

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерство здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**САПЕРОВА**

**Екатерина Валерьевна**

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ  
И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО  
ГОДА ЖИЗНИ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА**

14.01.08 – Педиатрия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –  
д-р мед. наук, проф.  
**ВАХЛОВА Ирина Вениаминовна**

Екатеринбург—2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ, ОСОБЕННОСТЯХ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Эпидемиология врожденных пороков сердца.....	12
1.2 Пренатальная диагностика врожденных пороков сердца.....	14
1.3 Классификация врожденных пороков сердца.....	14
1.4 Оперативное вмешательство у детей с врожденными пороками сердца .....	15
1.5 Состояние здоровья детей с врожденными пороками сердца на первом году жизни.....	16
1.6 Данные инструментального обследования у детей с врожденными пороками сердца .....	19
1.7 Лабораторные маркеры сердечной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца.....	21
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
2.1 Общая характеристика исследования.....	27
2.2 Методы комплексной оценки здоровья детей.....	30
2.3 Методы инструментального и лабораторного обследования.....	32
Глава 3. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА.....	36
3.1 Комплексная оценка состояния здоровья детей с врожденными пороками сердца.....	36
3.2 Комплексная оценка состояния здоровья детей с врожденными пороками сердца в зависимости от проведения им оперативного вмешательства на первом году жизни.....	57

3.3	Комплексная оценка состояния здоровья детей с врожденными пороками сердца в зависимости от тяжести и вида порока.....	77
Глава 4.	ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА.....	106
4.1	Оценка данных инструментального и лабораторного обследования детей с врожденными пороками сердца.....	106
4.2	Оценка данных инструментального и лабораторного обследования детей с врожденными пороками сердца в зависимости от проведения им оперативного вмешательства на первом году жизни.....	116
4.3	Оценка данных инструментального и лабораторного обследования детей с врожденными пороками сердца в зависимости от тяжести и вида порока.....	124
Глава 5.	ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА С ДАННЫМИ АНАМНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА И ДАННЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ.....	137
5.1	Определение чувствительности и специфичности мозгового натрийуретического пептида .....	137
5.2	Определение взаимосвязи уровня мозгового натрийуретического пептида с хронической сердечной недостаточностью.....	142
5.3	Определение взаимосвязи уровня мозгового натрийуретического пептида с данными интранатального и постнатального анамнеза.....	145
5.4	Определение взаимосвязи уровня мозгового натрийуретического пептида с параметрами клинического статуса.....	146

5.5	Определение взаимосвязи уровня мозгового натрийуретического пептида с параметрами данных инструментальных методов исследования.....	148
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	150
	ВЫВОДЫ.....	163
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	165
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	166
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	168

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

В последнее время ВПС занимают лидирующие позиции по распространенности в сравнении с другими пороками развития у детей и остаются ведущей причиной смерти [77; 100; 127]. Совершенствование диагностических алгоритмов (в том числе внедрения пренатального скрининга) и визуализирующих методик способствует раннему выявлению ВПС [51; 76], а использование в лечении данной категории детей современных методик оперативного лечения, обеспечивают выживание детей практически со всеми пороками сердца [76]. Особого внимания заслуживают критические пороки, которые характеризуются дуктус-зависимым легочным или системным кровообращением и представляют угрозу развития критических состояний в ближайшие часы или сутки после рождения [14]. Первый год жизни ребенка является этапом наиболее интенсивного развития. В течение этого периода наблюдается значительное увеличение массо-ростовых показателей, продолжается морфофункциональное созревание структур ЦНС, что находится в высокой степени зависимости от адекватного гемодинамического обеспечения [19]. По мере развития пациенты сталкиваются с нарушениями, ассоциированными с ВПС, что негативным образом влияет на физическое, психомоторное развитие, общее функционирование сердечно-сосудистой системы [35; 54; 120; 147; 154]. Поэтому оценка здоровья детей с ВПС именно в этот период является приоритетной задачей врача-педиатра.

Развитие сердечной недостаточности при ВПС является одним из факторов определяющих клинику, качество и продолжительность жизни у детей с данной патологией [1; 5; 8; 21]. В настоящее время с целью ранней диагностики и прогнозирования течения ХСН проводится определение секретирующего желудочками сердца в ответ на перегрузку объемом натрийуретического пептида типа В (BNP), уровень которого, по мнению многих зарубежных авторов, имеет возрастные различия [1; 45; 134; 148; 149]. Особое значение приобретает

определение НУП у детей раннего возраста с кардиологической патологией, когда имеют место неспецифичность и малосимптомность клинических проявлений ХСН, что обуславливает субъективность в оценке её наличия и степени тяжести [7; 35; 44; 139; 152]. Наряду с инструментальными методами исследования, НУП приобретают важную роль в определении сроков оперативной коррекции при ВПС, в ранней диагностике патологических состояний, связанных с развитием ХСН и возможности их прогнозирования [1; 5; 7; 71; 95]. Таким образом, вопросы комплексной оценки здоровья и функционирования сердечно-сосудистой системы, проблемы объективизации симптомов ХСН, а также вопросы определения клинического и прогностического значения НУП требуют дальнейшего научного и практического осмысления с целью улучшения алгоритмов динамического наблюдения за детьми с ВПС первого года жизни в условиях амбулаторного звена оказания медицинской помощи.

### **Цель исследования**

Провести комплексную оценку здоровья и показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы, оценить роль BNP в качестве маркера прогрессирования ХСН и развития патологических состояний, ассоциированных с течением ХСН, у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать клинико-anamnestические особенности детей первого года жизни с ВПС в зависимости от тяжести нарушений гемодинамики и наличия оперативной коррекции на первом году жизни.
2. Определить функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни с ВПС.
3. Проанализировать динамику кардиоселективных маркеров ХСН на протяжении первого года жизни у детей с ВПС.
4. Определить прогностическую роль BNP в диагностике и прогрессировании ХСН, развитии состояний, сопровождающих течение ХСН, у детей 1 года жизни с ВПС.

## Научная новизна

На основании проведенной комплексной оценки здоровья детей первого года жизни с ВПС установлено, что на протяжении всего первого года жизни наличие ВПС ассоциировалось со снижением темпов роста в 2,5 раза (OR 2,4 [1,2-4,7]), с увеличением частоты формирования белково-энергетической недостаточности в 6 раз (OR 6,1 [2,9-12,7]); показано, что при наличии ВПС, требующих оперативного вмешательства на первом году жизни наблюдалось увеличение частоты БЭН в 12 раз (OR 12,2 [5,3-27,8]), при тяжелых цианотических ВПС — в 15 раз (OR 15,3 [4, 2-56,3]), тяжелых ацианотических ВПС — в 44 раза (OR 44 [11,5-168]).

Показан высокий атрибутивный вклад ВПС в частоту инфекций респираторного тракта (АР %=37,5%), в сохранение клинических проявлений ПП ЦНС на протяжении первого года жизни (АР %=71,1%), в отставание темпов ННР (АР %=29,5%) с максимальным значением в возрасте 3-х месяцев жизни (АР %=68,7%).

Определены средние значения BNP у детей с ВПС на первом году жизни: в целом -  $23,5 \pm 34,9$  пг/мл, у оперированных детей -  $33,3 \pm 45,6$  пг/мл, у детей с тяжелыми нарушениями гемодинамики -  $30,1 \pm 41,8$  пг/мл. Установлено наличие клинических проявлений ХСН при уровне  $BNP < 30$  пг/мл.

На основании рассчитанных характеристик валидности диагностического теста определения уровня BNP установлена высокая специфичность теста  $BNP > 10$  пг/мл и  $BNP > 30$  пг/мл. Определена роль  $BNP > 30$  пг/мл как маркера прогрессирования ХСН: вероятность наличия 2А стадии ХСН при  $BNP > 30$  пг/мл повышалась в 7 раз (OR 7,5 [1,8-31,5]), в сравнении с ХСН 0 стадии; риск формирования 2 ФК ХСН почти в 5 раз (OR 4,6 [1,3-16,0]), а 3 ФК ХСН — в 9 раз (OR 9,2 [2,3-36,1]), в сравнении с 1 ФК ХСН. При пороках с тяжелыми нарушениями гемодинамики вероятность наличия ХСН 2А при уровне  $BNP > 30$  пг/мл увеличивалась в 13 раз (OR 13,1 [1,7-103]).

Показана тесная ассоциативная связь между значениями BNP и состояниями, отражающими тяжесть нарушений гемодинамики: при  $BNP > 30$  пг/мл риск персистенции симптомов ПП ЦНС в течение первого года жизни увеличивался в 7 раз (OR 7,6 [1,7-34,5]), вероятность белково-энергетической недостаточности в 9 раз (OR 9,5 [2,5-35,5]).

## Положения, выносимые на защиту

1. Дети с ВПС имеют осложненное течение неонатального периода, повышенный риск задержки физического развития (OR 2,4 [1,2-4,7]), и нервно-психического развития (AP,%=21-68,47%), формирования БЭН (OR 6,1 [2,9-12,7]), частых респираторных заболеваний (OR 2,3 [1,1-4,9]), персистенции симптомов ПП ЦНС (OR 8,2 [3,4-19,5]) на первом году жизни.

2. Факторами риска развития ВПС, требующих проведения оперативного вмешательства на первом году жизни, а также тяжелых ВПС являются: наличие у матерей осложненного течения беременности (OR 3,1-4,9 [1,1-18,7]) и инфекционный процесс (OR 7,1-7,6 [1,7-33,9]), перенесенный в 1 триместре беременности.

3. Для детей с ВПС характерным является наличие высокой частоты ХСН (58,4%) на первом году жизни, с достоверным уменьшением частоты симптомов ХСН к концу года, как среди детей с ВПС в целом ( $p < 0,03$ ), так и в подгруппах детей с оперированными ( $p < 0,05$ ) и тяжелыми ВПС ( $p < 0,04$ ).

4. Установлено наличие клинических проявлений ХСН при уровне BNP < 30 пг/мл. Определение уровня BNP > 10 пг/мл и BNP > 30 пг/мл является высокоспецифичным тестом для оценки прогрессирования ХСН: при уровне BNP > 30 пг/мл риск формирования 2А стадии ХСН повышается в 7 раз (OR 7,5 [1,8-31,5]), риск формирования 2 ФК ХСН почти в 5 раз (OR 4,6 [1,3-16,0]), а 3 ФК ХСН — в 9 раз (OR 9,2 [2,3-36,1]). Показана прогностическая роль BNP в оценке вероятности сохранения высокой частоты симптомов ПП ЦНС (OR 7,6 [1,7-34,5]), белково-энергетической недостаточности (OR 9,5 [2,5-35,5]) у детей с ВПС в течение первого года жизни.

## Практическая значимость

Получены данные об особенностях течения прогенеза, неонатального и постнеонатального периодов у детей с ВПС, характеризующихся достоверно более высокой частотой, в сравнении со здоровой популяцией детей данного возраста, перинатальных осложнений (осложнения во время беременности у

матери, преждевременные роды, тяжелое состояние ребенка при рождении), низких темпов физического развития, высоким риском формирования БЭН, отставания в НПП, инфекций респираторного тракта, клинических проявлений перинатального поражения ЦНС, сохранением высокой частоты указанных клинических состояний к концу первого года жизни (21%—65%).

Доказано, что осложненное течение беременности у матери, представленное гестозом, экстрагенитальной патологией, урогенитальными инфекциями, имело тесную связь с формированием у ребенка ВПС с тяжелыми нарушениями гемодинамики и ВПС, требующих оперативной коррекции на первом году жизни.

Показано, что наименьшие темпы физического развития, наибольший риск развития БЭН, задержку психомоторного развития на первом году имели дети, требовавшие по своему состоянию оперативного вмешательства на первом году жизни, и дети с тяжелыми цианотическими пороками.

Показана высокая частота ХСН (58,4%) у детей первого года жизни с ВПС, сохраняющаяся к 12 месяцам с максимальной частотой в группе тяжелых ВПС (цианотических - 66,7%, ацианотических - 42,8%). В то же время, констатировано достоверное снижение частоты ХСН на фоне проведения лечения в целом ( $p < 0,03$ ), в группе прооперированных детей ( $p < 0,05$ ) и детей с тяжелыми ВПС ( $p < 0,04$ ) в динамике первого года жизни.

Доказано наличие у детей с ВПС дисфункции ВНС (изменение частоты ритма, наличие синусовой аритмии, признаки вегетативной денервации сердца), нарушений сердечной проводимости и реполяризации миокарда: к концу первого года жизни НСП регистрировались более, чем у половины детей с оперированными (52,3%) и с тяжелыми ВПС (54,9%); нарушения реполяризации - у четверти детей (в 29,2% и 25,8%, соответственно).

Результаты комплексной оценки здоровья установили, что дети с ВПС на первом году формировали с высокой частотой III (64,1%) и IV (35,9%) группы здоровья, демонстрируя положительную динамику к 12 месяцам жизни в виде снижения доли детей с IV группой ( $p < 0,02$ ) в целом, а также среди прооперированных детей ( $p < 0,03$ ) и детей с тяжелыми ВПС ( $p < 0,02$ ). При этом IV

группа здоровья, или состояние субкомпенсации, с наибольшей частотой регистрировалась к концу года у детей с тяжелыми цианотическими ВПС (58,8%).

Представлены средние значения BNP у детей с ВПС на 1-ом году жизни, в том числе у оперированных детей и детей с тяжелыми нарушениями гемодинамики. Показано, что уже при уровне  $BNP < 30$  пг/мл возможно появление клинических симптомов ХСН. Установлено прогностическое значение BNP в оценке тяжести ХСН и формировании ФК ХСН; показана связь между BNP и наличием ПП ЦНС, формированием БЭН, НСП и реполяризации.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования внедрены в практику работы ГАУЗ СО «ОДКБ», включены в лекционные курсы и практические занятия основных образовательных программ высшего образования, профессиональных образовательных программ высшего образования и дополнительных профессиональных образовательных программ по специальностям педиатрия и детская кардиология ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на II Евразийском конгрессе «Медицина, фармация и общественное здоровье» с международным участием (г. Екатеринбург, 2015 г.); Областной конференции «Актуальные вопросы детской кардиологии» (г. Екатеринбург, 2015 г.); Всероссийском научно-практическом форуме «Материнство и детство» (г. Екатеринбург, 2016 г.); XIX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2016 г.); Областной конференции «Актуальные вопросы детской кардиологии» (г. Екатеринбург, 2017 г.); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (г. Пермь, 2017 г.); X Всероссийском Конгрессе «Детская кардиология 2018» (г. Москва, 2018 г.); Втором Евразийском конгрессе «Инновации в медицине: образование, наука,

практика» (г. Екатеринбург, 2018 г.); XXI Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2019 г.).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 189 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 123 таблицами, 5 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций списка литературы, включающего 22 отечественных и 163 зарубежных авторов.

## Глава 1.

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ, ОСОБЕННОСТЯХ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Эпидемиология врожденных пороков сердца

По данным различных авторов распространённость ВПС значительно различается и составляет от 4 до 50 на 1000 живорожденных [2; 6; 8; 34; 83; 89; 944 172]. Большая вариабельность объясняется разницей в критериях оценки. По данным Европейского регистра врожденных пороков развития (European Registration of Congenital Abnormalities and Twins, EUROCAT), в период 2012-2016 гг. распространённость всех ВПС составила 8,3 [51], а тяжелых ВПС — 2,4 на 1000 новорожденных [162].

От 13% до 30% детей имеют ассоциацию ВПС с пороками развития других органов и систем [53; 84; 113; 126]. Наиболее часто ВПС сочетаются с пороками костно-мышечной системы (8%), черепно-лицевым дисморфизмом (8%), аномалиями желудочно-кишечного тракта (5%), мочевыделительной системы (4%) и пороками легких (2%) [84]. В ряде случаев порок сердца выступает частью синдрома, например, при VACTER(L) ассоциации, когда у одного ребенка кроме ВПС имеется порок развития пищевода, прямой кишки, почек, позвоночного столба и конечностей. ВПС наблюдаются у 40–80% пациентов с ассоциацией VACTER(L) [13; 27; 75].

В 8-15% ВПС сочетаются с хромосомными аномалиями [31; 170]. Среди генетических синдромов при ВПС наиболее часто встречаются трисомия 21-ой хромосомы (53%), трисомия 18-ой хромосомы (13%), удлинение длинного плеча 21-ой хромосомы (12%) и трисомия 13-ой хромосомы (6%) [170]. Также описаны случаи ВПС у детей с синдромом делеции 22-ой хромосомы (синдром Ди-

Джорджи). В классическом понятии этот синдром представляет собой триаду, состоящую из ВПС, гипоплазии (аплазии) тимуса и паращитовидных желез. ВПС в рамках данного синдрома встречается не менее, чем у 80% детей [18; 14; 48]. При синдроме делеции 20-ой хромосомы (синдром Аладжила, артериопеченочная дисплазия) ВПС регистрируются у 85-94% детей [21], при синдроме, затрагивающем 2-ую и 6-ую хромосомы (синдром гетеротаксии, situs ambiguus) – у 50-100% детей [21; 179].

На формирование ВПС оказывают влияние следующие факторы:

- дефицит фолиевой кислоты в I триместре беременности [72; 109];
- заболевания беременной женщины (некорригированная фенилкетонурия [127], прегестационный и гестационный сахарный диабет [127; 141], инфекционные заболевания I триместра беременности [52; 127], ожирение [110], эпилепсия [127]);
- прием некоторых лекарственных препаратов во время беременности (ретиноидов [181], антиэстрогенов, используемых в протоколах экстракорпорального оплодотворения [127], противосудорожных препаратов [127], барбитуратов [127], ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [104], противогрибковых препаратов [116], ингибиторов дигидрофолатредуктазы (метотрексат) [127], нестероидных противовоспалительных препаратов [68], сульфаниламидов [174]);
- пагубные привычки (алкоголь [140], наркотики [84], курение [111]);
- воздействие факторов окружающей среды (органические растворители, пестициды [127]);
- социально-демографические факторы (возраст родителей [108; 132], отягощенный акушерский анамнез [127], стресс во время беременности [49], наследственность [130], инбридинг [55], многоплодная беременность [80].

## **1.2 Пренатальная диагностика врожденных пороков сердца**

Эхокардиография (Эхо-КГ) является «золотым стандартом» выявления ВПС [14]. Пренатальное выявление пороков позволяет организовать роды в специализированных центрах, избежать опасностей транспортировки, усугубления гипоксии и ацидоза, и связанных с ними неврологических нарушений [22]. Анатомические детали сердца плода можно видеть уже в 12-14 недель гестации, однако не все пороки одинаково доступны визуализации [22]. Общий процент пренатального выявления ВПС составляет около 25-34% [145; 159]. Причем, ВПС, при которых изменяются размеры желудочков (СГПС/СГЛС, то есть наиболее тяжелые ВПС, пренатально определяются в 2 раза чаще, чем остальные пороки [22; 145; 159]. Некоторые ВПС, например, ДМЖП, наоборот, чаще выявляется постнатально, что связано с особенностями фетальной гемодинамики [22]. ВПС, ассоциированные с генетическими синдромами и экстракардиальной патологией также имеют более высокий процент пренатального обнаружения (до 39%) [145].

## **1.3 Классификация врожденных пороков сердца**

ВПС включают в себя широкий спектр аномалий: небольшие дефекты, не приводящие к клиническим проявлениям; тяжелые аномалии, препятствующие нормальной гемодинамике, но поддающиеся оперативной коррекции и пороки несовместимые с жизнью [21; 77]. Особое внимание при этом заслуживают критические пороки, характеризующиеся дуктус-зависимым кровообращением, когда гемодинамика зависит от функционирования ОАП [21; 22]. В целом понятие «критический ВПС» применяется для обозначения ВПС, характеризующихся развитием критических состояний в первые часы или сутки после рождения [14]. К критическим дуктус-зависимым ВПС с обеспечением легочного кровотока относят: атрезию легочной артерии или трикуспидальную атрезию (СГПС), критический СЛА, ТМС. К критическим дуктус-зависимым

ВПС с обеспечением системного кровотока — перерыв дуги аорты, КА, критический САК, СГЛС [22]. ТАДЛВ также относится к критическим порокам, но в данном случае значимую роль играет межпредсердное сообщение, а не ОАП.

Существует множество классификаций ВПС [21]. В практике чаще используют классификацию, построенную по патофизиологическому принципу с разделением ВПС по характеру нарушений гемодинамики и наличию/отсутствию цианоза (S. N. Marder). Однако, наиболее приемлемой, по мнению ряда авторов, является классификация J.I.E. Hoffman [82]. Она не нарушает патофизиологических основ предыдущей классификации, но содержит в себе и клинические характеристики [82]. По данной классификации все ВПС делятся по тяжести на 3 группы — тяжелые ВПС, ВПС средней и ВПС легкой степени тяжести; в свою очередь тяжелые ВПС подразделяются по клиническому признаку на цианотические и ацианотические.

#### **1.4 Оперативное вмешательство у детей с врожденными пороками сердца**

Лечение подавляющего большинства пороков сердца хирургическое. Сроки и вид оперативного вмешательства определяется анатомией порока [21]. Около 47% детей с ВПС требуют как минимум однократного хирургического вмешательства на первом году жизни [21]. По данным литературы, средний срок операции при критических ВПС равен  $15,2 \pm 11,8$  дням [103]. Послеоперационная летальность в целом составляет около 5%, среди новорожденных — 14,5%, при критических пороках — 18-35% [21; 103; 156]. На послеоперационную летальность оказывают влияние гестационный возраст, тяжесть состояния ребенка, возраст, в котором проводилось оперативное вмешательство и вес ребенка на момент операции [103; 156].

## **1.5 Состояние здоровья детей с врожденными пороками сердца на первом году жизни**

### *Показатели физического развития*

Рядом авторов продемонстрировано, что дети с ВПС в 2 раза чаще рождаются недоношенными и имеют меньший вес при рождении [34, 35, 105]. Например, по данным Wogu A.F. и соавторов вес детей с ВПС при рождении составлял  $3071 \pm 729$  г., срок гестации —  $38,9 \pm 2,7$  недель, что было достоверно ниже аналогичных показателей детей без ВПС. Было доказано, что на 41% низкий вес при рождении объясняется наличием ВПС [114]. По данным Elshazali H.O.H и соавторов средний вес детей при рождении был 2590 г., что также было ниже популяционных показателей [67].

Факторами риска низкой прибавки массы является застойная ХСН, возраст операции, низкий вес при рождении [106; 133]. Факторами риска низких темпов роста - малый гестационный возраст, рост матери и генетические синдромы [106]. Восстановление темпов прибавки массы и роста наблюдается уже спустя 3 месяца после проведенной оперативной коррекции [106].

### *Показатели нервно-психического развития*

Поражение ЦНС у детей с ВПС встречается достаточно часто. Причиной этого могут выступать аномалии головного мозга, а также острая и хроническая гипоксия [1; 29; 101; 117; 124; 163]. Около 50% новорожденных с ВПС и 38% детей раннего возраста имеют неврологические нарушения, проявляющиеся мышечной гипотонией, гиперактивностью, отставанием темпов НПР [54; 122; 147; 154]. Дети с цианотическими ВПС чаще демонстрируют задержку НПР [32], дети с цианотическими ВПС имеют более тяжелые поражения [102; 122]. У 36-38% детей с ВПС по данным лабораторных и инструментальных исследований диагностируются признаки незрелости головного мозга [24; 66; 122], у 23-36% — аномалии головного мозга [122; 145; 165].

Учитывая прогресс современных кардиохирургических техник, позволяющих выполнять оперативное вмешательство в более ранние сроки, проводится поиск оптимальных сроков осуществления кардиохирургического вмешательства. Так как операция подразумевает воздействие таких агрессивных факторов, как искусственное кровообращение и искусственная вентиляция лёгких на фоне раннего возраста и морфологической незрелости ЦНС, создаются предпосылки к развитию психоневрологических расстройств [19; 120]. В раннем послеоперационном периоде у 54% новорожденных выявляются признаки перивентрикулярной лейкомаляции, таким образом, присутствует субстрат возникновения неврологических нарушений [137]. Клинические данные свидетельствуют о том, что 4-20% детей в раннем послеоперационном периоде имеют судорожный синдром [62; 92], 41% — нарушения мышечного тонуса [62].

Исследования ряда авторов демонстрируют, что дети с оперированными ВПС на 1 году жизни формируют задержку НПР [63; 121; 153], проявляющуюся задержкой психоречевого развития (до 100%), тонусными (57,1%) и двигательными нарушениями (28,6%) [19; 159], гиперактивностью (38,1%) и гипертензионно-гидроцефальным синдромом (26,2%) [19].

Дети с тяжелыми ВПС и дети после паллиативных процедур имеют худший прогноз по НПР, в сравнении с детьми, имеющими более легкие пороки и радикальный объем оперативной коррекции [384 73; 182]. Выявлено увеличение риска формирования задержки НПР при увеличении возраста оперативного вмешательства [37; 119; 1664 177]. При тяжелых ВПС метод оперативной тактики (одно или двухжелудочковая коррекция) не оказывал влияния на НПР [63; 153; 169].

В формировании задержки НПР большое прогностическое значение имеет масса при рождении, клиническое состояние ребенка до проведения ему оперативной коррекции, наличие генетических синдромов, длительность вентиляции, низкий уровень образования матери и мужской пол [63, 102, 169], а также сложность оперативной коррекции и наличие осложнений в послеоперационном периоде [121].

### *Сердечная недостаточность*

Согласно данным литературы, частота ХСН в популяции детей с ВПС находится на уровне 39-61% [81; 85], составляя в абсолютных значениях 8-14 случаев на 1000 детей [1]. До 60% всех случаев ХСН у детей приходится на первый год жизни [81; 125]. У новорожденных и детей раннего возраста основными причинами сердечной недостаточности являются ВПС. У 78% детей с ВПС симптомы ХСН купируются после проведения оперативной коррекции [1]. Исследования последних лет показывают, что причиной ХСН могут выступать не только гемодинамические нарушения, но и генетические поломки. Так, например, продемонстрировано, что пациенты с септальными дефектами, АЭ, пороками, связанными с нарушением путей оттока имеют мутации в гене MYH7, которые ассоциируются с формированием некомпактного миокарда левого желудочка [23; 78]. Это объясняет сохранение симптомов ХСН у детей с ВПС после проведения им радикального объема операции.

Своевременное выявление ХСН у пациентов с ВПС играет ключевую роль в определении прогноза их жизни. Так, рядом авторов продемонстрировано, что у пациентов с “простыми” ВПС продолжительность жизни составляет более 20 лет от момента появления симптомов застойной ХСН, а для пациентов со “сложными” ВПС – менее 10 лет; наиболее высокая смертность отмечается в первые несколько лет персистенции ХСН [185].

### *Заболеваемость*

Неонатальная желтуха по данным литературы встречается у 37,8% детей с ВПС [10]. В большинстве случаев она разрешается спонтанно. Не отмечено влияния пола, гестационного возраста, веса при рождении на длительность гипербилирубинемии [60].

Изменения центральной гемодинамики, выявляющиеся при различных ВПС, влияют на церебральный кровоток и являются причиной острых и хронических гипоксически-ишемических повреждений мозга [7; 16; 112].

Подтверждением данного факта является регистрация признаков перинатального поражения у 50-100% детей с ВПС [7; 10; 144].

Дети с ВПС имеют предрасполагающие факторы к развитию респираторных инфекций, что связано с их аномальной гемодинамикой [74]. Наиболее часто регистрируется риновирус, РС-вирус, парагрипп и аденовирус [151], а также *Serpentococcus pneumonia* и *Haemophilus influenzae* [150]. Среди клинических форм респираторных инфекций наиболее часто встречается бронхолит, вызванный РС-вирусом (51,4%), инфекции верхних дыхательных путей (27,5%) и пневмония (20%) [150]. Инфекции нижних дыхательных путей у детей с ВПС встречаются гораздо чаще, чем в группе здоровых детей (43% и 6-8% соответственно) [151; 164]. По данным ряда авторов, дети с цианотическими пороками чаще переносят инфекции нижних дыхательных путей [164]; другие авторы, наоборот, демонстрируют повышение частоты респираторных инфекций в группе ацианотических пороков [160]. Факторами риска тяжелого течения инфекций респираторного тракта выступают: хромосомные аномалии, малый вес (менее 10%), незаконченный курс иммунопрофилактики РС-инфекция, использование искусственного кровообращения при коррекции ВПС [150].

У детей с ВПС выявляются характерные изменения клеточного звена иммунитета, проявляющиеся в уменьшении уровня CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+/CD8+ и увеличении уровня CD19+ и CD3–CD16+CD56+, что также может способствовать повышению частоты респираторных заболеваний [86, 146]. Кроме того, в когорте детей с ВПС отмечают дефицит выработки антител и нейтрофильная дисфункция [48, 146].

## **1.6 Данные инструментального обследования у детей с врожденными пороками сердца**

Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, всем пациентам с ХСН показано проведение комплекса инструментальных методов обследования: 12 канальной ЭКГ, ХМ-ЭКГ и Эхо-КГ с доплерографией [1].

Системный подход в интерпритации ЭКГ включает оценку ритма, оси сердца, желудочковой и предсердной деполяризации и процесса реполяризации желудочков. Параметры нормальной ЭКГ у детей раннего возраста определяются физиологическими изменениями сердечно-сосудистой системы, на которые оказывает влияние изменение размеров тела и положения сердца в грудной клетке, соотношений и размеров камер сердца, а также особенности вегетативной нервной системы [4]. Изменения параметров ЭКГ не специфичны, однако у пациентов с ВПС достаточно часто определяется синусовая тахикардия, гипертрофия желудочков и предсердий, нарушения сердечного ритма и проводимости, изменения сегмента ST. Данные изменения могут быть как проявлениями ВПС, так и демонстрировать наличие ХСН [8; 14; 95; 178].

Отклонение ЭОС влево по данным ЭКГ и признаки гипертрофии левого желудочка могут свидетельствовать о перегрузке объемом или давлением левых камер сердца, что встречается, например, при КА или САК; отклонение ЭОС вправо, наоборот, при перегрузке правых камер, например, при ДМЖП. Однако признаки гипертрофии правого желудочка могут в норме присутствовать у новорожденных детей, что требует оценки данных ЭКГ в динамике. Так, при ТФ и ТАДЛВ признаки гипертрофии правого желудочка сохраняются у детей и после 6 месяцев жизни [129].

НСР и НСП у детей с ВПС могут быть связаны как с врожденной аномалией самой проводящей системы, так и быть следствием гемодинамических, механических, гипоксических и послеоперационных изменений [30]. Частота аритмий, как правило, увеличивается с возрастом [30, 173]. Поражения синусового узла при ВПС встречается достаточно редко, исключение составляют гетеротаксические синдромы, когда присутствует левый или правый изомеризм [93; 96]. Предсердные аритмии характерны для таких ВПС, как АЭ, пороки митрального клапана, ДМПП [157]. Поражение АВ узла при ВПС регистрируется чаще, что связано с анатомическим смещением АВ узла относительно структур сердца, например, при АВК, L-ТМС, ДМЖП, атрезии ТК [28; 129]. Ход волокон Пуркинье, а следовательно, и субстрат для формирования НСР и НСП, также

изменяется в случае наличия ДМЖП и СГПС/СГЛС, ТФ, ТМС [33; 50; 88; 97; 167].

Пациенты, прооперированные по поводу ВПС, имеют повышенный риск формирования НСР и НСП [184]. Послеоперационные аритмии встречаются у 7,5%—48% пациентов [58; 644 65; 155]. Наиболее распространенными нарушениями являются суправентрикулярные тахикардии и АВБ [155]. Предсердные тахикардии наиболее часто встречаются после операции Фонтена [79], при коррекции ДМПП [131], а также при проведении операций Mustard и Senning [157], блокады АВ узла — после операции Mustard при ТМС [129], после коррекции ДМЖП, АВК, ТФ, а также после вмешательств в области митрального и трикуспидального клапанов [131], желудочковые тахикардии — после коррекции ТФ [175], D-ТМС, обструктивных поражений выводного отдела левого желудочка [88; 167].

Ишемические изменения на ЭКГ у детей встречаются достаточно редко, однако, например, подъем сегмента ST характерен для такого порока как аномалия отхождения левой коронарной артерии и для СГЛС [69].

Эхо-КГ является «золотым» стандартом диагностики ВПС [1; 8; 14; 22; 95]. Кроме этого, Эхо-КГ позволяет проводить оценку наличия миокардиальной дисфункции, как маркера ХСН [195].

### **1.7 Лабораторные маркеры сердечной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца**

Согласно клиническим рекомендациям, у детей с сердечной недостаточностью показано определение маркеров повреждения миокарда — тропонинов I или T, повышение которых указывает на некроз кардиомиоцитов [1; 46; 135]. Уровни тропонина I у детей отличаются от уровня взрослых: нормальный уровень тропонина I в детской популяции считается равным 0,014 нг/мл, а во взрослой — 0,04 пг/мл [183]. На уровень тропонинов оказывает влияние наличие ХСН, почечной дисфункции, а также возраст [61]. Повышение

уровня тропонинов наблюдается как при объемной перегрузке камер сердца, так и при перегрузке давлением [47]. Так, опубликованы данные, в которых сообщается о повышении уровня высокочувствительных тропонинов при ВПС (например, ДМЖП и ДМПП) [46]. Однако в целом значения уровня тропонинов у детей переменчивы и использование их как маркеров ХСН в настоящее время ограничено [183].

Основным биохимическим маркером сердечной недостаточности на основании клинических рекомендаций является уровень НУП. НУП используются для оценки долгосрочного прогноза, динамики общего состояния и эффективности проводимой терапии [1; 5; 71; 95]. Интерес к НУП подтверждается развитием стратегии терапии, основанной на уровне BNP (BNP-guided therapy).

Среди НУП наиболее часто определяют мозговой натрийуретический пептид (B-type natriuretic peptide, BNP) и N-концевой мозговой натрийуретический пептид (N-terminal pro-BNP, NT-proBNP). NT-proBNP имеет более длительный период полувыведения, чем BNP (70 и 15 минут соответственно) и более стабилен *in vitro* [95]. Однако, BNP, в отличие от NT-proBNP сам является активной молекулой. В зарубежных публикациях указано, что обе молекулы (BNP и NT-proBNP) могут выступать в роли маркера сердечной недостаточности у детей [135]. Уровень BNP четко коррелирует с уровнем NT-proBNP, причем NT-proBNP демонстрирует большую чувствительность, а BNP, в свою очередь, более высокую специфичность и точность [160]. Таким образом, NT-proBNP рекомендуется использовать для скрининга ХСН, а BNP — для мониторинга пациентов с ХСН [95; 160].

Уровень НУП коррелирует со степенью СН [95; 160; 161]. Патологическая причина развития ХСН (объемная перегрузка сердца или перегрузка камер давлением) не оказывает влияния на уровень НУП [160].

Рядом авторов продемонстрировано, что плазменная концентрация BNP зависит от возраста и пола [45; 134; 148; 149]. Так, по данным Cantinotti M. и соавторов (2009), максимальные уровни BNP регистрируются с 1 по 4 сутки

жизни, затем наблюдается резкое снижение BNP в течение недели до уровня  $102,6 \pm 168,2$  пг/мл (пг/мл=нг/л) и дальнейшее постепенное снижение уровня до  $21,5 \pm 10,0$  пг/мл к 1-6 месяцам жизни оставаясь стабильным до подросткового возраста [148; 149]. Девочки имеют более высокий уровень BNP, в сравнении с мальчиками [128; 149]. Более подробно уровни BNP у детей приведены Cantinotti M. и соавторами в результатах исследования, опубликованного в 2010 году (табл. 1) [148]. Аналогичные данные приведены и другими исследователями (табл. 2, 3, 4) [46; 99; 138].

Таблица 1 — Референсные уровни BNP у здоровых детей, нг/л (Cantinotti M et al, 2010), тест-система - TRIAGE BNP Access platform, Beckman Coulter Inc., США

Возраст	Количество, n	Me	25%	90 %
0-1 день	57	224,0	151,3	521,0
1-2 день	49	242,0	152,8	457,0
2-4 дня	50	152,0	74,0	315,0
4-8 дней	32	45,0	25,0	224,4
8-30 дней	34	27,0	17,0	55,2
1-12 месяцев	69	19,0	11,0	36,0
1-12 лет	142	14,5	10,0	28,3

Таблица 2 — Референсные уровни BNP у здоровых детей, нг/л (Soldin SJ et al, 2006), тест-система - TRIAGE BNP, Biosite, Alere Inc., США

Возраст	Количество, n	97,5 %
0 - 31 день	50	1585
31 - 90 дней	38	1259
3 - 6 месяцев	26	759
6 месяцев – 1 год	46	263
1-3 года	111	мальчики — 173, девочки — 158

Таблица 3 — Референсные уровни BNP у здоровых детей, нг/л (Koch A et al, 2003), тест-система - TRIAGE BNP, Biosite, Alere Inc., США

Возраст	Количество, n	M $\pm$ $\sigma$
0-1 день	12	231,6 $\pm$ 197,5
4-6 дней	14	48,4 $\pm$ 49,1
до 10 лет	85	мальчики — 8,3 $\pm$ 6,9, девочки — 8,5 $\pm$ 7,5

Таблица 4 — Референсные уровни BNP у здоровых детей, нг/л  
(Kunii Y et al, 2003), тест-система - IRMA BNP, Shionogi & Co. Ltd, Япония

Возраст	Количество, n	M±σ
12 – 24 часа	11	118,8±83,2
7 дней		15,3±7,8
старше 1 месяца	242	5,3±3,8

В Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН от 2016 года были определены пороговые значения для BNP. Диагностически значимыми является уровень BNP более 35 пг/мл [9]. Нормативные показатели BNP для детской популяции практически не отличаются и составляют – норма BNP до 30 пг/мл, 1 степень ХСН — BNP 30-140 пг/мл, 2 степень ХСН — BNP > 140 пг/мл [158, 171].

На уровень BNP могут оказывать влияние «внешние» факторы. Например, уровень BNP выше у близнецов [118], при недоношенности и задержке внутриутробного развития плода [40], у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом 1 типа [91]. Уровень BNP может повышаться при циррозе печени, почечной недостаточности, при инфекционных заболеваниях, ожирении, приеме кардиотоксических препаратов [45; 152].

Важно также отметить, что уровень BNP сильно зависит от метода диагностики, поскольку различные методы иммунологического анализа используют разные антитела и калибрационные методы [45; 99; 134; 138; 148]. Так, фирма «Shionogi & Co. Ltd» в качестве верхней границы нормы предлагает использовать значение BNP, равное 18 пг/мл, «Peninsula Laboratories» — 15,2 пг/мл, «Bayer Diagnostics» и «Biosite Diagnostics» — 100 пг/мл. Исследования последних лет демонстрируют, что определение BNP с помощью методов IRMA (Shionogi & Co. Ltd, Япония), ADVIA (Siemens Health Care Diagnostics, США) и ST AIA-PACK (TOSOH Corporation, Япония) показывают результаты в 2 раза меньшие, чем при определении BNP методами TRIAGE (Alere Diagnostics, США), BNP TRIAGE (Beckman Coulter Inc., США), MEIA (Abbott Diagnostics, США) и ARCHITECT платформа (Abbott Diagnostics) [168]. Поэтому необходимо

подходить достаточно осторожно к интерпретации результатов BNP в реальной клинической практике.

Многими исследователями отмечено изменение концентрации НУП у детей с различными ВПС [36; 25; 139; 148; 152]. Так, дети со сложными ВПС (ТМС, ФЕЖ) имеют более высокий уровень BNP, в сравнении с более простыми ВПС (ОАП, ДМПП, ДМЖП) [148; 152]. Уровень BNP выше у пациентов, имеющих ВПС с перегрузкой левых камер, нежели, чем с перегрузкой правых. Так, продемонстрировано, что такие ВПС, как ДМЖП, ОАП, ОАС, АВК, КА ассоциируются с более высоким уровнем BNP, чем ДМПП, ТАДЛВ, ТФ и СЛА [42; 90; 134; 148]. В целом, выявлена прямая корреляционная связь уровня BNP с объемом шунтирования крови, уровнем систолического давления в правом желудочке и легочной артерии и уровнем легочного сопротивления [39; 42; 56; 69], степенью регургитации на клапанах [107; 139], а также степенью обструкции выходного отдела левого желудочка и, соответственно, дисфункцией левого желудочка [57; 122].

При сравнении показателей BNP здоровых детей и детей с ВПС выявляются выраженные различия. Так, Law Y.M. и соавторы (2009) показали, что средний уровень BNP в группе новорожденных детей составил 96 пг/мл, в сравнении с 526 пг/мл в группе детей с ВПС, а среди детей более старшего возраста — 22 пг/мл и 122 пг/мл, соответственно [25]. Средний уровень BNP у пациентов с ТФ составил 19-85 пг/мл, что было достоверно выше группы контроля (6-15,4 пг/мл). Причем, большинство пациентов не имели симптоматики СН или имели минимальные ее проявления [107]. Наибольшие уровни BNP среди всех ВПС демонстрируют дети с ФЕЖ [45; 152].

Проводимое оперативное вмешательство по-разному влияет на уровень BNP при разных ВПС. Так, в группе новорожденных детей наблюдается постепенное снижение уровня BNP в послеоперационном периоде [44; 176]. В группе более старших детей уровень BNP, как правило, в послеоперационном периоде повышается по сравнению с предоперационными уровнями, достигая пика через 12-24 часа после операции [87; 176]. По данным Cantinotti M. и

соавторов (2015), в целом уровень BNP достигал максимума в течение 63,7 часа после операции (медиана 36 часов, стандартной отклонение 12-84 часов), после чего наблюдалось его постепенное снижение [143]. Отсутствие прогрессивного уменьшения уровня BNP может свидетельствовать о наличии осложнений [176]. Уровни BNP в позднем послеоперационном периоде остаются в среднем выше уровня здоровых детей, что свидетельствует о более медленном восстановлении «нормальной» гемодинамики даже у пациентов с корректированными ВПС [83; 87; 177].

Уровни BNP в послеоперационном периоде отличаются при различных ВПС. Так, у пациентов с ФЕЖ (при ТФ) отмечается сохранение высоких значений BNP даже после выполнения кавопульмонального анастомоза [26; 42; 43]. Напротив, у пациентов ФЕЖ (при ТМС) отмечается значительное снижение концентрации BNP в течение 1-ых суток послеоперационного периода [26; 136]. У пациентов с септальными пороками наблюдается достоверное снижение концентрации BNP в послеоперационном периоде [41]. Установлено, что уровень BNP выше у пациентов после операции Фонтена с предсердно-легочным анастомозом, в отличие от пациентов, имевших экстракардиальный кондуит [70; 98]. Не было получено различий между функционированием морфологически правого и левого желудочков [107].

Таким образом, в настоящее время вопросы эпидемиологии и диагностики ВПС, состояния здоровья детей первого года жизни с ВПС различной степени тяжести не теряют свою актуальность. Остается много открытых вопросов по функциональным особенностям сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни с ВПС. А область лабораторной диагностики ХСН продолжает оставаться полем активных дискуссий в научной среде.

## Глава 2.

# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Общая характеристика исследования

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии (зав. каф. — д.м.н., проф. И.В. Вахлова) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Набор клинического материала, проведение лабораторно-инструментального комплекса исследований проводился на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбурга (главный врач — О.Ю. Аверьянов).

В период 2013-2017 гг. было проведено проспективное когортное исследование, включавшее 114 детей первого года жизни. В основную группу исследования вошел 61 ребенок с установленным диагнозом ВПС. Контрольную группу исследования составили 53 ребенка первого года жизни без ВПС, относящиеся к I-IIА группам здоровья.

Критериями включения в основную группу исследования являлись:

- возраст детей 0-12 месяцев жизни;
- наличие у наблюдаемых детей установленного диагноза ВПС;
- согласие родителей на исследование.

Критериями исключения из основной группы исследования являлись:

- возраст детей старше 1 года;
- наличие экстракардиальной патологии в стадии декомпенсации;
- дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении;
- дети от многоплодной беременности;
- отказ родителей от участия в исследовании.

В соответствии с поставленной целью и задачами в основной группе исследования были сформированы подгруппы (рис. 1):

- в зависимости от факта проведения оперативного вмешательства (IA и IIА);
- в зависимости от тяжести нарушений гемодинамики (IB, IВ и IIВ).



Рисунок 1 — Дизайн исследования

Тяжесть ВПС определялась на основании тяжести нарушений гемодинамики согласно классификации J.I.E. Hoffman [82], которая базируется на классификации S. N. Marder, рекомендуемой к использованию федеральными клиническими рекомендациями у детей с ВПС [21]; не нарушает патофизиологических основ классификации Marder, но содержит в себе клинические характеристики, важные для врача-педиатра амбулаторного звена. Согласно классификации J.I.E. Hoffman все ВПС можно разделить на 3 группы. Первую группу составляют тяжелые ВПС, сопровождающиеся развитием критических состояний в периоде новорожденности и в раннем детстве. В эту

группу входят цианотические ВПС (транспозиция магистральных сосудов, тетрада Фалло, включая атрезию клапана легочной артерии; синдром гипоплазии правого сердца, включая трикуспидальную атрезию, атрезию легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой; аномалия Эбштейна, синдром гипоплазии левого сердца, включая аортальную и митральную атрезию; функционально единый желудочек сердца, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, двойное отхождение сосудов, общий артериальный ствол, тотальный аномальный дренаж легочных вен, гемодинамически значимый стеноз легочной артерии) и ацианотические ВПС (атрио-вентрикулярный канал, большой ДМЖП (диаметр ДМЖП равен или больше размеров аортального клапана), гемодинамически значимый ОАП, критический стеноз аортального клапана, критическая коарктация аорты). Вторую и третью группу по классификации J.I.E. Hoffman составляют ВПС средней и легкой степени тяжести, требующие наблюдения или коррекции, но не сопровождающиеся развитием жизнеугрожающих состояний в раннем возрасте (гемодинамически незначимые стенозы аортального клапана и клапана легочной артерии, некритическая коарктация аорты, дефекты межпредсердной перегородки, небольшие дефекты межжелудочковой перегородки, гемодинамически незначимый открытый артериальный проток и стеноз клапана легочной артерии, двухстворчатый аортальный клапан).

При проведении анализа в зависимости от факта наличия/отсутствия оперативного вмешательства основная группа была разделена на 2 подгруппы: IA подгруппу составили 34 ребенка (55,7%) с проведенным на 1 году жизни оперативным вмешательством по поводу ВПС; IIА подгруппу — 27 детей (44,3%), не требовавших проведения оперативного вмешательства по поводу ВПС на 1 году жизни.

Для проведения анализа в зависимости от тяжести ВПС все пациенты основной группы были разделены на 3 подгруппы согласно тяжести нарушений гемодинамики (Hoffman J.I.E, 2002 г.) [82]. IB подгруппу составило 20 детей

(32,8%), имеющих тяжелые цианотические ВПС, ПВ подгруппу — 21 ребенок (34,4%) с тяжелыми ацианотическими ВПС и ПВ подгруппу — 20 детей (32,8%) с ВПС средней и легкой степени тяжести.

