

КУРЕНКОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

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

14.01.08 - педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

ТОМСК-2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Игишева Людмила Николаевна

Официальные оппоненты:

Профессор кафедры госпитальной педиатрии №1

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Котлукова Наталья Павловна

Врач – детский кардиолог
кардиохирургического отделения №2
ФГБУ НИИ кардиологии,
кандидат медицинских наук

Янулевич Ольга Сергеевна

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск).

Защита состоится « » _____ 2015 г. в ____⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и на сайте www.ssmu.ru.

Автореферат разослан « » _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Агеева Т.С.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. По данным государственных статистических материалов в структуре заболеваемости детей сердечно-сосудистая патология (включая врожденные пороки сердца (ВПС)) занимает 13 место [Полунина В.В. и соав., 2012]. Доля умерших от ВПС в группе всех причин по Российской Федерации в течение последних лет составляет 10 %, среди которых 80 % составляют дети до 1 года [Школьникова М.А., Бокерия Е.Л., Дегтерева Е.А., 2012].

Прогноз для жизни и здоровья новорожденного с критическим ВПС зависит, в первую очередь, от своевременности диагностики и адекватности оказанной медицинской помощи в раннем неонатальном периоде, а также качества взаимодействия акушеров, перинатологов, неонатологов, детских кардиологов и кардиохирургов [J. Wright, M. Kohn, S. Niermeyer, C. M. Rausch, 2014].

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 [Дегтерева Е.А., 2012]. В настоящее время существующие 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 [Любимова М.А., Черненко Ю.В., Панина О.С., Лаврова Д.Б., 2013]. 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.

Степень разработанности. В последнее десятилетие много уделяется внимания изучению проблемы критических врожденных пороков сердца [Затикян Е.П., 2011; Шарькин 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., Дегтерева 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.

В связи с вышесказанным, **целью исследования** явилось 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 пептида (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 ниже 119 в минуту; гипоксемия; гипоплазия/гипертрофия миокарда левого желудочка, определенные на третьи сутки жизни. Важным является определение перестройки гемодинамики в постнатальном периоде (перегрузка левых отделов сердца или перегрузка правых отделов).

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».

Степень достоверности и апробация результатов. 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).

Личный вклад автора. На основе опыта работы, связанного с курацией пациентов с врожденными пороками сердца, 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** представлены актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и научно-практическая значимость работы, данные об апробации работы и внедрении результатов исследования в практику. Сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе автором проведен аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций по вопросам клиники и диагностики врожденных пороков сердца периода новорожденности. Также приведена общая характеристика полиорганной недостаточности, шкалы, а также прогноз у новорожденных с врожденными пороками сердца. Приведены данные использования биомаркеров в диагностике патологических состояний у данной категории пациентов. Выделен ряд организационных проблем в обеспечении лечебных мероприятий, необходимых для спасения жизни новорожденного с критическим врожденным пороком сердца в раннем неонатальном периоде.

Вторая глава **«Материалы и методы исследования»** посвящена описанию организации и методики проведения исследования, используемых методов статистической обработки и анализа полученных данных.

Для достижения поставленной цели проводилось исследование за период 2007-2013 гг. Репрезентативная выборка составила 253 человека.

Критериями включения в исследование служили:

Информированное письменное согласие родителей (официальных опекунов) пациента об участии в исследовании.

Возраст от 0 до 28 дней жизни (неонатальный период).

ВПС, осложненный наличием гипоксемического синдрома.

ВПС, осложненный наличием сердечной недостаточности 2 и более степени по классификации Н. А. Белоконь (1987 г).

ВПС, осложнённый сочетанием гипоксемического синдрома и сердечной недостаточности.

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.

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.

Этапы исследования:

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. 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** в 2011–2012 гг. Пациентов в исследование включали сплошным методом используя критерии включения и исключения. В проспективную группу вошли 112 пациентов. Ретроспективная и проспективная группы сформированы успешно, смещенность выборки отсутствует.

Параллельно проспективному сплошному исследованию в этой же группе пациентов проводилось **проспективное когортное исследование**, в ходе которого проводилась комплексная оценка полиорганной недостаточности по шкале SOFA у пациентов проспективной группы наблюдения. В проспективном когортном исследовании пациенты были распределены на 2 когорты по факту наличия или отсутствия ПОН. В когорту с полиорганной недостаточностью вошли 20 пациентов. В когорту без ПОН вошли 92 пациента.

