

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ

*На правах рукописи*

**Куренкова Ольга Владимировна**

**ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ  
У НОВОРОЖДЕННЫХ С КРИТИЧЕСКИМИ  
ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА:  
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И  
АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ**

14.01.08. – педиатрия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

Д-р мед. наук, доцент Л. Н. Игишева

Кемерово 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>12</b>
1.1 Клиника и диагностика врожденных пороков сердца периода новорожденности .....	12
1.2 Полиорганная недостаточность у новорожденных с ВПС: общая характеристика, шкалы, прогноз .....	17
1.3 Биомаркеры в диагностике патологических состояний .....	20
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>25</b>
2.2. Лабораторные методы исследования.....	35
2.3. Инструментальные методы исследования .....	36
2.4. Статистическая обработка материала.....	39
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОРОЖДЕННЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА.....</b>	<b>41</b>
3.1. Роль внутриутробного подозрения наличия ВПС плода на постнатальную диагностику ВПС у новорожденного .....	41
3.2. Особенности постнатальной диагностики ВПС .....	44
3.3. Данные инструментальных методов исследования, применяемых для диагностики ВПС .....	48
3.4. Результаты увеличения оперативной активности новорожденных с критическим ВПС .....	56
<b>ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА.....</b>	<b>59</b>
4.1 Диагностика полиорганной недостаточности новорожденных с критическими ВПС .....	59
4.1.1 Диагностическая значимость использования лабораторных маркеров в определении причин критических состояний у новорожденных с ВПС .....	68
4.2 Лечение критических состояний и исходы .....	71
4.3 Разработка алгоритма прогнозирования высокого риска летального исхода новорожденного с критическим ВПС.....	75
4.3.1 Алгоритм тактики при различных гемодинамических вариантах ВПС в раннем неонатальном периоде .....	78

4.3.2 Алгоритм прогноза высокого риска летального исхода новорожденного на третьи сутки жизни при критическом ВПС. ....	80
4.4 Апробация алгоритма прогнозирования риска летального исхода новорожденного с критическим ВПС. ....	83
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	<b>95</b>
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	<b>103</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	<b>104</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	<b>105</b>
<b>ГЛОССАРИЙ</b> .....	<b>107</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	<b>109</b>
<b>БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	<b>111</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность проблемы.** По данным государственных статистических материалов в структуре заболеваемости детей сердечно-сосудистая патология (включая врожденные пороки сердца (ВПС)) занимает 13 место. В структуре же общей детской инвалидности, как свидетельствуют различные авторы, на протяжении многих лет 2–3 место занимает инвалидность, связанная с врожденными аномалиями развития, значительную часть которых составляют врожденные пороки сердца [29, 172]. Несмотря на грандиозные успехи в кардиохирургии детства, доля умерших от ВПС в группе всех причин по Российской Федерации в течение последних лет находится приблизительно на одном уровне и составляет 10 % [57, 77], среди которых 80 % составляют дети до 1 года.

Противоречие состоит в том, что консервативная патогенетическая терапия носит вспомогательный, симптоматический характер и не способна устранить порок, однако от ее своевременности и адекватности жизнь пациента с ВПС зависит не меньше, чем от кардиохирургического вмешательства. Существующие подходы к оценке состояния новорожденного с осложненным течением пороков сердечно-сосудистой системы, к диагностике причин, обуславливающих тяжесть состояния, – неоднозначны и касаются лишь отдельных аспектов. Подходы к определению тактики, сроков и объемов оперативных вмешательств, выбора органопротективной интенсивной терапии, направленной на профилактику развития полиорганной недостаточности (ПОН) как причины летальных исходов, так же не однозначны и имеют региональные особенности.

Очевидна целесообразность создания алгоритма, позволяющего выявлять причины развития полиорганной недостаточности у новорожденных с ВПС, а так же прогнозировать исход госпитализации у этой категории пациентов, оптимизировать принятие решения в тактических вопросах ведения

новорожденных с критическими ВПС. Разработка и научное обоснование комплексного алгоритма оказания медицинской помощи новорожденным с критическими ВПС, включающего организационные подходы, диагностику, неотложную дифференцированную патогенетическую терапию, до настоящего времени остаются актуальной задачей. Ее решение позволит уменьшить количество осложнений течения заболевания и случаев необоснованного назначения фармакотерапии, обеспечит своевременную и оптимальную кардиохирургическую коррекцию, определит снижение риска госпитальной летальности на дооперационном этапе.

**Степень проработанности темы.** В последнее десятилетие много уделяется внимания изучению проблемы критических врожденных пороков сердца [Затикян Е.П., 2011; Шарыкин А.С., 2012; P.L. Balakrishnan, 2012; Клименко Т.М., 2013; J. Wright, M. Kohn, S. Niermeyer, C. M. Rausch, 2014]. Показано, что выявление дуктус-зависимого кровообращения имеет большое значение в адекватности и своевременности как консервативной, так и оперативной помощи новорожденным с ВПС [Школьникова М.А., Бокерия Е.Л., Дегтярева Е.А и др., 2012; C. Peterson, S.D. Grosse, M.E. Oster и др., 2013]. Многочисленные исследования последнего десятилетия свидетельствуют о развитии оперативных методик, применяемых у новорожденных с критическим ВПС [Бокерия Л.А., Туманян М.Р., Филаретова О.В. и др., 2011; Руденко Н.Н., 2012; Z. Ricci, C. Garisto, I. Favia и др., 2012]. Однако недостаточно описаны действия при выявлении критического ВПС с дуктус-независимым кровообращением. На сегодняшний день выявлены показания к оперативному лечению при дуктус-зависимых ВПС, но при этом не учитывается наличие полиорганной недостаточности (ПОН) [Сенаторова А.С., Гончарь М.А., Бойченко А.Д., 2013; P. Jegatheesan, D. Song, 2013]. Исследованию ПОН у новорожденных посвящены исследования Александровича Ю.С, Шахновича А.Р., Шмакова А.Н, В. Khoshnood, N. Lelong. В работах содержатся данные о методах диагностики и оценки ПОН у новорожденных. Однако полученные данные имеют ограниченную ценность в виду того, что механизмы развития

ПОН и принципы прогнозирования исхода при критическом ВПС изучены не полностью. Поэтому прогноз исхода госпитализации новорожденного с критическим ВПС требует детализации, основанной не только на данных клинической картины, но и учитывающей структурно-гемодинамические особенности при ВПС, которые могут приводить к развитию ПОН у новорожденных.

**Цель исследования:** изучение клинических, гемодинамических, лабораторных параметров для диагностики полиорганной недостаточности и создание алгоритма прогнозирования риска летальных исходов новорожденных с ВПС в раннем неонатальном периоде.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клинические, гемодинамические, лабораторные данные у новорожденных с критическими ВПС в раннем неонатальном периоде.
2. Изучить эффективность междисциплинарного подхода к оказанию медицинской помощи новорожденным с критическими ВПС.
3. Выявить клинические и лабораторные особенности полиорганной недостаточности и ее компонентов в раннем неонатальном периоде у пациентов с критическими ВПС.
4. Разработать и апробировать алгоритм прогнозирования риска летального исхода у пациентов с ВПС в раннем неонатальном периоде.

**Научная новизна.** Впервые выявлено, что проявившиеся внутриутробно в ранние сроки гестации (до 22 недель) структурно-гемодинамические изменения сердечно-сосудистой системы обуславливают в раннем неонатальном периоде осложненное течение ВПС с развитием ПОН.

Впервые установлено, что определение варианта перестройки гемодинамики в раннем неонатальном периоде (с перегрузкой левых отделов или с перегрузкой правых отделов сердца) является важным для прогнозирования исхода госпитализации новорожденного с ВПС. Определено, что у новорожденных с ВПС с перегрузкой левых отделов сердца значение уровня предшественника мозгового натрийуретического маркера (Nt-pro-BNP)

статистически значимо выше, чем при перегрузке правых отделов сердца на 3 сутки жизни.

Впервые научно обосновано, что определяющими факторами риска госпитальной летальности новорожденных с критическими ВПС являются: снижение ударного объема менее 5,3 мл, урежение частоты сердечных сокращений менее 119 ударов в минуту, снижение сатурации ниже 79%, масса миокарда левого желудочка ниже 7,1 грамм и выше 13,7 грамм.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Полученные в ходе исследования данные послужили практической базой для теоретического обоснования необходимости внедрения в систему оказания медицинской помощи новорожденным с ВПС комплексного междисциплинарного подхода в определении тактики ведения (организации неонатального кардиологического консилиума).

Результаты настоящего исследования доказывают целесообразность использования шкалы SOFA, адаптированной к периоду новорожденности, для диагностики полиорганной недостаточности у новорожденных с осложненным течением ВПС.

В работе обоснована необходимость оценки эхокардиографических параметров: ударного объема, массы миокарда левого желудочка в сочетании с частотой сердечных сокращений и значениями сатурации – для прогнозирования летального исхода; разработан алгоритм прогнозирования высокого риска летального исхода на основе клинико-инструментальных данных, позволяющий на третьи сутки жизни определить необходимость и возможность срочного оперативного вмешательства.

#### **Методология и методы исследования.**

Методологической основой диссертационного исследования явилось применение методов научного познания. В исследовании использовались клинические, лабораторные (иммуноферментный анализ, общий анализ крови, биохимический анализ крови), инструментальные (эхокардиография, электрокардиография, рентгенография), аналитические, статистические методы

исследования. Объект исследования - новорожденный с критическим ВПС. Предмет исследования – клинические, лабораторные, гемодинамические данные у новорожденных с критическим ВПС. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава РФ.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У новорожденных с критическими ВПС в раннем неонатальном периоде в 17,9% случаев развивается полиорганная недостаточность с превалированием поражения сердечно-сосудистой и церебральной систем, что подтверждается уровнем лабораторных показателей: Nt-pro-BNP, нейроспецифического белка S-100. У пациентов с пренатально выявленным ВПС имеет место статистически значимо более частое развитие критического состояния и ПОН.

2. Факторами риска летального исхода у новорожденного с критическим ВПС являются снижение ударного объема (сердечного выброса); тенденция к брадикардии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) ниже 119 в минуту; гипоксемия; гипоплазия/гипертрофия миокарда левого желудочка, определенные на третьей сутки жизни. Важным является определение перестройки гемодинамики в постнатальном периоде (перегрузка левых отделов сердца или перегрузка правых отделов).

**Степень достоверности результатов и апробация материалов диссертации.** Полученные результаты имеют высокую степень достоверности, которая подтверждается достаточным объемом клинико-экспериментального материала, использованием современных методических приемов и высокоинформативных методов исследования (иммуноферментный анализ) и адекватных критериев для статистической обработки результатов. Материалы данного исследования доложены и обсуждены:

– на II межрегиональной научно–практической конференции «Современные медицинские технологии на службе материнства и детства», посвященной 10-летию МБЛПУ «Зональный перинатальный центр» (г. Новокузнецк, 2012);

- в процессе работы Кузбасской международной недели здравоохранения (г. Кемерово, 2013);
- на Третьей научной сессии молодых ученых «Наука – практике» (г. Кемерово, 2013);
- на Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы медицины и биологии» (г. Кемерово, 2014);
- на V съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука российской практике» (г. Барнаул, 2013);
- на Четвертой научной сессии молодых ученых Кузбасса «Наука – практике» (г. Кемерово, 2014);
- на VII и VIII Всероссийских конгрессах «Детская кардиология» (г. Москва, 2012, 2014);
- на расширенных заседаниях кафедры педиатрии и неонатологии (г. Кемерово, 2013, 2014);
- на областном Дне специалиста врача-неонатолога (г. Кемерово, 2014), на региональной конференции «Неотложные состояния в педиатрии» (г. Кемерово, 2014).

Окончательное обсуждение работы проходило на совместном заседании кафедр анестезиологии и реаниматологии, педиатрии и неонатологии, лаборатории критических состояний ФГБНУ НИИ КПССЗ (г. Кемерово, 2014).

**Внедрение результатов исследования в практику.** Полученные результаты настоящего исследования используются в работе отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой», МБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5» г. Кемерово, родильных домов г. Кемерово, лаборатории критических состояний ФГБНУ НИИ КПССЗ СО РАМН г. Кемерово. Материалы проведенных исследований применяются в учебном процессе и учебно-методической работе на кафедрах педиатрии и неонатологии, кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, анестезиологии и

реаниматологии ГБОУ ВПО КемГМА. На основе результатов исследования разработаны и введены в действие регламентирующие документы: приказ ДОЗН Кемеровской области от 18.11.2011 № 1305 «Об оптимизации оказания специализированной хирургической помощи новорожденным с врожденными пороками сердца», приказ ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН № 191-П от 02.12.2013 «Об организации консультативно-диагностической помощи новорожденным с ВПС».

**Личный вклад автора.** На основе опыта работы, связанного с курацией пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС), изучения исследований других авторов и сопоставления с ними результатов собственных наблюдений автор разработал план и программу исследования полиорганной недостаточности у новорожденных с критическими врожденными пороками сердца, анкету по изучению тактики оказания помощи новорожденным с ВПС, в течение нескольких лет осуществлял сбор материала и его статистическую обработку. На основе анализа полученных данных сформулировал обоснованные выводы и разработал практические рекомендации, направленные на улучшение результатов ведения новорожденных с критическими врожденными пороками сердца в раннем неонатальном периоде за счет внедрения в практику неонатальных отделений алгоритма прогнозирования высокого риска летального исхода у новорожденного с ВПС.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендуемых высшей аттестационной комиссией РФ.

**Соответствие диссертации паспорту специальности.** Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.08 - «Педиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пп. 3, 5, 7 Паспорта ВАК РФ 14.01.08 - «Педиатрия».

**Структура и объем диссертации.** Работа изложена на 129 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, двух глав

собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, глоссария, приложения, списка цитируемой литературы, включающего 99 отечественных и 82 зарубежных источников и приложения. Работа иллюстрирована 10 рисунками и содержит 36 таблиц.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Клиника и диагностика врожденных пороков сердца периода новорожденности

Перспектива модернизации и ускоренного социально-экономического развития страны тесно связана с эффективностью государственной социальной политики, одним из стратегических направлений которой была и остается охрана здоровья ребенка [18, 29, 52].

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют, что на каждую 1000 новорожденных, родившихся живыми, приходится 4–17 детей с врожденным пороком сердца [23, 42, 49, 75, 167].

ВПС составляют около 30 % от всех аномалий развития у детей и являются одними из самых распространенных в настоящее время. С ростом частоты встречаемости ВПС отмечается и тенденция к увеличению удельного веса более тяжелых комбинированных ВПС с неблагоприятным исходом уже в первые месяцы жизни ребенка [7, 10, 11, 76, 109, 166].

У третьей части детей с ВПС развиваются угрожающие для жизни состояния, которые характеризуются развитием гипоксемического синдрома (ГС) и сердечной недостаточности (СН). Пороки сердца, при которых шансы дожить до первого года ничтожно малы, принято считать «критическими ВПС периода новорожденности» [42, 91, 93, 136].

Согласно данным рандомизированных исследований при наличии критического ВПС к концу первого года жизни погибают более 70 % детей. Степень «критичности» и время, в течение которого развиваются угрожающие для жизни состояния, зависят от типа ВПС, фоновой патологии, индивидуальных особенностей ребенка, своевременности диагностики и адекватности оказанной медицинской помощи на дооперационном этапе [32, 36, 45, 71, 168].

Кардиохирургия раннего возраста – это экстренная, неотложная хирургия. Потеря времени влечет за собой либо летальный исход, либо многократное

удорожание лечения с недостаточно хорошей дальнейшей социальной реабилитацией [43, 53, 59, 96]. Поэтому важной задачей является наиболее ранняя диагностика ВПС.

В основе раннего выявления любого врожденного порока развития лежит хорошо организованный мониторинг беременных женщин с инструментальным и лабораторным скринингом [31, 40, 41, 68].

По данным литературы средний уровень пренатальной выявляемости ВПС в Европе составляет 19–48 %, в специализированных центрах – 95 %; в России средний уровень пренатального выявления ВПС достигает 17,9% [9, 14, 161].

Среди методов пренатальной диагностики эхокардиография плода занимает первое место благодаря информативности, неинвазивности, широкому распространению и доступности. Наиболее оптимальной схемой ультразвукового скрининга во время беременности признано трехкратное обследование в I, II и III триместрах в 10–14, 20–24 и 32–34 недели. Эта схема является основной в России и регламентирована приказом Министерства здравоохранения РФ № 457 от 28.12.2000 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей». [31, 54, 60].

В антенатальном периоде не всегда работают принципы гемодинамических эхокардиографических проявлений ВПС, разработанные и представленные в современной литературе. Анализ более 2000 наблюдений ВПС у плода показал, что в ряде случаев имеются лишь анатомические изменения, характерные для определенной нозологической формы порока, при этом отсутствуют гемодинамические проявления ВПС (дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, общий желудочек, простая форма транспозиции магистральных сосудов и также, при наличии дефекта межжелудочковой перегородки, общий артериальный ствол, двойное отхождение сосудов от желудочков сердца). При других случаях ВПС изменения на эхокардиограмме (эхо-КГ) связаны с характером гемодинамической нагрузки на сердце и аналогичны тем, что наблюдаются после рождения (стеноз аорты,

стеноз легочной артерии, врожденный митральный стеноз, транспозиция магистральных сосудов с сужением легочной артерии, обструкция опухолью выходного тракта одного из желудочков, аномалия Эбштейна, синдром гипоплазии правого и левого желудочков сердца, фиброэластоз, преждевременное закрытие овального окна). Наконец, в ряде наблюдений ВПС у плода вторичные изменения на эхоКГ, вызванные гемодинамическими нарушениями, отличаются от гемодинамических проявлений ультразвуковых показателей у детей и взрослых (атриовентрикулярный септальный дефект, тетрада Фалло, синдром Стейделя, коарктация аорты). Это позволило разделить все ВПС плода на три группы в зависимости от изменений на эхо-КГ, обусловленных особенностями антенатальной внутрисердечной гемодинамики [24, 117].

Толерантность плода ко многим критическим ВПС объясняется особенностями антенатальной циркуляции крови [25].

В периоде новорожденности происходит физиологическое изменение кровообращения, в результате чего меняется клиника ВПС: изменяются размеры открытого овального окна; проходимость открытого артериального протока; проходимость перешейка аорты; общее легочное сопротивление и общее периферическое сопротивление (физиологические и в ответ на различные воздействия); кровотоков через полости сердца и легкие; доминантность желудочков [26, 129]. Неонатолог отмечает резкое ухудшение состояния ребенка, которое характеризуется развитием гипоксемического синдрома и/или сердечной недостаточности [17, 42, 91, 93].

Гипоксемический синдром – снижение сатурации (процента насыщения гемоглобина кислородом) у доношенного новорожденного ниже 90%, у недоношенного – ниже 85%, снижение  $pO_2$  артериальной крови до 50 мм.рт.ст. Манифестирует ГС при ВПС, зависящих от фетальных коммуникаций (открытый артериальный проток, открытое овальное окно), обычно сразу после рождения, максимально – к концу первых суток жизни [89, 180].

Сердечная недостаточность при ВПС появляется преимущественно на второй – третьей неделе жизни. Общепринятой классификации СН в педиатрии нет. Существующие классификации, предложенные Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, международная классификация СН, разработанная Нью-Йоркской сердечной ассоциацией (NYHA), не лишены субъективизма, мало приемлемы в раннем детском возрасте [46, 48]. Поэтому на практике педиатры чаще пользуются классификацией СН у детей, предложенной Н.А. Белоконь в 1987 г. (Таблица 1).

Таблица 1

Классификация сердечной недостаточности у детей [Н.А. Белоконь, 1987 г.]

Стадия	Левожелудочковая недостаточность	Правожелудочковая недостаточность
I	Сердечная недостаточность в покое отсутствует и появляется после нагрузки в виде тахикардии или одышки.	Сердечная недостаточность в покое отсутствует и появляется после нагрузки в виде тахикардии или одышки.
II А	Число сердечных сокращений и дыханий в 1 мин увеличено на 15–30 % и 30–50 % относительно нормы.	Печень выступает на 2–3 см из-под реберной дуги.
II Б	Число сердечных сокращений и дыханий в 1 мин увеличено на 30–50 % и 50–70 % относительно нормы; возможны акроцианоз, навязчивый кашель, влажные мелкопузырчатые хрипы в легких.	Печень выступает на 3–5 см из-под реберной дуги, пастозность, набухание шейных вен
III	Число сердечных сокращений и дыханий в 1 мин увеличено соответственно на 50–60 % и 70–100 % относительно нормы; клиническая картина предотека и отека легких.	Гепатомегалия, отечный синдром (отеки на лице, ногах, гидроторакс, гидроперикард, асцит).

Клинически для СН характерен ряд симптомов: тахикардия в покое и при физической нагрузке, тахипноэ, появление отеков (признаков застоя по малому или большому кругу кровообращения). Физической нагрузкой для новорожденного ребенка является сосание груди при кормлении, сосание соски. Отеки у новорожденных могут появляться не только на нижних конечностях (как у взрослых пациентов), а приобретают диффузный характер (биветрикулярный характер отеков).

Трудность в детской кардиологии представляет определение функционального класса СН, особенно у новорожденных детей. В западных исследованиях для определения функционального класса СН у детей раннего возраста используется классификация R. D. Ross. Недостатком этой классификации является оценка гемодинамической перегрузки только малого круга кровообращения, без четких, объективных параметров поражения сердечно-сосудистой системы (Таблица 2).

Таблица 2

Классификация функциональных классов хронической сердечной недостаточности по Ross R.D. (1987 г.)

Класс	Интерпретация
I	Нет симптомов
II	Небольшие тахипноэ или потливость при кормлении у новорожденных детей.
III	Выраженные тахипноэ или потливость при кормлении у новорожденных детей. Удлиненное время кормления, задержка роста вследствие СН
IV	В покое имеются такие симптомы как тахипноэ, втяжение мышц дыхательной мускулатуры, «хрюканье», потливость.

При отсутствии пренатального диагноза ВПС постнатальная диагностика проводится специалистами неонатальных отделений и многопрофильных детских больниц. С 2011 года неонатологами проводится скрининговое исследование новорожденных для выявления ВПС, которое включает

физикальное обследование, аускультацию сердца и сосудов для выявления шумов, оценку сатурации, артериального давления и характеристик пульса на нижних и верхних конечностях [51, 152].

Совершенствование кардиохирургической помощи и интервенционных технологий позволяет на сегодняшний день оперировать практически все пороки сердца. Однако, несмотря на грандиозные успехи в кардиохирургии новорожденных, доля умерших от ВПС в группе всех причин смерти по Российской Федерации в течение последних пяти лет находится приблизительно на одном уровне и составляет 10 % [2, 48, 158]. Единые подходы к оценке состояния новорожденного с критическими ВПС и к ранней диагностике ПОН в настоящее время отсутствуют.

## **1.2 Полиорганная недостаточность у новорожденных с ВПС: общая характеристика, шкалы, прогноз**

С критическими ВПС сопряжена высокая ante- и неонатальная смертность: 20–25 % антенатальной и до 50 % ранней неонатальной [10, 100, 143, 164, 165].

В настоящее время успехи кардиохирургии, неонатологии, детской кардиологии позволяют выполнять сложные оперативные вмешательства новорожденным пациентам с критическими ВПС. Сегодня очевидно, что предотвратить фатальный исход возможно обеспечением высокотехнологической специализированной кардиохирургической помощи в первые месяцы, дни, а иногда, и часы жизни ребенка.

Ишемия и гипоксия тканей при критических ВПС, а также агрессивность реанимационных мероприятий активизирует множество патологических процессов, которые могут стать причиной системного воспалительного ответа (СВО). Прогрессирующая полиорганная недостаточность является наиболее тяжелым осложнением СВО и приводит к летальности в более чем половине случаев, как взрослых, так и новорожденных пациентов. Также развитие ПОН серьезно влияет на исход после кардиохирургического вмешательства [28, 58, 61, 73, 142, 173].

Несмотря на значительные успехи последних десятилетий в изучении патофизиологических изменений в организме при критических состояниях, четких критериев СВО нет. В 1992 году согласительной комиссией Американского колледжа пульмонологов и Общества Критической медицины были приняты четыре критерия СВО: температура тела более 38°C или менее 36°C, частота сердечных сокращений более 90 уд/мин; частота дыхания более 20 в минуту; уровень лейкоцитов крови более  $12 \times 10^9/\text{л}$  или менее  $4 \times 10^9/\text{л}$  и содержание молодых форм гранулоцитов более 10%, – но они не достаточны для оценки СВО у новорожденных пациентов. В норме частота сердечных сокращений у новорожденных до 160 ударов в минуту, а частота дыхания до 60 в минуту, кроме того, при физиологической незрелости центра терморегуляции у новорожденных редко присутствует гипертермическая реакция. Представления о патогенезе СВО у новорожденных еще только формируются [15, 22, 89, 107].

Согласно современным представлениям полиорганная недостаточность – это неспецифическая реакция организма, возникающая в ответ на воздействие любого патогена, как инфекционного, так и неинфекционного, сопровождающаяся недостаточностью двух и более систем или органов с временным преобладанием симптомов несостоятельности той или иной системы: циркуляторной, респираторной, мочевыделительной и других [74, 87, 144, 154].

Вопросы патогенеза синдромов критических состояний достаточно разработаны, однако предсказание риска их развития в неонатологии ненадежно. Своевременная и объективная оценка тяжести состояния является актуальной и окончательно нерешенной проблемой интенсивной неонатологии. Диагностические ошибки, недооценка тяжести состояния неизбежно влекут за собой лечебно-тактические ошибки, что, в целом, ухудшает прогноз и результаты лечения [13, 47, 90, 151].

Для обеспечения эффективной работы и преимущества терапии на разных этапах были разработаны алгоритмы диагностики и лечения отдельных критических состояний, развивающихся при ВПС [30, 52, 64, 148].

По мнению многих авторов, залогом успешной терапии ПОН у новорожденных является ее своевременное распознавание и предупреждение на ранних стадиях развития. [4, 30, 50, 146].

В связи с этим большое значение имеет правильная интерпретация параметров гомеостаза, что позволит объективно оценить тяжесть синдрома полиорганной недостаточности и спрогнозировать его динамику. Важно отметить, что очень часто критические ВПС сочетаются с тяжелой соматической неонатальной патологией, такой как недоношенность, внутриутробная инфекция, синдром дыхательных расстройств новорожденных, перинатальное поражение центральной нервной системы, что, несомненно, является дополнительным фактором в развитии ПОН у детей с критическими пороками сердца [19, 33, 39].

В последние десятилетие приобретает актуальность проблема сепсиса у новорожденных. Частота сепсиса у новорожденных увеличилась и составляет 0,1–0,2% у доношенных и 1–1,5% у недоношенных малышей. По данным Н. П. Шабалова в Санкт-Петербурге причиной смерти каждого третьего умершего новорожденного явилась инфекция, причем именно сепсис был ведущей причиной в этой группе. В США ежегодно регистрируются более 400 тыс. случаев сепсиса, из них 100 тыс. со смертельным исходом [5, 70, 121, 125, 131].

К факторам высокого риска генерализации бактериальной инфекции относятся и врожденные пороки развития и, в частности, критические ВПС [79, 99, 132].

Таким образом, сепсис представляет собой генерализованную форму гнойно-воспалительной инфекции бактериальной природы, основой которой является бурное развитие системной воспалительной реакции, индуцированной инфекцией, неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов воспаления и развитие синдрома полиорганной недостаточности [3, 52, 67, 179].

Определение тяжести состояния, то есть оценка полиорганной недостаточности, приоритетно по отношению к диагностике отдельных синдромов. Существует много оценочных шкал для оценки полиорганной

недостаточности у взрослых пациентов. Для новорожденных пациентов используется шкала Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), адаптированная к периоду новорожденности [98]. Как и любая балльная шкала динамической оценки, SOFA не претендует на количественную точность, но позволяет оценивать динамику тяжести состояния. Ее преимущества: возможность ежедневной динамической оценки полиорганной недостаточности, адаптируемость к периоду новорожденности и легкая доступность клинических и лабораторных параметров.

Для оценки уровня сознания использовалась балльная шкала Шахновича [94].

### **1.3 Биомаркеры в диагностике патологических состояний**

Врожденная иммунная система играет ведущую роль в формировании СВО. Моноциты и макрофаги являются регуляторами воспалительного ответа путем участия в формировании гиперцитокинемии в гиперэргической фазе системного воспаления [16, 20, 88, 175, 181].

СВО имеет и дополнительные лабораторные диагностические признаки: повышение концентрации белков – реактантов острой фазы воспаления (С – реактивный белок) и цитокинов (интерлейкин -10, -12). При наличии СВО очевидна высокая предрасположенность организма к возникновению сепсиса [65, 120].

Проблема диагностики сепсиса заключается в дифференцировании инфекционной и других причин возникновения СВО. Диагностика так же затруднена тем, что у большей части пациентов с явной клинической картиной сепсиса гемокультура часто бывает отрицательной, результат готовится в течение 5–7 дней [2, 162].

В диагностике сепсиса на первом месте лежат клинические признаки СВО и ПОН. Клинические признаки ПОН [3, 6, 66, 67, 72]:

- центральная нервная система (ЦНС): угнетение, возбуждение, судороги;
- система дыхания: различная степень дыхательной недостаточности;

- сердечно-сосудистая система: тахи-/брадикардия, артериальная гипо-/гипертензия, глухость сердечных тонов;
- желудочно – кишечный тракт: парез кишечника, диарея, патологическая потеря массы, гепатоспленомегалия;
- мочевыделительная система: олиго-/анурия;
- система гемостаза: кровоточивость, тромбозы.