Анализ данных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования у детей основной группы проводился в периоды: 3–5 месяцев — 54 ребенка, 6–8 месяцев — 48 детей, и 10–12 месяцев — 40 детей. В динамике были осмотрены 50 детей. Для анализа клинико-anamnestических данных детей контрольной группы была использована медицинская документация. В возрасте 3-х месяцев проанализированы данные амбулаторных карт 42 детей, в возрасте 6-ти месяцев — 25 детей, 12-и месяцев — 18 детей. 23 детям контрольной группы был определен уровень BNP в сыворотке крови.

В основной группе исследования мальчики составили 44,3% (n=27), девочки — 55,7% (n=34). В IA подгруппе мальчиков было 44,1% (n=15), девочек — 55,9% (n=19), в ПА подгруппе — 44,4% (n=12) и 55,6% (n=15) соответственно. Во IB подгруппе мальчиков было 45,0% (n=9), девочек — 55,0% (n=11), во ПВ подгруппе — 47,6% (n=10) и 52,4% (n=11) и в ПШВ подгруппе — 40,0% (n=8) и 60,0% (n=12), соответственно. В контрольной группе исследования мальчики составляли 49,1% (n=26), девочки — 50,9% (n=27). По гендерной структуре группы обследования достоверно не отличались.

## **2.2 Методы комплексной оценки здоровья детей**

Комплексная оценка здоровья включала исследование анамнеза, оценку физического и нервно-психического развития, объективное обследование, анализ заболеваемости детей групп наблюдения, определения группы здоровья.

С целью оценки анамнестических данных использовалась первичная медицинская документация — история развития ребенка (форма 112-у), выписные документы из родильных домов, кардиохирургических отделений стационаров, индивидуальная регистрационная карта. Проводилась оценка течения ante-, пери-

, неонатального и постнеонатального периодов жизни детей. Оценивались сроки постановки диагноза ВПС, сроки оперативной коррекции.

Клинические осмотры детей основной группы проводились с применением общепринятых методов физикального обследования. Кратность наблюдения определялась клиническими рекомендациями, а также тяжестью состояния.

Оценка физического развития проводилась с использованием региональных центильных таблиц и включала определение уровня биологической зрелости и МФС [15]. При оценке уровня биологической зрелости использовались значения длины тела и её годовой прибавки за 1-ый год жизни. Соответствие уровня биологической зрелости паспортному возрасту определялось по индексу длина тела/возраст: индекс в диапазоне 25-75‰ означал своевременное развитие, или соответствие паспортному возрасту; индекс в диапазоне менее 25‰ означал отставание в развитии от паспортного возраста, индекс в диапазоне выше 75‰ — опережение в развитии от паспортного возраста. Для оценки МФС использовался индекс масса/длина тела. Гармоничный МФС определялся при значениях индекса в диапазоне 25-75‰, дисгармоничное развитие за счет дефицита массы тела при значениях индекса менее 25‰, резко дисгармоничное развитие за счет дефицита массы тела при значениях индекса менее 10‰, дисгармоничное развитие за счет избытка массы тела при значениях длины в диапазоне выше 75‰ и резко дисгармоничное развитие за счет избытка массы тела более при значениях длины выше 90‰. Измерение длины тела проводилось у детей в положении лежа. Рост измерялся ростомером детским медицинским РДМ-01, погрешность  $\pm 4$  мм. Измерение массы тела проводилось с помощью электронных весов — ВМЭ-1-15М с погрешностью  $\pm 0,25$  г.

Наличие БЭН оценивалось по соотношению долженствующей массы тела к фактической и определялось по классификации Неудахина Е.В. (2001). При отставании фактической массы от долженствующей на 10-20% — диагностировалась БЭН 1 степени, на 20-30% — БЭН 2 степени, более 30% — БЭН 3 степени.

Оценка НПР и определение групп здоровья проводилась в соответствии с приказом МЗ РФ № 621 от 30.12.2003 г. «О комплексной оценке состояния здоровья детей» [18]. К 1 группе НПР относились дети с развитием показателей НПР, соответствующих возрасту, ко 2 группе НПР — с задержкой в развитии на 1 эпикризный срок. Детей с 3, 4 группами НПР в исследовании не было.

Нормативные значения ЧСС, АД и ЧД оценивались по возрастным нормативам [22]. Громкость сердечного шума при аускультации сердца определялась на основании классификации Levine S.A., Harvey W.P. (1959). Определение стадии и функционального класса ХСН проводилось на основании федеральных клинических рекомендаций по классификациям, применяемым у детей раннего возраста: Белоконь Н.А. (1987) — для оценки стадии ХСН и Ross R.D. (1987) – для оценки ФК ХСН [9].

### **2.3 Методы инструментального и лабораторного обследования детей**

Всем детям основной группы проводили ЭКГ, ХМ-ЭКГ, Эхо-КГ и определение уровня BNP и тропонина I в сыворотке крови.

ЭКГ проводилось по стандартной методике в 12 отведениях в положении лежа на 6-и канальном электрокардиографе Nihon Kohden «ECG-9132K» (Япония). Нормативные показатели стандартной ЭКГ покоя определялись по таблицам в соответствии с возрастом наблюдаемых детей [4].

При анализе ЭКГ учитывали следующие показатели:

- направление электрической оси сердца;
- частота и источник ритма;
- морфологию зубцов и оценка длительности интервалов;
- наличие номотопных (синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, синусовая аритмия) и гетеротопных (суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолии, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, предсердный ритм) нарушений образования импульса;

- наличие нарушений проведения импульса (синдром Вольфа-Паркенсона-Уайта, синдром удлиненного интервала QT, блокады ножек пучка Гиса);
- нарушения процессов реполяризации (инверсия зубца T, депрессия сегмента ST).

ХМ-ЭКГ выполнялось с использованием системы «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург), анализ проводился с помощью программы KTRresult 2 версия 2.4.144.

При анализе учитывали следующие показатели:

- ЧСС в течение суток;
- циркадный индекс (ЦИ) — отношение средневенной ЧСС к средненочной;
- циркадный профиль ритма (ЦП);
- оценка происхождения импульса (локализации источника ритма);
- оценка типа и порядка следования импульсов;
- оценка характера проведения импульсов;
- оценка наличия нарушений реполяризации.

Нормативные показатели для ХМ-ЭКГ у детей определялись по таблицам в соответствии с возрастом наблюдаемых детей [11].

Эхо-КГ проводили в М- и В-режимах по стандартной методике с использованием датчика на 5 МГц на аппарате Philips iE33 (Нидерланды).

При анализе учитывали следующие показатели:

- размер правого (ПП) и левого предсердия (ЛП), мм;
- конечный систолический размер (КСР) и конечный диастолический размер (КДР), мм;
- толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП), мм;
- толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖ), мм;
- фракцию выброса левого желудочка (ФВ), %;
- размер выходного отдела правого желудочка (ВТПЖ), мм.

Нормативные показатели Эхо-ЭКГ определялись по специализированным таблицам в соответствии с полом и весом наблюдаемых детей [22].

Концентрация BNP и тропонина I определялась в плазме крови методом иммуноферментного анализа на анализаторе Abbott Diagnostic Division, ARCHITECT платформа (США). Забор крови у всех детей осуществлялся в утренние часы. Кровь получали путем пункции подкожных вен предплечья, переносили в охлажденную пробирку, содержащую этилендиаминтетраацетат (ЭДТА) (1 мг на 1 мл крови). Для проведения дальнейшего анализа кровь центрифугировали в течение 15 минут, полученную плазму замораживали. Для интерпритации результатов измерения BNP и тропонина I использовали показатели, указанные производителем тест-системы, а также нормативные показатели, представленные в литературе [158; 171; 183]. Аналитическая чувствительности прибора для определения BNP составляла 10 пг/мл.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Gretl-2016d, Mathcad 14.0 и Microsoft Excel 2010. Для обработки полученных результатов применялись методы параметрического и непараметрического анализа, описательной статистики (среднее арифметическое и стандартное отклонение —  $M \pm \sigma$ , медиана —  $Me$ ). Сравнительный анализ количественных данных осуществлялся при их нормальном распределении с использованием t-критерия Стьюдента, при ненормальном распределении с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для анализ качественных признаков применялся хи-квадрата ( $\chi^2$ ), двусторонний критерий Фишера. Значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Однофакторный анализ зависимостей определялся с помощью линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена; многофакторный анализ — с помощью логлинейного анализа. Для установления ассоциативной связи и оценки этиологического вклада в развитие признака вычислялись показатели относительного риска (RR), отношения шансов (OR), атрибутивного риска (AR,

%), этиологической фракции (AP%) с расчетом 95% доверительных интервалов (ДИ).

Для оценки валидности диагностического теста (определения BNP) был проведен расчет специфичности и чувствительности теста; для интерпритации полученных результатов использовалось отношение правдоподобия положительного и отрицательного результата, а также предсказательное значение положительного и отрицательного теста.

Общий объем и перечень проведенных исследований представлен в таблице (табл. 5). В работе было проанализировано 914 единиц информации.

Таблица 5 — Виды и объем выполненных исследований

Виды исследований	Количество исследований (единиц информации)*		
	Основная группа, n=61	Контрольная группа, n=53	Всего
Анализ данных медицинской документации	61	53	114
Клинический осмотр	158	53	211
ЭКГ	142	-	142
Эхо-КГ	125	-	125
ХМ-ЭКГ	138	-	138
Определение BNP	105	23	128
Определение тропонина I	56	-	56
Итого	785	129	914

Прим.: \* в общее число входят исследования, проведенные в динамике.

## Глава 3.

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Комплексная оценка состояния здоровья детей включала оценку анамнеза, показателей физического и нервно-психического развития детей, объективного статуса и определение группы здоровья.

### 3.1 Комплексная оценка состояния здоровья детей с врожденными пороками сердца

Структура ВПС у детей была представлена ВПС с дуктус-зависимым кровообращением — 34,4%, n=21, и дуктус-независимым кровообращением — 65,6%, n=40 (табл. 6).

Таблица 6 — Структура врожденных пороков сердца у наблюдаемых детей

Структура ВПС	Вид ВПС, n=61	n	%
Дуктус-зависимые ВПС, n=20 (32,8%)	Коарктация аорты	11	55,0
	Синдром гипоплазии правого сердца	4	20,0
	Транспозиция магистральных сосудов	3	15,0
	Критический стеноз аортального клапана	2	10,0
Дуктус-независимые ВПС, n=41 (67,2%)	Дефект межжелудочковой перегородки	10	24,4
	Дефект межпредсердной перегородки	10	24,4
	Тетрада Фалло	7	17,1
	Атрио-вентрикулярный канал	5	12,2
	Аномалия Эбштейна	3	7,3
	Двойное отхождение сосудов от правого желудочка	1	2,5
	Общий артериальный ствол	1	2,5
	Открытый артериальный проток	1	2,5
	Порок развития трикуспидального клапана	1	2,5
	Умеренный стеноз клапана легочной артерии	1	2,5
	Тотальный аномальный дренаж легочных вен	1	2,5

Среди дуктус-зависимых ВПС имели место ВПС с дуктус-зависимым обеспечением легочного кровотока (35,0%): СГПС — 20,0%, ТМС — 15,0% и системного кровотока (65,0%): КА — 55,0%, критический САК — 10,0%. Дуктус-независимые ВПС были представлены ДМЖП — 24,4%, ДМПП — 24,4%, ТФ — 17,1%, АВК — 12,2%, АЭ — 7,3%, ОАС — 2,5%, ОАП — 2,5%, ДОС от ПЖ — 2,5%, пороком развития ТК — 2,5%, СЛА — 2,5%. ТАДЛВ встречался у 4,7% детей.

Оперативное вмешательство на 1 году жизни проведено у 34 детей (55,7%), у 25 (41,0%) из которых объем операции изначально был радикальным. Шести детям проведено 2 этапа оперативной коррекции, из них у 4-х оперативное вмешательство после 2 этапа имело радикальный характер. Средний возраст коррекции составил  $66,4 \pm 80,1$  дней (min 5, max 270, Me 30). При дуктус-зависимых ВПС возраст оперативной коррекции был достоверно меньше, чем при дуктус-независимых ВПС —  $45,1 \pm 67,3$  дней (min 5, max 240, Me 24) и  $103,6 \pm 89,2$  дней (min 13, max 270, Me 90),  $p < 0,05$ .

У большей части детей (57,3%,  $n=35$ ) диагноз ВПС был установлен внутриутробно: у 4,9% ( $n=3$ ) — в 1 триместре, у 47,5% ( $n=29$ ) — во 2 триместре, у 4,9% ( $n=3$ ) — в 3 триместре беременности. При рождении ВПС был выявлен у четверти детей — 23,0% ( $n=14$ ), в постнатальном периоде — у 19,7% ( $n=12$ ). Процент пренатального выявления ВПС в исследуемой когорте был больше, в сравнении с данными литературы [145; 157].

В контроле 54,7% ( $n=29$ ) детей имели I группу здоровья и 45,3% ( $n=2$ ) — IIА группу, то есть имели функциональные нарушения, а именно: 17,0% детей ( $n=9$ ) перенесли аллергическую крапивницу (L50.0), 15,1% детей ( $n=8$ ) — ОРИ верхних дыхательных путей (J00, J02, J04), 11,3% ( $n=6$ ) — гипербилирубинемия (P59.8), 1,9% ( $n=1$ ) — инфекцию мочевыводящих путей (N10).

#### *Анализ данных анамнеза*

Беременность матерей детей с ВПС приходилась в целом на женщин со средним возрастом —  $30,7 \pm 3,8$  лет (min 25, max 39, Me 30,5), среднее количество

беременностей у матерей детей с ВПС составляло  $2,7 \pm 1,8$  (min 1, max 8, Me 2), количество родов —  $1,9 \pm 1,0$  (min 1, max 5, Me 2), что достоверно не отличалось от матерей контрольной группы (табл. 7).

Таблица 7 — Акушерский анамнез у матерей наблюдаемых детей

Признак	Основная группа, M $\pm$ $\sigma$ ; (Me), n=61	Контрольная группа, M $\pm$ $\sigma$ ; (Me), n=53	p (t)
Количество беременностей	2,7 $\pm$ 1,8; (2)	2,4 $\pm$ 1,1; (2)	-
Количество родов	1,9 $\pm$ 1,0; (2)	1,8 $\pm$ 0,8; (2)	-
Возраст матерей на момент родов	30,7 $\pm$ 3,8; (30,5)	31,5 $\pm$ 5,4; (30)	-

Отягощенный акушерский анамнез (искусственное прерывание беременности, выкидыши на ранних сроках), осложненное течение беременности (гестоз, экстрагенитальная патология, урогенитальные инфекции), инфекционный процесс во время настоящей беременности (инфекции дыхательных путей, мочевыделительной системы) встречались одинаково часто у матерей детей обеих групп (табл. 8).

Таблица 8 — Течение прогноза и антенатального периода

Признак	Основная группа, n=61		Контрольная группа, n=53		p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	
<b>Прогноз</b>					
Отягощенный акушерский анамнез	28	45,9	25	48,0	-
<b>Антенатальный период</b>					
Осложненное течение беременности	52	45,6	20	37,7	-
Инфекционный процесс во время беременности	19	31,0	21	39,6	-
- в т.ч. острая респираторная инфекция (J00-J04)	11	18,0	10	18,9	-
- в т.ч. острая инфекция мочевыделительной системы (N10-N11)	8	13,0	13	24,5	-
Гестационный сахарный диабет (O24)	3	4,9	11	20,8	p<0,05
Вульвовагинит (N76)	3	4,9	13	24,5	p<0,01
Эпилепсия (G40)	1	1,6	0	0	-
ВПС у родственников (Q20-Q28)	1	1,6	0	0	-

Инфекционные процессы репродуктивной сферы во время беременности встречались чаще у женщин контрольной группы, чем основной — соответственно 20,8% и 4,9%. Интересно, что гестационный сахарный диабет, в разрез с данными литературы [127; 141], достоверно чаще встречался у женщин контрольной группы (соответственно 20,8% (n=11) и 4,9% (n=3),  $p<0,05$ ).

Другие предрасполагающие (к формированию ВПС у плода) факторы, такие как эпилепсия, прием противоэпилептических препаратов, отягощенная наследственность по ВПС наблюдалась только у матерей основной группы.

При анализе вида вскармливания среди детей основной группы было выявлено, что 19,7% (n=12) на протяжении первого года жизни находилось на грудном вскармливании, 55,7% (n=34) — на искусственном с рождения, 24,6% (n=15) — на смешанном; в контроле — 37,7% (n=20), 5,7% (n=3) и 56,6% (n=30), соответственно. При искусственном и смешанном виде вскармливания использовались адаптированные молочные смеси, в послеоперационном периоде — высокогидролизированные смеси. Частота грудного и смешанного вскармливания была достоверно выше в контроле ( $p<0,04$ ,  $p<0,001$ ), а частота искусственного — у детей основной группы ( $p<0,001$ ). Оценка длительности грудного вскармливания среди детей основной группы показала, что 14,8% (n=9) детей было переведено на искусственное вскармливание до 3-х месяцев жизни, 6,6% (n=4) — до 6 месяцев жизни, 3,3% (n=2) — до 12 месяцев жизни. Сроки введения прикормов определялись согласно национальной программе оптимизации вскармливания детей 1 года жизни.

#### *Анализ интранатального периода*

Преждевременные роды были у 27,7% (n=17) матерей основной группы, что было чаще, чем в контроле (n=0,  $p<0,001$ ). Средний гестационный возраст недоношенных детей составлял  $35\pm 1,7$  недель (min 32, max 37, Me 35).

Три четверти детей с ВПС (78,7%, n=48) имели массу тела при рождении более 2500 г.; пятая часть детей (21,3%, n=13) — низкую массу тела (2500–1500 г.). Дети с низкой массой встречались только в основной группе (21,3% и 0%,

соответственно,  $p < 0,001$ ). В целом, дети с ВПС имели достоверно более низкую массу при рождении, чем дети группы контроля —  $3148,4 \pm 668,6$  г и  $3399,1 \pm 346,0$  г, соответственно,  $p < 0,02$  (табл. 9).

Таблица 9 — Антропометрические показатели при рождении

Признак	Основная группа, M $\pm$ $\sigma$ , n=61	Контрольная группа, M $\pm$ $\sigma$ , n=53	p (t)
Масса при рождении (г)	3148,4 $\pm$ 668,6	3399,1 $\pm$ 346,0	p<0,02
Длина при рождении (см)	50,4 $\pm$ 3,8	52,0 $\pm$ 1,9	p<0,01
Индекс Кетле 1	61,9 $\pm$ 10,1	65,1 $\pm$ 5,7	p<0,05

Доношенные дети с ВПС имели массу тела  $3323,3 \pm 434,7$  г, недоношенные —  $2436,2 \pm 184,9$  г. Длина тела у детей основной группы составляла  $50,4 \pm 3,8$  см, что было ниже показателей контрольной —  $52,0 \pm 1,9$  см ( $p < 0,01$ ). Длина тела доношенных детей с ВПС составила  $52,0 \pm 2,2$  см, недоношенных —  $46,7 \pm 1,1$  см. Индекс Кетле 1 также был ниже у детей основной группы в сравнении с контролем —  $61,9 \pm 10,1$  и  $65,1 \pm 5,7$ , соответственно,  $p < 0,05$  (табл. 10).

Определено, что 24,6% (n=15) детей основной и 11,3% (n=6) контрольной группы имели задержку внутриутробного развития. Гипотрофический вариант задержки развития выявлен у 1 ребенка основной и 3 детей группы контроля, у остальных - гипопластический вариант. Достоверных различий не было.

При оценке по шкале Апгар средний балл на 1-ой и 5-ой минутах у детей основной группы был достоверно ниже, чем в контроле (табл. 10).

Таблица 10 — Средний балл по шкале Апгар у наблюдаемых детей

Признак (Шкала Апгар)	Основная группа, M $\pm$ $\sigma$ ; (Me)	Контрольная группа, M $\pm$ $\sigma$ ; (Me)	p (t)
Балл на 1-ой минуте	6,4 $\pm$ 1,2; (7)	7,1 $\pm$ 0,5; (7)	p<0,001
Балл на 5-ой минуте	7,4 $\pm$ 1,1; (8)	8,0 $\pm$ 0,5; (8)	p<0,001

Признаки гипоксии (4-6 баллов по шкале Апгар) в основной группе выявлялись достоверно чаще, чем у детей контрольной группы (табл. 11).

Таблица 11 — Тяжесть гипоксии по шкале Апгар у наблюдаемых детей

Признак (Оценка по шкале Апгар)	Основная группа, n=61		Контрольная группа, n=53		p (χ <sup>2</sup> )
	n	%	n	%	
На 1-ой минуте, 7-10 баллов	36	59,0	47	88,7	p<0,001
На 1-ой минуте, 4-6 баллов	25	41,0	6	11,3	p<0,001
На 5-ой минуте, 7-10 баллов	53	86,9	53	100	p<0,007
На 5-ой минуте, 4-6 баллов	8	13,5	0	0	p<0,007

Оценка состояния при рождении обнаружила, что на первые сутки после рождения у 63,9% детей основной группы состояние расценивалось как удовлетворительное, у трети детей (27,9%) — как тяжелое (табл. 12).

Таблица 12 – Состояние при рождении у наблюдаемых детей с ВПС

Тяжесть состояния при рождении	Основная группа, n=61		Контрольная группа, n=53		p (t)
	n	%	n	%	
Тяжелое	17	27,9	0	0	p<0,001
Удовлетворительное	41	63,9	53	100	p<0,001
Ухудшение в течение 1 суток жизни	5	8,2	0	0	p<0,04

Тяжелое состояние при рождении и ухудшение состояния в течение первых суток жизни регистрировалось только у детей основной группы, что было достоверно чаще, чем в контроле (p<0,001 и p<0,04). Тяжесть состояния у детей с ВПС была обусловлена симптомами дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, морфофункциональной незрелости. Ухудшение состояния в течение первых суток жизни было связано с развитием декомпенсации кровообращения при дуктус-зависимых пороках.

#### *Анализ заболеваемости*

В постнеонатальном периоде жизни только затяжная желтуха встречалась с одинаковой частотой в группах наблюдения (27,9% и 28,8%, соответственно). Остальные исследуемые отклонения в состоянии здоровья встречались чаще у детей с ВПС (табл. 13).

Таблица 13 — Течение постнатального периода у наблюдаемых детей

Признак (МКБ-10)	Основная группа, n=61		Контрольная группа, n=53		p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	
Неонатальная желтуха (P59)	17	27,9	15	28,8	-
Перинатальное поражение ЦНС (P58)	40	65,6	10	18,9	p<0,001
Иммунологические нарушения (D70)	5	8,2	0	0	p<0,04
Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (J00-J06, J20-J22, J18)	33	58,9	18	34,0	p<0,03
Нарушения сердечного ритма (I49)	5	8,2	0	0	p<0,04
Генетические аномалии (Q90, Q87, Q89.3, K83.8, D82.1)	6	9,9	0	0	p<0,02
Множественные пороки развития (Q89.7, Q37, N13.3)	10	16,4	0	0	p<0,003

ПП ЦНС наблюдалось более чем у половины детей основной группы, что было достоверно чаще, чем в контроле (65,6% и 18,9% соответственно, p<0,001). Расчет ассоциативных показателей установил, что риск развития ПП ЦНС при наличии у ребенка ВПС увеличивался в 8 раз (OR 8,2 [3,4-19,5]). Причем у детей с ВПС в 71,1% случаев ПП ЦНС было изолировано связано с наличием у ребенка ВПС (табл. 14).

Таблица 14 — Связь между развитием заболеваний и наличием ВПС у детей первого года жизни

Признак	Наличие заболевания		AP, %	$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	AP %
	n	%						
ПП ЦНС								
ВПС +, n=61 ВПС -, n=53	40 10	65,6 18,9	46,7	25,13; p<0,001	0,0001; p<0,05	8,2 3,4÷19,5	3,5 1,9÷6,3	71,1
Инфекции респираторного тракта								
ВПС +, n=61 ВПС -, n=53	33 18	58,9 34,0	20,1	4,65; p<0,03	0,038; p<0,05	2,3 1,1÷4,9	1,6 1,0÷2,5	37,5

Иммунологические нарушения встречались только у детей с ВПС (8,2%): у 3-х детей — это транзиторное иммунодефицитное состояние, представленное нейтропенией легкой и средней степени тяжести, у 2-х детей с ОАС и АВК диагностирован первичный иммунодефицит (синдром Ди-Джорджи).

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей за время наблюдения перенесли больше половины детей с ВПС (58,9%), из них 53,5% (n=30) - острую респираторную инфекцию (ринофарингиты, ларингиты, бронхиты) и 5,4% (n=3) детей — внебольничную сегментарную пневмонию. Инфекции респираторного тракта достоверно чаще встречались у детей основной группы, в отличие от контроля (58,9% и 34,0%,  $p < 0,03$ ). Риск инфекционных заболеваний респираторного тракта на первом году жизни повышался в 2 раза ( $OR = 2,3 [1,1 \div 4,9]$ ) при наличии у ребенка ВПС. Определение атрибутивной пропорции установило, что в 37,2% случаев развитие инфекций дыхательных путей было изолировано связано с ВПС (табл. 15).

НСР встречались только у детей основной группы ( $p < 0,04$ ). Генетические аномалии также встречались лишь у с ВПС и были представлены: трисомией 21 хромосомы — 3,3% (n=2), синдромом Ди-Джорджи — 3,3% (n=2), синдромом Аладжила — 1,6% (n=1) и синдромом гетеротаксии — 1,6% (n=1). Трисомия 21 хромосомы ассоциировалась с АВК и ДМЖП; синдром Аладжила – с ДОС от ПЖ. Наличие множественных пороков развития (в т.ч. в рамках генетических синдромов) у детей основной группы составило 14,8% случаев и было представлено комбинацией ВПС с аномалией ЖКТ (n=4), почек (n=3), легких (n=1), лицевого отдела черепа (n=1), VACTER-ассоциацию имел 1 ребенок (1,6%); в то время как в контроле ВПР отсутствовали ( $p < 0,003$ ). Пороки ЖКТ наблюдались при КА, ДОС от ПЖ и СГПС; ВПР почек (гидронефротическая трансформация почек) — при АВК, ТФ, САК; ВПР легких и лицевого отдела черепа — при ТФ; VACTER-ассоциация — при СГПС. У 1 ребенка с гетеротаксией были выявлены множественные ВПС (КА, ДМЖП, ТАДЛВ).

Среди других отклонений в состоянии здоровья у детей с ВПС встречались: железодефицитная анемия у 8,2% (n=5), пищевая аллергия — 1,6% (n=1),

функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (срыгивания, кишечные колики, запоры) — 24,6% (n=15), частота встречаемости которых достоверно не отличалась от показателей группы контроля.

### *Оценка физического развития*

Длина тела у детей с ВПС соответствовала среднему уровню (25-75‰) на протяжении 1 года жизни, однако была достоверно ниже длины тела детей контроля в возрасте 3-х ( $p<0,002$ ) и 12-и месяцев жизни ( $p<0,02$ ). Годовая прибавка в длине тела у детей основной и контрольной групп не отличалась:  $23,7\pm 3,2$  см и  $24,8\pm 2,3$  см, соответственно (табл. 15).

Таблица 15 — Показатели длины тела и массы у наблюдаемых детей

Длина тела	Возраст, мес	Основная группа		Контрольная группа		p (t)						
		M±σ, см	Индекс длина/возраст ‰	M±σ, г	Индекс длина/возраст ‰							
	3	59,0±3,9	25-75	61,1±2,2	25-75	p<0,002						
	6	66,3±3,2	25-75	67,0±3,1	25-75	-						
	12	75,1±3,1	25-75	76,7±2,0	25-75	p<0,02						
Масса тела	Возраст, мес	M±σ, г	Индекс масса/возраст ‰	M±σ, г	Индекс масса/возраст ‰							
							3	5112,3±1133,7	< 25	5996,3±726,2	25-75	p<0,0005
							6	6850,6±1128,8	< 25	7825,0±997,6	25-75	p<0,0005
							12	9169,0±1356,6	< 25	10001,0±1107,3	25-75	p<0,03

У детей с ВПС в течение всего 1 года жизни показатель массы тела был ниже среднего (<25‰) и достоверно меньше, чем в контроле. Годовая прибавка в массе у детей основной группы была достоверно ниже, чем в контрольной:  $5890,2\pm 1216,6$  г и  $6576,6\pm 1011,58$  г соответственно ( $p<0,04$ ).

Физическое развитие по уровню биологической зрелости у детей с ВПС на 1 году жизни соответствовало паспортному возрасту у половины детей — 56,3%,

отставание наблюдалось у трети — 29,6%, опережение — у 14,1%. Дети с ВПС достоверно чаще имели отставание биологического возраста от паспортного в сравнении с детьми контрольной группы (29,6% и 10,5%,  $p < 0,001$ ), при этом наибольший процент детей с отставанием наблюдался в возрасте 3 месяцев жизни (37,0% — среди детей основной группы,  $p < 0,002$ ). К концу года жизни достоверные различия между группами нивелировались (табл. 16).

Таблица 16 — Уровень биологической зрелости у наблюдаемых детей

Возр., мес.	Уровень биологической зрелости (индекс длина тела/возраст)	Основная группа		Контрольная группа		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	
3-12	Соответствовал возрасту	80	56,3	59	68,6	-
	Отставал от возраста	42	29,6	13	15,1	$p < 0,001$
	Опережал возраст	20	14,1	14	20,9	-
3	Соответствовал возрасту	27	50,0	32	74,4	$p < 0,02$
	Отставал от возраста	20	37,0	4	9,3	$p < 0,002$
	Опережал возраст	7	13,0	7	16,3	-
6	Соответствовал возрасту	27	56,3	13	52,0	-
	Отставал от возраста	13	27,1	5	20,0	-
	Опережал возраст	8	16,6	7	28,0	-
12	Соответствовал возрасту	26	65,0	14	77,8	-
	Отставал от возраста	9	22,5	4	22,2	-
	Опережал возраст	5	12,5	0	0	-

Гармоничный МФС у детей основной группы встречался в 28,9%, дисгармоничный МФС — в 71,1% случаев: дисгармоничный за счет дефицита массы — у 35,9%, резко дисгармоничный за счет дефицита массы — у 25,3%, дисгармоничный за счет избытка массы — у 7,0%, резко дисгармоничный за счет избытка массы — у 2,9% (табл. 17).

Дисгармоничный МФС и резко дисгармоничный МФС за счет дефицита массы в целом, встречались в основной группе достоверно чаще, чем в контрольной (71,1% и 43,4%,  $p < 0,001$  и 25,3% и 8,2%,  $p < 0,002$ ). Высокий уровень дисгармоничного МФС у детей с ВПС сохранялся на протяжении всего 1 года жизни, составляя 61,1%, 60,5% и 62,5% соответственно в 3, 6 и 12 месяцев, что

достоверно превышало показатели группы контроля — 30,3% ( $p < 0,003$ ), 29,2% ( $p < 0,02$ ) и 38,9%.

Таблица 17 — Морфофункциональный статус у наблюдаемых детей

Возр. / мес.	Морфофункциональный статус	Основная группа		Контрольная группа		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	
3-12	Гармоничный	40	28,9	48	56,5	$p < 0,001$
	Дисгармоничный	102	71,1	37	43,4	$p < 0,001$
	- дисгармоничный, дефицит массы	51	35,9	20	23,6	-
	- резко дисгармоничный, дефицит массы	36	25,3	7	8,2	$p < 0,002$
	- дисгармоничный, избыток массы	10	7,0	3	7,0	-
	- резко дисгармоничный, избыток массы	5	2,9	7	4,7	-
3	Гармоничный	11	20,4	23	53,5	$p < 0,001$
	Дисгармоничный	43	79,6	20	46,5	$p < 0,001$
	- дисгармоничный, дефицит массы	24	44,4	11	25,5	-
	- резко дисгармоничный, дефицит массы	9	16,7	2	4,7	-
	- дисгармоничный, избыток массы	8	14,8	2	4,7	-
	- резко дисгармоничный, избыток массы	2	3,7	5	11,6	-
6	Гармоничный	15	31,3	14	58,3	$p < 0,03$
	Дисгармоничный	33	66,8	10	41,7	$p < 0,03$
	- дисгармоничный, дефицит массы	16	33,4	5	20,9	-
	- резко дисгармоничный, дефицит массы	13	27,1	2	8,3	-
	- дисгармоничный, избыток массы	1	2,1	1	4,2	-
	- резко дисгармоничный, избыток массы	3	6,3	2	8,3	-
12	Гармоничный	14	35,0	11	61,1	-
	Дисгармоничный	26	65,0	7	38,9	-
	- дисгармоничный, дефицит массы	11	27,5	4	22,2	-
	- резко дисгармоничный, дефицит массы	14	35,0	3	16,7	-
	- дисгармоничный, избыток массы	1	2,5	0	0	-
	- резко дисгармоничный, избыток массы	0	0	0	0	-

Расчет ассоциативных показателей установил, что наличие ВПС увеличивало риск снижения темпов роста на 1 году жизни (отставание биологической зрелости) практически в 2,5 раза (OR 2,4 [1,2-4,7]). В 23,1% случаев это отставание было связано с изолированным влиянием ВПС. Наличие ВПС увеличивало риск формирования дисгармоничного МФС на 1 году жизни более, чем в 3 раза (OR 3,4 [1,9-5,9]), а резко дисгармоничного — почти в 4 раза (OR 3,8 [1,6-9,1]). Расчет этиологической фракции продемонстрировал, что в 41,1% случаев дисгармоничный МФС и в 68,8% резко дисгармоничный МФС были изолированно связаны с влиянием ВПС (табл. 18).

Таблица 18 — Связь между показателями ФР и ВПС у детей первого года жизни

Признак	Показатели ФР		АР, %	$\chi^2$ ; p	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	АР %
	n	%					
<b>Отставание физического развития по уровню биологической зрелости</b>							
ВПС +, n=142	42	29,6	14,5	6,1; p<0,014	2,4 1,2÷4,7	1,3 0,7÷2,4	23,1
ВПС -, n=86	13	15,1					
<b>Дисгармоничный морфофункциональный статус</b>							
ВПС +, n=142	102	71,1	27,7	18,7; p<0,001	3,4 1,9 ÷ 5,9	1,7 1,3 ÷ 2,2	41,1
ВПС -, n=86	37	43,4					
<b>Резко дисгармоничный МФС за счет дефицита массы тела</b>							
ВПС +, n=142	36	25,3	17,1	10,4; p<0,002	3,8 1,6 ÷ 9,1	3,2 1,5 ÷ 6,7	68,8
ВПС -, n=86	7	8,2					

Учитывая большую долю детей с дисгармоничным МФС, было проанализировано наличие БЭН. Среди клинических синдромов БЭН у наблюдаемых детей регистрировались: синдром трофических расстройств, (истончение подкожно-жировой клетчатки, снижение тургора тканей, плоская кривая нарастания массы тела), синдром дисфункции ЦНС (отставание в НПР), синдром снижения иммунобиологической реактивности (повышение частоты перенесенных респираторных заболеваний). Определено, что признаки БЭН достоверно чаще имели дети с ВПС, чем дети контроля: соответственно 44,4% и 11,6% (p<0,001) (табл. 19).

Таблица 19 — Степени БЭН у наблюдаемых детей

Возраст, мес.	Степень БЭН	Основная группа		Контрольная группа		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	
3-12	Наличие БЭН:	63	44,4	10	11,6	p<0,001
	- 1 степень	36	25,4	8	9,3	p<0,01
	- 2 степень	21	14,8	2	2,3	p<0,01
	- 3 степень	6	4,2	0	0	-
3	Наличие БЭН:	21	39,0	2	4,8	p<0,001
	- 1 степень	13	24,1	2	4,8	p<0,05
	- 2 степень	5	9,3	0	0	p<0,05
	- 3 степень	3	5,6	0	0	-
6	Наличие БЭН:	20	41,7	4	16,0	p<0,003
	- 1 степень	10	20,8	4	16,0	
	- 2 степень	7	14,6	0	0	p<0,03
	- 3 степень	3	6,3	0	0	-
12	Наличие БЭН:	22	55,0	4	25,0	p<0,006
	1 степень	13	32,5	2	12,5	-
	2 степень	9	22,5	2	12,5	
	3 степень	0	0	0	0	-

БЭН 1 степени определялась у четверти детей основной группы — 25,4%, БЭН 2 степени — у 48,8%, что было достоверно чаще, чем в контроле (p<0,01). БЭН 3 степени встречалась только у детей с ВПС (4,2%). В возрасте 3, 6 и 12 месяцев жизни сохранялось превалирование частоты БЭН у детей с ВПС, в сравнении с контролем. Частота БЭН у детей с ВПС имела тенденцию к нарастанию и к концу первого года наблюдалась у половины детей (55%), что было достоверно чаще, чем в контроле (55,0% и 25,0%, p<0,006).

Расчет ассоциативных показателей установил, что наличие ВПС увеличивало риск формирования БЭН на 1 году жизни в целом в 6 раз (OR 6,1 [2,9-12,7]), 1 степени БЭН — в 4,5 раза (OR 4,5 [1,8-11,3]), 2 степени БЭН — в 7 раз (OR 7,3 [1,7-31,9]). Причем, ВПС имел достаточно сильную причинную значимость в развитии БЭН, о чем свидетельствовала высокая атрибутивная фракция для БЭН (72,2%-84,4%) (табл. 20).

Таблица 20 — Связь между развитием БЭН и наличием ВПС на 1 году жизни

Признак	n	%	AP, %	$\chi^2$ ; p	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	AP %
БЭН							
ВПС +, n=142 ВПС -, n=86	63 10	44,4 11,6	32,8	26,4; p<0,001	6,1 2,9 ÷ 12,7	3,8 2,1 ÷ 7,0	73,7
1 степень БЭН							
ВПС +, n=142 ВПС -, n=86	36 6	25,4 9,3	16,4	12,0; p<0,001	4,5 1,8 ÷ 11,3	3,6 1,6 ÷ 8,3	72,2
2 степень БЭН							
ВПС +, n=142 ВПС -, n=86	21 2	14,8 2,3	12,5	9,2; p<0,003	7,3 1,7 ÷ 31,9	6,4 1,5 ÷ 26,5	84,4

### *Оценка нервно-психического развития*

Только две трети детей с ВПС на 1 году жизни имели 1 группу НПР (70,5%), что было достоверно реже, чем у детей контрольной группы (70,5% и 100%,  $p<0,001$ ) (табл. 21). Дети с генетическими синдромами из анализа были исключены. Отставание в НПР у детей с ВПС характеризовалось замедлением темпов развития общих движений и активной речи. Задержки по показателям зрительного и слухового анализаторов, эмоций, движений рук, активной речи, понимания речи и навыков обнаружено не было. Атрибутивный риск формирования отставания в НПР увеличивался у детей с ВПС на 68,7%, 34,8%, 21,0% соответственно в 3, 6 и 12 месяцев в сравнении с контролем. В динамике, к концу 1 года жизни отмечалось уменьшение доли детей со 2 группой НПР с 31,3% в 3 месяца до 21,0%. Однако, к году сохранялось достоверное преобладание 2 группы НПР в основной группе в сравнении с контролем (21,0% и 0%,  $p<0,05$ ). Расчет этиологической фракции продемонстрировал, что в среднем около 30% случаев отставания НПР было изолировано связано с ВПС.

Таблица 21 — Нервно-психическое развитие у наблюдаемых детей

Возраст, мес.	Группы НПР	Основная группа		Контрольная группа		AP, %	$\chi^2$ ; p
		n	%	n	%		
3-12	1 группа НПР	93	70,5	87	100	29,5	31,3; p<0,001
	2 группа НПР	39	29,5	0	0		
3	1 группа НПР	33	31,3	44	100	68,7	16,4; p<0,001
	2 группа НПР	15	68,7	0	0		
6	1 группа НПР	30	65,2	26	100	34,8	11,6; p<0,001
	2 группа НПР	16	34,8	0	0		
12	1 группа НПР	30	79,0	17	100	21,0	4,5; p<0,05
	2 группа НПР	8	21,0	0	0		

### *Оценка данных объективного осмотра*

Общее состояние детей на момент осмотра было удовлетворительным, сознание ясным, положение активным. Кожные покровы физиологической окраски определялись у 19,7% (n=12), бледность кожных покровов — у 80,3% (n=49), мраморность кожных покровов — у 13,1% (n=8), цианоз — у 42,6% (n=26) детей. Влажность и эластичность кожи был достаточный у всех наблюдаемых детей, дериваты кожи без патологических изменений. Видимые слизистые чистые, влажность их достаточная. Умеренная выраженность подкожно-жирового слоя наблюдалась у 54,3% (n=33), истончение подкожно-жирового слоя — у 45,9% (n=28), снижение тургора — у 42,6% (n=26). Пастозность мягких тканей определялась у 11,5% (n=7) детей. Лимфатические узлы в пределах нормы — у 100% детей. Мышечная гипотония — у 3,3% (n=2). Деформация грудной клетки — у 9,8% (n=6), у 8,2% (n=5) — вследствие проведенного оперативного вмешательства, у 1,6% (n=1) — врожденная килевидная деформация грудной клетки. У всех детей выслушивалось пуэрильное дыхание, хрипов в легких не определялось. Одышка в состоянии покоя выявлялась у 36,1% (n=22) детей. Патологической пульсации яремных вен также не определялось ни у одного пациента. Характеристики верхушечного толчка изменялись в зависимости от анатомии порока и наличия/отсутствия оперативного вмешательства. Сердечные тоны были ясными у всех детей, у 8,2% (n=5) — неритмичными в связи наличием

НСР. Тахикардия определялась у 36,1% (n=22), остальные имели частоту ритма, соответствующую возрастным нормам. Шумы над областью сердца и сосудов выслушивались у 70,5% (n=43): у 32,8% (n=20) из них интенсивность шума была высокой (4/6-5/6 баллов), у 37,7% (n=23) — низкой (2/6-3/6 баллов). Периферические сосуды при пальпации были не изменены, у 1 ребенка выслушивался шум над областью сонных артерий, связанный с «кинкинг» синдромом. Уровень АД был в пределах нормативных значений у всех пациентов. Увеличение размеров живота не определялось ни у одного ребенка, гепатомегалия более 1,5 см — у 14,8% (n=8) детей, спленомегалии не определялось. Стул и диурез были в пределах нормы у всех пациентов.

Среди признаков ХСН присутствовали симптомы левожелудочковой недостаточности: цианоз носогубного треугольника при повседневных ФН у 36,6% (n=52), одышка — у 30,3% (n=43), тахикардия у 31,7% (n=42) (рис. 2).

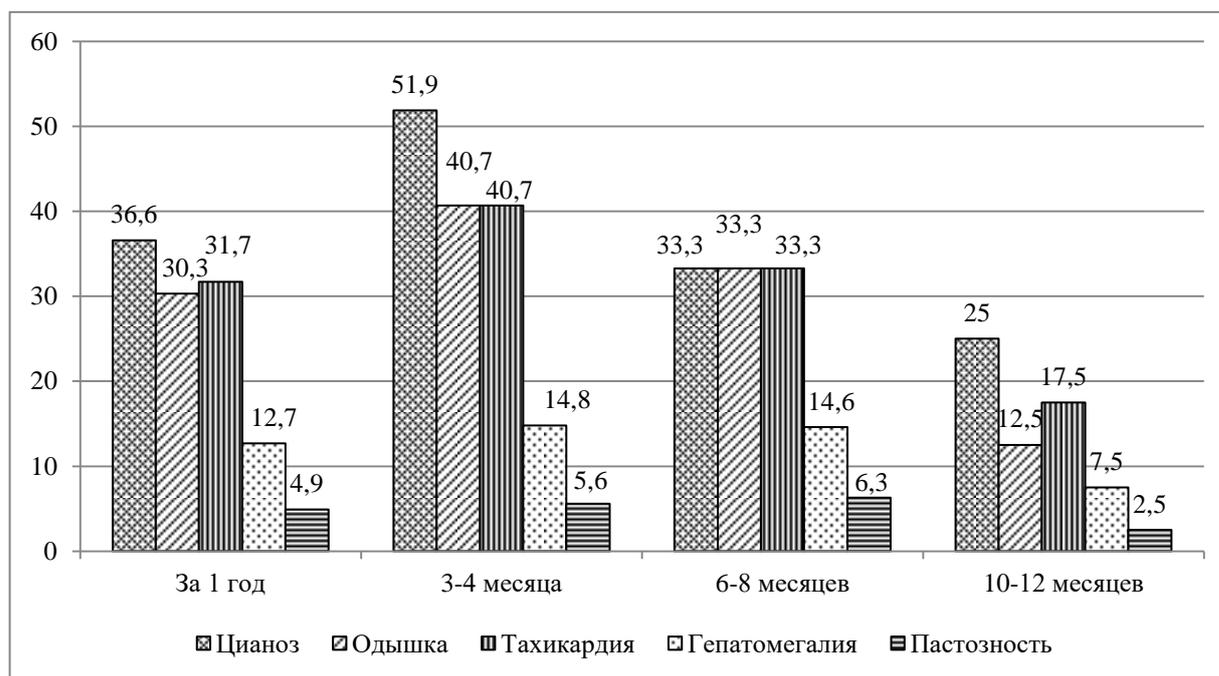


Рисунок 2 — Частота встречаемости (%) симптомов ХСН у детей с ВПС

Симптомы правожелудочковой недостаточности: увеличение размеров печени до 1,5-2,0 см из-под края реберной дуги определялись у 12,7% (n=18) детей, пастозность мягких тканей — у 4,9% (n=7). В динамике отмечено

уменьшение симптомов ХСН: частота встречаемости цианоза уменьшилась с 51,9% (n=26) в возрасте 3х месяцев до 25,0% (n=10, p<0,03) к 12 месяцам, одышки — с 40,7% (n=22) до 12,5% (n=5, p<0,003), тахикардии – с 40,7% (n=22) до 17,5% (n=7, p<0,02), гепатомегалии – с 14,8% (n=8) до 7,5% (n=3), пастозности — с 5,6% (n=3) до 2,5%.

На основании вышеуказанных симптомов было определено, что признаки ХСН на 1 году жизни присутствовали у половины детей (58,4%), признаки ХСН 1 стадии — у 42,2%, 2А стадии — у 16,2% детей. В 3 месяца признаки ХСН наблюдались у 66,7% детей, ХСН 1 стадии — у 40,7%, 2А стадии — у 25,9%. К концу 1 года отмечалось достоверное уменьшение частоты признаков ХСН с 66,7% в 3 месяца до 45,0% (p<0,03); снижение доли детей с 2А стадией ХСН с 25,9% до 5,0% (p<0,008) (табл. 22, рис. 3).