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).

На третьем этапе исследования в 2013 году разрабатывался и апробировался алгоритм прогнозирования высокого риска летального исхода у новорожденных с критическими ВПС в раннем неонатальном периоде.

Для разработки алгоритма были использованы клиничко-инструментальные данные 98 отобранных пациентов проспективной группы. Критерием отбора в математическое исследование служило наличие всех необходимых показателей, измеренных на третьи сутки жизни (48–72 часа жизни). Из всего множества изучаемых нами параметров на основании данных исследования были предложены потенциальные предикторы летального исхода.

Для апробации алгоритма прогноза высокого риска летального исхода новорожденного с ВПС проводилось проспективное сплошное исследование за состоянием новорожденных с критическими ВПС. 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).

Все дети наблюдались с рождения или с момента поступления в отделение реанимации новорожденных из других родильных домов до перевода на кардиохирургическое лечение, выписки домой или смерти пациента.

Лабораторные методы исследования. Забор крови проводился однократно в возрасте 48–72 часов жизни (третьи сутки жизни). 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. Для проведения иммуноферментного анализа использовалась венозная кровь.

Определение биомаркеров: С-реактивного белка, Nt-pro-BNP, интерлейкинов -10, -12, белка S-100 - проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа, с использованием соответствующих тест-систем. Тест проводился согласно приложенной инструкции.

Инструментальные методы исследования. ЭхоКГ проводили с помощью эхокардиографа методом двухмерной эхокардиографии, доплер-эхокардиографии в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием.

Электрокардиографию проводили в 12 отведениях по стандартной методике, дополнительно рассчитывался скорректированный интервал QT (QTc). Рентгенологическое исследование проводилось всем детям с ВПС по стандартной методике.

Статистическая обработка 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 среднее значение и стандартная ошибка, а также медиана и интерквартильный размах в виде 25 и 75 перцентилей. 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 χ^2 с поправкой Йетса.

В качестве математического метода прогнозирования и классификации использовались деревья. 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 р-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 р-уровень, равный 0,05. [Реброва О.Ю., 2002; Халафян А.А., 2014].

В третьей главе **«Клинико-инструментальная характеристика новорожденных с осложненным течением врожденных пороков сердца»** проводился сравнительный анализ ретроспективной и проспективной групп.

При проведении сравнительного анализа клинико-анамнестических данных двух групп пациентов не было выявлено статистически значимой разницы по пренатальным и антенатальным данным. Группы сформированы успешно, смещенность выборки отсутствовала (Таблица 1).

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 КДО ЛЖ, КДО/массе миокарда ЛЖ. Значения морфометрических показателей левого желудочка (МЖП, ЗСЛЖ, ОТС ЛЖ, КДР, КСР), 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. Таким образом, для прогнозирования исхода госпитализации новорожденного с ВПС, важным является определение перестройки гемодинамики в постнатальном периоде (перегрузка левых отделов сердца или перегрузка правых отделов).

При анализе полученных результатов выявлено, что в ретроспективной группе на неонатальном этапе кардиохирургом осмотрено 87 пациентов, что составило 73,1%. В проспективной группе неонатальный кардиологический консилиум с участием кардиохирурга проведен 100 детям (89,3%) ($p = 0,004$). Внедрение междисциплинарного неонатального консилиума обусловило более высокую оперативную активность. Если в ретроспективной группе было оперировано 47 (39,8%) пациентов, то уже в проспективной – 70 (62,5%)

($p=0,001$). 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

Таблица 1

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] – процентиля выборки; n – число наблюдений, p – уровень значимости различий. Применен U – критерий Манна Уитни.			
Параметр	Ретроспективная группа (n = 118)	Проспективная группа (n = 112)	p
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; p – уровень значимости различий. Применен критерий χ^2 с поправкой Йетса			

Комплексная оценка клинично-инструментальных параметров и коллегиальность в принятии тактического решения обеспечивают выбор оптимального режима патогенетической терапии у новорожденных с критическими ВПС, статистически значимо увеличивает оперативную активность и снижает госпитальную летальность.

В четвертой главе рассматриваются **«Диагностика и лечение критических состояний у новорожденных с врожденными пороками**

сердца». 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.

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 $2,9 \pm 0,3$.

