ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. АБУАЛИ ИБНИ СИНО»

УДК:616-053.2:616.12

На правах рукописи

КУЗИБАЕВА НАИМАХОН КОНБОБОЕВНА

ВРОЖДЁННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА: РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ

Диссертация

на соискание учёной степени доктора медицинских наук

по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор **Исмоилов К.И.**

Душанбе – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ…… 4

ВВЕДЕНИЕ……... 6

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ……... 14

ГЛАВА 1. ВРОЖДЁННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)…… 21

1.1. Эпидемиология врождённых пороков сердца……. 21

1.2. Врождённые пороки сердца: факторы риска…….. 32

1.3. Структура врождённых пороков сердца…….. 45

1.4. Врождённые пороки сердца: диагностика……... 48

1.5. Принципы профилактики и лечения врождённых пороков сердца……. 60

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……... 70

2.1. Материал исследования…….. 70

2.2. Методы исследования…….. 71

ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, СТРУКТУРА, ФАКТОРЫ РИСКА ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ…….. 82

3.1. Распространённость врождённых пороков сердца…… 82

3.2. Структура врождённых пороков сердца…….. 101

3.3. Факторы риска формирования врождённых пороков сердца……. 117

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ……. 135

4.1. Особенности физического развития детей с врождёнными пороками сердца……. 135

4.2. Клинические особенности дефекта межпредсердной перегородки 141

4.3. Особенности клиники дефекта межжелудочковой перегородки 148

4.4. Клинические особенности тетрады Фалло…….. 156

4.5. Сопутствующая патология при врождённых пороках сердца…… 168

ГЛАВА 5. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА…… 175

5.1. Биоэлектрическая активность миокарда при врождённых пороках сердца…….. 177

5.2. Морфологические и функциональные изменения сердца и его клапанного аппарата при врождённых пороках сердца…… 184

ГЛАВА 6. БИО-, ЦИТОХИМИЧЕСКИЙ И ИММУННЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА……. 192

6.1. Уровень маркеров миокардиального повреждения при врождённых пороках сердца…….. 193

6.2. Ферментный статус лимфоцитов при врождённых пороках сердца……. 201

6.3. Иммунный статус при врождённых пороках сердца……. 208

ГЛАВА 7. ВЛИЯНИЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА……. 218

ГЛАВА 8. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ…….. 229

ВЫВОДЫ…….. 285

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ…… 287

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……. 289

Список научных публикаций соискателя ученой степени……. 336

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАК	Высшая Аттестационная комиссия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПС	врождённые пороки сердца
ВУИ	внутриутробные инфекции
ГБАО	Горно-Бадахшанская автономная область
ГОУ	Государственное образовательное учреждение
ДМЖП	дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	дефект межпредсердной перегородки
ИО	инфекционные осложнения
ИФА	иммуноферментный анализ
КоА	коарктация аорты
КФК	креатинфосфокиназа
ЛА	лёгочная артерия
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
КФК-МВ	миокардиальная фракция КФК
ОАП	открытый артериальный проток
РРП	районы республиканского подчинения
С16	гексаденоилкарнитин
С18	стеароилкарнитин
С2	ацетилкарнитин
С8	октаноилкарнитин
СА	стеноз аорты
СДГ	сукцинатдегидрогеназа
СЛА	стеноз лёгочной артерии
СО	свободный карнитин
СРБ	С - реактивный белок
ТФ	тетрада Фалло
ФНО – а	фактор некроза опухоли – а

ХВГ	хроническая внутриутробная гипоксия
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	центральная нервная система
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
а – ГФДГ	а – глицерофосфатдегидрогеназа
CD 4	маркер Т -лимфоцитов с хелперным фенотипом
CD 8	маркер Т - лимфоцитов с супрессорным фенотипом
IgG	иммуноглобулин класса G
IgA	иммуноглобулин класса А
IgM	иммуноглобулин класса М
IL – 4	интерлейкин –4
IL–6	интерлейкин –6
IL - 10	интерлейкин- 10

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Врождённые пороки сердца (ВПС) представляют собой важную проблему в педиатрии. Они имеют довольно высокую распространённость среди патологий кардиоваскулярной системы и являются ведущей причиной летальности среди детей первого года жизни. При отсутствии своевременной и квалифицированной медицинской помощи около 50% детей с ВПС умирают в период новорожденности, и еще 25% умирают в течение первого года жизни.

Частота ВПС в разных странах мира различается и зависит как от пола, так и от структуры этого заболевания [Белозеров Ю.М., Брегель Л.В., Субботин В.М.,2014; Курязова Ш.М., Попенков А.В., Алявия М.Н., Худайназарова С.Р.,2021; Иващенко Т.В., Антонова И.В., Турчанинов Д.В., 2022; YuCao, Rongzhong Huang, RuizeKong, 2022].

Значимость вопроса о ВПС определяется не только их широким распространением. В наше время также наблюдается рост частоты ВПС, а кроме того, фиксируется повышение доли особенно тяжелых и комбинированных случаев, которые часто приводят к неблагоприятным последствиям уже в самые ранние месяцы жизни [Саперова Е.В., Вахлова И.В., 2017; Нелунова Т.И., Бурцева Т.Е., Гоголев Н.М. [и др.], 2018; Дугаров У.И., Шпагина М.Х., Хочиева Ж.Х и др., 2021; DixitR.,RaiS.K., YadavA.K.,etal., 2015;LiuY., ChenS., ZühlkeL. et. al.,2019].

На данный момент выявлено свыше 90 различных форм ВПС и их комбинаций. Среди всех форм ВПС лидирующую строчку занимает ДМЖП, который, согласно различным исследованиям [Шабалдин А.В., Глебова Л.А., Бачина А.В., 2014; Кудаяров Д.К., Муратов А.А., Мусуркулова Б.А. [и др.], 2016; Пирназарова Г.З., 2020; Бобылева Е.С., Сошникова А.А., 2020; Krasuski R.A., Bashore T.M., 2016], составляет от 30 до 50% от общего числа ВПС. На втором месте располагается открытый артериальный проток (ОАП), составляющий 10%, за ним следуют дефект ДМПП, стеноз лёгочной артерии

(СЛА), коарктация аорты (КА), тетрада Фалло (ТФ) и транспозиция магистральных сосудов (ТМС), атриовентрикулярная коммуникация (АВК), каждый из которых занимает от 5 до 7% [Мамедова С.М., Андреева С.Д, Походенько И.В., Шипцына В.В., 2019; Игнатьева А.В., Сибира О.Ф., Гаймоленко И.Н., 2020; Таирова С.Б., Буронов М.И., 2023]. Остальные ВПС, вместе взятые, составляют менее 1 – 2% [Hrusca Adrian, Rachisan Andreea Liana, Chira Emanue, et.al.,2014].

В генезе ВПС следует отметить сочетание наследственных, медико-социальных, гигиенических факторов, а также биологических и этнических факторов. Одним из этнических факторов является родственный брак [Оруджев Р. 2015; Исмаилова А.А., Абдихакимов А.Н., Хабибуллдаев Ш.З. [и др.] 2023].

Проблема родственных браков в Республике Таджикистан (РТ) является не только медицинской, но и серьезной социально-экономической и правовой, в связи с чем, данному вопросу уделено внимание Правительства Республики Таджикистан [Послание Президента Республики Таджикистан Эмомали Рахмона к парламенту Маджлиси Оли, 2015].

Среди факторов риска возникновения ВПС и их течения важное значение имеют инфекции, в том числе TORCH-комплекса, которые имеют тенденцию к росту. На частоту развития ВПС большое влияние оказывают инфекции, вызванные герпесвирусами и цитомегаловирусом (ЦМВИ) [Скляр Е.К., 2005; Осьмирко Т.В., Лялина Л.В., Атласов В.О. и др., 2015; Бениова С.Н., Фиголь С.Ю., Корнилова О.А. и др., 2017; Кохно Н.И., Холмс Н.В., 2018; Нигай Г.С., Куатбеков К.Н., Байжигитов Н.Б., Бильдебаев К.Е, 2019].

В последнее десятилетие благодаря значительному расширению клинических и инструментальных средств диагностики и анализа гемодинамики стало возможным своевременное обнаружение аномалий сердца и крупных сосудов, точное и бесконтактное определение размеров дефектов, а также установление их точного местоположения и измерение градиента давления [Вафин Ю.А.,Игнашина Е.Г., 2016; Карипова А.Л., Бокерия Е.Л.,

Николаева Т.Н., 2016; Кохно Н.И., Холмс Н.В., 2018; Bonnet D., 2021; Клайдайтер У., Роберт Далла Поцца, Николаус А. Хаас, 2022].

Было установлено, что результаты клинической оценки функционирования кардиоваскулярной системы у детей во многом зависят от наличия факторов, воздействующих на состояние здоровья младенца, наличия расстройств в работе сердца и сопутствующих заболеваний [Сарсенбаева Г.И., Гринберг В.Б., 2019; Шабалдин А.В., Цепокина А.В., Шмулевич С.А. и др., 2019; Таирова С.Б., Хушвактова Б.Б., 2023; A. Fung, C. Manlhiot, S. Naiketal., 2013;A. Xu, X. Cao, Y. Luetal., 2016; Kalisch-Smith J.I., Ved N., Sparrow D.B., 2020].

Прогрессирование клинической картины при врождённых кардиопатиях не всегда обусловлено исключительно эволюцией самого порока. Значительную роль в этом процессе могут играть коморбидные состояния, такие как церебральная ишемия, нутритивная недостаточность, воспалительные процессы и анемические состояния, вызванные дефицитом микроэлементов. Примечательно, что существует и обратная связь: тяжелые нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы, включая врождённые пороки, могут провоцировать развитие вторичных патологических состояний, в том числе инфекционно-воспалительного характера. Этот феномен может быть обусловлен транзиторными нарушениями иммунологической реактивности организма, а также модификациями гуморальных и клеточных компонентов иммунной системы [Четвертных В.А., Логинова Н.П., Шилов Д.Ю. и др.,2014; Желев В.А., ПогудинаА.С., Михалев Е.В., 2020; Рахманкулова З.Ж., Файзиева З.Б., Ходжамова Н.К., Алангова М.З., 2022; R. Huang, L. Zhu, H. Guoetal, 2014; KavyaL. Singampalli, ElysaJui᾽ Kevin Shaniet.al., 2021].

За последние десятилетия исследователи сосредоточили свое внимание на изучении ключевых компонентов иммунной системы у больных с кардиологическими заболеваниями. Особый интерес представляет анализ следующих иммунологических маркеров: субпопуляции лимфоцитов (в частности CD4, CD8 и CD19), циркулирующие иммунные комплексы, уровни

иммуноглобулинов классов M (IgM) и G (IgG), включая подклассы IgG. Результаты многочисленных исследований, проведенных как отечественными, так и зарубежными учеными, убедительно демонстрируют корреляцию между различными формами сердечно-сосудистых патологий и состоянием иммунной системы. Эти данные подчеркивают важность иммунологических факторов в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний. Ученые выдвигают гипотезу о возможном участии аутоиммунных процессов в развитии нарушений сердечного ритма [Ровда Ю.И., Шмулевич С.А., Шабалдин А.В., Лукоянычева Е.Б., 2016; Логинова Н.П., Четвертных В.А., Чемурзиева Н.В., 2018].

Предполагается, что аутоантитела, атакующие различные компоненты сердечной мышцы, могут быть ключевым фактором в механизме возникновения аритмий. Врождённые аномалии сердца инициируют каскад патологических изменений, затрагивающих множество систем организма. Этот процесс характеризуется развитием сердечной недостаточности и нарушением кислородного обмена в тканях. На клеточном уровне наблюдается кислородное голодание кардиомиоцитов и нарушение их метаболизма. Такие изменения не проходят бесследно для иммунной системы, провоцируя сбои в ее работе. В контексте патогенеза ВПС особое внимание уделяется двум ключевым факторам: окислительному стрессу и системе антиоксидантной защиты. Их взаимодействие играет важную роль в развитии и прогрессировании сердечной патологии. В сфере детской кардиологии оценка состояния сердечной мышцы у пациентов с ВПС требует многогранного подхода. Это обусловлено сложностью патофизиологических процессов и их влиянием на различные системы организма ребёнка. Ключевую роль в этом процессе играют биохимические маркеры, которые позволяют объективно оценить степень повреждения сердечной мышцы. К наиболее информативным показателям относятся: МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), тропонин-Т (Тр-Т) и т.д [Тройнич Я.Н., 2012; Долгих О.В., Аликина И.Н., Шабалдин А.В.,2019].

Эти биомаркеры отражают различные аспекты повреждения кардиомиоцитов, включая нарушение целостности клеточных мембран и гибель клеток. Однако для постановки точного диагноза и определения прогноза необходим интегративный подход, учитывающий клиническую картину, результаты инструментальных исследований, иммунологические показатели, уровни биохимических маркеров поражения миокарда. Такой многофакторный анализ позволяет не только объективно оценить текущее состояние сердечной мышцы, но и прогнозировать течение заболевания у каждого конкретного ребёнка с ВПС [Нечкина И.В., Ковалев И.А., Соколов А.А., 2014; Какорин С.В., Былова Н.А., 2015; Юрьева Э.А.,.Воздвиженская Е.С, Алимина Е.Г., Леонтьева И.В, 2016; Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Арипов А.Н., Маткаримова А.А., 2019; Anish Nikhanj,Kaiming Wang,Gavin Y. Oudit, 2020; Ap Van, Homme J.L., Qureshi M.I.,Sandoval W., Jaffe A.S.,2022].

Степень научной разработанности изучаемой проблемы

Вопрос взаимосвязи между врождёнными сердечными дефектами и дисфункцией иммунной системы у детей до сегодняшнего дня остаётся недостаточно исследованным. Лишь в нескольких исследованиях были затронуты вопросы иммунодефицита, связанные как с врождёнными аномалиями сердца, так и с пороками, возникающими в процессе жизни [Котлукова Н.П., Неудахин Е.В., Артеменко О.И., Кисленко О.А., Морено И.Г., 2012; Четвертных В.А., Логинова Н.П., Шилов Д.Ю. и др., 2013; Akhmedov A. T., 2023].

Анализ биохимических индикаторов, связанных с повреждением миокарда, а также изучение состояния клеточных мембран кардиомиоцитов, предоставляет ценную информацию о динамике и степени тяжести патологических процессов, протекающих в сердце [Цой Е.Г., Требунских А.И., Цигельникова Л.В., Журавлева И.А., 2016; Bon. M.K., Steele S., Hall A. [et al.], 2021].