Таблица 22 — Частота встречаемости ХСН у детей с ВПС

Возраст, мес.	Наличие ХСН	Основная группа	
		n	%
3-12	Отсутствие ХСН	59	41,5
	Наличие ХСН	83	58,4
	- в т.ч. 1 стадии	60	42,2
	- в т.ч. 2А стадии	23	16,2
3	Отсутствие ХСН	18	33,3
	Наличие ХСН	36	66,7*
	- в т.ч. 1 стадии	22	40,7
	- в т.ч. 2А стадии	14	25,9**
6	Отсутствие ХСН	19	39,6
	Наличие ХСН	29	60,4
	- в т.ч. 1 стадии	22	45,8
	- в т.ч. 2А стадии	7	14,6
12	Отсутствие ХСН	22	55,0
	Наличие ХСН	18	45,0*
	- в т.ч. 1 стадии	16	40,0
	- в т.ч. 2А стадии	2	5,0**
p	*p <sub>3-12</sub> месяцев<0,03;** p <sub>3-12</sub> месяцев<0,008		

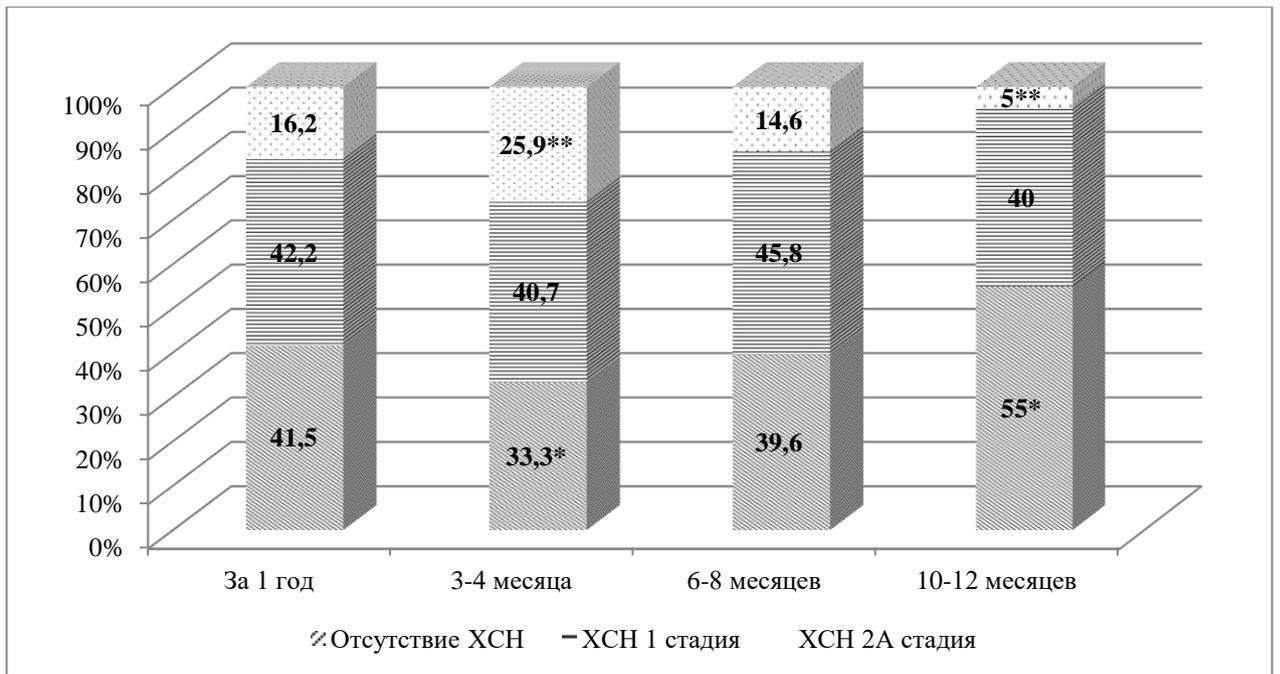


Рисунок 3 — Частота встречаемости ХСН у детей с ВПС

При анализе ФК ХСН на 1 году жизни симптомы НК при физической нагрузке (ФН) присутствовали у трети детей (37,3%): 2 ФК ХСН встречался у 24,6%, 3 ФК — у 12,7% детей. В динамике к году отмечалось достоверное уменьшение частоты 2 и 3 ФК ХСН с 50% в 3 месяца до 25% ( $p < 0,02$ ) (табл. 23, рис. 4).

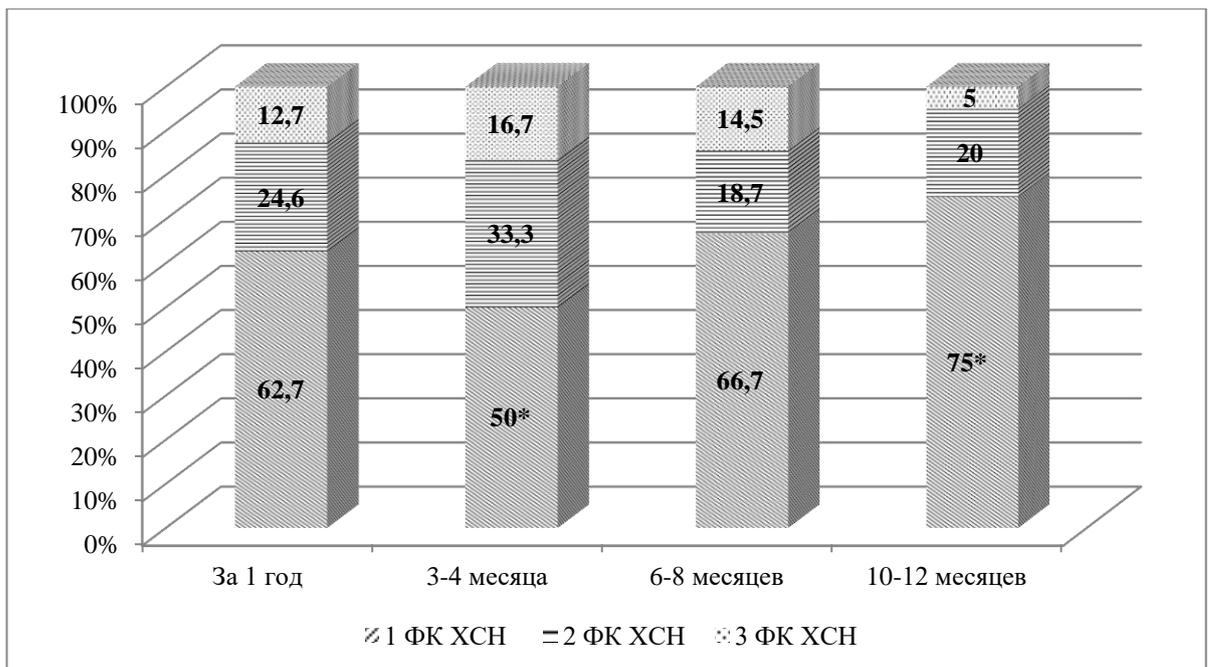


Рисунок 4 — Частота встречаемости ФК ХСН у детей с ВПС

Таблица 23 — Частота встречаемости ФК ХСН у детей с ВПС

Возраст, мес.	ФК ХСН	Основная группа	
		n	%
3-12	Отсутствие симптомов (1 ФК)	89	62,7
	Наличие симптомов:	53	37,3
	- в т.ч. 2 ФК	35	24,6
	- в т.ч. 3 ФК	18	12,7
3	Отсутствие симптомов (1 ФК)	27	50,0
	Наличие симптомов:	27	50,0*
	- в т.ч. 2 ФК	18	33,3
	- в т.ч. 3 ФК	9	16,7
6	Отсутствие симптомов (1 ФК)	64	66,7
	Наличие симптомов:	32	33,2
	- в т.ч. 2 ФК	9	18,7
	- в т.ч. 3 ФК	7	14,5
12	Отсутствие симптомов (1 ФК)	30	75,0
	Наличие симптомов:	10	25,0*
	- в т.ч. 2 ФК	8	20,0
	- в т.ч. 3 ФК	2	5,0
p	* p <sub>3-12</sub> месяцев <0,02		

Медикаментозная терапия по поводу ХСН на 1 году жизни проводилась у 52,4% (n=76) детей: в 3 месяца — у 60,4% (n=32), в 6 месяцев — у 51,0% (n=25), в 12 месяцев — у 43,9% (n=18). Медикаментозная терапия была направлена на уменьшение выраженности проявлений ХСН и проводилась в зависимости от ФК ХСН на основании федеральных клинических рекомендаций. В лечении ХСН наиболее часто использовались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (36,1%, n=22) и диуретики (44,3%, n=27). По показаниям применялись препараты других групп — дезагреганты (13,1%, n=8), при наличии НСР — β-адреноблокаторы (4,9%, n=3), при систолической дисфункции — сердечные гликозиды (1,6%, n=1).

Таким образом, комплексная оценка здоровья детей 1 года жизни, выявила, что дети с ВПС имели III и IV группы здоровья: III группу имели более половины детей — 64,1% (n=91), IV — 35,9% (n=51) (рис. 5). В динамике года отмечалось достоверное снижение доли детей в стадии субкомпенсации (IV группа здоровья)

с 46,3% (n=25) в возрасте 3х месяцев до 22,5% (n=9),  $p<0,02$  к концу первого года жизни.

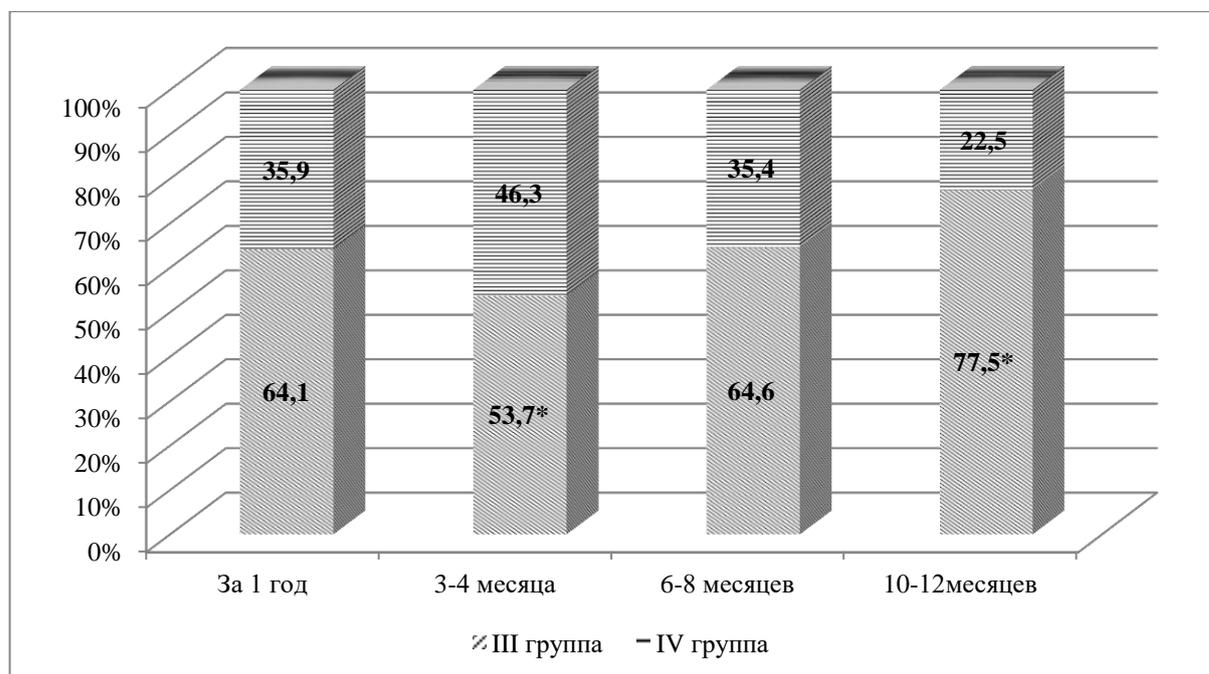


Рисунок 5 — Частота встречаемости (%) групп здоровья у детей с ВПС

## Резюме

В результате проведенного анализа клинико-анамнестических данных установлено следующее:

1. Дети с ВПС достоверно чаще рождались недоношенными (27,7%,  $p<0,001$ ), имели более низкие баллы по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах ( $p<0,001$ ), чаще демонстрировали тяжелое состояние при рождении (27,9%,  $p<0,001$ ) и ухудшение состояния в течение первых суток жизни (8,2%,  $p<0,04$ ), а также имели достоверно более низкие массо-ростовые показатели ( $p<0,02$ ) при рождении, чем дети без ВПС.

2. Дети с ВПС обнаруживали достоверно более низкие темпы физического развития на первом году жизни в сравнении со здоровыми сверстниками: наличие ВПС ассоциировалось с риском снижения темпов роста практически в 2,5 раза

(OR 2,4 [1,2-4,7]), с формированием дисгармоничного и резко дисгармоничного МФС в 3 (OR 3,4 [1,9-5,9]) и в 4 раза (OR 3,8 [1,6-9,1]), соответственно.

3. БЭН диагностировалась у 44,4% детей с ВПС, в динамике года частота БЭН имела тенденцию к нарастанию (с 39% в 3 месяца до 55% в 12 месяцев). Наличие ВПС ассоциировалось с риском увеличения частоты БЭН в 6 раз (OR 6,1 [2,9-12,7]).

4. Отставание в НПР у детей с ВПС по показателям общих движений и активной речи регистрировалось достоверно чаще на протяжении всего первого года жизни в сравнении со здоровыми детьми. Этиологический вклад ВПС в отставание НПР на 1-ом году составил 29,5%, с максимальным значением в 3 месяца жизни — 68,7%.

5. Риск развития ПП ЦНС у детей с ВПС увеличивался в 8 раз (OR 8,2 [3,4-19,5]). Изолированный вклад ВПС в развитие ПП ЦНС составил 71%.

6. При наличии ВПС риск инфекций респираторного тракта на первом году жизни повышался в 2 раза (OR=2,3 [1,1÷4,9]). В 37,5% случаев развитие инфекций дыхательных путей было изолированно связано с ВПС.

7. Признаки ХСН на 1 году жизни присутствовали более чем у половины детей с ВПС (58,4%), с уменьшением частоты симптомов ХСН к году с 66,7% в 3 месяца до 45,0% ( $p<0,03$ ), а также выраженным снижением 2А стадии ХСН с 25,9% до 5% ( $p<0,008$ ). Симптомы НК при ФН присутствовали у трети детей (37,3%). К году отмечалось уменьшение частоты ХСН при ФН — с 50,0% в 3 месяца до 25,0% ( $p<0,02$ ).

Таким образом, комплексная оценка состояния здоровья детей с ВПС продемонстрировала, что дети с ВПС формировали III и IV группы здоровья. К концу 1 года жизни частота III группы здоровья достоверно увеличилась с 53,7% в 3 месяца до 77,5% ( $p<0,02$ ), с одновременным уменьшением доли детей IV группы, что свидетельствовало о положительной динамике развития ведущих клинических синдромов у детей с ВПС.

### 3.2 Комплексная оценка состояния здоровья детей с врожденными пороками сердца в зависимости от проведения им оперативного вмешательства на первом году жизни

Пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы согласно факту проведения оперативного вмешательства. В подгруппу IA вошло 34 ребенка (55,7%), которым было проведено вмешательство по поводу ВПС на 1 году жизни, в подгруппу IIА - 27 детей (44,3%), которым оперативное вмешательство по поводу ВПС за время наблюдения не требовалось (табл. 24).

Таблица 24 — Структура врожденных пороков сердца у наблюдаемых детей

Кол-во, n=61	Структура ВПС	Вид ВПС	n	%
Дети IA группы, n=34	Дуктус- зависимые ВПС, n=20 (58,8%)	Коарктация аорты	11	32,4
		Синдром гипоплазии правого сердца	4	11,9
		Транспозиция магистральных сосудов	3	8,8
		Критический стеноз аортального клапана	2	5,9
	Дуктус- независимые ВПС, n=14 (41,2%)	Тетрада Фалло	6	17,6
		Атрио-вентрикулярный канал	3	8,8
		Дефект межжелудочковой перегородки	2	5,9
		Общий артериальный ствол	1	2,9
		Двойное отхождение сосудов от ПЖ	1	2,9
		Тотальный аномальный дренаж легочных вен	1	2,9
Дети IIА группы, n=27	Дуктус- независимые ВПС, n=27 (100%)	Дефект межпредсердной перегородки	10	37,0
		Дефект межжелудочковой перегородки	8	29,6
		Аномалия Эбштейна	3	11,2
		Атрио-вентрикулярный канал	2	7,4
		Открытый артериальный проток	1	3,7
		Тетрада Фалло	1	3,7
		Порок развития ТК	1	3,7
Стеноз легочной артерии	1	3,7		

Структура ВПС IA подгруппы была представлена ВПС с дуктус-зависимым (58,8%) и дуктус-независимым кровообращением (41,2%). Среди дуктус-зависимых ВПС имели место ВПС с дуктус-зависимым обеспечением легочного кровотока (СГПС и ТМС – 35,0%) и с дуктус-зависимым обеспечением

системного кровотока (КА, САК – 65,0%). У детей IA подгруппы все ВПС были с дуктус-независимым кровообращением.

Из 34 детей (55,7%) IA подгруппы у 25 (41,0%) объем операции изначально был радикальным. Радикальная коррекция была проведена при дуктус-зависимых ВПС: ТМС (n=3), КА (n=11), САК (n=2) и при дуктус-независимых ВПС: ДМЖП (n=2), ТФ (n=5), ОАС (n=1), ТАДЛВ (n=1). Шести детям было проведено 2 этапа коррекции: при СГПС (n=1), САК (n=1), АВК (n=1), КА (n=1), ТФ (n=2), из них у 4-х оперативное вмешательство после второго этапа было радикальным. Паллиативный объем операции был проведен при СГПС (n=4), АВК (n=2). Средний возраст оперативной коррекции составил  $66,4 \pm 80,1$  дней (min 5, max 270, Me 30). При дуктус-зависимых ВПС возраст операции был меньше, чем при дуктус-независимых ВПС,  $p < 0,05$  (табл. 25).

Таблица 25 — Сроки оперативной коррекции ВПС

Признак	IA, M $\pm$ $\sigma$ ; (Me)
Средний возраст оперативной коррекции	66,4 $\pm$ 80,1; (30)
Возраст коррекции при дуктус-зависимых ВПС*	45,1 $\pm$ 67,3; (24)
Возраст коррекции при дуктус-независимых ВПС*	103,6 $\pm$ 89,2; (90)
* $p < 0,05$	

#### *Анализ данных анамнеза*

Различий в количестве беременностей, родов, возрасте матерей выявлено не было. Осложненное течение беременности и инфекционный процесс во время беременности регистрировался чаще у матерей детей IA подгруппы, чем IA (p<0,04 и p<0,003), а также в сравнении с контролем (p<0,02) (табл. 26).

Установлена тесная ассоциативная связь между особенностями течения беременности и наличием у ребенка ВПС, потребовавшего после рождения оперативной коррекции, вероятность которой увеличивалась в 3 раза (OR 3,1 [1,1 $\div$ 8,9]), если беременность имела осложненное течение и в 7 раз (OR 7,1 [1,8 $\div$ 28,2]) — если женщина переносила во время гестации острый инфекционный процесс (табл. 27).

Таблица 26 — Течение прогеноза и антенатального периода

Признак	IA, n=34		IIA, n=27		Контрольная группа, n=53		p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	n	%	
	1		2		3		
Прогенез							
Отягощенный акушерский анамнез	19	55,9	9	33,3	25	48,0	-
Антенатальный период							
Осложненное течение беременности	22	64,7	10	37,0	20	37,7	$p_{1-2}<0,04$ , $p_{1-3}<0,02$
Гестоз во время настоящей беременности	11	32,4	5	18,5	18	34,0	-
Инфекционный процесс во время беременности	16	47,1	3	11,1	21	39,6	$p_{1-2}<0,003$
- в т.ч. острая респираторная инфекция (J00-J04)	9	26,5	2	7,4	8	18,9	-
- в т.ч. острая инфекция мочевыделительной системы (N10-N11)	7	20,6	1	3,7	13	24,5	$p_{2-3}<0,002$

Таблица 27 — Связь между особенностями беременности у матерей и риском необходимости оперативного вмешательства по поводу ВПС у детей первого года жизни

Признак	Оперативное вмешательство		AP, %	$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	AP %
	n	%						
Осложненное течение беременности								
есть, n=32	22	64,7	29,4	4,62; $p<0,03$	0,04104; $p<0,05$	3,1 1,1÷8,9	1,7 1,0÷3,0	41,2
нет, n=29	12	35,3						
Инфекции во время беременности								
есть, n=19	16	84,2	41,3	9,068; $p<0,003$	0,005; $p<0,05$	7,1 1,8÷28,2	2,0 1,3÷2,9	50,0
нет, n=42	18	42,9						

Расчет этиологической фракции показал, что у 41,2% детей необходимость оперативного лечения ВПС была изолированно связана с осложненным течением беременности их матерей; у 50% с инфекционным процессом во время беременности.

#### *Анализ интранатального периода*

У четверти матерей детей обеих подгрупп роды были преждевременными и четверть детей имела при рождении низкую массу (2500-1500 г), что наблюдалось достоверно чаще, чем в группе контроля (табл. 28).

Дети IA подгруппы имели достоверно более низкие массо-ростовые показатели при рождении, чем дети контроля. Показатели детей IIА подгруппы также были меньше контроля, но без достоверных различий (табл. 29).

На 1-ой и 5-ой минутах жизни дети основной группы имели достоверно более низкие баллы по шкале Апгар, чем дети контрольной (табл. 30).

Оценка состояния при рождении выявила, что дети IA подгруппы, в отличие от IIА, чаще демонстрировали тяжелое состояние при рождении и ухудшение состояния в течение первых суток жизни (50,0% и 18,5%,  $p < 0,02$ ; 14,7% и 0%,  $p < 0,04$ ) (табл. 31).

Установлена тесная ассоциативная связь между тяжестью состояния при рождении и фактом последующего оперативного вмешательства по поводу ВПС: вероятность проведения оперативного вмешательства увеличивалась в 4 раза (OR 4,4 [1,0÷6,0]) при диагностировании на момент рождения тяжелого состояния. Расчет атрибутивной пропорции свидетельствует, что у 43,6% прооперированных впоследствии детей по поводу ВПС, тяжесть состояния при рождении являлась изолированным причинным фактором, обусловившим необходимость проведения оперативного вмешательства (табл. 32).

Все дети с ВПС, имевшие ухудшение состояния в течение 1-х суток жизни, были прооперированы (АР, % 100%), что позволяет считать ухудшение состояния в 1 сутки жизни предиктором необходимости оперативной коррекции у детей с ВПС.

Таблица 28 — Течение интранатального периода

Признак	IA, n=34		IIA, n=27		Контрольная группа, n=53		p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	n	%	
	1		2		3		
Срочные роды	26	76,5	20	74,1	53	100,0	p <sub>1-3,2-3</sub> <0,001
Преждевременные роды	8	23,5	7	25,9	0	0	
Масса тела при рождении > 2500 г.	26	76,5	22	81,5	53	100,0	p <sub>1-3</sub> <0,001,
Масса тела < 2500 г.	8	23,5	5	18,5	0	0	p <sub>2-3</sub> <0,002

Таблица 29 — Антропометрические показатели при рождении у наблюдаемых детей

Признак	IA, M±σ n=34	IIA, M±σ n=27	Контрольная группа, M±σ, n=53	p (t)
	1	2	3	
Масса при рождении (в г)	3093,6±654,9	3214,4±691,7	3399,1±346,0	p <sub>1-3</sub> <0,006
Длина при рождении (в см)	49,9±3,9	51,1±3,6	52,0±1,9	p <sub>1-3</sub> <0,002
Индекс Кетле 1	61,5±9,7	62,4±10,7	65,1±5,7	p <sub>1-3</sub> <0,04

Таблица 30 — Тяжесть гипоксии по шкале Апгар у наблюдаемых детей

Признак	IA, n=34		IIA, n=27		Контрольная группа, n=53		p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	n	%	
	1		2		3		
Оценка 7-10 баллов (1 минута)	18	52,9	18	66,7	47	88,7	p <sub>1-3</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> <0,02
Оценка 4-6 баллов (1 минута)	16	47,1	9	33,3	6	11,3	
Оценка 7-10 баллов (5 минута)	30	88,2	23	85,2	53	100	p <sub>1-3</sub> <0,02, p <sub>2-3</sub> <0,005
Оценка 4-6 баллов (5 минута)	4	11,8	4	14,8	0	0	

Таблица 31 — Состояние наблюдаемых детей при рождении

Состояние при рождении	IA, n=34		IIA, n=27		Контрольная группа, n=53		p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	n	%	
	1		2		3		
Тяжелое	17	50,0	5	18,5	0	0	$p_{1-3}<0,001, p_{2-3}<0,002, p_{1-2}<0,02$
Удовлетворительное	12	35,3	22	81,5	53	100	$p_{1-3}<0,001, p_{2-3}<0,002, p_{1-2}<0,001$
Ухудшение в течение 1 суток жизни	5	14,7	0	0	0	0	$p_{1-3}<0,005, p_{1-2}<0,04$

Таблица 32 — Риски наличия ВПС, требующего оперативного вмешательства на 1 году жизни в зависимости от тяжести ребенка при рождении

Признак	Оперативное вмешательство		AP, %	$\chi^2; p$	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	AP %
	n	%						
Тяжелое состояние при рождении								
Есть, n=22	17	50	33,7	6,47; $p<0,01$	0,016; $p<0,05$	4,4 1,4÷14,3	1,8 1,2÷2,7	44,4
Нет, n=39	17	50						
Удовлетворительное состояние при рождении								
Есть, n=22	5	100	-	-	-	-	-	100
Нет, n=39	0	0	-	-	-	-	-	-

## Анализ заболеваемости

За исключением затяжной желтухи, остальные состояния, а именно ПП ЦНС, инфекции верхних и нижних дыхательных путей достоверно чаще встречались у детей IA подгруппы, при сравнении с контролем. Иммунологические нарушения, генетические аномалии и множественные пороки развития встречались только среди детей IA подгруппы (табл. 33).

Таблица 33 — Течение постнатального периода у наблюдаемых детей

Признак (МКБ-10)	IA, n=34		IIA, n=27		Контрольная группа, n=53		p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	n	%	
	1		2		3		
Неонатальная желтуха (P59)	9	26,5	8	29,6	15	28,8	-
Перинатальное поражение ЦНС (I49)	28	82,4	12	44,4	10	18,9	$p_{1-3}<0,001$ , $p_{1-2}<0,002$ , $p_{2-3}<0,02$
Иммунологические нарушения (D70)	5	14,7	0	0	0	0	$p_{1-3}<0,005$ , $p_{1-2}<0,04$
Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (J00-J06, J20-J22, J18)	19	61,3	14	56,0	18	34,0	$p_{1-3}<0,05$
Генетические аномалии (Q90)	6	17,7	0	0	0	0	$p_{1-3}<0,001$ , $p_{1-2}<0,03$
Множественные пороки развития (Q89.7)	10	16,4	0	0	0	0	$p_{1-3}<0,001$ , $p_{1-2}<0,003$

Выявлено, что ПП ЦНС в 2 раза чаще встречалось у детей IA подгруппы, в сравнении со IIA ( $p<0,002$ ), а также при сравнении с контролем ( $p<0,001$ ). Установлено, что риск формирования ПП ЦНС в постнеонатальном периоде увеличивался почти в 6 раз (OR 5,8 [1,8÷18,7]) при наличии у ребенка ВПС, требующего оперативного вмешательства на 1 году жизни. Практически у половины детей (AR% 47,4) ПП ЦНС было изолированно связано с наличием ВПС, требующим проведения оперативного вмешательства (табл. 34).

Таблица 34 — Риски формирования ПП ЦНС у детей с ВПС в зависимости от необходимости проведения им оперативного вмешательства на 1 году жизни

Признак	ПП ЦНС у детей с ВПС		АР, %	$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	АР %
	n	%						
IA, n=34	28	82,4	38,0	9,60; p<0,002	0,003; p<0,05	5,8 1,8÷18,7	1,9 1,2÷2,9	47,4
ПА, n=27	12	44,4						

### *Оценка физического развития*

Длина тела у детей с ВПС на протяжении 1 года жизни соответствовала среднему уровню (25-75%). Однако в возрасте 3-х месяцев была достоверно ниже в IA и ПА подгруппе в отличие от контрольной (p<0,001 и p<0,04, соответственно). К концу года наименьшую длину имели дети IA подгруппы, что значительно отличалось от контроля (p<0,05). Годовая прибавка в длине у IA подгруппы составила 23,0±3,6 см, у ПА — 24,3±2,6 см, в контроле — 24,8±2,3 см. Достоверных различий между показателями не найдено (табл. 35).

Масса тела у детей IA подгруппы в течение 1 года жизни была ниже среднего (<25%) и достоверно ниже массы тела детей ПА и контроля. Масса тела детей ПА подгруппы находилась в пределах нормы, однако, также была достоверно ниже массы детей контроля во все периоды наблюдения. Годовая прибавка в массе у детей с оперированными ВПС составила — 5324,9±1091,3 г, что было существенно ниже, чем у детей с неоперированными ВПС — 6656,7±950,7 г. (p<0,005) и в контроле — 6576,6±1011,8 г (p<0,001) (табл. 35).

Соответствие биологической зрелости паспортному возрасту наблюдалось в целом достоверно реже у детей ПА подгруппы, чем в контроле (52,3% и 68,6%, p<0,02). Наибольшая частота отставания биологической зрелости была получена в возрасте 3х месяцев: у 40,0% детей IA и 33,3% ПА подгруппы, что было чаще, чем в контроле (9,3%, p<0,002 — для IA и p<0,02 для ПА). К году различия в частоте соответствия биологической зрелости паспортному возрасту в группах нивелировались (табл. 36).

Таблица 35 — Показатели длины тела и массы у наблюдаемых детей

Длина тела	Возраст, мес	IA		IIA		Контрольная группа		p (t)	
		М± σ, см	Индекс длина/возраст, ‰	М± σ, см	Индекс длина/возраст, ‰	М± σ, см	Индекс длина/возраст, ‰		
		1		2		3			
	3	58,5±4,0	25-75	59,6±3,6	25-75	61,1±2,2	25-75	p <sub>2-3</sub> <0,04, p <sub>1-3</sub> <0,001	
	6	66,8±2,8	25-75	65,8±3,6	25-75	67,0±3,1	25-75	-	
	12	74,8±3,3	25-75	75,3±2,9	25-75	76,7±2,0	25-75	p <sub>1-3</sub> <0,05	
Масса тела	Возраст, мес	М± σ, г	Индекс масса/возраст, ‰	М± σ, г	Индекс масса/возраст, ‰	М± σ, г	Индекс масса/возраст, ‰		
		3	4768,9±1126,0	< 25	5541,±1008,3	25-75	5996,3±726,2	25-75	p <sub>1-2</sub> <0,02, p <sub>2-3</sub> <0,04 p <sub>1-3</sub> <0,0001
		6	6490,0±1225,0	< 25	7242,6±880,8	25-75	7825,0±997,6	25-75	p <sub>2-3</sub> <0,04, p <sub>1-2</sub> <0,02 p <sub>1-3</sub> <0,0001
		12	8588,2±1271,6	< 25	9878,9±1111,8	25-75	10001,0±1107,3	25-75	p <sub>2-3</sub> <0,002, p <sub>1-3</sub> <0,0007

Таблица 36 — Уровень биологической зрелости у наблюдаемых детей на 1 году жизни

Возраст, мес.	Уровень биологической зрелости (индекс длина тела/возраст)	IA		IIA		Контрольная группа		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		
3-12	Соответствовал паспортному возрасту	46	59,7	34	52,3	59	68,6	$p_{2-3}<0,05$
	Отставал от паспортного возраста	21	27,3	21	32,3	13	10,5	$p_{2-3}<0,02$
	Опережал паспортный возраст	10	13,0	10	15,4	14	20,9	-
3	Соответствовал паспортному возрасту	15	50,0	12	50,0	32	74,4	$p_{1-3}<0,04,$ $p_{2-3}<0,05$
	Отставал от паспортного возраст	12	40,0	8	33,3	4	9,3	$p_{1-3}<0,002,$ $p_{2-3}<0,02$
	Опережал паспортный возраст	3	10,0	4	16,7	7	16,3	-
6	Соответствовал паспортному возрасту	17	68,0	10	43,5	13	52,0	-
	Отставал от паспортного возраста	4	16,0	9	39,1	5	20,0	-
	Опережал паспортный возраст	4	16,0	4	17,4	7	28,0	-
12	Соответствовал паспортному возрасту	14	63,4	12	66,7	14	77,8	-
	Отставал от паспортного возраста	5	22,7	4	22,2	4	22,2	-
	Опережал паспортный возраст	3	13,6	2	11,1	0	0	-

Дисгармоничный МФС на 1 году жизни встречался достоверно чаще у детей с ВПС в сравнении с контролем, а также чаще в IA подгруппе в сравнении со ПА (81,1% и 60,0%,  $p < 0,004$ ). Так, дисгармоничный МФС за счет дефицита массы регистрировался у 37,6% IA, 33,9% ПА и 23,6% детей контрольной группы; а резко дисгармоничный достоверно преобладал у детей IA подгруппы (39,0%, 9,2%, 8,2%, соответственно,  $p < 0,001$ ) (табл. 38). В динамике к концу года в IA подгруппе наблюдалось увеличение доли детей с резко дисгармоничным МФС за счет дефицита массы с 26,7% в 3 месяца до 50%; у детей ПА подгруппы с 4,2% до 16,7%. В конце года обнаружено достоверное преобладание дисгармоничного МФС, а также дисгармоничного МФС за счет дефицита массы и резко дисгармоничного МФС за счет дефицита массы у детей с оперированными ВПС в сравнении с неоперированными и группой контроля. Установлено, что риск дисгармоничного МФС увеличивался в 3 раза (OR 3,0 [1,4÷6,4]), а резко дисгармоничного МФС - в 6 раз (OR 6,3 [2,4÷16,3]) при наличии у ребенка ВПС, требующего оперативного вмешательства на 1 году жизни. Расчет этиологической фракции показал, что в 28,6% случаев дисгармоничный МФС и в 76,2% резко дисгармоничный МФС был изолированно связан с наличием ВПС, требующим оперативного вмешательства на 1 году жизни (табл. 37).

Таблица 37 — Риски дисгармоничного МФС у детей с ВПС в зависимости от необходимости проведения им оперативного вмешательства на 1 году жизни

Признак	Дисгармоничный МФС		AP, %	$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	AP %
	n	%						
Дисгармоничный МФС								
IA, n=77 ПА, n=65	63 39	81,1 60,0	18,1	8,3; $p < 0,004$	0,005; $p < 0,05$	3,0 1,4÷6,4	1,4 1,1÷1,7	28,6
Резко дисгармоничный МФС								
IA, n=77 ПА, n=65	30 6	39,0 9,2	29,8	16,5; $p < 0,001$	0,0004; $p < 0,05$	6,3 2,4÷16,3	4,2 1,9÷9,5	76,2

Таблица 38 — Морфофункциональный статус у наблюдаемых детей на 1 году жизни

Возраст, мес.	Морфофункциональный статус	IA		IIA		Контрольная группа		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		
3-12	Гармоничный	14	18,2	26	40,0	48	56,5	$p_{1-2}<0,004,$ $p_{1-3}<0,001, p_{2-3}<0,05$
	Дисгармоничный	63	81,8	39	60,0	37	43,4	
	- дисгармоничный, дефицит массы	29	37,6	22	33,9	20	23,6	-
	- резко дисгармоничный, дефицит массы	30	39,0	6	9,2	7	8,2	$p_{1-2,1-3}<0,001$
	- дисгармоничный, избыток массы	3	3,9	3	4,6	6	7,0	-
	- резко дисгармоничный, избыток массы	1	1,3	4	6,2	4	4,7	-
3	Гармоничный	5	16,7	6	25,0	23	53,5	$p_{1-3}<0,02, p_{2-3}<0,03$
	Дисгармоничный	25	83,3	18	75,0	20	46,5	
	- дисгармоничный, дефицит массы	13	43,3	11	45,8	11	25,5	-
	- резко дисгармоничный, дефицит массы	8	26,7	1	4,2	2	4,7	$p_{1-3}<0,008, p_{1-2}<0,03$
	- дисгармоничный, избыток массы	3	10,0	5	20,8	5	11,6	-
	- резко дисгармоничный, избыток массы	1	3,3	1	4,2	2	4,7	-
6	Гармоничный	5	20,0	10	43,5	14	58,3	$p_{1-3}<0,006$
	Дисгармоничный	20	80,0	13	56,5	10	41,7	
	- дисгармоничный, дефицит массы	9	36,0	7	30,4	5	20,9	-
	- резко дисгармоничный, дефицит массы	11	44,0	2	8,7	2	8,3	$p_{1-2}<0,006, p_{1-3}<0,005$
	- дисгармоничный, избыток массы	0	0	1	4,4	1	4,2	-
	- резко дисгармоничный, избыток массы	0	0	3	13,0	2	8,3	-
12	Гармоничный	4	18,2	10	55,6	11	61,1	$p_{1-2}<0,02, p_{1-3}<0,006$
	Дисгармоничный	18	81,8	8	44,4	7	38,9	
	- дисгармоничный, дефицит массы	7	31,8	4	22,2	4	22,2	-
	- резко дисгармоничный, дефицит массы	11	50,0	3	16,7	3	16,7	$p_{1-2,1-3}<0,03$
	- дисгармоничный, избыток массы	0	0	1	5,6	0	0	-

Признаки БЭН имели более 2/3 детей IA подгруппы, что было достоверно чаще, чем во ПА (68,8% и 15,4%,  $p < 0,001$ ) и группе контроля (68,8% и 12,0%,  $p < 0,001$ ). БЭН 3 степени за все время наблюдения встречалась только у детей IA подгруппы. В возрасте 3, 6 и 12 месяцев жизни сохранялось достоверное преобладание признаков БЭН среди детей IA подгруппы, в отличие от ПА и группы контроля. К году жизни доля детей с признаками БЭН была наибольшей среди детей IA подгруппы и составляла 77,3%, что было достоверно больше, чем во ПА (27,8%) и контроле (25%) (табл. 39).

Таблица 39 — Степени БЭН у наблюдаемых детей на 1 году жизни

Возраст мес.	Наличие и степень БЭН	IA		ПА		Контрольная группа		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		
3-12	БЭН:	53	68,8	10	15,4	8	12,0	$p_{1-3,1-2} < 0,001$
	- 1 степень	28	36,4	8	12,3	6	9,6	$p_{1-2} < 0,002, p_{1-3} < 0,001$
	- 2 степень	20	25,9	2	3,1	2	2,4	$p_{1-3,1-2} < 0,001$
	- 3 степень	5	6,5	0	0	0	0	$p_{1-3,1-2} < 0,04$
3	БЭН:	19	63,3	2	8,4	2	4,8	$p_{1-3,1-2} < 0,001$
	- 1 степень	12	40,0	1	4,2	2	4,8	$p_{1-2} < 0,003, p_{1-3} < 0,001$
	- 2 степень	4	13,3	1	4,2	0	0	$p_{1-3} < 0,02$
	- 3 степень	3	10,0	0	0	0	0	$p_{1-3} < 0,04$
6	БЭН:	17	68,0	3	12,8	4	16,0	$p_{1-3,1-2} < 0,001$
	- 1 степень	8	32,0	2	8,4	4	16,0	$p_{1-2} < 0,04$
	- 2 степень	7	28,0	1	4,4	0	0	$p_{1-2} < 0,03, p_{1-3} < 0,005$
	- 3 степень	2	8,0	0	0	0	-	-
12	БЭН:	17	77,3	5	27,8	2	25,0	$p_{1-2} < 0,002, p_{1-3} < 0,009$
	- 1 степень	8	36,4	5	27,8	2	12,5	-
	- 2 степень	9	40,9	0	0	2	12,5	-
	- 3 степень	0	0	0	0	0	0	-

Таким образом, наличие ВПС, требующего проведения оперативного вмешательства увеличивало риск формирования на 1 году жизни БЭН в целом в 12 раз (OR 12,2 [5,3-27,8]), 1 степени БЭН – в 4 раза (OR 4,1 [1,7-9,8]), 2 степени БЭН - в 11 раз (OR 11,1 [2,5-49,4]). Имелась сильная причинная значимость между ВПС, требующим проведения оперативного вмешательства, и формированием

БЭН. Так, атрибутивная фракция для БЭН составляла от 66,7% - 88,1% (соответственно для БЭН 1 и 2 степени (табл. 40).

Таблица 40 — Риски БЭН при наличии у ребенка с ВПС, требующего проведения на 1 году жизни оперативного вмешательства

Признак	Наличие БЭН		АР, %	$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	АР %
	n	%						
БЭН								
IA, n=77	53	68,8	53,4	40,8; p<0,001	0,000; p<0,05	12,2 5,3÷27,8	4,5 2,5÷8,1	77,8
ПА, n=65	10	15,4						
БЭН 1 степени								
IA, n=77	28	36,4	24,1	10,8; p<0,002	0,001; p<0,05	4,1 1,7÷9,8	3,0 1,5÷6,0	66,7
ПА, n=65	8	12,3						
БЭН 2 степени								
IA, n=77	20	25,9	22,9	14,1; p<0,001	0,0001; p<0,05	11,1 2,5÷49,4	8,4 2,0÷34,8	88,1
ПА, n=65	2	3,1						

#### *Оценка нервно-психического развития*

Дети IA подгруппы на протяжении всего первого года жизни достоверно чаще имели 2 группу НПР в сравнении с детьми ПА (47,8% и 10,8%, соответственно, p<0,001) и контрольной подгрупп (47,8% и 0%, p<0,001). Дети ПА подгруппы также достоверно чаще демонстрировали отставание в НПР при сравнении с группой контроля (10,8% и 0%, p<0,002) (табл. 41).

Таблица 41 — НПР у наблюдаемых детей на 1 году жизни

Возр., мес.	Группа НПР	IA		ПА		Контрольная группа		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		
3-12	1 группа	35	52,2	58	89,2	87	100	p <sub>1-2,1-3</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> <0,002
	2 группа	32	47,8	7	10,8	0	0	
3	1 группа	13	54,2	20	83,3	44	100	p <sub>1-2</sub> <0,03, p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,006
	2 группа	11	45,8	4	16,7	0	0	
6	1 группа	9	39,1	21	91,3	26	100	p <sub>1-2,1-3</sub> <0,001
	2 группа	14	60,9	2	8,7	0	0	
12	1 группа	13	65,0	17	94,4	17	100	p <sub>1-3</sub> <0,007, p <sub>1-2</sub> <0,03
	2 группа	7	35,0	1	5,6	0	0	

Несмотря на положительную тенденцию к уменьшению доли детей с отставанием в НПП к 12 месяцам жизни с 45,8% до 35,0% в IA подгруппе и с 16,7% до 5,6% — во ПА подгруппе, к концу года среди оперированных детей сохранялось достоверное преобладание отставания в НПП в сравнении с контролем ( $p < 0,007$ ) и детьми ПА подгруппы ( $p < 0,03$ ).

Выявлено, что риск отставания НПП увеличивался почти в 8 раз (OR 7,6 [3,0÷19,0]), при наличии ВПС, требующего оперативного вмешательства на 1 году жизни. В 77,3% случаев отставание в НПП было изолировано связано с наличием ВПС, требующего оперативной коррекции (табл. 42).

Таблица 42 — Риски формирования отставания в НПП при наличии у ребенка ВПС, требующего проведения на 1 году жизни оперативного вмешательства

Признак	2 группа НПП		АР, %	$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	АР %
	n	%						
IA, n=67 ПА, n=65	32 7	47,8 10,8	37,8	21,7; $p < 0,001$	0,000; $p < 0,05$	7,6 3,0÷19,0	4,4 2,1÷9,3	77,3

#### *Оценка данных объективного осмотра*

Среди признаков ХСН у детей IA подгруппы в клинической картине достоверно чаще, чем у детей ПА подгруппы встречались цианоз носогубного треугольника на фоне повседневных физических нагрузок (46,8% и 24,6%,  $p < 0,007$ ), одышка (46,8% и 10,8%,  $p < 0,001$ ) и тахикардия (51,9% и 7,7%,  $p < 0,001$ ) (табл. 43).

В возрасте 3, 6 и 12 месяцев жизни в IA подгруппе отмечалось достоверное преобладание доли детей с одышкой и тахикардией, в сравнении со ПА. В то же время частота симптомов ХСН в динамике к концу 1 года жизни достоверно уменьшалась только у детей IA подгруппы — одышки с 60,0% до 22,7% ( $p < 0,02$ ) и тахикардии с 66,7% до 31,8% ( $p < 0,02$ ).

Таблица 43 — Признаки СН у наблюдаемых детей на 1 году жизни

Возраст, мес.	Признаки СН	IA		IIA		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	
3-12	Цианоз	36	46,8	16	24,6	p<0,007
	Одышка	36	46,8	7	10,8	p<0,001
	Тахикардия	40	51,9	5	7,7	p<0,001
	Гепатомегалия	11	14,3	7	10,8	-
	Пастозность	7	9,1	0	0	p<0,02
3	Цианоз	18	60,0	8	33,3	-
	Одышка	18	60,0*	4	16,7	p<0,002
	Тахикардия	20	66,7**	2	8,3	p<0,001
	Гепатомегалия	5	16,7	3	12,5	-
	Пастозность	3	10,0	0	0	-
6	Цианоз	11	44,0	5	21,7	-
	Одышка	13	52,0	3	13,0	p<0,004
	Тахикардия	13	52,0	3	13,0	p<0,004
	Гепатомегалия	4	16,0	3	13,0	-
	Пастозность	3	12,0	0	0	-
12	Цианоз	7	31,8	3	16,7	-
	Одышка	5	22,7*	0	0	p<0,04
	Тахикардия	7	31,8**	0	0	p<0,02
	Гепатомегалия	2	9,1	1	5,6	-
	Пастозность	1	4,5	0	0	-
p	* p <sub>3-12</sub> месяцев<0,02; ** p <sub>3-12</sub> месяцев <0,02					

На основании вышеуказанных симптомов было определено, что ХСН имела место практически у равного количества детей IA и IIA подгрупп в возрасте 6 и 12 месяцев жизни и к концу года различий по ХСН между подгруппами достигнуто не было (табл. 44).

ХСН 1 стадии встречалась достоверно чаще у детей IIA подгруппы, в отличие от IA - 55,4% и 31,2%, p<0,004. Напротив, признаки ХСН 2А стадии регистрировались только у детей IA подгруппы — 29,8% и 0%, p<0,001. В возрасте 3 и 6 месяцев признаки ХСН 2А стадии встречались достоверно чаще в IA подгруппе. К концу 1 года у детей IA подгруппы отмечалось снижение частоты признаков ХСН в целом — с 73,3% до 45,4% (p<0,05), признаков ХСН 2А стадии — с 46,6% до 9,1% (p<0,004). У детей IIA подгруппы выявлялась лишь тенденция к уменьшению частоты признаков ХСН — с 58,3% до 44,4%.