При проведении сравнительного анализа клинико-анамнестических данных двух когорт пациентов не было выявлено статистически значимой разницы (Таблица 2). 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). Таким образом, еще внутриутробно происходило влияние неблагоприятного фактора на рост и развитие ребенка, но, какого именно, по полученным данным установить не представлялось возможным.

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 ($p = 0,004$).

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 развивающихся нарушениях структурно-функционального состояния не только сердечно-сосудистой, но и других систем плода еще внутриутробно.

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, КДРЛЖ. Сравнение показало об увеличенной преднагрузки на левый желудочек сердца у детей без ПОН. 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 еще внутриутробно.

Таблица 2

Клинико-анамнестические данные у пациентов с ПОН и без ПОН

Параметр	Когорта с ПОН (n = 92)	Когорта без ПОН (n = 20)	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±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 χ^2 с поправкой Йетса			

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 когорте 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 когорте без ПОН – $1,6 \pm 0,7$ баллов, когорте 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 группах 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). Учитывая полученные данные, этот биохимический показатель можно считать маркером перегрузки левых отделов сердца, что клинически не всегда проявляется.

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.

Полиорганная недостаточность, диагностированная с помощью шкалы SOFA, адаптированной к периоду новорожденности, имела место в раннем неонатальном периоде у 17,9% новорожденных с критическими ВПС и характеризовалась, в первую очередь, нарушениями сердечно-сосудистой и церебральной систем, что подтверждается уровнем лабораторных показателей Nt-pro-BNP, нейроспецифического белка S-100.

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. Нами был определен критический возраст пациента – третьи сутки жизни (48–72 часа).

На основе признаков статистически значимого отличия когорт пациентов с ПОН и без ПОН были выбраны 44 предиктора (признака) высокого риска летального исхода и использованы некоторые данные анамнеза пациентов.

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.

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 1).

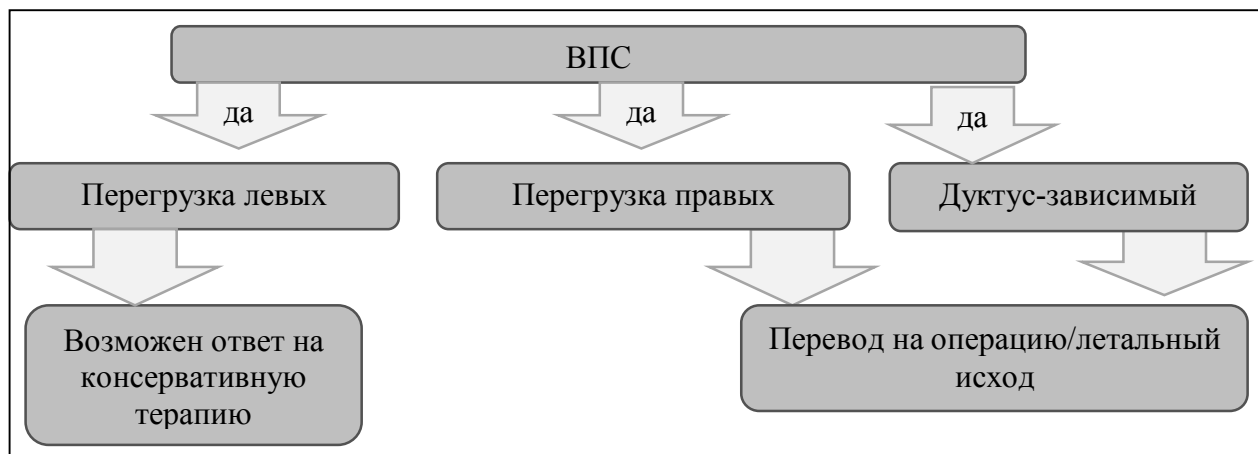


Рисунок 1. Алгоритм тактики при различных гемодинамических вариантах ВПС в раннем неонатальном периоде.

Параметры данной модели алгоритма: диагностическая чувствительность – 91,3%; диагностическая специфичность – 73,1%; диагностическая значимость положительного теста – 75,4%; диагностическая значимость отрицательного теста – 92,7%; диагностическая эффективность – 81,6%.

При проведении анализа четырехпольных таблиц непараметрические статистические критерии показали статистически значимый уровень достоверности различий исходов госпитализации в зависимости от воздействия фактора риска.

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.

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 2).