В ряде случаев, по данным литературы, определение цитокинов позволяет разграничить инфекционную и неинфекционную патологию, улучшает дифференциальную диагностику различных воспалительных заболеваний [1, 159].

*С-реактивный белок (СРБ)* – это полифункциональное соединение, выполняющее в организме функцию белка-переносчика, иммуномодулятора, являющееся надежным индикатором ряда заболеваний, сопровождающихся острофазным ответом. В работе Ganrot показано, что концентрация СРБ повышается как при бактериальной, так и при вирусной инфекции. В дальнейшем было подтверждено, что уровень СРБ значительно увеличивается при большинстве тяжелых бактериальных инфекций у лиц любого возраста, причем степень увеличения, как правило, соответствует тяжести инфекции. Необходимо отметить, что нормальное содержание СРБ в крови новорожденных не отличается от такового у взрослых. Концентрация СРБ у здоровых новорожденных в первые часы жизни (0–48 ч) находится в диапазоне до 8,0 мг/л. Успешная терапия инфекционного процесса сопровождается резким падением концентрации СРБ до нормального уровня [101, 119, 130, 155, 157].

Система цитокинов представляет собой универсальную полиморфную регуляторную сеть медиаторов, предназначенных для контроля процессов пролиферации и дифференцировки клеточных элементов в кроветворной, иммунной и в других гомеостатических системах организма [50, 69].

*Интерлейкин 12 (ИЛ-12)* активизирует фибробласты, гладкие миоциты и эндотелиоциты очага воспаления. В результате активированные клетки начинают вырабатывать цитокины и факторы роста, служащие мощными

хемоаттрактантами и играющие значительную роль в усилении и продлении воспалительной реакции. Таким образом, ИЛ-12 играет ключевую роль в поляризации иммунного ответа. Физиологическим ингибитором синтеза ИЛ-12 является интерлейкин-10 [81, 111, 115].

*Интерлейкин 10 (ИЛ-10)* относится к числу противовоспалительных цитокинов. Его продуцентами могут быть моноциты, макрофаги, активированные Т-хелперы. Обращает на себя внимание способность самих макрофагов продуцировать этот цитокин, являющийся для них сильнейшим ингибитором. Он оказывает негативную регуляцию путем супрессии продукции практически всех провоспалительных цитокинов. Таким образом, его главная роль – это ингибирование избыточного синтеза провоспалительных цитокинов. У здоровых людей уровень ИЛ-10 в плазме крови ниже 9,1 пг/мл [140, 176].

Одним из компонентов ПОН у новорожденных с критическими ВПС является сердечная недостаточность, которая характеризуется неспособностью сердечной мышцы обеспечить адекватный кровоток для обеспечения метаболических и функциональных потребностей организма. У изучаемой группы новорожденных детей ранняя диагностика и своевременное лечение СН способны предотвратить отдалённые неблагоприятные последствия [95, 97, 153].

В ходе многочисленных исследований нейрогормонов было показано, что наибольшую клиническую значимость в качестве биомаркера СН представляет мозговой *натрийуретический пептид В-типа* (brain natriuretic peptide, BNP), который продуцируется клетками миокарда. Исследования показали, что использование неактивного пептида BNP (NT-pro-BNP) в качестве биохимического маркера СН имеет ряд преимуществ по сравнению с BNP. Во-первых, NT-pro-BNP циркулирует в крови в более высокой концентрации, чем BNP. Во-вторых, он с меньшей скоростью выводится из организма человека (период полувыведения NT-pro-BNP из организма человека – 120 мин, BNP – около 22 мин). В-третьих, ферментативная деградация BNP продолжается и во взятом для анализа образце крови, что значительно усложняет его количественный анализ. Пептид NT-pro-BNP, в отличие от BNP, – стабилен и

сохраняется в неизменном виде в образце плазмы или сыворотки крови до трех суток при комнатной температуре, что позволяет проводить его количественный анализ надежно и точно [102, 103, 104, 112, 150, 169].

Показано, что уровень пептида значительно возрастает уже на начальной стадии развития СН, когда у пациента еще отсутствуют характерные клинико-инструментальные признаки заболевания, в том числе специфические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) [112, 126, 134, 170].

В результате ряда исследований было установлено, что уровень NT-pro-BNP коррелирует с функциональными классами по NYHA, возрастая по мере утяжеления стадии СН. Таким образом, анализ данного пептида существенно облегчает дифференциацию стадий СН, позволяет врачу объективно оценить состояние обследуемого пациента, своевременно определить тактику лечения [106, 116, 122, 145, 156].

У больных СН, положительно реагирующих на проводимое лечение, наблюдается постепенное снижение первоначально высокого уровня NT-pro-BNP [133, 149].

Для оценки поражения центральной нервной системы у новорожденных используется шкала Шахновича. Использование *нейроспецифических белков* в качестве маркеров различных патологических изменений, происходящих в ЦНС, является перспективным направлением. Особенности экспрессии нейроспецифических белков у новорожденных и возможность их использования для диагностики перинатальных поражений ЦНС представляют особый интерес [94, 127, 135].

Одним из представителей нейроспецифических белков является *S-100*, который является специфическим белком астроцитарной глии, способным связывать кальций. При раннем определении содержания S-100 у пациентов с повреждением мозга концентрация белка отражает степень повреждения мозга. Основываясь на концентрации S-100, возможно оценивать эффект лечения. Среднее значение уровня белка S-100 в крови у здоровых лиц составляет 0,05

мкг/л и не зависит от возраста, пола и привычных интоксикаций [137, 138, 147, 171].

Поскольку при критических состояниях новорожденных центральная нервная система, пищеварительный тракт и дыхательная система поражаются универсально, целесообразно наблюдение за динамикой ПОН [3].

Таким образом, в литературе освещены только основные лечебные мероприятия, необходимые для спасения жизни новорожденного с критическим ВПС. Существующие подходы к лечению и тактика организации помощи этим пациентам касаются отдельных аспектов. Перечисленные же выше факторы диктуют целесообразность создания алгоритмов диагностики подобной категории пороков, определения тактики, сроков и объемов оперативных вмешательств, выбора тактики органопротективной интенсивной терапии, направленной на предупреждения ПОН, как причины летальных исходов, увеличения времени нахождения в отделении реанимации и стоимости проводимых лечебных мероприятий. В нашей стране и, в частности, в нашей области существует этапность оказания медицинской помощи этим детям. Поэтому разработка и научное обоснование диагностического алгоритма оказания медицинской помощи новорожденным с критическими ВПС до настоящего времени является актуальной задачей. Ее решение позволит избежать осложнений течения заболевания и необоснованного назначения фармакотерапии, обеспечит необходимую, своевременную и оптимальную кардиохирургическую коррекцию.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось с 2007 по 2013 гг. и состояло из нескольких этапов. Под наблюдением находились 717 новорожденных с ВПС в возрасте от 0 до 28 дней жизни (неонатальный период). 253 ребенка имели ухудшение состояния на фоне наличия ВПС. Базами проведения настоящего исследования были выбраны неонатальные отделения МБУЗ ДГКБ № 5 г. Кемерово, ГБУЗ КО ОКПЦ им. Л.А. Решетовой г. Кемерово. Лабораторное исследование биомаркеров проведено в отделе экспериментальной клинической кардиологии ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН г. Кемерово. На разных этапах выполнения работы из общей выборки, в зависимости от задач исследования, формировались группы детей: ретроспективная, проспективная и группа для апробации алгоритма. Все дети наблюдались с рождения или с момента поступления в отделение реанимации новорожденных из других родильных домов и до перевода на кардиохирургическое лечение, выписки домой или смерти пациента.

**На первом (предварительном) этапе** исследования в 2007–2010 гг. проводилось пилотное **сплошное ретроспективное исследование** для получения данных, важных для планирования дальнейших этапов исследования. Пациентов в исследование включали сплошным методом. Проанализировано оказание медицинской помощи всем новорожденным (281 ребенок) с ВПС, родившихся или госпитализированных в неонатальные отделения МБУЗ ДГКБ № 5 г. Кемерово. Проанализированы данные инструментальной диагностики, клинической картины, принципы интенсивной терапии. Была сформирована группа для ретроспективного исследования из 118 пациентов, состояние которых усугублялось наличием ВПС. Определены критерии включения и исключения для проспективного исследования.

**На втором этапе** в ходе **сплошного проспективного исследования** проводилось наблюдение за состоянием 413 новорожденных детей, находившихся в неонатальных отделениях МБУЗ ДГКБ № 5 г. Кемерово и ГБУЗ

КО ОКПЦ им. Л.А. Решетовой г. Кемерово. Пациентов в исследование включали сплошным методом. В проспективную группу вошли 112 пациентов.

Были определены критерии включения и исключения детей для проспективного исследования.

*Критериями включения* в исследование служили:

1. Информированное письменное согласие родителей (официальных опекунов) пациента об участии в исследовании.
2. Возраст от 0 до 28 дней жизни (неонатальный период).
3. ВПС, осложненный наличием гипоксемического синдрома.
4. ВПС, осложненный наличием сердечной недостаточности 2 и более степени по классификации Н. А. Белоконь (1987 г) [8, 91].
5. ВПС, осложнённый сочетанием гипоксемического синдрома и сердечной недостаточности.
6. Комбинированный ВПС с развитием ПОН.

*Критерии исключения* являлись:

1. Пациенты с изолированным гемодинамически значимым открытым артериальным протоком.
2. Пациенты с ВПС без осложненного течения.
3. Возраст старше 28 дней жизни на момент постановки диагноза.

На этом этапе проводилось наблюдение за состоянием 413 новорожденных детей, находившихся в неонатальных отделениях МБУЗ ДГКБ № 5, г. Кемерово и ГБУЗ КО ОКПЦ им. Л.А. Решетовой, г. Кемерово. Пациентов в исследование включали сплошным методом. В проспективную группу вошли 112 пациентов.

Для оценки эффективности новых клиничко-организационных подходов в оказании медицинской помощи на этапе неонатальных отделений у пациентов с ВПС проведен сравнительный анализ данных анамнеза, клинической картины, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Ретроспективная и проспективная группа сформированы успешно, смещенность выборки отсутствует (таблица 3).

Основные данные анамнеза и физикального обследования  
ретроспективной и проспективной групп

Параметр	Ретроспективная группа (n = 118)	Проспективная группа (n = 112)	p
Возраст матери (года)	27,2±0,5 27,0 [23,0 – 31,0]	27,9±0,6 28,0 [24,0 – 33,0]	0,358
Срок гестации на момент родов (недели)	37,6±0,2 38,0 [37,0 – 39,0]	37,8±0,3 39,0 [37,0 – 40,0]	0,209
Масса тела при рождении (кг)	2,961±0,072 2,990 [2,480 – 3,530]	2,938±0,082 3,165 [2,335 – 3,5930]	0,998
Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$ , $Me$ [25 - 75]; где $M$ – среднее значение; $m$ – стандартная ошибка; $Me$ – медиана выборки; [25 – 75] – перцентили выборки; $n$ – число наблюдений, $p$ – уровень значимости различий. Применен U – критерий Манна Уитни.			
Пол:			
– мужской	76 (64,4%)	59 (52,7%)	0,125
– женский	42 (35,6%)	53 (47,3%)	0,125
Доношенные/недоношенные дети:			
– доношенные новорожденные	92 (78,0%)	91 (81,3%)	0,668
– недоношенные новорожденные	26 (22,0%)	21 (18,8%)	0,668
Наличие во время беременности:			
– многоводия	19 (16,1%)	20 (17,9%)	0,819
– маловодия	6 (5,1%)	10 (8,9%)	0,615
– хр. пиелонефрита	18 (15,3%)	15 (13,4%)	0,808
Умеренная и тяжелая асфиксия в родах	42 (35,6%)	32 (28,6%)	0,358
Хромосомные аномалии	7 (5,9%)	8 (7,1%)	0,875
Сопутствующий инфекционный процесс	23 (20,0%)	35 (31,3%)	0,124
Примечание: $n$ – число наблюдений. Применен критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса			

Параллельно проспективному сплошному исследованию в этой же группе пациентов проводилось **проспективное когортное исследование** для изучения клинико-лабораторных характеристик системного воспалительного ответа инфекционного и неинфекционного генеза пациентов с ВПС, в ходе которого

проводилась комплексная оценка полиорганной недостаточности по шкале SOFA у пациентов проспективной группы наблюдения (Таблица 4) [19, 98].

Таблица 4

## Шкала SOFA, адаптированная к периоду новорожденности

Орган-система	Баллы				
	0	1	2	3	4
Дыхание: SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 435	> 355	< 355	< 255 FiO <sub>2</sub> ≥ 0,4	< 155 FiO <sub>2</sub> ≥ 0,5
Гемодинамика: АДгем	≥ 60	55-59	45-54	Для поддержания АДгем > 40	
				Допмин <3 мкг/кг/мин	Допмин >3 мкг/кг/мин
Печень: билирубин, мкмоль/л	< 20	20-33	34-102	103-203	>203
Почки: олигурия	нет	<1 мл/кг/час	>0,5 мл/кг/час	0,25-0,5 мл/кг/час	< 0,25 мл/кг/час
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	200	150	100	50	20
ЦНС: шкала Шахновича, баллы	65	60-64	51-59	40-50	< 40
<p>Примечания:</p> <p>1) гемодинамическое артериальное давление (АДгем) определяется: (АД систолическое + 2 АД диастолическое)/3; FiO<sub>2</sub> определяется в долях от единицы (например, в смеси 40 % кислорода, FiO<sub>2</sub> = 0,4)</p> <p>2) прогностическая оценка шкалы:</p> <p>0–8 – полиорганной дисфункции нет, ожидаемая летальность 16,5 %</p> <p>9–14 – достоверное наличие множественных органных дисфункций, ожидаемая летальность &gt; 64 %</p> <p>≥ 15 – полиорганная несостоятельность, ожидаемая летальность &gt; 71 %.</p>					

Для оценки уровня сознания использовалась бальная шкала Шахновича (Таблица 5) [94].

В проспективном когортном исследовании пациенты были распределены на 2 группы (когорты) по факту наличия или отсутствия ПОН. В когорту с полиорганной недостаточностью вошли 20 пациентов с оценкой 9 и более баллов по шкале SOFA. В когорту без ПОН вошли 92 пациента с оценкой 8 и менее баллов по шкале SOFA.

## Шкала Шахновича

Тесты	Оценка наличия	Оценка отсутствия
Окулоцефалический рефлекс	10	0
Открывание глаз на звук и боль	10	0
Рефлекс Моро	8	0
Двухсторонний мидриаз	0	5
Мышечная атония	0	5
Нарушения дыхания	0	4
Корнеальный рефлекс	4	0
Коленный рефлекс	4	0
Реакция зрачков на свет	3	0
Кашлевой рефлекс	3	0
Симптом Мажанди	0	3
Спонтанные движения	3	0
Реакция на боль	3	0
Примечание: высшая оценка новорожденного 65 баллов		

Также проводилась оценка уровней сывороточных маркеров, которые показывают степень нарушения сердечно-сосудистой системы (Nt-pro-BNP), наличие системного воспалительного ответа (СРБ, ИЛ-10, ИЛ-12), повреждение центральной нервной системы (S-100). Критерии включения для забора крови: согласие родителей (или опекунов) ребенка для дополнительного забора крови; третьи сутки жизни (48–72 часа жизни), отсутствие анемии на третий день жизни.

В течение раннего неонатального периода пациентов обследовали на третьей сутки жизни или при поступлении в стационар из других роддомов области. Помимо стандартизованных методов обследование пациента исследование было дополнено уточнением анамнеза, исследованием уровня билирубина, диагностикой ПОН с помощью шкалы SOFA, адаптированной к периоду новорожденности, исследованием специфических маркеров ПОН, проведением эхоКГ с расчетом дополнительных показателей (представлены в Главе 2, раздел 2.3), ЭКГ.

На **третьем этапе исследования** в 2013 году разрабатывался и апробировался в неонатальных отделениях ГБУЗ КО ОКПЦ им. Л.А. Решетовой алгоритм прогнозирования высокого риска летального исхода у новорожденных с критическими ВПС в раннем неонатальном периоде.

Для разработки алгоритма были использованы клинично-инструментальные данные 98 отобранных пациентов проспективной группы. Критерием отбора в математическое исследование служило наличие всех необходимых показателей, измеренных на третьей сутки жизни (48–72 часа жизни). Из всего множества изучаемых нами параметров на основании данных исследования были предложены потенциальные предикторы летального исхода. Ими оказались следующие показатели: пол, факт доношенности, срок гестации в неделях; факт выявления ВПС внутриутробно; выявление ВПС до 22 недель гестации; наличие дуктус-зависимого кровообращения; наличие сердечной недостаточности; наличие гипоксемического синдрома; наличие сочетания гипоксемического синдрома и сердечной недостаточности; наличие ПОН; доказанное стандартными методами исследования течение инфекционного процесса; наличие хромосомной аномалии, доказанное кариотипированием; наличие у пациента множественных врожденных пороков развития; выявление шума сердца при аускультации в первый день жизни; применение искусственной вентиляции в терапии; минимальное значение сатурации; наличие общего цианоза; гемодинамическое артериальное давление; стандартные параметры ЭКГ, стандартные параметры эхоКГ, а также дополнительные данные, по

которым определяется ремоделирование миокарда; гемодинамическая перегрузка левых или правых отделов сердца; минимальное и максимальное значения ЧСС.

Для апробации алгоритма прогноза высокого риска летального исхода новорожденного с ВПС проводилось проспективное сплошное исследование за состоянием новорожденных с критическими ВПС, находившихся в неонатальных отделениях ГБУЗ КО ОКПЦ им. Л.А. Решетовой, г. Кемерово в 2013 году. Выборка составила 23 человека. За основу критериев включения в исследование на третьем этапе были взяты критерии, примененные на втором этапе, но учитывающие особенности алгоритма прогнозирования: возраст – третьи сутки жизни (48–72 часа жизни).

На всех этапах исследования источником информации о ребенке явилась медицинская документация: «История родов» (форма № 096/у), «История развития новорожденного» (форма № 097/у), «Выписка из истории развития новорожденного», «Медицинская карта стационарного больного» (форма № 003/у). Данные каждого исследуемого пациента фиксировались в индивидуальной регистрационной карте, разработанной для исследования автором данной работы (Приложение 1).

Группы детей, сформированные для решения поставленных задач исследования, отражены в таблице 6.

Группы детей в соответствии с задачами исследования

Группы детей	Количество детей
Оценка оказания медицинской помощи детям с критическими врожденными пороками сердца в неонатальном периоде: – новорожденные с осложненным течением ВПС в 2007-2010 гг. (ретроспективная группа); – новорожденные с осложненным течением ВПС в 2011-2012 гг. (проспективная группа);	118 112
Изучение клинико-лабораторных характеристик системного воспалительного ответа инфекционного и неинфекционного генеза у пациентов с врожденными пороками сердца (опытная группа): - уровень Nt-Pro-BNP - уровень белка S-100 - уровень СРБ - уровень ИЛ-10 - уровень ИЛ-12	41 21 59 13 34
Динамическая оценка полиорганной недостаточности в течение периода наблюдения.	112
Валидация и апробация алгоритма прогнозирования высокого риска летального исхода новорожденного с ВПС (2013 г.)	23

Распределение вида и объема проведенных обследований пациентов в исследуемых группах представлены в таблице 7.

## Объем проведенных исследований

Методика исследования	Обследуемый контингент			Количество исследований
	Ретроспективная группа	Проспективная группа	Опытная группа	
Оценка СН	118	112	23-	253
Измерение сатурации	118	112	23-	253
Оценка ПОН	-	112	23-	135
ОАК + лейкоцитарная формула	118	112	23	253
Эхо-КГ	118	112	23	253
ЭКГ	118	112	23	253
R-ОГК	118	112	23	253
Определение уровня Nt-pro-BNP	-	41		41
Определение уровня СРБ	-	59		59
Определение уровня IL-10	-	13		13
Определение уровня IL-12	-	34		34
Определение уровня S-100	-	21		21

Схема дизайна исследования представлен на рисунке 1.

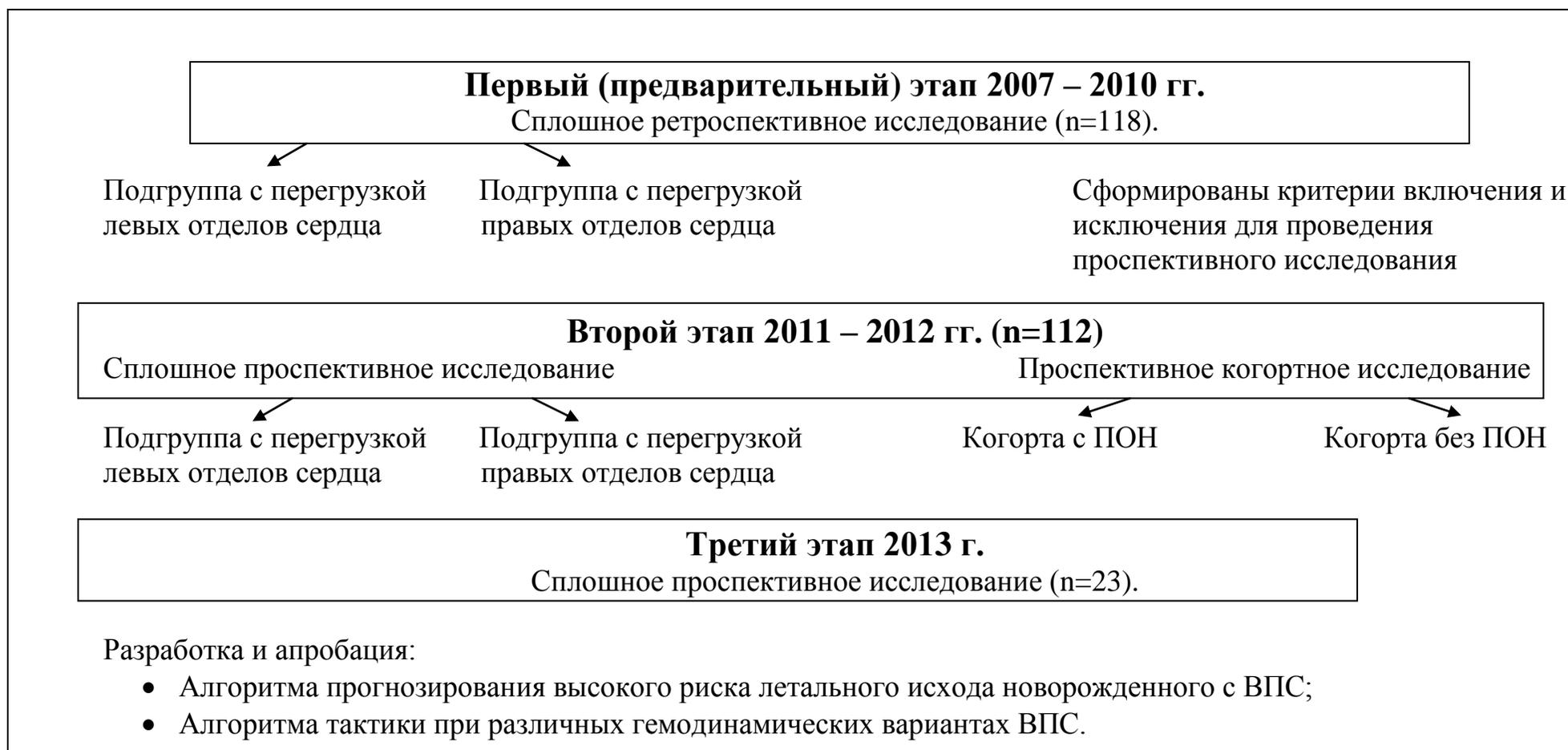


Рисунок 1. Схема дизайна исследования.

## 2.2. Лабораторные методы исследования

**Забор крови** проводился однократно в возрасте 48–72 часов жизни (третьи сутки жизни). Для проведения иммуноферментного анализа использовалась венозная кровь. Забор крови в объеме 3,0 мл проводился доступными методами: пункцией периферической вены или через центральный венозный катетер (при его наличии). Не применялось давление в шприце для максимального исключения гемолиза. Забранная кровь переливалась в сухую, чистую пробирку и отстаивалась в течение 30 минут при комнатной температуре. После этого кровь центрифугировалась с помощью лабораторной медицинской центрифуги АРМЕД 80-2S в течение 15 минут, на скорости 600 оборотов в минуту. Полученная сыворотка разливалась в два эппендорфа по 200–300 мкл. Эппендорфы маркировались: ФИО пациента, дата забора, номер истории. Маркированные пробирки помещались в морозильную камеру с температурой минус 25<sup>0</sup>С. Коллекция сывороток собиралась и хранилась в течение трех месяцев (исходя из рекомендаций ИФА-тестов), затем проводился количественный анализ.

**Определение уровня С-реактивного белка.** Определение уровня СРБ проводилось высокочувствительным количественным методом с помощью иммуноферментного анализатора – ридера «Униплан» производства отечественной фирмы «ПИКОН» (г. Москва) и стандартного набора планшетов hsCRP ELISA группы компаний «Biomedica» (Австрия). Тест основан на принципе твердофазного иммуноферментного анализа. Тест проводился согласно приложенной инструкции. Абсорбцию измеряли спектрофотометрическим методом при длине волны 450 нм. [34].

**Определение уровня Nt-pro-BNP** проводилось методом иммуноферментного анализа тест-системой группы компаний «Biomedica» (Австрия). Принцип анализа – твердофазный одностадийный иммуноферментный анализ с применением двух типов антител к Nt-pro-BNP на планшетах. Анализ проводился согласно приложенной инструкции.

**Определение концентрации ИЛ-10, -12** проводилось с помощью тестов, основанных на методе твердофазного иммуноферментного анализа, тест-системой фирмы «Invitrogen by Life Technologies» (США), согласно инструкции. Интенсивность окраски раствора прямо пропорциональна концентрации интерлейкина, присутствующего в образце. Абсорбцию измеряли спектрофотометрически при длине волны 450 нм. [34].

**Определение уровня S-100** проводилось иммуноферментным методом тест-системой фирмы «FUJIREBIO Diagnostics, Inc» (США) согласно приложенной инструкции.

**Общий анализ крови** выполнялся на гематологическом анализаторе с автоматическим изготовлением мазков крови SIEMENS «ADVIA® 2120i».

**Определение уровня билирубина** проводилось на биохимическом анализаторе Analyzer Medical System S.R.L. «ELLIPSE» (Италия).

### **2.3. Инструментальные методы исследования**

**Методика оценки эхокардиографического исследования.** ЭхоКГ является незаменимым методом диагностики в современной кардиологии. Основным преимуществом эхоКГ является безоперационная визуализация всех структур сердца в процессе их работы, возможность измерения этих структур в разные фазы сердечного цикла и выявления дополнительных внутрисердечных образований, различных патологий, что позволяет обнаружить некоторые заболевания сердца еще до появления их клинических симптомов [113].

ЭхоКГ проводили с помощью эхокардиографа методом двухмерной эхокардиографии, доплер-эхокардиографии в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием. В настоящее время методика ультразвукового исследования сердца достаточно хорошо разработана и представлена во многих отечественных и зарубежных руководствах и монографиях по ультразвуковой диагностике в кардиологии [44, 80, 85, 160]. При исследовании оценивались геометрические, структурно-геометрические и функциональные характеристики желудочков, а также

параметры, характеризующие диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ). Клинико-функциональное состояние ЛЖ оценивали по данным эхоКГ в М-, В-, доплер-режимах. Исследования выполняли по общепринятой методике из парастернального и апикального доступов в двух-, четырех- и пятикамерном сечении с помощью конвексного датчика, имеющего частоту 4–9 МГц, с одновременной регистрацией ЭКГ. Регистрацию получаемых изображений осуществляли на фоточувствительную бумагу с помощью видеопринтера «Sony VP-987 MD» (Япония). Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, рассчитывали по формуле:  $ФВ = (КДО - КСО / КДО) * 100\%$  (где КДО - конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем). Правилам написания эхоКГ заключения, стандартным измерениям и нормативам в отечественной и зарубежной литературе посвящено большое количество работ [21, 44].

Учитывая, что наше исследование проводилось в течение 7 лет в двух учреждениях, то применялись два аппарата для проведения эхо-КГ, разрешенных и используемых в данных учреждениях по стандартной методике. Исследование эхо-КГ проводили специалисты, имеющие сертификат специалиста функциональной диагностики.

ЭхоКГ у новорожденных выполнялось при проявлении таких клинических состояний, как шум в сердце, сердечно-легочные расстройства (с шумом или без него), нарушения ритма сердца, врожденные пороки развития других органов, при пренатальном подозрении на ВПС плода.

В развернутую экспертную оценку эхоКГ входили:

- 1) оценка положения сердца и ориентации его верхушки;
- 2) анатомическая характеристика всех отделов сердца (предсердий, желудочков, магистральных сосудов), их величины и взаимоотношения;
- 3) оценка состояния атриовентрикулярных и полулунных клапанов (атрезия, дисплазия, стеноз, недостаточность);
- 4) установление локализации, размеров и количества дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок;
- 5) установление величины и направления сброса крови;

б) анализ систолической и диастолической функции сердца (давление в полостях сердца, ударный и сердечный выброс, фракция укорочения, трансмитральный и транстрикуспидальный диастолический кровоток, легочный и системный кровоток и др.). Все размеры сопоставлялись с возрастом ребенка, весом тела (в кг), ростом (в см), площадью поверхности тела (см<sup>2</sup>) [37].