Таблица 44 — Частота встречаемости ХСН у детей с ВПС

Возраст, мес.	Наличие ХСН	IA		IIA		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	
3-12	Отсутствие ХСН	30	39,0	29	44,6	-
	Наличие ХСН	47	61,0	36	55,4	-
	- в т.ч. 1 стадии	24	31,2	36	55,4	p<0,004
	- в т.ч. 2A стадии	23	29,8	0	0	p<0,001
3	Отсутствие ХСН	8	26,7	10	41,7	-
	Наличие ХСН	22	73,3*	14	58,3	-
	- в т.ч. 1 стадии	8	26,7	14	58,3	p<0,02
	- в т.ч. 2A стадии	14	46,6**	0	0	p<0,001
6	Отсутствие ХСН	10	40,0	9	39,1	-
	Наличие ХСН	15	60,0	14	60,9	-
	- в т.ч. 1 стадии	8	32,0	14	60,9	p<0,05
	- в т.ч. 2A стадии	7	28,0	0	0	p<0,007
12	Отсутствие ХСН	12	54,6	10	55,6	-
	Наличие ХСН	10	45,4*	8	44,4	-
	- в т.ч. 1 стадии	8	36,4	8	44,4	-
	- в т.ч. 2A стадии	2	9,1**	0	0	-
p	*p <sub>3-12</sub> месяцев <0,05; ** p <sub>3-12</sub> месяцев <0,004					

Симптомы НК при ФН присутствовали у 57,1% детей IA подгруппы, что было чаще, чем у детей IIA — 15,4% (p<0,001). Выявлено, что 2 и 3 ФК ХСН достоверно чаще встречались у детей IA подгруппы в 3 и 6 месяцев жизни. К году различия между подгруппами нивелировались. 3 ФК ХСН на протяжении первого года и встречался только у детей IA подгруппы. Отмечалось достоверное уменьшение частоты встречаемости 2 и 3 ФК ХСН в IA подгруппе детей с 73,3% в 3 месяца до 46,4% к 12 месяцам (p<0,008) (табл. 45).

Медикаментозная терапия по поводу ХСН на 1 году жизни проводилась у 57,1% детей IA и 47,7% детей IIA подгруппы. Однако, среди IA подгруппы к концу года жизни отмечалось уменьшение доли детей, получавших медикаментозную терапию, с 70,0% в 3 месяцев до 54,5%. Во IIA подгруппе доля детей, получавших медикаментозную терапию, практически не изменилась (47,8% и 42,1% соответственно).

Таблица 45 — Частота встречаемости ФК ХСН у детей с ВПС

Возраст, мес.	Наличие ХСН	IA		IIA		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	
3-12	Отсутствие симптомов (1 ФК)	33	42,9	55	84,6	p<0,001
	Наличие симптомов:	44	57,1	10	15,4	p<0,001
	- в т.ч. 2 ФК	26	33,8	10	15,4	p<0,02
	- в т.ч. 3 ФК	18	23,3	0	0	p<0,001
3	Отсутствие симптомов (1 ФК)	8	26,7	19	79,2	p<0,001
	Наличие симптомов:	22	73,3*	5	20,8	p<0,001
	- в т.ч. 2 ФК	13	43,3	5	20,8	-
	- в т.ч. 3 ФК	9	30,0	0	0	p<0,006
6	Отсутствие симптомов (1 ФК)	11	44,0	20	87,0	p<0,002
	Наличие симптомов:	14	52,0	3	13,0	p<0,002
	- в т.ч. 2 ФК	7	28,0	3	13,0	-
	- в т.ч. 3 ФК	7	28,0	0	0	p<0,007
12	Отсутствие симптомов (1 ФК)	14	63,6	16	88,9	-
	Наличие симптомов:	8	46,4*	2	11,1	-
	- в т.ч. 2 ФК	6	27,3	2	11,1	-
	- в т.ч. 3 ФК	2	9,1	0	0	-
p	*p <sub>3-12</sub> месяцев<0,008					

Комплексная оценка здоровья детей показала, что III группа здоровья встречалась чаще во IIA подгруппе, в сравнении с IA — 80,0% и 50,6%, соответственно, p<0,001. И наоборот, дети в стадии субкомпенсации (IV группа) чаще присутствовали в группе прооперированных детей (табл. 46).

Таблица 46 — Группы здоровья у детей с ВПС

Возраст, мес.	Группа здоровья	IA		IIA		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	
3-12	III группа	39	50,6	52	80,0	p<0,001
	IV группа	38	49,4	13	20,0	
3	III группа	11	36,7	18	75,0	p<0,005
	IV группа	19	63,3*	6	25,0	
6	III группа	13	52,0	18	78,3	-
	IV группа	12	48,0	5	21,7	-
12	III группа	15	68,2	16	88,9	-
	IV группа	7	31,8*	2	11,1	-
p	*p <sub>3-12</sub> месяцев <0,03					

К концу 1 года жизни в IA подгруппе отмечалось достоверное уменьшение доли детей в стадии субкомпенсации с 63,3% до 31,8% ( $p < 0,03$ ). Во IIА подгруппе количество детей с III группой здоровья было стабильным на протяжении года.

## Резюме

Проведенный анализ клинико-anamнестических данных показал, что у детей с оперированными ВПС:

1. Установлена связь между особенностями течения беременности и наличием у ребенка ВПС, требовавшего оперативной коррекции, вероятность которой увеличивалась в 3 раза (OR 3,1 [1,1÷8,9]), если беременность имела осложненное течение, и в 7 раз (OR 7,1 [1,8÷28,2]) — если женщина переносила инфекционный процесс во время гестации.

2. Установлена тесная связь между тяжестью состояния при рождении и фактом последующего оперативного вмешательства по поводу ВПС на первом году: вероятность проведения оперативного вмешательства увеличивалась в 4 раза (OR 4,4 [1,0÷6,0]) при диагностировании на момент рождения тяжелого состояния у ребенка с ВПС.

3. Установлено, что риск формирования ПП ЦНС в постнеонатальном периоде увеличивался почти в 6 раз (OR 5,8 [1,8÷18,7]) при наличии у ребенка ВПС, требующего оперативного вмешательства на 1 году жизни. Практически у половины детей (AR%=47,4) ПП ЦНС было изолированно связано с наличием ВПС, требующего оперативной коррекции.

4. Выявлено, что риск отставания в НПР увеличивался почти в 8 раз (OR 7,6 [3,0÷19,0]), при наличии у ребенка ВПС, требующего оперативного вмешательства на 1 году. В 77,3% случаев отставание было изолировано связано с наличием ВПС, требующего оперативной коррекции. К концу года среди оперированных детей сохранялось достоверное преобладание отставания в НПР в сравнении с детьми, не подвергшимся оперативной коррекции ( $p < 0,03$ ), и со здоровыми детьми ( $p < 0,007$ ).

5. Дети с оперированными ВПС на протяжении первого года жизни демонстрировали наименьшие показатели длины, массы тела, чем дети с неоперированными ВПС и дети группы контроля. Установлено, что риск формирования дисгармоничного МФС увеличивался почти в 3 раза (OR 3,0 [1,4÷6,4]), а резко дисгармоничного МФС — в 6 раз (OR 6,3 [2,4÷16,3]) при наличии у ребенка ВПС, требующего оперативного вмешательства на 1 году жизни. В 28,6% случаев дисгармоничный МФС и в 76,2% резко дисгармоничный МФС были изолированно связаны с наличием ВПС, требующим оперативного вмешательства на 1 году жизни.

6. Наличие ВПС, требующего оперативной коррекции, увеличивало риск формирования на 1 году жизни БЭН в 12 раз (OR=12,2[5,3-27,8]), 1 степени БЭН — в 4 раза (OR= 4,1 [1,7-9,8]), 2 степени БЭН — в 11 раз (OR=11,1[2,5-49,4]). Имелась высокая причинная связь между ВПС, требующим проведения операции, и развитием БЭН — в целом она объясняла наличие от 66,7% до 88,1% случаев БЭН (соответственно для БЭН 1 и 2 степени).

7. Дети, с оперированными ВПС имели более выраженные симптомы ХСН на протяжении года. Так, 2А стадия ХСН и 3 ФК ХСН регистрировались только в этой подгруппе. Однако после операции, к концу года жизни отмечалось достоверное уменьшение частоты встречаемости как симптомов ХСН в целом, так и 2А стадии ХСН.

Таким образом, несмотря на тяжесть состояния, обусловившего необходимость оперативного вмешательства, в подгруппе прооперированных детей отмечалось достоверное уменьшение доли детей с симптомами ХСН ( $p<0,05$ ), с IV группой здоровья ( $p<0,03$ ) в динамике к концу 1 года жизни, что привело к отсутствию различий в частоте указанных показателей здоровья с детьми, не требовавшими оперативной коррекции порока.

### 3.3 Комплексная оценка состояния здоровья детей с врожденными пороками сердца в зависимости от тяжести и вида порока

Пациенты основной группы были разделены на 3 подгруппы наблюдения согласно тяжести и типу ВПС (Hoffman J.I.E, 2002 г.) [82]. IB подгруппу составило 20 детей (32,8%), имевших тяжелые цианотические ВПС, IIB подгруппу — 21 ребенок (34,4%) с тяжелыми ацианотическими ВПС и IIIB подгруппу — 20 детей (32,8%) с ВПС средней и легкой степени тяжести. У 35% детей IB подгруппы были дуктус-зависимые ВПС с обеспечением легочного кровотока (СГПС, ТМС), у 65% — дуктус-независимые ВПС: ТФ, АЭ, ДОС от ПЖ, ОАС, ТАДЛВ (табл. 48).

Более половины детей IIB подгруппы (61,9%) имели ВПС с дуктус-зависимой гемодинамикой с обеспечением системного кровотока (КА, САК), 38,1% имели дуктус-независимые ВПС: АВК, гемодинамически значимый ДМЖП. Все дети IIIB подгруппы имели дуктус-независимые ВПС: ДМПП, гемодинамически незначимый ДМЖП, ОАП и СЛА, порок ТК.

Оперативное вмешательство на 1 году жизни было проведено у 34 детей (55,7%): 16 (80%) — IB и 18 (85,7%) — IIB. Радикальная коррекция проведена у 25 (41%) детей: 11 (68,8%) – IB и 14 (77,8%) – IIB. Сроки оперативной коррекции в подгруппах не отличались. Детям III подгруппы оперативное вмешательство по поводу ВПС не требовалось (табл. 47).

Таблица 47 — Средний возраст оперативной коррекции у наблюдаемых детей

Признак	(I+II)B, M±σ (Me), дней	IB, M±σ (Me), дней	IIB, M±σ (Me), дней	IIIB, M±σ (Me), дней
Возраст оперативной коррекции при ВПС	66,4±80,1 (30)	77,6±84,8 (30)	56,6±76,7 (30)	-
Возраст оперативной коррекции при дуктус-зависимых ВПС	45,1±67,3 (24)	49,1±75,9 (22,5)	42,3±64,2 (24)	-
Возраст оперативной коррекции при дуктус-независимых ВПС	103,6± 89,2 (90)	106,0± 88,4 (100)	99,8± 100,8 (90)	-

Таблица 48 — Структура врожденных пороков сердца у наблюдаемых детей

Кол-во, n=61	Структура ВПС	Вид ВПС	Оперативное вмешательство	n	%
Дети IV группы, n=20	Дуктус- зависимые ВПС, n=7 (35,0%)	Синдром гипоплазии правого сердца	4	4	20,0
		Транспозиция магистральных сосудов	3	3	15,0
	Дуктус- независимые ВПС, n=13 (65,0%)	Тетрада Фалло	6	7	35,0
		Аномалия Эбштейна	0	3	15,0
		Двойное отхождение сосудов от правого желудочка	1	1	5,0
		Общий артериальный ствол	1	1	5,0
Тотальный аномальный дренаж легочных вен	1	1	5,0		
Дети IV группы, n=21	Дуктус- зависимые ВПС, n=13 (61,9%)	Коарктация аорты	11	11	52,4
		Критический стеноз аортального клапана	2	2	9,5
	Дуктус- независимые ВПС, n=8 (38,1%)	Атрио-вентрикулярный канал	3	5	23,8
		Большой дефект межжелудочковой перегородки	2	3	14,3
Дети III группы, n=20	Дуктус- независимые ВПС, n=8 (100%)	Дефект межпредсердной перегородки	0	10	50,0
		Малый дефект межжелудочковой перегородки	0	7	35,0
		Открытый артериальный проток	0	1	5,0
		Порок развития трикуспидального клапана	0	1	5,0
		Стеноз легочной артерии	0	1	5,0

Достоверно чаще антенатально диагностировались тяжелые ВПС, в сравнении с ВПС легкой и средней степенью тяжести (68,3% и 35%,  $p < 0,02$ ): цианотические ВПС чаще во II и III триместре, ацианотические – в I и II триместре беременности (табл. 49).

Таблица 49 — Сроки постановки диагноза ВПС у наблюдаемых детей

Срок выявления ВПС	(I+II)В, n=41		IV, n=20		IIВ, n=21		IIIВ, n=20		p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	1		2		3		4		
Выявлен антенатально	28	68,3	15	75,0	13	62,0	7	35,0	$p_{1-4,2-4} < 0,02$
- в т.ч. в I триместре	3	7,3	0	0	3	14,4	0	0	-
- в т.ч. в II триместре	23	53,7	13	65,0	10	47,6	6	30,0	$p_{2-4} < 0,05$
- в т.ч. в III триместре	2	4,9	2	10,0	0	0	1	5,0	-
Выявлен постнатально	13	31,7	5	25,0	8	38,0	13	65,0	$p_{1-4,2-4} < 0,02$
- в т.ч. в течение первых суток жизни	8	19,5	4	20,0	4	19,0	6	30,0	-
- в т.ч. в течение 1 года (исключая 1 сутки)	5	12,2	1	5,0	4	19,0	7	35,0	$p_{2-4} < 0,05$

Постнатально диагноз ВПС чаще устанавливался у детей IIIВ подгруппы, что было обусловлено отсутствием тяжелых нарушений гемодинамики при рождении, а также особенностями фетальной гемодинамики [22]. Среди постнатально выявленных пороков заслуживает внимания, что у 3 пациентов, имеющих ВПС с дуктус-зависимой гемодинамикой (САК и КА) диагноз ВПС был установлен только после рождения. Данный факт повлиял на тяжесть состояния пациентов, что требовало более длительного нахождения в условиях реанимации с целью предоперационной подготовки. Так, критический САК был диагностирован в возрасте 1 месяца жизни, а КА в возрасте 1 и 8 месяцев жизни.

## Анализ данных анамнеза

Матери детей IV подгруппы имели в анамнезе достоверно большее количество беременностей и родов, в сравнении с матерями детей IIIВ подгруппы ( $p < 0,04$  и  $p < 0,01$ ) и группой контроля ( $p < 0,04$ ) (табл. 51).

Осложненное течение беременности встречалось чаще у матерей детей IIВ подгруппы, в сравнении с IIIВ (61,9% и 25,0%,  $p < 0,02$ ), а также при сравнении с контролем (61,9% и 37,7%,  $p < 0,01$ ). Инфекционный процесс во время беременности чаще регистрировался у детей IIВ подгруппы, в сравнении с IIIВ (57,1% и 15,0%,  $p < 0,005$ ) (табл. 52).

Риск формирования тяжелого ацианотического ВПС увеличивался в 5 раз (OR 4,9 [1,3-18,6]) при наличии у матери осложненного течения беременности и почти в 8 раз (OR 7,6 [1,7-33,9]) при наличии инфекционного процесса во время беременности. Расчет этиологической фракции показал, что тяжесть ВПС была изолированно связана с осложненным течением беременности их матерей у 52,4%, с инфекционным процессом — у 56,5% (табл. 50).

Таблица 50 — Связь между особенностями беременности у матерей и риском развития тяжелого ацианотического ВПС

Признак	Тяжелый ацианотический ВПС		AP, %	$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	AP %
	n	%						
<b>Осложненное течение беременности</b>								
есть, n=18	13	61,9	37,4	5,67; $p < 0,02$	0,03; $p < 0,05$	4,9 1,3÷18,6	2,1 1,1÷3,9	52,4
нет, n=23	8	38,1						
<b>Инфекции во время беременности</b>								
есть, n=15	12	57,1	45,4	7,8; $p < 0,006$	0,009; $p < 0,05$	7,6 1,7÷33,9	2,3 1,3÷4,2	56,5
нет, n=26	9	42,9						

Таблица 51 — Акушерский анамнез у матерей наблюдаемых детей

Признак	(I+II)В, M± σ; (Me), n=41	IV, M± σ; (Me), n=20	IIВ, M± σ; (Me), n=21	IIIВ, M± σ; (Me), n=20	Контрольная группа, M± σ; (Me), n=53	p (t)
	1	2	3	4	5	
Количество беременностей	3,0±1,9; (2)	3,3±2,0; (3,5)	2,8±1,8; (2)	2,1±1,5; (2)	2,4±1,1; (2)	p <sub>2-4</sub> <0,04
Количество родов	2,1±1,1; (2)	2,3±1,1; (2)	1,9±1,0; (2)	1,5±0,6; (1)	1,8±0,8; (2)	p <sub>2-4</sub> <0,01, p <sub>1-4</sub> <0,03, p <sub>2-5</sub> <0,04
Возраст матерей на момент родов	31,3±4,0; (32)	31,7±3,8; (32,5)	31,0±4,2; (28,5)	29,5±3,4; (28)	31,5±5,4; (30)	-

Таблица 52 – Течение антенатального периода

Признак	(I+II)В, n=41		IV, n=20		IIВ, n=21		IIIВ, n=20		Контрольная группа, n=53		p (χ <sup>2</sup> )
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
	1		2		3		4		5		
Прогенез											
Отягощенный акушерский анамнез	21	51,2	11	55,0	10	47,6	7	35,0	25	48,0	-
Антенатальный период											
Осложненное течение беременности	20	48,8	7	35,0	13	61,9	5	25,0	20	37,7	p <sub>3-4</sub> <0,02, p <sub>3-5</sub> <0,01
Гестоз во время настоящей беременности	12	29,3	6	30,0	6	28,6	4	20,0	18	34,0	-
Инфекционный процесс во время беременности	16	39,0	4	20,0	12	57,1	3	15,0	21	39,6	p <sub>3-4</sub> <0,005
- в т.ч. острая респираторная инфекция (J00-J04)	9	22,0	2	10,0	7	33,3	2	10,0	8	18,9	-
- в т.ч. острая инфекция мочевыделительной системы (N10-N11)	7	17,1	2	10,0	5	23,8	1	5,0	13	24,5	-

*Анализ интранатального периода*

Матери детей с ВПС чаще имели преждевременные роды, чем матери детей группы контроля, в которой преждевременные роды отсутствовали. Средний срок гестации у недоношенных детей составлял: (I+II)В —  $35,1 \pm 1,6$  недель, IV —  $35,8 \pm 1,5$  недель, IIВ —  $34,0 \pm 1,2$  недель, IIIВ —  $34,9 \pm 2,1$  недель. Низкая масса при рождении (1500-2500 г) встречалась одинаково часто в подгруппах детей с ВПС и достоверно чаще, чем в контроле ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,005$ ) (табл. 53).

Дети с ВПС вне зависимости от тяжести порока имели достоверно более низкие показатели по шкале Апгар, чем дети контроля, что, вероятно, было связано с большей частотой недоношенности у этой когорты детей. В подгруппах детей с ВПС достоверных отличий получено не было (табл. 54).

Наиболее часто признаки гипоксии (4-6 баллов по шкале Апгар) на 1-ой минуте наблюдались у детей с ВПС при сравнении с контролем. Достоверных различий между подгруппами детей с ВПС выявлено не было. Дети IIВ подгруппы к 5-ой минуте жизни имели лучшие показатели по шкале Апгар, в сравнении с детьми IV и IIIВ подгрупп ( $p < 0,001$ ) (табл. 55). Это объясняется, вероятно, проведением инфузии простагландинов при антенатальной диагностике ВПС.

Таблица 53 — Течение интранатального периода

Признак	(I+II)В, n=41		IV, n=20		IIВ, n=21		IIIВ, n=20		Контрольная группа, n=53		p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
	1		2		3		4		5		
Срочные роды	32	78,0	15	75,0	17	81,0	14	70,0	53	100,0	p <sub>3-5</sub> <0,002, p <sub>1-5,2-5,4-5</sub> <0,001
Преждевременные роды	9	22,0	5	25,0	4	19,0	6	30,0	0	0	
Масса тела при рождении > 2500 г	32	78,0	14	70,0	18	85,7	16	80,0	53	100,0	p <sub>1-5,2-5,4-5</sub> <0,001, p <sub>3-5</sub> <0,005
Масса тела < 2500 г	9	22,0	6	30,0	3	14,3	4	20,0	0	0	

Таблица 54 – Средний балл по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минуте у наблюдаемых детей

Признак	(I+II)В, M±m;	IV, M±m;	IIВ, M±m;	IIIВ, M±m;	Контрольная группа, M±m;	p (t)
	1	2	3	4	5	
Балл на 1-ой минуте	6,5±1,0	6,4±1,1	6,6±0,7	6,4±1,4	7,1±0,5	p <sub>1-5,2-5</sub> <0,001, p <sub>3-5</sub> <0,002, p <sub>4-5</sub> <0,007
Балл на 5-ой минуте	7,5±1,2	7,3±1,2	7,6±0,6	7,4±1,5	8,0±0,5	p <sub>1-5,2-5</sub> <0,001, p <sub>3-5</sub> <0,005, p <sub>4-5</sub> <0,007

Таблица 55 – Тяжесть гипоксии по шкале Апгар у наблюдаемых детей

Признак	(I+II)В, n=41		IV, n=20		IIВ, n=21		IIIВ, n=20		Контрольная группа, n=53		p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
	1		2		3		4		5		
Оценка 7-10 баллов (1 минута)	24	58,5	12	60,0	12	57,1	12	60,0	47	88,7	p <sub>1-5</sub> <0,001, p <sub>3-5</sub> <0,003, p <sub>2-5,4-5</sub> <0,006
Оценка 4-6 баллов (1 минута)	17	41,5	8	40,0	9	42,9	8	40,0	6	11,3	
Оценка 7-10 баллов (5 минута)	37	90,2	16	80,0	21	100	16	80,0	53	100	p <sub>1-5</sub> <0,01, p <sub>2-5,4-5,2-3,4-3</sub> <0,001
Оценка 4-6 баллов (5 минута)	5	9,8	4	20,0	-	0	4	20,0	0	0	

Наименьшие массо-ростовые показатели при рождении среди детей с ВПС демонстрировали дети IB подгруппы, наибольшие – IIВ. Выявлены достоверно более низкие показатели массы у детей с тяжелыми ВПС, преимущественно за счет IB подгруппы, при сравнении с детьми группы контроля ( $2984,0 \pm 695,2$  г и  $3399,1 \pm 346,0$  г,  $p < 0,002$ ). Дети с тяжелыми ВПС имели более низкие показатели роста, также за счет детей IB подгруппы, при сравнении с IIВ ( $49,8 \pm 3,4$  см и  $50,8 \pm 3,8$  см,  $p < 0,006$ ) и детьми контроля ( $49,8 \pm 3,4$  см и  $52,0 \pm 1,9$  см,  $p < 0,001$ ). При анализе в подгруппах доношенных и недоношенных детей достоверных различий между наблюдаемыми детьми получено не было (табл. 56).

Удовлетворительное состояние при рождении имели 60,0% детей IB, 80,9% — IIВ и 75% детей IIIВ подгруппы и все дети группы контроля. В IB подгруппе удовлетворительное состояние наблюдалось у детей с ТФ, АЭ; во IIВ — с КА, АВК, ДМЖП и САК; среди IIIВ подгруппы — с ОАП, ДМПП, СЛА, ДМЖП. У 7-ми детей с антенатально установленным диагнозом критического порока сердца (КА, САК) состояние при рождении было удовлетворительным. Ухудшение состояния в течение первых суток жизни наблюдалось только у детей с тяжелыми ВПС с дуктус-зависимой гемодинамикой, что было достоверно чаще, чем в контроле ( $p < 0,02$ ), и встречалось у 2х детей (10,0%) IB подгруппы с СГПС, ТМС и 2х детей (9,5%) IIВ подгруппы с КА и САК. У остальных детей состояние при рождении оценивалось как тяжелое за счет симптомов дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, морфофункциональной незрелости. Среди детей IB подгруппы тяжелое состояние при рождении определялось при: ТМС, СГПС, ДОС от ПЖ, ТФ, ОАС; у детей IIВ — при КА, АВК, ДМЖП, в IIIВ – при пороке ТК, ДМПП, ДМЖП. Частота тяжёлого состояния у детей с ВПС встречалась достоверно чаще, чем у детей контрольной группы ( $p < 0,001$ ), и несколько преобладала у детей с тяжелыми цианотическими ВПС (табл. 57).

Таблица 56 — Антропометрические показатели при рождении у наблюдаемых детей

Признак	(I+II)В, M±σ	IV, M±σ	IV, M±σ	IIIВ, M±σ	Контрольная группа, M±σ	p (t)
	1	2	3	4		
Масса при рождении (в г)	3117,6±642,3	2984,0±695,2	3244,8±575,5	3211,5±732,8	3399,1±346,0	p <sub>2-5</sub> <0,002, p <sub>1-5</sub> <0,008,
Масса при рождении доношенных детей (в г)	3352,6±496,9	3231,3±591,1	3459,6±383,0	3432,9±489,1	3399,1±346,0	-
Масса при рождении недоношенных детей (в г)	2381,9±315,5	2242,0±393,9	2331,8±229,1	2695,0±980,3	-	-
Длина при рождении (в см)	50,3±3,8	49,8±3,4	50,7±4,2	50,8±3,8	52,0±1,9	p <sub>2-5,2-4</sub> <0,001, p <sub>1-5,1-4</sub> <0,006
Длина при рождении доношенных детей (в см)	51,7±2,5	51,2±2,3	52,2±2,7	52,1±2,6	52,0±1,9	-
Длина при рождении недоношенных детей (в см)	45,2±3,2	45,6±2,7	44,8±4,2	47,7±4,7	-	-
Индекс Кетле 1	61,6±9,6	59,4±10,6	63,6±8,1	61,6±9,6	65,1±5,7	p <sub>2-5</sub> <0,005, p <sub>1-5</sub> <0,03
Индекс Кетле 1 доношенных детей	64,7±7,9	62,9±9,3	66,3±6,2	65,6±8,1	65,1±5,7	-
Индекс Кетле 1 недоношенных детей	50,4±5,9	49,0±7,0	52,2±4,3	55,4±15,0	-	-

Таблица 57 — Антропометрические показатели при рождении у наблюдаемых детей

Состояние при рождении	(I+II)В, n=41		IV, n=20		IV, n=21		IIIВ, n=20		Контрольная группа, , n=53		p (χ <sup>2</sup> )
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
	1		2		3		4		5		
Тяжелое	8	19,5	6	30,0	2	9,6	2	25,0	0	0	p <sub>1-5,2-5,3-5</sub> <0,001
Удовлетворительное	29	70,7	12	60,0	17	80,9	17	75,0	53	100	-
Ухудшение в течение 1 суток жизни	4	9,8	2	10,0	2	9,5	0	0	100	0	p <sub>1-5,2-5,3-5</sub> <0,02

## Анализ заболеваемости

ПП ЦНС определялось достоверно чаще в подгруппе детей с тяжелыми ВПС при сравнении с детьми ШВ подгруппы (80,5% и 35,0% соответственно,  $p < 0,001$ ), а также контролем (80,5% и 18,9%,  $p < 0,001$ ) (табл. 59).

Было установлено, что риск формирования ПП ЦНС увеличивался почти в 8 раз (OR 7,7 [2,3÷25,4]) при наличии у ребенка ВПС тяжелой степени, в 16 раз (OR 16,7 [2,0÷93,9]) при наличии тяжелого цианотического ВПС, в 5 раз (OR 4,6 [1,2÷17,4]) при наличии тяжелого ацианотического ВПС (табл. 58). Более, чем у половины детей (50,0-61,5%) ПП ЦНС было изолировано связано с наличием тяжелого ВПС.

Таблица 58 — Риски формирования ПП ЦНС у детей с тяжелыми ВПС

Признак	ПП ЦНС		АР, %	$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	АР %
	n	%						
Тяжелые ВПС								
(I+II)В, n=41	33	80,5	45,5	12,3; $p < 0,001$	0,001; $p < 0,05$	7,7 2,3÷25,4	2,3 1,2÷4,3	56,5
ШВ, n=20	7	35,0						
Тяжелые цианотические ВПС								
IV, n=20	18	90,0	58,7	12,9; $p < 0,001$	0,001; $p < 0,05$	16,7 2,0÷93,9	2,6 1,4÷4,8	61,5
ШВ, n=20	7	35,0						
Тяжелые ацианотические ВПС								
IV, n=21	15	15,0	40,4	5,5; $p < 0,02$	0,03; $p < 0,05$	4,6 1,2÷17,4	2,0 1,1÷3,9	50,0
ШВ, n=20	7	35,0						

Иммунологические нарушения регистрировались только у детей с тяжелыми ВПС, что было достоверно чаще, чем в группе контроля. Инфекции респираторного тракта встречались чаще во IV подгруппе в сравнении с контролем (61,1% и 34,0%  $p < 0,05$ ), что связано с наличием гиперволемии малого круга при тяжелых ацианотических пороках. Генетические аномалии определялись только в подгруппе тяжелых ВПС и чаще, чем в контроле (17,1% и 0%,  $p < 0,002$ ) и в ШВ подгруппе (17,1% и 0%,  $p < 0,05$ ). Множественные ВПР встречались только в подгруппе детей с тяжелыми ВПС, достоверно отличаясь от ШВ подгруппы (22,0% и 0%  $p < 0,02$ ) и контроля (22,0% и 0%,  $p < 0,001$ ).

Таблица 59 — Течение постнатального периода у наблюдаемых детей

Признак (МКБ-10)	(I+II)В, n=41		IV, n=20		IIВ, n=21		IIIВ, n=20		Контрольная группа, n=53		p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
	1		2		3		4		5		
Неонатальная желтуха (P59)	10	24,4	4	20,0	6	28,6	7	35,0	15	28,8	-
Перинатальное поражение ЦНС (I49)	33	80,5	18	90,0	15	71,4	7	35,0	10	18,9	$p_{3-4}<0,02$ , $p_{2-4}<0,001$ , $p_{1-4,1-5,2-5,3-5}<0,001$
Иммунологические нарушения (D70)	5	12,2	1	5,0	4	19,1	0	0	0	0	$p_{3-4}<0,05$ , $p_{3-5}<0,002$ , $p_{1-5}<0,009$
Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (J00-J06, J20-J22, J18)	15	36,6	4	20,0	11	61,1	10	55,0	18	34,0	$p_{2-4,2-3}<0,05$ , $p_{3-5}<0,002$
Генетические аномалии (Q90)	7	17,1	3	15,0	4	19,1	0	0	0	0	$p_{1-4}<0,05$ , $p_{3-4}<0,04$ , $p_{1-5,3-5}<0,002$ $p_{2-5}<0,004$
Множественные пороки развития (Q89.7)	9	22,0	5	25,0	4	19,1	0	0	0	0	$p_{3-4}<0,05$ , $p_{1-4,2-4}<0,02$ , $p_{1-5,2-5,3-5}<0,001$

*Оценка физического развития*

Длина тела у детей с ВПС соответствовала среднему уровню (25-75%) в течение всего 1 года жизни. Однако, в возрасте 3х месяцев длина тела при ВПС тяжелой степени, была достоверно ниже абсолютных значений длины тела детей контроля ( $58,9 \pm 3,9$  см и  $61,1 \pm 2,2$  см,  $p < 0,003$ ) (табл. 60). Годовая прибавка при тяжелых ВПС составила  $23,0 \pm 3,3$  см, в IV подгруппе —  $24,0 \pm 3,2$  см, во IIВ —  $21,8 \pm 3,1$  см, в IIIВ —  $24,7 \pm 2,7$  см, в контроле —  $24,8 \pm 2,3$  см. Выявлен достоверно более низкий прирост длины тела к 12 месяцам жизни во IIВ подгруппе в сравнении с IIIВ ( $p < 0,03$ ) и контролем ( $p < 0,009$ ).

У детей с тяжелыми ВПС в течение всего 1 года масса тела была ниже среднего (<25%) и достоверно ниже показателей группы контроля и детей IIIВ подгруппы. Наименьшие показатели массы выявлены у детей IV подгруппы (табл. 60). Годовая прибавка в массе при тяжелых ВПС составляла -  $5390,3 \pm 1060,4$  г: в IV -  $5505,0 \pm 1224,5$  г, во IIВ —  $5292,1 \pm 933,4$  г. и также была достоверно ниже, чем в контроле -  $6576,6 \pm 1011,58$  г ( $p < 0,0006$ ,  $p < 0,02$ ,  $p < 0,0009$  соответственно, для детей (I+II)В, IV и IIВ подгрупп). У детей IIIВ подгруппы прибавка в массе была существенно выше, чем у детей с тяжелыми ВПС -  $6818,6 \pm 921,9$  г и  $5390,3 \pm 1060,4$  г, соответственно ( $p < 0,001$ ).

Отставание биологической зрелости от паспортного возраста наблюдалось достоверно чаще у детей с ВПС вне зависимости от степени тяжести, в сравнении с группой контроля. Однако, к году достоверные различия между группами нивелировались. К 12 месяцам жизни у детей с ВПС наблюдались положительные тенденции: в подгруппе детей с тяжелыми ВПС процент детей с отставанием уменьшился с 37,8% в 3 месяца до 23,1%, в IIIВ подгруппе — с 35,3% до 21,4%. К концу первого года жизни наилучшие показатели демонстрировали дети IIIВ подгруппы, где доля детей с соответствием биологической зрелости паспортному возрасту составляла 71,4%, наихудшие показатели дети IV подгруппы — 58,3% (табл. 61).

Таблица 60 — Показатели длины тела и массы у наблюдаемых детей

Длина тела	Возраст, мес	(I+II)В		IV		IIIВ		IIIВ		Контрольная группа		p (t)	
		М±σ, см	Индекс длина/возраст ‰	М±σ, см	Индекс длина/возраст ‰								
		1		2		3		4		5			
	3	58,9±3,9	25-75	58,7±4,7	25-75	59,1±2,9	25-75	59,2±3,9	25-75	61,1±2,2	25-75	p <sub>1-5</sub> <0,003, p <sub>2-5</sub> <0,008, p <sub>3-5</sub> <0,006	
	6	66,9±2,8	25-75	66,8±2,9	25-75	66,9±2,7	25-75	65,1±3,8	25-75	67,0±3,1	25-75	-	
	12	75,0±3,3	25-75	75,3±3,4	25-75	74,6±3,3	25-75	75,2±2,9	25-75	76,7±2,0	25-75	p <sub>3-5</sub> <0,02	
Масса тела	Возраст, мес	М±σ, г	Индекс масса/возраст ‰	М±σ, г	Индекс масса/возраст ‰								
		3	4845,0 ±1084,8	< 25	4870,3 ±1142,9	< 25	4818,3 ±1052,4	< 25	5693,4 ±1041,5	25-75	5996,3±726,2	25-75	p <sub>1-5,2-5,3-5</sub> <0,0005, p <sub>1-4,3-4</sub> <0,03, p <sub>2-4</sub> <0,01
		6	6588,8 ±1208,4	< 25	6752,5 ±1218,2	< 25	6425,0 ±1215,0	< 25	7374,0 ±732,2	25-75	7825,0±997,6	25-75	p <sub>1-5,2-5,3-5</sub> <0,0005, p <sub>1-4,3-4</sub> <0,05
		12	8751,5 ±1301,4	< 25	8841,7 ±1561,7	< 25	8674,3 ±1086,0	< 25	9944,3 ±1115,4	25-75	10001,0±1107,3	25-75	p <sub>2-5</sub> <0,03, p <sub>1-5,3-5</sub> <0,002, p <sub>1-4,3-4</sub> <0,01, p <sub>2-4</sub> <0,05

Таблица 61 — Уровень биологической зрелости у наблюдаемых детей на 1 году жизни

Возраст мес.	Уровень биологической зрелости (индекс длина тела/возраст)	(I+II)В		IV		IIВ		IIIВ		Контрольная группа		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		4		5		
3-12	Соответствовал паспортному возрасту	53	55,8	24	51,1	29	60,4	27	57,4	59	68,6	$p_{2-5} < 0,05$
	Отставал от паспортного возраста	26	27,4	12	25,5	14	29,2	16	34,0	13	10,5	$p_{4-5} < 0,05$
	Опережал паспортный возраст	16	16,8	11	23,4	5	10,4	4	8,6	14	20,9	-
3	Соответствовал паспортному возрасту	17	45,9	8	42,1	9	50,0	10	58,8	32	74,4	$p_{2-5} < 0,02$ , $p_{1-5} < 0,01$
	Отставал от паспортного возраста	14	37,8	7	36,8	7	38,9	6	35,3	4	9,3	$p_{1-5} < 0,003$ , $p_{2-5} < 0,009$ , $p_{3-5} < 0,002$ , $p_{4-5} < 0,02$
	Опережал паспортный возраст	6	16,3	4	21,1	2	11,1	1	5,9	7	16,3	-
6	Соответствовал паспортному возрасту	20	62,6	9	56,4	11	68,8	7	43,8	13	52,0	-
	Отставал от паспортного возраста	6	18,7	3	18,7	3	18,7	7	43,7	5	20,0	-
	Опережал паспортный возраст	6	18,7	4	25,0	2	12,5	2	12,5	7	28,0	-
12	Соответствовал паспортному возрасту	16	61,5	7	58,3	9	60,0	10	71,4	14	77,8	-
	Отставал от паспортного возраста	6	23,1	2	16,3	4	26,7	3	21,4	4	22,2	-
	Опережал паспортный возраст	4	15,4	3	25,0	1	13,3	1	7,2	0	0	$p_{2-5} < 0,02$

Дисгармоничный МФС на 1 году жизни встречался достоверно чаще в подгруппе тяжелых ВПС, при их сравнении с контролем (81,1% и 46,5%,  $p < 0,001$ ) и ШВ подгруппой (81,1% и 51,1%,  $p < 0,005$ ) (табл. 63).

Установлено, что риск формирования дисгармоничного МФС на 1 году жизни при наличии у ребенка тяжелого ВПС увеличивался почти в 4 раза (OR 3,8 [1,7÷8,1]), а риск резко дисгармоничного МФС за счет дефицита массы — в 12 раз (OR 12,5 [2,9÷54,9]). Расчет этиологической фракции показал, что дисгармоничный МФС у 31,3% детей, а резко дисгармоничный МФС у 88,1% был изолировано связан с наличием тяжелого ВПС (табл. 62).

Таблица 62 — Риски дисгармоничного МФС у детей с тяжелыми ВПС

Признак	Дисгармоничный МФС		AP, %	$\chi^2$ ; p	Крит. Фишер	OR 95% ДИ	RR 95% ДИ	AP %
	n	%						
Тяжелые ВПС								
Дисгармоничный МФС								
(I+II)В, n=95 ШВ, n=47	77 25	81,1 51,1	27,9	12,1; $p < 0,001$	0,001; $p < 0,05$	3,8 1,7÷8,1	1,5 1,1÷2,0	31,3
Резко дисгармоничный МФС за счет дефицита массы								
(I+II)В, n=95 ШВ, n=47	34 2	35,8 4,3	31,5	16,5; $p < 0,001$	0,001; $p < 0,05$	12,5 2,9÷54,9	8,4 2,1÷33,5	88,1
Тяжелые цианотические ВПС								
Дисгармоничный МФС								
IV, n=47 ШВ, n=47	37 25	78,7 51,1	25,5	6,8; $p < 0,01$	0,02; $p < 0,05$	3,3 1,3÷8,0	1,5 1,1÷2,0	33,3
Резко дисгармоничный МФС за счет дефицита массы								
IV, n=47 ШВ, n=47	17 2	36,2 4,3	31,9	14,8; $p < 0,001$	0,001; $p < 0,05$	12,8 2,7÷59,3	8,0 2,1÷34,8	87,5
Тяжелые ацианотические ВПС								
Дисгармоничный МФС								
IV, n=48 ШВ, n=47	40 25	83,3 51,1	30,1	9,9; $p < 0,002$	0,002; $p < 0,05$	4,4 1,7÷11,4	1,6 1,2÷2,1	37,5
Резко дисгармоничный МФС за счет дефицита массы								
IV, n=48 ШВ, n=47	17 2	35,4 4,3	31,2	14,4; $p < 0,001$	0,001; $p < 0,05$	12,3 2,7÷57,3	8,3 2,0÷34,1	87,9

У детей с тяжелыми ВПС основную долю дисгармоничного МФС составлял дисгармоничный МФС за счет дефицита массы (40,0%) и резко дисгармоничный за счет дефицита массы (35,8%), что было достоверно чаще, чем в ШВ группе

(32% и 4,3%, для дисгармоничного и резко дисгармоничного МФС,  $p < 0,001$ ) и контроле (31,8% и 8,2%,  $p < 0,001$ ). К концу года сохранялось достоверное преобладание дисгармоничного (76,9%) и резко дисгармоничного МФС у детей с тяжелыми ВПС, составляя 46,1%, в сравнении с 14,3% в ПШВ подгруппе ( $p < 0,05$ ) и 16,7% — в контроле ( $p < 0,05$ ) (табл. 63).

Установлено, что при наличии у ребенка тяжелого цианотического ВПС риск дисгармоничного МФС увеличивался в 3 раза (OR 3,3 [1,3÷8,0]), при наличии тяжелого ацианотического ВПС в 4 раза (OR 4,4 [1,7÷11,4]); риск резко дисгармоничного МФС за счет дефицита массы — в 12 раз соответственно (OR 12,8 [2,7÷59,3] — для IV подгруппы и OR 12,3 [2,7÷57,3] — для ПШВ. Расчет атрибутивной пропорции показал, что дисгармоничный МФС у 33,3/37,5% детей, а резко дисгармоничный МФС у 87,5/87,9% был изолировано связан с наличием тяжелого цианотического/ацианотического ВПС (табл. 62).

Дисгармоничный МФС за счет избытка массы достоверно преобладал у детей ПШВ подгруппы и в контроле, но к году данные различия нивелировались.

БЭН достоверно чаще встречалась в подгруппе детей с тяжелыми ВПС, в сравнении с ПШВ подгруппой (63,1% и 6,4%,  $p < 0,001$ ) и группой контроля (63,1% и 12,0%,  $p < 0,001$ ). Дети ПШВ подгруппы чаще IV развивали нутритивную недостаточность (75,1%, и 51,1%,  $p < 0,02$ ). БЭН 3 степени регистрировалась только среди тяжелых ВПС (6,3%). К году отмечалось нарастание доли детей с нутритивной недостаточностью: в IV подгруппе с 47,4% до 66,6%, во ПШВ — с 61,1% до 85,7%, в ПШВ — с 5,9% до 14,3%. К концу 1 года жизни сохранялось достоверное преобладание признаков БЭН среди детей с тяжелыми ВПС при сравнении их с группой контроля (76,9% и 25,0%,  $p < 0,001$ ) (табл. 64).

Таблица 63 — Морфофункциональный статус у наблюдаемых детей на 1 году жизни

Возр., мес.	Морфофункциональный статус	(I+II)В		IV		IV		IIIВ		Контрольная группа		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		4		5		
3-12	Гармоничный	18	18,9	10	21,3	8	16,7	22	48,9	48	56,5	p <sub>1-5,2-5,3-5</sub> <0,001, p <sub>1-4,2-4,3-4</sub> <0,005
	Дисгармоничный	77	81,1	37	78,7	40	83,3	25	51,1	37	43,4	
	- дисгармоничный, дефицит массы	38	40,0	17	36,2	21	43,7	13	28,0	20	23,4	p <sub>1-5,3-5</sub> <0,02
	- резко дисгармоничный, дефицит массы	34	35,8	17	36,2	17	35,4	2	4,3	7	8,2	p <sub>1-5,1-4,2-4</sub> <0,001, p <sub>2-5,3-4,3-5</sub> <0,001
	- дисгармоничный, избыток массы	4	4,3	2	4,0	2	4,2	6	12,9	6	7,0	-
	- резко дисгармоничный, избыток массы	1	1,1	1	2,1	0	0	4	8,6	4	4,7	-
3	Гармоничный	5	13,5	2	10,5	3	16,7	6	35,3	23	53,5	p <sub>1-5,2-5,3-5</sub> <0,001
	Дисгармоничный	32	86,5	17	89,5	15	83,3	11	64,7	20	46,5	
	- дисгармоничный, дефицит массы	18	48,7	10	52,6	8	44,4	6	35,3	11	25,5	p <sub>1-5, 2-5</sub> <0,04
	- резко дисгармоничный, дефицит массы	9	24,3	4	21,1	5	27,8	0	0	2	4,7	p <sub>1-5</sub> <0,02, p <sub>3-5</sub> <0,01, p <sub>2-5,1-4,3-4</sub> <0,05,
	- дисгармоничный, избыток массы	4	10,8	2	10,5	2	11,1	4	23,5	5	11,6	-
	- резко дисгармоничный, избыток массы	1	2,7	1	5,3	0	0	1	5,9	2	4,7	-

Таблица 63 — Морфофункциональный статус у наблюдаемых детей на 1 году жизни (продолжение)

Возр., мес.	Морфофункциональный статус	(I+II)В		IV		IIВ		IIIВ		Контрольная группа		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		4		5		
6	Гармоничный	7	21,9	4	25,0	3	18,8	8	50,0	14	58,3	p <sub>1-5</sub> <0,006, p <sub>2-5</sub> <0,04, p <sub>3-5</sub> <0,02, p <sub>1-4</sub> <0,05
	Дисгармоничный	25	78,1	12	75,0	13	81,2	8	50,0	10	41,7	
	- дисгармоничный, дефицит массы	12	37,5	6	37,5	6	37,5	4	25,0	5	20,9	p <sub>1-5,2-4,3-4</sub> <0,001, p <sub>2-5,1-4</sub> <0,005, p <sub>3-5</sub> <0,002
	- резко дисгармоничный, дефицит массы	13	40,6	6	37,5	7	43,7	0	0	2	8,3	p <sub>1-5</sub> <0,007, p <sub>2-5</sub> <0,03, p <sub>3-5</sub> <0,009, p <sub>2-4</sub> <0,007, p <sub>1-4,3-4</sub> <0,003
	- дисгармоничный, избыток массы	0	0	0	0	0	0	1	6,2	1	4,2	-
	- резко дисгармоничный, избыток массы	0	0	0	0	0	0	3	18,8	2	8,3	p <sub>1-4</sub> <0,02
12	Гармоничный	6	23,1	4	33,4	2	14,3	8	57,2	11	61,1	p <sub>1-5</sub> <0,02, p <sub>3-5</sub> <0,008 p <sub>1-4</sub> <0,05, p <sub>3-4</sub> <0,02
	Дисгармоничный	20	76,9	8	66,6	12	85,7	6	42,8	7	38,9	
	- дисгармоничный, дефицит массы	8	30,8	1	8,3	7	50,0	3	21,4	4	22,2	p <sub>2-5</sub> <0,03
	- резко дисгармоничный, дефицит массы	12	46,1	7	58,3	5	35,7	2	14,3	3	16,7	p <sub>1-5,1-4</sub> <0,05, p <sub>2-5,2-4</sub> <0,02
	- дисгармоничный, избыток массы	0	0	0	0	0	0	1	7,1	0	0	-



Установлено, что наличие тяжелого ВПС увеличивало риск формирования БЭН на 1 году жизни в целом в 25 раз (OR 25,1 [7,3-87,0]), 1 степени БЭН – почти в 8 раз (OR 7,8 [2,3-27,1]). Выявлена сильная причинная значимость между тяжелыми ВПС и формированием БЭН: атрибутивная фракция для БЭН в целом составляла 89,9%, для БЭН 1 степени – 81,5% (табл. 65).