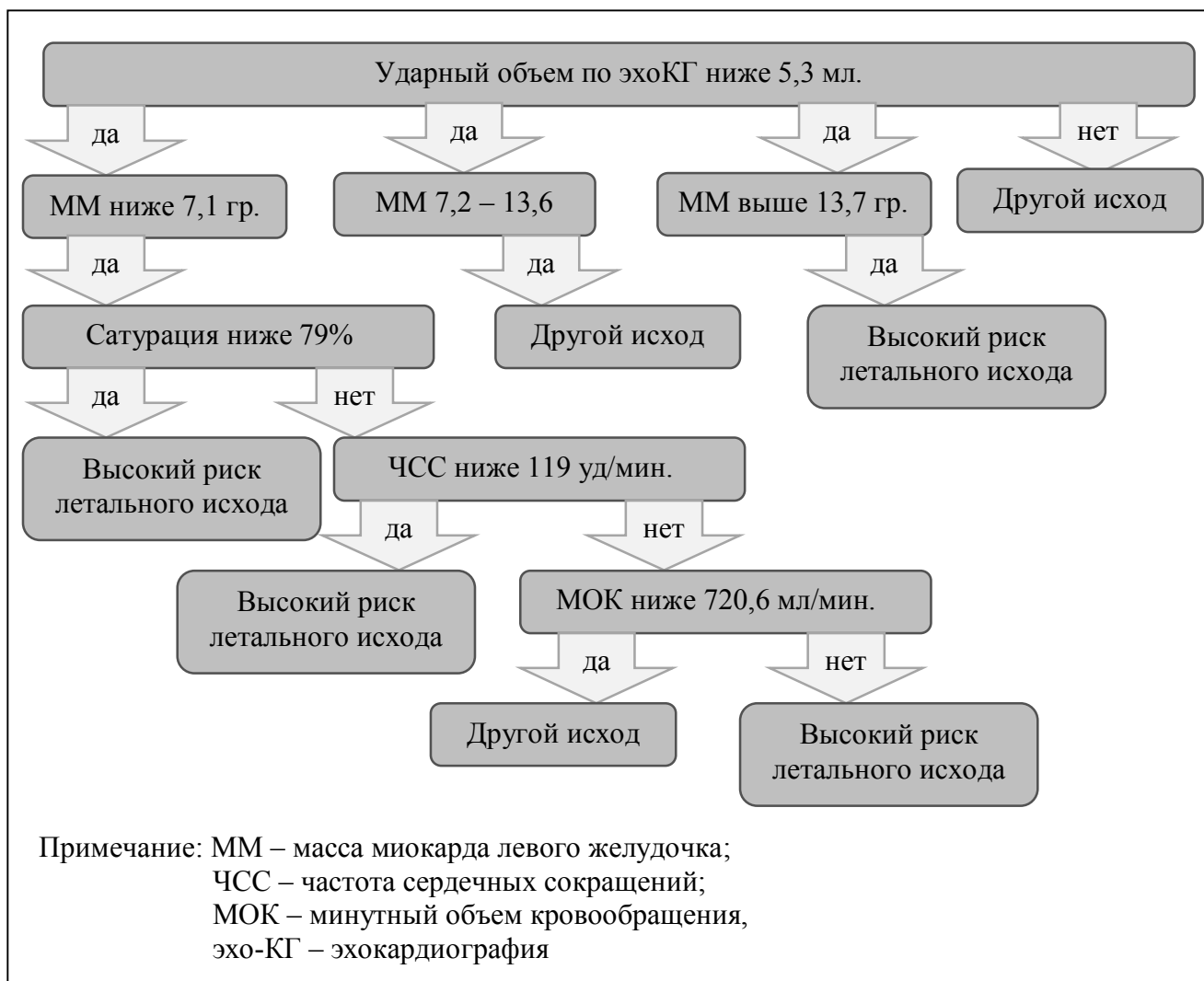


Рисунок 2. Прогноз летального исхода новорожденного на 3-и сутки жизни

Параметры данной модели алгоритма: диагностическая чувствительность – 56,3%; диагностическая специфичность – 100,0%; диагностическая значимость положительного теста – 100,0%; диагностическая значимость отрицательного теста – 92,1%; диагностическая эффективность – 92,9%.

При проведении анализа четырехпольных таблиц непараметрические статистические критерии показали статистически значимый уровень достоверности различий исходов госпитализации в зависимости от воздействия фактора риска.