**Оценка ремоделирования миокарда.** Ремоделирование миокарда – это процесс изменения структуры, массы, геометрии и функции миокарда во времени. Причиной ремоделирования является нарушение нормальной гемодинамики, в результате которой формируется постоянная перегрузка отделов сердца.

Расчет площади поверхности тела проводился по формуле Мостеллера, предложенной в 1987 году: корень квадратный из (вес тела (кг)\*рост (см)/3600).

Масса миокарда левого желудочка вычислялась по формуле R. Devereux и соавторов [123]:

$$0,8 * \{1,04 * ([\text{КДР} + \text{ЗСЛЖ} + \text{МЖП}]^3 - [\text{КДР}]^3)\} + 0,6,$$

где КДР – конечный диастолический размер;

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка;

МЖП – толщина межжелудочковой перегородки).

Индекс массы миокарда (иММ) вычислялся по двум формулам, предложенным Gosse P. и соавторами в 1999 году [124]:

1. индекс массы миокарда = масса тела (кг) / рост (м)<sup>2.7</sup>;

2. индекс массы миокарда = масса тела/площадь поверхности тела.

Относительная толщина стенки левого желудочка = [(МЖП + ЗСЛЖ) / КДР], рассчитывается по формуле Verdecchia P. и соавторов [163].

Индекс КДР – это отношение КДР к площади поверхности тела.

Индекс КДО (конечный диастолический объем) – это отношение КДО к площади поверхности тела.

Так же вычислялось отношение КДО к массе миокарда левого желудочка.

**Методика проведения рентгенологического исследования органов грудной клетки.** Рентгенологическое исследование проводилось всем детям с

ВПС по стандартной методике. Помимо основных пунктов дополнительно оценивались:

- характер легочного рисунка: усиление характерно для пороков со сбросом слева направо и повышением поступления крови в легочное русло, обеднение легочного рисунка сопровождает ВПС со стенозом легочной артерии;
- кардиоторакальный индекс (КТИ) – при КТИ более 60% диагностируется кардиомегалия;
- форма сердца: небольшое сердце в виде «башмачка» – при тетраде Фалло или атрезии трикуспидального клапана; «яйцо, лежащее на боку» – при транспозиции магистральных сосудов; «снежная баба» – при супракардиальной форме тотального аномального дренажа легочных вен [84].

**Методика проведения электрокардиографии.** Электрокардиографию проводили в 12 отведениях с помощью аппарата Nihon Kohden CardioFax M (Япония) по стандартной методике [44].

#### **2.4. Статистическая обработка материала**

Статистическая обработка материала проводилась с использованием методов медицинской статистики с вычислением достоверности различий непараметрическим методом (U-критерий Манна-Уитни) для сравнения групп по количественному признаку с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» и Microsoft Excel на персональном компьютере.

Для оценки количественных показателей рассчитывались медиана и интерквартильный размах в виде 25 и 75 перцентилей, а также среднее значение и стандартная ошибка. Статистически значимыми считались показатели, у которых p-уровень не превышал 0,05.

Описание качественных показателей выборки производили с помощью подсчета абсолютного количества, доли и стандартной ошибки доли, а также использовали частотный анализ с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

В качестве математического метода прогнозирования и классификации использовались деревья классификации – метод, позволяющий предсказывать

принадлежность наблюдений или объектов к тому или иному классу категориальной зависимой переменной в зависимости от соответствующих значений одной или нескольких предикторных переменных [63, 82]. При использовании деревьев классификации, применялся метод дискриминантного одномерного ветвления для категориальных и порядковых предикторов. В качестве критериев точности прогноза взяты равные цены неправильной классификации объектов и априорные вероятности, пропорциональные размерам классов зависимой переменной.

В первом случае, остановка ветвления производилась по правилу отсечения по отклонению, при этом минимальное число неправильно классифицируемых объектов принималось равным 5, величина стандартной ошибки – 1,0. Оценка оптимальности полученного дерева классификации проводилась V-кратной кросс-проверкой с числом случайных выборок равным 3. Статистически значимым p-уровень для выбора переменной ветвления принимался 0,05.

Во втором случае, проводилась прямая остановка ветвления по достижении максимальной классификации объектов, при этом доля неклассифицированных объектов принималась равной 0,05. Оценка оптимальности полученного дерева классификации проводилась V-кратной кросс-проверкой с числом случайных выборок равным 3. Статистически значимым для выбора переменной ветвления принимался p-уровень, равный 0,05.

### **ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОРОЖДЕННЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА**

В ходе пилотного ретроспективного сплошного исследования в 2007–2010 гг. наблюдали 281 новорожденного ребенка с ВПС. Осложненное течение ВПС имели 118 детей (42,0%).

В ходе проспективного исследования (2011–2012 гг.) наблюдали 413 новорожденных детей с ВПС. Осложненное течение ВПС имели 112 младенцев (27,1%).

У трети пациентов с диагностированным ВПС развились угрожающие для жизни состояния, что согласуется с данными других исследований [38, 62, 78, 105]. Увеличение количества новорожденных детей с ВПС свидетельствует об улучшении диагностики ВПС в неонатальном периоде в Кемеровской области в последние годы.

Ретроспективная и проспективная группа сформированы успешно, смещенность выборки отсутствует, что представлено в главе 2, в таблице 3. В этой таблице представлены данные о гендерном соотношении представителей групп, их антропометрические данные, анамнестические данные течения беременности, наличие сопутствующей патологии, а также данные о выявленной инфекции.

#### **3.1. Роль внутриутробного подозрения наличия ВПС плода на постнатальную диагностику ВПС у новорожденного**

Особенностью организации медицинской помощи пациентам проспективной группы являлось проведение эхокардиографии плода преимущественно в консультативной поликлинике ГБУЗ КО ОКПЦ им. Л.А. Решетовой г. Кемерово, имеющей высокий уровень профессионализма специалистов и возможность коллегиального принятия диагностического решения. При пренатальном выявлении ВПС у плода женщина в динамике

наблюдалась там же и направлялась на родоразрешение в специализированный родильный дом ГБУЗ КО ОКПЦ им. Л.А. Решетовой. При анализе данных исследования выявлено, что в группе ретроспективного наблюдения внутриутробно порок сердца был заподозрен у 33,9% плодов, в группе проспективного наблюдения статистически значимо больше – 47,3% ( $p = 0,029$ ). Средний срок гестации внутриутробного подозрения ВПС в ретроспективной группе составил  $26,5 \pm 0,8$  недель. В проспективной группе средний срок гестации внутриутробного подозрения ВПС составил  $25,5 \pm 0,8$  недель. По этому признаку сравниваемые группы статистически значимо не отличались друг от друга ( $p = 0,302$ ). Минимальный срок гестации, при котором выявлен ВПС антенатально, составил 20,0 и 13,0 недель, максимальный – 40,0 и 34,0 недели в ретроспективной и проспективной группах соответственно (Таблица 8).

Таблица 8

## Эффективность пренатальной диагностики ВПС

	Ретроспективная группа (n-118)	Проспективная группа (n-112)	p
Средний срок гестации выявления ВПС внутриутробно (недели)	$26,5 \pm 0,8$ 25,0 [23,0 – 30,0]	$25,5 \pm 0,8$ 24,0 [22,0 – 30,0]	0,302
Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$ , $Me$ [25 - 75]; где $M$ – среднее значение; $m$ – стандартная ошибка; $Me$ – медиана выборки; [25 – 75] – перцентили выборки; $n$ – число наблюдений, $p$ – уровень значимости различий. Применен $U$ – критерий Манна Уитни.			

Для более детального анализа внутриутробной диагностики все заподозренные пороки сердца были распределены на три группы в зависимости от внутрисердечной гемодинамики плода [24]. Нами было обнаружено, что частота внутриутробного подозрения ВПС 1 типа (пороки с анатомическими изменениями на эхоКГ без гемодинамических проявлений) и 2 типа (ВПС с гемодинамическими проявлениями на пренатальной эхоКГ, схожей с постнатальной картиной) в ретроспективной и проспективной группах статистически значимо не отличалась. При этом доля выявленных ВПС 3 типа (вызывающие гемодинамические нарушения, отличающиеся от

гемодинамических проявлений ультразвуковых показателей постнатально) в проспективной группе была статистически значимо выше, чем в ретроспективной ( $p = 0,026$ ).

Большое значение имеет выявление ВПС до 22 недель гестации, т.к. до этого срока возможно прерывание беременности по медицинским показаниям плода и исключение рождения заведомо тяжелообольного ребенка. Доля выявленных ВПС на сроке беременности до 22 недель гестации (включительно) статистически значимо отличалась в двух группах и была выше в группе проспективного наблюдения ( $p = 0,017$ ) (Рисунок 2).

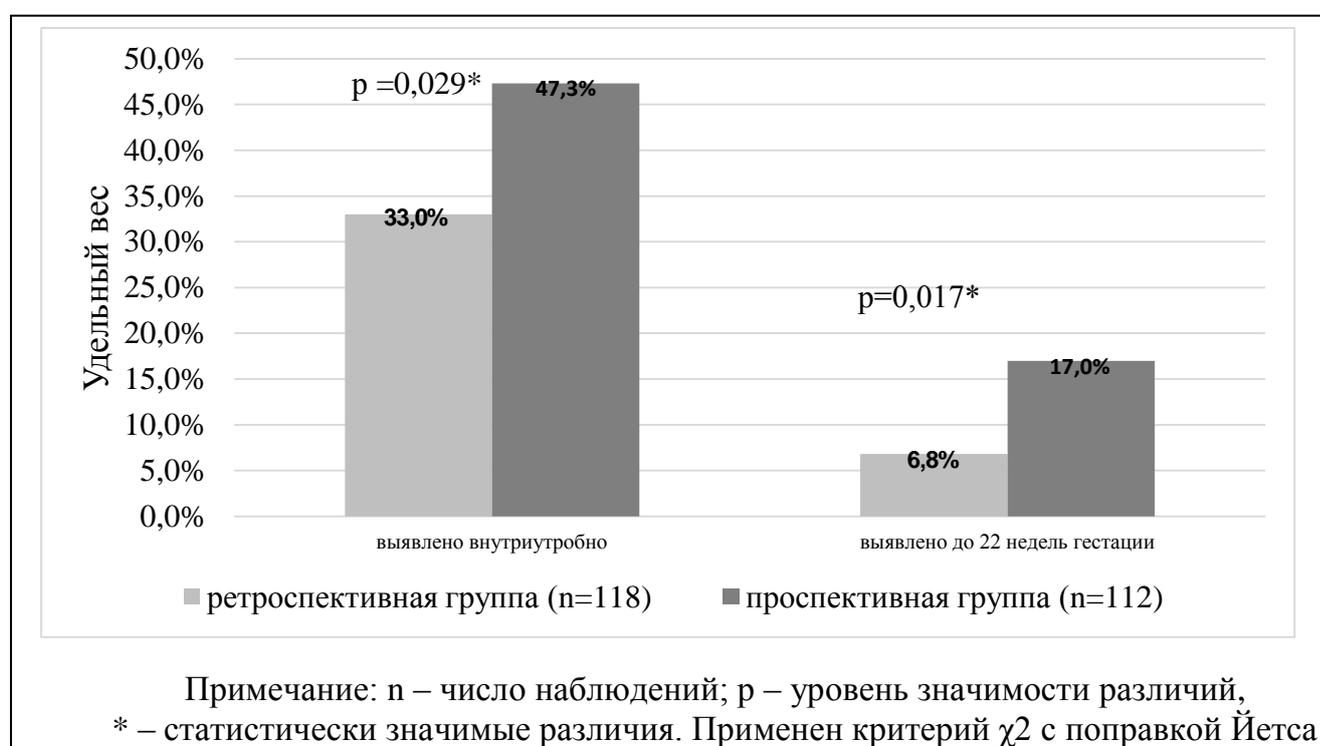


Рисунок 2. Особенности пренатальной эхоКГ в исследуемых группах.

Выявленные закономерности свидетельствует об улучшении качества антенатальной диагностики ВПС.

### 3.2. Особенности постнатальной диагностики ВПС

При отсутствии пренатального диагноза ВПС (67,0% – в ретроспективной группе, 52,7% – в проспективной группе) постнатальная диагностика проводилась специалистами неонатальных отделений родильного дома и многопрофильных детских больниц с обязательным участием детского кардиолога.

Как известно, клинически ВПС проявляются изменениями общего состояния за счет развития гипоксемического синдрома и сердечной недостаточности. Артериальная гипоксемия – наиболее частое состояние, требующее консультации детского кардиолога. Основными причинами, приводящими к развитию цианоза у новорожденных, являются ВПС, дисфункция легких, поражение центральной нервной системы. Нарушение оксигенации тканей у новорожденных может усугубляться наличием фетального гемоглобина, который обладает повышенным сродством к кислороду и с большим трудом отдает кислород в тканях. Это доказывает целесообразность дифференциальной диагностики гипоксемического синдрома в неонатальном периоде, определении дуктус-зависимости ВПС, топической диагностики сердечного дефекта.

В процессе исследования проспективной группы использовался скрининговый алгоритм осмотра ребенка для выявления ВПС, в частности, проводилось измерение сатурации на всех конечностях (обе руки и обе ноги), результаты регистрировались в истории болезни на специальном вкладыше (Приложение 2). В результате статистически значимо ( $p = 0,003$ ) увеличилось выявление гипоксемического синдрома в проспективной группе наблюдения до 32,1% (36 пациентов). В ретроспективной группе доля пациентов с выявленным гипоксемическим синдромом составила всего 15,3% (18 пациентов). При этом субъективное выявление акроцианоза и диффузного цианоза в обеих группах не отличались ( $p = 0,991$ ) (Рисунок 3).

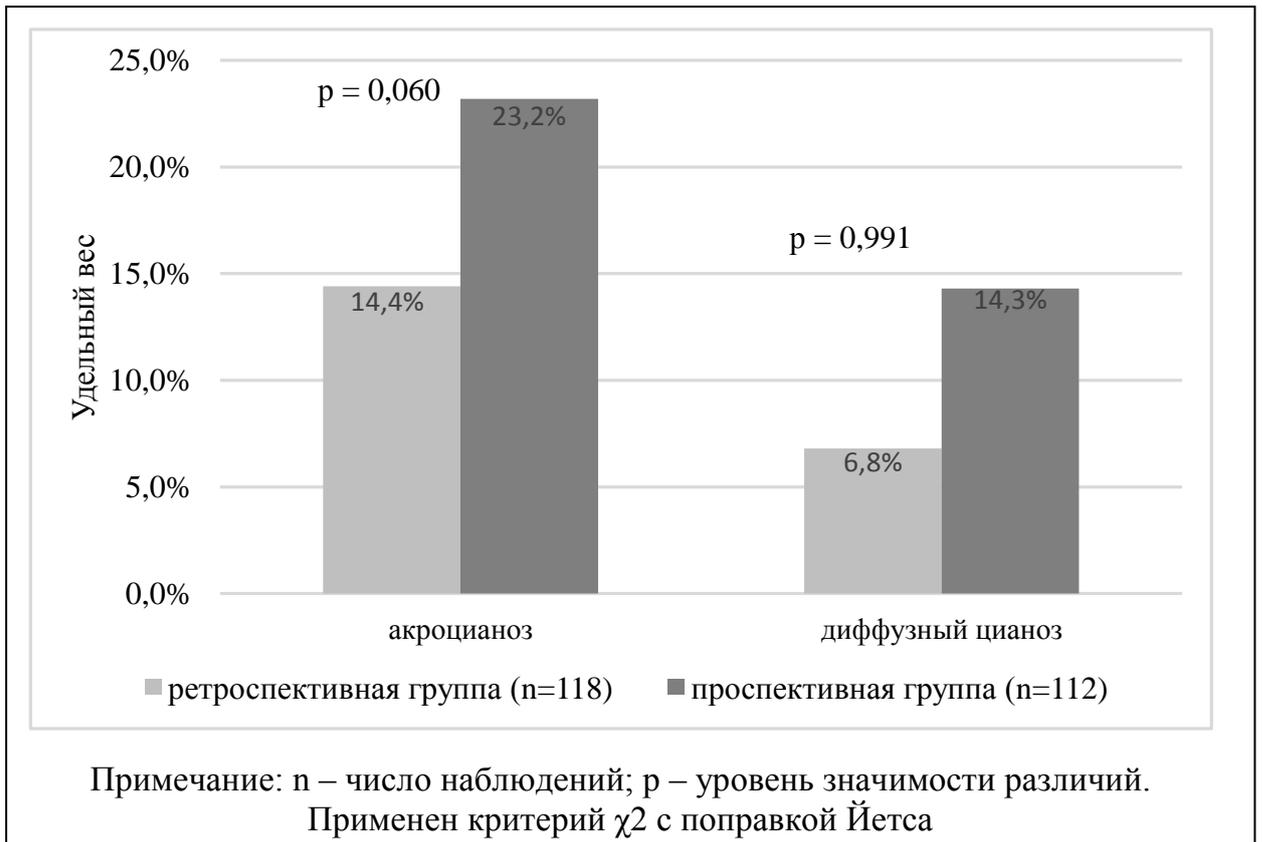


Рисунок 3. Данные клинической диагностики гипоксемического синдрома.

Примечательно то, что диагностика гипоксемического синдрома возросла за счет выявления снижения сатурации в пределах 86–89 % ( $p = 0,014$ ), что возможно только при тщательном измерении сатурации на всех четырех конечностях с помощью пульсоксиметра. В ретроспективной группе таких пациентов 5 (4,2%), в проспективной группе – 15 (13,4%) (Рисунок 4).

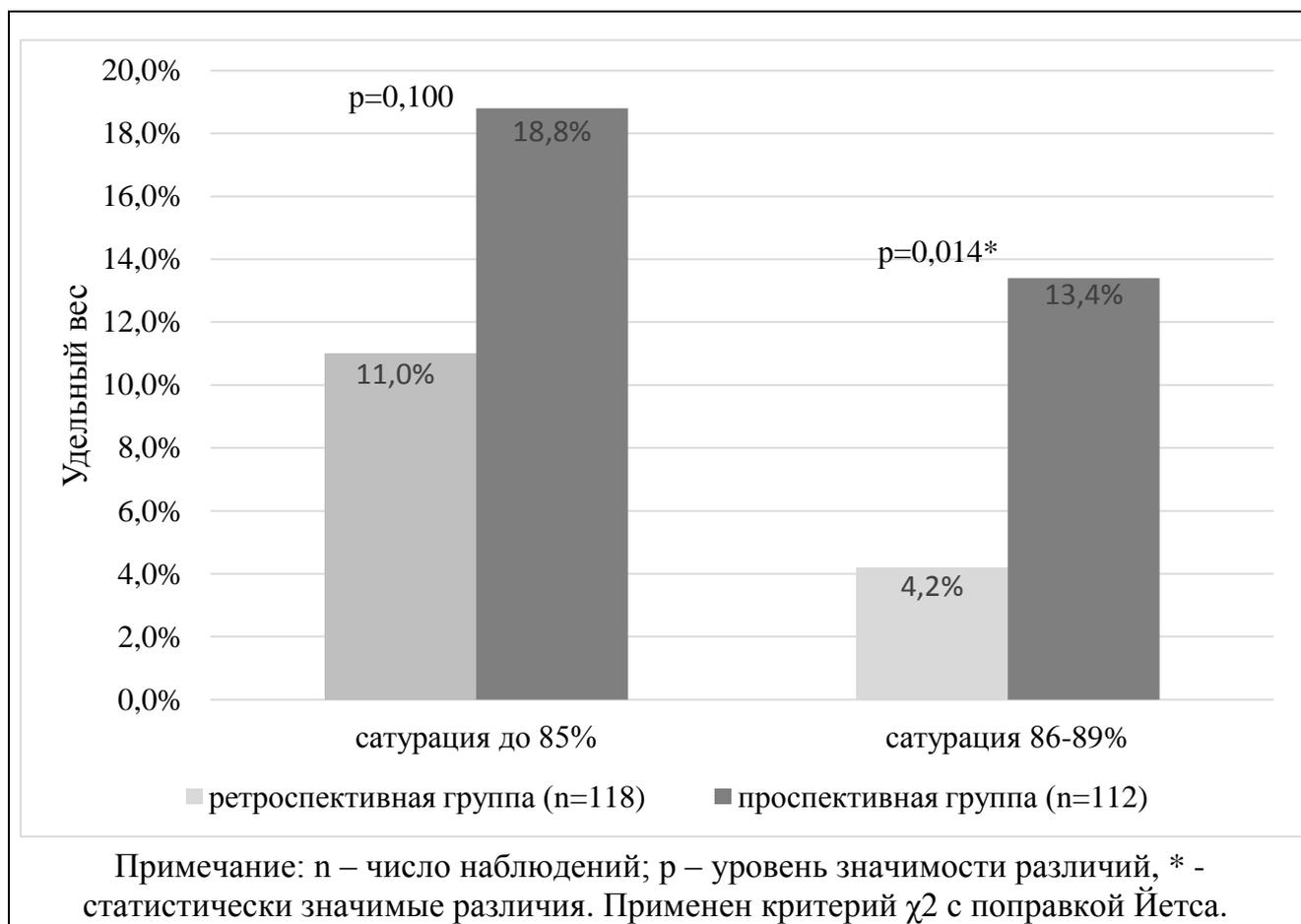


Рисунок 4. Данные транскутанной пульсоксиметрии при диагностике гипоксемического синдрома.

Доля пациентов с выявленным шумом сердца при аускультации в обеих группах статистически значимо не отличалась ( $p = 0,577$ ), но в проспективной группе статистически значимо чаще встречается выявление шума при аускультации сердца в первый день жизни ( $p = 0,010$ ). При анализе средних значений в ретроспективной группе средний возраст ребенка, при котором отмечается появление шума, составил  $3,1 \pm 0,3$  суток, в проспективной группе –  $2,6 \pm 0,4$  суток, что является статистически значимым более ранним выявлением (Таблица 9).

## Выявление шумов при аускультации сердца

	Ретроспективная группа (n = 118)	Проспективная группа (n = 112)	p
Наличие шума	112 (94,9%)	108 (96,4%)	0,577
Шум в 1-й день жизни	56 (47,5%)	72 (64,3%)	0,010*
Примечание: n – число наблюдений; p – уровень значимости различий, * - статистически значимые различия. Применен критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса			

ВПС, осложненные сердечной недостаточностью, имели 89 пациентов, что составило 38,7%. Доля пациентов в ретроспективной группе с диагностированной СН составила 41,5% и статистически значимо не отличалась от доли пациентов с диагностированной СН в проспективной группе – 35,8% (p = 0,367). При анализе клинических признаков, по которым проводилась диагностика СН, выявлено, что в проспективной группе статистически значимо улучшилось распознавание диффузных отеков, что возможно при тщательном ежедневном контроле веса ребенка (Таблица 10).

Таблица 10

## Клинические проявления СН в исследуемых группах

Клинические проявления СН	Ретроспективная группа (n = 118)	Проспективная группа (n = 112)	p
СН	49 (41,5%)	40 (35,8%)	0,367
Отеки	14 (11,9%)	21 (18,8%)	0,025*
Пастозность	26 (22,0%)	23 (20,5%)	0,739
Гепатомегалия	23 (19,5%)	16 (14,3%)	0,469
Примечание: n – число наблюдений; p – уровень значимости различий, * - статистически значимые различия. Применен критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса.			

Доля пациентов, которые имели сочетание ГС и СН в ретроспективной группе составила 43,2% (51 пациент) и статистически значимо не отличалась от доли пациентов с сочетанием ГС и СН в проспективной группе – 32,1% (36 пациентов) (p=0,084).

### 3.3. Данные инструментальных методов исследования, применяемых для диагностики ВПС.

Анализ данных рентгенографии органов грудной клетки показал статистически значимое ( $p = 0,032$ ) уменьшение частоты появления кардиомегалии с 44,9% (53 пациента) в ретроспективной группе наблюдения до 34,8% (39 пациентов) в проспективной группе.

Электрокардиография проводилась всем новорожденным с ВПС с осложненным течением. На третьи сутки было выявлено, что среднее значение интервала RR –  $0,42 \pm 0,01$  мсек, среднее значение интервала PQ –  $0,11 \pm 0,01$  мсек, среднее значение интервала QRS –  $0,06 \pm 0,01$  мсек, интервала QT –  $0,25 \pm 0,01$  мсек. Был рассчитан показатель QT скорректированный, среднее значение которого составило  $0,398 \pm 0,003$  мсек (Таблица 11).

Таблица 11

Средние показатели данных электрокардиографии

Показатель ЭКГ	Новорожденные с осложненным течением ВПС
Интервал RR (мсек)	$0,42 \pm 0,01$ ; 0,40 [0,38 – 0,46]
Интервал PQ (мсек)	$0,11 \pm 0,01$ ; 0,11 [0,10 – 0,12]
Интервал QRS (мсек)	$0,06 \pm 0,01$ ; 0,05 [0,05 – 0,06]
Интервал QT (мсек)	$0,25 \pm 0,01$ ; 0,26 [0,24 – 0,27]
QT скорректированный (мсек)	$0,398 \pm 0,003$ ; 0,395 [0,372 – 0,416]
угол альфа (°)	$103,1 \pm 4,3^\circ$ ; 109,0 [90,0 – 137,0]
Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$ , Me [25 - 75]; где M – среднее значение; m – стандартная ошибка; Me – медиана выборки; [25 – 75] – перцентили выборки.	

Полученные значения соответствовали возрастным нормам. При этом определено большее значение интервала QRS у пациентов с ВПС, осложненных ГС ( $0,06 \pm 0,01$  мсек) по сравнению с ВПС с СН ( $0,05 \pm 0,01$  мсек,  $p = 0,011$ ). Выявленное удлинение интервала QRS у пациентов с ГС отражает замедление проведения импульса по миокарду обоих желудочков, что может быть

обусловлено более выраженной гипертрофией миокарда желудочков. Таким образом, для детей с ВПС, осложненных гипоксемией, уже в раннем неонатальном периоде характерны более значительные изменения в миокарде желудочков, выявляемые по ЭКГ, чем для пациентов с ВПС, осложненных СН. У новорожденных с ВПС с потенциальной левограммой (атрезия трикуспидального клапана и полная форма атриовентрикулярного канала - 27 пациентов)  $\angle \alpha$  был соответственно меньше и составил  $32,5 \pm 19,4^\circ$  ( $p=0,001$ ). Не удалось выявить статистически значимой разницы между показателями ЭКГ тех детей, которые были прооперированы или умерли, и тех детей, состояние которых было стабилизировано консервативно (Таблица 12).

Таблица 12

Показатели ЭКГ у оперированных/умерших детей и выписанных домой/в детские отделения

Показатели ЭКГ	Прооперированные дети (и умершие) (n=149)	Выписанные домой и в ДО (n=81)	p
Интервал RR (мсек)	$0,41 \pm 0,01$ 0,40 [0,38 – 0,45]	$0,42 \pm 0,01$ 0,40 [0,36 – 0,46]	0,844
Интервал PQ (мсек)	$0,11 \pm 0,01$ 0,11 [0,10 – 0,12]	$0,12 \pm 0,01$ 0,11 [0,10 – 0,12]	0,063
Интервал QRS (мсек)	$0,06 \pm 0,01$ 0,05 [0,05 – 0,06]	$0,05 \pm 0,01$ 0,05 [0,05 – 0,06]	0,060
Интервал QT (мсек)	$0,26 \pm 0,01$ 0,26 [0,24 – 0,28]	$0,25 \pm 0,01$ 0,25 [0,23 – 0,26]	0,292
QT скорректированный (мсек)	$0,403 \pm 0,004$ 0,406 [0,372 – 0,422]	$0,391 \pm 0,006$ 0,390 [0,372 – 0,411]	0,076
Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$ , $Me$ [25 - 75]; где $M$ – среднее значение; $m$ – стандартная ошибка; $Me$ – медиана выборки; [25 – 75] – перцентили выборки, $p$ – уровень значимости различий, * - статистически значимые различия. Применен $U$ – критерий Манна Уитни.			

Таким образом, критическое состояние, возникающее в раннем неонатальном периоде при ВПС, не всегда находит отражение на поверхностной ЭКГ. Мы предположили, что различные варианты перестройки гемодинамики при ВПС могут по-разному отражаться на ЭКГ. В связи с этим, все наблюдаемые

пациенты, в зависимости от ведущего типа гемодинамики, были разделены на 2 группы:

- ВПС которых сопровождался перегрузкой левых отделов сердца;
- ВПС которых имел перегрузку правых отделов сердца (Таблица 13).