Таблица 65 — Риски формирования БЭН при наличии у ребенка тяжелого ВПС

Признак	БЭН		АР, %	$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	АР %
	n	%						
Тяжелые ВПС								
БЭН								
(I+II)В, n=95 ШВ, n=47	60 3	61,3 6,4	56,6	41,1; p<0,001	0,000; p<0,05	25,1 7,3÷87,0	9,9 3,3÷29,9	89,9
БЭН 1 степени								
(I+II)В, n=95 ШВ, n=47	33 3	34,7 6,4	28,2	13,4; p<0,002	0,001; p<0,05	7,8 2,3÷27,1	5,4 1,8÷16,8	81,5
Тяжелые цианотические ВПС								
БЭН								
IV, n=47 ШВ, n=47	24 3	51,1 6,4	44,5	22,9; p<0,001	0,000; p<0,05	15,3 4,2÷56,3	8,0 2,6÷24,8	87,5
БЭН 1 степени								
IV, n=47 ШВ, n=47	14 3	29,8 6,4	23,3	8,7; p<0,004	0,003; p<0,05	6,2 1,7÷23,5	4,7 1,4÷15,2	78,7
Тяжелые ацианотические ВПС								
БЭН								
ШВ, n=48 ШВ, n=47	36 3	75,1 6,4	68,5	46,2; p<0,001	0,000; p<0,05	44,0 11,5÷168	11,8 3,9÷35,6	91,5
БЭН 1 степени								
ШВ, n=48 ШВ, n=47	19 3	39,6 6,4	33,1	14,7; p<0,001	0,000; p<0,05	9,6 2,6÷35,4	6,2 2,0÷19,6	83,9

Наличие тяжелого цианотического ВПС увеличивало риск формирования БЭН в целом в 15 раз (OR 15,3 [4,2-56,3]), 1 степени БЭН — в 6 раз (OR 6,2 [1,7-23,5]); тяжелого ацианотического ВПС — в 44 раза (OR 44,0 [11,5-168]) и в 10 раз (OR 9,6 [2,6-35,4]), соответственно. Аtribuтивная пропорция составляла 87,5% и 91,5% - для БЭН в целом и 78,7% и 83,9% — для БЭН 1 степени соответственно для цианотического и ацианотического ВПС.

*Оценка нервно-психического развития*

Дети с тяжелыми ВПС достоверно чаще имели 2 группу НПР в сравнении с детьми ШВ (40% и 10,6%,  $p < 0,001$ ) и контролем (0%,  $p < 0,001$ ). К концу года доля отставания НПР в ШВ и ПВ подгруппах уменьшилась в 2 раза: с 17,6% в 3 месяца до 7,1% к году и с 50,0% до 23,1%, соответственно; в IV, наоборот, несколько увеличилась — с 29,4% до 36,4%. К 12 месяцам жизни сохранялось достоверное преобладание 2 группы НПР в подгруппе тяжелых ВПС в сравнении с контролем (29,2% и 0%,  $p < 0,02$ ) (табл. 66).

Выявлено, что риск отставания в НПР увеличивался в 5 раз (OR 5,6 [2,0-15,6]) при наличии у ребенка тяжелого ВПС, в 4 раза (OR 4,3 [1,2-13,3]) — при цианотическом ВПС и в 7 раз (OR 7,3 [2,4-22,1]) — при ацианотическом ВПС, в сравнении с детьми ШВ подгруппы. Атрибутивная фракция выявила, что в целом в 73,6% случаев отставание в НПР было изолировано связано с наличием тяжелого ВПС (табл. 67).

*Оценка данных объективного осмотра*

На 1 году жизни симптомы ХСН встречались достоверно чаще в подгруппе тяжелых ВПС, при сравнении с ШВ подгруппой. Отмечалось достоверное уменьшение симптомов ХСН (цианоза, одышки, тахикардии) к году в подгруппе детей с тяжелыми ВПС (табл. 68).

Симптомы ХСН чаще присутствовали у детей IV подгруппы, в сравнении с ПВ (78,7% и 58,3%,  $p < 0,04$ ) и чаще в подгруппе тяжелых ВПС при сравнении с ШВ подгруппой (68,4% и 38,3%,  $p < 0,001$ ) (табл. 69). 1 стадия ХСН определялась одинаково часто во всех подгруппах, 2А стадия ХСН — только при тяжелых ВПС. В целом, к концу 1 года жизни наблюдалось уменьшение признаков ХСН: в подгруппе тяжелых ВПС с 78,4% до 53,8% ( $p < 0,04$ ), в IV — с 84,2% до 66,7%, во ПВ — с 72,2% до 42,8%, в ШВ подгруппе — с 41,2% до 28,6%. Частота 2А стадии ХСН у детей с тяжелыми ВПС достоверно уменьшилась: с 37,9% в 3 месяца до 7,6% к году жизни ( $p < 0,005$ ).

Таблица 66 — Нервно-психическое развитие у наблюдаемых детей на 1 году жизни

Возраст, мес.	Группа НПР	(I+II)В		IV		IV		IIIВ		Контрольная группа		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		4		5		
3-12	1 группа	51	60,0	29	65,9	22	53,7	42	89,4	87	100	p <sub>1-5,2-5,3-5</sub> <0,001, p <sub>4-5</sub> <0,002, p <sub>1-4,2-4,3-4</sub> <0,001
	2 группа	34	40,0	15	34,1	19	46,3	5	10,6	0	0	
3	1 группа	19	61,3	12	70,6	7	50,0	14	82,4	44	100	p <sub>1-5,2-5,3-5</sub> <0,001, p <sub>4-5</sub> <0,005
	2 группа	12	38,7	5	29,4	7	50,0	3	17,6	0	0	
6	1 группа	15	50,0	10	62,5	5	35,7	15	93,8	26	100	p <sub>1-5,2-5,3-5,3-4</sub> <0,001, p <sub>1-4</sub> <0,005, p <sub>2-4</sub> <0,04
	2 группа	15	50,0	6	37,5	9	64,3	1	6,2	0	0	
12	1 группа	17	70,8	7	63,4	10	76,9	13	92,9	17	100	p <sub>1-5</sub> <0,02, p <sub>2-5</sub> <0,008, p <sub>3-5</sub> <0,04
	2 группа	7	29,2	4	36,4	3	23,1	1	7,1	0	0	

Таблица 67 — Риски формирования отставания в НПР при наличии у ребенка тяжелого ВПС

Признак	2 группа НПР у детей с ВПС		АР, %	$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	АР %
	n	%						
Тяжелые ВПС								
(I+II)В, n=85 IIIВ, n=47	34 5	40,0 10,6	29,4	12,5; p<0,001	0,000; p<0,05	5,6 2,0÷15,6	3,8 1,6÷9,0	73,6
Тяжелые цианотические ВПС								
IV, n=44 IIIВ, n=47	15 5	34,1 10,6	23,5	7,3; p<0,007	0,01; p<0,05	4,3 1,2÷13,3	3,2 1,3÷8,1	68,8
Тяжелые ацианотические ВПС								
IIIВ, n=48 IIIВ, n=47	19 5	46,3 10,6	28,9	14,1; p<0,001	0,000; p<0,05	7,3 2,4÷22,1	4,4 1,8÷10,6	77,3

Таблица 68 — Признаки ХСН у наблюдаемых детей на 1 году жизни

Возраст, мес.	Признаки ХСН	(I+II)В		IV		IIВ		IIIВ		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		4		
3-12	Цианоз	46	48,2	26	55,3	20	41,7	6	12,8	$p_{1-4, 2-4} < 0,001, p_{3-4} < 0,002$
	Одышка	41	43,2	22	46,8	19	39,6	2	4,3	$p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001$
	Тахикардия	43	45,3	25	53,2	18	37,5	2	4,3	$p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001$
	Гепатомегалия	16	16,8	2	4,3	14	29,2	2	4,3	$p_{1-4} < 0,03, p_{3-4, 2-3} < 0,002$
	Пастозность	7	7,4	5	10,6	2	4,2	0	0	$p_{2-4} < 0,03$
3	Цианоз	23	62,2*	12	63,2	11	61,1 <sup>+</sup>	3	17,7	$p_{1-4} < 0,003, p_{2-4} < 0,006, p_{3-4} < 0,009$
	Одышка	21	83,8**	12	63,2*	9	50,0	1	5,9	$p_{1-4, 2-4} < 0,001, p_{3-4} < 0,004$
	Тахикардия	21	83,8*	12	63,2	9	50,0 <sup>++</sup>	1	5,9	$p_{1-4, 2-4} < 0,001, p_{3-4} < 0,004$
	Гепатомегалия	7	18,9	1	5,3	6	33,3	1	5,9	$p_{3-4} < 0,05$
	Пастозность	3	8,1	2	10,5	1	5,6	0	0	-
6	Цианоз	15	46,9	9	56,3	6	37,5	1	6,3	$p_{1-4} < 0,005, p_{2-4} < 0,003, p_{3-4} < 0,04$
	Одышка	15	46,9	8	50,0	7	43,8	1	6,3	$p_{1-4} < 0,005, p_{2-4} < 0,006, p_{3-4} < 0,02$
	Тахикардия	15	46,9	8	50,0	7	43,8	1	6,3	$p_{1-4} < 0,005, p_{2-4} < 0,006, p_{3-4} < 0,02$
	Гепатомегалия	6	18,8	1	6,3	5	31,3	1	6,3	-
	Пастозность	3	9,4	2	12,5	1	6,3	0	0	-
12	Цианоз	8	30,8*	5	41,7	3	21,4 <sup>+</sup>	2	14,3	-
	Одышка	5	19,2**	2	16,7*	3	21,4	0	0	-
	Тахикардия	7	26,9*	5	41,7	2	14,3 <sup>++</sup>	0	0	$p_{1-4} < 0,04, p_{2-4} < 0,008$
	Гепатомегалия	3	11,5	0	0	3	21,4	0	0	-
	Пастозность	1	3,8	1	8,3	0	0	0	0	-
p	*p<0,02; **p<0,003 <sup>+</sup> p<0,03; <sup>++</sup> p<0,04									

Таблица 69 — Частота встречаемости ХСН у детей с ВПС

Возраст, мес.	Наличие ХСН	(I+II)В		IV		IIВ		IIIВ		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		4		
3-12	Отсутствие ХСН	30	31,6	10	21,3	20	41,7	29	61,7	$p_{1-4, 2-4} < 0,001, p_{2-3} < 0,04$
	Наличие ХСН	65	68,4	37	78,7	28	58,3	18	38,3	$p_{1-4, 2-4} < 0,001, p_{2-3} < 0,04$
	- в т.ч. 1 стадии	42	44,2	23	48,9	19	39,6	18	38,3	-
	- в т.ч. 2А стадии	23	24,2	14	29,8	9	18,7	0	0	$p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001$
3	Отсутствие ХСН	8	21,6	3	15,8	5	27,8	10	58,8	$p_{1-4, 2-4} < 0,008$
	Наличие ХСН	29	78,4*	16	84,2	13	72,2	7	41,2	$p_{1-4, 2-4} < 0,008$
	- в т.ч. 1 стадии	15	40,5	7	36,8	8	44,4	7	41,2	-
	- в т.ч. 2А стадии	14	37,9**	9	47,4	5	27,8	0	0	$p_{1-4} < 0,004, p_{2-4} < 0,002, p_{3-4} < 0,02$
6	Отсутствие ХСН	10	31,3	3	18,8	7	43,8	9	56,3	$p_{2-4} < 0,03$
	Наличие ХСН	22	68,7	13	81,2	9	56,2	7	43,7	$p_{2-4} < 0,03$
	- в т.ч. 1 стадии	15	46,9	9	26,2	6	37,5	7	43,7	-
	- в т.ч. 2А стадии	7	21,9	4	25,0	3	18,7	0	0	$p_{1-4} < 0,05, p_{2-4} < 0,04$
12	Отсутствие ХСН	12	46,2	4	33,3	8	57,2	10	71,4	-
	Наличие ХСН	14	53,8*	8	66,7	6	42,8	4	28,6	-
	- в т.ч. 1 стадии	12	46,2	7	58,3	5	35,7	4	28,6	-
	- в т.ч. 2А стадии	2	7,6**	1	8,4	1	7,1	0	0	-

\* $p < 0,04$ , \*\* $p < 0,005$

При анализе ФК ХСН было обнаружено, что дети IIIВ подгруппы реже имели 2-3 ФК ХСН, чем дети с тяжелыми ВПС (2,1% и 55,8%, соответственно,  $p < 0,001$ ). К концу 1 года жизни отмечено достоверное уменьшение частоты встречаемости 2 и 3 ФК ХСН в подгруппе детей с тяжелыми ВПС с 70,3% в возрасте 3 месяцев до 38,5% ( $p < 0,02$ ); в IV подгруппе с 68,4% до 50,0%; во IIВ — с 72,2% до 28,6% ( $p < 0,02$ ). Доля детей со 2 ФК ХСН в подгруппе тяжелых ВПС уменьшилось с 45,9% до 38,5%, преимущественно за счет тяжелых ацианотических пороков (с 50,0% до 21,4%). Частота 3 ФК ХСН снизилась с 24,3% до 7,7%. В IIIВ подгруппе на протяжении всего 1 года жизни не встречалось детей с 3 ФК ХСН (табл. 70).

Медикаментозная терапия по поводу ХСН проводилась достоверно чаще у детей с тяжелыми ВПС, в сравнении с детьми IIIВ подгруппы (64,9% и 27,7%, ( $p < 0,001$ )). К концу 1 года жизни доля детей с тяжелыми ВПС, которым требовалось проведение медикаментозной терапии уменьшилась с 75,7% до 53,6%, преимущественно за счет IIВ подгруппы (с 70,6% до 33,3%). Среди детей IIIВ подгруппы доля детей с потребностью в медикаментозной терапии к 12 месяцам жизни практически не изменился (25,0% и 26,7%) (табл. 71).

Таким образом, комплексная оценка здоровья детей выявила, что III группа здоровья встречалась достоверно чаще в IIIВ подгруппе детей, в сравнении с тяжелыми ВПС — 97,9% и 47,4%, соответственно,  $p < 0,001$ . В динамике к концу 1 года жизни отмечалось достоверное уменьшение доли детей в стадии субкомпенсации, то есть с IV группой здоровья, в подгруппе детей с тяжелыми ВПС с 64,8% в возрасте 3 месяцев до 32,0% ( $p < 0,02$ ), в IV подгруппе — с 73,7% до 58,3%, во IIВ — с 55,6% до 14,3% ( $p < 0,02$ ). Все дети IIIВ подгруппы к концу 1 года жизни имели III группу здоровья (табл. 72).

Таблица 70 — Частота встречаемости ФК ХСН у детей с ВПС

Возраст, мес.	Наличие ХСН	(I+II)В		IV		IIВ		IIIВ		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		4		
3-12	Отсутствие симптомов (1 ФК)	42	44,2	18	38,3	24	50,0	46	97,9	$p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001$
	Наличие симптомов:	53	55,8	29	61,7	24	50,0	1	2,1	$p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001$
	- в т.ч. 2 ФК	35	36,8	19	40,4	16	33,3	1	2,1	$p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001$
	- в т.ч. 3 ФК	18	19,0	10	21,3	8	16,7	0	0	$p_{1-4, 3-4} < 0,002, p_{2-4} < 0,001$
3	Отсутствие симптомов (1 ФК)	11	29,7	6	31,6	5	27,8	16	94,1	$p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001$
	Наличие симптомов:	26	70,3*	13	68,4	13	72,2*	1	5,9	$p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001$
	- в т.ч. 2 ФК	17	45,9	8	42,1	9	50,0	1	5,9	$p_{2-4} < 0,02, p_{1-4, 3-4} < 0,004$
	- в т.ч. 3 ФК	9	24,3	5	26,3	4	22,2	0	0	$p_{1-4, 2-4} < 0,03, p_{3-4} < 0,04$
6	Отсутствие симптомов (1 ФК)	15	46,9	6	37,5	9	56,3	16	100,0	$p_{1-4, 2-4} < 0,001, p_{3-4} < 0,003$
	Наличие симптомов:	17	53,1	10	62,5	7	43,7	0	0	$p_{1-4, 2-4} < 0,001, p_{3-4} < 0,003$
	- в т.ч. 2 ФК	10	31,2	6	37,5	4	25,0	0	0	$p_{1-4} < 0,02, p_{2-4} < 0,007, p_{3-4} < 0,04$
	- в т.ч. 3 ФК	7	21,9	4	25,0	3	18,7	0	0	$p_{1-4} < 0,05, p_{3-4} < 0,04$
12	Отсутствие симптомов (1 ФК)	16	61,5	6	50,0	10	71,4	14	100,0	$p_{1-4} < 0,008, p_{2-4} < 0,003, p_{3-4} < 0,04$
	Наличие симптомов:	10	38,5*	6	50,0	4	28,6*	0	0	$p_{1-4} < 0,008, p_{2-4} < 0,003, p_{3-4} < 0,04$
	- в т.ч. 2 ФК	8	30,8	5	41,7	3	21,4	0	0	$p_{1-4} < 0,03, p_{2-4} < 0,008$
	- в т.ч. 3 ФК	2	7,7	1	8,3	1	7,2	0	0	-
p	*p < 0,02									

Таблица 71 — Частота назначения медикаментозной терапии у детей с ВПС

Возраст, мес.	Медикаментозная терапия	(I+II)В		IV		IIV		IIIV		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		4		
3-12	Получали	63	64,9	36	73,5	27	56,2	13	27,7	p <sub>1-4,2-4,3-4</sub> <0,001
	Не получали	34	35,1	13	26,5	21	43,8	34	72,3	
3	Получали	28	75,7	16	80,0	12	70,6*	4	25,0	p <sub>1-4,2-4</sub> <0,001, p <sub>3-4</sub> <0,009
	Не получали	9	24,3	4	20,0	5	29,4	12	75,0	
6	Получали	20	62,5	10	62,5	10	62,5	5	31,2	p <sub>1-4</sub> <0,05
	Не получали	12	37,5	6	37,5	6	37,5	11	68,8	
12	Получали	15	53,6	10	76,9	5	33,3*	4	26,7	p <sub>2-4</sub> <0,008, p <sub>1-4</sub> <0,005, p <sub>2-3</sub> <0,03
	Не получали	13	46,4	3	23,1	10	66,7	11	73,3	
*p<0,04										

Таблица 72 — Группы здоровья у детей с ВПС

Возраст, мес.	Группа здоровья	(I+II)В		IV		IIV		IIIV		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		4		
3-12	III группа	45	47,4	17	36,2	28	58,3	46	97,9	p <sub>1-4,2-4,3-4</sub> <0,001, p <sub>2-3</sub> <0,04
	IV группа	50	52,6	30	63,8	20	41,6	1	2,1	
3	III группа	13	35,2	5	26,3	8	44,4	16	94,1	p <sub>1-4,2-4</sub> <0,001, p <sub>3-4</sub> <0,002
	IV группа	24	64,8*	14	73,7	10	55,6*	1	5,9	
6	III группа	15	46,9	7	43,7	8	50,0	16	100,0	p <sub>1-4,2-4</sub> <0,001, p <sub>3-4</sub> <0,002
	IV группа	17	53,1	9	56,3	8	50,0	0	0	
12	III группа	17	68,0	5	41,7	12	85,7	14	100,0	p <sub>1-4, 2-3</sub> <0,02, p <sub>2-4</sub> <0,001
	IV группа	8	32,0*	7	58,3	2	14,3*	0	0	
p	*p<0,02									

## Резюме

Проведенный анализ клинико-анамнестических данных показал, что у детей с тяжелыми ВПС:

1. Факторами риска тяжелого ацианотического ВПС — наличие осложненного течения беременности у матери (OR 4,9 [1,3-18,6]) и наличие инфекционного процесса во время гестации (OR 7,6 [1,7-33,9]).

2. Дети с тяжелыми цианотическими ВПС имели более низкие баллы по шкале Апгар, наибольшую частоту тяжелого состояния при рождении, более низкие средние показатели массы и длины на момент рождения, при сравнении с детьми других подгрупп. Массо-ростовые показатели детей с тяжелыми ацианотическими ВПС не отличались от контроля.

3. Риск формирования ПП ЦНС при наличии тяжелого цианотического ВПС увеличивался в 16 раз (OR 16,7 [2,0÷93,9]), ацианотического — в 5 раз (OR 4,6 [1,2÷17,4]).

4. Дети с тяжелыми ВПС имели достоверно более низкую годовую прибавку массы тела, по сравнению с детьми группы контроля ( $p < 0,0006$ ) и детьми, имевшими ВПС легкой и средней степени тяжести ( $p < 0,001$ ). К году 76,9% детей с тяжелыми ВПС имели дисгармоничный МФС. Риск дисгармоничного МФС при наличии тяжелого ВПС увеличивался почти в 4 раза (OR 3,8 [1,7÷8,1]), а резко дисгармоничного МФС за счет дефицита массы — в 12 раз (OR 12,5 [2,9÷54,9]). У 31,3% детей дисгармоничный МФС и у 88,1% детей резко дисгармоничный МФС были изолировано связаны с наличием тяжелого ВПС.

5. Риск формирования БЭН на первом году жизни при наличии тяжелого ВПС увеличивался в 25 раз (OR 25,1 [7,3-87]), при цианотическом — в 15 раз (OR 15,3 [4,2-56,3]), при ацианотическом ВПС в 44 раза (OR 44,0 [11,5-168]). Атрибутивная фракция БЭН при тяжелых ВПС составляла 89,9%.

6. Риск отставания НПР увеличивался почти в 6 раз (OR 5,6 [2,0÷15,6]) при наличии тяжелого ВПС, в 4 раза (OR 4,3 [1,20÷13,3]) — при цианотическом ВПС и в 7 раз (OR 7,3 [2,4÷22,1]) — при ацианотическом ВПС.

7. К концу 1 года жизни у детей с тяжелыми ВПС отмечалось уменьшение симптомов ХСН и достоверное уменьшение 2 и 3 ФК ХСН ( $p < 0,02$ ). Потребность в медикаментозной терапии у детей с ацианотическими ВПС достоверно уменьшилась с 70,6% до 33,3% ( $p < 0,04$ ).

8. Выявлено достоверное уменьшение частоты IV группы здоровья у детей с тяжелыми ВПС (преимущественно за счет тяжелых ацианотических ВПС) к концу 1 года жизни, что говорит о положительной динамике течения ХСН у данной когорты пациентов.

## Глава 4.

# ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с ВПС включала анализ данных инструментальных и лабораторных методов исследования. В инструментальный комплекс вошли ЭКГ, ХМ-ЭКГ, Эхо-КГ; в лабораторный - определение уровня BNP и тропонина I в сыворотке крови.

### 4.1 Оценка данных инструментального и лабораторного обследования детей с врожденными пороками сердца

#### *Электрокардиографическое исследование*

На 1 году жизни большинство детей (85,9%) не имело отклонения ЭОС по данным ЭКГ покоя. Отклонение ЭОС вправо наблюдалось у 9,2% детей и встречалось при стенозе АК, КА, СГПС, ТАДЛВ, ТФ. Клиническая оценка этих изменений затруднена в связи с тем, что у детей раннего возраста отклонение ЭОС вправо может являться вариантом нормы [129]. Отклонение ЭОС влево наблюдалось у 4,9% детей и выявлялось при СГПС, АВК, что было связано с объемной перегрузкой левых камер сердца. Высокий вольтаж регистрировался у 6,3% при наличии значимой гипертрофии при САК и СГПС. Синусовый ритм выявлялся у большинства детей — 95,1%, предсердный — у 4,9% и был связан с вегетативной дисфункцией синусового узла. Наиболее часто — у 57% детей, по данным ЭКГ регистрировалась частота ритма, соответствующая нормативным значениям, у 31% определялась тахикардия и у 12% — брадикардия. Номотопные нарушения образования импульса, в частности, синусовая аритмия, встречалась у 30,3%; гетеротопные нарушения — у 2,8% (табл. 73).

Таблица 73 — Характеристики ЭКГ у наблюдаемых детей с ВПС

Признак	3-12 мес.		3 мес.		6 мес.		12 мес.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Отклонение ЭОС:								
- Вправо	13	9,2	6	11,8	4	8,7	3	6,7
- Не отклонена	122	85,9	42	82,4	39	84,8	41	91,1
- Влево	7	4,9	3	5,8	3	6,5	1	2,2
Вольтаж:								
- Норма	133	93,7	48	94,1	43	93,5	42	93,3
- Высокий	9	6,3	3	5,9	3	6,5	3	6,7
Источник ритма:								
- Синусовый ритм	135	95,1	48	94,1	44	95,6	43	95,6
- Предсердный ритм	7	4,9	3	5,9	2	4,4	2	4,4
Частота ритма:								
- Норма	81	57,0	29	56,9	30	65,2	22	48,9
- Брадикардия	17	12,0	2	3,9*	6	13,1	9	20,0*
- Тахикардия	44	31,0	20	39,2	10	21,7	14	31,1
Нарушения образования импульса:								
- Синусовая аритмия	43	30,3	16	31,4	16	35,2	11	24,4
- Экстрасистолии	43	30,3	16	31,4	16	35,2	11	24,4
- Пароксизмальные тахикардии	3	2,1	3	5,9	0	0	0	0
	1	0,7	0	0	0	0	1	2,5
Нарушения проведения импульса:								
- Блокада ножек пучка Гиса	48	33,8	13	22,0	16	34,9	19	41,2
- Феномен WPW	40	28,2	10	19,6	14	30,5	16	34,7
- Синдром удлинения QT	2	1,4	0	0	1	2,2	1	2,2
	6	4,2	3	5,9	1	2,2	2	4,3
Нарушения процессов реполяризации	25	17,6	7	13,7	9	19,8	9	20,0
* $p_{3-12}$ месяцев < 0,02								

Суправентрикулярная экстрасистолия выявлялась при КА и АЭ, пароксизмальная тахикардия — при АЭ; данное состояние требовало госпитализации пациента для проведения мероприятий по купированию пароксизма. НСП регистрировались у 33,8% и были представлены БНПГ, синдромом удлиненного интервала QT и феноменом WPW. У 1 ребенка с оперированной ТМС регистрировалась полная БЛНПГ, что оказывало влияние на насосную функцию сердца и требовало назначения сердечных гликозидов. У 3-х детей с АВК и ТФ регистрировалась неполная блокада передней ветви левой

ножки пучка Гиса. У остальных — неполная БПНПГ. Феномен WPW (без клинических проявлений) выявлен у 1 ребенка с АЭ. Синдром удлиненного интервала QT (транзиторно) выявлен при ТАДЛВ, ДМПП, ДМЖП, САК, АВК. Нарушения процессов реполяризации определялись у 17,6% детей.

Данные, полученные в возрасте 3-х, 6-ти и 12-ти месяцев жизни не отличались от описанных выше, за исключением нарастания в динамике доли детей с брадикардией с 3,9% до 20,0%,  $p < 0,02$ .

### *Холтеровское мониторирование ЭКГ*

Нормальная частота ритма в течение суток выявлялась у 54,4% детей, брадикардия — у 31,2%, тахикардия — у 14,4% детей. Больше половины детей имели сниженный ЦИ (58,7%) и ригидный ЦП ритма (57,2%) (табл. 74).

Таблица 74 — Характеристики ЧСС, ЦИ и ЦП по данным ХМ-ЭКГ у наблюдаемых детей с ВПС

Признак	3-12 мес.		3 мес.		6 мес.		12 мес.	
	п	%	п	%	п	%	п	%
ЧСС в течение суток:								
- Норма	75	54,4	30	58,8	25	54,3	20	48,8
- Брадикардия	43	31,2	13	25,5	17	37,0	13	31,7
- Тахикардия	20	14,4	8	15,7	4	8,7	8	19,5
ЦИ:								
- Норма	56	41,6	16	31,4	19	41,3	21	51,2
- Снижен	81	58,7	35	68,6	26	56,5	20	48,8
- Повышен	1	0,3	0	0	1	2,2	0	0
ЦП:								
- Правильный	59	42,8	18	35,3	20	43,5	21	51,2
- Ригидный	79	57,2	33	64,7	26	56,5	20	48,8

Большая часть детей (81,2%) имела на 1 году жизни синусовый ритм, 18,2% — миграцию водителя ритма (МВР). НСР регистрировались у 6,5%: у 1 ребенка (0,7%) — суправентрикулярная и у 8 детей (5,8%) — желудочковая экстрасистолия. НСП были зарегистрированы у 37,7% детей с ВПС: 2,9% детей имели САБ 1 степени, 10,9% — АВБ 1 степени, 15,9% — БНПГ (табл. 75).

Таблица 75 — Характеристики ритма и проводимости у наблюдаемых детей

Признак	3-12 мес.		3 мес.		6 мес.		12 мес.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Синусовый ритм	112	81,2	38	74,5	37	80,4	37	90,2
Синусовая аритмия	82	59,4	27	52,9	32	69,6	23	56,1
МВР	26	18,2	13	25,5	9	19,6	4	9,8
Нарушение сердечного ритма:	9	6,5	4	8,0	3	6,5	2	5,0
- Суправентрикулярные экстрасистолы	1	0,7	1	2,0	0	0	0	0
- Желудочковые экстрасистолы	8	5,8	3	6,0	3	6,5	2	5,0
Нарушение проводимости:	52	37,7	15	29,4	19	41,3	18	43,9
- Синоатриальная блокада	4	2,9	1	2,0	1	2,2	2	4,9
- Атриовентрикулярная блокада	15	10,9	2	4,0*	5	10,9	8	19,5*
- Блокады ножек пучка Гиса	22	15,9	4	7,8	10	21,7	8	19,2
- Удлинение интервала QT	27	19,6	11	21,6	11	23,9	5	12,2
Нарушение процессов реполяризации	43	31,2	18	35,3	15	32,6	10	24,4
* $p_{3-12}$ месяцев < 0,02								

САБ встречалась у детей с КА и ДОС от ПЖ, АВБ – у детей с КА, АВК, ОАС, АЭ, ДМПП, ДМЖП. В динамике к году наблюдалось увеличение частоты регистрируемых НСП, а именно — доля детей с САБ увеличилась с 2,0% до 4,9%, АВБ с 4,0% до 19,5% ( $p < 0,02$ ), БНПГ с 7,8% до 19,2%.

Нарушения процессов реполяризации по данным ХМ-ЭКГ определялись у 31,2% детей.

#### *Эхокардиографическое исследование*

Анализ Эхо-КГ в возрасте 3-х месяцев жизни показал, что КСР в пределах нормы был у 83,3% детей, увеличение КСР — у 8,3% при КА, ТМС, САК и СГПС; уменьшение КСР — у 8,3% при КА и АВК (табл. 76). Показатели КДР в пределах нормы - у 85,4% детей, увеличение КДР — у 14,6% (при СГПС, КА, САК, ТМС). Значения МЖП и ЗСЛЖ были в пределах нормы при всех ВПС. Нарушение сократительной функции сердца (ФВ < 60%) определялось у 4,2% детей — при АВК и ТМС. Увеличение размеров ЛП было у 4,2% детей при САК,

ДМЖП, остальные (95,8%) имели нормальные размеры ЛП. Увеличение размеров ПЖ наблюдалось у 10,4% детей — при ТФ, КА, ДМПП и АВК.

В возрасте 6-и месяцев КСР в пределах нормы был у большинства - 90,3%, увеличение КСР — у 4,8% детей и наблюдалось при ТМС, ДМЖП, СГПС; уменьшение КСР — у 4,8% — при ТМС и АВК (табл. 77). Показатели КДР в пределах нормы — у 90,3%, увеличение КДР — у 4,8% — при СГПС, ДМЖП, ТМС, уменьшение — у 4,8% при АВК и ТФ. Значения МЖП больше нормы были у 1 ребенка с пороком ТК (6,1 мм). У 2-х детей были увеличены размеры ЗСЛЖ — при САК, СГПС. Нарушение сократительной функции сердца определялось у 4,8% детей при ДМПП и ТМС. Увеличение размеров ЛП регистрировалось у 1,6% детей - при ДМПП, уменьшение — у 4,8% при АВК, ТФ, АЭ; остальные имели нормальные размеры ЛП. Увеличение размеров ПЖ наблюдалось у 38,2% детей — при ТФ, КА, САК, АВК, пороке ТК и ДМПП.

К году нормальные значения КСР имели 88,2% детей, увеличение — 5,9% при КА и СГПС; уменьшение КСР — у 5,9% при АЭ и АВК (табл. 78). Увеличение КДР — у 11,8% при ОАС, ДМЖП, СГПС и КА, уменьшение — у 5,9% при АЭ и ДМПП. Значения МЖП больше нормы у 1 ребенка с САК. Размеры ЗСЛЖ в пределах нормы были у всех детей. Нарушение сократительной функции сердца ( $ФВ < 60\%$ ) выявлено у 8,6% детей при ТМС, СГПС и КА. Увеличение размеров ЛП не наблюдалось. Увеличение размеров ПЖ наблюдалось у 28,2% детей при КА, АВК, САК, ДМЖП, ДМПП и ТФ.

Параметры Эхо-КГ имели закономерные изменения, связанные с различной гемодинамикой при разных вариантах ВПС. Сравнение полученных параметров Эхо-КГ, на наш взгляд, является некорректным в связи с разными анатомическими особенностями пороков и влиянием на параметры Эхо-КГ показателей ФР.

Таблица 76 — Параметры Эхо-КГ наблюдаемых детей ( $M \pm \sigma$ ) в возрасте 3х месяцев

Порок	n	КСР, мм	КДР, мм	МЖП, мм	ЗСЛЖ, мм	ФВ, %	ЛП, мм	ВТПЖ, мм
КА	7	12,8±3,7	21,1±3,0	4,3±0,4	4,1±0,6	75±6	14,7±3,1	12,3±1,8
СГПС	2	18,4±2,6	28,1±1,6	4,2±0,3	4,4±0	66±8	16,4±1,3	4,0±2,3
ТМС	2	15,5±5,0	25,0±5,7	5,5±0,7	6,5±0,7	63±18	15,0±1,4	13,5±0,7
САК	2	18,0±7,1	26,0±5,7	5,0±1,4	5,0±1,4	67±10	19,5±9,2	13,0±0
ТАДЛВ	1	11,2	20,1	3,6	3,7	78	10,9	11,0
ДМЖП	7	12,6±1,9	20,7±2,4	3,5±0,5	3,4±0,2	72±7	14,7±4,4	12,0±1,1
ДМПП	9	12,0±1,3	19,4±2,2	3,6±0,4	3,4±0,5	71±5	14,0±1,3	13,5±1,9
ТФ	6	10,8±1,1	17,7±2,3	4,0±0	3,4±0,6	71±2	14,0±1,2	9,2±5,0
АВК	5	9,1±1,8	15,3±2,7	4,3±0,7	3,8±0,6	69±10	14,5±1,9	13,2±1,4
АЭ	3	12,0±1,5	20,9±1,2	4,0±0	4,0±0	73±5	12,5±0,2	12,1±2,1
ДОС от ПЖ	1	14,0	19,0	4,0	7,0	60	11,0	14,0
ОАС	1	13,3	22,0	3,1	3,1	75	11,1	12,2
ОАП	2	15,1±3,0	24,2±5,9	4,0±0	4,0±0	70±2	15,5±4,5	12,9±0,9
Порок ТК	1	12,0	25,0	4,0	4,0	60	14,0	13,0
Всего	49	12,6±3,1	20,5±4,0	4,1±0,6	3,9±0,9	70±7	14,4±3,0	12±2,8

Таблица 77 — Параметры Эхо-КГ наблюдаемых детей ( $M \pm \sigma$ ) в возрасте 6 месяцев

Порок	n	КСР, мм	КДР, мм	МЖП, мм	ЗСЛЖ, мм	ФВ, %	ЛП, мм	ВТПЖ, мм
КА	6	12,9±1,8	20,3±5,2	5,0±1,2	4,2±0,2	74±2	15,5±2,1	16,7±1,6
СГПС	2	16,1±5,1	20,5±0,9	3,8±0,3	4,8±0,9	72±3	14,8±0,4	11,8±0,3
ТМС	3	14,3±8,0	24,8±4,3	4,4±0,5	4,8±0,3	67±18	14,8±1,5	11,2±3,0
САК	2	15,3±1,1	26,5±5,0	4,0±0,3	5,8±0,2	72±11	18,0±0	16,0±1,4
ТАДЛВ	1	15	26	4,0	4,0	84	15	13
ДМЖП	6	15,2±2,3	24,5±2,9	4,7±0,5	4,3±0,8	69±6	14,2±1,1	12,1±0,8
ДМПП	7	13,4±1,7	20,9±1,2	4,4±0,5	4,4±0,5	69±3	15,1±2,5	13,0±2,0
ТФ	6	14,5±2,2	21,1±3,9	5,5±0,3	5,0±0,2	67±5	14,4±2,7	13,1±3,7
АВК	4	10,5±1,8	17,3±2,3	3,6±1,4	3,3±0,3	73±3	14,6±3,1	16,1±3,7
АЭ	3	14,8±1,8	23,0±2,4	3,6±1,4	3,5±0,4	65±3	14,1±2,4	-
ОАП	1	16,8	24,7	4,1	4,1	62	15,4	13,2
Порок ТК	1	14,4	26	6,1	5,5	78	18	15
Всего	42	14,0±2,9	22,5±3,9	4,4±0,7	4,5±0,7	70±8	15,0±2,1	13,4±2,7

Таблица 78 — Параметры Эхо-КГ наблюдаемых детей ( $M \pm \sigma$ ) в возрасте 12 месяцев

Порок	n	КСР, мм	КДР, мм	МЖП, мм	ЗСЛЖ, мм	ФВ, %	ЛП, мм	ВТПЖ, мм
КА	7	15,7±4,2	25,7±3,4	4,9±0,9	4,6±0,7	70±9	17,2±1,8	12,4±2,4
СГПС	1	21,4	29,7	4,5	5,0	58	20	-
ТМС	2	18,3±0,7	25,6±1,3	4,8±0,2	4,6±0,4	57±10	17,7±1,4	14,1±0,2
Стеноз АК	2	15,9±1,7	29,4±3,3	5,5±1,3	4,7±0,9	78±0	17,2±0,7	15,7±3,3
ТАДЛВ	1	14,7	26,2	4,0	4,2	72	16,5	12,7
ДМЖП	5	17,2±2,8	26,8±4,2	5,0±0,7	4,6±0,1	68±5	15,2±1,5	14,8±1,7
ДМПП	5	15,7±1,9	25,3±3,6	4,6±0,3	4,5±0,4	71±6	17,2±1,6	16,6±3,7
ТФ	4	14,5±1,4	24,3±2,1	4,8±0,3	3,9±0,2	70±5	18,5±1,4	14,7±4,8
АВК	2	13,1±2,7	21,2±1,2	3,9±0,5	3,3±0,2	71±11	14,3±1,1	17,6±2,0
АЭ	2	12,2±1,4	21,2±5,0	4,5±0,3	4,6±0,3	74±8	16,4±2,3	-
ОАС	1	16,9	28,8	4,2	3,8	65	12,6	12,2
Порок ТК	1	18,7	26,5	5,1	5,0	61	14,0	14,4
ОАП	1	19,9	31,0	4,0	4,3	66	19,0	12,6
Всего	34	16,0±3,0	25,7±3,6	4,8±0,7	4,4±0,6	69±7	16,8±2,0	14,4±3,0

*Уровень тропонина I*

В основной группе уровень тропонина I в течение года жизни составлял  $0,012 \pm 0,010$  нг/мл (min 0 нг/мл, max 0,07 нг/мл), что укладывалось в нормативные значения до 0,014 нг/мл [183] (табл. 79).

Таблица 79 — Уровни Тропонина I у наблюдаемых детей (в нг/мл)

Возраст, мес.	Основная группа		Норма [Sugimoto M., K. Ota, 2011]
	n	M $\pm$ $\sigma$ ; Me	Min-max
3-12	56	0,012 $\pm$ 0,010; 0,01	0 - 0,014
3-4	28	0,017 $\pm$ 0,030; 0,01	0 - 0,014
6-8	18	0,002 $\pm$ 0,006; 0	0 - 0,014
10-12	10	0,003 $\pm$ 0,005; 0	0 - 0,014

Отмечено повышение уровня тропонина I выше референсных значений у детей с ВПС в 3-4 месяца жизни —  $0,017 \pm 0,030$  нг/мл, с дальнейшей нормализацией к 6 месяцам —  $0,002 \pm 0,006$  нг/мл. К концу года уровень тропонина I оставался в пределах нормы. Повышение уровня тропонина I в первые 3-4 месяца жизни, вероятно, было связано с перенесенным частью детьми оперативным вмешательством.

*Уровень мозгового натрийуретического пептида*

У детей основной группы уровень BNP на первом году жизни составил  $23,5 \pm 34,9$  пг/мл (min 10 нг/мл, max 305 нг/мл), что было достоверно больше показателей группы контроля —  $11,2 \pm 2,6$  пг/мл,  $p < 0,01$  (табл. 80).

Таблица 80 — Уровни НУП (BNP) у наблюдаемых детей (в пг/мл)

Возраст, мес.	Основная группа		Контрольная группа		p	Норма [Ross R, 2012]
	n	M $\pm$ $\sigma$ ; (Me)	n	M $\pm$ $\sigma$ ; (Me)		Min-max
3-12	105	23,5 $\pm$ 34,9 (10,7)	23	11,2 $\pm$ 2,6 (10,0)	$p < 0,01$	0 - 30,0
3-4	40	30,4 $\pm$ 53,4 (11,6)	13	11,9 $\pm$ 3,3 (10,0)	$p < 0,05$	0 - 30,0
6-8	37	17,0 $\pm$ 13,3 (10,0)	5	10,0 $\pm$ 0,0 (10,0)	-	0 - 30,0
10-12	28	22,1 $\pm$ 16,6 (12,0)	5	10,7 $\pm$ 0,9 (10,0)	$p < 0,05$	0 - 30,0
$p > 0,05$ $p > 0,05$						

В динамике у детей с ВПС в возрасте 3-4 месяцев жизни уровень BNP был максимальный -  $30,4 \pm 53,4$  пг/мл, к 6-8 месяцам снижался практически в 2 раза — до  $17,0 \pm 13,3$  пг/мл и в 10-12 месяцев незначительно возрастал до  $22,1 \pm 16,6$  пг/мл. В возрасте 3-4 и 10-12 месяцев жизни уровень BNP в основной группе был достоверно выше, чем в группе контроля:  $30,4 \pm 53,4$  пг/мл и  $11,9 \pm 3,3$  пг/мл,  $p < 0,05$  и  $22,1 \pm 16,6$  пг/мл и  $10,7 \pm 0,9$  пг/мл,  $p < 0,05$ .

### Резюме

По результатам проведенного лабораторно-инструментального комплекса обследования было выявлено, что для детей с ВПС являлось характерным:

1. Нормальная частота сердечного ритма наблюдалась только у половины детей (у 57% по ЭКГ покоя и 54,4% по данным ХМ-ЭКГ).

2. НСП регистрировались у трети детей (33,8% по данным ЭКГ и 37,7% по данным ХМ-ЭКГ): у большинства — БНПГ (28,2%). К концу 1 года жизни отмечена тенденция к увеличению частоты НСП по данным ХМ-ЭКГ с 29,4% в 3 месяца до 43,9%, с достоверным увеличением частоты АВБ - в 5 раз (с 4,0% до 19,5%,  $p < 0,002$ ).

3. Большая доля детей имела нарушения процессов реполяризации — 17,6% по данным ЭКГ и 31,2% по ХМ-ЭКГ и являлись следствием нарушенной гемодинамикой при ВПС, вегетативных нарушений (ваготонии), а также могла быть связана с аномальной деполяризацией.

4. Уровень тропонина I в течение всего первого года жизни был в пределах нормы, за исключением возраста 3-4 месяцев, когда отмечалось незначительное повышение этого показателя, что можно объяснить большой долей детей, перенесших оперативное вмешательство по поводу ВПС в этот период.

5. Уровень BNP у детей с ВПС на 1 году жизни составил  $23,5 \pm 34,9$  пг/мл, что было достоверно больше показателей группы контроля ( $p < 0,01$ ), также достоверные различия получены в возрасте 3-4 и 10-12 месяцев жизни ( $p < 0,05$ ).

## 4.2 Оценка данных инструментального и лабораторного обследования детей с врожденными пороками сердца в зависимости от проведения им оперативного вмешательства на первом году жизни

### *Электрокардиографическое исследование*

У большинства детей обеих подгрупп не выявлялось отклонения ЭОС. Однако, в возрасте 3-х и 6-и месяцев жизни таких детей во ПА подгруппе было достоверно больше. Отклонение ЭОС вправо достоверно чаще определялось у детей IA подгруппы (13,3% и 0%, соответственно,  $p < 0,002$ ) (табл. 81).

Таблица 81 — ЭОС по данным ЭКГ покоя у наблюдаемых детей

Возраст, мес.	Отклонение ЭОС	IA		ПА		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	
3-12	- Вправо	10	13,3	0	0	$p < 0,002$
	- Не отклонена	58	77,3	64	95,5	$p < 0,002$
	- Влево	7	9,4	3	4,5	-
3	- Вправо	5	17,9	0	0	$p < 0,04$
	- Не отклонена	20	71,4	22	95,6	$p < 0,03$
	- Влево	3	10,7	1	4,3	-
6	- Вправо	3	13,0	0	0	-
	- Не отклонена	17	71,9	22	95,6	$p < 0,04$
	- Влево	3	13,0	1	4,3	-
12	- Вправо	2	8,3	0	0	-
	- Не отклонена	21	87,5	20	95,2	-
	- Влево	1	4,2	1	4,8	-

В целом, на 1 году жизни высокий вольтаж достоверно чаще встречался в IA подгруппе детей (15,4% и 0%, соответственно,  $p < 0,001$ ) и был связан с гипертрофией стенок левого желудочка. В возрасте 3-х, 6-и и 12-и месяцев жизни разницы между подгруппами по показателю вольтажа выявлено не было.

У большинства детей обеих подгрупп выявлялся синусовый ритм (97,3% и 92,5% — для IA и ПА) на протяжении всего 1 года жизни, достоверных различий в подгруппах получено не было.

Нормальная частота сердечного ритма выявлялась у половины детей обеих подгрупп (56,0% и 58,2% соответственно), частота встречаемости тахикардии и брадикардии в подгруппах также не отличалась (табл. 82).