Повышение уровня сывороточных ферментов, таких как АСТ, ЛДГ, КФК, а также сердечного изомера КФК-МВ, играет важную роль в диагностике

повреждения миокарда. Тем не менее, повышение этих ферментов может наблюдаться и при других состояниях, включая заболевания мышц и печени. Это подчеркивает важность продолжения поисков "идеального" маркера, который бы надежно указывал на наличие нарушений в функции миокарда. В современной кардиологии уделяется особое внимание исследованию уровней компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов, признанных ведущими биохимическими маркерами для выявления некроза сердечной мышцы из-за их высокой чувствительности и специфичности. Среди них Тр-Т и миокардиальная фракция МВ-креатинкиназы (КФК-МВ) выделяются как наиболее информативные показатели [Плющ М.Г., Аверина Т.Б., Рыбка М.М., 2015; Какорин С.В., Былова Н.А., 2015; Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Арипов А.Н., Маткаримова А.А., 2019; Fawaz A., NasreddinV., MackeY., 2014; AnishNikhanj, KaimingWang,GavinY. Oudit, 2020].

Перспективным считается направление исследований, связанных с анализом метаболических процессов при ВПС. Ключевыми объектами изучения в этой области являются ферменты лимфоцитов сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (α-ГФДГ). Измерение активности этих ферментов позволяет оценить интенсивность метаболических процессов на клеточном уровне. Однако, несмотря на потенциальную важность, ряд аспектов остаётся недостаточно изученным: динамика изменения биохимических маркеров повреждения миокарда в пери- и постоперационном периодах, изменения активности митохондриальных ферментов лимфоцитов в процессе адаптации сердечной функции до и после операции. Углубленное исследование этих вопросов может иметь существенное практическое значение для оптимизации предоперационной подготовки пациентов с ВПС и потенциального снижения частоты послеоперационных осложнений [Углова Е.В., Нарциссова Г.П, Князькова Л.Г. и др., 2011; Нечкина И.В., Ковалев И.А., Соколов А.А. и др. 2014; Желев В.А., Погудина А.С., Филиппов Г.П. и др. 2015; Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Арипов А.Н., Маткаримова А.А.,2019].

Среди детей первого года жизни ВПС, по-прежнему, занимают лидирующую позицию в формировании ранней инвалидизации [Бокерия Л.А., Бокерия Е.Л., 2019].

Актуальность проблемы совершенствования комплексного лечения детей обусловлена оптимальной коррекцией порока и сопутствующей патологией [Хагай Е.И., Абильмажинова Г.Д., 2017; Рао П. С., 2019].

Лечение ребёнка с ВПС, с точки зрения патогенеза, должно проводиться в контексте состояния иммунной системы и метаболизма, что необходимо учитывать при оценке состояния сердечно-сосудистой системы. Большое количество работ посвящены детям с ВПС, эпидемиологии, структуре, факторам риска, лечению. Несмотря на огромные достижения в области кардиохирургии, у детей еще сохраняются проблемы с осложнениями, прогнозом, нарушениями функции сердечно-сосудистой системы. До настоящего времени отсутствуют конкретные показания к назначению иммуннокорригирующих и кардиометаболических препаратов у детей. Так как у детей с ВПС, сопровождающихся нарушениями функций сердечно-сосудистой системы, параллельно возникает дисбаланс иммунных, биохимических, метаболических изменений, дисбаланс энергообеспеченности миокарда, целесообразно проведение консервативной терапии с применением препаратов корригирующих состояние иммунной системы, биохимических нарушений и энергообеспеченности миокарда. [Калашникова Е.А., Никитина Н.А., 2015; Бокерия Л.А., 2014; Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Крупянко С.М., Манерова О.А., 2014; Белова Ю.К., Джавадова П.А., 2017; Сухарева, Г.Э., 2021; Chinawa J.M., Adiele K.D., Ujunwa F.A., 2019; Celermajer D.S., Baker D.W, Cordina R.L., Gatzoulis M., Broberg C.S., 2023].

Для решения вышеперечисленных проблем педиатрии и детской кардиологии выбран комплексный подход, позволяющий изучить распространённость, факторы риска, структуру, клинико-функциональные и иммуно-био-цитохимические состояния у детей с ВПС в РТ. Всё

вышеназванное представляет большой интерес и обуславливает актуальность рассматриваемой проблемы.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой

Диссертационное исследование является фрагментом НИР ГОУ ТГМУ им.Абуали ибни Сино, кафедры детских болезней №2 «Состояние дыхательной системы и некоторых параметров гомеостаза и гемостаза у детей с различными соматическими заболеваниями», рег. номер №0119TJ00999.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования

Изучить распространённость, факторы риска, структуру, клинико-функциональные и иммунологические особенности врождённых пороков сердца у детей.

Задачи исследования

1. Оценить динамику распространённости и структуру врождённых пороков сердца у детей в Республике Таджикистан с учетом временного двух этапного интервала.

2. Установить значимость основных факторов риска развития врождённых пороков сердца у детей.

3. Определить особенности клинического течения врождённых пороков сердца, структуру сопутствующих заболеваний и их влияние на показатели физического развития.

4. Дать оценку функциональному состоянию сердечно-сосудистой системы с учётом структуры врождённого порока сердца у детей.

5. Определить динамику изменения основных биохимических маркеров поражения миокарда креатинфосфокиназы-МВ, лактатдегидрогеназы, тропонинов Т,I (КФК-МВ, ЛДГ, Тр-Т, I,), активность ферментов лимфоцитов сукцинат-дегидрогеназы и альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (СДГ и а-ГФДГ) с последующей оценкой их роли в диагностике ВПС у детей.

6. Изучить особенности иммунологического дисбаланса у детей с врождёнными пороками сердца.

7. Оценить эффективность иммунокорригирующей терапии иммуномодуляторами и энерготропными препаратами в комплексном лечении детей с врождёнными пороками сердца.

Объект исследования

Исследование основано на анализе обследования 300 детей (от 2 месяцев до 5 лет), страдающих врождёнными пороками сердца. Обследованные дети были разделены на 3 группы, каждая группа состояла из 100 детей.

В 1-ю группу были включены дети с установленным ДМПП по результатам (допплерографического исследования).

Во 2-ю группу были включены дети с установленным ДМЖП по результатам (допплерографического исследования).

В 3-ю группу были включены дети с установленными дефектами, характерными для тетрады Фалло по результатам (допплерографического исследования).

Во всех случаях критериеми исключения были отсутствие других форм и видов дефектов.

Предмет исследования

Предмет исследования состоял из оценки распространённости, факторов риска пре- и перинатального, а также и материнского анамнеза, наличие сопутствующей патологии. Основываясь на клинико-инструментальных и биохимических исследованиях, было проведено комплексное изучение функций кардиоваскулярной системы с оценкой энергетического метаболизма сердечной мышцы и состояния иммунологического статуса. У детей с ВПС была дана оценка физического развития, с учетом структуры сопутствующей патологии.

Научная новизна исследования

Впервые, дана оценка распространённости врождённых пороков сердца среди детей Республики Таджикистан, показатель распространённости врождённых пороков сердца среди детей 3,9/10000 д.н., максимально высокий в г. Душанбе - 5,7/10000 д.н.

Установлена четкая динамика роста частоты врождённых пороков сердца, в целом по республике. Т/прироста +29,4%, наиболее интенсивный прирост отмечен в Согдийской области Т/прироста +50,0%, самый низкий прирост отмечен в г. Душанбе +11,0%.

Отмечено различие показателей числа госпитализированных детей с врождёнными пороками сердца, в зависимости от регионов страны; преимущественно на госпитализацию поступали дети с южных регионов республики.

Выявлены основополагающие факторы риска, формирования врождённых пороков сердца у детей. Определено различие клинического течения различных форм врождённых пороков сердца у детей в зависимости от степени воздействия сопутствующей патологии.

Установлены различия соматометрических показателей с превалированием дисгармоничного типа развития по микросоматическому типу, у детей страдающих врождёнными пороками сердца.

Определено, что к ранним маркерам миокардиальной дисфункции у детей с врождёнными пороками сердца относятся повышение ферментов аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы -МВ (АСТ, ЛДГ, КФК-МВ) и тропонинов. Ферментный статус лейкоцитов характеризуется выраженным угнетением активности сукцинатдегидрогеназы и альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (СДГ и альфа-ГФДГ).

Установлены специфические изменения показателей иммунного статуса, отразившиеся на уменьшении уровня гуморальных компонентов, снижения числа Т-супрессоров и противовоспалительных цитокинов, наряду с увеличением количества Т-хелперов и показателей провоспалительных интерлейкинов.

Определено, что нарушение функции сердца при тяжёлом течении, способствуют формированию иммунного дисбаланса, развитию вторичного иммунодефицита на фоне сопутствуюших заболеваний.

Показана эффективность иммунокорригирующей и метаболитной терапии в комплексе с базисной, у детей при сложных и комбинированных врождённых пороков сердца.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Выделены, ведущие факторы риска, формирующие ВПС у ребёнка; отягощённый акушерский и гинекологический анамнез, осложненное течение беременности преэклампсией, экстрагенитальной патологией, TORCH инфекциями, этническими факторами.

Для выявления ВПС определена необходимость, обязательного скрининга беременных женщин из группы риска на ИФА и ПЦР, УЗИ плода в первом триместре беременности

С целью определения ранних признаков нарушений тканевого гомеостаза, энергообмена и аутоиммунных реакций в миокарде при ВПС у детей необходимо оценка уровня тропонина-Т и активности МВ-креатинфосфокиназы, СДГ и а-ГФДГ, IL-4, IL-10, IL-6, ФНО-а, CD4/ CD8 в сыворотке крови.

Свидетельством о метаболических нарушениях в кардиомиоцитах являются угнетение ферментативной активности СДГ и а-ГФДГ лимфоцитов, снижение гуморальных факторов иммунитета, противовоспалительных цитокинов, повышение провоспалительных интерлейкинов у детей с ВПС.

Важное значение для оценки эффективности проводимой терапии имеют иммунобиохимические маркеры миокардиальной дисфункции КФК-МВ, тропонин -Т, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ФНО-а, СДГ, а –ГФДГ, CD4/ CD8 .

Выбор лечения и коррекции физического развития у больных должен основываться на определении основных типов нарушения физического развития у детей с ВПС.

Предложенная схема сочетанного применения Октагама и Элькара в комплексной стандартной терапии у детей с ВПС позволяет улучшить качество проведённой терапии, сократить сроки пребывания в стационаре, снизить риск развития осложнений и нарушений функции сердечно-сосудистой системы, снизить частоту сопутствующих заболеваний, улучшить результаты восстановительного лечения и диспансерного наблюдения, улучшить качество жизни пациента.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространённость врождённых пороков сердца у детей в Республике Таджикистан имеет свои региональные особенности. Преимущественно на госпитализацию поступали дети с южных регионов республики. Дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло преобладают в структуре врождённых пороков сердца у детей.
2. Значимыми факторами риска формирования врождённых пороков сердца у детей являются медико-биологические включая наследственные, санитарно-гигиенические, этнические факторы.
3. Нарушение физического развития детей с врождёнными пороками сердца проявляется дисгармоничным вариантом развития, с преобладанием микросоматического соматотипа.
4. Основными показателями иммуно-цитобиохимических процессов у детей с врождёнными пороками сердца, отражающими остроту патологического процесса и состояние клеточной энергетики, явились: увеличение уровней тропонинов – Т, I, креатинфосфокиназы – МВ (Тр-Т, I, КФК-МВ) и снижение активности лимфоцитарных ферментов: сукцинатдегидрогеназы и альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (СДГ и а-ГФДГ), интерлейкинов -4,10 (IL-4, IL-10), CD4/ CD8, повышение IL-6, фактора некроза опухоли- а (ФНО-а), в сыворотке крови.
5. Своевременное применение иммуномодуляторов и энерготропов в комплексной терапии с базисной, является патогенетически обоснованным лечебно-профилактическим мероприятием.

Степень достоверности результатов подтверждается достаточным объемом статистически обработанного исследуемого материала с помощью прикладных статистических программ «Statistica 10» (StatSoft Inc., США) ианализом большого количества современной научной литературы, количеством научных публикаций. Представленные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации формировались на основании полученных результатов диссертационной работы и отражают поставленные

цель и задачи. Результаты исследований прошли рецензирование в международных и отечественных журналах из перечня ВАК при Президенте РТ и ВАК РФ, а также широко апробированы на международных конференциях (Таджикистан, Россия, Узбекистан, Германия) и внедрены в учебный план последипломного образования, в практическую деятельность детского кардиоревматологического отделения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследований)

Диссертационное исследование соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.08 – Педиатрия:

3.5. Разработка научных, методологических и практических подходов к ведению детей с врождёнными пороками развития, наследственно-обусловленными болезнями и нарушениями обмена веществ.

3.6. Совершенствование теоретических, методических и организационных подходов к обеспечению особых потребностей детей-инвалидов.

Личный вклад соискателя ученой степени в исследование

Диссертант внесла весомый вклад в данное научное исследование. Лично участвовала во всех этапах исследования. Провела обследование 300 детей (в возрасте от 2 месяцев до 5 лет) с наличием врождённого порока сердца. Также обследовала 30 детей из контрольной группы с отсутствием каких-либо признаков врождённых пороков сердца (ВПС) и других патологий сердца. Автором изучены факторы риска, данные социально-биологического анамнеза, проведена оценка физического развития детей. Автор провела статистический анализ, обобщила полученные результаты, выдвинула научные положения, выводы и практические рекомендации. Диссертантом опубликованы статьи и тезисы, она также выступала с докладами на научных конференциях и съездах. Автором внедрены результаты жизненно важного исследования в учебный и лечебный процессы на соответствующих базах, где выполнялась НИР.

Апробация и реализация результатов диссертации

Апробация работы состоялась на заседании межкафедральной экспертной проблемной комиссии ГОУ ТГМУ им.Абуали ибни Сино (2024 г.).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: ежегодных научно-практических конференциях ТГМУ (Душанбе, 2010– 2022 гг.); Vсъезде детских хирургов и педиатров Республики Таджикистан «Перинаталогия – фактор здоровья детей» (Душанбе, 2010 г.); Vсъезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Таджикистан (Душанбе, 2010 г.); ежегодном Международном медицинском конгрессе Евромедика (Ганновер, 2013– 2018 гг.); Международном конгрессе педиатров России (Санкт-Петербург, 2013 г.); VI съездедетских хирургов и педиатров Республики Таджикистан (Душанбе, 2015 г.); ежегодных научно-практических конференциях САМГМУ (Самарканд, 2016 – 2022 гг.); ежегодных научно-практических конференциях ХГМУ (Дангара, 2019 – 2023 гг.); международном конгрессе детских хирургов и педиатров «Инновационные технологии в педиатрии и хирургии детского возраста» (Душанбе, 2024 г.).