Таблица 13

Показатели ЭКГ у пациентов с перегрузкой левых отделов сердца и пациентов с перегрузкой правых отделов сердца

Показатели ЭКГ	ВПС с перегрузкой левых отделов сердца (n=159)	ВПС с перегрузкой правых отделов сердца (n=71)	p
Интервал RR (мсек)	0,41±0,01 0,40 [0,36 – 0,45]	0,43±0,01 0,43 [0,40 – 0,46]	0,003*
Интервал PQ (мсек)	0,12±0,01 0,11 [0,10 – 0,12]	0,11±0,01 0,11 [0,10 – 0,12]	0,481
Интервал QRS (мсек)	0,06±0,01 0,05 [0,05 – 0,06]	0,06±0,01 0,05 [0,05 – 0,06]	0,807
Интервал QT (мсек)	0,25±0,01 0,25 [0,22 – 0,27]	0,26±0,01 0,26 [0,24 – 0,28]	0,017*
QT скорректированный (мсек)	0,397±0,005 0,394 [0,370 – 0,413]	0,400±0,005 0,396 [0,379 – 0,419]	0,290
Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$ , $Me$ [25 - 75]; где $M$ – среднее значение; $m$ – стандартная ошибка; $Me$ – медиана выборки; [25 – 75] – перцентили выборки, $p$ – уровень значимости различий, * - статистически значимые различия. Применен U – критерий Манна Уитни.			

Нами выявлено, что при ВПС, сопровождающихся перегрузкой левых отделов, статистически значимо короче интервал RR, что свидетельствует о большей ЧСС у данных пациентов ( $p = 0,003$ ). Это может быть косвенным признаком систолической дисфункции миокарда. Следовательно, у новорожденных с ВПС, сопровождающихся перегрузкой левых отделов сердца, чаще развивается СН, чем у детей с ВПС, сопровождающихся перегрузкой правых отделов.

У новорожденных с ВПС, сопровождающихся перегрузкой правых отделов сердца выявлен статистически значимо более длинный интервал QT ( $p = 0,017$ ). Данный интервал отражает продолжительность процесса реполяризации желудочков. На его продолжительность, как и на формирование зубца T, влияют

множество входящих и выходящих ионных токов, активность которых определяет продолжительность электрической систолы и электрическую стабильность миокарда в целом. Удлинение QT расценивается как один из основных маркеров риска опасных желудочковых аритмий. И хотя основным клиническим стандартом оценки интервала QT в мире является расчет скорректированного QT, по которому мы не получили достоверных отличий, учитывая возрастную и половую однородность сравниваемых групп, можно считать выявленное удлинение интервала QT как достоверное. Таким образом, для новорожденных с ВПС, сопровождающихся перегрузкой правых отделов сердца, характерно удлинение электрической систолы, что может быть предиктором желудочковых аритмий.

При сравнении пациентов по типу клинических осложнений ВПС дети были разделены на две группы. В первую вошли пациенты с «синим ВПС» (осложненные наличием гипоксемического синдрома), во вторую группу вошли пациенты с «белым ВПС» (осложненные наличием сердечной недостаточности). При этом статистически значимо отмечалось удлинение интервала QRS у пациентов с «синими ВПС» (Таблица 14).

Таблица 14

Данные ЭКГ двух групп пациентов в зависимости от клинической картины осложнений ВПС

Показатели ЭКГ	«Синие ВПС» (n=141)	«Белые ВПС» (n=90)	p
Интервал RR (мсек)	0,42±0,01	0,41±0,01	0,085
Интервал PQ (мсек)	0,12±0,01	0,11±0,01	0,809
Интервал QRS (мсек)	0,06±0,01	0,05±0,01	0,011*
Интервал QT (мсек)	0,25±0,01	0,25±0,01	0,301
QT скорректированный (мсек)	0,401±0,006	0,395±0,004	0,604
Примечание: данные представлены в виде M±m, p – уровень значимости различий, * - статистически значимые различия. Применен U – критерий Манна Уитни.			

Комплекс QRS на ЭКГ отражает начало электрического возбуждения и механического сокращения желудочков. Зубец Q отражает процесс возбуждения и деполяризации межжелудочковой перегородки. Следующие за зубцом Q зубцы R и S отражают процесс деполяризации миокарда желудочка, преимущественно левого. Выявленное удлинение интервала QRS у детей с «синими» ВПС отражает замедление проведения импульса по миокарду обоих желудочков, что может быть обусловлено либо гипертрофией миокарда желудочков, либо замедлением проведения импульса по миокарду желудочков (блокады). Таким образом, для детей с «синими» ВПС уже в раннем неонатальном периоде характерны более значительные изменения в миокарде желудочков, чем для детей с «белыми» ВПС.

При проведении анализа данных эхоКГ выявлено, что по структуре выявленных ВПС ретроспективная и проспективная группы статистически значимо отличались друг от друга только по доле выявления такого ВПС, как тотальный аномальный дренаж легочных вен (Таблица 15). Поэтому для анализа параметров эхо-КГ пациенты были разделены по типу гемодинамических изменений в соответствии с клинико-экспертным заключением. В первую подгруппу вошли 159 пациентов с перегрузкой левых отделов сердца, во вторую – 71 пациент с перегрузкой правых отделов сердца.

Доля ВПС с признаками перегрузки правых отделов сердца в ретроспективной группе составила 32,2%, в проспективной – 30,4%, и по этому показателю группы не отличались ( $p = 0,810$ ). Также не было выявлено статистически значимых отличий по выявлению ВПС с перегрузкой левых отделов сердца ( $p = 0,810$ ) в обеих подгруппах. Таким образом, подгруппы были сопоставимы по типу структурных и гемодинамических нарушений.

Структура выявленных ВПС в ретроспективной и проспективной группах наблюдения

ВПС	Ретроспективная группа (n = 118)	Проспективная группа (n = 112)	p
Атриовентрикулярный канал	10-8,5%	4-3,6%	0,121
Дефект межжелудочковой перегородки	29-24,6%	32-28,5%	0,494
Двойное отхождение магистральных сосудов	6-5,2%	5-4,5%	0,828
Коарктация аорты	9-7,6%	16-14,2%	0,106
Синдром гипоплазии левых отделов сердца	10-8,5%	8-7,1%	0,709
Стеноз клапана легочной артерии	5-4,2%	4-3,6%	0,797
Тетрада Фалло	10-8,5%	7-6,3%	0,522
Транспозиция магистральных сосудов	10-8,5%	12-10,6%	0,566
Аномалия Уля	1-0,8%	0	0,334
Тотальный аномальный дренаж легочных вен	9-7,6%	1-0,9%	0,013*
Единый желудочек сердца	2-1,7%	4-3,6%	0,375
Общий артериальный ствол	6-5,2%	1-0,9%	0,065
Гипоплазия правого желудочка	2-1,7%	2-1,8%	0,962
Атрезия клапана легочной артерии	3-2,5%	1-0,9%	0,342
Недостаточность митрального клапана	1-0,8%	0	0,334
Дефект аорто-легочной перегородки	1-0,8%	3-2,7%	0,291
Прерыв дуги аорты	2-1,7%	1-0,9%	0,596
Гипоплазия аорты	1-0,8%	2-1,8%	0,535
Аномалия Эбштейна	1-0,8%	4-3,6%	0,159
2-х камерное сердце	0	1-0,9%	0,309
Гипоплазия легочной артерии	0	2-1,8%	0,147
Аорто-легочной туннель	0	1-0,9%	0,309
Мембрана правого предсердия	0	1-0,9%	0,309
Примечание: n – число наблюдений; p – уровень значимости различий, * - статистически значимые различия. Применен критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса			

Как уже было отмечено, анализ данных клинической картины и эхокардиографии показал, что по клинико-анатомическому варианту выявленных ВПС ретроспективная и проспективная группы статистически значимо не отличались. При этом у новорожденных с ВПС, сопровождающихся перегрузкой левых отделов сердца получены более высокие показатели индексов КДОЛЖ, КДО/массе миокарда ЛЖ. Значения морфометрических показателей левого желудочка (МЖП, ЗСЛЖ, ОТС ЛЖ, КДР, КСРЛЖ), масса миокарда ЛЖ были практически идентичными полученным данным у пациентов с перегрузкой правых отделов. Это указывает на то, что в раннем неонатальном периоде при ВПС, сопровождающихся перегрузкой левых отделов сердца первичным адаптационным механизмом является дилатация полостей сердца (таблица 16).

Таблица 16

**Эхокардиографические параметры  
в группах с различным типом нарушения гемодинамики**

Эхокардиографические параметры	ВПС с перегрузкой левых отделов (n=159)	ВПС с перегрузкой правых отделов (n=71)	p
КДР (см)	2,0±0,1 1,9 [1,5 – 2,2]	1,8±0,1 1,7 [1,5 – 2,0]	0,068
КДО (мл)	11,6±0,6 10,0 [6,1 – 15,5]	9,1±0,8 8,0 [4,9 – 12,0]	0,017*
КСР (см)	1,2±0,1 1,2 [1,0 – 1,5]	1,2±0,1 1,1 [0,9 – 1,3]	0,186
КСО (мл)	3,7±0,3 3,0 [1,6 – 5,1]	3,1±0,4 2,0 [1,2 – 4,0]	0,108
МЖП (см)	0,4±0,1 0,4 [0,3 – 0,4]	0,4±0,1 0,3 [0,3 – 0,4]	0,708
ЗСЛЖ (см)	0,4±0,1 0,4 [0,3 – 0,4]	0,4±0,1 0,3 [0,3 – 0,4]	0,721
Масса миокарда ЛЖ, г	10,7±1,0 8,0 [5,4 – 12,6]	11,4±2,2 7,7 [5,4 – 11,0]	0,830
Относ толщина стенки ЛЖ	0,4±0,1 0,4 [0,3 – 0,5]	0,5±0,1 0,4 [0,4 – 0,5]	0,099
Индекс КДО ЛЖ мл/м <sup>2</sup>	61,0±3,8 52,3 [35,1 – 74,9]	42,5±3,7 37,0 [26,0 – 55,0]	0,002*
Примечание: данные представлены в виде М±m, Me [25 - 75]; где М – среднее значение; m – стандартная ошибка; Me – медиана выборки; [25 – 75] – перцентили выборки, p – уровень значимости различий, * - статистически значимые различия. Применен U – критерий Манна Уитни.			

Соответственно, у новорожденных с ВПС, сопровождающихся перегрузкой левых отделов сердца получены более высокие показатели УО, минутного МОК, СИ, свидетельствующие о гиперкинетическом типе кровообращения. ОПСС было повышенным у всех детей с ВПС. Для новорожденных с ВПС, сопровождающихся перегрузкой правых отделов сердца был определен эукинетический тип кровообращения с повышенным ОПСС. В норме существующие механизмы ауторегуляции поддерживают равновесие между сердечным выбросом и периферическим сосудистым сопротивлением. Так, при увеличении сердечного выброса при физической нагрузке ОПСС снижается. Напротив, при повышении ОПСС происходит рефлекторное снижение сердечного выброса. При ВПС у новорожденных механизмы ауторегуляции нарушены. Возникает несоответствие между УО и ОПСС, которое и обеспечивает вынужденную адаптацию гемодинамических механизмов при сердечном дефекте, в основе которой лежит выработка компромисса между сердечным выбросом и перфузионным давлением в тканях. Нарушения процессов ауторегуляции у новорожденных с ВПС проявляются клиническими признаками СН, характерными для пациентов с перегрузкой левых отделов сердца (Таблица 17).

Как показывают многочисленные исследования сердечной недостаточности, к ее развитию причастны различные процессы. К наиболее важным из них относятся нарушения насосной функции сердца, сдвиги в нейроэндокринной системе, клеточные изменения, сдвиги в автономной регуляции, системный воспалительный ответ, эндотелиальная дисфункция, генетические механизмы [91, 174].

**Эхокардиографические параметры**  
в группах с различным типом нарушения гемодинамики

Эхокардиографические параметры	ВПС с перегрузкой левых отделов (n=159)	ВПС с перегрузкой правых отделов (n=71)	p
СИ, мл/мин/м <sup>2</sup>	5820,3±417,6 5017,2 [34,29,0 – 7221,7]	3706,4±316,0 3383,1 [2310,1 – 4893,4]	0,001*
УО, мл	8,1±0,5 7,0 [4,9 – 12,0]	6,2±0,6 5,5 [3,1 – 8,0]	0,016*
МОК, мл*уд/мин	1108,8±65,9 924,1 [637,3 – 1540,2]	799,3±70,2 668,1 [437,3 – 1050,1]	0,004*
ОПСС, дин-м/сек <sup>5</sup>	4658,5±129,1 4479,7 [3918,7 – 4960,2]	4862,0±210,9 4640,0 [3918,7 – 5199,2]	0,360
Примечание: данные представлены в виде М±m, Me [25 - 75]; где М – среднее значение; m – стандартная ошибка; Me – медиана выборки; [25 – 75] – перцентили выборки, p – уровень значимости различий, * - статистически значимые различия. Применен U – критерий Манна Уитни.			

### 3.4. Результаты увеличения оперативной активности новорожденных с критическим ВПС

При исследовании пациентов с ВПС проспективной группы был введен комплексный подход в определении сроков, вида и объемов вмешательств, в организации и проведении междисциплинарного неонатального кардиологического консилиума, включающего специалистов разного профиля и разных учреждений: детского кардиолога, кардиохирурга, реаниматолога-анестезиолога, неонатолога, врача УЗ диагностики, владеющего методикой эхокардиографии у детей. Данный подход реализовался в приказе ДОЗН Кемеровской области № 1305 от 18.11.2011 «Об оптимизации оказания специализированной хирургической помощи новорожденным с врожденными пороками сердца» [55].

При анализе полученных результатов выявлено, что в ретроспективной группе на дооперационном этапе кардиохирургом осмотрено 87 пациентов, что составило 73,1%. В проспективной группе неонатальный кардиологический

консилиум с участием кардиохирурга проведен 100 детям (89,3%) ( $p = 0,004$ ). Активное участие кардиохирурга в определении тактики ведения новорожденного с ВПС обусловило более высокую оперативную активность. Если в ретроспективной группе было оперировано 47 (39,8%) пациентов, то уже в проспективной – 70 (62,5%) ( $p=0,001$ ). Из них в 2007–2010 гг. в ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН г. Кемерово – 11 (23,4%) детей, в ФГБУ НИИ кардиологии г. Томска – 14 (29,8%) детей, в ФГБУ НИИ ПК им. акад. Е.Н. Мешалкина г. Новосибирска – 22 (46,8%) ребенка.

С 2011 года в ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН г. Кемерово становятся доступными и широко внедряются высокотехнологичные методы диагностики и лечения, включая оперативные вмешательства на ранних сроках. В результате за 2011–2012 гг. в кардиологическом центре г. Кемерово оперировано 63 (90,0%) ребенка ( $p = 0,001$ ). Соответственно доля детей, оперированных в других центрах статистически значимо снизилась: в ФГБУ НИИ кардиологии г. Томска оперировано 4 ребенка (5,7%,  $p = 0,018$ ), ФГБУ НИИ ПК им. акад. Е.Н. Мешалкина г. Новосибирска – 3 ребенка (4,3%,  $p=0,001$ ) (Рисунок 5).

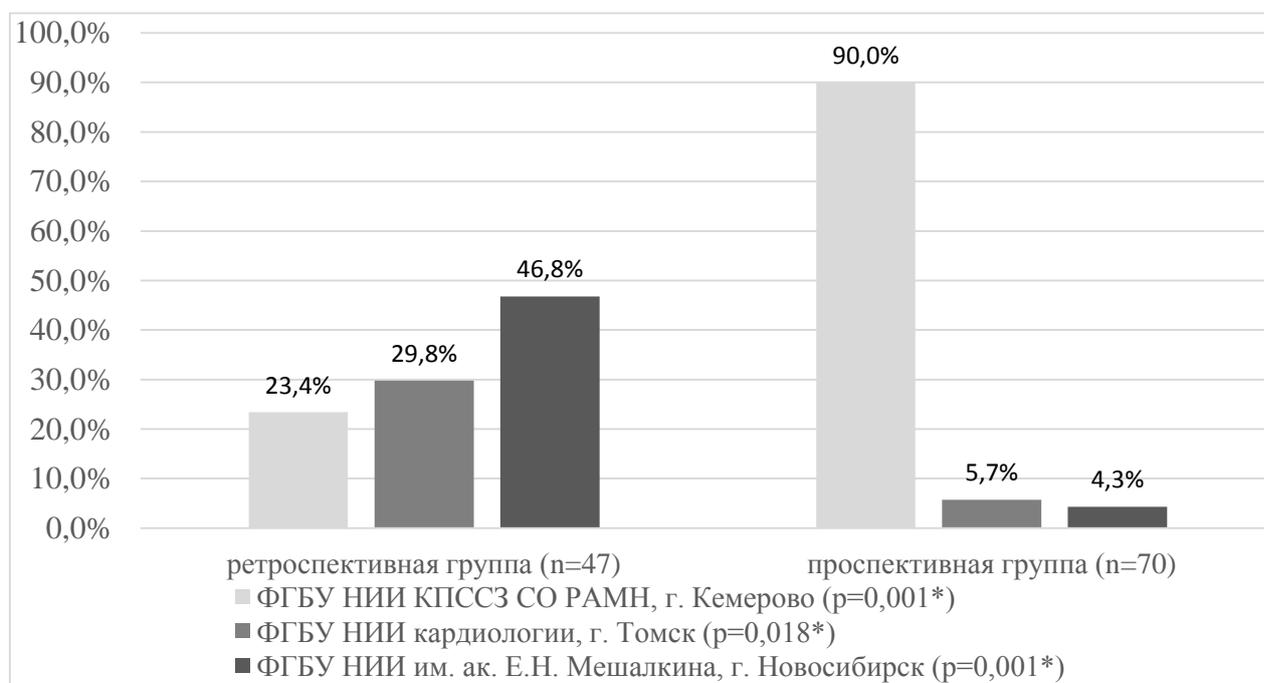


Рисунок 5. Удельный вес детей в исследуемых группах, оперированных в кардиохирургических центрах Сибирского федерального округа.

Таким образом, новые организационные подходы к оказанию медицинской помощи беременным женщинам и новорожденным, сформулированные в Кемеровской области, получили развитие с открытием ГБУЗ КО ОКПЦ им. Л.А. Решетовой, куда концентрировались беременные с подозрением на пороки развития плода. В этот период появилась возможность и необходимость проводить эхокардиографию плода в более ранние сроки (16–18 недель гестации), что обоснованно соответствует новым критериям живорожденности, которые регламентированы в приказе Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 1687н от 27 декабря 2011 года «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» (элиминировать порочный плод и исключить рождение заведомо тяжело больного ребенка возможно только до 22 недель гестации). Соответственно статистически значимо возросла эффективность антенатальной диагностики ВПС. Беременная женщина с порочным плодом наблюдалась и направлялась на родоразрешение в областной перинатальный центр г. Кемерово, в составе которого есть отделение реанимации новорожденных и врачи-неонатологи, владеющие навыками оказания неотложной медицинской помощи новорожденному с критическим ВПС и экстренной транспортировки такого пациента в учреждение здравоохранения, оказывающее медицинскую помощь по профилю «сердечно-сосудистая хирургия». Неонатологами проводилось скрининговое исследование новорожденных для выявления ВПС, включающее оценку сатурации, артериального давления и характеристик пульса на нижних и верхних конечностях, что способствовало более ранней диагностике ВПС; консультирование новорожденных детским кардиологом в перинатальных центрах с проведением эхокардиографии с оценкой прогностически значимых структурных и гемодинамических параметров. Комплексный подход и коллегиальность принятия решения в определении сроков, вида и объемов вмешательств у пациента с ВПС обеспечены организацией междисциплинарного неонатального кардиологического консилиума.

## ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

### 4.1 Диагностика полиорганной недостаточности новорожденных с критическими ВПС

Как было отмечено ранее, 30% всех врожденных пороков сердца имеют осложненное течение. Для определения тактики лечения новорожденных с осложненным течением ВПС оправдано разделение этих детей на три основные категории:

- пациенты, оперативное лечение которым необходимо и возможно в данный момент времени;
- пациенты, оперативное лечение которым необходимо, но возможно и в более старшем возрасте;
- пациенты, оперативное лечение которым необходимо, но невозможно из-за тяжелого состояния в данный момент [91].

Тяжесть состояния может усугубляться не только осложнениями, связанными с течением порока сердца, но и сочетанной патологией, и в первую очередь, течением инфекционного процесса, своевременная диагностика и лечение которого в ряде случаев обеспечивает возможность последующего кардиохирургического лечения новорожденного.

В период 2011–2012 гг. нами было проведено проспективное когортное исследование ( $n = 112$ ) для оценки ПОН и ее компонентов в раннем неонатальном периоде у новорожденных с осложненным течением ВПС. Гипоксемический синдром диагностирован у 32,1% (36) пациентов. Столько же пациентов в клинике имели сочетание гипоксемического синдрома и сердечной недостаточности.

Сердечная недостаточность выявлена у 35,8% (40) пациентов. Она фиксировалась на основе классификации Н. А. Белоконь [8, 91]. Оценка СН велась каждый день наблюдения за ребенком. Принимался во внимание и функциональный класс сердечной недостаточности: СН-II и более. Для его определения у детей раннего возраста принята классификация R. D. Ross [93, 139]. За степень СН принималась наибольшая степень, зафиксированная в первые трое суток жизни (48–72 часа).

На третьи сутки жизни (46–72 часа жизни) проводилась диагностика ПОН, как проявления критического состояния пациентов с ВПС, с применением шкала SOFA [98]. Выбор данного подхода обусловлен использованием легкодоступных параметров, значимость и эффективность которых доказана рядом исследований [19, 98] (Таблица 18).

Таблица 18

## Оценка наличия полиорганной недостаточности (n=112)

Оценка	n	%
0-8 баллов	92	82,1
9-14 баллов	15	13,4
15 и выше баллов	5	4,5

Исследуемая проспективная группа была разделена на две когорты. В первую когорту вошли пациенты без ПОН с оценкой 0-8 баллов (n = 92) по шкале SOFA, во вторую – пациенты с различной выраженностью ПОН и оценкой более 9 баллов (n=20).

В когорте с ПОН наиболее часто отмечались выраженные гемодинамические нарушения (снижение артериального давления), средний балл по уровню гемодинамического артериального давления был равен  $3,2 \pm 0,2$ , т.к. все исследуемые нами пациенты имели осложненное течение ВПС. Второй по степени поражения оказалась центральная нервная система, средний балл за которую составил  $2,9 \pm 0,3$ . Система дыхания и функция печени поражались почти в одинаковой степени, средний балл составил  $2,0 \pm 0,3$  и  $1,9 \pm 0,3$

соответственно. В последнюю очередь поразились функция почек и система первичного гемостаза (уровень тромбоцитов), средний балл за которые составил  $1,0 \pm 0,3$  и  $0,9 \pm 0,2$  соответственно (Рисунок 6).

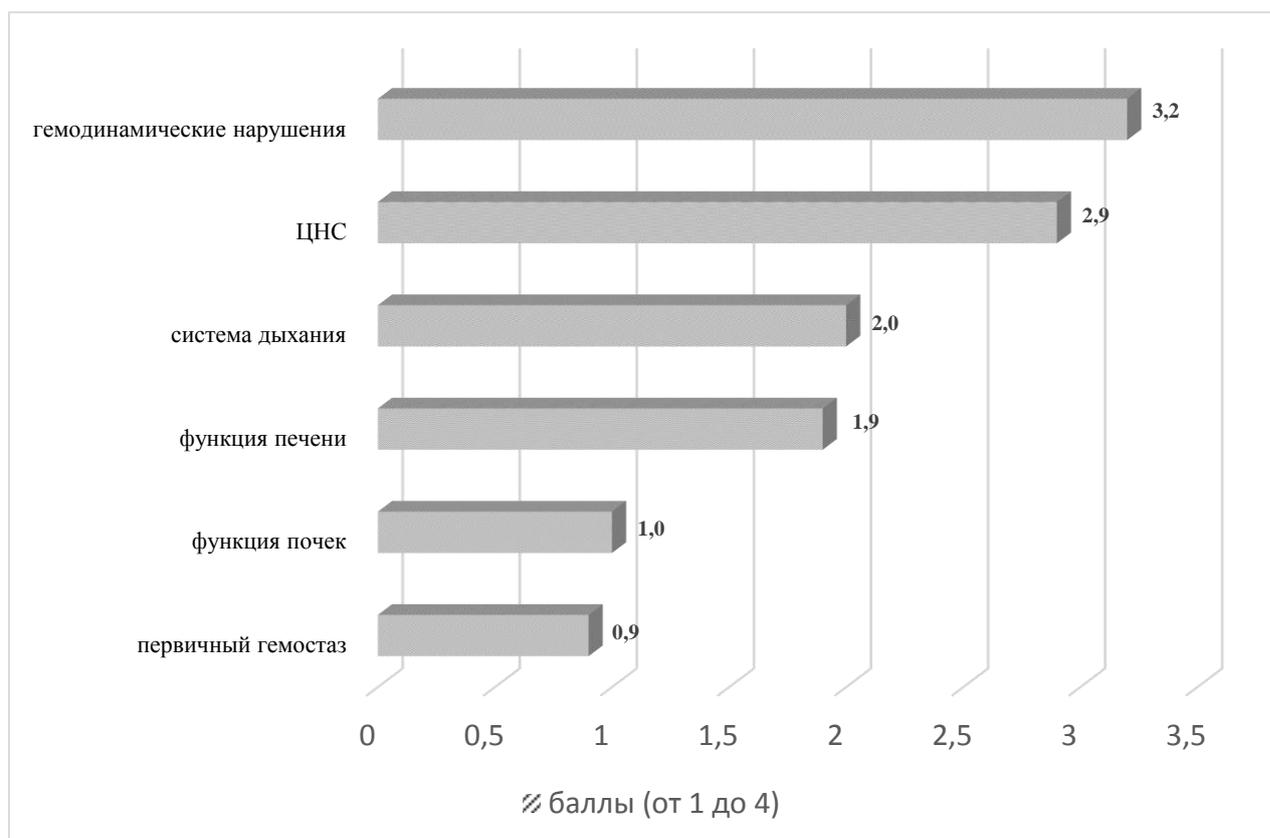


Рисунок 6. Поражение различных систем в группе с наличием полиорганной недостаточности.

Клинический пример. В исследуемой нами группе (когорте с ПОН) максимальное количество баллов – 19 из 20 возможных по шкале SOFA, что свидетельствует о множественных органных дисфункциях – получил доношенный ребенок, рожденный через естественные родовые пути в острой интранатальной асфиксии (оценка 1/3 балла по шкале Апгар). При рождении он имел задержку внутриутробного развития III степени. Клинически выявлены отечный синдром, гепатомегалия, выраженная дыхательная недостаточность (сразу после рождения переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ)). Параклинически: лейкоцитоз, тромбоцитопения в первые сутки жизни. Ультразвуковым исследованием выявлена гипоплазия обеих почек.

Рентгенологически – гипоплазия легких, гипоплазия грудной клетки, укорочение трубчатых костей. При проведении эхоКГ выявлена гипоплазия аорты, дуктус-зависимый тип кровообращения. В связи с крайне тяжелым состоянием при рождении сразу была начата дыхательная поддержка, кардиотоническая терапия, терапия для поддержания открытого артериального протока (максимальная доза вазапранала составила 8 нг/кг/мин). Однако стабилизировать состояние ребенка не удалось – в возрасте 1 суток зафиксирована биологическая смерть, причиной которой явились множественные грубые врожденные пороки развития и генерализованная врожденная инфекция.

При проведении сравнительного анализа клинико-анамнестических данных двух когорт пациентов не было выявлено статистически значимой разницы по факту носительства хронической инфекции ( $p = 0,271$ ), диагностированной стандартными методами исследования, количеству внутриутробно инфицированных детей ( $p=0,061$ ), обострению хронического пиелонефрита во время беременности ( $p=0,629$ ). Количество недоношенных новорожденных было так же одинаковым в обеих когортах ( $p = 0,158$ ), однако средняя масса тела и средняя длина тела при рождении в когорте без ПОН была статистически значимо выше, чем в когорте с ПОН ( $p = 0,020$ ,  $p = 0,004$  соответственно). Гендерное соотношение представителей когорт также статистически значимо не отличалось ( $p = 0,089$ ). Таким образом, еще внутриутробно происходило влияние неблагоприятного фактора на рост и развитие ребенка, но, какого именно, по полученным данным установить не представлялось возможным (Таблица 19).

Патологическое течение внутриутробного периода обусловило снижение адаптации к внеутробной жизни, проявившиеся статистически значимо более частым развитием острой асфиксии в родах у детей с ПОН: 55,0% против 22,8% в подгруппе без ПОН ( $p = 0,004$ ).