Таблица 82 — Частота ритма по данным ЭКГ покоя у наблюдаемых детей

Возраст, мес.	Частота ритма	IA		IIA		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	
3-12	- Норма	42	56,0	39	58,2	-
	- Брадикардия	8	10,7	9	13,4	-
	- Тахикардия	25	33,3	19	28,4	-
3	- Норма	15	53,6	14	60,9	-
	- Брадикардия	2	7,1	0	0	-
	- Тахикардия	11	39,3	9	39,1	-
6	- Норма	16	69,6	14	60,9	-
	- Брадикардия	2	8,7	4	17,4	-
	- Тахикардия	5	21,7	5	21,7	-
12	- Норма	11	45,8	11	52,4	-
	- Брадикардия	4	16,7	5	23,8	-
	- Тахикардия	9	37,5	5	23,8	-

Синусовая аритмия встречалась у трети детей обеих подгрупп (30,7% и 29,9%, соответственно для IA и IIA), НСП — у 2,7% и 1,5% соответственно. Нарушения проведения импульса встречались достоверно чаще у детей IA подгруппы, в сравнении со IIA (42,6% и 22,9%,  $p < 0,02$ ). В динамике к году в IA подгруппе отмечено достоверное нарастание частоты НСП с 28,6% в 3 месяца до 52,3% ( $p < 0,02$ ). Феномен WPW и синдром удлиненного интервала QT встречались одинаково часто в обеих подгруппах. БНПГ в целом достоверно чаще регистрировались у оперированных детей (37,3% и 17,9%,  $p < 0,02$ ). К году отмечено достоверное увеличение частоты БНПГ у детей IA подгруппы с 25% до 44% ( $p < 0,004$ ). У 7 детей с оперированной ТФ ( $n=4$ ), АВК ( $n=1$ ), КА ( $n=1$ ) и ТМС ( $n=1$ ) БНПГ появилась в послеоперационном периоде и сохранялись в течение 1 года жизни (табл. 83).

Таблица 83 — Частота нарушений образования и проведения импульса по ЭКГ

Возраст, мес.	Нарушения образования и проведения импульса	IA		IIA		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	
3-12	Нарушения образования импульса	23	30,7	20	29,9	-
	- Синусовая аритмия	23	30,7	20	29,9	-
	- Экстрасистолии	2	2,7	1	1,5	-
	- Пароксизмальные тахикардии	0	0	1	1,5	-
	Нарушения проведения импульса	32	42,6	16	22,9	p<0,02
	- Блокада ножек пучка Гиса	28	37,3	12	17,9	p<0,02
	- Феномен WPW	1	1,3	1	1,5	-
- Синдром удлинения QT	3	4,0	3	4,5	-	
3	Нарушения образования импульса	10	35,7	6	26,1	-
	- Синусовая аритмия	10	35,7	6	26,1	-
	- Экстрасистолии	2	7,1	1	4,4	-
	- Пароксизмальные тахикардии	0	0	0	0	-
	Нарушения проведения импульса	8	28,6*	5	21,7	-
	- Блокада ножек пучка Гиса	7	25,0**	3	13,0	-
	- Феномен WPW	0	0	0	0	-
- Синдром удлинения QT	1	3,6	2	8,7	-	
6	Нарушения образования импульса	9	39,1	7	30,4	-
	- Синусовая аритмия	9	39,1	7	30,4	-
	- Экстрасистолии	0	0	0	0	-
	- Пароксизмальные тахикардии	0	0	0	0	-
	Нарушения проведения импульса	11	47,5	5	21,8	-
	- Блокада ножек пучка Гиса	10	43,5	4	17,4	p<0,04
	- Феномен WPW	1	4,4	0	0	-
- Синдром удлинения QT	0	0	1	4,4	-	
12	Нарушения образования импульса	4	16,7	7	33,3	-
	- Синусовая аритмия	4	16,7	7	33,3	-
	- Экстрасистолии	0	0	0	0	-
	- Пароксизмальные тахикардии	0	0	1	4,8	-
	Нарушения проведения импульса	13	52,3*	6	28,6	-
	- Блокада ножек пучка Гиса	11	44,0**	5	23,8	-
	- Феномен WPW	0	0	1	4,8	-
- Синдром удлинения QT	2	8,3	0	0	-	
*p <sub>3-12</sub> месяцев<0,02, ** p <sub>3-12</sub> месяцев<0,04						

Нарушения реполяризации на 1 году жизни встречались чаще среди детей IA подгруппы (26,7% и 7,5%, соответственно, p<0,003) (табл. 84).

Таблица 84 — Частота нарушений реполяризации по данным ЭКГ покоя у наблюдаемых детей

Возраст, мес.	Нарушения реполяризации				p ( $\chi^2$ )
	IA, n=150		IIA, n=134		
	n	%	n	%	
3-12	20	26,7	5	7,5	p<0,003
3	6	21,4	1	4,3	-
6	7	30,4	2	8,7	-
12	7	29,2	2	9,5	-

Анализ ЭКГ-исследования позволил установить наличие связи между фактом оперативного вмешательства и риском развития НСП, вероятность которого увеличивалась в 2,5 раза у прооперированных детей (OR=2,5[1,2÷5,2]) в сравнении с неоперированными. Анализ показателей ассоциации выявил, что риск нарушений реполяризации у ребенка с ВПС, потребовавшего проведения оперативного вмешательства на 1 году жизни, увеличивался практически в 5 раз (OR=4,7 [1,7÷13,4]). Расчет этиологической фракции показал, что у прооперированных детей 47% случаев НСП и 73% случаев нарушений реполяризации изолированно связано с влиянием оперативного вмешательства (табл. 85).

Таблица 85 — Риски отклонений по данным ЭКГ у детей с ВПС, требующих оперативного вмешательства на 1 году жизни

Признак	Характеристики ЭКГ		AP, %	$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	AP %
	n	%						
Нарушения сердечной проводимости								
IA, n=75	32	42,6	19,8	6,4; p<0,02	0,02; p<0,05	2,5 1,2÷5,2	1,9 1,1÷3,1	47,4
IIA, n=70	16	22,9						
Нарушения реполяризации								
IA, n=75	20	26,7	19,2	9,7; p<0,002	0,002; p<0,05	4,7 1,7÷13,4	3,7 1,5÷9,4	73,0
IIA, n=70	5	7,5						

## Холтеровское мониторирование ЭКГ

Нормальная частота ритма в течение суток выявлялась чаще у детей ПА подгруппы, брадикардия достоверно чаще — в IA ( $p<0,003$ ) (табл. 86).

Таблица 86 — Частота ритма по данным ХМ-ЭКГ у наблюдаемых детей

Возраст, мес.	Частота ритма	IA		ПА		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	
3-12	- Норма	35	47,3	40	62,5	-
	- Брадикардия	32	43,3	12	18,7	$p<0,003$
	- Тахикардия	7	9,4	12	18,7	-
3	- Норма	14	50,0	16	69,6	-
	- Брадикардия	10	35,7	4	17,4	-
	- Тахикардия	4	14,3	3	13,0	-
6	- Норма	11	45,8	14	63,6	-
	- Брадикардия	13	54,2	4	18,2	-
	- Тахикардия	0	0	4	18,2	-
12	- Норма	10	45,5	10	52,6	-
	- Брадикардия	9	40,9	4	21,1	-
	- Тахикардия	3	13,6	5	26,3	-

ЦИ в пределах нормы встречался чаще у детей ПА подгруппы ( $p<0,01$ ) в целом и к 12 месяцам жизни ( $p<0,05$ ) (табл. 87).

Таблица 87 — Циркадный индекс в течение суток по данным ХМ-ЭКГ

Возраст, мес.	Циркадный индекс	IA		ПА		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	
3-12	- Норма	24	31,6	34	53,1	$p<0,01$
	- Снижен	51	67,1	30	46,9	$p<0,02$
	- Повышен	1	1,3	0	0	-
3	- Норма	6	21,4	10	43,5	-
	- Снижен	22	78,6	13	56,5	-
	- Повышен	0	0	0	0	-
6	- Норма	8	33,3	11	50,0	-
	- Снижен	15	62,5	11	50,0	-
	- Повышен	1	4,2	0	0	-
12	- Норма	8	36,4	13	68,4	$p<0,05$
	- Снижен	14	63,4	6	31,6	$p<0,05$
	- Повышен	0	0	0	0	-

Правильный ЦП ритма выявлялся чаще у детей ПА подгруппы ( $p < 0,003$ ) в целом и в возрасте 12 месяцев ( $p < 0,008$ ) (табл. 88). Во ПА подгруппе к году отмечалось увеличение доли правильного ЦП с 43,5% до 73,7% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 88 — Циркадный профиль в течение суток по данным ХМ-ЭКГ

Возраст, мес.	Циркадный профиль	IA		ПА		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	
3-12	- Правильный	23	31,1	36	56,3	p<0,003
	- Ригидный	51	68,9	28	43,7	
3	- Правильный	8	28,6	10	43,5*	-
	- Ригидный	20	71,4	13	56,5	
6	- Правильный	8	33,3	12	54,5	-
	- Ригидный	16	66,7	10	45,5	
12	- Правильный	7	31,8	14	73,7*	p<0,008
	- Ригидный	15	68,2	5	26,3	
* $p_{3-12}$ месяцев < 0,05						

Синусовый ритм и синусовая аритмия встречался одинаково часто у детей обеих подгрупп. НСР выявлялась достаточно редко — 5,4% и 7,8% соответственно в IA и ПА подгруппах. Достоверных различий между группами за все время наблюдения получено не было.

НСП регистрировались достоверно чаще у детей IA подгруппы, чем ПА (46% и 28,4%,  $p < 0,04$ ). Выявлено достоверное увеличение частоты НСП в IA подгруппе к концу 1 года жизни (с 28,6% в 3 месяца до 59,1%,  $p < 0,03$ ). САБ 1 степени регистрировалась только у детей IA подгруппы (5,4%). АВБ 1 степени регистрировалась у 14,9% детей IA и 6,3% - ПА подгруппы. Отмечена тенденция к нарастанию частоты АВБ к году жизни в обеих подгруппах: в IA с 7,1% до 22,7%, во ПА — с 0% до 15,8%. Выявлено достоверное преобладание частоты встречаемости БНПГ у детей IA подгруппы, в сравнении с детьми ПА (табл. 89).

Таблица 89 — Частота нарушений проведения импульса по данным ХМ-ЭКГ

Возраст, мес.	Нарушения проведения импульса	IA		IIA		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	
3-12	Нарушения проведения импульса:	34	46,0	18	28,4	p<0,04
	- Синоатриальная блокада	4	5,4	0	0	-
	- Атриовентрикулярная блокада	11	14,9	4	6,3	-
	- Блокады ножек пучка Гиса	18	24,3	4	6,3	p<0,004
	- Удлинение интервала QT	13	17,6	14	21,9	-
3	Нарушения проведения импульса:	8	28,6*	7	30,4	-
	- Синоатриальная блокада	1	3,6	0	0	-
	- Атриовентрикулярная блокада	2	7,1	0	0	-
	- Блокады ножек пучка Гиса	3	10,7	1	4,4	-
	- Удлинение интервала QT	5	17,9	6	26,1	-
6	Нарушения проведения импульса:	13	54,2	6	27,3	-
	- Синоатриальная блокада	1	4,2	0	0	-
	- Атриовентрикулярная блокада	4	16,7	1	4,6	-
	- Блокады ножек пучка Гиса	8	33,3	2	9,1	p<0,05
	- Удлинение интервала QT	6	25,0	5	22,7	-
12	Нарушения проведения импульса:	13	59,1*	5	26,3	p<0,04
	- Синоатриальная блокада	2	9,1	0	0	-
	- Атриовентрикулярная блокада	5	22,7	3	15,8	-
	- Блокады ножек пучка Гиса	7	31,8	1	5,3	p<0,04
	- Удлинение интервала QT	2	9,1	3	15,8	-

\*p<sub>3-12</sub> месяцев<0,03

Таким образом, риск НСП у ребенка с оперированным ВПС, на 1 году жизни увеличивался практически в 2 раза (OR 2,4 [1,2÷4,8]) в сравнении с неоперированными детьми (табл. 90).

Таблица 90 — Риски регистрации НСП по данным ХМ-ЭКГ у детей с ВПС, требующих оперативного вмешательства на 1 году жизни

Признак	НСП у детей с ВПС		AP, %	$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	AP %
	n	%						
IA, n=75	34	46,0	17,6	6,1; p<0,02	0,02; p<0,05	2,4 1,2÷4,8	1,5 1,1÷2,0	33,3
IIA, n=70	18	28,4						

Нарушения реполяризации по данным ХМ-ЭКГ в целом встречались одинаково часто у детей обеих подгрупп (29,7% и 32,8%, соответственно).

#### *Уровень мозгового натрийуретического пептида*

У детей IA подгруппы уровень BNP на 1 году жизни составил  $33,3 \pm 45,6$  пг/мл, что было достоверно больше показателей BNP IA подгруппы –  $11,2 \pm 2,6$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) и группы контроля -  $11,2 \pm 2,6$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) (табл. 91).

Таблица 91 — Уровни НУП (BNP) у наблюдаемых детей (в пг/мл)

Возраст, мес.	IA		IIA		Контрольная группа		p (Манна-Уитни)	Норма [Ross R, 2012]
	n	M $\pm$ $\sigma$ ; Me	n	M $\pm$ $\sigma$ ; Me	n	M $\pm$ $\sigma$ ; Me		Min-max
	1		2		3			
3-12	55	33,3 $\pm$ 45,6; 16,0	50	12,3 $\pm$ 6,1; 10,0	23	11,2 $\pm$ 2,6; 10,0	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$	0 - 30,0
3-4	19	51,3 $\pm$ 72,6; 24,0	21	11,4 $\pm$ 2,5; 10,0	13	11,9 $\pm$ 3,3; 10,0	$p_{1-2} < 0,02$	0 - 30,0
6-8	18	22,8 $\pm$ 16,9; 12,5	19	11,7 $\pm$ 5,3; 10,0	5	10,0 $\pm$ 0,0; 10,0	-	0 - 30,0
10-12	18	25,9 $\pm$ 17,6; 20,0	10	15,4 $\pm$ 11,0; 11,0	5	10,7 $\pm$ 0,9; 10,0	-	0 - 30,0
	$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,05$			

У оперированных детей максимальный уровень BNP определялся в 3-4 месяца —  $51,3 \pm 72,6$  пг/мл, к 10-12 месяцам отмечена тенденция в виде 2-х кратного уменьшения этого показателя. У детей IIA подгруппы уровень BNP в течение года практически не изменялся. В возрасте 3 месяцев жизни уровень BNP у детей IA подгруппы был достоверно выше, чем во IIA ( $p < 0,02$ ).

#### **Резюме**

Анализ данных показал, что для детей, которым на первого году жизни требовалось проведение оперативного вмешательства было характерно:

1. Только половина детей, которым на первом году жизни требовалось проведение оперативного вмешательства, имели нормальную частоту ритма; доля детей с брадикардией к году увеличиваясь до 40,9% ( $p < 0,003$ ).

2. Риск НСП у ребенка с ВПС, требующего проведения оперативного вмешательства на 1 году жизни увеличивался в 2,5 раза (OR 2,5 [1,2÷5,2] — по данным ЭКГ и OR=2,4 [1,2÷4,8] — по данным ХМ-ЭКГ). К концу 1 года жизни выявлено достоверное нарастание частоты НСП с 28,6% в 3 месяца жизни до 52,3% ( $p < 0,02$ ). Среди НСП у детей с оперированными ВПС достоверно чаще, чем у неоперированных, регистрировались БНПГ ( $p < 0,02$ ). Учитывая нарастание в динамике частоты БНПГ с 25% до 44% ( $p < 0,004$ ) можно предположить, что у части детей БНПГ носили ятрогенный характер, связанный с проведенным оперативным вмешательством.

3. Большая часть детей с оперированными ВПС имела сниженный ЦИ (67,1%) и ригидный ЦП ритма (68,9%), что свидетельствует о тяжести нарушений гемодинамики у этой группы пациентов.

4. Риск регистрации нарушений реполяризации увеличивался практически в 5 раз (OR 4,7 [1,7÷13,4]) при наличии у ребенка ВПС, требующего оперативного вмешательства на первом году жизни. У 73% детей регистрируемые нарушения реполяризации были изолировано связаны с оперированным ВПС.

5. Уровень BNP на первом году жизни составлял  $33,3 \pm 45,6$  пг/мл, что было достоверно выше показателей неоперированных детей ( $p < 0,001$ ) и группы контроля ( $p < 0,001$ ).

### **4.3 Оценка данных инструментального и лабораторного обследования детей с врожденными пороками сердца в зависимости от тяжести и вида порока**

#### *Электрокардиографическое исследование*

У большинства детей — 81,6% — IB, 83,0% — IIВ и 93,5% — IIIВ подгруппы отклонения ЭОС не выявлялось, отклонение ЭОС вправо было у 8,2%,

12,8% и 6,5% — соответственно. Аналогичные тенденции прослеживались в течение года, но достоверные различия отсутствовали.

Высокий вольтаж на 1 году жизни достоверно чаще встречался в подгруппе детей с тяжелыми ВПС, при сравнении их с детьми ШВ подгруппы (10,4% и 0%, соответственно,  $p < 0,03$ ). В возрасте 3, 6 и 12 месяцев жизни разницы между подгруппами выявлено не определялось.

У большинства детей выявлялся синусовый ритм (95,9%, 95,7% и 93,5%, соответственно для IV, IIВ и ШВ подгруппы). Аналогичные тенденции сохранялись на протяжении всего 1 года жизни, отличий в подгруппах не было.

Дети с тяжелыми ВПС достоверно чаще имели нормальную частоту сердечного ритма, в сравнении с детьми ШВ подгруппы (62,9% и 43,5%,  $p < 0,03$ ). Соответственно, брадикардия и тахикардия ( $p < 0,02$ ) встречалась чаще у детей ШВ подгруппы. Однако, к году отмечено уменьшение доли детей с ЧСС, соответствующей возрасту, в подгруппах детей с тяжелыми ВПС: с 50,0% до 37,5% — для IV подгруппы, с 76,5% до 66,7% — для IIВ (табл. 92).

Нарушения образования импульса (в том числе синусовая аритмия) встречались достоверно чаще в подгруппе детей с тяжелыми ВПС (за счет детей IV), в сравнении с детьми ШВ подгруппы в целом за 1 год жизни ( $p < 0,03$ ), а также в 3 и 6 месяцев жизни ( $p < 0,05$ ) (табл. 93). НСР регистрировались только среди детей с тяжелыми ВПС (4%,  $n=4$ ).

НСП в целом на 1 году ( $p < 0,001$ ), а также в 3 ( $p < 0,001$ ) и 12 ( $p < 0,008$ ) месяцев жизни достоверно чаще встречались у детей с тяжелыми ВПС, в сравнении с детьми ШВ подгруппы (табл. 94). Феномен WPW, синдром удлиненного интервала QT также чаще определялись у детей с тяжелыми ВПС, однако достоверных различий между подгруппами не выявлялось. БНПГ на 1 году жизни регистрировались достоверно чаще у детей с тяжелыми ВПС (36,5%, 10,9%, соответственно для (I+II)В и ШВ подгрупп,  $p < 0,002$ ). К 12 месяцам отмечалось нарастание частоты БНПГ у детей всех подгрупп, однако среди тяжелых ВПС доля детей с БНПГ выросла до 45,2% и была достоверно больше, чем среди детей ШВ подгруппы (13,3%,  $p < 0,05$ ).

Таблица 92 — Частота ритма по данным ЭКГ покоя у наблюдаемых детей

Возраст, мес.	Частота ритма	(I+II)В		IV		IIВ		IIIВ		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		4		
3-12	- Норма	61	62,9	25	51,0	36	76,6	20	43,5	$p_{1-4}<0,03, p_{3-4}<0,002$
	- Брадикардия	8	9,3	4	8,2	4	8,5	9	19,6	-
	- Тахикардия	27	27,8	20	40,8	7	14,9	17	36,9	$p_{3-4}<0,02$
3	- Норма	22	62,9	9	50,0	13	76,5	7	43,7	-
	- Брадикардия	2	5,7	1	5,6	1	5,9	0	0	-
	- Тахикардия	11	31,4	8	44,4	3	17,6	9	56,3	$p_{3-4}<0,03$
6	- Норма	23	76,7	10	66,7	13	86,7	7	43,8	$p_{1-4}<0,03, p_{3-4}<0,02$
	- Брадикардия	2	6,7	1	6,6	1	6,6	4	25,0	-
	- Тахикардия	5	16,7	4	26,7	1	6,6	5	31,2	-
12	- Норма	16	51,6	6	37,5	10	66,7	6	42,9	-
	- Брадикардия	4	12,9	2	12,5	2	13,3	5	35,7	-
	- Тахикардия	11	35,5	8	50,0	3	20,0	3	21,4	-

Таблица 93 — Частота синусовой аритмии по данным ЭКГ покоя у наблюдаемых детей

Возраст, мес.	Нарушения образования импульса	(I+ II)В		IV		IIВ		IIIВ		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		4		
3-12	Синусовая аритмия	35	36,5	23	46,9	12	25,5	8	17,4	$p_{1-4}<0,03, p_{2-4}<0,003$
3	Синусовая аритмия	14	40,0	9	50,0	5	29,4	2	12,5	$p_{1-4}<0,05, p_{2-4}<0,02$
6	Синусовая аритмия	13	43,3	8	53,3	5	33,3	3	18,8	$p_{2-4}<0,05$
12	Синусовая аритмия	8	25,8	6	37,5	2	13,3	3	21,4	-

Таблица 94 — Частота нарушений проведения импульса по данным ЭКГ покоя у наблюдаемых детей

Возр мес.	Нарушения проведения импульса	(I+ II)В		IV		IIВ		IIIВ		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		4		
3-12	Нарушения проведения импульса:	42	43,7	19	38,7	23	48,9	6	13,1	$p_{1-4,3-4}<0,001, p_{2-4}<0,005$
	- Блокада ножек пучка Гиса	35	36,5	16	32,7	19	40,4	5	10,9	$p_{1-4,3-4}<0,002, p_{2-4}<0,02$
	- Феномен WPW	2	2,0	2	4,0	0	0	0	0	-
	- Синдром удлинения QT	5	5,2	1	2,0	4	8,5	1	2,2	-
3	Нарушения проведения импульса:	11	31,4	4	22,3	7	41,2	2	12,6	$p_{1-4}<0,001$
	- Блокада ножек пучка Гиса	9	25,7	3	16,7	6	35,3	1	6,3	$p_{3-4}<0,05$
	- Феномен WPW	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	- Синдром удлинения QT	2	5,7	1	5,6	1	5,9	1	6,3	-
6	Нарушения проведения импульса:	14	46,6	7	46,7	7	46,8	2	12,5	-
	- Блокада ножек пучка Гиса	12	40,0	6	40,0	6	40,0	2	12,5	-
	- Феномен WPW	1	3,3	1	6,7	0	0	0	0	-
	- Синдром удлинения QT	1	3,3	0	0	1	6,8	0	0	-
12	Нарушения проведения импульса:	17	54,9	8	50,1	9	60,1	2	13,3	$p_{1-4,3-4}<0,008, p_{2-4}<0,03$
	- Блокада ножек пучка Гиса	14	45,2	7	43,8	7	46,7	2	13,3	$p_{1-4}<0,05$
	- Феномен WPW	1	3,2	1	6,3	0	0	0	0	-
	- Синдром удлинения QT	2	6,5	0	0	2	13,4	0	0	-

Установлена связь между наличием тяжелого ВПС и риском развития НСП, вероятность которого увеличивалась в 5 раз (OR 5,2 [2,0÷13,4]), при наличии тяжелого цианотического ВПС — в 4 раза (OR 4,2 [1,5÷11,9]), а при тяжелом ацианотическом ВПС — в 6 раз (OR 6,4 [2,3÷17,9]). Расчет этиологической фракции показал, что у детей с тяжелыми ВПС 70% случаев НСП было изолированно связано с тяжестью ВПС (табл. 95).

Таблица 95 — Риски НСП по данным ЭКГ у детей с тяжелыми ВПС

Признак	НСП у детей с ВПС		АР, %	$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	АР %
	n	%						
Тяжелые ВПС								
(I+II)В, n=96 ШВ, n=46	42 6	43,7 13,1	30,47	13,1; p<0,002	0,001; p<0,05	5,2 2,0÷13,4	3,4 1,5÷7,3	70,6
Тяжелые цианотические ВПС								
IV n=49 ШВ, n=46	19 6	38,7 13,1	25,7	8,1; p<0,005	0,006; p<0,05	4,2 1,5÷11,9	3,0 1,3÷6,8	66,7
Тяжелые ацианотические ВПС								
ПВ, n=47 ШВ, n=46	23 6	18,9 13,1	35,9	14,1; p<0,001	0,001; p<0,05	6,4 2,3÷17,9	3,8 1,7÷8,4	73,7

Нарушения реполяризации на 1 году жизни встречались достоверно чаще среди детей с тяжелыми ВПС, в сравнении ШВ подгруппой (p<0,001). Получены достоверные различия в большей частоте встречаемости нарушений реполяризации у детей IV подгруппы, при сравнении с детьми ШВ в 3 и 6 месяцев жизни (p<0,05 и p<0,02) (табл. 96).

Таблица 96 — Частота нарушений реполяризации у наблюдаемых детей

Возраст, мес.	(I+ II)В, n=96		IV, n=49		ПВ, n=47		ШВ, n=46		p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	1		2		3		4		
3-12	24	25,0	12	24,5	12	25,5	1	2,2	p <sub>1-4</sub> <0,001, p <sub>2-4,3-4</sub> <0,002
3	7	20,0	4	22,2	3	17,6	0	0	p <sub>2-4</sub> <0,05
6	9	30,0	5	33,3	4	26,7	0	0	p <sub>1-4,2-4</sub> <0,02, p <sub>3-4</sub> <0,03
12	8	25,8	3	18,7	5	33,3	1	7,1	-

Риск нарушения реполяризации у ребенка с тяжелым ВПС на 1 году жизни увеличивался практически в 15 раз (OR 15 [2,0÷114,8] — для тяжелого ВПС, OR 14,6 [1,8÷117,5] — для цианотического ВПС, OR 15,4 [1,9÷124,4] — для ацианотического ВПС). Расчет атрибутивной пропорции показал, что причиной регистрируемых нарушений реполяризации более, чем у 90% детей была тяжесть порока (табл. 97).

Таблица 97 — Риски нарушения реполяризации по данным ЭКГ у детей с тяжелыми ВПС

Признак	Нарушение реполяризации		AP, %	$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	AP %
	n	%						
Тяжелые ВПС								
(I+II)В, n=96	24	25,0	22,8	11,2; p<0,001	0,001; p<0,05	15,0 2,0÷114,8	11,5 1,6÷82,4	91,3
IIIВ, n=46	1	2,2						
Тяжелые цианотические ВПС								
(I+II)В, n=49	12	24,5	22,3	10,0; p<0,002	0,002; p<0,05	14,6 1,8÷117,5	11,3 1,3÷83,2	91,2
IIIВ, n=46	1	2,2						
Тяжелые ацианотические ВПС								
(I+II)В, n=47	12	25,5	23,4	10,6; p<0,002	0,002; p<0,05	15,4 1,9÷124,4	11,7 1,6÷86,7	91,5
IIIВ, n=46	1	2,2						

#### *Холтеровское мониторирование ЭКГ*

Нормальная частота ритма в течение суток выявлялась у 61,7% детей IV подгруппы, 39,1% — IIВ и 62,2% — IIIВ подгруппы. Соответственно, достоверно реже нормальная частота ритма встречалась во IIВ подгруппе детей. У детей с тяжелыми ВПС чаще, чем в других подгруппах определялась брадикардия (38,7%), преимущественно за счет IIВ подгруппы детей (47,8%) (табл. 98).

Дети с тяжелыми ВПС чаще демонстрировали ригидный ЦП, чем дети IIIВ подгруппы (p<0,04), преимущественно за счет IV подгруппы. К концу года жизни в подгруппе тяжелых ВПС отмечалось увеличение доли детей с правильным ЦП ритма. Однако, доля детей с ригидным ЦП в IV подгруппе была достоверно больше, чем в IIIВ (p<0,04) (табл. 99).

Таблица 98 — Частота ритма по данным ХМ-ЭКГ у наблюдаемых детей

Возраст, мес.	Частота ритма	(I+II)В		IV		IIV		IIIV		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		4		
3-12	- Норма	47	50,5	29	61,7	18	39,1	28	62,2	$p_{2-3,3-4} < 0,03$
	- Брадикардия	36	38,7	14	29,8	22	47,8	7	15,6	$p_{1-4} < 0,006, p_{3-4} < 0,001$
	- Тахикардия	10	10,8	4	8,5	6	13,1	10	22,2	-
3	- Норма	18	51,4	12	66,7	6	35,3	12	75,0	$p_{3-4} < 0,03$
	- Брадикардия	11	31,4	4	22,2	7	41,2	2	12,5	-
	- Тахикардия	6	17,1	2	11,1	4	23,5	2	12,5	-
6	- Норма	16	51,6	10	62,5	6	40,0	9	60,0	-
	- Брадикардия	14	45,2	6	37,5	8	53,3	3	20,0	-
	- Тахикардия	1	3,3	0	0	1	6,7	3	20,0	-
12	- Норма	13	48,2	7	53,8	6	42,9	7	50,0	-
	- Брадикардия	11	40,7	4	30,8	7	50,0	2	14,3	$p_{3-4} < 0,05$
	- Тахикардия	3	11,1	2	15,4	1	7,1	5	35,7	-



Дети с тяжелыми ВПС достоверно реже имели нормальный ЦИ, чем дети ШВ подгруппы ( $p < 0,001$ ); к году наблюдалось увеличение доли детей с нормальным ЦИ при тяжелых ВПС до 40,7%, у детей ШВ подгруппы до 71,4%. Остальные дети имели сниженный ЦП ритма (табл. 100).

Синусовый ритм и синусовая аритмия по данным ХМ-ЭКГ встречались одинаково часто у детей всех подгрупп. НСР регистрировались у 6,5% ( $n=6$ ) детей (I+II)В и 6,7% ( $n=3$ ) ШВ подгруппы.

НСП наблюдались достоверно чаще у детей с тяжелыми ВПС — 46,2% (преимущественно за счет ПВ подгруппы — 55,9%), чем в ШВ (19,8%,  $p < 0,04$ ,  $p < 0,001$ ) (табл.102). АВБ - достоверно чаще у детей ПВ, чем в ШВ подгруппе - 23,9% и 4,4%,  $p < 0,008$ . БНПГ присутствовали только при тяжелых ВПС и составляли 23,7%, достоверно отличаясь от ШВ подгруппы (0%,  $p < 0,001$ ). Удлинение интервала QT встречалось чаще при тяжелых ВПС (21,5%), преимущественно во ПВ подгруппе — 32,6%. К году отмечено нарастание НСП: в IV - с 27,8% до 46,2%, во ПВ — с 41,2% до 64,3%, в ШВ — с 18,8% до 21,4% и достоверное превышение частоты НСП в подгруппе тяжелых ВПС (за счет ПВ) при сравнении с ШВ подгруппой ( $p < 0,03$ ). Частота АВБ к году увеличилась во всех подгруппах, БНПГ — только в подгруппе тяжелых ВПС: с 11,1% до 29,6%, достоверно отличаясь от ШВ подгруппы ( $p < 0,02$ ).

Выявлено, что риск НСП по данным ХМ-ЭКГ у ребенка с тяжелым ВПС на 1 году жизни увеличивался в 3 раза (OR 3,5 [1,5÷8,1]), при тяжелом ацианотическом ВПС – в 5 раз (OR 5,1 [2,0÷12,9]) (табл. 101).

Таблица 101 — Риски НСП по данным ХМ-ЭКГ у детей с тяжелыми ВПС

Признак	НСП у детей с ВПС		AP, %	$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	AP %
	n	%						
Тяжелые ВПС								
(I+II)В, n=93	43	46,2		9,4;	0,003;	3,5	2,4	58,3
ШВ, n=46	9	19,8		$p < 0,003$	$p < 0,05$	1,5÷8,1	1,3÷4,4	
Тяжелые ацианотические ВПС								
(I+II)В, n=47	26	55,9		12,7;	0,001;	5,1	2,8	64,3
ШВ, n=46	9	19,8		$p < 0,001$	$p < 0,05$	2,0÷12,9	1,5÷5,4	

Таблица 102 — Частота нарушений проведения импульса по данным ХМ-ЭКГ у наблюдаемых детей

Возраст, мес.	Нарушения образования импульса	(I+II)В		IV		IIВ		IIIВ		p ( $\chi^2$ )
		n	%	n	%	n	%	n	%	
		1		2		3		4		
3-12	Нарушения образования импульса:	43	46,2	17	36,6	26	55,9	9	19,8	$p_{1-4}<0,04, p_{3-4}<0,001$
	- Синоатриальная блокада	4	4,3	2	4,3	2	4,3	0	0	-
	- Атриовентрикулярная блокада	13	14,0	2	4,3	11	23,9	2	4,4	$p_{3-4}<0,008$
	- Блокады ножек пучка Гиса	22	23,7	11	23,4	11	23,9	0	0	$p_{1-4,2-4,3-4}<0,001$
	- Удлинение интервала QT	20	21,5	5	10,6	15	32,6	7	15,6	-
3	Нарушения образования импульса:	12	34,3	5	27,8	7	41,2	3	18,8	-
	- Синоатриальная блокада	1	2,9	1	5,6	0	0	0	0	-
	- Атриовентрикулярная блокада	2	5,7	0	0	2	11,8	0	0	-
	- Блокады ножек пучка Гиса	4	11,4	2	11,1	2	11,8	0	0	-
	- Удлинение интервала QT	8	22,9	2	11,1	6	35,3	3	18,8	-
6	Нарушения образования импульса:	16	51,6	6	37,5	10	66,7	3	20,0	$p_{1-4}<0,05, p_{3-4}<0,01$
	- Синоатриальная блокада	1	3,2	1	6,3	0	0	0	0	-
	- Атриовентрикулярная блокада	5	16,1	0	0	5	33,3	0	0	$p_{3-4}<0,02$
	- Блокады ножек пучка Гиса	10	32,3	4	25,0	6	40,0	0	0	$p_{1-4}<0,02, p_{2-4}<0,04, p_{3-4}<0,007$
	- Удлинение интервала QT	8	25,8	2	12,5	6	40,0	3	20,0	-
12	Нарушения образования импульса:	15	55,6	6	46,2	9	64,3	3	21,4	$p_{1-4}<0,04, p_{3-4}<0,03$
	- Синоатриальная блокада	2	7,4	0	0	2	14,3	0	0	-
	- Атриовентрикулярная блокада	6	22,2	2	15,4	4	28,6	2	14,3	-
	- Блокады ножек пучка Гиса	8	29,6	5	38,5	3	21,4	0	0	$p_{1-4}<0,03, p_{2-4}<0,02$
	- Удлинение интервала QT	4	14,8	1	7,7	3	21,4	1	7,1	-

Нарушения процессов реполяризации наблюдались одинаково часто у детей всех подгрупп. К концу года до четверти детей имели нарушения реполяризации по данным ХМ-ЭКГ (табл. 103).

Таблица 103 – Частота нарушений реполяризации по данным ХМ-ЭКГ

Возраст, мес.	(I+ II)В, n=93		IV, n=47		IIВ, n=46		IIIВ, n=45		p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	n	%	n	%	
	1		2		3		4		
3-12	29	31,2	10	21,3	19	41,3	14	31,1	-
3	12	34,3	4	22,2	8	47,1	6	37,5	-
6	10	32,3	3	18,8	7	46,7	5	33,3	-
12	7	25,9	3	23,1	4	28,6	3	21,4	-

#### *Уровень мозгового натрийуретического пептида*

Наибольшие показатели BNP на 1 году жизни отмечались среди детей с тяжелыми ВПС, что было достоверно выше, чем в контроле ( $30,1 \pm 41,8$  пг/мл и  $11,2 \pm 2$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). Уровень BNP у детей IV и IIВ подгрупп был также выше, чем в контроле ( $31,4 \pm 29,1$  пг/мл,  $29,1 \pm 49,6$  пг/мл и  $11,2 \pm 2$  пг/мл,  $p < 0,01$ ) и выше, чем в IIIВ подгруппе ( $p < 0,01$ ). Показатели BNP в IIIВ подгруппе не отличались от группы контроля на протяжении всего года жизни (табл. 104).

У детей с тяжелыми ВПС уровень BNP был максимален в возрасте 3-4 месяцев —  $41,1 \pm 64,0$  пг/мл и к году уменьшался практически в 2 раза до уровня  $26,9 \pm 17,6$  пг/мл. У детей IV подгруппы уровень BNP был выше нормы на протяжении всего 1 года жизни и в возрасте 3-4-х и 10-12-и месяцев жизни был достоверно выше, чем в группе контроля и IIIВ подгруппе. Дети IIВ подгруппы имели значения BNP большие, чем в группе контроля и у IIIВ подгруппы, однако достоверных различий получено не было. Для детей IIВ подгруппы значения BNP были максимальны в возрасте 3-4 месяцев ( $50,4 \pm 88,3$  пг/мл), с почти 2-х кратным снижением к концу 1 года жизни ( $22,4 \pm 20,3$  пг/мл). Показатели BNP у детей IIIВ подгруппы на протяжении всего 1 года жизни не отличались от группы контроля.

Таблица 104 — Уровни НУП (BNP) у наблюдаемых детей (в пг/мл)

Возраст, мес.	(I+II)В		IV		IIV		IIIV		Контрольная группа		р (Манна-Уитни)	Норма [Ross R, 2012]
	M±σ; Me	n	M±σ; Me	n	M±σ; Me	n	M±σ; Me	n	M±σ; Me	n		Min-max
	1		2		3		4		5			
3-12	30,1±41,8; 14,9	68	31,4±29,1; 24,5	30	29,1±49,6; 11,4	38	11,3±4,3; 10,0	37	11,2±2,6; 10,0	23	p <sub>1-5</sub> <0,001 p <sub>2-5</sub> <0,001 p <sub>2-5</sub> <0,01 p <sub>3-5</sub> <0,01 p <sub>2-4</sub> <0,01 p <sub>3-4</sub> <0,01	0-30
3-4	41,1±64,0; 15,4	26	34,3±40,4; 20,4	15	50,4±88,3; 12,9	11	10,4±1,0; 10,0	14	11,9±3,3; 10,0	13	p <sub>2-4</sub> <0,05 p <sub>2-5</sub> <0,05	0-30
6-12	20,4±15,6; 11,2	23	23,1±14,5; 19,0	8	18,9±16,4; 10,0	15	11,8±6,1; 10,0	14	10,0±0,0; 10,0	5	-	0-30
10-12	26,9±17,6; 25,0	19	34,6±8,6; 33,0	7	22,4±20,3; 11,8	12	12,2±4,3; 10,0	9	10,7±0,9; 10,0	5	p <sub>1-4</sub> <0,05 p <sub>1-5</sub> <0,05 p <sub>2-5</sub> <0,05 p <sub>2-4</sub> <0,05	0-30

## Резюме

Анализ данных лабораторно-инструментального комплекса обследований показал, что для детей с тяжелыми ВПС было характерно:

1. У детей с тяжелыми ВПС достоверно чаще регистрировались НСП, в сравнении с детьми, имевшими ВПС легкой и средней степени тяжести. Риск НСП на 1 году жизни у ребенка с тяжелым цианотическим ВПС увеличивался в 4 раза (OR 4,2 [1,5÷11,9] по данным ЭКГ), с тяжелым ацианотическим ВПС — в 5-6 раз (OR 6,4 [2,3÷17,9] — по ЭКГ, OR 5,1 [2,0÷12,9] — по ХМ-ЭКГ).

2. БНПГ встречались достоверно чаще в подгруппе тяжелых ВПС, в сравнении с детьми, имевшими ВПС легкой и средней степени тяжести, регистрируясь к году у 45,2% детей по данным ЭКГ ( $p < 0,002$ ) и у 29,6% по данным ХМ-ЭКГ ( $p < 0,03$ ). В динамике к году отмечено нарастание частоты АВБ и БНПГ в подгруппе детей с тяжелыми ВПС.

3. Риск нарушения реполяризации у детей с тяжелым ВПС по данным ЭКГ покоя на 1 году жизни увеличивался практически в 15 раз (OR 15,0 [2,0÷114,8]). У 91,3% детей причиной регистрируемых нарушений реполяризации была тяжесть ВПС.

4. У детей с тяжелыми ВПС уровень VNP к году был достоверно выше, чем у детей, имевших ВПС легкой и средней степени тяжести и в группе контроля.

## Глава 5.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЯ МОЗГОВОГО  
НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У ДЕТЕЙ С  
ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА С ДАННЫМИ  
АНАМНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА И ДАННЫМИ  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ**

**5.1 Определение чувствительности и специфичности мозгового  
натрийуретического пептида**

*Чувствительность и специфичность мозгового натрийуретического  
пептида у детей с врожденными пороками сердца*

Учитывая, что большая часть детей контрольной группы имела уровень BNP, равный 10,0 пг/мл (медиана 10,0 пг/мл в течение всего 1 года жизни), была проведена оценка валидности этого диагностического теста. Доля детей с повышением уровня BNP > 10 пг/мл была достоверно выше среди детей основной группы (51,4% и 26,1%,  $p < 0,03$ ) (табл. 105).

Таблица 105 — Определение чувствительности и специфичности уровня BNP > 10 пг/мл у наблюдаемых детей

Результаты	Основная группа		Контрольная группа		Всего
	п	%	п	%	
BNP > 10 пг/мл	54	51,4	6	26,1	60
BNP < 10 пг/мл	51	48,6	17	73,9	68
Всего	105	100	23	100	128

Специфичность теста составила 74%, чувствительность 51%. Вычисление отношения правдоподобия показало, что при положительном результате теста

(BNP>10 пг/мл) вероятность наличия у ребенка ХСН возрастала в 2 раза, а при отрицательном результате (BNP<10 пг/мл) — уменьшалась на 34%.

Расчёт предсказательного значения положительного и отрицательного результата теста показал, что предсказательное значение положительного теста (BNP>10 пг/мл) составило 90%, предсказательное значение отрицательного теста — 25%. Таким образом, 90% детей, имеющих увеличение уровня BNP>10 пг/мл, имеют ХСН. Однако только у 25% детей при выявлении BNP<10 пг/мл, можно опровергнуть наличие ХСН.

Согласно литературным данным, рекомендуемый уровень BNP в детской популяции при отсутствии ХСН составляет менее 30 пг/мл [158, 171]. Поэтому также была проведена оценка валидности диагностического теста определения BNP>30 пг/мл. Доля детей с уровнем BNP>30 пг/мл на 1 году жизни была достоверно больше в основной группе, чем в контроле ( $p<0,02$ ) (табл. 106).

Таблица 106 — Частота повышения уровня BNP>30 пг/мл у наблюдаемых детей

Результаты	Основная группа		Контрольная группа		Всего
	n	%	n	%	
BNP>30 пг/мл	22	21,0	0	0	22
BNP<30 пг/мл	83	79,0	23	100	106
Всего	105	100	23	100	128

Специфичность теста составила 100%, чувствительность 21%. Таким образом, повышение уровня BNP>30 пг/мл свидетельствовало о наличии у ребенка ХСН. А получение отрицательного результата (BNP<30 пг/мл) уменьшало вероятность ХСН на 21%. В подтверждение вышесказанному было рассчитано предсказательное значение положительного теста, которое составило 100% и предсказательное значение отрицательного теста, составляющее 22%. То есть, 100% детей, имеющих увеличение уровня BNP>30 пг/мл, имеют проявления ХСН; но только у 22% при наличии BNP<30 пг/мл наличие ХСН можно исключить.

*Чувствительность и специфичность мозгового натрийуретического пептида у детей с оперированными врожденными пороками сердца*

Доля детей с  $\text{BNP} > 10$  пг/мл была достоверно выше в IA подгруппе, чем во ПА (58,2% и 38,0%,  $p < 0,04$ ) и контроле (58,2% и 26,1%,  $p < 0,01$ ) (табл. 107).

Специфичность теста ( $\text{BNP} > 10$  пг/мл) для детей с оперированными ВПС составила 62%, чувствительность — 58%. Вычисление отношения правдоподобия показало, что при положительном результате теста вероятность наличия у ребенка ХСН, требующего проведения оперативного вмешательства на 1 году жизни возрастала в 1,5 раза, а при отрицательном результате — уменьшалась на 32%. Предсказательное значение положительного теста составило 63%, предсказательное значение отрицательного теста — 57%. Таким образом, у 63% детей с увеличением уровня  $\text{BNP} > 10$  пг/мл можно предположить, что тяжесть ХСН при ВПС потребует проведения оперативного вмешательства на первом году жизни; у 57% детей при наличии  $\text{BNP} < 10$  пг/мл, вероятно, оперативное вмешательство на первом году жизни не потребуется.

Таблица 107 — Определение чувствительности и специфичности уровня  $\text{BNP} > 10$  пг/мл у наблюдаемых детей

Результаты	IA		ПА		Всего
	n	%	n	%	
$\text{BNP} > 10$ пг/мл	32	58,2	19	38,0	51
$\text{BNP} < 10$ пг/мл	23	41,8	31	62,0	54
Всего	55	100	50	100	105

Доля детей с повышением уровня  $\text{BNP} > 30$  пг/мл на 1 году жизни была достоверно выше в IA подгруппе, чем во ПА ( $p < 0,001$ ) и контроле ( $p < 0,001$ ) (табл. 108).

Таблица 108 – Определение чувствительности и специфичности уровня BNP>30 пг/мл у наблюдаемых детей

Результаты	IA		IIA		Всего
	n	%	n	%	
BNP>10 пг/мл	20	36,4	1	2,0	21
BNP<10 пг/мл	35	63,6	49	98,0	84
Всего	55	100	50	100	105

Специфичность теста (BNP>30 пг/мл) для детей с оперированными ВПС составила 98%, чувствительность 36%. Вычисление отношения правдоподобия показало, что при положительном результате теста вероятность наличия ХСН, требующего проведения оперативного вмешательства на 1 году жизни возрастала в 18 раз, а при отрицательном результате — уменьшалась на 34%. Предсказательное значение положительного теста составило 95%, предсказательное значение отрицательного теста — 58%. То есть, 95% детей с ВПС, имеющих повышение уровня BNP>30 пг/мл, потребуют проведения оперативного вмешательства по поводу ВПС на 1 году жизни. Однако, только у половины детей при уровне BNP<30 пг/мл можно предположить, что оперативное вмешательство на 1 году жизни не потребуется.

*Определение чувствительности и специфичности мозгового натрийуретического пептида у детей с врожденными пороками сердца различной степени тяжести*

Доля детей с BNP>10 пг/мл была достоверно больше в подгруппе тяжелых ВПС, составляя 66,2%, в IB подгруппе — 80%, во ПВ — 55,3%, при сравнении с детьми ПВ подгруппы (24,3%,  $p<0,001$ ) и группой контроля (26,1%,  $p<0,001$ ) (табл. 109).