Результаты исследований и практические рекомендации внедрены в практическую работу детского кардиоревматологического отделения НМЦ «Шифобахш» МЗ и СЗ РТ, а также используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре детских болезней ТГМУ им.Абуали ибни Сино, кафедре педиатрии ХГМУ, кафедре педиатрии ИПО МЗ и СЗН РТ.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 60 научных трудов в местной и центральной научной печати, в том числе 21 статья в журналах, включенных в реестр ВАК при Президенте Республики Таджикистан и ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. А также 2 методические разработки для студентов 5,6 курсов, врачей-интернов, клинических ординаторов.

Структура и объём диссертации

Диссертация включает разделы введение, общую характеристику работы, обзор литературы, материал и методы исследования, 5 глав собственных

исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов. Список литературы включает 219 русскоязычных и 173 англоязычных источников. Работа изложена на 345 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 27 таблицами, 41 рисунками, 3 клиническими примерами.

ГЛАВА 1. ВРОЖДЁННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология врождённых пороков сердца

Врождённые пороки сердца представляют собой одну из наиболее часто встречающихся категорий патологии в области сердечно-сосудистых заболеваний и являются главной причиной летальности среди младенцев в их первый год жизни. Согласно статистике ВОЗ, ВПС составляют около 30% от всех врождённых пороков развития плода. По распространённости среди врождённых аномалий эти пороки занимают третью позицию, уступая только патологиям опорно-двигательного аппарата и нарушениям развития центральной нервной системы [5, 18, 117, 128, 191, 222].

В последнее время зафиксирован рост случаев ВПС, особенно в высокоразвитых странах. Эта тенденция, по мнению многих ученых, может быть связана с усиленным воздействием на организм человека различных негативных экологических факторов, включая химические, физические и биологические тератогены, которые, оказывая влияние на плод в период беременности, могут способствовать возникновению различных дефектов развития [6, 43, 140, 156, 217]. Сердечно-сосудистая система плода особенно уязвима к таким влияниям уже на ранних этапах гестации. Кроме того, увеличение числа диагностированных случаев ВПС в последние десятилетия также может быть обусловлено усовершенствованием методов функциональной диагностики и возросшим вниманием к этой проблеме со стороны специалистов других медицинских профилей [15, 170, 229].

В ходе комплексных исследований, осуществленных экспертами из разных стран, достигнут прогресс в понимании врождённых аномалий сердца. Сформулирована классификация симптомов для таких пороков, высказаны обоснованные предположения, касающиеся их происхождения и развития. Кроме того, подтверждена реальность диагностирования определенных сердечных аномалий на этапе жизни пациента, включая, но, не ограничиваясь,

ДМЖП, СЛА и ОАП (Боталлов проток). Однако большинство ВПС имеют сложный и многогранный характер, и их диагностика представляет для клиницистов значительные трудности. В некоторых случаях сложно даже представить возможность точной топической диагностики аномалий развития сердца, исходя из общего диагноза [30, 40, 78, 149, 359].

За последние 15 лет проведено значительное количество исследований и накоплено обширное количество научной литературы, посвященной использованию новых методов диагностики ВПС. Эти исследования укрепили уверенность в ценности новых диагностических методов и позволили убедиться в их способности давать точные и правильные диагнозы в большинстве случаев, даже в сложных и комплексных случаях пороков сердца. Теперь есть возможность более точно определять показания и противопоказания к проведению хирургических вмешательств в лечении ВПС, что значительно улучшает качество медицинской помощи пациентам с таким недугом [9, 24, 34, 66, 160].

Как указывают Кудаяров Д.К. [46] с соавторами, в структуре врождённых аномалий сердечно-сосудистой системы 75% приходится на ВПС. Оставшиеся 25% охватывают сосудистые аномалии, врождённые аритмии и прочие кардиопатии [31, 35, 46, 279, 369].

За последние десять лет наблюдается возрастание частоты ВПС на Украине, как отмечено в исследованиях. В 1997 г. диагноз ВПС был определен у 0,4% новорождённых на каждую тысячу, этот показатель увеличился до 0,5% в 2000 г. и достиг 0,85% в 2005 г. Согласно информации Министерства здравоохранения Украины, в 2005 г. общее число детей в возрасте до 14 лет с ВПС составило 37,588, а в возрастной категории 14 – 18 лет – 8,708 детей. Согласно Гончарь О.М. [294] на Украине ежегодно регистрируется приблизительно 5 – 6 тысяч новорождённых с ВПС, из которых около 1,5 тысяч нуждаются в срочном кардиохирургическом вмешательстве [281]. При этом не учтены случаи среди глубоко недоношенных новорождённых и плодов, умерших до рождения, где частота ВПС значительно выше. Как отмечают

Бобылева Е.С. с соавторами [29], среди недоношенных детей частота ВПС достигает 1,73%. Аналогичная картина наблюдается и в других странах – США, Японии, Китае, Норвегии, Индии, Канаде и России, – в которых частота случаев рождения детей с ВПС составляет в среднем 0,7% [18, 216, 263, 297, 300].

Существенность проблемы ВПС определяется не только их высоким распространением. В настоящее время наряду с увеличением частоты ВПС наблюдается рост доли более серьезных, комбинированных случаев ВПС, которые часто приводят к неблагоприятным исходам уже в раннем возрасте, в первые месяцы жизни ребёнка [4, 95, 104, 132, 342].

Согласно результатам рандомизированных исследований, которые проводились в США и Великобритании, при отсутствии лечения более 70% детей с ВПС умирают к концу первых 12 месяцев жизни. В Северной Америке на долю врождённых аномалий сердца в общей структуре летальности среди младенцев приходится 37% случаев, в то время как в Западной Европе этот показатель достигает 45% [143, 278, 297, 321, 349]. Согласно исследованию Gilboa S.M. с соавторами [336] летальность при ВПС достигает 177 на 100,000 новорождённых. Важно подчеркнуть, что ВПС становятся причиной половины всех летальных исходов, связанных с аномалиями в развитии [278, 335, 349, 354].

Исследования Беловой Ю.К. с соавторами [20], указывают на то, что без оперативного лечения 90% детей с ВПС умирают до достижения одногодовалого возраста. Среди них 52% младенцев с ВПС не доживают до конца периода новорожденности [19]. По данным Mary T. Donofrio и его коллег [276], 20% детей с ВПС в случае непроведения оперативного вмешательства становятся полностью или относительно неоперабельными к концу первых 12 месяцев жизни по причине возникновения необратимых изменений в органах и системах. Лишь малая часть (10 – 15%) детей с пороками сердца, у которых не наблюдаются выраженные нарушения гемодинамики, могут дожить до юношеского возраста без проведения оперативного лечения [226]. Нередко дети

с ВПС, которые смогли пережить первые 12 месяцев жизни без проведения оперативного вмешательства, в последующем погибают от развития различного рода осложнений [57, 64, 153, 170, 374]. Частота случаев летального исхода среди данной категории детей в возрасте до 14 лет достигает 42 – 42,3%. Стоит отметить, что данный показатель в условиях развитой системы по оказанию своевременной и квалифицированной кардиохирургической помощи снижается до 7 – 10%, а к 16-летнему возрасту детей он не превышает 14% [63, 119, 175, 207, 361].

В различных государствах наблюдается вариативность частоты ВПС, что зависит как от половой принадлежности, так и от специфической структуры пороков. Например, в США ежегодно регистрируется от 30 до 35 тысяч новорождённых с ВПС, тогда как в РФ этот показатель составляет 20 – 22 тысячи. Половое распределение показывает преимущество мальчиков над девочками с соотношением 1,09:1. Однако стоит отметить, что по отдельным нозологическим формам ВПС статистически значимые различия все же присутствуют [76, 148, 297, 376, 383].

ВПС являются многогранными и представлены множеством нозологических форм. На данный момент учеными описано свыше 90 различных вариантов ВПС и их комбинаций. В общей структуре ВПС лидирующую позицию занимает ДМЖП, доля которого, согласно различным источникам, составляет от 30 до 50% от общего количества ВПС [73, 284, 377]. На втором месте располагается ОАП, занимающий 10%, за ним следуют ДМПП, СЛА, КА и ТФ, транспозиция магистральных сосудов и атриовентрикулярная коммуникация, каждая из которых не превышает 5 – 7%. Прочие ВПС составляют менее 1 – 2%. В то же время, как некоторые исследователи [121, 154, 187] утверждают, что после ДМЖП на втором месте находится ДМПП, а на третьем – ОАП. Бокерия Л.А. и Бураковский В.И. [30] отмечают, что второе место занимает ТМС с долей 9 – 15%, а третье – тетрада Фалло (8 – 13%) [20, 73, 99, 109, 265].

Распределение различных нозологических форм ВПС меняется в зависимости от возраста, что обусловлено высоким уровнем естественной смертности среди новорождённых с ВПС в первые недели жизни. После достижения двухнедельного возраста, определенные ВПС, в частности атрезия лёгочной артерии с сохранением целостности межжелудочковой перегородки и гипоплазия левого сердца, проявляются существенно реже. В то же время ТМС обнаруживается значительно менее часто [12, 97, 104, 153, 226].

Согласно исследованиям ряда авторов [68, 166], общий уровень смертности среди новорождённых с ВПС крайне высок. Так, к завершению первой недели жизни погибает 29% детей, к одному месяцу этот показатель увеличивается до 42%, а к годовалому возрасту достигает 87%. Согласно статистическим данным, средняя продолжительность жизни многих больных с ВПС составляет 59±73 дня. Замечено, что эффективность в снижении летальности среди младенцев с ВПС с внедрением пренатальной диагностики. Этот метод направлен не только на уменьшение частоты рождения детей с ВПС, но и на обеспечение своевременного и более результативного кардиохирургического вмешательства [120, 140, 170, 330, 333].

В группе врождённых дефектов сердца, которые включают свыше 90 разнообразных типов и около 200 их комбинаций, приблизительно 50% случаев связаны с дефектами, вызывающими повышенный кровоток в легочном круге кровообращения. К этой группе принадлежат такие дефекты, как ДМЖП, ДМПП, ОАП, АДЛВ и ОАВК, относящиеся к ацианотическим порокам, которые не сопровождаются цианозом. В противоположность им цианотические пороки, составляющие меньшую часть, проявляются смешиванием венозной и артериальной крови и уменьшением кровотока в легочном круге. К таким порокам относятся ТФ, синдром Эбштейна, полная транспозиция крупных сосудов, СЛА с ДМЖП и другие подобные аномалии [16, 87, 106, 121, 287].

На основе исследований, проведенных Мощенко Ю.П. с соавторами [121], а также Al-Fahham с соавторами [226], установлено, что в структуре ВПС

определенные нозологические формы встречаются с различной частотой, диагностируются в 15 – 23% случаев, ТМС – в 9 – 20, ТФ – в 8 – 14, КА – в 6 – 15, ОАП – в 6 – 18, ОАВК – в 2 – 5, ДМПП – в 2,5 – 16, АДЛВ – в 0,5 – 2, а СЛА – в 6,8 – 9% случаев. При этом в 64% случаев наблюдается комбинация нескольких форм ВПС [120]. Следует подчеркнуть, что у более, чем трети пациентов с такими пороками, как ТФ, КА, ОАС, ДМЖП, ДМПП и прочими, выявляются дополнительные сердечные аномалии. Этот показатель достигает 50% среди пациентов с АДЛВ, ОАВК, СЛА. В случаях аномалии Эбштейна, ТМС и некоторых других пороков сопутствующие пороки сердца и сосудов присутствуют во всех, то есть 100% случаях [50, 92, 128, 155, 264, 352].

В работе Саперовой Е.В. с соавторами [167], показано, что в общем спектре врождённых аномалий развития, доля ВПС колеблется в диапазоне от 13,88 до 54,30% [162]. Пороки, относящиеся к категории так называемой «большой пятерки», занимают значительное место среди врождённых аномалий сердца. Эта группа включает ДМЖП, коарктацию аорты, транспозицию магистральных сосудов, тетраду Фалло, а также открытый артериальный проток или гипоплазию левых отделов сердца, синдром гипоплазии правого сердца, атриовентрикулярный канал [24, 52, 139, 285].

С точки зрения генетики, кардиологические заболевания у новорождённых, и особенно ВПС, формируют гетерогенную группу. Эти пороки могут проявляться как изолированно, так и быть частью синдромов врождённых аномалий развития, имеющих как генетическую, так и экзогенную природу.

Обширные научные исследования подтверждают, что формирование ВПС обусловлено взаимодействием трех ключевых факторов:

1) наличие генетической предрасположенности к развитию порока;

2) влияние экзогенных факторов, негативно воздействующих на эмбриогенез;

3) комбинация генетической предрасположенности и неблагоприятного воздействия из внешней среды [50, 131, 152, 183, 221, 226].

Главными факторами, способствующими появлению детей с ВПС, являются следующие: хромосомные аномалии – 5%, мутации отдельных генов – 2 – 3%, воздействие экзогенных факторов (алкоголизм родителей, прием определенных медикаментов, вирусные инфекции в период беременности и т.д.) – 1 – 2%, и полигенное с мультифакторным наследованием – 90%. Кроме этого, идентифицированы специфические факторы риска, которые повышают вероятность рождения детей с ВПС. Эти факторы включают возраст матери на момент беременности, наличие эндокринных патологий у родителей, токсикоз и угрозу прерывания беременности в первом триместре, а также наличие мертворожденных в анамнезе и наличие родственников с ВПР. Только генетик может точно оценить риск появления ребёнка с ВПС в семье, но любой врач способен дать первичный прогноз и направить родителей на специализированную медико-биологическую консультацию. Разнообразные хромосомные аберрации приводят к изменениям в количестве и структуре хромосом. Большинство таких изменений в крупных и средних хромосомах часто оказываются летальными, причем приблизительно 5% случаев мертворождения связаны с хромосомными реконструкциями [289]. Тем не менее, существуют аберрации, которые могут сосуществовать с жизнью, проявляясь в виде разнообразных клинических синдромов, включающих множественные дефекты развития, среди которых находятся и ВПС. Такие пороки сердца, связанные с хромосомными изменениями, обычно встречаются в рамках обширных синдромов с пороками развития разных систем органов, а не в качестве отдельных нарушений. Заметно, что значительная доля детей (71,4%) с аномальным числом хромосом предъявляет сочетание как кардиальных аномалий (особенно ДМПП и ДМЖП), так и аномалий, расположенных вне сердечной системы [39, 133, 272, 303, 357].