Клинико-анамнестические данные у пациентов с ПОН и без ПОН

Параметр	Ретроспективная группа (n = 118)	Проспективная группа (n = 112)	p
Срок гестации на момент родов (недели)	37,9 ± 0,3 39,0 [38,0 – 40,0]	37,1 ± 0,3 38,0 [35,5 – 39,0]	0,157
Масса тела (кг)	3,027 ± 0,089 3,225 [2,650 – 3,550]	2,530 ± 0,194 2,465 [1,928 – 3,285]	0,020*
Длина тела (см)	50,4 ± 0,5 52,0 [48,0 – 54,0]	46,3 ± 1,5 46,0 [43,5 – 51,0]	0,004*
Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$ , $Me$ [25 - 75]; где $M$ – среднее значение; $m$ – стандартная ошибка; $Me$ – медиана выборки; [25 – 75] – процентиля выборки; $n$ – число наблюдений, $p$ – уровень значимости различий, * - статистически значимые различия. Применен $U$ – критерий Манна Уитни.			
Пол:			
– мальчик	45 (48,9%)	14 (70,0%)	0,089
– девочка	47 (51,1%)	6 (30,0%)	0,089
Пиелонефрит во время беременности	13 (14,4%)	2 (10,0%)	0,629
Носительство хронической инфекции	30 (32,6%)	4 (20,0%)	0,271
Внутриутробное инфицирование	30 (32,6%)	11 (55,0%)	0,061
Примечание: $n$ – число наблюдений. Применен критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса			

При анализе данных ультразвукового пренатального скрининга выявлено, что у пациентов с ПОН доля выявленных ВПС внутриутробно, в том числе и до 22 недель гестации, статистически значимо выше, чем у пациентов без ПОН ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,003$ ). При этом сроки гестации проведения ультразвукового исследования, при котором был заподозрен ВПС плода, статистически значимо не отличались ( $p = 0,346$ ). Это свидетельствует о развивающихся нарушениях структурно-функционального состояния не только сердечно-сосудистой, но и других систем плода еще внутриутробно. При более детальном анализе изменений внутрисердечной гемодинамики статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 20) [24].

Особенности внутриутробного выявления ВПС плода в обеих когортах  
наблюдения

Особенности пренатального скрининга	Когорта без ПОН (n=92)	Когорта с ПОН (n=20)	p
Выявление ВПС внутриутробно	37 (40,2%)	16 (80,0%)	0,001*
Выявление ВПС внутриутробно до 22 недель гестации	11 (12,0%)	8 (40,0%)	0,003*
1 тип	15 (16,3%)	6 (30,0%)	0,158
2 тип	7 (7,6%)	3 (15,0%)	0,299
3 тип	15 (16,3%)	7 (35,0%)	0,058

Примечания: 1) \* — статистически значимые различия;  
2) 1 тип – ВПС, которые внутриутробно имеют лишь анатомические изменения, характерные для определенной нозологической формы порока и не имеют гемодинамических проявлений;  
2 тип — изменения на эхокардиограмме плода связаны с характером гемодинамической нагрузки на сердце и аналогичны тому, что наблюдается после рождения;  
3 тип – ВПС, изменения которых на эхокардиограмме плода, вызванные гемодинамическими нарушениями, отличаются от гемодинамических проявлений ультразвуковых показателей у детей и взрослых.  
p – уровень значимости различий, n – число наблюдений, \* - статистически значимое различие. Применен критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса

Оценка уровня первичного гемостаза проводилась по уровню тромбоцитов. При сравнении средних показателей общего анализа крови в когортах с ПОН и без ПОН выявлен статистически значимо более низкий уровень тромбоцитов в группе пациентов с ПОН ( $p = 0,007$ ), хотя его средний уровень входит в интервал нормальных значений (Таблица 21).

Показатели общего анализа крови у пациентов с ПОН и без ПОН

Показатели общего крови	Группа без ПОН (n=92)	Группа с ПОН (n=20)	p
Эритроциты (*10 <sup>12</sup> /л)	5,0±0,1 5,1 [4,5 – 5,7]	5,0±0,2 3,225 [2,650 – 3,550]	0,824
Лейкоциты (*10 <sup>9</sup> /л)	17,2±0,9 15,8 [10,7 – 22,2]	19,1±2,6 3,225 [2,650 – 3,550]	0,655
Тромбоциты (*10 <sup>9</sup> /л)	269,6±11,4 261,3 [201,1 – 331,8]	193,1±19,7 3,225 [2,650 – 3,550]	0,007*
Гематокрит (%)	55,7±1,1 57,0 [50,3 – 62,7]	54,2±2,6 3,225 [2,650 – 3,550]	0,533
Гемоглобин (г/л)	183,8±3,1 185,8 [165,3 – 206,1]	178,8±7,73,225 [2,650 – 3,550]	0,500
Примечание: данные представлены в виде M±m, Me [25 - 75]; где M – среднее значение; m – стандартная ошибка; Me – медиана выборки; [25 – 75] – перцентили выборки; n – число наблюдений, p – уровень значимости различий, * - статистически значимые различия. Применен U – критерий Манна Уитни.			

Всем детям проспективной группы была проведена электрокардиография. Выявлено, что среднее значение интервала RR составило 0,39 ± 0,01 мсек, среднее значение интервала PQ – 0,11 ± 0,01 мсек, среднее значение интервала QRS – 0,06 ± 0,01 мсек, интервала QT – 0,24 ± 0,01 мсек. Был рассчитан показатель QT скорректированный, среднее значение которого составило 0,389±0,005 мсек (Таблица 22).

Таблица 22

Средние показатели электрокардиографии

Показатель ЭКГ	Новорожденные с осложненным течением ВПС
Интервал RR (мсек)	0,39±0,01; 0,38 [0,36 – 0,42]
Интервал PQ (мсек)	0,11±0,01, 0,11 [0,10 – 0,11]
Интервал QRS (мсек)	0,06±0,01, 0,05 [0,05 – 0,06]
Интервал QT (мсек)	0,24±0,01, 0,24 [0,22 – 0,26]
QT скорректированный (мсек)	0,389±0,005, 0,390 [0,367 – 0,417]
Примечание: данные представлены в виде M±m, Me [25 - 75]; где M – среднее значение; m – стандартная ошибка; Me – медиана выборки; [25 – 75] – перцентили выборки; n – число наблюдений.	

Не было выявлено статистически значимой разницы показателей ЭКГ между теми детьми двух когорт. Это подтверждает предположение, что критическое состояние при ВПС, возникающее в раннем неонатальном периоде, не всегда находит отражение на поверхностной ЭКГ (Таблица 24).

Таблица 24

## Показатели ЭКГ у пациентов с ПОН и без ПОН

Показатели ЭКГ	Группа без ПОН (n=92)	Группа с ПОН (n=20)	p
Интервал RR (мсек)	0,39±0,01 0,38 [0,36 – 0,42]	0,38±0,02 0,38 [0,36 – 0,40]	0,632
Интервал PQ (мсек)	0,11±0,01 0,11 [0,10 – 0,11]	0,10±0,01 0,11 [0,10 – 0,11]	0,670
Интервал QRS (мсек)	0,06±0,01 0,05 [0,05 – 0,06]	0,06±0,01 0,06 [0,05 – 0,07]	0,124
Интервал QT (мсек)	0,24±0,01 0,24 [0,22 – 0,26]	0,25±0,01 0,26 [0,22 – 0,26]	0,536
QT орригированный (мсек)	0,387±0,005 0,390 [0,37 – 0,417]	0,403±0,015 0,400 [0,367 – 0,442]	0,391
Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$ , Me [25 - 75]; где M – среднее значение; m – стандартная ошибка; Me – медиана выборки; [25 – 75] – перцентили выборки; n – число наблюдений, p – уровень значимости различий. Применен U – критерий Манна Уитни.			

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ данных эхокардиографии пациентов без ПОН и с ПОН. У новорожденных без развития ПОН получены статистически значимо более высокие цифры КДОЛЖ, КСОЛЖ. Сравнение показало об увеличенной преднагрузке на левый желудочек сердца у детей без ПОН. (Морфометрические показатели левого желудочка сердца (КДРЛЖ, КСРЛЖ), а также масса миокарда у пациентов у этой когорты оказались статистически значимо ниже, чем у пациентов с ПОН).

Данные анализа говорят о том, что у пациентов с ПОН отмечалась в большей степени гипертрофия полостей сердца, чем их дилатация, как адаптационный механизм. Это косвенно может говорить о том, что критическое состояние у пациентов с ПОН возникло не по факту наличия ВПС, а из-за какого-то другого агента (Таблица 24).

Выявленные разнонаправленные достоверные различия параметров, отражающих структурные и гемодинамические изменения, могут свидетельствовать о дезадаптационных нарушениях у пациентов с ПОН.

Таблица 24

## Эхокардиографические параметры в группах с ВПС с ПОН и без ПОН

Эхокардиографические параметры	Группа без ПОН (n=92)	Группа с ПОН (n=20)	p
КДР ЛЖ (см)	1,8±0,1 1,9 [1,6 – 2,7]	1,4±0,1 1,4 [1,2 – 1,8]	0,001*
КДО ЛЖ (мл)	11,7±0,5 11,0 [7,1 – 15,0]	7,0±1,0 6,0 [4,0 – 10,0]	0,001*
КСО ЛЖ (мл)	3,6±0,2 3,0 [2,0 – 5,0]	2,3±0,6 1,2 [1,0 – 3,0]	0,025*
Масса миокарда ЛЖ (г)	9,8±0,5 7,9 [6,0 – 12,1]	22,0±8,4 19,9 [13,1 – 25,4]	0,042*
ИММ ЛЖ (г/м <sup>2,7</sup> )	19,3±1,1 13,6 [11,6 – 19,3]	30,7±4,6 21,7 [13,3 – 32,8]	0,012*
ИММ ЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	14,5±1,2 14,8 [13,9 – 15,6]	13,6±0,3 13,9 [12,5 – 15,2]	0,014*
Индекс КДО ЛЖ (мл/м <sup>2</sup> )	57,3±3,1 52,2 [36,2 – 73,4]	36,3±5,0 34,1 [24,6 – 57,6]	0,031*
КДО ЛЖ/ММ (мл/г)	1,3±0,1 1,3 [1,0 – 1,5]	0,9±0,1 0,8 [0,7 – 1,3]	0,010*
СИ (мл/мин/м <sup>2</sup> )	5371,6±334,3 4892,8 [3686,0 – 6726,4]	2928,3±449,5 2626,1 [2396,0 – 3626,4]	0,003*
УО (мл)	7,9±0,4 7,0 [5,0 – 10,0]	3,8±0,6 3,5 [3,2 – 7,0]	0,001*
МОК (мл*уд/мин)	1059,2±53,9 1023,8 [668,1 – 1366,3]	500,9±91,3 413,3 [448,3 – 924,1]	0,001*
Примечание: данные представлены в виде М±m, Me [25 - 75]; где М – среднее значение; m – стандартная ошибка; Me – медиана выборки; [25 – 75] – перцентили выборки; n – число наблюдений, p – уровень значимости различий, * - статистически значимые различия. Применен U – критерий Манна Уитни.			

#### **4.1.1 Диагностическая значимость использования лабораторных маркеров в определении причин критических состояний у новорожденных с ВПС**

Для дифференциальной диагностики причин полиорганной недостаточности была изучена значимость лабораторных маркеров в диагностике системного воспалительного ответа (СРБ, ИЛ-10, ИЛ-12).

Среднее значение уровня СРБ в проспективной группе ( $n = 59$ ) составило  $4,1 \pm 0,8$  мг/л, минимальное – 0,1 мг/л, максимальное – 26,3 мг/л. У пациентов без ПОН ( $n = 49$ ) средний уровень СРБ составил  $2,7 \pm 0,5$  мг/л. В группе с ПОН ( $n = 10$ ) средний уровень СРБ составил  $10,7 \pm 3,3$ , и это выше нормальных референсных значений и статистически значимо выше, чем в группе пациентов без ПОН ( $p = 0,007$ ). Клинически в группе детей с ПОН статистически значимо чаще встречалась гепатомегалия, как проявление течения ВПС или генерализованной внутриутробной инфекции ( $p = 0,011$ ). В группе детей с ПОН 6 пациентов имели нормальный уровень СРБ. У 4 пациентов отмечалось повышение уровня СРБ, при этом у этих же пациентов был диагностирован стандартными методами инфекционный процесс (внутриутробный сепсис – 2 пациента, массивная аспирация с развитием аспирационной пневмонии – 1 пациент, внутриутробная пневмония – 1 пациент). Таким образом, у пациентов с ПОН и повышенным уровнем СРБ тяжесть состояния усугублялась течением инфекционного процесса.

У пациентов без ПОН ( $n = 27$ ) средний уровень ИЛ-12 составил  $337,6 \pm 22,5$  пг/мл. У пациентов с ПОН ( $n = 7$ ) средний уровень ИЛ-12 составил  $287,0 \pm 45,5$  пг/мл. Такие данные могут свидетельствовать о снижении активации врожденного иммунитета, что, вероятно, привело к развитию полиорганной недостаточности, но статистически значимых данных мы не получили ( $p = 0,418$ ).

Средний уровень ИЛ-10 составил  $4,2 \pm 2,5$  пг/мл ( $n = 13$ ), что является нормальным значением, и статистически значимо не отличался у пациентов без ПОН и с ПОН ( $p = 0,490$ ).

Таким образом, вопрос о диагностической значимости ИЛ-10 и ИЛ-12 в поисках причин развития ПОН остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Клинический пример. Доношенный новорожденный из дихориальной диамниотической двойни. Рожден через естественные родовые пути вторым, в острой асфиксии в родах (оценка по шкале Апгар 2/7 баллов). При рождении ребенок имел задержку внутриутробного развития I степени. К третьим суткам жизни в клинической картине преобладали синдром дыхательных расстройств и гипоксемический синдром (на фоне дуктус-зависимого ВПС), также был отечный синдром, нарушение сознания (оценка по шкале Шахновича – 38 баллов). Оценка по шкале SOFA составила 10 баллов. Параклинически: анемия (которая требовала экстренной коррекции). При проведении ультразвукового исследования выявлено обратное расположение внутренних органов. Рентгенологически – гемодинамические нарушения в малом круге кровообращения. При проведении эхоКГ выявлен комбинированный ВПС (гипоплазия левых отделов сердца, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, гипоплазия аорты, полная форма атриовентрикулярного канала); кроме того, сердце было левосформированное, срединнорасположенное. Уровень СРБ составил 21,4 мг/л, уровень ИЛ-10 – 1,3 пг/л, уровень ИЛ-12 – 357,4 пг/л. Стандартными методами исследования было подтверждено течение аспирационной пневмонии. Состояние данного пациента удалось стабилизировать медикаментозно (ИВЛ, простагландины E, антибактериальные препараты резерва), после чего был проведен первый этап паллиативной операции.

Для лабораторной диагностики сердечной недостаточности применен маркер Nt-pro-BNP (n = 41), средний уровень которого составил  $467,4 \pm 60,7$  пг/мл. У пациентов в группе без ПОН средний уровень Nt-pro-BNP был равен  $450,8 \pm 69,8$  пг/мл. У пациентов с ПОН –  $547,9 \pm 112,3$  пг/мл. И эти значения статистически значимо не отличались друг от друга (n = 0,246). При этом оценка по шкале SOFA за нарушения гемодинамики имела статистически значимые

различия: в группе без ПОН –  $1,6 \pm 0,7$  баллов, группе с ПОН –  $3,2 \pm 1,1$  балла ( $p = 0,001$ ).

В нашем исследовании все пациенты имели осложненное течение ВПС, для оценки уровня Nt-pro-BNP пациенты были разделены по типу гемодинамических нарушений. Критерием отнесения в первую подгруппу явилась перестройка гемодинамики, обусловленная перегрузкой левых отделов сердца. ( $n = 28$ ). Во вторую подгруппу отнесены пациенты с ВПС с перегрузкой правых отделов сердца ( $n = 13$ ). При проведении сравнительного анализа выявлена статистически значимая разница между уровнем NT-pro-BNP в подгруппах с перегрузкой левых отделов сердца и перегрузкой правых отделов сердца ( $533,7 \pm 72,4$  пг/мг против  $286,4 \pm 95,2$  пг/мл,  $p=0,022$ ). В настоящее время установлено, что мозговой натрийуретический пептид - это нейрогормон, синтезируемый в миокарде желудочков и выделяемый в кровоток в ответ на их дилатацию и на повышенную нагрузку давлением. Учитывая полученные данные, этот биохимический показатель можно считать маркером перегрузки левых отделов сердца, что клинически не всегда проявляется.

Клинический пример. Доношенный ребенок рожден через естественные родовые пути с адекватной респираторной адаптацией (оценка по шкале Апгар 8/9 баллов). С рождения выслушан грубый систолический шум. Состояние оставалось стабильным. Ребенок находился в сознании, на самостоятельном дыхании. Начато энтеральное питание. Градиента артериального давления на руках и ногах не выявлено. Сатурация 89%. Проведена эхоКГ, на которой подтверждено наличие ВПС и определена топика порока: единый желудочек сердца, транспозиция магистральных сосудов, прерыв дуги аорты, дуктус-зависимость. Учитывая гипоксемический синдром и выявленные особенности порока сердца, проводилась инфузия простагландинов E для поддержания открытого артериального протока. Уровень Nt-pro-BNP - 340,0 пг/мл. Коллегиально принято решение о необходимости экстренной хирургической коррекции. В возрасте 16 суток ребенок переведен на операцию в ФГБУ НИИ

ПК им. ак. Е.Н. Мешалкина г. Новосибирска. Масса при переводе 3645 г (+555 г за 16 дней – нарастание отеков, признак СН).

Для оценки степени повреждения головного мозга исследован уровень белка S-100, среднее значение которого составил  $0,56 \pm 0,16$  мкг/л. По этому маркеру пациенты с ПОН ( $0,57 \pm 0,22$  мкг/л) и без ПОН ( $0,45 \pm 0,17$  мкг/л) статистически значимо не отличались друг от друга ( $p = 0,976$ ). Все обследованные пациенты имели гипоксемический синдром как осложнение порока сердца, средняя сатурация составила 81% в группе без ПОН и 75% в группе с ПОН.

#### **4.2 Лечение критических состояний и исходы**

Анализ консервативной патогенетической терапии показал, что в проспективной группе статистически значимо реже встречается назначение перлинганита ( $p = 0,001$ ), который в ретроспективной группе назначали для улучшения легочного кровотока. Проведение искусственной вентиляции легких проводилась у одинакового количества пациентов в обеих группах ( $p = 0,849$ ). ИВЛ используется не только как метод коррекции гипоксемического синдрома, но и для коррекции выраженной сердечной недостаточности, т.к. позволяет выключить из работы дыхательную мускулатуру и тем самым улучшить сердечный выброс. Предпочтение отдавалось вентиляции с нормальным содержанием кислорода в дыхательной смеси (21%), чтобы избежать увеличения легочного кровотока при ВПС с лево-правым сбросом и спастической реакции артериального протока на кислород при дуктус-зависимых ВПС. С целью объемной разгрузки сердца использовали диуретики ( $p = 0,676$ ), с целью нейрогуморальной модуляции использовали ингибиторы ( $p = 0,074$ ). Основным механизмом действия препаратов данной группы является деактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и предотвращение повреждения, фиброза и ремоделирования миокарда. Наряду с этим достигается снижение постнагрузки, облегчающее работу сердца. Применение этих методов в обеих

группах статистически значимо не отличалось, но и выявление СН в обеих группах тоже не отличалось (Таблица 25).

Таблица 25

Терапия при консервативном лечении новорожденных с осложненными ВПС  
на этапе неонатальных отделений

Лекарственные средства и методы терапии	Ретроспективная группа (n=118)	Проспективная группа (n=112)	Уровень значимости различий
Перлинганит	26 (22,0%)	2 (1,8%)	0,001*
Простагландины Е	41 (34,7%)	48(42,9%)	0,208
Доза простагландинов 50 нг/кг/мин и выше	2 (1,7%)	10 (8,9%)	0,014*
Диуретики	57 (48,3%)	51 (45,5%)	0,676
иАПФ	57 (48,3%)	41 (36,6%)	0,074
Искусственная вентиляция легких	47 (39,8%)	46 (41,1%)	0,849
Примечание: р – уровень значимости различий, n – число наблюдений, * - статистически значимое различие. Применен критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса			

В нашем исследовании при выявлении дуктус-зависимого кровообращения на этапе неонатальных отделений проводилась патогенетическая терапия, основным компонентом которой является введение простагландинов группы Е.

В нашем наблюдении, начиная с 2007 года, простагландины группы Е вводились в 100% случаях при всех дуктус-зависимых ВПС. Основные принципы терапии: начальная доза 5 нг/кг/мин, затем под контролем клинической картины доза титруется до необходимой. При сравнительном анализе назначаемых доз простагландинов группы Е было выявлено, что в проспективной группе наблюдения дозу 50 нг/кг/мин и выше получало статистически значимо большее количество пациентов ( $p = 0,014$ ). Такую высокую дозу простагландинов Е понадобилось назначить пациентам, имевшим транспозицию магистральных сосудов (22,7% от всех детей с транспозицией магистральных сосудов), синдром гипоплазии левых отделов сердца (22,2 % от всех детей с данным ВПС) и патологию легочной артерии (1 случай –

гипоплазия легочной артерии, 2 случая – атрезия клапана легочной артерии). В нашем наблюдении максимальная доза вазапостана составила 200 нг/кг/мин, она была назначена двум пациентам проспективной группы наблюдения, которые имели следующие ВПС: первый ребенок – тетраду Фалло с гипоплазией легочной артерии, второй ребенок имел транспозицию магистральных сосудов. Доля пациентов, получавших меньшую дозу простагландинов в обеих группах, статистически значимо не отличалась между собой.

Комплексная оценка клинично-инструментальных параметров и коллегиальность в принятии тактического решения обеспечивают выбор оптимального режима патогенетической терапии у новорожденных с критическими ВПС.

При анализе исходов госпитализации выявлено, что в ретроспективной группе на этапе неонатальных отделений кардиохирургом осмотрено 89 пациентов, что составило 75,4%. В проспективной группе неонатальный кардиологический консилиум с участием кардиохирурга проведен 100 детям (89,3%), ( $p = 0,006$ ). Активное участие различных специалистов в определении тактики ведения новорожденного с ВПС позволило иметь более высокую оперативную активность. Так, в ретроспективной группе оперировано 47 (39,8%) пациентов, а в проспективной группе – 70 (61,5%,  $p = 0,003$ ).

Госпитальная летальность новорожденных с осложнённым течением ВПС на этапе неонатальных отделений в ретроспективной группе составила 20,3% пациентов, в проспективной группе – 7,1% ( $p = 0,004$ ), что является статистически значимым различием (Рисунок 7).

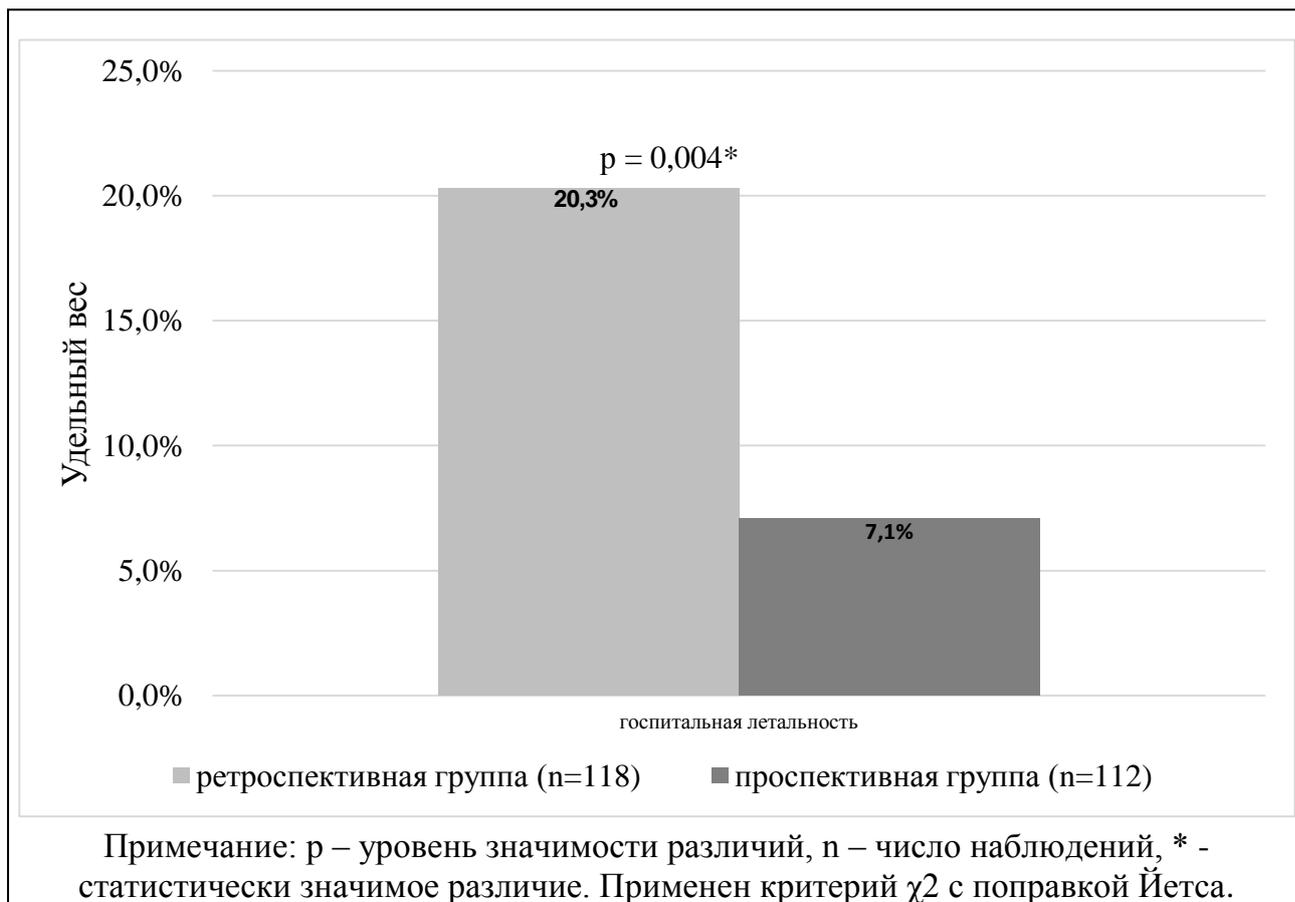


Рисунок 7. Анализ госпитальной летальности у новорожденных с ВПС на этапе неонатальных отделений.

При детальном анализе структуры летальности была выявлена статистически значимая разница между причинами смерти в ретроспективной и проспективной группах наблюдения (таблица 26).

Таблица 26

Структура летальности детей с ВПС на этапе неонатальных отделений

Причина	Ретроспективная группа (n = 24)	Проспективная группа (n = 8)	p
Внутриутробное инфицирование	2 (8,3%)	2 (25,0%)	0,239
Множественные пороки развития	5 (20,8%)	5 (62,5%)	0,032*
Врожденный порок сердца	17 (70,9%)	1 (12,5%)	0,005*

Примечание: p – уровень значимости различий, n – число наблюдений, \* - статистически значимое различие. Применен критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса

Из таблицы 25 видно, что в проспективной группе в сравнении с ретроспективной отмечается снижение госпитальной летальности за счет уменьшения доли пациентов, умерших от ВПС ( $p = 0,005$ ) и за счет доли пациентов, умерших от декомпенсации множественных врожденных пороков развития ( $p = 0,032$ ).

Биологическая смерть в течение первых суток жизни зафиксирована у 62,5% (5 пациентов) в проспективной группе наблюдения и у 20,8 % (5 пациентов) – в ретроспективной, что является статистически значимой разницей ( $p = 0,032$ ). В группе проспективного наблюдения пациенты, умершие в первые сутки жизни, были рождены в очень тяжелом состоянии с наличием полиорганной недостаточности, которая оценивалась в 14 и более баллов по шкале SOFA (риск летального исхода выше 71%) [98].

#### **4.3 Разработка алгоритма прогнозирования высокого риска летального исхода новорожденного с критическим ВПС**

Нами выявлено, что дети, умершие в течение первых 24 часов жизни (досуточная летальность), рождены с наличием ПОН, что уже предполагает высокий риск летального исхода. К концу вторых суток происходит гемодинамическая облитерация фетальных коммуникаций, стабилизация общего легочного сопротивления. Для определения дальнейшей тактики ведения пациентов, переживших первые двое суток жизни, и прогнозирования риска летального исхода у пациентов с критическими ВПС в дальнейшем, требуется более детальный прогноз, основанный не только на клинических данных, но и на особенностях внутрисердечной гемодинамики. Так как нашей задачей было разработать и апробировать алгоритм прогнозирования риска летального исхода у пациентов с врожденными пороками сердца в раннем неонатальном периоде, нами был определен критический возраст пациента – третьи сутки жизни (48–72 часа).

Для разработки алгоритма прогнозирования высокого риска летального исхода у новорожденного с критическим ВПС нами был сделан математический анализ признаков, указывающих на вероятность того или иного исхода, методом «деревья классификации». Этот метод статистического анализа позволяет прогнозировать принадлежность наблюдений или объектов к тому или иному классу категориальной зависимой переменной в зависимости от соответствующих значений одной или нескольких предикторных переменных. На основе признаков статистически значимого отличия когорт пациентов с ПОН и без ПОН были выбраны предикторы (признаки) высокого риска летального исхода и использованы некоторые данные анамнеза пациентов.

