // Cardiology in the Young. – 2019. – Vol.29(2). – P.152–61.
146. **Patankar, N.** Does measurement of four-limb blood pressures at birth improve detection of aortic arch anomalies? [Text] / N. Patankar, N. Fernandes, K. Rumar et al. // J Perinatol. – 2016. – P.1–5.
147. **Patton, C.** How effectively can clinical examination pick up congenital heart disease at birth? Arch Dis Childh [Text] / C. Patton, T. Hey // Fetal Neonatal Ed. – 2006. – Vol.91. – P.F263–F267.
148. **Peña-Juárez, R.A.** Presentation and management of congenital heart disease in the first year of age [Text] / R.A. Pena-Juarez, C. Corona-Villalobos, M. Medina-Andrade et al. // Arch. Cardiol. Mex. – 2020. – Vol.91(3). – P.337–46.
149. **Persico, N.** Fetal echocardiography at 11-13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound Ultrasound Obstet [Text] / N. Persico, J. Moratalla, C.M. Lombardi et al. // Gynecol. – 2011. – Vol.37. - P.296-301.

150. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion [Text] // Fertil Steril. – 2012. – Vol.98(5). – P.1103-1111.
151. **Ramjattan, K.** Pulse oximetry screening for critical congenital heart disease in the newborn [Text] / K. Ramjattan, P.J. Allen // Pediatr. Nurs. – 2013. – Vol.39, N5. – P.250–253.
152. **Riede, F.T.** Effectiveness of neonatal pulse oximetry screening for detection of critical congenital heart disease in daily clinical routine: results from a prospective multicenter study [Текст] / F.T. Riede, C. Worner, I. Dahnert et al. // Eur. J. Pediatr. – 2010. – Vol.169, N8. – P.975-981.
153. **Rosamond, W.** Heart disease and stroke statistics — 2007 update [Text] / W. Rosamond, K. Flegal, G. Friday et al. // Circulation. – 2007. – Vol.115(5). – P.e69–e171; Erratum in Circulation. – 2007. - Feb 6. – Vol.115(5). – P.e172; Circulation. – 2010. – Jul 6. – Vol.122(1).
154. **Saperova, E.V.** Birth defects serdtsa u detey: rasprostranennost, faktori riska, smertnost [Текст] / E.V. Saperova, I.V. Vakhlova // Voprosy sovremennoy pediatrii. – 2017. – Vol.16(2). – P.126–133.
155. **Shabaldin, A.V.** Rol genov cytokino i toll podobnyx reseptorov v pathogenesis vrozhdennyx porokov serdtsa [Text] / A.V. Shabaldin, A.V. Sinitskaya, S.A. Shmulevich // Meditsinskaya immunologiya. – 2022. – Vol.24, No.3. – P. 605-616.
156. **Shkolnikova, M.A.** Neonatal screening with tselyu rannego vyavleniya kriticheskikh vrojdennykh porokov serdtsa [Текст] / M.A. Shkolnikova, E.A. Bokeria, E.A. Degtyareva et al. // Methodological recommendations. – 2012. – 37 p.
157. **Simpson, L.L.** Screening for congenital heart disease [Text] / L.L. Simpson // ObstetGynecol Clin North Am. – 2004. – Vol.31. – P.51 – 59.
158. **Slepukhina, A.A.** Variatsii chisla copy dna v etiologii vrozhdennyx porokov serdtsa [Текст] / A.A. Slepukhina, I.N. Lebedev, G.I. Lifshitz // Russian J.Cardiology. – 2018. – Vol.23(10). – P.119 125.

159. The pregnancy and lactation labeling rule. [cited 2017 Apr Available from: fellowshipinternshipgraduate [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/workingatfda/facultyprograms/pharmacistudentexperientialprogramcenter/ucm495961.pdf>. – Загл.с экрана.
160. **Toomasian, C.J.** The effect of air exposure on leucocyte and cytokine activation in an in-vitro model of cardiotomy suction [Text] / C.J. Toomasian, S.R. Aiello, B.L. Drumright et al. // *Perfusion*. – 2018. – Vol.33. – P.538-545.
161. **Van der Linde, D.** Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and metaanalysis [Text] / D. Van der Linde, E.E. Konings, M.A. Slager et al. // *J.Am.Coll.Cardiol.* – 2011. – Vol.58(21). – P.2241-7.
162. **Van Gelder, M.H.J.** Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal antiinflammatory drugs durin cohort study [Text] / M.H.J. Van Gelder, N. Roeleveld, H. Nordeng // *PLoS One*. – 2011. – Vol.6(7). – P.e22174.
163. **Vasan, R.S.** Interpretation of echocardiographic measurements: a call for standardization [Text] / R.S. Vasan, D. Levy, M. M.G. Larson et al. // *Am Heart J*. – 2000. – Vol.139. – P.412-22.
164. **Wang, L.** Evaluation of left ventricular dysfunction by Tei index in neonates with hypoxemia [Text] / L. Wang, Y. Zhou, M.X. Li // *Chicese J Cont Pediatr*. - 2011. – Vol.13. – P.111—114;
165. **Wang, Y.** Evaluation of systemic inflammatory response syndrome-negative sepsis from a Chinese regional pediatric network [Text] / Y.Wang, X. Lin, H. Yue et al. // Collaborative Study Group for Pediatric Sepsis in Huai'an *BMC Pediatr*. – 2019. – Vol.8. – No.19(1). – P.11.
166. **Williams, L.J.** Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects [Текст] / L.Williams, A. Correa, S. Rasmussen // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. – 2004. – Vol.70. – P.59–64.
167. World Health Organization. Birth defects. Report by Secretariat [Электронный ресурс]. – Режим доступа: /

https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-en.pdf?ua . – Загл.с
экрана. активна на 29.05.2020 г.

168. **Yang, J.** Prenatal alcohol exposure and congenital heart defects: a meta-analysis [Text] / J.Yang, H. Qiu, P. Qu et al. // PLoS One. – 2015. – Vol.10(6). – P.e0130681.

169. **Zhao, Q.** The neonatal congenital heart disease screening group. pulse oximetry with clinical assessment to screen for congenital heart disease in neonates in china: a prospective study [Text] / Q. Zhao, X. Ma, X. Ge et al. // Lancet. – 2014. – Vol.384. - P.747-754.

170. **Zuppa, A.A.** Clinical examination and pulse oximetry as screening for congenital heart disease in low-risk newborn [Text] / A.A. Zuppa, R. Riccardi, P. Catenazzi et al. // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2015. – Vol.28. – P.7-11.