Для понимания механизмов наследования ВПС часто используется полигенно-мультифакториальная модель наследования, ключевые характеристики которой включают:

1. Вероятность повторного возникновения порока увеличивается пропорционально количеству заболевших родственников первой степени.

2. В случаях, когда популяционные данные указывают на различия в частоте заболевания между полами, родственники представителей менее часто заболевающего пола имеют повышенный риск заболевания по сравнению с общей популяцией.

3. Серьезность и тяжесть порока прямо коррелируют с вероятностью его повторного возникновения.

4. Заболеваемость ВПС имеет тенденцию к увеличению в семьях, где присутствует кровное родство.

5. Риск повторного возникновения порока среди родственников первой степени пациента обычно соответствует квадратному корню из частоты данного порока в общей популяции [229, 231, 282, 290].

Экспериментальные исследования указывают [222, 248, 257], что распространение ВПС обусловлено генетическими факторами, причем не столько мутациями отдельных генов, сколько мультифакторным механизмом наследования. Важную роль играет так называемый пороговый эффект генов: для проявления сердечного порока необходимо, чтобы общее влияние генетических и внешних факторов превысило определенный уровень (порог). В случаях, когда этот порог не достигается, дефект остаётся нереализованным [72, 206, 208, 263, 285]. Таким образом, внешние факторы играют роль «инициаторов» для проявления заложенной генетической предрасположенности. Однако точное определение роли генетических факторов в развитии ВПС осложняется тем фактом, что большинство страдающих этим заболеванием, с немногими исключениями, не имеют потомства. Например, приблизительно 80% пациентов с транспозицией сосудов не доживают до конца первого года жизни, а оставшиеся умирают обычно до достижения совершеннолетия. Однако, несмотря на высокую раннюю смертность среди детей с транспозицией сосудов, количество таких случаев со временем возрастает. В частности, у 20 пациентов с этой нозологической

формой, которых наблюдал Лазаревич А.А. в 2022 г. и которые впоследствии вступили в брак со здоровыми партнерами, родились дети, не имеющие ВПС [100]. Согласно исследованию Аланговой М. с коллегами [4], риск появления ВПС у братьев и сестер составляет 2,5% при ТФ, 2% при ТМС, 1% при ОАС, 3% при ДМЖП и 2% при КА. Риск рождения ребёнка с ВПС возрастает, если мать, а не отец ребёнка страдает пороком. Также отмечается, что у женщин с ревматизмом 25% новорождённых страдают ВПС [4, 28, 95, 187, 201, 286].

Исследование Diab N.S. и соавторов [334], показывает, что диапазон хромосомных аномалий (ХА) при ВПС колеблется между 9 и 13% [333]. По данным Белозерова Ю.М. с соавторами [20, 21], кариотипирование выявляет хромосомные аномалии примерно у трети детей с ВПС. Сердечные пороки, связанные с ХА, неизменно входят в состав комплекса множественных дефектов развития, что существенно усугубляет прогноз по жизнеспособности и здоровья таких детей.

Этиология врождённых дефектов сердца (ВПС) отличается высокой степенью диверсификации. Процесс их формирования может быть обусловлен как экологическими, так и генетическими факторами, а также их взаимодействием. Важно подчеркнуть, что классификация на экологические и генетические детерминанты носит условный характер. Это связано с тем, что любое экзогенное влияние проявляется на фоне индивидуального генотипа (совокупности генов организма), в то время как экспрессия генотипа всегда осуществляется при специфических условиях окружающей среды. В ряде исследований было выявлено, что наследование ВПС соответствует принципам менделевской генетики. Отмечено, что ДМПП наследуется по рецессивному типу. Проведенные математические анализы подтверждают моногенный характер наследования этого порока. В то же время для мышечного субаортального стеноза типична модель доминантного наследования. Случаи доминантного наследования также зарегистрированы при КА и СЛА [83, 189, 240, 259, 291].

Исследования распределения декстракардии в сочетании с другими врождёнными кардиальными аномалиями и врождёнными пороками митрального клапана в семьях демонстрируют наследование, связанное с Х-хромосомой, которое проявляется в рецессивной форме. Исследователи из Соединенных Штатов выявили причины рождения детей с врождёнными сердечными дефектами, такими как отверстия в сердце. Они определили, что специфический ген является причиной возникновения ВПС, которые нарушают нормальную функцию сердца и представляют значительный риск для жизни ребёнка. Эти находки предоставляют возможность для раннего выявления генетических аномалий, потенциально способствующих профилактике формирования ВПС [294, 296, 298].

Исследование, выполненное специалистами из Юго-Западного медицинского центра Техаского университета в Далласе, включало анализ данных двух обширных семейных когорт: одной, проживающей в Далласе, и второй – в Токио. В обеих семьях была зафиксирована высокая частота случаев врождённых дефектов сердечных перегородок среди детей. Анализ показал наличие мутации в гене GATA4 у всех пострадавших членов данных семей. При этом данный ген не был обнаружен у других членов этих семей, а также у более чем 3000 не связанных с ними лиц [198, 247, 269, 271, 273, 310].

На данный момент исследовательская группа из Юго-Западного медицинского центра намерена исследовать распространённость данной мутации среди всей популяции детей. В случае подтверждения гипотезы о значительной роли этой мутации в развитии ВПС, медицинское сообщество получит эффективный инструмент для ранней предродовой диагностики. Уже на сегодняшний день существует возможность идентификации дефектных генов у эмбрионов, полученных в результате экстракорпорального оплодотворения. Профессор педиатрии Вайду Герг (Vidu Garg) из указанного выше центра подчеркивает: «Хотя мы не можем влиять на передачу генов от родителей к детям, наша цель – предотвратить развитие заболевания» [298, 316, 319, 353].

Исследования показывают, что генетические основы наследственности врождённых дефектов сердца могут быть разнообразными. Примерно в 5% случаев они ассоциированы с количественными и структурными аномалиями хромосом, в то время как в 2 – 3% случаев причиной являются мутации в определенных генах. Подтверждением важности генетических факторов в развитии ВПС служат наблюдения за множественными случаями заболевания среди членов одной семьи, включая родственников до третьей степени родства. Особенно это актуально, когда наблюдаются идентичные типы ВПС, передающиеся от одного поколения к другому. Также было отмечено, что монозиготные близнецы демонстрируют более высокую частоту совпадающих ВПС по сравнению с дизиготными, и существует определенная половая предрасположенность к различным типам ВПС. Доля семейных случаев ВПС колеблется в диапазоне от 1,4 до 2%. Согласно исследованию Мутафьяна О.А. и коллег [122] в Санкт-Петербурге, у матерей детей с ВПС в 5% случаев наблюдались врождённые аномалии развития, тогда как среди близких родственников этот показатель составил 6% [100, 121, 301, 302].

Исследование, выполненное Слепухиной А.А. с соавторами [15], охватило полногеномный анализ у 15 детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет, страдающих ВПС. Результаты показали, что в пренатальный период и период новорожденности выявление наследственных заболеваний у детей реально влияет на тактику хирургического лечения и исходы заболевания. Доля ВПС, связанных с моногенными синдромами, достигает 10,7%. Мультифакториальные ВПС, при которых влияние оказывает сочетание генетических и внешних факторов, составляют 42%. Кроме того, выявлено, что 1,6% случаев ВПС связано с воздействием тератогенных факторов в период беременности. Дополнительное исследование, осуществленное Angela E. Lin и ее коллегами [253], показало, что хромосомные аномалии, сопровождающиеся множественными признаками дизэмбриогенеза, выявляются у детей с ВПС в 3,2 % случаев. Частота распространённости ВПС в общей популяции составляет около 1%. Однако среди людей с хромосомными нарушениями эта

цифра значительно выше, достигая 30%. Исследования показывают уникальную ассоциацию между различными генетическими заболеваниями и конкретными формами ВПС. Так, при синдроме Дауна обычно наблюдаются септальные дефекты, включая персистирующий ОАП. В случае синдрома Шерешевского-Тернера чаще всего встречается коарктация аорты, ДМЖП и гипертрофическая кардиомиопатия. С другой стороны, синдром Картагенера обычно связан с такими состояниями, как декстракардия и ТМС [231, 304, 339, 356, 360].

Исследования ряда авторов [17, 53, 155, 188, 326] показали, что частота встречаемости изолированных форм ВПС среди населения Нижнего Новгорода с учетом пренатально диагностированных случаев составляет 7,7 на 1000 новорождённых. Однако этот показатель превышает данные, полученные в ходе аналогичных исследований в других регионах: в Татарстане (4,1 на 1000 новорождённых), в Амурской области (6,39 на 1000 новорождённых) и в Омске (3,17 на 1000 новорождённых).

В результате исследования изолированных форм ВПС у новорождённых (n=832) было установлено, что септальные дефекты являются наиболее распространенными. Доля ДМЖП составила 39,7%, в то время как ДМПП был диагностирован в 17,1% случаев. Помимо этого, ОАП и СЛА занимали 9,1% и 8,7% соответственно. Эти данные коррелируют с результатами исследований, проведенных в Санкт-Петербурге и Чувашской Республике [26, 50, 128, 154, 264].

Таким образом, среди заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей ВПС широко распространены и раннее выявление факторов риска, распознавание пороков сердца, установление топического диагноза для оказания своевременной помощи являются основными задачами для снижения детской летальности.

1.2. Врождённые пороки сердца: факторы риска

Изучение влияния экологических факторов на формирование ВПС выявило ключевую роль внутриутробных вирусных инфекций, особенно

значимых в случае их переноса матерью на ранних этапах беременности, в частности, в первом триместре. Критическое значение таких инфекций обусловлено их потенциалом оказывать тератогенное воздействие на эмбрион в период, когда происходит закладка и начальное развитие структуры сердца, обычно между второй и третьей, шестой и восьмой неделями беременности. Исследования показывают, что степень влияния тератогенных факторов на развитие эмбриона значительно зависит от времени их воздействия в течение беременности [293, 295, 328, 351]. В частности, если внутриутробная инфекция происходит в первые четыре недели, риск негативных последствий для плода достигает 80 – 90%. В период с четвертой по восьмую неделю гестации вероятность развития патологий уменьшается до 30 – 50%. Тем не менее, при воздействии инфекции на пятом месяце беременности или позже риск патологий снижается до 0,4 – 1,7%. Эти данные соответствуют принципу онтогенез повторяет филогенез подчеркивая, что чем раньше в гестационном периоде происходит поражение плода, тем более серьезными могут быть патологические изменения [60, 103, 131, 203, 227].

Особая эффективность вирусов в проникновении и удержании в клетках эмбриона связана с высоким уровнем нуклеиновых кислот и интенсивным метаболизмом, характерным для этих клеток. За последние 60 лет исследования в данной сфере значительно продвинулись, начиная с открытий австралийского ученого Gregg N., который первым выявил тератогенный эффект вируса краснухи на развитие плода, что приводит к формированию так называемой классической триады Грегга, включающей в себя глухоту, врождённые дефекты сердца и катаракту или глаукому. С момента открытий Gregg N. медицинское сообщество подтвердило тератогенные свойства множества других вирусов и микроорганизмов. В список тератогенных агентов включены вирусы (Коксаки, вирус ветряной оспы, гепатит, герпес, аденовирусы, цитомегаловирус), а также микроорганизмы, ответственные за заболевания (токсоплазмоз, гонорея, микоплазмоз, листериоз, сифилис и туберкулез). Среди них особое внимание

уделяется вирусу краснухи, ассоциированному с развитием ВПС в 1,3 – 4% случаев [25, 124, 234, 235, 288].

Современные исследования подтвердили тератогенный эффект вируса краснухи, вызывающего синдром врожденной краснухи (СВК) [102, 125, 239, 340, 355].

В рамках СВК наиболее распространенными являются пороки сердца, заболевания глаз, такие как катаракта, а также отсутствие нормального развития кортиева органа и полукружных каналов, что приводит к глухоте, и разнообразные нарушения в нервной системе, включая энцефалиты, микроцефалию и умственную отсталость [60, 238, 270, 306, 341].

На этапе эмбрионального развития, в частности, в первые четыре недели после зачатия, вирусные агенты могут спровоцировать формирование дефектов сердечных перегородок, активно влияя на морфогенез сердечной ткани. С другой стороны, аномалии, такие как стеноз атриовентрикулярного отверстия, деформации структуры сердечных клапанов и хорд, чаще всего являются результатом вирусного воздействия на более поздних стадиях внутриутробного развития, предпочтительно наступающего после третьего месяца беременности [62, 83, 127, 129, 228].

Существует гипотеза о том, что вирусы гриппа, а также ряд других инфекционных агентов, могут играть значимую роль в развитии ВПС, особенно если их воздействие происходит в течение первых трех месяцев беременности. Во многих исследованиях отмечается влияние таких вирусов, как грипп, цитомегаловирус, вирус простого герпеса и энтеровирусы, на формирование ВПС, особо подчеркивая риск их воздействия в первом триместре беременности. Согласно данным Бениова С.Н. с соавторами [91], при цитомегаловирусной инфекции часто наблюдаются симптомы кардиомиопатии. Также установлена прямая связь между тяжестью сердечных поражений и активностью вирусной инфекции [118, 246, 254, 309, 343].

Хотя присутствие вирусной инфекции само по себе не всегда прямо приводит к развитию ВПС у будущего ребёнка, наличие дополнительных

условий, таких как генетическая предрасположенность к негативным ответным реакциям на внешние раздражители, может значительно увеличить вероятность этого. В таких случаях вирусный агент может стать определяющим фактором в процессе формирования ВПС [135, 136, 242, 299, 344].

Подтверждена значительная роль внутриутробных инфекций (ВУИ) в этиологии дефектов развития у детей. Основная часть ВПС, а также аномалий в развитии мозга и других органов связана с ВУИ. Одной из характерных особенностей ВУИ является одновременное поражение нескольких органов в рамках одной системы, а также комбинирование пороков развития органов разных систем, что указывает на полиорганный тропизм патогенов [62, 83, 129, 134, 338].