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.

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. Использовались те же критерии включения и исключения, которые использовались при проведении проспективного сплошного исследования. При сравнительном анализе клинико-анамнестических данных проспективной групп и группы для апробации алгоритма не было выявлено статистически значимой разницы (Таблица 3). Группы сформированы успешно, смещенность выборки отсутствует.

Таблица 3

Клиническо-анамнестическая 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 новорожденные	91 (81,3 %)	19 (82,6 %)	0,921
– недоношенные новорожденные	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 χ^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.

Параметры данной модели алгоритма: диагностическая чувствительность – 73,3%; диагностическая специфичность – 50,0%; диагностическая значимость положительного теста – 73,3%; диагностическая значимость отрицательного теста – 50,0%; диагностическая эффективность – 65,2%. При проведении анализа четырехпольных таблиц критерии оценки силы связи между факторами риска и исходом показали среднюю силу связи.

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%.

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.

Параметры данной модели алгоритма: диагностическая чувствительность – 40,0%; диагностическая специфичность – 100,0%; диагностическая значимость положительного теста – 100,0%; диагностическая значимость отрицательного теста – 85,7%; диагностическая эффективность – 87,0%.

При проведении анализа четырехпольных таблиц критерии показали статистически значимый уровень различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Критерии оценки силы связи между факторами риска и исходом показывает сильную силу связи.

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

В **заключении** резюмируются полученные данные. Подводятся итоги проведенного исследования, которые свидетельствуют о достижении цели и решении поставленных задач, раскрыты основные положения, выносимые на защиту.

Для определения прогностически значимых эхокардиографических параметров пациенты ретроспективной группы и проспективной группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от преобладания перегрузки правых или левых отделов сердца. Было выявлено, 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 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.

Нами проведен также сравнительный анализ данных эхоКГ когорты пациентов без ПОН и когорты с ПОН. Полученные 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 и полученные нами данные пренатальной эхокардиографии.

При разработке алгоритма прогнозирования высокого риска летального исхода новорожденного с ВПС было выявлено, что 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 потребуется оперативное лечение.

Исследование подтвердило высокую значимость значения SpO₂ 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.

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.

ВЫВОДЫ

1. Мониторинг основных параметров состояния новорожденного пациента и показателей эхокардиографии позволяют достоверно увеличить выявление врожденных пороков сердца и гипоксемического синдрома у новорожденных в постнатальном периоде, а также дифференцировать структурно-гемодинамический вариант врожденного порока сердца (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 врожденными пороками сердца с превалированием сердечно-сосудистого и церебрального компонентов.

4. При врожденном пороке сердца 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 врожденным пороком сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Для определения срочности неотложных мероприятий при врожденных пороках сердца 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 полиорганной недостаточности у новорожденных с критическими врожденными пороками сердца рекомендуется использовать шкалу SOFA, адаптированную к периоду новорожденности.

- В алгоритм прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с критическими врожденными пороками сердца необходимо включать определение уровня насыщения гемоглобина кислородом и значения эхокардиографических параметров: ударного объема, массы миокарда левого желудочка, минутного объема кровообращения в сочетании клиническими данными – частотой сердечных сокращений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тактика оказания помощи новорожденным с дуктус-зависимым кровообращением [Текст] / Л.Н. Игишева, Е.Г. Цой, О.В. Куренкова, А.В. Нохрин, И.Н. Сизова, А.В. Голомидов // Вестник Кузбасского научного центра. Вып. № 14: Актуальные вопросы муниципального здравоохранения. – Кемерово, 2011. – С. 165-168.