Таблица 109 — Частота повышения уровня BNP>10 пг/мл у наблюдаемых детей

Результаты	(I+II)B		ПВ		Всего
	n	%	n	%	
BNP>10 пг/мл	45	66,2	9	24,3	54
BNP<10 пг/мл	23	33,8	28	75,7	51
Всего	68	100	37	100	105

Специфичность теста ( $\text{BNP} > 10$  пг/мл) для детей с тяжелыми ВПС составила 76%, чувствительность 66%. Вычисление отношения правдоподобия показало, что при положительном результате теста вероятность наличия у ребенка ХСН высокой стадии возрастала в 2,8 раз, а при отрицательном результате — уменьшалась на 55%. Предсказательное значение положительного теста составило 83%, предсказательное значение отрицательного теста — 55%. Таким образом, у 83% детей с ВПС, имеющих повышение уровня  $\text{BNP} > 10$  пг/мл, можно предположить наличие тяжелых проявлений ХСН. И у 55% детей при выявлении  $\text{BNP} < 10$  пг/мл, можно опровергнуть наличие тяжелой ХСН.

Доля детей с повышением уровня  $\text{BNP} > 30$  пг/мл на 1 году жизни была достоверно больше в подгруппе тяжелых ВПС, составляя 30,9%, в IV подгруппе — 40%, во IIВ — 23,7%, при сравнении с детьми IIIВ подгруппы и группы контроля (0%,  $p < 0,001$ ) (табл. 110).

Таблица 110 — Частота повышения уровня  $\text{BNP} > 30$  пг/мл у наблюдаемых детей

Результаты	(I+II)В		IIIВ		Всего
	n	%	n	%	
$\text{BNP} > 30$ пг/мл	21	30,9	0	0	21
$\text{BNP} < 30$ пг/мл	47	69,1	37	100	84
Всего	68	100	37	100	105

Специфичность теста ( $\text{BNP} > 30$  пг/мл) составила 100%, чувствительность — 31%. Таким образом, повышение уровня  $\text{BNP} > 30$  пг/мл свидетельствовало о наличии у ребенка ХСН высокой стадии. Расчет предсказательного значения теста в диагностике тяжелой ХСН показало, что предсказательное значение положительного теста составляло 100%, предсказательное значение отрицательного теста — 44%. Таким образом, 100% детей с ВПС, имеющих повышение уровня  $\text{BNP} > 30$  пг/мл, имели выраженные проявления ХСН. Но, только у половины детей (44%) уровень  $\text{BNP} < 30$  пг/мл позволяет опровергнуть наличие тяжелой ХСН.

Таким образом, BNP является высокоспецифичным тестом диагностики ХСН, что подтверждается высоким предсказательным положительным результатом теста, особенно при уровне BNP>30 пг/мл.

## 5.2 Определение взаимосвязи уровня мозгового натрийуретического пептида со стадией хронической сердечной недостаточности

Дети с ВПС имели достоверно более высокие уровни BNP, в сравнении с детьми контрольной группы. У детей с ВПС установлено нарастание значений BNP при увеличении стадии ХСН: при 0 стадии ХСН средний уровень BNP был достоверно меньше, чем при 2А стадии ХСН ( $15,0 \pm 11,7$  пг/мл и  $59,9 \pm 78,9$  пг/мл,  $p < 0,0003$ ), при 1 стадии ХСН достоверно меньше, чем при 2А ( $20,1 \pm 16,5$  пг/мл и  $59,9 \pm 78,9$  пг/мл,  $p < 0,004$ ) (табл. 111).

Таблица 111 — Средние уровни BNP у детей ВПС при различных стадиях ХСН

Признак		Уровень BNP, пг/мл	
		n	M $\pm$ $\sigma$ (Me)
1	0 стадия ХСН	49	15,0 $\pm$ 11,7 (10,0)
2	1 стадия ХСН	40	20,1 $\pm$ 16,5 (12,0)
3	2А стадия ХСН	15	59,9 $\pm$ 78,9 (31,3)
$p_{1-3} < 0,0003$ , $p_{2-3} < 0,004$			

Повышение уровня BNP>30 пг/мл на 1 году жизни было выявлено у четверти детей с ВПС (n=19). При 0 стадии ХСН повышение уровня BNP>30 пг/мл выявлялось у 10,2% детей, при ХСН 1 стадии — у 25%, при 2А стадии — у половины детей — 46,2% (табл. 112). Повышение уровня BNP достоверно чаще регистрировалось при ХСН 2А стадии, чем при ХСН 0 стадии ( $p < 0,001$ ).

Уровень BNP>30 пг/мл был связан со стадией ХСН ( $r^s = 0,37$ ,  $p < 0,0001$ ). Так, при риск формирования ХСН 2А стадии повышался в 7 раз (OR 7,5 [1,8-31,5]), в сравнении с формированием ХСН 0 стадии (табл. 113).

Таблица 112 — Частота BNP&gt;30 пг/мл у детей с ВПС при ХСН

№	Признак	Уровень BNP			
		BNP>30 пг/мл		BNP<30 пг/мл	
		n	%	n	%
1	ХСН 0 стадия, n=49 (48,0%)	5	10,2	44	89,8
2	ХСН 1 стадия, n=40 (39,2%)	8	25,0	32	75,0
3	ХСН 2А стадия, n=13 (12,8%)	6	46,2	7	53,8
$p_{1-3}<0,001$					

Таблица 113 — Риск формирования ХСН 2А у ребенка с ВПС при BNP&gt;30 пг/мл

Признак	ХСН 2А		$\chi^2; p$	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	AP %
	n	%					
BNP>30, n=11	6	36,4	9,1; $p<0,003$	0,007; $p<0,05$	7,5 1,8÷31,5	4,0 1,7÷9,5	75,0
BNP<30, n=51	7	8,4					

Также прослежена связь между ФК ХСН и уровнем BNP: при 1 ФК ХСН средний уровень BNP был достоверно ниже, чем при 2 ФК и 3 ФК ХСН ( $15,0\pm 10,7$  пг/мл и  $65,8\pm 83,4$  пг/мл,  $p<0,0004$ ;  $15,0\pm 10,7$  пг/мл  $27,1\pm 20,4$  пг/мл,  $p<0,0001$ , соответственно) (табл. 114).

Таблица 114 — Средние уровни BNP у детей ВПС при различных ФК ХСН

Признак		Уровень BNP, в пг/мл	
		n	$M\pm\sigma$ (Me)
1	1 ФК	71	$15,0\pm 10,7$ (10,0)
2	2 ФК	19	$27,1\pm 20,4$ (20,4)
3	3 ФК	13	$65,8\pm 83,4$ (31,3)
$p_{1-2}<0,0004, p_{1-3}<0,0001$			

Повышение уровня BNP>30 пг/мл встречалось лишь у 9,9% с 1 ФК ХСН, в то время как при 2 ФК ХСН — у 33,3%, а при 3 ФК ХСН — у 50,0% детей. Повышение уровня BNP достоверно чаще регистрировалось при 2 и 3 ФК ХСН, чем при 1 ФК ХСН — соответственно  $p<0,002$  и  $p<0,001$  (табл. 115).

Выявлена взаимосвязь уровня BNP с ФК ХСН ( $r^s=0,43$ ,  $p<0,0001$ ). При уровне BNP>30 пг/мл риск формирования 2 ФК ХСН повышался почти в 5 раз

(OR 4,6 [1,3-16,0]), а 3 ФК ХСН — в 9 раз (OR 9,2 [2,3-36,1]), в сравнении с 1 ФК ХСН (табл. 116).

Таблица 115 — Частота BNP>30 пг/мл у детей с ВПС при различных ФК ХСН

№	Признак	Уровень BNP			
		BNP>30 пг/мл		BNP<30 пг/мл	
		п	%	п	%
1	1 ФК ХСН, n=71 (70,3%)	7	9,9	64	90,1
2	2 ФК ХСН, n=18 (17,8%)	6	33,3	12	66,7
3	3 ФК ХСН, n=12 (11,9%)	6	50,0	6	50,0
$p_{1-2}<0,002, p_{1-3}<0,001$					

Таблица 116 — Риск 2 и 3 ФК ХСН у детей с ВПС при BNP>30 пг/мл

Признак	2 и 3 ФК ХСН		$\chi^2; p$	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	AP %
	п	%					
2 ФК ХСН							
BNP>30, n=13	6	46,2	6,3; $p<0,02$	0,03; $p<0,05$	4,6 1,3÷16,0	3,4 1,3÷8,8	70,5
BNP<30, n=76	12	15,8					
3 ФК ХСН							
BNP>30, n=13	6	46,2	12,5; $p<0,001$	0,003; $p<0,05$	9,2 2,3÷36,1	9,3 4,6÷18,9	89,2
BNP<30, n=70	6	8,6					

В подтверждение вышесказанному, была проанализирована частота повышения уровня BNP>30 пг/мл в подгруппах детей с ВПС различной степени тяжести: повышение BNP>30 пг/мл наблюдалось достоверно чаще у детей с тяжелыми ВПС, в сравнении с детьми, имевшими ВПС легкой и средней степени тяжести (30,4% и 2,8%,  $p<0,001$  (табл. 117).

Выявлена связь между BNP и тяжестью нарушений гемодинамики при ВПС ( $r^s=0,30, p<0,001$ ). При уровне BNP>30 пг/мл риск наличия тяжелой ХСН, сопровождающей ВПС тяжелой степени, увеличивался в 13 раз (OR 13,1 [1,7-103]), в сравнении ХСН, развивающейся при ВПС легкой /средней степени тяжести (табл. 118).

Таблица 117 — Частота повышения BNP у детей ВПС различной тяжести

№	Признак	Уровень BNP			
		BNP>30 пг/мл		BNP<30 пг/мл	
		п	%	п	%
1	Тяжелые ВПС, n=69 (53,9%)	21	30,4	48	69,6
2	- тяжелые цианотические ВПС, n=30 (23,4%)	12	40	18	60
3	- тяжелые ацианотические ВПС, n=39 (30,5%)	9	23,1	30	76,9
4	ВПС легкой и средней степени тяжести, n=36 (28,1%)	1	2,8	35	92,7
$p_{1-4,2-4}<0,001, p_{3-4}<0,002$					

Таблица 118 — Риски тяжелой ХСН у детей ВПС при BNP&gt;30 пг/мл

Признак	Тяжелый ВПС		$\chi^2; p$	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ
	п	%				
Тяжелый ВПС						
BNP>30, n=19	18	94,7	9,2;	0,003;	13,1	9,8
BNP<30, n=83	48	57,8	p<0,003	p<0,05	1,7÷103,0	1,4÷70,6

Таким образом, было подтверждено наличие ассоциации BNP и ХСН. Увеличение BNP>30 пг/мл свидетельствует о формировании более тяжелой ХСН и более высоких ФК ХСН.

### 5.3 Определение взаимосвязи уровня мозгового натрийуретического пептида с данными интранатального и постнатального анамнеза

Учитывая, что BNP является маркером ХСН и играет ключевую роль в диагностике ВПС, большой интерес представляет выявление факторов анамнеза, влияющих на уровень BNP. Это позволит, в свою очередь, более точно выделить когорту детей, которой необходимо обследование с целью более ранней диагностики ВПС.

Выявлены ассоциации уровня BNP у детей первого года жизни со следующими данными анамнеза. Определена связь уровня BNP с тяжестью состояния при рождении ( $r^s=0,28, p<0,002$ ), с ухудшением общего состояния ребенка в течение первых суток жизни ( $r^s=0,50, p<0,0001$ ), баллом по шкале Апгар

на 1 минуте жизни ( $r^s=0,19$ ,  $p<0,03$ ). Среди параметров анамнеза жизни выявлена связь BNP с ПП ЦНС ( $r^s=0,39$ ,  $p<0,0001$ ).

Повышение уровня BNP>30 пг/мл также было связано с наличием факта ухудшения состояния ребенка в течение первых суток жизни ( $r^s=0,49$ ,  $p<0,0001$ ) и наличием ПП ЦНС ( $r^s=0,28$ ,  $p<0,005$ ) в постнатальном периоде. При повышении уровня BNP>30 пг/мл риск появления ПП ЦНС увеличивался в 7 раз (OR 7,6 [1,7-34,5]) (табл. 119).

Таблица 119 — Риск ПП ЦНС у ребенка при уровне BNP>30 пг/мл

Признак	ПП ЦНС		$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	AP %
	n	%					
BNP>30, n=19	17	89,5	8,9; $p<0,003$	0,003; $p<0,05$	7,6 1,7÷34,5	1,7 1,3÷2,1	41,2
BNP<30, n=106	56	52,8					

Расчет этиологической фракции показал, что почти у половины детей (41,2%) наличие ПП ЦНС было изолировано связано с повышенным уровнем BNP>30 пг/мл, то есть с наличием у них ХСН.

Таким образом, определение уровня BNP можно использовать с целью выявления детей, входящих в группу риска по развитию ХСН, при наличии в анамнезе указания на тяжелое состояние при рождении, данных об ухудшении общего состояния в течение первых суток жизни, низком балле по шкале Апгар на 1 минуте жизни, а также при наличии ПП ЦНС в постнатальном периоде.

#### **5.4 Определение взаимосвязи уровня мозгового натрийуретического пептида с параметрами клинического статуса**

Установлена обратная корреляционная связь между уровнем BNP и массой тела у детей 1 года жизни ( $r^s=-0,23$ ,  $p<0,015$ ), а также степенью БЭН ( $r^s=0,48$ ,  $p<0,0001$ ).

При уровне  $\text{BNP} > 30$  пг/мл отмечена ассоциация со степенью БЭН ( $r^s = 0,40$ ,  $p < 0,0001$ ). Признаки БЭН в целом на 1 году жизни встречались у 47,9% детей с ВПС из них 1 степень БЭН имели 25,4%, 2 степень — 18,3% и 3 степень БЭН — 4,2% детей (табл. 19). Установлено достоверное нарастание частоты БЭН при увеличении стадии ХСН. Так, при 0 стадии ХСН БЭН присутствовала у 34,5% детей, при 2А стадии ХСН — 73,9% ( $p < 0,002$ ) (табл. 120).

Таблица 120 — Частота БЭН при различных стадиях ХСН у детей с ВПС

	стадия ХСН	БЭН +, n=63		БЭН -, n=79	
		n	%	n	%
1	ХСН 0 стадия, n=58 (40,8%)	20	34,5	38	65,5
2	ХСН 1 стадия, n=61 (43,0%)	26	42,6	35	57,4
3	ХСН 2А стадия, n=23 (16,2%)	17	73,9	6	26,1
$p_{1-3} < 0,002$ , $p_{2-3} < 0,02$					

Наиболее часто у детей с ВПС на 1 году жизни встречалась БЭН 1 степени (43,5%), однако, только у четверти детей (30,0%) определялось повышение уровня  $\text{BNP} > 30$  пг/мл. БЭН 2 степени встречалась у 39,1% детей, повышение уровня  $\text{BNP} > 30$  мг/мл — у 50,0%. БЭН 3 степени встречалась у 17,4% детей, повышение уровня  $\text{BNP}$  отмечено у 40,0% из них. Таким образом, БЭН достоверно чаще наблюдалась у детей, имевших повышение уровня  $\text{BNP} > 30$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), что еще раз подтверждает зависимость БЭН от наличия ХСН (табл. 121).

Таблица 121 — Частота повышения уровня  $\text{BNP}$  у детей с ВПС при различных степенях гипотрофии

№	Признак	Уровень $\text{BNP}$			
		$\text{BNP} > 30$ пг/мл		$\text{BNP} < 30$ пг/мл	
		n	%	n	%
1	БЭН -, n=59 (46,7%)	5	9,3	54	90,7
2	БЭН +, n=46 (53,3%)	17	37	29	63
3	- БЭН, 1 степень, n=20 (43,5%)	6	30	16	70
4	- БЭН, 2 степень, n=18 (39,1%)	9	50	10	50
5	- БЭН, 3 степень, n=5 (17,4%)	2	40	3	60
$p_{1-2} < 0,001$					

Учитывая выявленные закономерности, проведено определение связи между уровнем BNP и степенью БЭН. Повышения уровня BNP>30 пг/мл увеличивало риск формирования БЭН у детей с ВПС в 9 раз (OR 9,5 [2,5-35,5]). Расчет этиологической фракции показал, что у 58% детей с ВПС наличие БЭН было изолировано связано с повышенным уровнем BNP>30 пг/мл, то есть с наличием у них ХСН (табл. 122).

Таблица 122 — Риск БЭН у детей 1 года жизни при уровне BNP>30 пг/мл

Признак	БЭН		$\chi^2$ ; p	Крит. Фишера	OR 95% ДИ	RR 95%ДИ	AP%
	n	%					
BNP>30, n=18	15	83,3	14,3;	0,0002;	9,5	2,4	58,4
BNP<30, n=81	28	34,6	p<0,001	p<0,05	2,5÷35,5	1,7÷3,5	

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности использования BNP с целью выявления детей с ВПС, имеющих высокий риск формирования БЭН на 1 году жизни.

### 5.5 Определение взаимосвязи уровня мозгового натрийуретического пептида с параметрами данных инструментальных методов исследования

Среди показателей ЭКГ покоя у детей с ВПС была обнаружена связь между BNP и нарушениями реполяризации ( $r^s=0,21$ ,  $p<0,03$ ), что означает увеличение частоты нарушений реполяризации при увеличении уровня BNP (табл. 123). При оценке параметров ХМ-ЭКГ выявлена связь BNP с НСП ( $r^s=0,26$ ,  $p<0,008$ ), БНПГ ( $r^s=0,27$ ,  $p<0,006$ ), синусовой аритмией ( $r^s=0,24$ ,  $p<0,02$ ) и брадикардией ( $r^s=-0,21$ ,  $p<0,03$ ). Таким образом, выявлено увеличение частоты НСП, БНПГ и синусовой аритмии при увеличении уровня BNP.

Учитывая выявленные взаимосвязи, можно сделать вывод о прогностической роли BNP в ранней диагностике нарушений сердечной проводимости и сердечного ритма, а также нарушений реполяризации.

Таблица 123 — Связь показателей инструментального обследования у детей с ВПС первого года жизни с уровнем BNP

Показатели	Сила связи ( $r^s$ )	p
ЭКГ		
нарушения процессов реполяризации	0,212	p<0,03
ХМ-ЭКГ		
НСП	0,266	p<0,008
БНПГ	0,275	p<0,006
Синусовая аритмия	0,246	p<0,02
Брадикардия	-0,212	p<0,03

### Резюме

1. Уровни BNP более 10 пг/мл и 30 пг/мл выявлялись достоверно чаще у детей с ВПС, что подтверждает наличие ХСН у этой когорты больных. Подтверждено, что уровень BNP>30 пг/мл у детей является высокоспецифичным (100%) тестом диагностики ХСН.

2. При уровне BNP>30 пг/мл риск формирования ХСН 2А стадии повышался в 7 раз (OR 7,5 [1,8-31,5]), в сравнении с формированием ХСН 0 стадии; риск формирования 2 ФК ХСН повышался почти в 5 раз (OR 4,6 [1,3-16,0]), а 3 ФК ХСН — в 9 раз (OR 9,2 [2,3-36,1]).

3. Выявлена связь между значениями BNP и периодом ранней неонатальной адаптации: тяжестью состояния при рождении ( $r^s=0,28$ , p<0,002), ухудшением состояния в течение первых суток ( $r^s=0,50$ , p<0,0001), низким баллом по шкале Апгар ( $r^s=0,19$ , p<0,03).

4. При BNP>30 пг/мл риск появления ПП ЦНС в постнатальном периоде увеличивался в 7 раз (OR 7,6 [1,7-34,5]), БЭН в 9 раз (OR 9,5 [2,5-35,5]).

5. Выявлена взаимосвязь уровня BNP с нарушениями сердечной проводимости ( $r^s=0,26$ , p<0,008), сердечного ритма ( $r^s=-0,21$ , p<0,03), а также нарушениями реполяризации ( $r^s=0,21$ , p<0,03).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВПС являются одной из самых частых форм пороков развития [21]. У значительного процента детей с ВПС можно наблюдать нарушения физического и нервно-психического развития в течение всего периода детства [24; 35; 66; 122; 147; 154]. Так как первый год жизни ребенка сопровождается наиболее интенсивными темпами развития, оценка здоровья именно в этот период является приоритетной задачей для врача-педиатра. Все это определяет актуальность изучения показателей здоровья данной группы пациентов с целью оптимизации алгоритмов наблюдения на педиатрическом участке.

ХСН является одной из основных причин заболеваемости и смертности населения. У детей наиболее частой причиной ХСН являются ВПС [1; 5; 22]. Основными методами диагностики ХСН являются клинические данные, однако у «маленьких» пациентов эта диагностика нередко бывает затруднена, что связано с особенностями адаптации сердечно-сосудистой системы, многообразием форм сердечной патологии, ее малосимптомностью, а также с отсутствием целенаправленного скрининга для выявления симптомов СН в практике врача. Особое значение имеет ранняя диагностика патологических состояний, связанных с развитием ХСН и возможность их прогнозирования [7].

Целью нашего исследования было провести комплексную оценку здоровья и показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы, установить клиническую и прогностическую роль ВНР у детей первого года жизни с ВПС.

В исследовании приняли участие 114 детей первого года жизни: 61 ребенок с установленным диагнозом ВПС и 53 ребенка без ВПС, относящиеся к I-IIА группам здоровья. Анализ проводился в зависимости от факта наличия или отсутствия оперативного вмешательства и в зависимости от тяжести ВПС. В зависимости от факта проведения оперативного вмешательства основная группа была разделена на 2 подгруппы: IA подгруппу составили 34 ребенка (55,7%) с проведенным на 1 году жизни оперативным вмешательством по поводу ВПС, IIА подгруппу — 27 детей (44,3%), не требовавших проведения оперативного

вмешательства по поводу ВПС на 1 году жизни. Для проведения анализа в зависимости от тяжести ВПС пациенты были разделены на 3 подгруппы согласно тяжести нарушений гемодинамики (Hoffman J.I.E, 2002 г.) [82]. IV подгруппу составили 20 детей (32,8%), имеющих тяжелые цианотические ВПС, IIВ подгруппу — 21 ребенок (34,4%) с тяжелыми ацианотическими ВПС и IIIВ подгруппу — 20 детей (32,8%) с ВПС средней и легкой степени тяжести.

*Комплексная оценка здоровья детей первого года жизни с врожденными пороками сердца*

Одной из задач исследования было провести оценку клинико-анамнестических данных детей первого года жизни с ВПС. Оценка анамнеза выявила, что дети с ВПС чаще рождались недоношенными (27,7%,  $p < 0,001$ ) и имели массо-ростовые показатели достоверно ниже показателей детей группы контроля. Состояние при рождении у детей с ВПС чаще было тяжелым (27,9%,  $p < 0,001$ ) и требовало оказания неотложной помощи в родильном зале. Тяжесть состояния была обусловлена симптомами дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, морфофункциональной незрелости. Полученные данные не противоречат данным литературы [34; 35].

Оценка заболеваемости обнаружила, что у детей с ВПС достоверно чаще регистрировалось ПП ЦНС (65,6%,  $p < 0,001$ ), иммунологические нарушения (8,2%,  $p < 0,04$ ), нарушения сердечного ритма (8,2%,  $p < 0,04$ ), чем у здоровых детей. Аналогичные результаты опубликованы и другими исследователями [7; 144]. Дети с ВПС чаще переносили острые респираторные инфекции верхних и нижних дыхательных путей (58,9%,  $p < 0,01$ ), что объясняется наличием аномальной гемодинамики и иммунологическими нарушениями клеточного звена иммунитета [74]. Установлено, что при наличии ВПС риск возникновения инфекций респираторного тракта повышался практически в 3 раза (OR 2,3 [1,1÷4,9]). Доказано, что ВПС могут являться частью генетических синдромов и часто ассоциируются с пороками других органов и систем [31; 84; 126]. Этот факт был подтверждён и в нашей работе.

К году дети с ВПС имели достоверно более низкий рост и массу тела, при сравнении со здоровыми. Годовая прибавка в массе у детей основной группы составляла  $5890,2 \pm 1216,6$  г и была ниже показателей прибавки массы детей контрольной группы ( $p < 0,04$ ). Достаточно большая доля детей с ВПС к 12 месяцам жизни имела дисгармоничный МФС за счет дефицита массы — 65,0%. Признаки БЭН встречались достоверно чаще среди детей с ВПС (47,9%), при сравнении их с группой контроля ( $p < 0,006$ ) и к концу первого года присутствовали более чем у половины детей (55,0%). Задержка показателей ФР свидетельствует о наличии у детей с ВПС аномальной гемодинамики, сохранении симптомов сердечной недостаточности даже после этапов оперативной коррекции.

К концу первого года жизни отставание в НПР встречалась у 21,0% детей с ВПС, что было чаще, чем контроле ( $p < 0,05$ ). Причиной этого могут выступать воздействие острой и хронической гипоксии, а также возможные аномалии нервной системы, что подтверждается данными литературы [19; 101; 120; 124].

У детей с ВПС признаки ХСН на 1 году жизни присутствовали более чем у половины детей (58,4%). К году отмечалось уменьшение частоты симптомов ХСН с 66,7% до 45,0% ( $p < 0,03$ ), 2А стадии ХСН с 25,9% до 5,0% ( $p < 0,008$ ), а также признаков ХСН при ФН — с 50,0% до 25,0% ( $p < 0,02$ ).

Комплексная оценка состояния здоровья детей продемонстрировала, что в целом III группу здоровья на первом году жизни имели более половины детей — 64,1%, с увеличением этой доли в динамике к году до 77,5% ( $p < 0,02$ ).

При оценке клинико-анамнестических данных детей с оперированными ВПС было установлено, что факторами риска развития ВПС, требующего оперативного вмешательства на первом году жизни, были наличие осложненного течения беременности (OR 3,1 [1,1-8,9]) и инфекционный процесс, перенесенный в 1 триместре беременности (OR 7,1 [1,8-28,2]). Анализируя сроки оперативного вмешательства выявлено, что при дуктус-зависимых ВПС время ожидания операции было достаточно большим, чем при дуктус-независимых. В нашем исследовании срок оперативного вмешательства при дуктус-зависимых ВПС

составлял  $45,1 \pm 67,3$  дней, тогда как по литературным источникам оптимальным считается срок  $15,2 \pm 11,8$  дней [103].

Оперированные на 1 году жизни дети, имели более низкие массо-ростовые показатели и более тяжелое состояние при рождении, чем дети контрольной группы. Это свидетельствует о том, что дети с ВПС, требующими проведения оперативного вмешательства в раннем возрасте, уже на этапе внутриутробного развития переносят воздействие гипоксии, вследствие аномальной гемодинамики. Данный факт подтверждается данными литературы [106; 115; 133]. ПП ЦНС наблюдалось достоверно чаще в подгруппе оперированных детей, чем у неоперированных ( $p < 0,002$ ) и в контроле ( $p < 0,001$ ), что подтверждает факт влияния хронической гипоксии, а также наличия незрелости головного мозга при гемодинамически значимом ВПС [122; 147; 154]. Иммунологические нарушения, генетические аномалии и множественные ВПР регистрировались только в при оперированных ВПС. Это также указывает на общую тяжесть данной подгруппы детей и не противоречит данным литературы [53; 84; 146; 170]. Дети с оперированными ВПС, учитывая ряд предрасполагающих факторов [74; 150], чаще переносили инфекции верхних и нижних дыхательных путей. Так, риск острого респираторного заболевания увеличивался почти в 4 раза ( $OR\ 3,8$  [ $1,2 \div 7,7$ ]) при наличии ВПС, требующего оперативного вмешательства на первом году жизни. Дети с оперированными ВПС на протяжении года демонстрировали наименьшие показатели длины, массы тела, большую частоту гипотрофии, задержки НПР, что объясняется не только наличием гемодинамических нарушений, связанных с наличием ВПС, но и фактом проведенного оперативного вмешательства, которое, кроме неоспоримой пользы, имеет ряд неблагоприятных воздействий, усугубляющих гипоксические, метаболические и гемодинамические нарушения [19; 120]. Дети, с проведенным на 1 году жизни оперативным вмешательством, имели более выраженные симптомы ХСН: 2А стадия ХСН регистрировалась только в этой подгруппе пациентов. Однако к концу 1 года жизни отмечалось уменьшение частоты как признаков ХСН в целом ( $p < 0,05$ ), так и признаков ХСН 2А стадии ( $p < 0,004$ ), а также улучшение переносимости ФН ( $p < 0,008$ ). Таким образом, не смотря на тяжесть состояния детей, которым на

первом году жизни требовалось проведение оперативного вмешательства, в динамике к концу 1 года жизни отмечается достоверное уменьшение доли детей в стадии субкомпенсации (IV группой здоровья) с 63,3% до 31,8% ( $p < 0,03$ ).

Анализ клинико-anamнестических данных детей, которым не требовалось проведение оперативного вмешательства на 1 году жизни, показал, что в целом по многим показателям они не отличались от здоровых сверстников. Однако, выявлены и отличия. Например, дети с ВПС чаще, чем здоровые сверстники имели ПП ЦНС ( $p < 0,02$ ). Показатели массы тела были достоверно ниже, чем в контроле на протяжении всего первого года. Неоперированные дети с ВПС чаще здоровых сверстников имели дисгармоничный МФС ( $p < 0,05$ ). Этот факт, вероятно, связан с достаточно большой персистенцией признаков ХСН (до 54,4%) на 1 году жизни в данной подгруппе пациентов. В целом задержка НПР встречалась достоверно чаще в подгруппе неоперированных детей с ВПС, чем в контроле ( $p < 0,002$ ), однако к году данные различия нивелировались. Таким образом, большинство детей (до 88,9%), не требовавших на первом году жизни проведения оперативного вмешательства, имели III группу здоровья, то есть ВПС был в стадии компенсации.

Дети с тяжелыми цианотическими ВПС имели более низкие баллы по шкале Апгар, наибольшую частоту тяжелого состояния при рождении, более низкие средние показатели массы и длины на момент рождения, при сравнении с детьми других подгрупп. ПП ЦНС наблюдалось наиболее часто у детей с тяжелыми цианотическими пороками и достигало 90%, что было достоверно чаще, чем в контроле ( $p < 0,001$ ). Как следствие, отставание в НПР встречалось чаще, чем у детей других подгрупп, и к концу года присутствовало у 36,4%. Дети с тяжелыми цианотическими ВПС имели более низкую годовую прибавку массы тела, по сравнению с детьми группы контроля ( $p < 0,002$ ). К году резко дисгармоничный МФС за счет дефицита массы встречался наиболее часто (58,3%) у этой подгруппы пациентов ( $p < 0,02$ ); признаки БЭН — у 66,6% детей. Риск БЭН на первом году жизни при тяжелом цианотическом ВПС увеличивался в 15 раз (OR 15,3 [4,2-56,3]). У детей с цианотическими ВПС чаще персистировали симптомы ХСН, однако, к концу года отмечено уменьшение частоты ХСН с 84,2% в

возрасте 3 месяцев жизни до 66,7% и уменьшение 2А стадии ХСН с 47,4% до 8,4% ( $p < 0,007$ ). Тем не менее, IV группа здоровья наиболее часто присутствовала у детей этой подгруппы и к году 58,8% детей имели ВПС в стадии субкомпенсации. Несмотря на проведенное оперативное вмешательство, частота проведения медикаментозной терапии у детей с тяжелыми цианотическими ВПС была максимальна при сравнении с другими подгруппами и к концу года составляла 76,9%.

Матери детей с тяжелыми ацианотическими пороками достоверно чаще имели осложненное течение беременности ( $p < 0,02$ ): наличие осложненного течения беременности увеличивало риск возникновения ацианотического ВПС почти в 3 раза (OR 2,6 [1,1÷6,0]). Массо-ростовые показатели при рождении у детей с ацианотическими пороками достоверно не отличались от детей контроля. ПП ЦНС встречалось у 71,4% детей, что было достоверно чаще, чем в контроле ( $p < 0,001$ ). Дети с тяжелыми ацианотическими пороками чаще других переносили инфекции респираторного тракта ( $p < 0,002$ ) и имели иммунологические нарушения ( $p < 0,05$ ). Дети с тяжелыми ацианотическими ВПС к концу года имели наиболее низкую длину и массу тела, а также достоверно меньшую годовую прибавку вышеуказанных параметров, в сравнении с группой контроля. Дисгармоничный МФС за счет дефицита массы наиболее часто встречался в подгруппе ацианотических пороков ( $p < 0,008$ ). Наибольший процент детей с БЭН (к году жизни до 85,4%) наблюдался среди детей с ацианотическими ВПС. При наличии тяжелого ацианотического ВПС риск БЭН увеличивался в 44 раза (OR 44,0 [11,5-168]). Отставание в НПР встречалось наиболее часто в 3 месяца жизни (50,0%) с уменьшением доли детей с задержкой НПР до 23,1% к концу первого года жизни. Частота ХСН в подгруппе детей с тяжелыми ацианотическими ВПС снизилась с 72,2% в возрасте 3 месяцев до 42,8% к 12 месяцам, 2А стадия ХСН с 27,8% до 7,1%; переносимость ФН увеличилась с 27,8% до 71,4% ( $p < 0,002$ ). Отмечена положительная динамика по уменьшению доли детей с необходимостью медикаментозной терапии с 70,6% до 33,3% к году жизни. Дети подгруппы демонстрировали достоверное снижение IV группы здоровья с 55,6% до 14,3% к концу 1 года жизни ( $p < 0,02$ ).

Таким образом, дети с цианотическими ВПС имели более тяжелые поражения, чем дети с ацианотическими ВПС и несколько худший прогноз.

Дети с ВПС легкой и средней степени тяжести чаще были недоношенными и имели более низкие показатели по шкале Апгар при рождении в сравнении с детьми контроля. Однако, антропометрические данные при рождении и показатели заболеваемости у детей данной подгруппы достоверно не отличались от показателей контроля. На протяжении всего 1 года дети, имевшие ВПС легкой и средней степени тяжести демонстрировали хорошие темпы прироста массы и длины тела. Признаки ХСН к концу 1 года жизни встречались у трети детей (28,6%). Доля детей с необходимостью проведения медикаментозной терапии практически не изменилась и к году составляла 26,7%. Все дети данной подгруппы к концу 1 года жизни имели III группу здоровья.

#### *Анализ данных инструментального комплекса обследований*

Анализ данных инструментальных методов обследования детей с ВПС продемонстрировал, что только половина (57%) детей по данным ЭКГ покоя имела нормальную частоту сердечного ритма. За 1 год жизни отмечалось достоверное нарастание доли детей с брадикардией с 3,9% в 3 месяца до 20% ( $p < 0,02$ ). Изменения частоты ритма у детей с ВПС может быть связано с гемодинамическими нарушениями, гипоксическим влиянием, а также дисфункцией центральной и ВНС [16; 40]. Более характерна для детей с ВПС тахикардия, которая является компенсаторным механизмом поддержания гомеостаза при наличии ХСН [16], а также может быть проявлением стрессовой реакции на исследование. Брадикардия, в свою очередь, в большей степени отражает повышение тонуса блуждающего нерва, являясь следствием вегетативной дисфункции [3; 16]. Синусовая аритмия, связанная с колебанием тонуса блуждающего нерва, а также с изменением кровенаполнения сердца [16] встречалась у 30,3% детей с ВПС. Гетеротопные нарушения сердечного ритма регистрировались достаточно редко (у 3% детей) и были обусловлены перегрузкой камер сердца при аномальной гемодинамике при АЭ и КА, а также, вероятно, связаны с пороком развития проводящей системы у ребенка с АЭ [101].

Нарушения проведения импульса регистрировались у трети детей с ВПС (33,8%): у большинства — БНПГ (28,2%). Среди БНПГ у 21,1% наблюдалась НБПНПГ, которая была связана с замедлением возбуждения в выводном отделе правого желудочка и могла являться нормой у детей раннего возраста [3]. У 7,1% детей БНПГ носила патологический характер и объяснялась наличием анатомического дефекта и операционной травмой [3, 181]. Нарушения процессов реполяризации определялись у 17,6% детей и являлись следствием нарушенной гемодинамикой при ВПС (с формированием гипертрофии стенок миокарда, перегрузкой камер), вегетативных нарушений (ваготонии), а также могли быть связаны с аномальной деполяризацией [3].

Анализ данных ХМ-ЭКГ показал, что нормальная частота сердечного ритма выявлялась только у половины детей (54,4%, что было сопоставимо с результатами ЭКГ). Причины нарушений ритма были аналогичные, как и для ЭКГ [3, 10, 16]. ЦИ в пределах нормы и правильный ЦП ритма выявлялись только у половины детей (41,6% и 42,8% соответственно), сниженный ЦИ — у 58,7%, ригидный ЦП — у 57,2%. В основе патогенеза снижения ЦИ лежит вегетативная денервация сердца, а ригидность ЦП отражает поражение интракардиального нервного аппарата сердца, снижение вагосимпатической регуляции; клинически это ассоциировано с риском развития жизнеугрожающих аритмий [10]. Учитывая уменьшение в динамике частоты сниженного ЦИ с 68,6% в 3 месяца до 48,8% к 12 месяцам, а ригидного ЦП с 64,7% до 48,8% можно говорить об обратимости данных изменений у детей раннего возраста. Большая часть детей с ВПС (81,2%) имела синусовый ритм, к году этот показатель увеличился до 90,2%. НСП, наоборот, определялись у трети детей (37,7%). Причем, в динамике к году отмечено увеличение частоты НСП с 29,4% в 3 месяца до 43,9% к 12 месяцам: доли детей с АВБ с 4,0% до 19,5% ( $p < 0,02$ ), с БНПГ с 7,8% до 19,2%. Причина большой частоты регистрации НСП объясняется наличием врожденной аномалией самой проводящей системы у детей с ВПС, а также является следствием гемодинамических, механических, гипоксических и послеоперационных изменений [3; 16; 40]. Нарушения процессов реполяризации

по данным ХМ-ЭКГ регистрировались чаще, чем по данным ЭКГ — у 31,2%. Причины развития нарушений реполяризации аналогичны, как и для ЭКГ [3; 16].

Таким образом, можно сказать, что дети с ВПС имели дисфункцию ВНС, о чем свидетельствует изменения частоты ритма, наличие синусовой аритмии. Также, для детей с ВПС были характерны большая частота НСП, признаки вегетативной денервации сердца, а также нарушения процессов реполяризации, которые являлись отражением гемодинамических, гипоксических и метаболических нарушений, влияющих не только на сердечно-сосудистую систему, но и на функционирование организма в целом.

Анализ данных инструментального обследования у детей с оперированными ВПС показал, что нормальную частоту сердечного ритма имели только половина детей (56% — по ЭКГ и 47,3% — по ХМ-ЭКГ). Синусовая аритмия, присутствующая у 56,8% детей, указывает на наличие вегетативной дисфункции [3; 16]. НСП встречались достоверно чаще в подгруппе оперированных детей как по данным ЭКГ ( $p < 0,02$ ), так и по данным ХМ-ЭКГ ( $p < 0,04$ ). К концу года выявлено достоверное нарастание частоты НСП по ЭКГ и по ХМ-ЭКГ в подгруппе оперированных детей с 28,6% до 52,3% ( $p < 0,02$ ). Среди НСП наиболее достоверно чаще регистрировались БНПГ. Учитывая, достоверное нарастание в динамике частоты БНПГ с 25% до 44% ( $p < 0,004$ ) можно сделать вывод, что у части детей БНПГ носила ятрогенный характер, связанный с проведенным оперативным вмешательством. Повышенный риск формирования НСР и НСР после кардиохирургических вмешательств подтверждается многими авторами [46; 127; 182]. Нарушения реполяризации по данным ЭКГ встречались достоверно чаще у оперированных детей ( $p < 0,003$ ), что было связано, как с операционной травмой, так и с более тяжелым течением самого порока. О тяжести нарушений гемодинамики и гипоксическом влиянии порока на ЦНС говорит тот факт, что большая часть детей с оперированными пороками имела сниженный ЦИ (67,1%) и ригидный ЦП (68,9%). Несмотря на улучшение данных показателей в динамике, аналогичные тенденции сохранялись и к концу первого года жизни.

Анализ данных неоперированных детей показал, что половина детей имела нормальную ЧСС (58,2% по ЭКГ и 62,5% по ХМ-ЭКГ). НСП регистрировались у трети пациентов как по данным ЭКГ, так и по данным ХМ-ЭКГ, частота их на 1 году жизни практически не менялась. По данным ХМ-ЭКГ в динамике отмечалось достоверное увеличение доли детей с правильным ЦП до 73,7% к 12 месяцам ( $p < 0,05$ ).

Большинство детей с тяжелыми цианотическими ВПС имели нормальную частоту сердечного ритма по данным ЭКГ покоя (51,4%) и по данным ХМ-ЭКГ (61,7%). Практически все дети имели синусовый ритм. Ригидный ЦП к году присутствовал у 69,2%. Сниженный ЦИ встречался достоверно чаще в подгруппе тяжелых ВПС, как цианотических, так и ацианотических ( $p < 0,003$  и  $p < 0,004$ , соответственно). НСП достоверно преобладали в подгруппе детей с тяжелыми ВПС, при сравнении с детьми, имевшими ВПС легкой и средней степени тяжести как по ЭКГ ( $p < 0,001$ ), так и по ХМ-ЭКГ ( $p < 0,04$ ). Так, БНПГ в подгруппе тяжелых цианотических ВПС составляла к году 43,8% по ЭКГ и 38,5% по ХМ-ЭКГ. Отмечалось увеличение частоты БНПГ с 11,1% в возрасте 3 месяцев до 38,5% к 12 месяцам, что может быть связано, как с течением самого порока, так и с влиянием проведенного оперативного вмешательства. Нарушения реполяризации по данным ЭКГ встречались достоверно чаще у детей с тяжелыми ВПС, при сравнении с детьми, имевшими ВПС легкой и средней степени тяжести ( $p < 0,001$ ).

Дети с тяжелыми ацианотическими ВПС наиболее часто имели нормальную частоту сердечного ритма (76,6% — по ЭКГ) и брадикардию по данным ХМ-ЭКГ (47,8%). Практически все дети имели синусовый ритм. Синусовая аритмия достоверно чаще (69,6%) по данным ХМ-ЭКГ регистрировалась у детей с тяжелыми ацианотическими пороками ( $p < 0,02$ ). НСП, в частности БНПГ встречалась достоверно чаще в подгруппе тяжелых ацианотических ВПС при сравнении с детьми, имевшими ВПС легкой и средней степени тяжести как по ЭКГ ( $p < 0,002$ ), так по ХМ-ЭКГ ( $p < 0,001$ ) и составляла к году 46,7% и 21,4%, соответственно. В динамике отмечалось увеличение частоты БНПГ с 11,1% до 21,4%. АВБ по данным ХМ-ЭКГ встречалась достоверно чаще в подгруппе детей с ацианотическими ВПС ( $p < 0,008$ ), в динамике увеличиваясь с 11,8% в возрасте 3

месяцев до 28,6%. Причины повышения частоты аналогичны указанным выше. Нарушения реполяризации к концу 1 года регистрировались несколько чаще в подгруппе детей с тяжелыми цианотическими пороками (33,3%), чем цианотическими.

Большинство детей с ВПС легкой и средней степенью тяжести имели нормальную частоту сердечного ритма по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ (43,5% и 62,2% соответственно). Практически все дети имели синусовый ритм. НСР и НСП в данной подгруппе детей встречались редко.

Таким образом, анализ инструментальных данных показал, что признаки вегетативной дисфункции присутствовали в большей степени у детей с тяжелыми ВПС (большая персистенция брадикардии, синусовой аритмии). НСП также чаще регистрировались в подгруппе тяжелых пороков, чем у детей с ВПС легкой и средней степени тяжести. При сравнении подгрупп тяжелых пороков выявлено, что дети с цианотическими ВПС имели более тяжелое поражение о чем свидетельствует большая персистенция НСП, нарушений реполяризации, а также большая частота ригидного ЦП ритма.

#### *Анализ данных лабораторного комплекса обследований*

Проведенный комплекс лабораторного обследования, показал, что у детей с ВПС уровень тропонина I в течение всего первого года жизни составлял в среднем  $0,012 \pm 0,010$  нг/мл, что укладывалось в нормативные значения до 0,014 нг/мл [66]. Доказано, что тропонин I можно использовать у детей с ВПС для оценки наличия сердечной недостаточности [36]. Однако данные литературы свидетельствуют о том, что значения уровня тропонинов у детей переменны и использование их как маркеров ХСН в настоящее время ограничено [66; 99].

Уровень BNP у детей с ВПС на 1 году жизни составил  $23,5 \pm 34,9$  пг/мл, что было достоверно больше показателей контроля ( $p < 0,01$ ). Получены достоверные различия в 3-4 и 10-12 месяцев жизни ( $p < 0,05$ ). Аналогичные результаты опубликованы и другими авторами [49, 100, 131, 149, 176].

У детей с оперированными ВПС уровень BNP на первом году жизни составлял  $33,3 \pm 45,6$  пг/мл, что было достоверно больше показателей

неоперированных детей —  $11,2 \pm 2,6$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) и группы контроля —  $11,2 \pm 2,6$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). Полученные данные не противоречат данным литературы [37; 54; 87; 139; 172]. К концу 1 года жизни, несмотря на проведенное оперативное вмешательство, значения BNP у детей с оперированными пороками были выше значений неоперированных детей, однако достоверные различия между группами не определялись. По литературным данным, повышенный уровень BNP в позднем послеоперационном периоде свидетельствует о медленном восстановлении «нормальной» гемодинамики у пациентов с коррегированными ВПС [80; 93; 97] и вероятном наличии мутаций в генах, ассоциирующихся с аномалиями самих кардиомиоцитов, препятствующих полному восстановлению сердца даже после радикальной коррекции [51; 175].

Дети с тяжелыми ВПС на 1 году жизни имели наибольшие показатели BNP, что было достоверно выше, чем в контроле ( $30,1 \pm 41,8$  пг/мл и  $11,2 \pm 2$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). Уровень BNP у детей с тяжелыми цианотическими и ацианотическими ВПС был достоверно выше, чем у детей с ВПС легкой и средней степени тяжести ( $31,4 \pm 29,1$  пг/мл,  $29,1 \pm 49,6$  пг/мл и  $11,3 \pm 4,3$  пг/мл, соответственно,  $p < 0,01$ ). Показатели BNP у детей ШВ подгруппы практически не отличались от группы контроля на протяжении всего 1 года жизни.

#### *Прогностическая роль мозгового натрийуретического пептида*

Выявлено, что BNP является высокоспецифичным тестом определения наличия ХСН у детей первого года жизни:  $BNP > 30$  пг/мл в 100% случаев свидетельствует о наличии у ребенка ХСН. Однако при высокой специфичности данный диагностический тест имеет достаточно низкую чувствительность — 21%.

Выявлена связь BNP с данными неонатального периода, а именно тяжестью состояния при рождении ( $r^s = 0,28$ ,  $p < 0,002$ ), ухудшением состояния в течение первых суток ( $r^s = 0,50$ ,  $p < 0,0001$ ), низким баллом по шкале Апгар ( $r^s = 0,19$ ,  $p < 0,03$ ).