Так называемые TORCH-инфекции представляют особую угрозу для развития плода, причем среди них вирус краснухи выделяется как наиболее значительный фактор риска для возникновения ВПС. Несмотря на то, что симптомы врожденной краснухи наблюдаются только у 15 – 25% детей, чьи матери перенесли краснуху во время беременности, долгосрочное наблюдение (катамнез) показывает, что у 85 – 90% этих детей развивается врожденная кардиальная патология, часто характеризующаяся тяжёлым течением [65, 165, 241, 353, 364].

Фактор риска заболевания определяется как характеристика или условие, предшествующее заболеванию и имеющее с ним независимую, стабильную и статистически значимую взаимосвязь, которая обладает важным практическим значением, по меньшей мере, для предсказания вероятности развития данного заболевания [15, 25, 38, 117, 130].

Классификация Веселова Н.Г. предусматривает три основные группы причинных факторов, оказывающих негативное влияние на здоровье человека:

1. Социально-гигиенические факторы. Относятся к неблагоприятным материально-бытовым условиям жизни, таким как плохие жилищные условия, вредные условия труда родителей, ограниченные возможности в области материального обеспечения [314, 323, 347, 366].

2. Медико-демографические факторы. Охватывают условия, типичные для семей с высоким числом детей, ситуации, связанные с отсутствием одного из родителей, наличие в семье детей с врождёнными аномалиями, а также случаи мертворождения или смерти ребёнка в неонатальном периоде (до достижения однолетнего возраста) [322, 324, 348, 362].

3. Социально-психологические факторы. Ассоциируются с элементами, включающими в себя вредные привычки родителей, отсутствие благоприятной психоэмоциональной атмосферы в семье, а также с ограниченным уровнем образованности и санитарно-гигиенической осведомленности.

Развитие врождённых пороков и наследственных заболеваний у детей в значительной мере зависит от комплекса факторов, связанных с условиями жизни и здоровьем родителей, а также от качества медицинского обслуживания [19, 91, 131, 297, 308, 311]. Ключевыми факторами, влияющими на этот процесс, являются:

- производственная деятельность родителей; воздействие на рабочем месте определенных вредных веществ или условий может существенно повлиять на здоровье ребёнка [123, 194];

- возраст матери; имеющий при беременности имеет важное значение для развития плода [139, 161];

- течение беременности и родов; осложнения во время беременности и родов могут способствовать возникновению аномалий у ребёнка [62, 104];

- резус-конфликт; несовместимость резус-факторов матери и ребёнка может привести к серьезным последствиям для здоровья плода;

- заболевания матери во время беременности и лечение; определенные медицинские состояния и фармакологические агенты, включая антибиотики и гормональные препараты, могут оказывать негативное влияние на эмбриональное развитие [276, 331, 334, 336, 350];

- генитальная патология; проблемы с репродуктивной системой также могут влиять на развитие ребёнка [26, 28];

- история абортов; наличие абортов в анамнезе может указывать на повышенный риск наследственных и развивающихся аномалий [104];

- качество работы лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ); эффективность пренатальной профилактики и общего медицинского обслуживания имеет прямое влияние на здоровье матери и ребёнка [12, 219];

- хронические заболевания и вредные привычки родителей; состояние здоровья и образ жизни родителей непосредственно влияют на вероятность возникновения аномалий у детей [312, 325, 327, 329];

- близкородственные и ассортивные браки; семейные браки и браки между инвалидами с однотипной наследственной патологией повышают риск передачи генетических аномалий детям [313, 315, 317, 324, 367].

Установлено, что в результате родственных браков рожденные дети психически и физически слабее своих сверстников, среди них выявлена высокая частота мертворождений (24%), аномалий развития плода (48%) и младенческой смертности (34%) [29, 60, 127, 153].

Проблема родственных браков в Республике Таджикистан является не только медицинской, но и серьезной социально-экономической и правовой, в связи с чем, данному вопросу уделено внимание Правительства Республики Таджикистан [Послание Президента Республики Таджикистан Эмомали Рахмона к парламенту Маджлиси Оли, 2015] [140].

В Таджикистане при родственном браке выявлена высокая частота врождённых аномалий развития (23,5 – 36%), болезнь Дауна (26%), ВПС (20%), талассемия [5, 26, 27, 136, 154].

Недавние исследования направлены на идентификацию специфических факторов, влияющих на развитие ВПС у новорождённых. В этих исследованиях ученые выделяют ключевые элементы, которые, по их мнению, играют значимую роль в развитии ВПС. Эти элементы включают в себя хронические патологии у родителей, вредные условия труда, возрастные особенности родителей при зачатии, а также другие факторы, оказывающие негативное влияние на плод в гестационном периоде [21, 293, 328, 355, 367].

В исследовании, проведенном Белоконь Н.А. (1991), были выявлены основные факторы риска, увеличивающие вероятность рождения ребёнка с ВПС. Среди этих факторов особое внимание уделено возрасту матери во время беременности, нарушениям в эндокринной системе у обоих родителей, проблемам, таким как токсикоз и угроза прерывания беременности в первом триместре, а также истории мертворождений. Кроме того, наличие уже рожденных детей с ВПС в семье и использование женщиной гормональных препаратов для поддержания беременности также были выделены как значимые факторы. Подобные факторы риска также упоминаются в работах Подзолкова В.П. и Шведуновой В.Н. [13, 54, 58, 146, 261].

Медведева С.В. [112] в своих исследованиях указывает на целый ряд факторов риска, которые могут способствовать рождению детей с ВПС. К ним относятся: материнский возраст свыше 35 лет; диагностированный у беременной сахарный диабет либо фенилкетонурии; перенесенные инфекционные патологии (такие как токсоплазмоз или инфекция, вызванная цитомегаловирусом, и другие), прием медикаментов в начальных сроках гестации, наличие у родителей ВПС либо связанных с ними генетических синдромов, случаи рождения в прошлом ребёнка с ВПС, задержка внутриутробного развития плода в период нынешней беременности, наличие расстройств со стороны ритма сердца у плода, обнаружение во время проведения УЗ скрининга кардиомегалии либо аномалий в структуре четырехкамерного среза сердца у плода, выявление внесердечных пороков у плода, наличие хромосомных нарушений, неиммунная водянка плода и полигидрамнион (многоводие) [79, 106, 122, 132, 148, 229].

Шабалдин А.В. [39] выделяет в качестве факторов риска определенные возрастные границы беременности и сроки гестации. К таковым относятся: беременность на грани детородного возраста, включая очень молодой возраст матери (15 – 17 лет) и беременность в более позднем возрасте (старше 40 лет); рождение детей на малых сроках гестации. Согласно исследованию, проведенному Шабалдиным А.В., установлено, что вероятность ВПС у детей,

рожденных на ранних сроках беременности, в два раза выше по сравнению с детьми, рожденными на полный срок гестации [11, 39]. Также Саперова Е.В. исследовала и выделила специфические группы риска, которые могут оказывать влияние на развитие ВПС у плода [160]. В рамках исследования были определены следующие группы риска, влияющие на формирование ВПС у плода:

1) Семейные факторы риска:

- рождение ребёнка с ВПС в семье;

- наличие ВПС у отца или других ближайших родственников;

2) Материнские факторы риска:

- наличие ВПС у матери;

- патологии соединительной ткани у матери;

- хронические вирусные заболевания у матери, такие как герпес, цитомегаловирус, вирус Коксаки;

- инфекционные патологии, включая хламидиоз, уреаплазмоз, грипп, прием в первом триместре гестационного срока лекарственных средств (такие как индометацин, гипотензивные препараты, антибиотики);

- матери, ставшие первородящими в возрасте 38 – 40 лет и старше.

В исследованиях Иващенко Т.В. [186] установлены следующие факторы риска, которые способствуют развитию ВПС у детей, проживающих в Омске: наличие патологий у матери в первом триместре гестационного срока, случаи токсикоза в начальных и конечных сроках гестации, вредные условия труда у родителей, наличие абортов в анамнезе, наличие у матери хронических патологий [18, 54, 70, 186, 337].

Исследование, проведенное Нарциссовой Г.П. [124], выделяет важность определенных факторов риска, среди которых потенциальная опасность прерывания беременности в ее ранних стадиях, проявление токсикоза в первом триместре, а также применение гормональной терапии и иглорефлексотерапии в качестве терапевтических подходов при угрозе аборта [123, 218].

Исследования в области определения факторов риска предоставляют значимую основу для прогнозирования случаев развития ВПС у новорождённых [145, 155, 197, 281].

Исследования подчеркивают значимость эндокринных патологий и связанных с ними метаболических дисфункций у родителей как факторов риска для развития ВПС у детей. Особое внимание уделяется диабету у матери, который увеличивает вероятность формирования ВПС у ребёнка на 3 – 6,2%. Кроме того, отмечается тератогенное воздействие на плод, связанное с употреблением матерью более 8 граммов крепкого кофе в день во время беременности, что может привести к рождению ребёнка с ВПС и расщеплением верхнего неба [10, 25, 68, 74, 261, 263].

Научные исследования показывают, что алкогольная зависимость у родителей связана с повышением риска развития ВПС у их потомства на приблизительно 1%. Тем не менее, хронический алкоголизм у матери является более значимым фактором риска. Исследования показывают, что он может повышать вероятность рождения детей с ВПС в диапазоне от 29 до 50%. Алкогольный эффект проявляется, в частности, в формировании дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородок, а также ОАП [199, 211, 308, 328]. Отдельно отмечается, что недостаток питательных веществ не имеет непосредственного эффекта на процесс формирования ВПС у людей. Однако у женщин, имеющих диабет или находящихся в состоянии преддиабета, вероятность рождения детей с пороками сердца значительно выше по сравнению со здоровыми женщинами. Отдельные медикаменты, употребляемые на ранних этапах беременности, могут обладать тератогенными свойствами [200, 210, 243, 263]. К числу таких препаратов относятся антиконвульсанты гидантоин и триметадион, дифенин, амфетамины, литиевые препараты, прогестагены, оральные контрацептивы, отдельные антигипертензивные средства, эндокринные препараты, используемые для поддержания беременности, а также папаверин, никотин, опий и морфий. В современной медицинской практике полностью прекратили использование

талидомида из-за его высокого тератогенного потенциала, который проявлялся в вызывании многочисленных врождённых деформаций, включая пороки сердца, в период беременности [63, 244, 251, 318]. Также известно о тератогенных свойствах амфетаминов, которые могут приводить к развитию ДМЖП и транспозиции крупных сосудов. Применение противосудорожных средств, таких как гидантоин, связано с увеличенным риском развития таких пороков сердца, как СЛА, КА и ОАП. Триметадион может увеличивать вероятность возникновения транспозиции магистральных сосудов, ТФ и гипоплазии левого желудочка [161, 212, 236, 249, 287].

Большая вероятность рождения ребёнка с врождёнными пороками сердца наблюдается у женщин, имеющих в своем анамнезе случаи самопроизвольных абортов или мертворождений, у женщин, которые курили либо употребляли алкоголь в период беременности, а также в семьях, где ВПС передается по наследству. Также риск увеличивается для женщин, которые проживают в экологически неблагоприятных условиях, с наличием в анамнезе беременности случаев заболевания инфекционными патологиями, прежде всего краснухой. Кроме того, использование определенных медикаментов в период беременности, включая сульфаниламиды, некоторые виды антибиотиков и аспирин, также может способствовать увеличению риска развития ВПС у новорожденного [80, 250, 297, 308].

Дополнительные факторы риска, которые могут увеличить вероятность рождения ребёнка с ВПС, включают интенсивные токсикозы в первом триместре беременности, историю предыдущих абортов и случаи угрозы самопроизвольных выкидышей (варьируются от 10 до 20% случаев), инциденты мертворождения в анамнезе, беременность в возрасте старше 35 лет, синдром поликистозных яичников, многоплодную беременность, фетальную гипотрофию (23%). К факторам риска также относятся профессиональные опасности, такие как работа с красками, лаками, бензином и другими химическими веществами, которые могут негативно влиять на развитие плода (15%) [13, 15, 27, 44, 77, 252].

Ряд исследований указывает на то, что в некоторых географических районах периодически фиксируется значительное увеличение количества детей с ВПС, создавая видимость «эпидемических вспышек». Подобные сезонные колебания в распределении ВПС, включая кажущиеся «эпидемии», могут быть связаны с вирусными эпидемиями и воздействием экологических факторов, в том числе ионизирующего излучения, который оказывает тератогенное воздействие на развитие плода [29, 161, 209, 253, 330].

К числу факторов, повышающих риск рождения детей с ВПС, относятся следующие: более старший возраст матери во время беременности, нарушения эндокринной системы у одного или обоих родителей, токсикоз и риск самопроизвольного аборта в первом триместре беременности, история мертворождений в анамнезе, наличие других детей с врождёнными аномалиями развития в семье, а также использование женщиной эндокринных препаратов для поддержания беременности. Кроме того, значительное влияние оказывают неблагоприятные экологические условия [8, 140, 143, 156, 214].

Согласно данным ВОЗ, экологические факторы могут вносить до 25% вклада в формирование здоровья системы мать – плацента – плод, и этот показатель может быть даже выше в отдельных экологически неблагоприятных регионах. Исследования показывают, что в таких регионах доля детей с врождёнными пороками развития может составлять 92 – 95%, и в зонах экологических катастроф количество практически здоровых детей стремится к нулю. В разнообразных территориальных районах России от одной трети до двух третей детей сталкиваются с затруднениями в процессе внутриутробного развития. Наблюдается усиление патологий у матерей и плодов, что с ростом популяционного воздействия неблагоприятных экологических факторов и ухудшением качества и безопасности питательных ресурсов [31, 215, 218, 262]. В соответствии с научными публикациями, множество химических веществ и ионизирующих излучений рассматриваются как потенциальные причины врождённых дефектов развития, повышения уровня заболеваемости и смертности среди новорождённых, особенно при их комбинированном

влиянии. Влияние ионизирующего излучения на отклонение внутриутробного развития плода может усиливаться влиянием различных физических и химических агентов. В частности, радиационный мутагенез может быть модифицирован за счет воздействия химических или биологических агентов, включая пестициды, а также из-за нестандартных пропорций микро- и макроэлементов в водных и почвенных средах [103, 152, 172, 203, 219].

Антропогенное воздействие на окружающую среду, включая использование удобрений, добавление пищевых добавок, обработку и консервацию продовольствия, очистку и смягчение питьевой воды, а также промышленное загрязнение воздуха, воды и почвы, может вызвать существенные изменения в минеральном составе растений, животных и человека, нарушая природный минеральный баланс [205, 310, 332, 345, 358].