Определены следующие предикторы:

- пол;
- факт доношенности (роды при сроке 37 и более недель гестации);
- срок гестации в неделях;
- факт внутриутробного выявления ВПС,
- факт выявления ВПС до 22 недели (включительно) гестации;
- наличие дуктус-зависимого кровообращения;
- тип внутрисердечной гемодинамики (ВПС, сопровождающийся перегрузкой левых отделов/ ВПС, сопровождающийся перегрузкой правых отделов), определенный коллегиально;
  - наличие сердечной недостаточности;
  - наличие гипоксемического синдрома;
  - сочетание сердечной недостаточности и гипоксемического синдрома;
  - наличие ПОН, диагностированной по шкале SOFA, адаптированной к периоду новорожденности;
  - наличие инфекционного процесса, диагностированного стандартными методиками;
  - наличие хромосомной патологии, подтвержденное кариотипированием;

- наличие множественных врожденных пороков развития, подтвержденное заключением узких специалистов;
- выявление шума сердца при аускультации в первый день жизни;
- использование искусственной вентиляции легких в рамках терапии СН и/или гипоксемического синдрома;
- значение сатурации – использовалось наименьшее значение сатурации, зафиксированное в течение первых 48–72 часов жизни;
- наличие диффузного цианоза в клинике гипоксемического синдрома;
- гемодинамическое АД, бралось среднее значение, зафиксированное на третьей сутки жизни, высчитывалось по формуле:  $(\text{АД систолическое} + 2 \text{ АД диастолическое})/3$  [98];
- данные ЭКГ;
- данные эхо-КГ и показатели для диагностики ремоделирования миокарда, представленные в главе 2, пункт 2.3;
- минимальное и максимальное значение частоты сердечных сокращений.

Выборка для математического анализа составила 98 из 112 пациентов проспективной группы. Из исследования были исключены:

- пациенты, умершие в возрасте до 48 часов;
- пациенты, переведенные в другой стационар до 48 часов жизни;
- пациенты, поступившие в неонатальные отделения МБУЗ ДКГБ №5 г. Кемерово и ГБУЗ КО ОКПЦ им. Л.А. Решетовой г. Кемерово после 72 часов жизни.

На основе метода математического (статистического) анализа «деревья классификации» нами были разработаны две модели алгоритма прогнозирования риска летального исхода новорожденного с критическим ВПС.

### 4.3.1 Алгоритм тактики при различных гемодинамических вариантах ВПС в раннем неонатальном периоде

Первая модель алгоритма имеет тактический характер и помогает определиться с тактикой ведения новорожденного с ВПС, основываясь не только на наличии дуктус-зависимого ВПС, но и учитывая варианты гемодинамической перегрузки различных отделов сердца (перегрузка левых отделов/ перегрузка правых отделов). За исход госпитализации принимался факт перевода на оперативное лечение (или наступление летального исхода) и ответ на консервативную терапию с последующей выпиской пациента домой (или перевод в детские отделения на консервативное долечивание и наблюдение) (Рисунок 8).

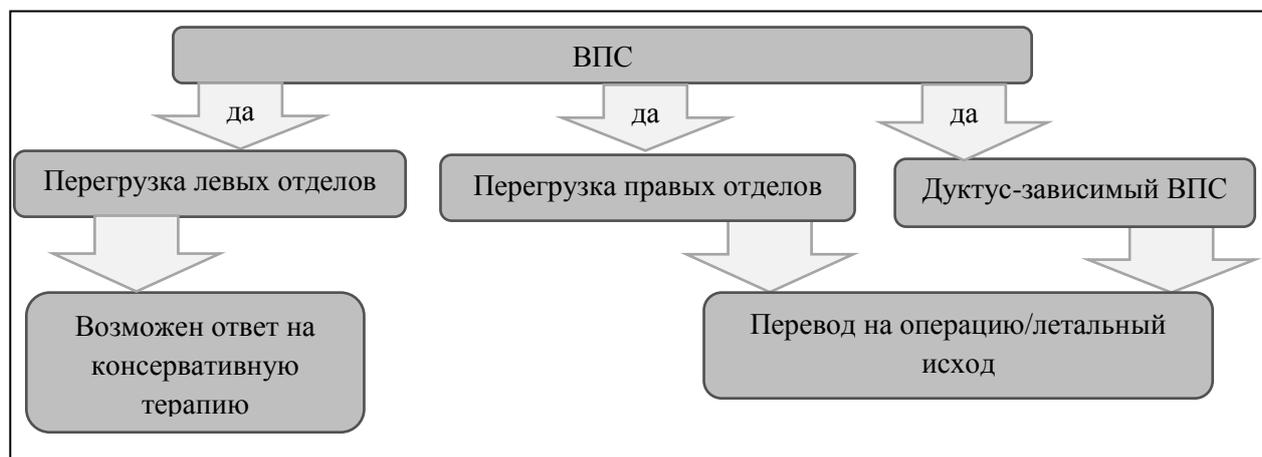


Рисунок 8. Алгоритм тактики при различных гемодинамических вариантах ВПС в раннем неонатальном периоде.

Параметры данной модели алгоритма тактики при различных гемодинамических вариантах ВПС в раннем неонатальном периоде.

*Диагностическая чувствительность* составила 91,3%. Необходимость оперативного лечения или наступления летального исхода было предсказано 46 пациентам, из них 42 пациентам действительно потребовалось оперативное лечение или наступил летальный исход.

*Диагностическая специфичность* – 73,1%. Возможный ответ на консервативную терапию был предсказан 52 пациентам, из которых только у 38 пациентов действительно был ответ на консервативную терапию.

*Диагностическая значимость положительного теста* – 75,4%. На оперативное лечение (или наступил летальный исход) было переведено 57 пациентов, из них только у 43 пациентов был правильно предсказан перевод на оперативное лечение (или летальный исход).

*Диагностическая значимость отрицательного теста* – 92,7%. Положительный ответ на консервативную терапию имел 41 пациент, из них только у 38 правильно предсказан возможный ответ на консервативную терапию с последующей выпиской домой или в детские отделения для дальнейшего наблюдения и долечивания.

*Диагностическая эффективность* – 81,6%. Данный показатель отражает долю истинно положительных и отрицательных показателей у всех обследованных пациентов. За положительный показатель брали факт перевода на оперативное лечение или наступление летального исхода. За отрицательный показатель брали факт выписки пациента домой или перевод в детское отделение для дальнейшего наблюдения и консервативного лечения.

При проведении анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев было выявлено, что критерий согласия  $\chi^2$  был равен 5,408 ( $p < 0,05$ ) и точный критерий Фишера (двусторонний) был равен 0,034 ( $p < 0,05$ ). Данные критерии показывают значимость различий исходов госпитализации в зависимости от воздействия фактора риска, уровень значимости достоверный (Таблица 27).

Критерии оценки силы связи между факторами риска и исходом, такие как критерий V-Крамера (значение критерия 0,235), коэффициент сопряженности Пирсона (значение критерия 0,229), нормированное значение коэффициента Пирсона (значение критерия 0,323) показывают среднюю силу связи между факторами риска и исходом.

Четырехпольная таблица непараметрических статистических критериев

	Перевод на оперативное лечение (или летальный исход) есть	Перевода на оперативное лечение (или летальный исход) нет	Всего
Наличие прогноза перевода на оперативное лечение (или летальный исход)	42	4	46
Отсутствие прогноза перевода на оперативное лечение (или летальный исход)	14	38	52
Всего:	80	18	98

Таким образом, пациентам с дуктус-зависимым кровообращением в 81,6% случаев необходимо оперативное вмешательство, иначе высока вероятность наступления летального исхода, что совпадает с данными многочисленных исследований. В случае ВПС с дуктус-независимым кровообращением пациенты с перегрузкой левых отделов сердца в большинстве случаев поддаются медикаментозной коррекции в периоде новорожденности.

#### **4.3.2 Алгоритм прогноза высокого риска летального исхода новорожденного на третьи сутки жизни при критическом ВПС.**

Вторая математическая модель алгоритма позволяет прогнозировать высокий риск наступления летального исхода у новорожденного с ВПС на третьи сутки жизни. При построении данной модели за конечную точку принимался факт наступления летального исхода и факт не наступления летального исхода, т.е. перевод на оперативное лечение, перевод в детские отделения для дальнейшего наблюдения и долечивания, выписку пациента домой («другой исход») (Рисунок 9).

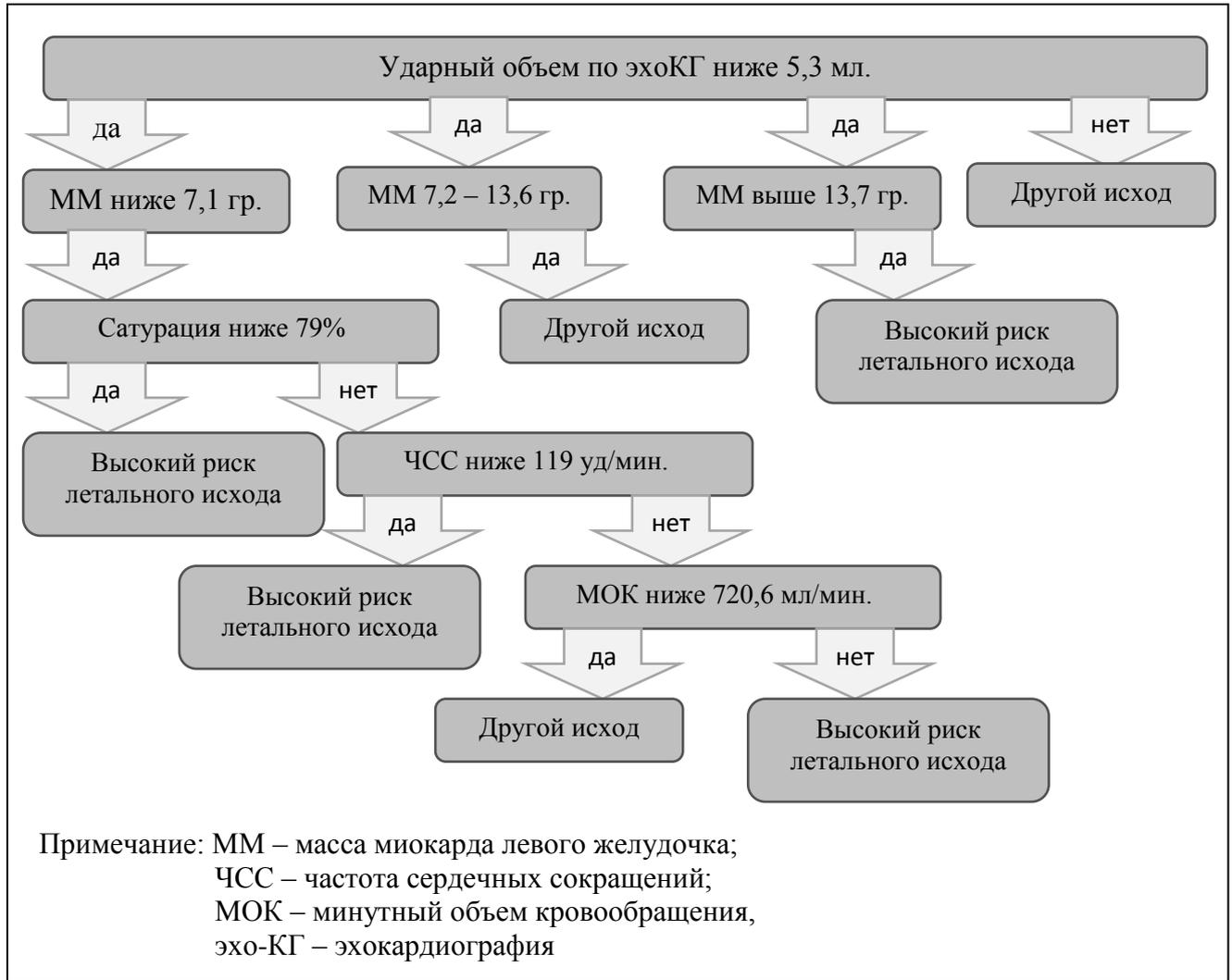


Рисунок 9. Прогноз летального исхода новорожденного на 3-и сутки жизни

*Диагностическая чувствительность* составила 56,3%. Высокий риск летального исхода был предсказан 16 пациентам, из них только у 9 пациентов действительно наступил летальный исход.

*Диагностическая специфичность* – 100,0%. «Другой исход» был предсказан 82 пациентам, и действительно у всех пациентов был «другой исход».

*Диагностическая значимость положительного теста* – 100,0%. У 9 пациентов был предсказан летальный исход, из них у всех пациентов наступил летальный исход.

*Диагностическая значимость отрицательного теста – 92,1%.* «Другой исход» предсказан 89 пациентам, из них только у 82 подтвердился «другой исход».

*Диагностическая эффективность – 92,9%.* Данный показатель отражает долю истинно положительных и отрицательных показателей у всех обследованных пациентов. За положительный показатель принимали факт наступления летального исхода в неонатальном периоде. За отрицательный результат принимали «другой исход», т.е. перевод на оперативное лечение, перевод в детское отделение на дальнейшее консервативное лечение и наблюдение, выписку пациента домой.

При проведении анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев было выявлено, что критерий согласия  $\chi^2$  был равен 38,635 ( $p < 0,01$ ) и точный критерий Фишера (двусторонний) был равен 0,001 ( $p < 0,05$ ). Данные критерии показывают значимость различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Уровень значимости достоверный (Таблица 28).

Таблица 28

Анализ четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев

	Летальный исход есть	Летального исхода нет	Всего
Прогноз летального исхода есть	9	7	16
Прогноз летального исхода отсутствует	0	82	82
Всего:	91	7	98

Критерии оценки силы связи между факторами риска и исходом, такие как критерий V-Крамера (значение критерия 0,628), коэффициент сопряженности Пирсона (значение критерия 0,532), нормированное значение коэффициента Пирсона (значение критерия 0,752) показывают сильную силу связи между факторами риска и исходом.

Таким образом, при прогнозировании летального исхода при ВПС в периоде новорожденности, нами было выявлено, что факторами риска являются снижение ударного объема, частоты сердечных сокращений, сатурации, выход значения массы миокарда левого желудочка за пределы от 7,1 грамм до 13,7 грамм.

На основании полученных клинико-anamnestических данных, данных инструментальных и лабораторных методов исследования, данных математического анализа создан алгоритм прогнозирования высокого риска летального исхода у новорожденных с ВПС.

#### **4.4 Апробация алгоритма прогнозирования риска летального исхода новорожденного с критическим ВПС.**

Для апробации предложенного нами алгоритма прогнозирования высокого риска летального исхода было проведено проспективное сплошное исследование новорожденных с критическими ВПС, находившихся в неонатальных отделениях ГБУЗ КО ОКПЦ им. Л.А. Решетовой г. Кемерово в 2013 году. Выборка составила 23 человека. Критерии включения и исключения в данную выборку описаны в Главе 2 (пункт 2.1).

*Клиническо-anamnestическая характеристика группы.* Распределение пациентов по гендерному признаку: доля мальчиков – 56,5% (13 пациентов), доля девочек – 43,5% (10 пациентов). В женской консультации по беременности наблюдалась 21 женщина (91,3%). Средний возраст женщин на момент родов составил  $28,6 \pm 0,5$  лет. Из них многоводие зафиксировано у 5 человек (21,7%), маловодие – у 1 женщины (4,3%). Средний срок гестации на момент родов составил  $37,6 \pm 0,2$  недель, минимальный срок – 34 недели, максимальный – 40 недель. При доношенном сроке родилось 19 пациентов (82,6%), недоношенными оказалось 4 пациента (17,4%). Средняя масса тела при рождении составила  $2,996 \pm 0,061$  килограмм. Минимальная масса тела была 1,580 килограмм, максимальная – 4,130 килограмм. Средняя длина тела составила  $50,4 \pm 3,2$  см, минимальная длина тела была 44,0 см, максимальная – 55,0 см. Асфиксия при

рождении средней степени с оценкой 5 и менее баллов по шкале Апгар была выявлена у 4 пациентов (17,4%).

При сравнительном анализе клинико-anamнестических данных проспективной групп и группы для апробации алгоритма не было выявлено статистически значимой разницы. Группы сформированы успешно, смещенность выборки отсутствует (Таблица 29).

Таблица 29

## Клиническо-anamнестическая характеристика групп

Параметр	Проспективная группа (n = 112)	Группа апробации (n = 23)	p
Возраст матери (года)	27,9 ± 0,6 28,0 [24,0 – 33,0]	28,6 ± 0,5 30,0 [25,0 – 31,0]	0,381
Срок гестации на момент родов (недели)	37,8 ± 0,3 39,0 [37,0 – 40,0]	37,6 ± 0,2 38,0 [37,0 – 39,0]	0,520
Масса тела при рождении (килограммы)	2,938 ± 0,082 3,165 [2,335 – 3,530]	2,996 ± 0,061 2,930 [2,470 – 3,380]	0,865
Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$ , $Me$ [25 - 75]; где $M$ – среднее значение; $m$ – стандартная ошибка; $Me$ – медиана выборки; [25 – 75] – перцентили выборки; $n$ – число наблюдений, $p$ – уровень значимости различий. Применен $U$ – критерий Манна Уитни.			
Пол:			
– мужской	59 (52,7 %)	13 (56,5 %)	0,771
– женский	53 (47,3 %)	10 (43,5 %)	0,771
Доношенные/недоношенные дети:			
– доношенные	91 (81,3 %)	19 (82,6 %)	0,921
– недоношенные	21 (18,8 %)	4 (17,4 %)	0,921
Наличие во время беременности:			
– многоводия	20 (17,9 %)	5 (21,7 %)	0,772
– маловодия	10 (8,9 %)	1 (4,3 %)	0,732
Умеренная и тяжелая асфиксия в родах	32 (28,6%)	4 (17,4%)	0,401
Хромосомные аномалии	8 (7,1%)	7 (5,9%)	0,659
Примечание: $n$ – число наблюдений. Применен критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса			

Внутриутробно порок сердца в группе для апробации алгоритма был заподозрен в 78,3% случаев (18 пациентов), что было статистически значимым различием ( $p=0,020$ ) с данным показателем проспективной группы. Выявление ВПС до 22 недель гестации составило 43,5% (10 пациентов), по этому показателю группы также имели статистически значимое отличие ( $p=0,046$ ). Следует отметить, что ГБУЗ КО ОКПЦ им. Л.А. Решетовой, на базе которого проходил этап апробации алгоритма, специализируется на родоразрешении женщин с пороком сердца у плода [55] (Таблица 30).

Таблица 30

Данные пренатальной диагностики ВПС в группе проспективного наблюдения и группе апробации алгоритма

Пренатальная диагностика ВПС	Проспективная группа (n-112)	Группа апробации (n=23)	Уровень значимости различий
Всего детей с ВПС, выявленных внутриутробно (%)	53 (47,3 %)	18 (78,3 %)	0,020
Выявление ВПС до 22 недель гестации (недели)	19 (17,0 %)	10 (43,5 %)	0,046
Примечание: p – уровень значимости различий, n – число наблюдений. Применен критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса			

Выявленные в группе апробации врожденные пороки сердца представлены в таблице 31.

Дуктус-зависимое кровообращение выявлено у 7 пациентов (30,4%). По типу гемодинамических изменений было выявлено 11 (47,8%) пациентов с перегрузкой левых отделов сердца, 12 (52,2%) пациентов – с перегрузкой правых отделов сердца.

При аускультации сердца шум был выявлен у всех 23 пациентов группы апробации (100%). В первый день жизни шум сердца был выявлен у 17 из них (73,9%).

Структура выявленных ВПС в группе апробации алгоритма

ВПС	n=23
Стеноз клапана легочной артерии	4 (17,4)%
Дефект межжелудочковой перегородки	4 (17,4%)
Аномалия Эбштейна	3 (13,0)%
Гипоплазия аорты	3 (13,0%)
Двойное отхождение магистральных сосудов	2 (8,6%)
Атриовентрикулярный канал	1 (4,4%)
Тетрада Фалло	1 (4,4%)
Единый желудочек сердца	1 (4,4%)
Общий артериальный ствол	1 (4,4%)
Прерыв дуги аорты	1 (4,4%)
Гипоплазия легочной артерии	1 (4,4%)
Синдром гипоплазии левых отделов сердца	1 (4,3%)
Примечание: n – число наблюдений	

Дуктус-зависимое кровообращение выявлено у 7 пациентов (30,4%). По типу гемодинамических изменений было выявлено 11 (47,8%) пациентов с перегрузкой левых отделов сердца, 12 (52,2%) пациентов – с перегрузкой правых отделов сердца.

При аускультации сердца шум был выявлен у всех 23 пациентов группы апробации (100%). В первый день жизни шум сердца был выявлен у 17 из них (73,9%).

В возрасте 48–72 часов сердечная недостаточность была диагностирована у 7 (30,4%) пациентов. Гипоксемический синдром выявлен у 3 (13,0%) пациентов. Сочетание СН и гипоксемического синдрома выявлено у 13 (56,6%) пациентов.

При анализе исходов госпитализации было выявлено, группы статистически значимо не отличаются (Таблица 32). Доля умерших пациентов в группе апробации составила 8,7% (2 ребенка), в группе проспективного

наблюдения – 8 (7,1%) ( $p=0,909$ ). Переведено на оперативное лечение 13 (56,6%) пациентов в группе апробации алгоритма, в группе проспективного наблюдения – 70 (62,5%) ( $p=0,654$ ). В группе апробации доля выписанных домой пациентов составила 34,7% (8 детей), в проспективной группе – 34 (30,4%) ( $p=0,741$ ).

Таблица 32

Исход госпитализации в группе проспективного наблюдения и в группе апробации алгоритма

Исход госпитализации	Проспективная группа (n = 112)	Группа апробации (n = 23)	p
Летальный исход	8 (7,1 %)	2 (8,7 %)	0,909
Перевод на оперативное лечение	10 (62,5 %)	13 (56,6 %)	0,654
Выписаны домой, переведены в детские отделения	34 (30,4%)	8 (34,7%)	0,741
Примечание: p – уровень значимости различий, n – число наблюдений. Применен критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса			

При апробации алгоритма тактики при различных гемодинамических вариантах ВПС в раннем неонатальном периоде нами был предположен возможный ответ на консервативную терапию у 8 пациентов, фактически ответ на консервативную терапию был получен у 8 пациентов. Перевод на оперативное лечение (или высокий риск наступления летального исхода) был предсказан у 15 пациентов, фактически он наступил у 15 пациентов (Таблица 33).

*Диагностическая чувствительность* составила 73,3%. Перевод на оперативное лечение (или высокий риск наступления летального исхода) был предсказан 15 пациентам, из них только у 11 действительно была потребность в оперативном лечении (или наступил летальный исход).

*Диагностическая специфичность* – 50,0%. Ответ на консервативную терапию был предсказан 5 пациентам, из них только у 4 действительно был получен ответ на консервативную терапию.

Предсказанный и фактический исход при апробации алгоритма тактики при различных гемодинамических вариантах ВПС в раннем неонатальном периоде

№ пациента	Прогноз	Фактически	Совпадение
1	0	0	есть
2	0	0	есть
3	0	1	нет
4	0	0	есть
5	0	1	нет
6	1	1	есть
7	0	1	нет
8	0	0	есть
9	1	1	есть
10	0	1	нет
11	1	1	есть
12	1	0	нет
13	1	0	нет
14	1	0	нет
15	1	1	есть
16	1	1	есть
17	1	1	есть
18	1	1	есть
19	1	1	есть
20	1	1	есть
21	1	1	есть
22	1	0	нет
23	1	1	есть
Примечание: 0 – предсказан ответ на консервативную терапию; 1– предсказана потребность в оперативном лечении (или наступления летального исхода).			

*Диагностическая значимость положительного теста* – 73,3%. У 15 пациентов был действительно перевод на оперативное лечение (или наступление летального исхода), из них у 11 пациентов это было предсказано верно.

*Диагностическая значимость отрицательного теста* – 50%. 8 пациентов имели ответ на консервативную терапию, из них только у 4 правильно был предсказан возможный ответ на консервативную терапию.

*Диагностическая эффективность* – 65,2%. Данный показатель отражает долю истинно положительных и отрицательных показателей у всех обследованных пациентов. За положительный показатель принимали факт перевода на оперативное лечение или наступление летального исхода). За отрицательный показатель принимали факт перевода пациента в детское отделение на дальнейшее консервативное лечение и выписку домой.

При проведении анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев было выявлено, что критерий согласия  $\chi^2$  был равен 1,252 ( $p = 0,05$ ) и точный критерий Фишера (двусторонний) был равен 0,371 ( $p = 0,05$ ). Данные критерии показывают значимость различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Уровень значимости был недостоверным, что вероятно связано с малым количеством данной выборки (Таблица 34).

Критерии оценки силы связи между факторами риска и исходом, такие как критерий V-Крамера (значение критерия 0,233), коэффициент сопряженности Пирсона (значение критерия 0,227), нормированное значение коэффициента Пирсона (значение критерия 0,321) показали среднюю силу связи между факторами риска и исходом.

Анализ четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев

	Перевод на оперативное лечение (или летальный исход) есть	Перевод на оперативное лечение (или летальный исход) нет	Всего
Прогноз перевода на оперативное лечение (или летальный исход) есть	11	4	15
Прогноз перевода на оперативное лечение (или летальный исход) отсутствует	4	4	8
Всего:	15	8	23

Таким образом, алгоритм тактики при различных гемодинамических вариантах ВПС в раннем неонатальном периоде был апробирован на 23 детях, рожденных в 2013 году, прогноз совпал в 65,2% (у 15 пациентов).

Проводя апробацию алгоритма высокого риска летального исхода у новорожденных с ВПС было выявлено, что из 23 пациентов летальный исход был предположен у 5 детей, фактически наступил у 2 пациентов (Таблица 35).

*Диагностическая чувствительность* составила 40%. Высокий риск летального исхода был у 5 пациентов, из них только у двух из них действительно наступил летальный исход.

*Диагностическая специфичность* – 100,0%: «другой исход» был предсказан 18 пациентам, из них у всех пациентов действительно был «другой исход».

*Диагностическая значимость положительного теста* – 100,0%: летальный исход был предсказан 2 пациентам, из них у всех пациентов наступил летальный исход.

*Диагностическая значимость отрицательного теста* – 85,7%: «другой исход» имели 21 пациент, из них только у 18 правильно предсказан «другой исход».

Предсказанный и фактический исход в группе апробации алгоритма прогноза  
высокого риска наступления летального исхода

№ пациента	Прогноз	Фактически	Совпадение
1	0	0	есть
2	0	0	есть
3	0	0	есть
4	0	0	есть
5	0	0	есть
6	1	1	есть
7	0	0	есть
8	0	0	есть
9	0	0	есть
10	0	0	есть
11	1	0	нет
12	0	0	есть
13	0	0	есть
14	0	0	есть
15	1	0	нет
16	0	0	есть
17	0	0	есть
18	1	0	нет
19	0	0	есть
20	0	0	есть
21	1	1	есть
22	0	0	есть
23	0	0	есть
Примечание: 0 – предсказан «другой исход»; 1– предсказан летальный исход.			

*Диагностическая эффективность* – 87,0%. Данный показатель отражает долю истинно положительных (пациентов с летальным исходом) и отрицательных (тех пациентов, у которых наступил «другой исход») показателей у всех обследованных пациентов. За положительный показатель принимали факт наступления летального исхода в неонатальном периоде. За отрицательный результат принимали «другой исход», т.е. перевод на оперативное лечение, перевод в детское отделение на дальнейшее консервативное лечение и наблюдение, выписку пациента домой.

При проведении анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев было выявлено, что критерий согласия  $\chi^2$  был равен 7,886 ( $p < 0,01$ ) и точный критерий Фишера (двусторонний) был равен 0,040 ( $p < 0,05$ ). Данные критерии показывают значимость различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Уровень значимости достоверный (Таблица 36).

Таблица 36

Анализ четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев

	Летальный исход есть	Летального исхода нет	Всего
Прогноз летального исхода есть	2	3	5
Прогноз летального исхода отсутствует	0	18	18
Всего:	2	21	23

Критерии оценки силы связи между факторами риска и исходом, такие как критерий V-Крамера (значение критерия 0,586), коэффициент сопряженности Пирсона (значение критерия 0,505) показали относительную силу связи, нормированное значение коэффициента Пирсона равно 0,715, что показывает сильную силу связи между факторами риска и исходом.

Таким образом, математический прогноз риска летального исхода новорожденного с критическим ВПС апробирован на 23 детях, рожденных в 2013 году, прогноз совпал в 87,0% (у 20 пациентов).

Клинический пример прогнозирования риска летального исхода новорожденного при критическом ВПС на 3-и сутки жизни. Доношенный новорожденный. Мама во время беременности не наблюдалась, не обследовалась, УЗИ-скрининг не проходила. Рожден путем операции кесарева сечения (по показаниям мамы) с адекватной сердечно-легочной адаптацией (оценка 8/9 баллов по шкале Апгар). К третьим суткам жизни в клинической картине преобладали синдром дыхательных расстройств и гипоксемический синдром (на фоне дуктус-зависимого ВПС), также был отечный синдром, нарушение сознания (оценка по шкале Шахновича – 40 баллов). Оценка по шкале SOFA составила 11 баллов. Параклинически: анемия отсутствовала, отмечалась тромбоцитопения и лейкоцитоз. При проведении эхоКГ выявлен критический ВПС (гипоплазия левых отделов сердца) и рассчитаны морфометрические и гемодинамические показатели, применяемые в алгоритме прогнозирования риска летального исхода. Масса миокарда, рассчитанная по формуле R. Devereux и соавторов [123], составила 4,7 гр. Наименьшее значение сатурация на третьи сутки жизни составило 81%. Частота сердечных сокращений – 150 ударов в минуту. Расчетный минутный объем был равен 735 мл/мин.

На третьи сутки жизни данного ребенка нами был прогнозирован высокий риск наступления летального исхода. В динамике отмечалось нарастание ПОН, с которой справиться не удалось. На 5 сутки жизни была зафиксирована биологическая смерть (Рисунок 10).