2. Лечение критических врожденных пороков сердца на дооперационном этапе [Текст] / Е.Г. Цой, Л.Н. Игишева, О.В. Куренкова, А.В. Нохрин, А.В. Голомидов, С.Ф. Шкляр, А.Э. Фурман // Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике : сборник материалов IV Съезда кардиологов Сибирского федерального округа. – Кемерово, 2011. – С. 74-75.
3. Влияние нутриетивной поддержки на течение недостаточности кровообращения у новорожденных [Текст] / Е.Г. Цой, Л.Н. Игишева, М.И. Ангырбан, О.В. Куренкова // Детская кардиология в аспекте междисциплинарных связей. – 2011. – № 2. – С. 94.
4. Диагностика и лечение критических врожденных пороков сердца у новорожденных [Текст] / О.В. Куренкова, Л.Н. Игишева, Е.Г. Цой, А.В. Голомидов // Вестник Кузбасского научного центра. Вып. № 15: Достижения медицинской науки Кузбасса – практическому здравоохранению. – Кемерово, 2012. – С. 86-87.
5. Игишева, Л.Н. Критические врожденные пороки сердца периода новорожденности [Текст] / Л.Н. Игишева, Е.Г. Цой, О.В. Куренкова // **Мать и Дитя в Кузбассе.** – 2012. – № 2 – С. 8-14. (0,062)
6. Инновационные подходы к оказанию медицинской помощи новорожденным детям с врожденными пороками сердца [Текст] / Л.Н. Игишева, О.В. Куренкова, Е.Г. Цой, Е.В. Григорьев // Детская кардиология 2012 : тезисы VII Всероссийского конгресса. – М., 2012. – С. 26-28.
7. Цой, Е.Г. Диагностика и лечение критических врожденных пороков сердца у новорожденных [Текст] / Е.Г. Цой, Л.Н. Игишева, О.В. Куренкова // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2012. – спец. вып. № 2. – С. 66-69.
8. Игишева, Л.Н. Особенности диагностики и лечения критических врожденных пороков сердца на дооперационном этапе в Кемеровской области [Текст] / Л.Н. Игишева, Е.Г. Цой, О.В. Куренкова // Сборник трудов научно-практической конференции в рамках Кузбасской международной недели здравоохранения. – Кемерово, 2013. – С. 29-31.
9. Современная организация медицинской помощи новорожденным с врожденными пороками сердца на дооперационном этапе [Текст] / Л.Н. Игишева, Е.Г. Цой, О.В. Куренкова, Г.В. Артамонова // Сибирская наука – российской практике : материалы V Съезда кардиологов Сибирского федерального округа. – Барнаул, 2013. – С. 120-121.
10. Современная организация медицинской помощи новорожденным с врожденными пороками сердца на дооперационном этапе [Текст] / Л.Н. Игишева, Е.Г. Цой, О.В. Куренкова, Г.В. Артамонова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2013. – № 4. – С. 56-61.
11. Актуальное построение медицинской помощи новорожденным с врожденными пороками сердца на дооперационном этапе [Текст] / Л.Н. Игишева, Е.В. Цой, О.В. Куренкова, Г.В. Артамонова // Детская

- кардиология 2014 : тезисы VIII Всероссийского конгресса. – М., 2014. – С. 25-26.
12. Лабораторная диагностика сердечной недостаточности у новорожденных с критическими пороками сердца [Текст] / Л.Н. Игишева, О.В. Куренкова, Е.В. Григорьев, Е.Г. Цой // *Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний : материалы VIII Российского форума с международным участием.* – СПб., 2014. – С. 89-90.
 13. Дифференциальный подход к диагностике сердечной недостаточности у новорожденных с врожденными пороками сердца [Текст] / Е.Г. Цой, О.В. Куренкова, Л.Н. Игишева, Н.Б. Соболева // *Детская кардиология 2014 : тезисы VIII Всероссийского конгресса.* – М., 2014 – С. 55-56.
 14. Клиника и диагностика врожденных пороков сердца с осложненным течением у новорожденных [Текст] / Е.Г. Цой, О.В. Куренкова, Л.Н. Игишева, О.В. Киреева, Л.В. Цигельникова // **Мать и Дитя в Кузбассе.** – 2014. – № 3. – С. 16-22. (0,062)
 15. Куренкова, О.В. Современные подходы к диагностике критических состояний у новорожденных с врожденными пороками сердца [Электронный ресурс] / О.В. Куренкова // **Медицина и образование в Сибири.** – 2014. – № 5. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1533 (дата обращения: 24.10.2014). (0,087)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПС – врожденный порок сердца;
 ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка;
 КДО – конечный диастолический объем;
 КДР – конечный диастолический размер;
 ЛЖ – левый желудочек;
 МЖП – межжелудочковая перегородка;
 ММ – масса миокарда;
 ПОН – полиорганная недостаточность;
 СРБ – С-реактивный белок;
 ЧСС – частота сердечных сокращений;
 ЭхоКГ – эхокардиография;
 Nt-pro-BNP – предшественник мозгового натрийуретического маркера;
 SOFA – Sequential Organ Failure Assessment.