Метаболизм микроэлементов в организме человека характеризуется специфическими особенностями и представляет собой строго регулируемый процесс, включающий следующие этапы: ввод микроэлементов в организм, их абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, распределение по тканям и органам, накопление в определенных органах и активное участие в биохимических процессах. Исследования показывают, что дефицит определенных микроэлементов в организме может быть связан с развитием заболеваний сердца и печени. Нехватка таких микроэлементов, как кобальт, медь, железо и других, в рационе, может привести к нарушениям в синтезе ферментов, для функционирования которых эти элементы являются необходимыми компонентами [220, 224, 267]. Дефицит железа в организме человека может привести к уменьшению уровня гемоглобина и миоглобина, а также к понижению активности каталазы и цитохрома С в различных тканях. Основными катионами, содержащимися в питьевой воде, являются кальций, магний и натрий, которые имеют первостепенное значение для работы ферментативных систем в миокарде и поддержания электролитного равновесия. Дисбаланс электролитного обмена в сердце может существенно способствовать патогенез у различных синдромов, ассоциированных с дегенеративными

заболеваниями сердца [36, 109, 161, 245, 248]. Биогеохимические и биогидрохимические особенности среды оказывают влияние не только через разнообразные системы организма, но также и прямо влияют на рост и развитие плода в утробе, формирование костной структуры и кардиоваскулярной системы [84, 111, 261, 308].

Увеличение риска формирования у новорождённых транспозиции крупных сосудов при использовании отцом каннабиса. Исследования показали, что у детей, чьи отцы подвергались общему наркозу, повышается вероятность рождения с ТФ. Профессия художника у одного из родителей ассоциируется с увеличенным риском возникновения у детей ДМПП, ДМЖП и синдрома Дауна. Кроме того, контакт с обезжиривающими растворителями может коррелировать с риском развития синдрома левосторонней гипоплазии сердца. Прием симпатомиметических препаратов может быть связан с увеличением частоты КО. Воздействие пестицидов ассоциировано с повышенным риском формирования изолированного мембранозного ДМЖП, а инфекции мочевыводящих путей могут способствовать возникновению ДМПП [110, 158, 173, 260, 311].

Прием прогестагенов беременными женщинами связан с формированием у новорождённых таких ВПС, как ТФ и другие сложные ВПС [37, 108, 168, 183, 274]. Аналогично, ВПС выявляются у детей, чьи матери во время беременности принимали вальпроевую кислоту, триметин, фенобарбитал на протяжении длительного времени, мепротан, дезопимон, резерпин, а также оральные антидиабетические препараты. В исследованиях на животных было показано, что применение ремантадина может привести к развитию у плода таких сердечных пороков, как единственный желудочек и атрезия лёгочной артерии.

Этиловый спирт является одним из основных токсических веществ, способных провоцировать развитие ВПС. Воздействие алкоголя во время беременности может привести к рождению детей с эмбриофетальным алкогольным синдромом. Интерес к этому синдрому значительно возрос в последние годы в связи с ростом заболеваемости хроническим алкоголизмом

среди женской популяции. В Соединенных Штатах Америки из 800 – 2400 новорождённых один ребенок диагностируется с эмбриофетальным алкогольным синдромом, в некоторых странах Европы этот показатель составляет один ребенок из 200 – 600. Среди детей, матери которых страдают алкоголизмом, поражения обнаруживаются у 30%, при этом в 30 – 49% случаев диагностируются ВПС [98, 103, 293, 346]. В общей структуре этиологических факторов, приводящих к развитию ВПС, алкоголь выявляется как причинный агент в 1,0 – 5,7% случаев. Существенное тератогенное воздействие алкоголя на кардиоваскулярную систему особенно заметно в период интенсивного формирования органов, что приходится на первые три месяца беременности [96, 107, 176, 195].

Таким образом, литературные данные о факторах риска развития ВПС на сегодняшний день противоречивы. От времени и степени воздействия тератогенного фактора будет зависеть структура ВПС, в связи с чем, ранние профилактические мероприятия будут способствовать снижению риска рождения детей с ВПС [225, 275, 297].

1.3. Структура врождённых пороков сердца

Среди изолированных форм ВПС у новорождённых наиболее распространены септальные дефекты. Статистические данные распределяются следующим образом:

1. ДМЖП занимает первое место с долей 29,4% от общего числа ВПС.

2. ДМПП занимает второе место с долей 21,1%. На долю ДМЖП и ДМПП вместе взятых приходится более половины всех ВПС.

3. Сочетание ДМЖП и ДМПП встречается в 7,6% случаев, занимая третье место.

4. ОАП и СЛА имеют почти одинаковую частоту встречаемости – соответственно 7,4 и 7,2%.

5. ТМС составляет 6,3% от общего числа ВПС.

6. Остальные ВПС, составляющие 21,0% от общего числа, включают в себя такие пороки, как ТФ, ОАС, аортальные пороки, а также сложные комбинированные пороки.

Наиболее часто встречаются пороки, относящиеся к так называемой «большой пятерке» ВПС – ДМЖП, КА, ТМС, ТФ и ОАП либо гипоплазия левых отделов сердца [169, 171, 191, 197, 222]. В Хабаровском крае, например, пороки крупных сосудов составляют значительную часть в структуре ВПР, составляя 30,7%, а на долюДПЖП и ДМПП приходится примерно 29,7% случаев. Сочетанные формы данных пороков встречаются в 27,3% случаев [71, 112, 154, 201, 259].

Данные по структуре врождённых пороков сердца (ВПС) варьируются в зависимости от источника. Например, согласно данным Бокерия Л.А. распределение различных ВПС следующее: ДМЖП составляет 20%, ОАП – 13, ТФ – 10, ДМПП – 9, КА – 7, аортальный стеноз (АС) – 5, прочие пороки – 14% [26, 31, 55, 76, 223].

Согласно исследованиям Бокерия Л.А. и Бураковского В.И., распространённость ВПС следующая: ДМЖП – 15 – 23%, ТМС – 9 – 20, ТФ – 8 – 14, КА – 6 – 15, ОАП – 6 – 18, ОАВК – 2 – 5, ДМПП – 2,5 – 16, АДЛВ – 0,5 – 2, СА – 2 – 7, СЛА – 6,8 – 9% [59, 73, 78, 160].

По данным Мутафьян О.А. (данные для Санкт-Петербурга): ДМЖП – 27,7 – 42%, ДМПП – 1 – 19, ОАП – 5,3 – 10, СА – 9 – 11,7, ТФ – 4,96 – 11,9, КА – 4,36 – 6,29, СЛА – 5 – 7,9, неполная АВК – 1,19 – 4,4, ТМС – 1,69, АДЛВ – 0,69, декстракардия – 0,79, ЕЖС – 0,3, ОАС – 0,1, аномалия Эбштейна – 0,1% [100, 122, 162, 166].

Анализируя данные по структуре ВПС у детей в родильных домах, было выявлено следующее распределение пороков:

- изолированные септальные пороки составляют 53,4% от общего числа случаев,

- ДМЖП является вторым по частоте и составляет 44,2%,

- открытый артериальный проток выявлен в 15,0% случаев,

- ДМПП обнаруживается у 9,2% новорождённых,

- изолированный стеноз лёгочной артерии составляет 6,6% от всех зарегистрированных ВПС.

Структура ВПС варьируется в зависимости от географической зоны проживания.

В регионах, расположенных на равнине: ДМЖП – 52,1%, ОАП – 17,9, ИСЛА – 6,1, ДМПП – 5,5%.

В предгорных регионах: ДМЖП – 38,4%, ДМПП – 10,3, ОАП – 9,9, СЛА – 7,1%.

В горной зоне: ДМЖП – 40,8%, ОАП – 15,6, ДМПП – 11,7, СЛА – 6,7%.

Согласно исследованию Сарсенбаевой Г.И. основные осложнения, возникающие в результате неоказания лечения детям с ВПС, которые значительно увеличивают риск смертности, включают такие состояния как: повышенное давление в лёгочной артерии, хроническую сердечную недостаточность, зарегистрированную примерно в 90 – 95% случаев, различные расстройства ритма сердца, инфекционные поражения эндокарда, многократные и тяжелые эпизоды пневмонии, а также расстройства питания и метаболизма, обнаруженные в 70 – 80% наблюдений [167]. В рамках этого исследования проводилось длительное наблюдение за естественным прогрессированием ВПС у 552 детей из различных зон проживания на протяжении пятилетнего периода. Это исследование включало в себя систематический мониторинг эволюции упомянутых ранее осложнений. Полученные данные катамнеза отражают разнообразие частоты осложнений ВПС, которое с географической зоной проживания. Например, частота лёгочной гипертензии составила 11,6% в горной зоне, 6,7% в предгорной и 4,1% в равнинной. Сердечная недостаточность встречалась в 63,6% случаев в горной зоне, в 40,7 – в предгорной и в 46,3% – в равнинной. Что касается дистрофии 2 – 3 степени, то ее распространённость варьировала от 48,1% в горной зоне, до 41,8 – в предгорной и 18,3% – в равнинной. В то же время, нарушения сердечного ритма и затяжные пневмонии встречаются чаще в

равнинной зоне. Так, нарушения сердечного ритма в равнинной зоне – 15%, в предгорной зоне – 12,4, в горной зоне – 11,6%. Затяжная пневмония в равнинной зоне – 10,1%, в предгорной зоне – 4,5%, в горной зоне – 7,8% [146, 237, 264, 277, 326]. Таким образом, в структуре ВПС за последние годы наблюдается снижение количества простых пороков и увеличение сложных пороков.

1.4. Врождённые пороки сердца: диагностика

Активное применение в практической медицине широкого спектра современных диагностических методов исследования сердечно-сосудистой системы привело к значительному расширению диагностических возможностей специалистов. Среди методов, играющих ключевую роль в этом процессе, можно отнести трехмерную секторальную Эхо-КГ с цветным картированием, цветную допплер-эхокардиографию, ядерно-магнитно-резонансную томографию (МРТ сердца), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, электрофизиологическое исследование сердца, катетеризацию сердца и ангиокардиографию. При этом сохранение классических методов, таких как рутинная ЭКГ, в сочетании с использованием лабораторных иммунологических и генетических анализов, позволяет углублять понимание патологий сердечно-сосудистой системы [87, 88, 90, 181]. Однако, несмотря на улучшение диагностической точности, сложность и многообразие методов также усложняют процесс диагностики, требуя от врача высокой квалификации и способности к интеграции данных из различных источников для точной интерпретации [4, 78, 94, 184, 368].

На сегодняшний день дородовая диагностика ВПС достигла значительных успехов. В отличие от начала 90-х годов прошлого века, когда такая диагностика проводилась спорадически и врождённые пороки сердца выявлялись лишь в единичных случаях, современные методы и подходы позволяют проводить систематическое и эффективное обследование [86, 113, 118, 123].

Благодаря развитию технологий и улучшению методик, включая усовершенствование ультразвуковой диагностики и внедрение новых генетических исследований, стало возможным не только выявлять пороки сердца на ранних стадиях развития плода, но и делать это с высокой точностью. Это позволяет своевременно планировать дальнейшее ведение беременности и подготовку к квалифицированному медицинскому уходу за новорожденным сразу после рождения [33, 85, 137, 159, 164].

Внутриутробная диагностика ВПС традиционно осуществляется с помощью эхокардиографического исследования, что подтверждено исследованиями. Недавние инновации включают внедрение трехмерной эхографии в клиническую практику. Этот методологический подход позволяет визуализировать плоскости, которые недостижимы при использовании традиционной двухмерной эхографии, обеспечивая воссоздание объемного изображения объектов исследования [12, 88, 96, 104].

Однако исследование, выполненное Батаевой Р.С. выявило, что применение трехмерного УЗИ для внутриутробной диагностики ВПС продемонстрировало заметные превосходства над двухмерной эхографией [18]. Трехмерные ультразвуковые технологии дают возможность ретроспективной оценки структуры сердца плода, что позволит правильно произвести диагностику и лечение ребёнка.

Согласно информации Главного специалиста по медицинской генетике Минздрава РФ, Омск входит в число тех регионов Российской Федерации, где эффективно реализуется процесс пренатальной УЗ-диагностики ВПС [114, 116, 137, 154, 188].

Организация медико-генетической помощи в Российской Федерации осуществляется в соответствии с Приказом №316 от 30.12.1993 г., предусматривающеим четыре уровня генетической помощи:

Первый – общая сеть лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ). На этом уровне осуществляется базовое обслуживание и первичная диагностика.

Второй – региональный уровень, представленный областными ЛПУ. Этот уровень предполагает более специализированную помощь и наличие квалифицированных специалистов.

Третий – межрегиональный уровень. Включает в себя медико-генетические консультации и центры пренатальной диагностики, где проводятся более сложные исследования и консультации.

Четвертый – федеральный уровень. Медико-генетические центры расположены в крупных городах, таких как Москва и Санкт-Петербург, и предоставляют самый высокий уровень специализированной генетической помощи [148, 177, 217, 233].

Кроме того, в соответствии с Приказом №457 МЗ РФ от 20.04.2001 г., в России функционируют два уровня пренатальной диагностики, обеспечивающие идентификацию и оценку рисков развития заболеваний на ранних этапах развития плода. Это позволяет своевременно принимать решения о медицинском вмешательстве или коррекции для минимизации возможных осложнений и обеспечения наилучших шансов на здоровое развитие ребёнка [22, 23, 67, 122, 226].

Центральное место в профилактике рождения детей с врождёнными пороками, включая пороки сердца (ВПР), занимает пренатальное обнаружение аномалий. По мнению Ушаковой М.А. с соавторами, ключ к снижению показателей перинатальной болезненности и смертности лежит не только в диагностировании уже имеющихся аномалий, но и в активных мерах по их профилактике. Это предполагает комплекс мероприятий: пре- и перинатальное скрининговое обследование, антенатальную защиту развивающегося плода, совершенствование подходов к родоразрешению, а также осуществление тщательного контроля и лечения новорождённых, находящихся в группе риска, особенно уязвимых к врожденным заболеваниям [132]. При этом стоит отметить, что показатели перинатальной смертности от ВПР варьируются в пределах от 3,7 до 14,1 на 10000 живорожденных в различных европейских

странах, причем в странах с более развитой системой пренатального скрининга эти цифры зачастую выше [229, 280, 349, 370].