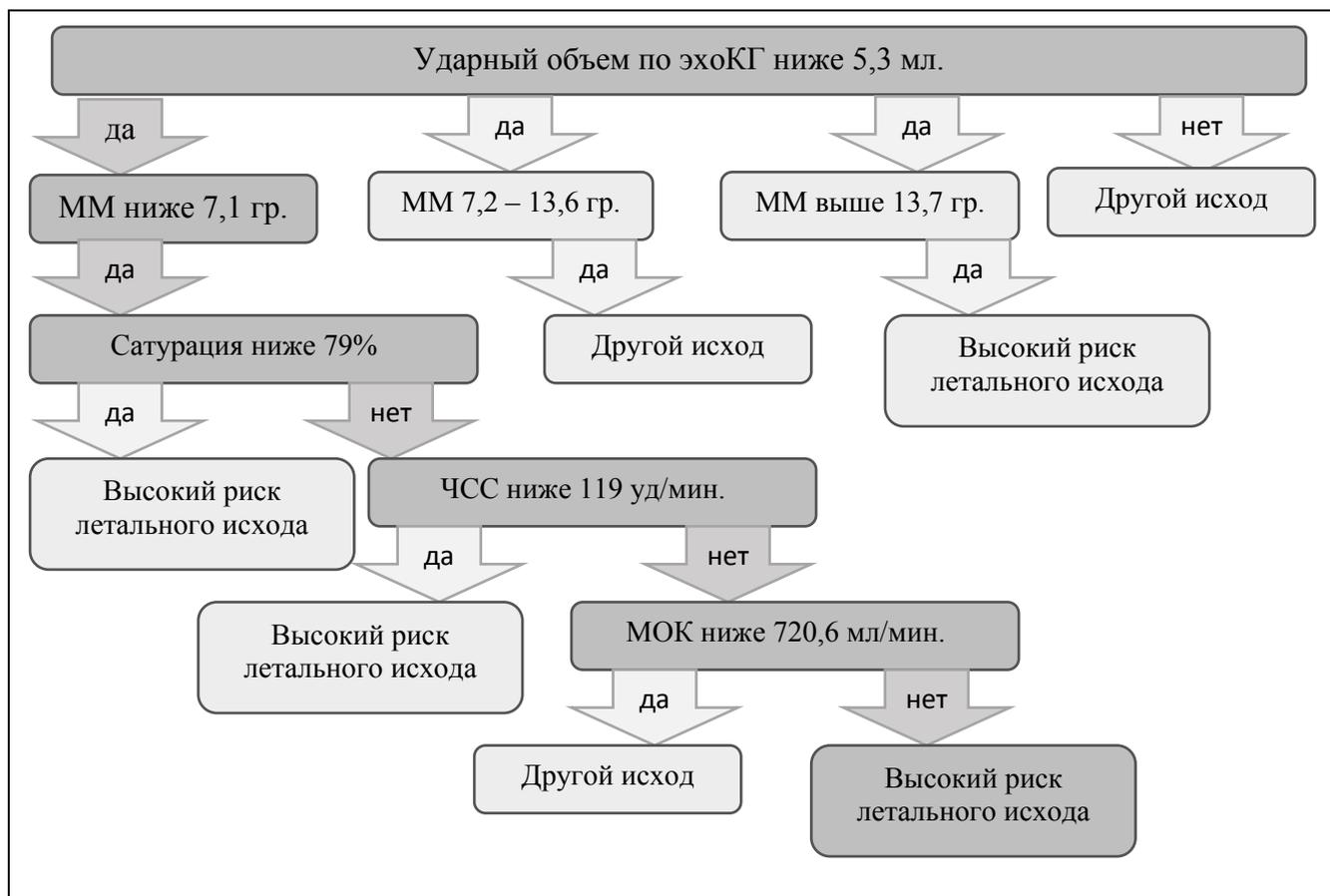


Рисунок 10. Клинический пример прогнозирования риска летального исхода новорожденного при критическом ВПС на третьи сутки жизни

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основную массу врожденных заболеваний сердца составляют пороки, т.е. нарушения анатомического строения сердца, ведущие к изменениям гемодинамики уже во внутриутробном периоде или после рождения ребенка. [23, 24, 56, 108]. У третьей части детей течение ВПС осложняется развитием гипоксемического синдрома и сердечной недостаточности [42, 92, 114, 177]. Степень «критичности» и время, в течение которого развивается угрожающее для жизни состояние, зависит от типа ВПС, фоновой патологии, индивидуальных особенностей ребенка, от своевременности диагностики и адекватности оказанной медицинской помощи на этапе неонатальных отделений. Доля умерших от ВПС в группе всех причин летальности по Российской Федерации в течение последних пяти лет находится приблизительно на одном уровне и составляет 10 %, среди которых 80 % составляют дети до 1 года [83, 128]. В настоящее время существующие подходы к оценке состояния новорожденного с осложненным течением ВПС, к диагностике причин, обуславливающих тяжесть состояния, неоднозначны и касаются отдельных аспектов [47; 86, 129, 144].

Поэтому диагностика ВПС в неонатальном периоде, выбор органопротективной интенсивной терапии, направленной на профилактику развития полиорганной недостаточности как причины летальных исходов, требуют дальнейшего изучения. Это побудило нас провести настоящее исследование, целью которого явилось изучение клинических, гемодинамических, лабораторных параметров для диагностики полиорганной недостаточности и создание алгоритма прогнозирования риска летальных исходов новорожденных с ВПС в раннем неонатальном периоде.

Для достижения поставленной цели нами были изучены клинические, гемодинамические, лабораторные данные у новорожденных с критическими ВПС в раннем неонатальном периоде. Была изучена эффективность

междисциплинарного подхода к оказанию медицинской помощи новорожденным с критическими ВПС. Выявлены клинические и лабораторные особенности полиорганной недостаточности и ее компонентов в раннем неонатальном периоде у пациентов с критическими ВПС. Выявлены факторы риска госпитальной летальности новорожденных с критическими ВПС на этапе неонатальных отделений. В итоге был разработан и апробирован алгоритм прогнозирования риска летального исхода у пациентов с врожденными пороками сердца в раннем неонатальном периоде.

Процесс исследования проходил в несколько этапов.

На первом (предварительном) этапе проводилось ретроспективное изучение оказания помощи всем новорожденным детям с ВПС (281 человек), родившимся или госпитализированным в неонатальные отделения МБУЗ ДГКБ № 5 г. Кемерово с 2007 по 2010 гг. Задачами данного этапа были сбор данных, необходимых для дальнейшего исследования, анализ клинической картины, инструментальной диагностики, принципов интенсивной терапии, а также разработка критериев включения и исключения новорожденных в группу проспективного наблюдения. Группа для ретроспективного исследования была сформирована из 118 пациентов с ВПС.

На втором этапе в 2011-2012 гг. в соответствии с критериями включения и исключения была сформирована группа сплошного проспективного наблюдения из 112 пациентов для оценки новых клиничко-организационных подходов в оказании медицинской помощи новорожденным с ВПС в раннем неонатальном периоде. Параллельно в этот же период проводилось проспективное когортное исследование клиническо-лабораторных особенностей полиорганной недостаточности и ее компонентов в раннем неонатальном периоде у пациентов с критическими ВПС, в ходе которого давалась комплексная оценка полиорганной недостаточности по шкале SOFA у пациентов проспективной группы наблюдения.

На третьем этапе (2013 г.) разрабатывались алгоритм прогнозирования высокого риска летального исхода новорожденного с ВПС в неонатальном

периоде и, попутно, алгоритм тактики при различных гемодинамических вариантах ВПС в раннем неонатальном периоде, а также их апробация.

При внутриутробном подозрении на ВПС ребенок обязательно осматривается детским кардиологом с проведением эхокардиографии. С 2011 года во врачебную практику введен комплексный коллегиальный подход в определении сроков, вида и объемов вмешательств у пациента с ВПС в виде междисциплинарного неонатального кардиологического консилиума. Функционирование консилиума регламентировано приказом ДОЗН Кемеровской области от 18.11.2011 № 1305 «Об оптимизации оказания специализированной хирургической помощи новорожденным с врожденными пороками сердца», изданного по результатам, полученным в ходе данного исследования [55].

За период 2007–2010 гг. наблюдали 281 новорожденного ребенка с ВПС, из них критический ВПС имели 118 детей (42,0%). За период 2011–2012 гг. наблюдали 413 новорожденных детей с ВПС, критический ВПС имели 112 младенцев (27,1%), что значительно меньше, чем в сравниваемой группе. Это соответствует данным других исследований и свидетельствует об улучшении диагностики ВПС и критических состояний в неонатальном периоде [10, 118].

В группе ретроспективного наблюдения внутриутробно порок сердца был заподозрен у 33,0% детей, а в группе проспективного наблюдения – у 47,3% пациентов ( $p = 0,029$ ). В когортном исследовании доля выявленных ВПС внутриутробно у пациентов с ПОН (в том числе и до 22 недель гестации) статистически значимо выше, чем у пациентов без ПОН ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,003$ ). Это свидетельствует о развивающихся нарушениях структурно-функционального состояния не только сердечно-сосудистой, но и других систем плода еще внутриутробно.

При отсутствии пренатального диагноза ВПС (67,0% в ретроспективной группе, 52,7% в проспективной группе) мониторинг основных параметров состояния новорожденного пациента, который включал оценку сатурации, артериального давления, характеристик пульса на нижних и верхних конечностях, массы тела, позволил статистически значимо увеличить выявление

ВПС и ГС у новорожденных в постнатальном периоде. В результате выявление ГС в проспективной группе увеличилось в два раза: до 32,1% против 15,3% в группе ретроспективного наблюдения ( $p = 0,003$ ). Следует отметить, что диагностика ГС улучшилась за счет регистрации сатурации в пределах 86–89%. В ретроспективной группе таких пациентов было 4,2%, а в проспективной группе уже 13,4% ( $p = 0,014$ ).

При анализе данных электрокардиографии мы выявили, что осложненное течение постнатальной адаптации при ВПС в раннем неонатальном периоде в большинстве случаев не отражается на поверхностной ЭКГ.

Исходя из того, что по клинико-анатомическим особенностям выявленных ВПС ретроспективная и проспективная группы были сопоставимы. Для определения прогностически значимых параметров пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от преобладания перегрузки правых или левых отделов сердца. У новорожденных с ВПС, сопровождающихся перегрузкой левых отделов сердца, были получены более высокие показатели индексов КДО ЛЖ, КДО/массе миокарда ЛЖ; значения же морфометрических показателей левого желудочка (МЖП, ЗСЛЖ, ОТС ЛЖ, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ), массы миокарда ЛЖ были практически идентичными полученным данным у пациентов с перегрузкой правых отделов. Это указывает на то, что в раннем неонатальном периоде при ВПС, сопровождающихся перегрузкой левых отделов сердца, первичным адаптационным механизмом является дилатация полостей сердца. Нами было предположено, что значения этих показателей могут служить для прогнозирования исхода у новорожденных с критическим ВПС.

Как известно, лабораторным маркером сердечной недостаточности является уровень Nt-pro-BNP. В нашем исследовании у детей с перегрузкой левых отделов сердца биомаркер Nt-pro-BNP ( $n = 41$ ) был статистически значимо выше, чем у пациентов с перегрузкой правых отделов сердца ( $p = 0,026$ ). Полученные результаты, позволяют утверждать, что этот лабораторный показатель значим в диагностике левожелудочковой недостаточности и у новорожденных с критическим ВПС на третьи сутки жизни.

Результаты данного исследования показывают, что полиорганная недостаточность, выявленная с помощью шкалы SOFA, адаптированной к периоду новорожденности, развивается в раннем неонатальном периоде у 17,9% новорожденных с критическими ВПС с превалированием сердечно-сосудистого и церебрального компонентов. В когорте с ПОН наиболее часто отмечались выраженные гемодинамические нарушения; второй по степени поражения была центральная нервная система; далее в одинаковой степени поражались система дыхания и функция печени; в последнюю очередь поражались функция почек и система первичного гемостаза. При анализе данных ультразвукового пренатального скрининга выявлено, что у пациентов с ПОН доля выявленных ВПС внутриутробно, в том числе и до 22 недель гестации, статистически значимо выше, чем у пациентов без ПОН ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,003$ ). Это свидетельствует о том, что проявившиеся внутриутробно в ранние сроки гестации структурно-гемодинамические изменения сердечно-сосудистой системы обуславливают в раннем неонатальном периоде осложненное течение ВПС с развитием ПОН. Для изучения повреждения головного мозга при ВПС у новорожденных исследован уровень белка S-100, среднее значение которого составило  $0,56 \pm 0,16$  мкг/л. По этому маркеру пациенты с ПОН ( $0,57 \pm 0,22$  мкг/л) и без ПОН ( $0,45 \pm 0,17$  мкг/л) статистически значимо не отличались друг от друга ( $p = 0,976$ ) вероятно потому, что все обследованные пациенты имели гипоксемический синдром.

Нами проведен также сравнительный анализ данных эхоКГ когорты пациентов без ПОН и когорты с ПОН. У новорожденных с ПОН были получены статистически значимо более низкие значения КДО ЛЖ, КСО ЛЖ. Это говорит об отсутствии преднагрузки на левый желудочек сердца у детей с ПОН. Масса миокарда у пациентов с ПОН была статистически значимо выше, чем у пациентов без ПОН. Такие данные говорят о том, что у пациентов с ПОН отмечалась в большей степени гипертрофия полостей сердца, чем их дилатация как адаптационный механизм, что косвенно может говорить о том, что критическое состояние у пациентов с ПОН возникло еще внутриутробно, о чем

свидетельствуют полученные нами данные пренатальной эхокардиографии. Впервые было установлено, что определение варианта перестройки гемодинамики в раннем неонатальном периоде (с перегрузкой левых отделов или с перегрузкой правых отделов сердца) является важным для прогнозирования исхода госпитализации новорожденного с ВПС.

Применение гемодинамического подхода послужило улучшению качества топической диагностики ВПС и способствовало оптимизации патогенетической консервативной терапии у новорожденных с критическими ВПС. С 2007 года простагландины группы E вводились в 100% случаях при всех дуктус-зависимых ВПС. При сравнительном анализе назначаемых доз простагландинов группы E было выявлено, что в проспективной группе наблюдения (2011-2012гг.) дозу 50 нг/кг/мин и выше получало статистически значимо большее количество пациентов ( $p = 0,014$ ).

Госпитальная летальность на этапе неонатальных отделений в ретроспективной группе новорожденных с осложнённым течением ВПС составила 20,3% пациентов, в проспективной группе – 7,1% ( $p=0,004$ ), что является статистически значимым различием. При детальном анализе структуры летальности было выявлено статистически значимое снижение госпитальной летальности за счет уменьшения доли пациентов, умерших от ВПС ( $p = 0,005$ ) и увеличения доли пациентов, умерших от декомпенсации множественных врожденных пороков развития ( $p=0,032$ ).

Получив и проанализировав данные исходов госпитализации, мы приняли смерть пациента за отправную точку для создания алгоритма прогнозирования высокого риска летального исхода. Учитывая высокое влияние типа перестройки гемодинамики, перегрузка левых отделов сердца и перегрузка правых отделов сердца были включены, наряду с дуктус – зависимостью, в перечень предикторов летального исхода.

Математически подтвердилась их значимость для определения тактики. Таким образом, у пациентов с дуктус-зависимым кровообращением необходимо оперативное вмешательство, иначе высока вероятность наступления летального

исхода, что совпадает с данными многочисленных исследований. В случае ВПС с дуктус-независимым кровообращением пациентам с перегрузкой левых отделов сердца в большинстве случаев возможно консервативное ведение коррекции в периоде новорожденности. Пациентам с ВПС, сопровождающимся перегрузкой правых отделов, с высокой вероятностью потребуются оперативное лечение.

Исследование подтвердило высокую значимость значения  $SpO_2$  и данных эхо-КГ в прогнозировании высокого риска летального исхода у пациентов с критическим ВПС. Определено, что факторами риска являются снижение ударного объема (ниже 5,3 мл), частоты сердечных сокращений (ниже 119 ударов в минуту), сатурации (ниже 79%), выход значения массы миокарда левого желудочка за пределы от 7,1 грамм до 13,7 грамм. Диагностическая чувствительность составила 56,3 %; диагностическая специфичность – 100,0 %; диагностическая значимость положительного теста – 100,0 %; диагностическая значимость отрицательного теста – 92,1 %. Выявлено, что уровень значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска был достоверным ( $p < 0,05$ ).

Для апробации математического прогноза летального исхода было проведено проспективное сплошное исследование в 2013 году на базе ГБУЗ КО ОКПЦ г. Кемерово.

В ходе апробации алгоритма тактики при различных гемодинамических вариантах ВПС в раннем неонатальном периоде диагностическая эффективность составила 65,2% и выявлена средняя сила связи между факторами риска и исходом.

При апробации алгоритма прогнозирования высокого риска летального исхода диагностическая эффективность составила 87,0 % и была показана относительная и сильная связи между факторами риска и исходом.

Внедрение новых организационных подходов к оказанию медицинской помощи новорожденным с ВПС, применение алгоритма прогнозирования высокого риска летального исхода новорожденного с критическим ВПС на

основе клинико-инструментальных данных, определение типа гемодинамических нарушений при ВПС при принятии тактических решений позволило улучшить диагностику ВПС, прогнозировать осложнения, обеспечить адекватность выбора патогенетической терапии и своевременность кардиохирургической коррекции, что, в конечном итоге, привело к снижению госпитальной летальности новорожденных с ВПС на этапе неонатальных отделений.

## ВЫВОДЫ

1. Мониторинг основных параметров состояния новорожденного пациента и показателей эхо-КГ позволяет достоверно увеличить выявление ВПС и гипоксемического синдрома у новорожденных в постнатальном периоде, а также дифференцировать структурно-гемодинамический вариант ВПС (перегрузку левых отделов сердца или перегрузку правых отделов).
2. Реализация междисциплинарного подхода путем организации неонатального кардиологического консилиума увеличили оперативную активность до 62,5% ( $p=0,001$ ) и достоверно снижает госпитальную летальность с 20,3 до 7,1% ( $p=0,004$ ).
3. Полиорганная недостаточность развивается в раннем неонатальном периоде у 17,9% новорожденных с критическими ВПС с превалированием сердечно-сосудистого и церебрального компонентов.
4. При ВПС с дуктус-независимым кровообращением в большинстве случаев новорожденные поддаются консервативному ведению при перегрузке левых отделов сердца, диагностическим маркером которой является уровень Nt-pro-BNP.
5. Факторами риска госпитальной летальности на этапе неонатальных отделений явились снижение ударного объема (ниже 5,3 мл), частоты сердечных сокращений (ниже 119 ударов в минуту), сатурации (ниже 79%), масса миокарда левого желудочка (ниже 7,1 гр. или выше 13,7 гр.) определенные на третьи сутки жизни, что явилось основой прогностического алгоритма высокого риска неблагоприятного исхода у новорожденных с ВПС.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Для определения срочности неотложных мероприятий при ВПС необходимо выявить не только дуктус-зависимый вариант гемодинамики, но и дифференцировать гемодинамическую перегрузку левых или правых отделов сердца под контролем Nt-pro-BNP.
- Для определения признаков ПОН у новорожденных с критическими ВПС рекомендуется использовать шкалу SOFA, адаптированную к периоду новорожденности.
- В алгоритм прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с критическим ВПС необходимо включать определение уровня насыщения гемоглобина кислородом и значения эхокардиографических параметров: ударного объема, массы миокарда левого желудочка, минутного объема кровообращения в сочетании клиническими данными – ЧСС.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВПС – врожденный порок сердца;

ГБОУ ВПО КемГМА – государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

ГС – гипоксемический синдром;

ДОЗН – Департамент охраны здоровья населения;

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка;

ИВЛ – искусственная вентиляция легких;

ИЛ - 10 – интерлейкин – 10;

ИЛ – 12 – интерлейкин – 12;

иММ – индекс массы миокарда;

КДО – конечный диастолический объем;

КДР – конечный диастолический размер;

КСО – конечный систолический объем;

КТИ – кардиоторакальный индекс;

ЛЖ – левый желудочек;

МЖП – межжелудочковая перегородка;

ММ – масса миокарда;

МОК – минутный объем кровообращения;

ОКПЦ – областной клинический перинатальный центр;

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление;

ПОН – полиорганная недостаточность;

СВО – системный воспалительный ответ;

СИ – сердечный индекс;

СН – сердечная недостаточность;

СРБ – С-реактивный белок;

УО – ударный объем;

ФВ – фракция выброса;

ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний";

ФГБУ НИИ ПК – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина»;

ЦНС – центральная нервная система;

ЧСС – частота сердечных сокращений;

ЭКГ – электрокардиография;

ЭхоКГ – эхокардиография;

BNP – мозговой натрийуретический маркер;

Nt-pro-BNP – предшественник мозгового натрийуретического маркера;

NYHA – Нью-Йоркская сердечная ассоциация;

SOFA - Sequential Organ Failure Assessment.

## ГЛОССАРИЙ

**Аntenатальный период** (от лат. ante – перед + natalis – относящийся к рождению) – период внутриутробного развития плода от момента образования зиготы до начала родов (40 недель).

**Диагностическая значимость отрицательного теста** – показывает процент правильного предсказания здоровых от общего числа истинно здоровых.

**Диагностическая значимость положительного теста** – показывает процент правильного предсказания больных от общего числа истинно больных.

**Диагностическая специфичность** – показывает процент правильного предсказания здоровых от общего числа предсказанных здоровыми.

**Диагностическая чувствительность** – показывает процент правильного предсказания больных от общего числа предсказанных больными.

**Диагностическая эффективность** – показывает долю истинно положительных и отрицательных результатов у всех обследованных больных.

**Критерий сопряженности Пирсона** – используется для определения тесноты связи качественных признаков.

**Критерий Фишера** – показатель достоверности влияния изучаемых факторов на полученный результат.

**Критерий V-Крамера** – непараметрический критерий для проверки нулевой гипотезы, согласно которой независимые одинаково распределенные случайные величины  $X_1, \dots, X_n$  имеют заданную непрерывную функцию распределения.

**Критерий  $\chi^2$**  – критерий взаимосвязи или независимости, т.е. он проверяет, существует или не существует взаимосвязь между номинальными или категориальными величинами.

**Коэффициент Пирсона** – характеризует существование линейной зависимости между двумя величинами.

**Предиктор** - (от англ. Predictor – «предсказатель») – прогностический параметр; средство прогнозирования.

**Скрининг новорожденных** – массовое обследование всех родившихся живыми детей с помощью специальных лабораторных тестов для выявления некоторых тяжелых наследственных болезней до появления клинических симптомов.

**Шкала Апгар** – система быстрой оценки состояния новорождённого на первой–пятой минуте после рождения с целью выявления необходимости реанимационных процедур. Баллы менее 3 означают критическое состояние новорождённого, более 7 считается хорошим состоянием (норма).

**Шкала Шахновича** – количественная и качественная шкала, используемая для ориентировочной оценки глубины угнетения сознания.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1.

#### Индивидуальная карта исследования.

1. № истории болезни	
2. Отделение, дата поступления/выписки	
3. От куда поступил	
4. Домашний адрес	
5. Мама, место работы	
6. Кратность беременности	
7. Кратность родов	
8. Течение беременности	
9. Соматические заболевания мамы	
10. Пренатальный скрининг, срок	
11. Наследственность	
12. Вредные привычки	
13. Дата, время, срок родов	
14. Шкала Апгар, пол	
15. Масса, длина тела	
16. Время развития СН, признаки	
17. Мин/мах ЧСС до 7 суток	
18. Среднее АД до 7 суток	
19. Аускультация сердца до 7 суток	
20. Мин/мах SpO <sub>2</sub> до 7 суток	



**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Александрова, Ю. Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода / Ю. Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – № 1. – С. 116-118.
2. Анализ результатов и факторов риска в кардиохирургии новорожденных / Л. А. Бокерия, М. Р. Туманян, О. В. Филаретова и др. // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2011. – Т. 12, № 5. – С. 30-40.
3. Антонов, А. Г. Объединенные диагностические критерии сепсиса у новорожденных / А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина, Ю. В. Соколовская // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – № 5-6. – С. 113-115.
4. Аронскинд, Е. В. Оптимизация клиничко-лабораторных критериев диагностики полиорганной недостаточности у детей : дис. канд. мед. наук : 14.00.09 / Е. В. Аронскинд. – Екатеринбург, 2000. – 26 с.
5. Баранов, А. А. Детские болезни / А. А. Баранов. – 2-е изд. испр. и доп. – М: Гэотар-Медиа, 2009. – 1008 с.
6. Баранов, А. А. Руководство по педиатрии (Неонатология) / под ред. А. А. Баранова. – М., 2007. – 600 с.
7. Белозеров, Ю. М. Детская кардиология : руководство / Ю. М. Белозеров. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 600 с.
8. Белоконь, Н. А. Врожденные пороки сердца : руководство / Н. А. Белоконь, В. П. Подзолков. – М.: Медицина, 1991. – 352 с.
9. Беспалова, Е. Д. Пренатальная диагностика критических врожденных пороков сердца / Е. Д. Беспалова, А. И. Тюменева, О. Г. Суратова // Дет. болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 6. – С. 50-60.
10. Бокерия Л. А. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. –

11. Бокерия, Л. А. Заболеваемость и врожденные пороки системы кровообращения у детей (распространенность и коррекция) / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, Р. Г. Гудкова // Дет. болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 1. – С. 3-10.
12. Бокерия, Л. А. Здоровье населения Российской Федерации и хирургическое лечение болезней сердца и сосудов в 2004 году / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2005. – 56 с.
13. Бокерия, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия-2008: болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2009. – 161 с.
14. Бокерия, Л. А. Система перинатальной помощи новорожденным с критическими врожденными пороками сердца: состояние вопроса в мировой практике и стратегия развития в России / Л. А. Бокерия, М. Р. Туманян // Груд. и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 6. – С. 15-22.
15. Варианты развития острого системного воспаления / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев и др. // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 9-17.
16. Володин, И. И. Сепсис новорожденных и доказательная медицинская практика – новый подход и повышение качества помощи / И. И. Володин, А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина // Педиатрия. – 2003. – № 5. – С. 56-59.
17. Врожденные пороки сердца у детей : пособие для педиатров / под ред. Н. В. Соболюка. – 2-е изд., доп. – Омск, 2006. – 100 с.
18. Гадаева, А. С. Организация медицинской помощи при врожденных пороках сердца, диагностика, хирургическое лечение / А. С. Гадаева // Альманах наука и право. – Орел, 2009. – С. 100-105.
19. Голомидов, А. В. Нервно-психическое развитие детей раннего возраста, перенесших операционные вмешательства в периоде новорожденности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / А. В. Голомидов. – Томск, 2009. – 22 с.

20. Гусев, Е. Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев, Л. Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 9-21.
21. Дворяковский, И. В. Ультразвуковая диагностика в неонатологии и педиатрии. Дифференциально-диагностические критерии / И. В. Дворяковский. – М.: Аир-Арт, 2000. – 216 с.
22. Деигхеиди, Е. М. Применение клапаносодержащих кондуитов при коррекции сложных врожденных пороков сердца – пороков конотрункуса у новорожденных и детей раннего возраста / Е. М. Деигхеиди // Паллиатив. медицина и реабилитация. – 2010. – № 3. – С. 78-81.
23. Заболеваемость населения России в 2009 году : статистические материалы. Часть 1. – М., 2010. – 120 с.
24. Затибян, Е. П. Закономерности изменений показателей ультразвукового исследования при врожденных пороках сердца у плода в зависимости от особенностей внутрисердечной гемодинамики антенатального периода [Электронный ресурс] / Е. П. Затибян // SonoAce-Ultrasound : мед. журн. – 2011. – № 22. – URL: <http://www.medison.ru/si/art328.htm> (дата обращения: 22.05.2014).
25. Затибян, Е. П. Кардиология плода и новорожденного / Е. П. Затибян. – М.: Инфо-Медиа, 1996. – 184 с.
26. Зубов, Л. А. Критические состояния при врожденных пороках сердца у новорожденных / Л. А. Зубов // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 4. – С. 107-113.
27. Игишева, Л.Н. Критические врожденные пороки сердца периода новорожденности / Л.Н. Игишева, Е.Г. Цой, О.В. Куренкова // Мать и Дитя в Кузбассе. №2. 2012 г. С. 8-14.
28. Исаков, Ю. Ф. Сепсис у детей / Ю. Ф. Исаков, Н. В. Белобородова. – М.: Изд. Мокеев, 2001. – 369 с.

29. Итоги реализации национального проекта «Здоровье» в детских амбулаторно-поликлинических учреждениях / Н. В. Полунина, В. В. Полунина, Л. В. Кудряшова, В. Н. Авсаджанишвили // Педиатрия. – 2012. – № 3. – С. 21-25.

30. Казаков, Д. П. Организация педиатрической неотложной и реанимационной помощи в крупном регионе / Д. П. Казаков, В. М. Егоров, С. И. Блохина. – Екатеринбург: НПРЦ «Бонум», 2004. – 212 с.

31. Кардиологическая помощь новорожденным детям с врожденными пороками сердца в условиях Кемеровского областного перинатального центра / Е. Г. Цой, И. М. Сутулина, Л. Н. Абрамова, И. В. Короваева // Мать и Дитя в Кузбассе. – Спецвып. № 2: Актуальные вопросы охраны материнства и детства : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию Детской городской клинической больницы № 5 и 10-летию Обл. перинатального центра. – С. 95-97.