По данным литературы BNP используется для оценки стадии ХСН [95; 160; 161]. Было продемонстрировано, что при увеличении стадии и ФК ХСН отмечалось и увеличение средних уровней BNP. Так, при 0 стадии ХСН средний

уровень BNP был достоверно меньше, чем при 2А стадии ХСН ( $15,0 \pm 11,7$  пг/мл и  $59,9 \pm 78,9$  пг/мл,  $p < 0,0003$ ), уровень BNP при 1 стадии ХСН достоверно меньше, чем при 2А (составлял  $20,1 \pm 16,5$  пг/мл и  $59,9 \pm 78,9$  пг/мл,  $p < 0,004$ ). Аналогичные тенденции получены и при анализе ФК ХСН. Так, при 1 ФК ХСН средний уровень BNP был достоверно ниже, чем при 2 ФК и 3 ФК ХСН ( $15,0 \pm 10,7$  пг/мл и  $65,8 \pm 83,4$  пг/мл,  $p < 0,0004$ ;  $15,0 \pm 10,7$  пг/мл  $27,1 \pm 20,4$  пг/мл,  $p < 0,0001$ , соответственно). Также было подтверждено, что BNP можно применять с целью оценки прогноза ХСН. Так, при уровне BNP  $> 30$  пг/мл риск формирования ХСН 2А стадии повышался в 7 раз (OR 7,5 [1,8-31,5]), риск формирования 2 ФК ХСН — почти в 5 раз (OR 4,6 [1,3-16,0]), а 3 ФК ХСН — в 9 раз (OR 9,2 [2,3-36,1]). При уровне BNP  $> 30$  пг/мл риск наличия тяжелой ХСН, ассоциирующейся с тяжелыми гемодинамически значимыми пороками увеличивался в 13 раз (OR 13,1 [1,7-103]).

Определена прогностическая роль BNP в качестве маркера ПП ЦНС, БЭН. При BNP  $> 30$  пг/мл риск появления ПП ЦНС в постнатальном периоде увеличивался в 7 раз (OR 7,6 [1,7-34,5]), БЭН в 9 раз (OR 9,5 [2,5-35,5]).

Установлена роль BNP ранней диагностике нарушений сердечной проводимости ( $r^s = 0,26$ ,  $p < 0,008$ ) и сердечного ритма ( $r^s = 0,24$ ,  $p < 0,02$ ), а также нарушений реполяризации ( $r^s = 0,21$ ,  $p < 0,03$ ).

Таким образом, результаты проведенного исследования вносят вклад в понимание факторов риска развития ВПС, особенностях антенатального, неонатального и постнатального периода жизни, что может способствовать ранней диагностике ХСН, а следовательно, и оказанию своевременной медицинской помощи пациентам. Выявленные изменения параметров ФР, НПР, заболеваемости детей с ВПС, а также показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы способствуют улучшению алгоритмов динамического наблюдения за детьми в условиях амбулаторного звена оказания медицинской помощи. Полученные результаты лабораторного обследования пациентов с ВПС вносят вклад в понимание клинического и прогностического значения BNP и актуализируют вопросы возможности его использования в реальной клинической практике у детей первого года жизни с ВПС.

## ВЫВОДЫ

1. Комплексная оценка здоровья детей выявила, что дети с ВПС имели отягощенное течение раннего неонатального периода (низкая оценка Апгар, тяжелое состояние при рождении, ухудшение состояния в течение первых суток жизни), низкие темпы ФР, высокий риск формирования дефицита массы тела и БЭН (OR 6,1[2,9-12,7]), отставания в НПР, риск развития ПП ЦНС (OR 8,2[3,4-19,5]), инфекций респираторного тракта (OR 2,3[1,1-4,9]), что обуславливало формирование III (64,1%) и IV (35,9%) групп здоровья на первом году жизни.

2. Факторами риска формирования ВПС, требующих оперативного вмешательства на первом году жизни, и ВПС с тяжелыми нарушениями гемодинамики являлись отягощенное течение беременности, представленное гестозом, экстрагенитальной патологией и урогенитальными инфекциями (OR 3,1-4,9 [1,1-18,6]) и инфекционные заболевания дыхательной и мочевыделительной системы, перенесенные в 1 триместре гестации (OR 7,1-7,6 [1,7-33,9]).

3. Наиболее низкие массо-ростовые показатели, достоверно более высокая частота белково-энергетической недостаточности и задержки НПР на протяжении всего первого года жизни были характерны для детей, требовавших оперативного вмешательства и детей с тяжелыми цианотическими ВПС. Состояние субкомпенсации (IV группа здоровья) к концу года жизни превалировало у детей с тяжелыми цианотическими ВПС (58,3%) в сравнении с тяжелыми ацианотическими (14,3%) и оперированными ВПС (31,8%).

4. Для детей с ВПС характерным являлось наличие высокой частоты ХСН (58,4%), наблюдавшейся с максимальной частотой в возрасте 3-х месяцев в группе оперированных (73,3%) и тяжелых пороков (78,4%) с достоверным уменьшением к году жизни до 45% ( $p < 0,03$ ): в группе оперированных до 45,4% ( $p < 0,05$ ), в группе тяжелых пороков до 53,8% ( $p < 0,04$ ).

5. Дети с ВПС имели повышенный риск формирования НСП и нарушений реполяризации на первом году жизни. Риск НСП увеличивался в 2,5 раза (OR 2,5 [1,2-5,2]) при наличии оперированного ВПС и в 5 раз при тяжелом ВПС (OR 5,2 [2,0-13,4]), риск нарушений реполяризации увеличивался в 5 (OR 4,7 [1,7-13,4]) и 15 (OR 15,0 [2,0-114,8]) раз, соответственно.

6. Уровень тропонина I у детей с ВПС в возрасте 3-х месяцев жизни был выше нормы ( $0,017 \pm 0,030$  нг/мл) с дальнейшей нормализацией данного показателя к 6 месяцам жизни ( $0,002 \pm 0,006$  нг/мл). Уровень BNP < 30 пг/мл ассоциировался с наличием клинических проявлений ХСН. Диагностический тест определения BNP на уровне > 10 пг/мл и BNP > 30 пг/мл обладают высокой специфичностью (71% и 100% соответственно) для диагностики ХСН.

7. Определена возможность использования уровня BNP > 30 пг/мл как прогностического маркера прогрессирования ХСН: для формирования 2А стадии ХСН (OR 7,5 [1,8-31,5]), 2 ФК (OR 4,6 [1,3-16,0]) и 3 ФК (OR 9,2 [2,3-36,1]) ХСН; для состояний, ассоциированных с ХСН: ПП ЦНС (OR 7,6 [1,7-34,5]) и БЭН (OR 9,5 [2,5-35,5]) на первом году жизни у детей с ВПС.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении оценки здоровья в соответствии с существующими протоколами наблюдения детей первого года жизни с ВПС в ходе амбулаторного контроля врачу-педиатру и детскому кардиологу рекомендуется проводить ежемесячную оценку показателей психомоторного развития и темпов роста для своевременной коррекции диетотерапии и терапии ХСН.

2. Рекомендовать включить в стандарт диспансерного наблюдения у детей первого года жизни с ВПС проведение ЭКГ, ХМ-ЭКГ 3-кратно в течение первого года (по показаниям чаще) с целью более ранней диагностики возможных НСП и нарушений реполяризации.

3. Рекомендовать 3-кратное определение уровня ВНР (по показаниям чаще) у детей с оперированными ВПС и детей, имеющих ВПС с нарушениями гемодинамики тяжелой степени на протяжении первого года жизни: в 3-4 месяца, 6-8 месяцев и 12 месяцев с целью оценки прогноза ХСН, а также в качестве диагностического маркера низких темпов прибавки длины тела, раннего формирования дефицита массы и белково-энергетической недостаточности, перинатального поражения ЦНС, повышенной подверженности острым респираторным инфекциям дыхательных путей.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АВ	атрио-вентрикулярный
АВБ	атрио-вентрикулярная блокада
АВК	атрио-вентрикулярный канал
АК	аортальный клапан
АЭ	аномалия Эбштейна
БНПГ	блокада ножек пучка Гиса
БЛНПГ	блокада левой ножки пучка Гиса
БПНПГ	блокада правой ножки пучка Гиса
БЭН	белково-энергетическая недостаточность
ВНС	вегетативная нервная система
ВПС	врожденные пороки сердца
ВТПЖ	выходной тракт правого желудочка
ДМЖП	дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	дефект межпредсердной перегородки
ДОС от ПЖ	двойное отхождение сосудов от правого желудочка
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
КА	коарктация аорты
КДР	конечный диастолический размер
КСР	конечный систолический размер
ЛП	левое предсердие
МВР	миграция водителя ритма
МЖП	межжелудочковая перегородка
МФС	морфофункциональный статус
НПР	нервно-психическое развитие
НСП	нарушения сердечной проводимости
НСР	нарушения сердечного ритма
НУП	натрийуретические пептиды
ОАП	открытый артериальный проток

ОАС	общий артериальный ствол
ОРИ	острая респираторная инфекция
ПП ЦНС	перинатальное поражение центральной нервной системы
СГЛС	синдром гипоплазии левого сердца
СГПС	синдром гипоплазии правого сердца
САБ	синоатриальная блокада
САК	стеноз аортального клапана
СЛА	стеноз легочной артерии
ТАДЛВ	тотальный аномальный дренаж легочных вен
ТК	трикуспидальный клапан
ТМС	транспозиция магистральных сосудов
ТФ	тетрада Фалло
ФЕЖ	функционально единый желудочек
ФК	функциональный класс
ФН	физическая нагрузка
ФР	физическое развитие
ХМ-ЭКГ	Холтеровское мониторирование ЭКГ
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦИ	циркадный индекс
ЦП	циркадный профиль
ЭКГ	электрокардиография
ЭОС	электрическая ось сердца
Эхо-КГ	эхокардиография
BNP	мозговой натрийуретический пептид
EUROCAT	Европейский регистр врожденных пороков развития
NT-proBNP	N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Баранов, А. А. Хроническая сердечная недостаточность у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Е. Н. Басаргина. – Москва, 2016. – 44 с.
2. Белозеров, Ю. М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе / Ю. М. Белозеров, Л. В. Брегель, В. М. Субботин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 6. – С. 7–11.
3. Гемодинамика и кардиология / Ч. С. Клайнман, И. Сери ; под ред. Р. Полина ; пер. с англ.; под ред. К. С. Шведова, В. А. Кокорина, А. А. Купряшова. – Москва : Логосфера, 2015. – 512 с.
4. Гутхайль, Х. ЭКГ детей и подростков / Х. Гутхайль, А. Линдингер ; пер. с нем. под. ред. проф. М. А. Школьниковой, Т. А. Ободзинской. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 256 с. : ил.
5. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у детей и подростков [Электронный ресурс] : методические рекомендации / Е. Н. Басаргина, И. В. Леонтьева, Н. П. Котлукова [и др.]. – Режим доступа: [http://www.cardio-rus.ru/doc/metod\\_rekom\\_2010.pdf](http://www.cardio-rus.ru/doc/metod_rekom_2010.pdf). (дата обращения: 10.08.2016).
6. Кардиология детского возраста / под ред. А. Д. Царегородцева, Ю. М. Белозерова, Л. В. Брегель. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 784 с.
7. Клинико-метаболическая адаптация новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы в сочетании с врожденными пороками сердца / В. А. Желев, А. С. Погудина, Г. П. Филиппов [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – № 2 (61). – С. 74–78.
8. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца / под ред. Л. А. Бокерия. – Москва : НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2014. – 342 с.

9. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 3–40.
10. Левченко, Л. А. Эпидемиологическая характеристика врожденных пороков сердца у новорожденных Курской области / Л. А. Левченко, А. С. Бабенко // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 2. – С. 1–8.
11. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. – 2-е изд. – Москва : Медпрактика-М, 2003. – 340 с.
12. Мурашко, В. В. Электрокардиография : учебное пособие / В. В. Мурашко, А. В. Струтынский. – 12-е изд. – Москва : МЕДпресс-информа, 2014. – 320 с.
13. Научный обзор. VACTER(L)-ассоциация врожденных пороков развития – взгляд хирурга / Ю. А. Козлов, К. А. Ковальков, Д. М. Чубко [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – № 6 (3). – С. 95–101.
14. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца : методические рекомендации / под. ред. М. А. Школьниковой. – Москва, 2012. – 36 с.
15. Оценка физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет : методические рекомендации / Г. М. Насыбулина, Н. О. Кочева, Н. Е. Санникова, И. В. Вахлова, Р. Т. Бабина. – Екатеринбург : УГМУ, 2002. – 83 с.
16. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорожденных: диагностика и принципы восстановительного лечения / М. И. Медведев, М. Г. Дегтярева, А. В. Горбунова [и др.] // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 66–70.

17. Рекомендации по выявлению и ведению пациентов с синдромом делеции 22q11.2. Клиническая генетика в педиатрии / В. Г. Антоненко, Н. П. Котлукова, Ю. О. Козлова, Т. В. Золотухина // Педиатрия. – 2015. – № 94 (4). – С. 63–69.
18. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / под ред. А. А. Баранова. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 592 с.
19. Сакаева, Д. Р. Особенности нервно-психического развития детей раннего возраста с врожденными пороками сердца и гипоксически-ишемическим поражением ЦНС / Д. Р. Сакаева // Молодой ученый. – 2011. – Т. 2, № 6. – С. 191–194.
20. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома делеции 22-й хромосомы / под ред. А. Г. Румянцева, А. А. Масчана. – Москва : ФБГУ ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева, 2014. – 12 с.
21. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с врожденными пороками сердца [Электронный ресурс] / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Е. Л. Бокерия, Е. Н. Басаргина. – Москва, 2015. – 20 с. – Режим доступа: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_vps.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vps.pdf)
22. Шарыкин А. С. Врожденные пороки сердца : руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов / А. С. Шарыкин. – 2-е изд. – Москва : БИНОМ, 2009. – 384 с.
23. A new syndrome with noncompaction cardiomyopathy, bradycardia, pulmonary stenosis, atrial septal defect and heterotaxy with suggestive linkage to chromosome 6p / M. W. Wessels, B. M. De Graaf, T. E. Cohen-Overbeek[et al.] // Human genetics. – 2008. – Vol. 122, № 6. – P. 595–603.
24. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease / S. P. Miller, P. S. McQuillen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357, № 19. – P. 1928–1938.

25. Accuracy of plasma B-type natriuretic peptide to diagnose significant cardiovascular disease in children: the Better Not Pout Children Study / Y. M. Law, A. W. Hoyer, M. D. Reller, M. Silberbach // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 1467–1475.
26. Amirnovin R. B-type natriuretic peptide levels predict outcomes in infants undergoing cardiac surgery in a lesion-dependent fashion / R. Amirnovin, R. L. Keller, Ch. Herrera [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 145, № 5. – P. 1279–1287.
27. Analysis of cardiac anomalies in VACTERL association / B. K. Cunningham, D. W. Hadley, H. Hannoush [et al.] // *Birth Defects Research (Part A)*. – 2013. – Vol. 97. – P. 792–797.
28. Anderson, R. H. The morphology of the specialized atrioventricular junctional area: the evolution of understanding / R. H. Anderson, S. Y. Ho // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2002. – Vol. 25. – P. 957–966.
29. Aortic morphometry and microcephaly in hypoplastic left heart syndrome / A. J. Shillingford, R. F. Ittenbach, B. S. Marino [et al.] // *Cardiol. Young.* – 2017. – Vol. 17. – P. 189–195.
30. Arrhythmias in adult congenital heart disease / P. Khairy, A. Dore, M. Talajic [et al.] // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2006. – Vol. 4. – P. 83–95.
31. Asim, A. Frequency of congenital heart defects in Indian children with Down syndrome / A. Asim, S. Agarwal, I. Panigrahi // *Austin J. Genet Genomic Res.* – 2016. – Vol. 3, №1. – P. 1–3.
32. Association between electroencephalographic findings and neurologic status in infants with congenital heart defects / C. Limperopoulos, A. Majnemer, B. Rosenblatt [et al.] // *Journal of Child Neurology.* – 2001. – Vol. 16, № 7. – P. 471–476.

33. Bharati, S. The course of the conduction system in single ventricle with inverted (L-) loop and inverted (L-) transposition / S. Bharati, M. Lev // *Circulation*. – 1975. – Vol. 51. – P. 723–730.
34. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis / D. Van der Linde, E. E. Konings, M. A. Slager [et al.] // *J Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, № 21. – P. 2241–2247.
35. Birth weight of children with congenital heart disease / H. H. Kramer, H. J. Trampisch, S. Rammos, A. Giese // *European Journal of Pediatrics*. – 1990. – Vol. 149, № 11. – P. 752–757.
36. BNP in children with congenital cardiac disease: Is there now sufficient evidence for its routine use? / M. Cantinotti, H. L. Walters, M. Marotta, M. Crocetti // *Cardiology in the Young*. – 2015. – Vol. 25, № 3. – P. 1–14.
37. Brain immaturity is associated with brain injury before and after neonatal cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring / D. B. Andropoulos, J. V. Hunter, D. P. Nelson [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 139. – P. 543–56.
38. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects / D. J. Litch, D. M. Shera [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 137, № 3. – P. 529–536.
39. Brain natriuretic peptide levels before and after ventricular septal defect repair / R. D. Mainwaring, C. Parise, S. B. [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2007. – Vol. 84, № 6. – P. 2066–2069.
40. Brain-type natriuretic peptide at birth reflects fetal maturation and antenatal stress / T. Kanbe, Y. Maeno, H. Fujino [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2009. – Vol. 98. – P. 1421–1425.

41. B-type natriuretic peptide and heart failure in patients with ventricular septal defect: a pilot study / M. A. Paul, C. L. Backer, H. J. Binns [et al.] // *Pediatric cardiology*. – 2009. – Vol. 30, № 8. – P. 1094–1097.
42. B-type natriuretic peptide in pediatric patients with congenital heart disease / A. Koch, S. Zink, H. Singer, S. Dittrich // *Eur. Heart J.*–2006. –Vol. 27, № 7. –P. 861–866.
43. B-type natriuretic peptide: perioperative patterns in congenital heart disease / M. F. Niedner, J. L. Foley, R. H. Riffenburgh [et al.] // *Congenital heart disease*. – 2010. –Vol. 5, № 3. – P. 243–255.
44. Cantinotti, M. Age and disease related variations in BNP response after pediatric cardiac surgery / M. Cantinotti, A. Clerico, G. Iervasi // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 145. – P. 1415–1416.
45. Cantinotti, M. The potential and limitations of plasma BNP measurement in the diagnosis, prognosis, and management of children with heart failure due to congenital cardiac disease: an update / M. Cantinotti, Y. Law, S. Vittorini // *Heart Fail Rev.* – 2014. – Vol. 19. – P. 727–742.
46. Cardiac biomarkers in children with congenital heart disease / M. Sugimoto, S. Kuwata, C. Kurishima [et al.] // *World Journal of Pediatrics*. – 2015. – Vol. 11, № 4. – P. 309–315.
47. Cardiac troponin I in congenital heart defects with pressure or volume overload / A. Eerola, E. O. Jokinen, T. I. Savukoski [et al.] // *Scand. Cardiovasc J.*– 2013. – Vol. 47. – P. 154–159.
48. Cardiovascular abnormalities in primary immunodeficiency diseases / A. Humana, L. Murguia-Favela, L. Bensonb [et al.] // *Lympho. Sign Journal*. – 2015. – Vol. 2, № 3. – P. 107–134.
49. Carmichael, S. L. Maternal life event stress and congenital anomalies/ S. L. Carmichael, G. M. Shaw // *Epidemiology*. – 2000. – Vol. 11, № 1. – P. 30–35.

50. Conducting tissues in univentricular heart of right ventricular type with double or common inlet / J. L. Wilkinson, D. Dickinson, A. Smith, R. H. Anderson // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1979. – Vol. 77. – P. 691–698.
51. Congenital heart defects (per 10,000 births) for the following registries: All Registries, last 5 years [cited 2018 Nov 1] [Electronic resource]. – URL: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
52. Congenital heart defects after maternal fever / L. Botto, J. D. Panichello, M. L. Browne [et al.] // *Am. J. Obstetrics Gynecology.* – 2014. – Vol. 210, № 4. – P. 359.e1–359.e11.
53. Congenital heart defects and major structural noncardiac anomalies, Atlanta, Georgia, 1968 to 2005 / A. Miller, T. Riehle-Colarusso, C. J. Alverson [et al.] // *J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 159, № 1. – P. 70–78.
54. Congenital Heart Disease and Neurodevelopment: Clinical Manifestations, Genetics, Mechanisms, and Implications/ S. N. Nattel, L. Adrianzen, E. C. Kessler [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2017. – Vol. 33. – P. 1543–1555.
55. Consanguinity and congenital heart disease in Saudi Arabia / S. M. Becker, Z. A. Halees, C. Molina, R. M. Paterson // *Am. J. Med. Genet.* – 2001. – Vol. 99, № 1. – P. 8–13.
56. Correlation of Plasma B-Type Natriuretic Peptide with Shunt Volume in Children with Congenital Heart Disease Involving Left-to-Right Shunt / M. Kavga, G. Varlamis, A. Giannopoulos, K. Papadopoulou-Legbelou // *Hellenic J Cardiol.* – 2013. – Vol. 54. – P. 192–198.
57. Cowley, C. G. B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease / C. G. Cowley, J. D. Bradley, R. E. Shaddy // *Pediatr. Cardiol.* – 2004. – Vol. 25, № 4. – P. 336–340.

58. Critical arrhythmia in postoperative cardiac children: Recognition and management / M. S. Kabbani, H. A. Taweel, N. Kabbani, S. A. Ghamdi // *Avicenna J Med.* – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 88–95.
59. Diagnostic performance of BNP and NT-proBNP measurements in children with heart failure based on congenital heart defects and cardiomyopathies / M. Şahin, O. Portakal, T. Karagöza [et al.] // *Clinical Biochemistry.* – 2010. – Vol. 43, № 16/17. – P. 1278–1281.
60. Direct hyperbilirubinemia in infants with congenital heart disease / J. Fujishiro, M. Sugiyama, T. Ishimaru [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2018. – Vol. 60, № 2. – P. 179–182.
61. Distribution of plasma cardiac troponin I values in healthy subjects: pathophysiological considerations / A. Clerico, A. Fortunato, A. Ripoli [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2008. – Vol. 46. – P. 804–808.
62. Donofrio, M. T. Impact of Congenital Heart Disease on Brain Development and Neurodevelopmental Outcome / M. T. Donofrio, A. N. Massaro // *International Journal of Pediatrics.* – 2010. – P. 1–13
63. Early Developmental Outcome in Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome and Related Anomalies // J. W. Newburger, L. A. Sleeper, D. C. Bellinger [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125, № 17. – P. 2081–2091.
64. Early postoperative arrhythmias after pediatric cardiac surgery / J. W. Delaney, J. M. Moltedo, J. D. Dziura [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 131. – P. 1296–300.
65. Early postoperative arrhythmias after pediatric cardiac surgery / S. Talwar, K. Patel, R. Juneja [et al.] // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2015. – Vol. 23. – P. 795–801.

66. Effect of congenital heart disease on neurodevelopmental outcomes within multiple-gestation births / A. H. Schultz [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 130, № 6. – P. 1511–1516.
67. Elshazali, H. O. H. The relationship between birth weight and congenital heart disease at Ahmed Gasim Cardiac Centre, Bahri, Sudan / H. O. H. Elshazali, O. H. Elshazali, H. Elshazali // *Sudan J. Paediatr.* – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 49–55.
68. Ericson, A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy / A. Ericson, B. A. Kallen // *Reprod. Toxicol.* – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 371–375.
69. Evaluation of Brain Natriuretic Peptide Plasma Levels in Children with Congenital Heart Diseases / M. N. Noori, A. Teimouri, I. Shahramian, S. A. Sales // *Int. J. Pediatr.* – 2016. – Vol. 4, № 10. – P. 3615–3626.
70. Factors associated with serum Brain natriuretic peptide levels after the Fontan procedure / A. M. Atz, V. Zak, R. E. Breitbart, S. D. Colan [et al.] // *Congenital heart disease.* – 2011. – Vol. 6, № 4. – P. 313–21.
71. Fernandes, B. A. Cardiac biomarkers in pediatric heart disease: A state of art review / B. A. Fernandes, K. O. Maher, S. R. Deshpande // *World J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 8, № 12. – P. 719–727.
72. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects / A. E. Czeizel, I. Dudas, A. Vereczkey, F. Banhidy // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5, № 11. – P. 4760–4775.
73. Gaynor, J. W. Is cardiac diagnosis a predictor of neurodevelopmental outcome after cardiac surgery in infancy? / J. W. Gaynor, M. Gardes, A. S. Nord // *J Thorac. Cardiovasc Surg.* – 2010. – Vol. 140, № 6. – P. 1230–1237.
74. Geskey, J. M. Managing the Morbidity Associated with Respiratory Viral Infections in Children with Congenital Heart Disease / J. M. Geskey, S. E. Cyran // *International. Journal of Pediatrics.* – 2012. – P. 1–8.

75. Gupta, R. VACTERL rare association with rare survival pattern / R. Gupta, C. Pandey, S. Tripathi // *Journal of Indian college of cardiology*. – 2015. – Vol. 5. – P. 80–85.
76. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133, № 4. – P. e38–e360.
77. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association / E. J. Benjamin, M. J. Blaha, S. E. Chiuve, [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 13. – P. e423–e434.
78. Heart Failure in Congenital Heart Disease: A confluence of acquired and congenital / A. C. Fahe, A. E. Roberts, S. Mital, N. K. Lakdawala // *Heart Fail. Clin.* – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 219–227.
79. Hebe, J. Role of catheter and surgical ablation in congenital heart disease / J. Hebe // *Cardiol. Clin.* – 2002. – Vol. 20. – P. 469–486.
80. Herskind, A. M. Increased prevalence of congenital heart defects in monozygotic and dizygotic twins / A. M. Herskind, D. A. Pedersen, K. Christensen // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128, № 11. – P. 1182–1188.
81. Hinton, R. B. Heart Failure in Pediatric Patients With Congenital Heart Disease / R. B. Hinton, S. M. Ware // *Circ Res.* – 2017. – Vol. 120. – P. 978–994.
82. Hoffman, J. I. E. The Incidence of Congenital Heart Disease / J. I. E. Hoffman, S. Kaplan // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 39, № 12. – P. 1890–1900.
83. Hoffman, J. I. Prevalence of congenital heart disease / J. I. Hoffman, S. Kaplan, R. R. Liberthson // *Am Heart J.* – 2004. – Vol. 147, № 3. – P. 425–439.

84. Hrusca A. Congenital heart defects and associated comorbidities – 5 years of experience / A. Hrusca, S. Cainap, A. L. Rachisan [et al.] // *HVM Bioflux.* – 2013. – Vol. 5, № 2. – P. 62–65.
85. Hsu, D. T. Heart Failure in Children Part I: History, Etiology, and Pathophysiology / D. T. Hsu, G. D. Pearson // *Circ. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 2. – P. 63–70.
86. Huang R. Cellular immunity profile in children with congenital heart disease and bronchopneumonia: evaluation of lymphocyte subsets and regulatory T cells / R. Huang, L. Zhu, H. Guo [et al.] // *Cent. Eur. J. Immunol.* – 2014. – Vol. 39, № 4. – P. 488–492.
87. Impact of cardiac surgery on plasma levels of B-type natriuretic peptide in children with congenital heart disease / A. Koch, T. Kitzsteiner, S. Zink, R. Cesnjevar, H. Singer // *Int J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 114. – P. 339–344.
88. Implantable cardioverter-defibrillators in adults with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis / J. T. Vehmeijer, T. F. Brouwer, J. Limpens [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 1439–1448.
89. Incidence of congenital heart disease in Beijing, China / X. Y. Yang, X. F. Li, X. D. Lu [et al.] // *Chin. Med. J (Engl).* – 2009. – Vol. 122, № 10. – P. 1128–1132.
90. Increased natriuretic peptide type B level after the second palliative step in children with univentricular hearts with right ventricular morphology but not left ventricular morphology / D. Holmgren, A. Westerlind, H. Berggren, P. A. Lundberg // *Pediatric. cardiology.* – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 786–792.
91. Increased plasma pro-B-type natriuretic peptide in infants of women with type 1 diabetes / K. G. Halse, M. L. Lindegaard, J. P. Goetze [et al.] // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51. – P. 2296–2302.
92. Increasing duration of deep hypothermic circulatory arrest is associated with an increased incidence of postoperative electroencephalographic seizures / J. W.

Gaynor, S. C. Nicolson, G. P. Jarvik [et al.] // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2005. – Vol. 130, № 5. – P. 1278–1286.

93. Intrauterine diagnosis of heterotaxy syndrome / J. H. Lin, C. I. Chang, J. K. Wang [et al.] // *Am Heart. J.* – 2002. – Vol. 143. – P. 1002–1008.

94. Jones, K. L. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation* / K. L. Jones. M. C. Jones, M. del Campo. – 6th ed. – Philadelphia, Pa: Saunders, 2006. – 634 p.

95. Kantor, P. F. Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines / P. F. Kantor, J. Loughheed, A. Dancea // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 29. – P. 1535–1552.

96. Khair, P. Clinical use of electrocardiography in adults with congenital heart disease / P. Khairy, A. J. Marelli // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 2734–2746.

97. Khairy, P. Univentricular heart / P. Khairy, N. Poirier, L. A. Mercier // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 800–812.

98. Koch, A. M. B-type natriuretic peptide in patients with systemic right ventricle / A. M. Koch, S. Zink, H. Singer // *Cardiology*. – 2008. – Vol. 110, № 1. – P. 1–7.

99. Koch, A. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents / A. Koch, M. Singer // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – P. 875–878.

100. Krasuski, R. A. Congenital heart disease epidemiology in the United States: blindly feeling for the charging elephant / R. A. Krasuski, T. M. Bashore // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, № 2. – P. 110–113.

101. Longitudinal changes in fetal biometry and cerebroplacental hemodynamics in fetuses with congenital heart disease / A. Ruiz, M. Cruz-Lemini, N. Masoller [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2017. – Vol. 49. – P. 379–386.

102. Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy / H. H. Hovels-Gurich, S. B. Bauer [et al.] // *European Journal of Paediatrics Neurology*. – 2008. – Vol. 12, № 5. – P. 378–386.
103. Main Risk Factors for Mortality After Cardiovascular Interventions in Newborns with Critical Congenital Heart Diseases / N. Üstun, D. Dilli, S. Özgür [et al.] // *Turkish J. Pediatr Dis*. – 2014. – Vol. 2. – P. 79–85.
104. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors / W. O. Cooper, S. Hernandez-Diaz, P. G. Arbogast [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2006. – Vol. 354, № 23. – P. 2443–2451.
105. Malik, S. Association Between Congenital Heart Defects and Small for Gestational Age / S. Malik, M. A. Cleves, W. Zhao // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 119, № 4. – P. 26–32.
106. Malnutrition in Children with Congenital Heart Disease (CHD): Determinants and Short-term Impact of Corrective Intervention / B. Vaidyanathan, S. B. Nair [et al.] // *Indian Pediatrics*. – 2008. – Vol. 45. – P. 541–546.
107. Man, B. L. Plasma brain natriuretic peptide and systemic ventricular function in asymptomatic patients late after the Fontan procedure / B. L. Man, Y. F. Cheung // *Heart and vessels*. – 2007. – Vol. 22, № 6. – P. 398–403.
108. Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States / A. Miller, T. Riehle-Colarusso, C. Siffel [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A*. – 2011. – Vol. 155A, № 9. – P. 2137–2145.
109. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies / Y. Feng, S. Wang, R. Chen [et al.] // *Sci. Rep*. – 2015. – Vol. 5. – P. 1–8.

110. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects in offspring / J. Brite, S. K. Laughon, J. Troendle, J. Mills // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2014. – Vol. 38, № 6. – P. 878–882.
111. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study / C. J. Alverson, M. J. Strickland, S. M. Gilboa, A. Correa // *J. Pediatr*. – 2011. – Vol. 127, № 3. – P. e647–e653.
112. McQuillen, P. S. Effects of congenital heart disease on brain development / P. S. McQuillen, D. A. Goff, D. J. Lichtc // *Prog. Pediatr. Cardiol*. – 2010. – Vol. 29, № 2. – P. 79–85.
113. Meberg, A. Congenital heart defects – chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations / A. Meberg, J. Hals, E. Thaulow // *Acta Paediatr*. – 2007. – Vol. 96, № 8. – P. 1142–1145.
114. Mediation analysis of gestational age, congenital heart defects, and infant birth-weight / A. F. Wogu, C. A. Loffredo, I. Bebu, G. Luta [et al] // *BMC Research Notes*. – 2014. – Vol. 7. – P. 926–932.
115. Meyer, K. D. Short- and long-term adverse effects of cocaine abuse during pregnancy on the heart development / K. D. Meyer, L. Zhang // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis*. – 2009. – Vol. 3, № 1. – P. 7–16.
116. Molgaard-Nielsen, D. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects / D. Molgaard-Nielsen, B. Pasternak, A. Hviid // *N. Engl. J. Med*. – 2013. – Vol. 369, № 9. – P. 830–839.
117. Morton, P. D. Neurodevelopmental abnormalities and congenital heart disease / P. D. Morton, N. Ishibashi, R. A. Jonas // *Circ. Res*. – 2017. – Vol. 120. – P. 960–977.
118. Natriuretic peptides correlate between newborn twins but not between twins and their mothers / A. Hammerer-Lercher, B. Puschendorf, R. Sommer [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2007. – Vol. 377. – P. 279–280.

119. Neurodevelopmental outcome in hypoplastic left heart syndrome: Impact of perioperative cerebral tissue oxygenation of the Norwood procedure / J. H. Hansen, I. Rotermann, J. Logoteta [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc Surg.* – 2016. – Vol. 151. – P. 1359–1366.
120. Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy / J. W. Gaynor, C. Stopp, D. Wypij, D. B. Andropoulos [et al.] // *Pediatrics.* – 2017. – Vol. 135. – P. 816–825.
121. Neurodevelopmental outcomes after open heart operations before 3 months of age / R. Sananes, C. Manlhiot [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 9, № 5. – P. 1577–1583.
122. Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery / C. Limperopoulos, A. Majnemer [et al.] // *J. Pediatrics.* – 2000. – Vol. 137, № 5. – P. 638–645.
123. Neurologic events in neonates treated surgically for congenital heart disease / V. Y. Chock, V. M. Reddy, D. Bernstein, A. Madan // *Journal of Perinatology.* – 2006. – Vol. 26, № 4. – P. 237–242.
124. New Approaches to Neuroprotection in Infant Heart Surgery / N. E. Albers, D. P. Bichell [et al.] // *Pediatr Res.* – 2010. – Vol. 68, № 1. – P. 1–9.
125. New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United kingdom and Ireland / R. E. Andrews, M. J. Fenton, D. A. Ridout, M. Burch // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 79–84.
126. Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies / S. Guser, T. Ince, G. Kale [et al.] // *Turk J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 47, № 2. – P. 159–166.
127. 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

/ K. J. Jenkins, A. Correa, J. A Feinstein [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 23. – P. 2995–3014.

128. NT-Pro-B-type Natriuretic Peptide in Infants and Children: Reference Values Based on Combined Data from Four Studies/ A. Nir, A. Lindinger, M. Rauh, B. Bar-Oz // *Pediatric Cardiology*. – 2009. – Vol. 30, № 1. – P. 3–8.

129. O'Connor, M. The pediatric electrocardiogram Part III: Congenital heart disease and other cardiac syndromes / M. O'Connor, N. McDaniel, W. J. Brady // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2008. – Vol. 26. – P. 497–503.

130. Oyen, N. Recurrence of congenital heart defects in families / N. Oyen, G. Poulsen, H. A. Boyd [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 4. – P. 295–301.

131. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease / P. Khairy, G. F. Van Hare, S. Balaji [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11. – P.e102– e165.

132. Paternal age and offspring congenital heart defects: a national cohort study / X. J. Su, W. Yuan, G. Y. Huang [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0121030.

133. Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery. / J. W. Gaynor, G. Wernovsky [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 133, № 5. – P. 1344–1353.

134. Pediatric brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide reference intervals / S. J. Soldin, O. P. Soldin, A. J. Boyajian, M. S. Taskier // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 336. – P. 304–308.

135. Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management / D. Masarone, F. Valente, M. Rubino [et al.] // *Pediatrics. and Neonatology*. – 2017. – Vol. 58. – P. 303–312.

136. Perioperative B-type natriuretic peptide levels predict outcome after bidirectional cavopulmonary anastomosis and total cavopulmonary connection / J. H. Hsu, P. E. Oishi, R. L. Keller [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2008. – Vol. 135, № 4. – P. 746–753.
137. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery / K. K. Galli, R. A. Zimmerman [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 127, № 3. – P. 692–794.
138. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease / Y. Kunii, M. Kamada, S. Ohtsuki [et al.] // *Acta Med. Okayama.* – 2003. – Vol. 57. – P. 191–197.
139. Plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair / A. M. Koch, S. Zink, M. Glöckler [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 143, № 2. – P. 130–134.
140. Prenatal alcohol exposure and congenital heart defects: a meta-analysis / J. Yang, H. Qiu, P. Qu [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0130681.
141. Prepregnancy diabetes and offspring risk of congenital heart disease: a nationwide cohort study / N. Oyen, L. J. Diaz, E. Leirgul [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133, № 23. – P. 2243–2253.
142. Prevalence and Spectrum of In Utero Structural Brain Abnormalities in Fetuses with Complex Congenital Heart Disease / M. Brossard-Racine, A. J. du Plessis [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2014. – Vol. 35, № 8. – P. 1593–1599.
143. Prognostic role of BNP in children undergoing surgery for congenital heart disease: analysis of prediction models incorporating standard risk factors / M. Cantinotti, R. Giordano, M. Scalese [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2015. – Vol. 53, № 11. – P. 1839–1846.
144. Protein S100B: a potential biomarker for brain damage in pediatric patients with congenital heart disease? / L. A. Pando-Orellan, J. Calderón-Colmenero, N. L.

Martínez–Rodríguez [et al.] // *Adv. Tissue Eng. Regen. Med. Open. Access.* – 2018. – Vol. 4, № 3. – P. 79–85.

145. Quartermain, M. D. Variation in Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease in Infants / M. D. Quartermain, S. K. Pasquali, K. D. Hill // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 136, № 2. – P. e378–e385.

146. Radford, D. J. The association between immunodeficiency and congenital heart disease / D. J. Radford, Y. H. Thong // *Pediatric Cardiology.* – 1988. – Vol. 9, № 2. – P. 103–108.

147. Rates of autism and potential risk factors in children with congenital heart defects / J. L. Bean Jaworski, T. Flynn, N. Burnham [et al.] // *Congenit Heart Dis.* – 2017. – Vol. 12, №4. – P. 421–429.

148. Reference intervals for brain natriuretic peptide in healthy newborns and infants measured with an automated immunoassay platform / M. Cantinotti, S. Storti, M. S. Parri [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2010. – Vol. 48. – P. 697–700.

149. Reference values for plasma B-type natriuretic peptide in the first days of life / M. Cantinotti, S. Storti, M. S. Parri [et al.] // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55. – P. 1438–1440.

150. Respiratory infection in congenital cardiac disease. Hospitalizations in young children in Spain during 2004 and 2005: the CIVIC Epidemiologic Study / C. Medrano, L. Garcia-Guereta, J Grueso [et al.] // *Cardiology in the Young.* – 2007. – Vol. 17, № 4. – P. 360–371.

151. Respiratory infections in children up to two years of age on prophylaxis with palivizumab / A. I. M. P. Monteiro, N. C. J. Bellei, A. R. Sousa1 [et al.] // *Rev Paul. Pediatr.* – 2014. – Vol. 32, № 2. – P. 152–158.

152. Review: Diagnostic, prognostic and therapeutic relevance of B-typenatriuretic peptide assay in children with congenital heart diseases / M. Cantinotti,

S. Giovannini, B. Murzi, A. Clerico // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2011. – Vol. 49. – P. 567–580.

153. Risk and prevalence of developmental delay in young children with congenital heart disease/ K. A. Mussatto, R. G. Hoffmann [et al.] // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 133, № 3. – P. e570–e577.

154. Risk factors for abnormal developmental trajectories in young children with congenital heartdisease / K. A. Mussatto, R. Hoffmann, G. Hoffman [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132. – P. 755–762.

155. Risk factors for cardiac arrhythmias in children with congenital heart disease after surgical intervention in the early postoperative period / J. Rękawek, A. Kansy, M. Miszczak-Knecht, M. Manowska [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 133, № 4. – P. 900–904.

156. Risk factors of mortality in neonates with congenital heart disease after cardiopulmonary bypass: a retrospective study in China / X. Hong, C. Liu, G. Zhou [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2016. – Vol. 9, № 9. – P. 18525–18530.

157. Roos-Hesselink, J. W. Significance of Postoperative Arrhythmias in Congenital Heart Disease / J. W. Roos-Hesselink, Y. Karamermer // *Pacing and Clinical Electrophysiology.* – 2008. – Vol. 31, № 1(s1). – P. S2–S6.

158. Ross, R. The Ross Classification for Heart Failure in Children After 25 Years: A Review and an Age-Stratified Revision / R. Ross // *Pediatr. Cardiol.* – 2012. – Vol. 33, № 8. – P. 1295–1300.

159. Rossiera, M. C. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart disease in a regional controlled case study / M. C. Rossiera, Y. Mivelazb, M. C. Addorc // *Swiss Med. Wkly.* – 2014. – Vol. 144. – P. 1–9.

160. Şahan, Y. O. Evaluation of Children with Congenital Heart Disease Hospitalized with the Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infection / Y. O. Şahan, E. Kılıçoğlu, Z. U. Tutar // *J. Pediatr. Res.* – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. 32–36.

161. Schaefer A. Relation of diastolic and systolic function, exercise capacity and brain natriuretic peptide in adults after mustard procedure for transposition of the great arteries / A. Schaefer, E.M. Tallone, M. Westhoff-Bleck [et al.] // *Cardiology*. – 2010. – Vol. 117. – P. 112–117.
162. Severe CHD § (per 10,000 births) for the following registries: All Registries, last 5 years [cited 2018 Nov 1]. [Electronic resource] – URL: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
163. Severe left heart obstruction with retrograde arch flow influences fetal cerebral and placental blood flow / Y. Yamamoto, N. S. Khoo, P. A. Brooks [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 42. – P. 294–299.
164. Singh, P. K. Chaudhary Incidence of Congenital Heart Disease in Children with Recurrent Respiratory Tract Infection in Tertiary Hospital / P. K. Singh, P. K. Chaudhuri, A. Kumar // *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 16, № 9, Ver. IV. – P. 42–44.
165. Structural congenital brain disease in congenital heart disease: Results from a fetal MRI program / E. Mlczoch, P. Brugger, B. Ulm [et al.] // *Eur J. Paediatr Neurol.* – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 153–160.
166. Subtle Hemorrhagic Brain Injury is Associated with Neurodevelopmental Impairment in Infants with Repaired Congenital Heart Disease / J. S. Soul [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 138, № 2. – P. 374–381.
167. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease / Z. Koyak, L. Harris, J. R. de Groot [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – P. 1944–1954.
168. Systematic differences between BNP immunoassays: comparison of methods using standard protocols and quality control materials / M. Franzini, S. Masotti, C. Prontera [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2013. – Vol. 424. – P. 287–291.

169. Tabbutt, S. Neurodevelopmental outcomes after congenital heart surgery and strategies for improvement / S. Tabbutt, J. W. Gaynor, J. W. Newburger // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 82–91.

170. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study / R. J. Hartman, S. A. Rasmussen, L. D. Botto [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2011. – Vol. 32, № 8. – P. 1147–1157.

171. The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP, and their ratio / P. Srisawasdi, S. Vanavanan, C. Charoenpanichkit, M. H. Kroll // *Am J. Clin. Pathol.* – 2010. – Vol. 133. – P. 14–23.

172. The epidemiology of congenital heart diseases in Saudi Arabia: a systematic review / A. M. Alenezi, N. M. Albawardi, A. Ali [et al.] // *J. Pub Health Epidemiol.* – 2015. – Vol. 7, № 7. – P. 232–240.

173. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period / P. Engelfriet, E. Boersma, E. Oechslin [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2325–2333.

174. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study / A. E. Czeizel, M. Rockenbauer, H. T. Sorensen, J. Olsen // *Reprod. Toxicol.* – 2001. – Vol. 15, № 6. – P. 637–646.

175. Thirty-year electrocardiographic follow-up after repair of tetralogy of Fallot or atrial septal defect / K. Wall, H. Oddsson, B. M. Ternstedt [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2007. – Vol. 40. – P. 214–217.

176. Thyroid and BNP Response in Children Undergoing Cardiac Surgery for Congenital Heart Disease: age related variations and prognostic value / M. Cantinotti, V. Lorenzoni, S. Storti [et al.] // *Circ J.* – 2012. – Vol. 77. – P. 188–197.

177. Time to surgery and preoperative cerebral hemodynamics predict postoperative white matter injury in neonates with hypoplastic left heart syndrome / J.

M. Lynch, E. M. Buckley, P. J. Schwab [et al.] // *J. Thorac Cardiovasc Surg.* – 2014. – Vol. 148. – P. 2181–2188.

178. Tsuda, T. Cyanotic Congenital Heart Disease / T. Tsuda // *J. Heart Cardiol.* – 2016. – Vol.2, № 1. – P. 1–5.

179. Two Chambered Heart with Situs Ambiguous Rarest Case Report / T. Abhay, G. Pramil, M. Nadeem [et al.] // *Journal of Cardiovascular Disease Research.* – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 37–39.

180. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patient with congenital heart disease / Y. M. Law, B. B. Keller, B. M. Feingold, G. J. Boyle // *Amer. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95, № 4. – P. 474–478.

181. Vitamin A and cardiac outflow tract defects / L. D. Botto, C. Loffredo, K. S. Scanlon [et al.] // *Epidemiology.* – 2001. – Vol. 12, № 5. – P. 491–496.

182. Vitomskiy, V. Features of the physical development of children with functionally single heart ventricle as a basis of the physical rehabilitation technology after a hemodynamic correction / V. Vitomskiy, V. Kormiltsev, I. Hruzevych // *Journal of Physical Education and Sport.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 421–424.

183. Volume overload and pressure overload due to left-to-right shunt-induced myocardial injury / M. Sugimoto, K. Ota, A. Kajihama [et al.] // *Circ. J.* – 2011. – Vol. 75. – P. 2213–2219.

184. Walsh, E. P. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease / E. P. Walsh, F. Cecchin // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 534–545.

185. Williams, R. G. Late Causes of Death After Congenital Heart Defects A Population-Based Study From Finland / R. G. Williams // *JACC* – 2016. – Vol. 68, № 5. – P. 499–501.