Белозеров Л.Н. выделяет пренатальную диагностику и медико-генетическое консультирование как наиболее действенные подходы к предотвращению рождения детей с различными аномалиями развития, а также подчеркивает важность своевременной хирургической коррекции в случаях, когда беременность сохраняется [11, 18, 81, 138, 172, 182]. Исследование, проведенное Blue G.M. с коллегами [221] показало, что значительная часть семейных пар, рождавших детей с врождёнными пороками развития (ВПР), не были направлены на генетическую консультацию, хотя имели все основания для этого. Из десяти пар четыре не получили необходимую консультацию [15, 38, 72, 241, 312, 317].

На сегодняшний день диагностика ВПС до рождения ребёнка возможна только с помощью комплексной фетальной Эхо-КГ. Ульрих Клайдайтер с соавторами акцентируют внимание на значимости формирования групп высокого риска среди беременных женщин, которые имеют повышенную вероятность рождения детей с хромосомными аномалиями или дефектами развития, подчеркивая это как центральный аспект антенатальной профилактики врождённых и генетических патологий [82, 141, 186, 375]. Тем не менее, многие исследователи до сих пор настаивают на том, что фетальное Эхо-КГ должно в первую очередь проводиться среди беременных женщин, принадлежащих к группам высокого риска по рождению детей с ВПС [60, 89, 142, 187, 256]. Abdramanov K.A. [346] акцентирует, что доля врождённых пороков сердца среди данной группы не превосходит 10%. В то же время Bonnet D подчеркивает, что пренатальная диагностика позволяет выявить 83% всех случаев ВПС, при этом отмечается, что 43% детей, у которых обнаружены ВПС, изначально не были отнесены к группе высокого риска [115, 144, 192, 217, 238].

В исследованиях Крайновой И.Н. [98] было выявлено, что среди беременных женщин, которые не были подвержены риску развития ВПС у их

будущих детей, обнаружено высокое число серьезных нарушений сердечной структуры. К таким нарушениям относились общий артериальный ствол, недоразвитие левой части сердца и перекрестное расположение основных сосудов. В то же время 48,3% зарегистрированных случаев ВПС приходилось на беременных из группы с высоким риском, в то время как 51,7% – на группу с низким риском. Эти данные наряду с выводами других национальных и международных исследователей подчеркивают важность проведения эхокардиографического обследования плодов для всех беременных женщин в качестве меры скрининга [9, 67, 79, 90, 217].

По всему миру, включая Россию, пренатальное выявление врождённых пороков сердца продолжает представлять определенные сложности, как указывают источники. Изучение истории пренатальной эхографии показывает, что эффективность диагностики любых аномалий развития основывается на устойчивой структуре скрининговых исследований беременных. Медведева С.В. подчеркивает важность наличия общегосударственной программы скрининга и слаженного взаимодействия между специалистами на различных уровнях: 1-м (общеакушерский скрининг, проводимый в районных женских клиниках), 2-м (специализированный, в региональных центрах пренатальной диагностики), и 3-м (федеральные центры пренатальной диагностики). Кроме того, он отмечает важность ведения национальных регистров для врожденной и наследственной патологии, что существенно улучшает качество диагностики до рождения и помогает в обнаружении сердечных дефектов у плода [89, 193, 258, 281, 378].

Hifza W. с соавторами [286] отмечают, что в странах Западной Европы, где применяется трехэтапный стандартный ультразвуковой скрининг беременных, эффективность пренатальной диагностики ВПС значительно выше и достигает 19 – 48% [287]. Это контрастирует со странами, где такой систематический скрининг не проводится, и уровень пренатального выявления ВПС колеблется лишь в пределах 8 – 11% [23, 147, 194, 288, 379].

Тем не менее, даже при единых скрининговых протоколах, эффективность эхографического обследования в выявлении ВПС значительно различается в зависимости от страны, отражая уровень развития служб пренатальной диагностики. Результаты ряда исследований указывают на широкий разброс показателей чувствительности пренатальной диагностики ВПС, варьирующихся от 5 до 63%. К примеру, в Израиле уровень точности пренатального выявления ВПС составляет 40%, тогда как в Великобритании этот показатель несколько выше и достигает 47%. В Бельгии же фиксируется еще более высокий уровень – 52% [151, 255, 380, 381]. Однако необходимо подчеркнуть, что структурные особенности пренатального обслуживания в Российской Федерации существенно отличаются от аналогичных систем, функционирующих в странах Запада. Результаты обширного мультицентрового исследования, проведенного под эгидой «Выявляемость врождённых пороков развития на основе данных ультразвуковой диагностики» и охватившего анализ деятельности 28 медицинских учреждений различных регионов России за период в 12 месяцев 1998 г., продемонстрировали, что средний уровень выявления ВПС на пренатальной стадии составляет 18,3%. Медведева С.В. отмечает, что данный показатель является достаточно высоким, учитывая, что половина учреждений, участвовавших в исследовании, относилась ко второму уровню обследования, а именно к региональным центрам пренатальной диагностики (ЦПД), где чувствительность пренатальной Эхо-КГ обычно выше, чем на первом уровне, и может достигать 58 – 92%. Стремясь повысить точность пренатальной диагностики ВПС, Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в области перинатологии и гинекологии настоятельно рекомендует проведение каждого скринингового ультразвукового обследования в центрах перинатальной диагностики в интервале с 20 по 24 неделю беременности. Особое внимание при этом уделяется тщательной оценке четырехкамерного среза сердца плода и всестороннему анализу основных артерий [78, 89, 207, 233, 368].

Издания зарубежных и российских экспертов показывают, что эффективность выявления ВПС на первичном уровне скрининга обычно не превышает 30%. В то же время чувствительность Эхо-КГ в региональных центрах пренатальной диагностики (ЦПД) значительно выше, достигая 58 – 92%. К примеру, в Бельгии выявляемость ВПС значительно возросла – с 23 до 52% – благодаря повышенному вниманию государства к проблематике пренатальной диагностики, относительно малому числу населения, а также централизации пренатальной помощи в четырех университетских акушерских клиниках. Это стало возможным благодаря тому, что первый и второй уровни обследования проводились одними и теми же специалистами с использованием высококачественных ультразвуковых аппаратов. Мультицентровый анализ, охвативший разные регионы Российской Федерации, демонстрирует, что на первом уровне скринингового ультразвукового исследования выявляемость ВПС остаётся низкой, составляя всего 9,5%. Однако на втором уровне этот показатель возрастает в 4,5 раза, достигая 43,4%. Большая часть медицинских учреждений первого уровня в России использует ультразвуковое оборудование, не относящееся к высокому классу. Исследование под руководством A. Queisser-Luft и его коллег [323] в Германии выявило, что врачи, осуществляющие первичное ультразвуковое исследование плода, часто сталкиваются с недостатком необходимой экспертизы из-за сравнительно низкой частоты встречаемости ВПР. Параллельно, результаты исследования пренатальной диагностической службы в Вене, выполненного Beraschek G. и его коллективом, показали, что точность диагностики ВПС на первичном уровне скрининга составляет лишь 22%. Однако среди специалистов акушерских стационаров этот показатель увеличивается до 40% и достигает значительных 90% среди врачей, работающих в центрах пренатальной диагностики (ЦПД) [79, 87, 88, 104].

Период с 20 по 24 недели беременности считается наиболее подходящим для точной визуализации структур сердца плода. Однако в Российской Федерации отсутствуют строго установленные временные рамки для

проведения ультразвукового скрининга, которые были бы регламентированы Приказом Минздрава. Это приводит к тому, что в некоторых регионах, где ультразвуковое исследование сердца плода выполняется на сроке 16 – 18 недель, выявляемость ВПС оказывается крайне низкой и составляет всего 1%. В то же время, согласно данным, полученным в ЦПД при клиническом роддоме №27 в Москве, выявляемость ВПС среди пациентов, обратившихся до 24 недель беременности, постепенно увеличивается со временем. Однако для пациенток с более поздним обращением этот показатель почти не изменяется. Следовательно, данные исследований свидетельствуют о том, что эффективность выявления ВПС при выполнении Эхо-КГ в течение второго и третьего триместров беременности не подвержена влиянию гестационного возраста [48, 51, 122, 137, 148].

Исходя из всестороннего анализа международного опыта в проведении скрининговых обследований беременных, а также на основе выводов мультицентрового исследования, Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в сфере перинатологии и гинекологии предлагает реализацию трехступенчатого ультразвукового скрининга на этапах 10 – 14, 20 – 24 и 30 – 34 недель гестации. В настоящий момент такой подход, известный под наименованием «10 – 20 – 30», уже находит успешное применение и является утвержденным национальным стандартом в ряде стран, включая Германию, Францию и Австрию [61, 230].

В рамках ультразвукового исследования кардиальных структур плода имеет первостепенное значение проведение не только анализа четырехкамерного среза сердца, но и детальной визуализации главных артерий. Данное условие объясняется фактом, что некоторые ВПС, такие как общий артериальный ствол, транспозиция магистральных сосудов и тетрада Фалло, не приводят к заметным изменениям в структуре четырехкамерного среза сердца. Поэтому точное обнаружение и диагностирование этих состояний требует детального изучения анатомии сосудов. Исследования Крайновой И.Н. показали, что добавление оценки главных артерий плода в скрининговый

протокол позволяет удвоить частоту выявления ВПС – с 31,8 до 63,6% [92]. Карипова А.Л., Тараян М.В. с коллегами выделяют важность использования в скрининге среза через три сосуда, что значительно повышает вероятность обнаружения сложных форм ВПС на пренатальной стадии до 90% [154, 171, 196, 232].

Комплексная клиническая оценка функционирования сердечно-сосудистой системы у детей осуществляется с учетом множественных факторов. Эти факторы включают в себя общее состояние здоровья ребёнка, характеристики работы сердца, а также присутствие сопутствующих заболеваний. Влияние этих элементов оказывает решающее значение на прогрессирование ВПС как в дооперационный, так и в послеоперационный периоды. Появление сопутствующих патологий при ВПС часто с условиями антенатального развития и влиянием перинатальных факторов. Степень тяжести ВПС может зависеть от наличия и характера дополнительных заболеваний, которые в свою очередь могут усугубляться вследствие тяжести основного порока, способствуя развитию интеркуррентного заболевания [171, 187, 191].

Несмотря на широкое использование и большую диагностическую значимость инструментальных методов диагностики, недостаточно выявляются и анализируются иммунобиохимические аспекты диагностики ВПС у детей.

Согласно обзору литературы, разнообразные патологии миокарда в первую очередь ассоциируются с уменьшением содержания креатинфосфата в кардиомиоцитах, что непосредственно влияет на функциональное состояние сердечной мышцы, в том числе на ее сократительные способности.

Важным является применение диагностики биохимических показателей в сочетании с клинико-инструментальными и анамнестическими исследованиями, в диагностике ВПС, оценки состояния миокарда у детей выявления признаков повреждения кардиомиоцитов. Определение биохимических показателей повреждения миокарда выявляет миокардиальную дисфункцию при различных заболеваниях сердца на более ранних этапах

развития патологического процесса. При одновременном определении как ранних (КФК-МВ), так и поздних (Тр-Т, ЛДГ) маркеров повреждения миокарда при постгипоксических поражениях сердца значительно возрастает диагностическая ценность данных биохимических показателей. Единичные работы встречаются в литературе по изучению активности миокардиальных ферментов при ВПС у детей [160, 172, 243].

При наличии ишемического поражения миокарда наблюдается снижение активности креатинфосфокиназы (КФК) в миокарде вследствие миграции фермента из поврежденных кардиомиоцитов в интерстициальное пространство и последующего его попадания в кровоток. В этих обстоятельствах в крови обнаруживается значительное увеличение активности МВ-изофермента КФК, который является специфичным для миокарда. При биохимическом анализе крови у детей зачастую наблюдается увеличение показателей КФК-МВ, ЛДГ и АсАт. Аспартатаминотрансфераза катализирует перенос аминогруппы от аспаргиновой на кетоглутаровую кислоту. Продуктами этой реакции являются глютаминовая кислота и оксалоацетат. Эта реакция является частью метаболизма аминокислот и может осуществляться в любой метаболически активной клетке, так что АсАт широко распространена в тканях организма. Миокард, скелетные мышцы и печень являются богатыми источниками АсАт. Этот фермент также присутствует в клетках почек и в эритроцитах.

Креатинфосфокиназа, ключевой фермент в организме, преимущественно локализуется в клетках миокарда, скелетных мышц и головного мозга, а также встречается в меньшем объеме в щитовидной железе и легких. Данный энзим является гетерогенным по своей структуре и состоит из двух различных субъединиц – В и М. Из этих субъединиц формируются три отдельных изофермента креатинфосфокиназы: ММ, который локализован в скелетной мускулатуре, ВВ – преимущественно в головном мозге, и гибридный МВ – в сердечной мышце. В нормальных условиях процентное содержание этих изоферментов в сыворотке крови распределяется следующим образом: КФК-

ММ составляет 94 – 96%, КФК-МВ – 4 – 6%, в то время как КФК-ВВ либо отсутствует, либо присутствует в микроскопически малых количествах.

В контексте нормативных показателей активности ферментов, у здоровых лиц доля изофермента креатинфосфокиназы МВ (КФК-МВ) в общем объеме креатинфосфокиназы не превышает 4 – 6%. Однако в случае инфаркта миокарда общая активность КФК значительно повышается, при этом КФК-МВ может достигать 10 – 40% от общего количества КФК [77, 146, 175].

Определение активности МВ-фракции креатинфосфокиназы сыворотки крови является важным критерием оценки нарушений, происходящих в миокарде, так как изоформа МВ креатинфосфокиназы преобладает в кардиомиоцитах и может считаться специфическим маркером повреждения сердечной мышцы [77, 175].

Согласно современным исследованиям, значительное внимание уделяется анализу компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов, который рассматривается как наиболее чувствительный и специфичный биохимический маркер для диагностики некроза миокарда. Тропонины, которые освобождаются из клеток сердечной мышцы при их повреждении, переносятся через лимфатическую систему в кровоток. Увеличение уровней тропонинов Т и I в крови начинается, когда их попадание в кровяное русло превышает скорость их удаления из кровотока клетками ретикулоэндотелиальной системы [146, 283, 386].

Малочисленность, противоречивость данных, в отношении значения некоторых энзимов миокарда при ВПС у детей является свидетельством недостаточной изученности данной проблемы.