32. Кардиохирургия новорожденных. Новые подходы к анализу результатов (современное состояние проблемы) / Л. А. Бокерия, М. Р. Туманян, О. В. Филаретова и др. // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2010. – № 6. – С. 4-18.

33. Клименко, Т. М. Результаты и проблемы ведения новорожденных с врожденными пороками сердца / Т. М. Клименко, Ю. В. Сороколат, О. Ю. Карапетян // Перинатология и педиатрия. – 2013. – № 3. – С. 85.

34. Клиническое руководство по лабораторным тестам: пер. с англ. / под ред. Р. У. Тица. – М.: ЮНИМЕД-прес, 2003. – 960 с.

35. Кондратьев, В. А. Врожденные пороки сердца до и после операции / В. А. Кондратьев // Таврич. медико-биол. вестн. – 2005. – Т. 8, № 2. – С. 76-82.

36. Коррекция врожденных пороков сердца в периоде новорожденности / В. Г. Любомудров, В. Л. Кунгурцев, В. А. Болсуновский и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 3. – С. 9-13.

37. Кривошеков, Е. В. Врожденные пороки сердца / Е. В. Кривошеков, И. А. Ковалев, В. М. Шипулин. – Томск: STT, 2009. – 286 с.

38. Критические врожденные пороки сердца периода новорожденности / Л. А. Бокерия, А. И. Ким, А. Г. Захарченко и др. // Дет. болезни сердца и сосудов. – 2004. – № 2. – С. 48-50.
39. Крупянко, С. М. Индикаторы качества оказания кардиохирургической помощи новорожденным и детям первого года жизни с врожденными пороками сердца / С. М. Крупянко, Д. О. Беришвили, С. С. Арсланов // Груд. и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 2. – С.10-17.
40. Медведев, М. В. Как улучшить пренатальную диагностику врожденных пороков сердца? / М. В. Медведев // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 2000. – № 2. – С. 84-88.
41. Медведев, М. В. Пренатальная эхография / М. В. Медведев. – М.: Реальное Время, 2005. – С. 371-430.
42. Миролюбов, Л. М. Критические пороки сердца у новорожденных (диагностика и лечение) / Л. М. Миролюбов, Ю. Б. Калиничева. – Казань, 2005. – 126 с.
43. Миролюбов, Л. М. Особенности лечения врожденных пороков сердца на первом году жизни : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.44 / Л. М. Миролюбов Леонид Михайлович. – М., 2005. – 214 с.
44. Мурашко, В. В. Электрокардиография : учеб. пособие для студ. мед. вузов / В. В. Мурашко, А. В. Струтынский. – 10-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 313 с.
45. Мутафьян, О. А. Врожденные пороки сердца у детей : руководство / О. А. Мутафьян. – М.; СПб.: Невский Диалект, 2002. – 330 с.
46. Мутафьян, О. А. Детская кардиология : руководство / О. А. Мутафьян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 504 с.
47. Насонова, Н. П. Возможности современной нутритивной поддержки в профилактике и коррекции полиорганной дисфункции при тяжелой термической травме / Н. П. Насонова, И. Н. Лейдерман, В. М. Егоров // Вестн. интенсив. терапии. – 2002. – № 2. – С. 54-55.

48. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов и др. // Журн. Сердеч. недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 3-62.

49. Некомпактный миокард у детей / Басаргина Е. Н., Талалаев А. Г., Березнева Н. А. и др. // Рос. педиатр. журн. – 2012. – № 4. – С. 61-65.

50. Неонатальный сепсис: клинический случай / М. А. Любимова, Ю. В. Черненко, О. С. Панина, Д. Б. Лаврова // Саратов. науч.-мед. журн. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 106-109.

51. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца : методические рекомендации / сост.: М. А. Школьников, Е. Л. Бокерия, Е. А. Дегтярева и др. – М., 2012. – 36 с.

52. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.

53. Неотложная тактика лечения при транспозиции аорты и легочной артерии у новорожденных / А. С. Шарыкин, В. Н. Ильин, Г. В. Лобачева и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1997. – № 4. – С. 9-11.

54. О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей [Электронный ресурс] : приказ Минздрава Российской Федерации № 457 от 28.12.2000. – URL: <http://www.med-pravo.ru/PRICMZ/PricMZ2000/Pric457-2000.htm> (дата обращения: 04.06.2014).

55. Об оптимизации оказания специализированной хирургической помощи новорожденным с врожденными пороками сердца [Электронный ресурс]: приказ ДОН КО № 1305 от 18.11.2011. – URL: <http://www.kuzdrav.ru/drupal/node/2010> (дата обращения: 25.06.2014).

56. Опыт курации новорожденных детей с врожденными пороками сердца в неонатальном соматическом отделении многопрофильной детской больницы / О. Е. Ельчанинова, М. В. Буданова, О. В. Филаретова и др. // Дет. болезни сердца и сосудов. – 2007. – № 4. – С. 53-55.

57. Организация оказания кардиохирургической помощи новорожденным с "критическими" ВПС / А. В. Нохрин, Л. Н. Игишева, И. Н. Сизова и др. // Вестник Кузбасского научного центра. Вып. № 16 : Актуальные вопросы муниципального здравоохранения : материалы десятой гор. науч.-практ. конф. (г. Кемерово, 9-13 апр., 2012 г.). – Кемерово, 2012. – С. 205-206.

58. Плотников, Г. П. Стратегия раннего интенсивного лечения полиорганной недостаточности после кардиохирургических вмешательств: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.20 / Г. П. Плотников. – М., 2010. – 46 с.

59. Пневмония у младенцев с врожденными пороками сердца / Е. А. Дегтярева, Е. С. Павлова, Д. Ю. Овсянников, Т. Н. Вавилова // Педиатрия. – 2011. – № 6. – С. 164.

60. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода / Р. Ромеро, Дж. Пилу, Ф. Дженти и др.; пер. с англ. М. В. Медведева. – М.: Медицина, 1994. – 448 с.

61. Пути снижения летальности у новорожденных с пороками развития / С. М. Степаненко, В. А. Михельсон, И. Д. Беяева и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 1. – С. 58-61.

62. Распространенность и структура врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / Л. И. Минайчева, С. В. Буйкин, Т. Л. Новоселова и др. // Рос. педиатр. журн. – 2008. – № 5. – С. 14-18.

63. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

64. Руденко, Н. Н. Лечебная тактика при критических врождённых пороках сердца у младенцев / Н. Н. Руденко // Хирургия дет. возраста. – 2012. – № 3. – С. 12-18.

65. Руднов, В. А. Сепсис: современный взгляд на проблему / В. А. Руднов. – Екатеринбург, 2005. – С. 120-132.

66. Самсыгина, Г. А. Антибактериальная терапия сепсиса у детей : лекции по педиатрии / Г. А. Самсыгина. – М., 2005. – 524 с.

67. Самсыгина, Г. А. Дискуссионные вопросы классификации, диагностики и лечения сепсиса в педиатрии / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 2003. – № 5. – С. 35-45.

68. Сенаторова, А. С. Современные принципы диагностики и тактика ведения новорожденных с врожденными пороками сердца / А. С. Сенаторова, М. А. Гончарь, А. Д. Бойченко // Перинатология и педиатрия. – 2013. – № 1. – С. 123.

69. Сенников, С. В. Аллельные варианты и изоформы цитокинов в диагностике и патогенезе иммунопатологических состояний / С. В. Сенников, А. Н. Силков, В. А. Козлов // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 243-247.

70. Сепсис в начале 21 века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика : практическое руководство / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М.: Литтерра, 2006. – 176 с.

71. Сердечно-сосудистые заболевания у новорожденных: кардиологические и хирургические проблемы / А. И. Ким, Л. А. Бокерия, В. П. Подзолков и др. // Вестн. Рос. АМН. – 2003. – № 12. – С. 77-80.

72. Сидельникова, В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 448 с.

73. Синдром полиорганной недостаточности у больных после операций в условиях искусственного кровообращения / М. А. Бабаев, А. А. Еременко, Н. М. Минболатова, С. Л. Дземешкевич // Хирургия. – 2013. – № 2. – С. 119-123.

74. Синдром полиорганной недостаточности у новорожденных / Ю. С. Александрович, Б. К. Нурмагамбетова, К. В. Пшениснов и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 1. – С. 11-14.

75. Современные представления о некоторых механизмах формирования легочной гипертензии и миокардиальной дисфункции при врожденных пороках сердца у детей первого года жизни / Н. П. Котлукова, Е. В. Неудахин, О. И.

Артеменко и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 4. – С. 19-25.

76. Социально-гигиеническое значение и пути снижения детской смертности и инвалидности от врожденных пороков развития / В. Ю. Альбицкий, Л. Н. Шайхутдинова, Л. А. Никольская и др. // Рос. мед. журн. – 2002. – № 2. – С. 12-14.

77. Тактика ведения детей с врожденными пороками сердца в периоде новорожденности / Е. Г. Цой, И. М. Сутулина, И. В. Короваева, Л. А. Балянова // Мать и Дитя в Кузбассе. – Спецвып. № 2: Актуальные вопросы охраны материнства и детства : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию Детской городской клинической больницы № 5 и 10-летию Обл. перинатального центра. – С. 94-95.

78. Тактика педиатра при критических врожденных пороках сердца у новорожденных детей / Е. Ю. Емельянчик, Д. Б. Дробот, Е. П. Кириллова и др. // Лечащий врач. – 2010. – № 6. – С. 34-37.

79. Тихонова, О. С. Внутриутробные инфекции как потенциальный фактор риска развития осложнений у новорожденных с врожденными пороками сердца / О. С. Тихонова, М. Р. Туманян // Дет. болезни сердца и сосудов. – 2009. – № 2. – С. 21-23.

80. Фейгенбаум, Х. Эхокардиография : пер. с англ. Х. Фейгенбаум; под ред. В. В. Митькова. – 5-е изд. – М.: Видар, 1999. – 512 с.

81. Фрейдлин, И. С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И. С. Фрейдлин // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 4-7.

82. Халафян, А.А. Современные статистические методы медицинских исследований / А.А. Халафян. - М., 2014. - 320 с.

83. Харькин, А. В. Комплексная интенсивная терапия у новорожденных после кардиохирургических вмешательств : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.37 / А. В. Харькин. – М., 2008. – 46 с.

84. Хофер, М. Рентгенологическое исследование грудной клетки : практическое руководство / М. Хофер. – М.: Мед. лит., 2008. – 224 с.

85. Цой, Е. Г. Врожденные пороки сердца у новорожденных детей / Е. Г. Цой, И. М. Сутулина, И. В. Короваева // Сборник материалов научно-практических конференций : VII Международная выставка-ярмарка «Мединтекс» (г. Кемерово, 22-25 февраля 2005 г.). – Кемерово, 2005. – С. 208-209.

86. Цой, Е. Г. Опыт ведения новорождённых с врождёнными пороками сердца синего типа / Е. Г. Цой, Л. Н. Игишева // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2008. – № 2. – С. 24-29

87. Черданцева, Г. А. Состояние гемодинамики новорожденных, антенатально развивавшихся в условиях гипоксии / Г. А. Черданцева, О. А. Краева // Ребенок, врач, лекарство : II Междисциплинар. конгр. – СПб., 2007. – С. 736.

88. Черешнев, В. А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев // Мед. иммунология. – 2012. – Т. 14, № 1-2. – С. 9-20.

89. Шабалов, Н. П. Неонатология : учебное пособие. В 2-х томах / Н. П. Шабалов. – М. МЕДпресс-информ, 2004.

90. Шарыкин, А. С. Врожденные пороки сердца: проблемы плода и новорожденного ребенка / А. С. Шарыкин // Педиатрия : прил. к журн. «Consilium medicum». – 2012. – № 3. – С. 54-58.

91. Шарыкин, А. С. Врожденные пороки сердца : руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. – 2-е изд. / А. С. Шарыкина. – М., 2009. – 384 с.

92. Шарыкин, А. С. Неотложная помощь новорожденным с врожденными пороками сердца : методическое руководство / А. С. Шарыкин. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2000. – 44 с.

93. Шарыкин, А. С. Перинатальная кардиология : руководство для педиатров, акушеров, неонатологов / А. С. Шарыкин. – М.: Волшеб. фонарь, 2007. – 264 с.

94. Шахнович, А. Р. К оценке коматозных состояний / А. Р. Шахнович, Д. Г. Томас, С. Б. Дубова // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1986. – № 6. – С. 873-879.

95. Широгорова, А. В. Организация кардиологической помощи новорожденным с врожденными пороками сердца в Свердловской области / А. В. Широгорова, Ф. Г. Мухаметшин, В. А. Белов // Вопр. практ. педиатрии. – 2007. – № 5. – С.47-48.

96. Шихранов, А. А. Хирургическое лечение новорожденных с критическими врожденными пороками сердца (транспозиция магистральных сосудов, атрезия легочной артерии, коарктация аорты), диагностированными пренатально : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.44 : 14.00.06 / А. А. Шихранов. – М., 2007. – 24 с.

97. Школьников М. А. Синдром внезапной смерти детей грудного возраста / М. А. Школьников, Л. А. Кравцова. – М.: Медпрактика-М, 2004. – 32 с.

98. Шмаков А. Н. Оценка тяжести органной несостоятельности у новорожденных / А. Н. Шмаков, В. Н. Кохно, В. А. Валеева // Труды III краевой научно-практической конференции анестезиологов и реаниматологов. – Красноярск, 2003. – С. 356-360.

99. Яцык, Г. В. Сепсис новорожденных. Современные проблемы диагностики и лечения / Г. В. Яцык, Е. П. Бомбардилова // Практика педиатра. – 2009. – № 2. – С. 6-9.

100. Allan. L. Textbook of Fetal Cardiology / L. Allan, L. K. Hornberger, G. Sharland. – Greenwich Medical Media Publishing, 2000. – Vol. 83. – P. 367-370.

101. Alt, R. Marker Proteins in Inflammation / R. Alt, D. Willard, J. Messer. – Berlin; N. Y., 1982. – P. 421-422.

102. Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys 1010 and 2010 analysers / P. O. Collinson, S. C. Barnes, D. C. Gaze et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6, № 3. – P. 365-368.

103. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure / Y. Seino, A. Ogawa, T. Yamashita et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6, № 3. – P. 295-300.

104. Azzazy, H. M. B-type natriuretic peptide: physiologic role and assay characteristics / H. M. Azzazy, R. H. Christenson // *Heart Fail. Rev.* – 2003. – Vol. 8. – P. 315-320.

105. Balakrishnan, P. L. Pathology of congenital heart disease / P. L. Balakrishnan, A. L. Juraszek // *NeoReviews.* – 2012. – Vol. 13. – P. 703-710.

106. Bettencourt, P. Amino-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide testing for inpatient monitoring and treatment guidance of acute destabilized heart failure / P. Bettencourt, J. L. Januzzi // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101 (suppl. 3A). – P. 67-71.

107. Bone, R. C. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure / R. C. Bone, W. J. Sibbald, C. L. Sprung // *Chest.* – 1992. – Vol. 101. – P. 1481-1483.

108. Bouchut, J. C. Lessons from transporting newborn infants with known or suspected congenital heart disease / J. C. Bouchut, S. Teyssedre // *Paediatr. Anaesth.* – 2008. – Vol. 18, № 7. – P. 679-681.

109. Boughman, J. A. Familial risk of congenital heart disease assessed in a population based epidemiology study / J. A. Boughman, K. A. Berg, J. A. Asternborski // *Am. J. Med. Genet.* – 1987. – Vol. 26. – P. 839-849.

110. Bradshaw, E. A. Screening for critical congenital heart disease: advancing detection in the newborn / E. A. Bradshaw, G. R. Martin // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2012. – Vol. 24, № 5. – P. 603-608.

111. Bright, J. J. Differential influence of interleukin-12 in the pathogenesis of autoimmune and virus-induced central nervous system demyelination / J. J. Bright, M. Rjdriguez, S. Sriram // *J. Virol.* – 1999. – Vol. 73, № 2. – P. 1637-1639.

112. B-type natriuretic peptide in the recognition of critical congenital heart disease in the newborn infant / S. Das, N. K. Chanani, S. Deshpande, K. O. Maher // *Pediatr. Emerg. Care.* – 2012. – Vol. 28, № 8. – P. 735-738.

113. Cardiovascular computed tomography angiography in newborns and infants with suspected congenital heart disease: retrospective evaluation of low-dose scan protocols / T. Klink, G. Muller, J. Weil et al. // *Clin. Imaging.* – 2012. – Vol. 36, № 6. – P. 746-53.

114. Chang, R. K. Screening newborns for congenital heart disease with pulse oximetry: survey of pediatric cardiologists / R. K. Chang, S. Rodriguez, T. S. Klitzner // *Pediatr. Cardiol.* – 2009. – Vol. 30, № 1. – P. 20-25.

115. Coexpression of two distinct genes to generate secreted bioactive cytotoxic lymphocyte maturation factor / U. Gubler, A. O. Chua, D. S. Schoenhaut et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 1991. – Vol. 88. – P. 4143-4147.

116. Complementary roles of simple variables, NYHA and N-BNP, in indicating aerobic capacity and severity of heart failure / S. G. Williams, L. L. Ng, R. J. O'Brien et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 102, № 2. – P. 279-286.

117. Congenital heart defects: natural course and in utero development / S. Yagel, A. Weissman, Z. Rotstein et al. // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 550-555.

118. Cost-effectiveness of routine screening for critical congenital heart disease in US newborns / C. Peterson, S. D. Grosse, M. E. Oster et al. // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 132. – P. 595-603.

119. C-reactive protein and orosomucoid as parameters of developmental monitoring and therapeutic effectiveness in neonatal sepsis / G. D. Coto, J. Lopez Sastre, C. Concheso et al. // *An. Esp. Pediatr.* – 1982. – Vol. 17, № 3. – P. 204-210.

120. C-reactive protein and orosomucoid determinations in a neonatal pathology unit / P. Vanlieferinghen, H. Peigue-Lafeuille, J. Gaulme et al. // *Pediatric.* – 1986. – Vol. 41, № 2. – P. 121-125.

121. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee.

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra et al. // *Chest*. – 1992. – Vol. 101, № 6. – P. 1644-1655.

122. Design and methodology of the North Star Study: NT-proBNP stratified follow-up in outpatient heart failure clinics – a randomized Danish multicenter study / M. Schou, F. Gustafsson, L. Videbaek et al. // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 156, № 4. – P. 649-655.

123. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy finding / R. B. Devereux, D. R. Alonso., E. M. Lutas et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1986. – Vol. 57. – P. 450-458.

124. Echocardiographic definition of left ventricular hypertrophy in the hypertensive: which method of indexation of left ventricular mass? / P. Gosse, V. Jullien, P. Jarnier et al. // *J. Hum. Hypertens.* – 1999. – Vol. 13. – P.505-509.

125. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis / Bernard G. R., Vincent J. L., Laterre P. F. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 699-709.

126. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy / H. Yamaguchi, J. Yoshida, K. Yamamoto et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 43, № 1. – P. 55-60.

127. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain / J. Steiner, H. G. Bernstein, H. Bielau et al. // *BMC Neurosci.* – 2007. – Vol. 8. – P. 2.

128. Factors associated with late detection of critical congenital heart disease in newborns / A. L. Dawson, C. H. Cassell, T. Riehle-Colarusso et al. // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 132. – P. 604-611.

129. Feasibility of critical congenital heart disease newborn screening at moderate altitude / J. Wright, M. Kohn, S. Niermeyer, C. M. Rausch // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 133. – P. 561-569.

130. Ganrot, K. Plasma protein pattern in acute infectious diseases / K. Ganrot // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1974. – Vol. 34, № 1. – P. 75-81.

131. Gelb, B. D. Complex genetics and the etiology of human congenital heart disease / B. D. Gelb, W. K. Chung // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2014. – Vol. 4. – P. 13953.
132. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty / A. C. Fahed, B. D. Gelb, J. G. Seidman, C. E. Seidman // *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 112. – P. 707-720.
133. Guiding and monitoring of heart failure therapy with NT-ProBNP: concepts and clinical studies / A. M. Richards, R. W. Troughton, J. Lainchbury et al. // *J. Card. Fail.* – 2005. – Vol. 11 (suppl. 5). – P. 34-37.
134. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease / T. Mueller, A. Gegenhuber, W. Poelz et al. // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 341. – P. 41-48.
135. Hokanson, J. S. Pulse oximetry is beneficial in screening newborns for critical congenital heart disease / J. S. Hokanson // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 160, № 3. – P. 529.
136. Implementing recommended screening for critical congenital heart disease / G. R. Martin, R. H. Beekman, E. B. Mikula et al. // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 132. – P. 185-192.
137. Ingebrigtsen, T. Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury / T. Ingebrigtsen, B. Romner // *Restor. Neurol. Neurosci.* – 2003. – Vol. 21, № 3-4. – P. 171-176.
138. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke / K. Fassbender, R. Schmidt, A. Schreiner et al. // *J. Neurol. Sci.* – 1997. – Vol. 148, № 1. – P. 101-105.
139. Levosimendan infusion in newborns after corrective surgery for congenital heart disease: randomized controlled trial / Z. Ricci, C. Garisto, I. Favia et al. // *Intensive Care Med.* – 2012. – Vol. 38, № 7. – P. 1198-1204.
140. Middle ear fluid cytokine and inflammatory cell kinetics in the chinchilla otitis media model / K. Sato, C. L. Liebeler, M. K. Quartey et al. // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67, № 4. – P. 1943-1946.

141. Mitka, M. Panel proposes national plan to screen newborns for congenital heart disease / M. Mitka // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306, № 16. – P. 1748-1749.
142. Muller, B. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. / B. Muller, K. L. Becker // *Swiss Med. Wkly*. – 2001. – Vol. 131. – P. 595-602.
143. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay / K. T. Yeo, A. H. Wu, F. S. Apple et al. // *Clin. Chim. Acta*. – 2003. – Vol. 338, № 1-2. – P. 107-115.
144. Murray, N. A. Neonatal transfusion practice / N. A. Murray, I. A. G. Roberts // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2004. – Vol. 89. – P. 101-107.
145. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure / A. Palazzuoli, M. Gallotta, I. Quatrini, R. Nuti // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2010. – Vol. 6. – P. 411-418.
146. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy / G. D. V. Hankins, S. Koen, A. F. Gei et al. // *Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 99, № 5. – P. 688-691.
147. Neurobehavioral abnormalities in newborns with congenital heart disease requiring open-heart surgery / A. N. Massaro, P. Glass, J. Brown et al. // *J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 158, № 4. – P. 678-668.
148. Newborn screening for critical congenital heart disease: potential roles of birth defects surveillance programs - United States, 2010-2011 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2012. – Vol. 61. – P. 849-853.
149. NT-ProBNP in acute heart failure: correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation / F. Knebel, I. Schimke, K. Pliet et al. // *J. Card. Fail.* – 2005. – Vol. 11 (suppl. 5). – P. 38-41.
150. Old and new biomarkers of heart failure / M. Emdin<sup>1</sup>, S. Vittorini, C. Passino et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11. – P. 331-335.
151. Olney, R. S. Newborn screening for critical congenital heart disease: essential public health roles for birth defects monitoring programs / R. S. Olney, L. D.

Botto // *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* – 2012. – Vol. 94, № 12. – P. 965-969.

152. Ostman-Smith, I. Screening for congenital heart disease with newborn pulse oximetry / I. Ostman-Smith, A. W. Granelli // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 9813. – P. 309-310.

153. Oxygen saturation nomogram in newborns screened for critical congenital heart disease / P. Jegatheesan, D. Song, C. Angell et al. // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 131. – P. 1803-1810.

154. Parker, M. M. Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in septic shock / M. M. Parker // *New Horis. Sci. Prac. Acute Med.* – 1998. – Vol. 6. – P. 130-138.

155. Pepys, M. B. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein / M. B. Pepys, M. L. Baltz // *Adv. Immunol.* – 1983. – Vol. 34. – P. 141-212.

156. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: Prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction / A. M. Richards, R. Doughty, M. G. Nicholls et al. // *J. Am Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37, № 7. – P. 1781-1787.

157. Polymer particles for immunological assay / S. P. S. Yen, A. Rembaum, R. W. Molday, W. Dreyer // *Emulsion polymerization; ACS Symposium Series.* – Washington, 1976. – P. 236-257.

158. Predictors of duct dependent congenital heart disease in infants transferred by newborn emergency transport service (NETS) Victoria / N. Gupta, C. O. F. Kamlin, M. Stewart et al. // *Arch. Dis. Child.* – 2012. – Vol. 97. – P. 327-328.

159. Presentation of congenital heart disease diagnosed at birth: analysis of 29,770 newborn infants / L. F. Amorim, C. A. Pires, A. M. Lana et al. // *J. Pediatr. (Rio J.).* – 2008. – Vol. 84, № 1. – P. 83-90.

160. Prevalence of congenital heart disease assessed by echocardiography in 2067 consecutive newborns / T. Ishikawa, S. Iwashima, A. Ohishi et al. // *Acta Paediatr.* – 2011. – Vol. 100, № 8. – P. 55-60.

161. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study / B. Khoshnood, N. Lelong, L. Houyel et al. // *Heart*. – 2012. – Vol. 98. – P. 1667-1673.

162. Procalcitonin correlates with C-reactive protein as an acute-phase reactant in pediatric patients / R. Somech, V. Zakuth, A. Assia et al. // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2000. – Vol. 2, № 2. – P. 147-150.

163. Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension / G. de Simone, P. Verdecchia, S. Pede et al. // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 40. – P. 470-476.

164. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: Range of morphology in a population-based study / P. E. Daubeney, D. G. Delany, R. H. Anderson et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1670-1679.

165. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: impact of fetal echocardiography on incidence at birth and postnatal outcome / P. E. Daubeney, J. K. Sharland, A. C. Cook et al. // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 562-566.

166. Reliability of a single pulse oximetry reading as a screening test for congenital heart disease in otherwise asymptomatic newborn infants: the importance of human factors / J. D. Reich, B. Connolly, G. Bradley et al. // *Pediatr. Cardiol.* – 2008. – Vol. 29, № 2. – P. 371-376.

167. Results from the New Jersey Statewide Critical Congenital Heart Defects Screening Program / L. F. Garg, K. van Naarden Braun, M. M. Knapp et al. // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 132. – P. 314-323.

168. Role of pulse oximetry in examining Newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the AHA and AAP / W. T. Mahle, J. W. Newburger, G. P. Matherne et al. // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 124. – P. 823-836.

169. Sagnella, G. A. Measurement and importance of plasma brain natriuretic peptide and related peptides / G. A. Sagnella // *Ann. Clin. Biochem.* – 2001. – Vol. 38. – P. 83-93.

170. Serial Nt-proBNP monitoring and outcomes in outpatients with decompensation of heart failure / A. Bayes-Genfs, D. Pascual-Figal, J. Fabregat et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 120, № 3. – P. 338-343.

171. Shaaban, M. Serum protein S100 as a marker of cerebral damage during cardiac surgery / M. Shaaban // *Brit. J. Anaesthesia*. – 2000. – Vol. 85, № 2. – P. 287-298.

172. Shastri, A. T. Pulse oximetry screening for detection of critical congenital heart disease in newborns: a survey of current practices in the United Kingdom / A. T. Shastri, P. Clarke, R. Roy // *Acta Paediatr.* – 2011. – Vol. 100, № 5. – P. 636-637.

173. SIRS, MODS, and MOF: Pathophysiology, Prevention, and Therapy / eds. A. Baue, E. Faist, D. Fry. – N. Y.: Springer, 2000. – P. 420-437.

174. Smooth implementation of critical congenital heart defect screening in a newborn nursery / J. P. Andrews, A. S. Ross, M. A. Salazar et al. // *Clin. Pediatr.* – 2014. – Vol. 53. – P. 173-176.

175. Snell, A. Organ damage during cardiopulmonary bypass / A. Snell, B. Parizkova // *Cardiopulmonary Bypass* / eds. S. Ghosh, F. Falter, D. J. Cook. – Cambridge, 2009. – P. 140-153.

176. Tammela, T. Molecular lymphangiogenesis: New players / T. Tammela; T. V. Petrova, K. Alitalo // *Trends Cell Biol.* – 2005. – Vol. 15. – P. 434-441.

177. *Textbook of Critical Care* / eds. J.-L. Vincent, E. Abraham, F. A. Moore et al. – Saunders/Elsevier, 2011. – 1829 p.

178. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure / A. Karabulut, A. Kaplan, C. Aslan et al. // *Acta Cardiol.* – 2005. – Vol. 60. – P. 631-638.

179. The effects of synbiotics on morbidity and mortality in newborns with cyanotic congenital heart disease: a prospective randomized controlled trial / B. Aydin, D. Dilli, S. Erol et al. // *Arch. Dis. Child.* – 2012. – Vol. 97. – P. 462.

180. Yun, S. W. Congenital heart disease in the newborn requiring early intervention / S. W. Yun // *Korean J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 54, № 5. – P. 183-191.

181. Ziegler-Heitbrock, L. The CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> blood monocytes: their role in infection and inflammation / L. Ziegler-Heitbrock // *J. Leukoc. Biol.* – 2007. – Vol. 81, № 3. – P. 584-592.