Клиническое применение среди ферментов лимфоцитов, находят энзимы, которые отражают окислительно-восстановительные процессы: СДГ и α-ГФДГ. Активность данных ферментов у детей охватывают не только состояние метаболизма, но и происходящие в миокарде метаболические нарушения. В дополнение к характеристике биохимических нарушений миокарда, представленных уровнями тропонина-Т и I, КФК-МВ, определяется

активностью ферментов СДГ и α-ГФДГ у детей с ВПС [22, 53, 84, 286, 312, 372].

Как известно, иммунная система обеспечивает защиту организма от чужеродных антигенов, сохраняет генетически детерминированное антигенное постоянство организма, его рост и развитие. Обнаружение уязвимого звена иммунной системы у детей при различных заболеваниях, в том числе ВПС, является важным моментом для поиска путей коррекции иммунодефицитов. В последние годы в клинической кардиологии для оценки иммунных особенностей сердечной деятельности определенное внимание уделяется изучению субпопуляций лимфоцитов CD3, CD4, CD8, циркулирующих иммуннокомплексов (ЦИК), а также состоянию иммуноглобулинов M, G, и субклассов G. Это расширяет возможности прогнозирования характера течения патологического процесса, позволяет установить активность, стадию и тяжесть заболевания [73, 132, 185, 262].

По данным Дегтяревой Е.А. с соавторами, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипоксемия, течение ВПС, их кардиохирургическая коррекция, могут влиять на состояние иммунной системы, вызывая различные нарушения ее звеньев. Поэтому в клинической практике становятся важными раннее выявление и оценка иммунологических нарушений у детей с ВПС [51, 74].

При пороках сердца с цианозом и при явлениях декомпенсации кровообращения наблюдается выраженное угнетение иммунологической реактивности [19, 213].

По данным отечественных и зарубежных авторов концентрацию как про-, так и противовоспалительных интерлейкинов целесообразно определять для оценки тяжести и прогнозирования течения заболеваний. Характер течения и исход заболевания во многом определяет баланс между этими двумя противоположными группами (IL – 1, IL – 4, IL – 6, ФНО-α, IL – 10) [206, 241, 249].

Таким образом, диагностика ВПС у детей до сих пор остаётся актуальной проблемой. Применение в совокупности клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных методов исследования является оптимальным для выявления степени выраженности заболевания. Решение проблемы систематизирования состояния иммунных и биохимических нарушений, развивающихся при ВПС у детей, позволит уменьшить число осложнений, улучшить качество жизни пациентов, снизить инвалидность, повысить эффективность проводимого лечения. Своевременная и правильная диагностика ВПС у детей будет способствовать раннему оказанию специализированной медицинской помощи для улучшения качества жизни пациентов.

1.5. Принципы профилактики и лечения врождённых пороков сердца

Одним из приоритетных направлений развития здравоохранения в мире в последние годы считается профилактическое. В связи с этим актуальной проблемой педиатрии является прогнозирование нарушений здоровья детей для обеспечения методов целенаправленной профилактики этих состояний.

В настоящее время в Республике Таджикистан проблемам здоровья матерей и детей в контексте достижения Целей Развития Тысячелетия уделено особое внимание и данные вопросы объявлены приоритетными, в связи с чем, данному вопросу было уделено внимание Правительства Республики Таджикистан [Постановление Правительства Республики Таджикистан от 1 апреля 2011 г. №154] и принята «Национальная программа профилактики, диагностики и лечения больных с врождёнными и ревматическими пороками сердца в Республике Таджикистан на 2011 – 2015 годы». Данная Программа способствует достижению Целей Развития тысячелетия, направленных на снижение детской смертности и инвалидности с детства [149].

Программа разработана в целях повышения эффективности выявления, лечения, снижения инвалидности и смертности детей с врождёнными и ревматическими пороками сердца. Программа разработана в соответствии с

законодательством Республики Таджикистан и направлена на принятие неотложных мер по развитию детской кардиохирургической и кардиоревматологической помощи в Республике Таджикистан [149].

Меры по предотвращению ВПС могут быть систематизированы в три основные категории [149]:

первая – это профилактика возникновения ВПС, включающая генетическое консультирование и образ жизни беременной женщины;

вторая – профилактика неблагоприятного развития ВПС, охватывающая регулярные медицинские осмотры и своевременное лечение;

третья – профилактика осложнений ВПС, подразумевающая раннее выявление и лечение сопутствующих состояний.

Исследование, проведенное H. Dolk с соавторами, базирующееся на длительных наблюдениях за случаями врождённых дефектов в странах Европы, демонстрирует, что реализация мер профилактики способствует предотвращению до 50% случаев аномалий развития [223]. Согласно статистике ВОЗ, внедрение соответствующих мер даже в условиях развивающихся стран имеет потенциал сокращения более чем на 10% числа врождённых патологий развития [49, 231, 335, 371, 382].

Превентивные меры по борьбе с врождёнными нарушениями инициируются защитой здоровья как семьи в целом, так и женщин, находящихся в периоде готовности к материнству, ввиду того, что риски возникновения таких нарушений интимно связаны с процессами оплодотворения и последующего развития эмбриона. Оптимальная эффективность в этом направлении достижима благодаря скоординированной работе между отделениями медицинской генетики, акушерства и гинекологии, а также педиатрии [15, 214].

В своих научных работах Баранов В.С. особо выделяет, что центральное место в комплексе мер, направленных на снижение риска рождения детей с различными формами аномалий развития, занимают методы пренатальной

диагностики, а также проведение квалифицированного медико-генетического консультирования [11, 14, 69, 172].

Важную роль в профилактике врождённых пороков развития играют правильная организация медико-генетического консультирования, пренатальная дианостика, мониторинг [96, 104, 241, 303].

ВПС занимают ведущее место среди всех пороков развития (30% из всех врождённых пороков). Данные пороки могут длительно оставаться недиагностированными, несмотря на большие достижения в области пренатального скрининга и скрининга новорождённых. Так как клинические признаки и симптомы ВПС разнообразны и неспецифичны, это затрудняет их распознавание и лечение [33].

В настоящий момент диагностирование ВПС предполагает использование всесторонней фетальной Эхо-КГ. Шевченко Е.А. с соавторами подчеркивает, что эффективность идентификации любых врождённых аномалий, включая ВПС, основывается на строго структурированной системе скрининговых исследований среди беременных женщин [209]. Она также акцентирует внимание на значимости наличия государственной программы скрининга, налаженной координации между специалистами первого, второго и третьего уровней обследования, а также на ведении национальных реестров врождённых и генетических патологий как на ключевых элементах, оказывающих существенное влияние на качество пренатальной диагностики ВПС [1, 2, 7, 46, 48].

На первичном уровне скрининга ВПС, проводимом в рамках районных женских консультаций, отмечается вариабельность чувствительности эхографических исследований в пределах 5 – 63%. Это различие обусловлено специфическими национальными условиями и уровнем организации пренатальной медицинской помощи в различных государствах. Страны, демонстрирующие превосходную организацию в сфере пренатальной диагностики, показывают значительно лучшие результаты. К примеру, в Израиле показатель точности пренатальной диагностики ВПС превышает 40%,

в то время как в Великобритании этот показатель достигает 47%, и в Бельгии – 52% [42, 203, 205, 335].

Исходя из исследований специалистов на национальном и международном уровне, Шевченко Е.А. выделила ключевые аспекты для оптимизации пренатального выявления ВТТР и ВПС [185, 272]:

- рекомендуется, чтобы каждая беременная женщина проходила стандартизированное ультразвуковое исследование с целью анатомического скрининга. Это обследование должно быть выполнено в специализированных учреждениях пренатальной диагностики, соответствующих второму уровню, в период между 20 и 24 неделями беременности;

- важно проведение тщательного анализа анатомии сердца каждого плода, что включает в себя оценку через четырехкамерный срез и осмотр основных артерий.

Чуйко А.В. подчеркивает значимость проведения одноразового интегрированного допплер-эхокардиографического анализа плода в период с 20 по 22 недели гестации для беременных женщин, чья беременность протекает без осложнений и которые не принадлежат к группе повышенного риска, в целях детекции ВПС [72]. Для беременных, отнесенных к группе высокого риска, обязательным является систематическое проведение эхокардиографического мониторинга плода на этапах 18 – 20 и 26 – 28 недель гестации. Автор акцентирует внимание на необходимости осуществления регулярного эхокардиографического мониторинга плода при подозрении на ВПС, что способствует детализированной диагностике, выявлению признаков конгестивной сердечной недостаточности и наблюдению за динамикой развития порока. В случаях пренатального обнаружения сердечного порока необходимо проведение целенаправленного ультразвукового исследования плода для исключения сопутствующей экстракардиальной патологии. При определенных формах ВПС, таких как общий атриовентрикулярный канал, рекомендуется выполнение амниоцентеза как обязательной процедуры. Сбор и анализ всеобъемлющей информации предоставляет возможность оценить

жизнеспособность плода и исключить синдромальные нарушения [63, 178, 206, 247].

Значительная экономическая эффективность и обширная медико-социальная важность пренатальной диагностики для улучшения здоровья населения акцентируют необходимость непрерывного развития и усовершенствования услуг в сфере медико-генетического консультирования и пренатального выявления врождённых и генетических патологий на территории нашей страны.

Методика мониторинга ВПР, служащая профилактической мерой против врожденной патологии, включает в себя систематическое определение и надзор за популяционными частотами ВПР. Эта система функционирует как оперативный механизм раннего предупреждения, позволяя идентифицировать регионы с увеличенным уровнем врождённых пороков развития. Это служит показателем влияния неблагоприятных экологических факторов на фетальное развитие, указывая на наличие тератогенных агентов, которые могут способствовать возникновению ВПР у новорождённых. По мнению ряда авторов, данный метод считается наиболее эффективным для определения причин врождённых аномалий и анализа их взаимосвязи с воздействием потенциальных тератогенов, многие из которых являются последствием антропогенной активности [363 – 365].

Популяционный мониторинг выступает косвенным инструментом для обнаружения воздействия экологических рисков, при этом его роль остаётся неоценимой в силу отсутствия возможности прямого экспериментального исследования влияния потенциально тератогенных факторов на человека.

Согласно мнению Вафина А.Ю. в крупных популяциях эффективным решением может стать комбинирование обоих подходов: интеграция нескольких малых популяционных регистров с одним или несколькими регистрами, основанными на больничных данных, что позволит уравновесить преимущества и недостатки каждого метода [10, 20, 28, 37, 75].

В России основой для сбора первичных медицинских данных служит популяционный подход, при котором информация о детях с врождёнными пороками развития агрегируется в региональные регистры. Эти регистры, создаваемые на базе медико-генетических консультаций, получают данные напрямую от медицинских учреждений, функционирующих в данном регионе [102, 214, 365].

С целью обеспечения комплексности и достоверности данных Кобринский Б.А. акцентирует внимание на важности интеграции многообразных источников данных при регистрации случаев врождённых пороков развития [89, 150, 179, 201, 283]. Включение информации из родильных домов, детских амбулаторных и стационарных учреждений, патолого-анатомических отделений и медико-генетических консультаций способствует увеличению охвата зарегистрированных случаев ВПР и повышению точности верификации диагнозов. Автор отмечает, что использование разнообразных источников информации значительно расширяет возможности по сбору данных о врождённых пороках развития [101, 180]. Это не ограничивается лишь новорожденными, но также включает детей более старших возрастных групп. Важность этого подхода обусловлена тем фактом, что некоторые пороки развития систем, таких как сердечно-сосудистая, центральная нервная и мочеполовая, могут не быть выявлены непосредственно при рождении. Диагностика таких состояний часто требует динамического мониторинга и может уточняться со временем. Следовательно, увеличение времени наблюдения за ребенком способствует получению более обширной и комплексной информации для регистра, что в свою очередь приводит к повышению доли точно идентифицированных случаев пороков развития [92, 99, 117, 126].

На сегодняшний день большинство систем мониторинга здоровья фокусируются на регистрации 19 конкретных изолированных пороков развития. Это включает в себя такие серьезные ВПС, как гипоплазия левых отделов сердца, транспозиция магистральных сосудов, а также синдром Дауна

и другие комплексные пороки. Тем не менее, как указывает A. Queisser-Luft, существует критическая необходимость в расширении этого перечня для охвата всего спектра пороков развития. Это должно включать как визуально заметные крупные внешние дефекты, так и те аномалии, которые могут быть выявлены только при помощи специализированных диагностических методов [226]. Важно также учитывать пороки с высоким уровнем летальности и те, которые часто выявляются при патолого-анатомических исследованиях [5, 26, 28, 37, 56, 75].

Анализ литературных данных показал, что в качестве источников по риску развития заболеваний необходимо использовать анамнез антенатального, интранатального и постнатального периодов жизни ребёнка. [12, 156, 222].

Устранение управляемых факторов риска формирования этого порока, которое включает выявление и санацию хронических очагов инфекции, отказ от курения являются основными направлениями профилактики рождения детей с ВПС [34, 78, 79].

Согласно мнению некоторых авторов, факторы риска действуют чаще не изолированно, а комплексно, в сочетании нескольких факторов. В таком случае, важным является определение значимости не только каждого из них самостоятельно, но и выявить степень влияния тех или иных сочетаний факторов риска на вероятность развития заболеваний [172, 193, 277, 303].

Для правильного прогнозирования и предупреждения формирования ВПС у детей, необходимо использовать факторы риска анте-, интранатального периода по развитию определенных заболеваний или патологических состояний, а также сведения о состоянии здоровья родителей, родственников, которые дают информацию о состоянии организма до беременности и во время беременности. Эти сведения отражают особенности реактивности и адаптационные возможности при различных воздействиях факторов внешней среды [304, 310, 349].

К общим медико-биологическим факторам риска формирования ВПС у детей, многие ученые относят: степень отягощенности наследственности,

наличие хронической патологии у родителей; возраст матери, при рождении старше 30 лет; возрастные первородящие, паритет; интергравидарный период; исход предыдущих беременностей; заболевания матери во время настоящей беременности; патологическое течение беременности (токсикозы беременных, рождение детей с аномалиями, мертворождения, выкидыши) [261, 358, 391].

Комплексная терапия детей с ВПС включает лечебно-профилактические мероприятия еще до кардиохирургического лечения, хирургическую коррекцию и восстановительное лечение после нее [153, 297, 348, 382].

Успех в лечении ВПС напрямую зависит не только от своевременного выявления, но и от качества оказания медицинской помощи. Несмотря на имеющуюся тенденцию ежегодного снижения смертности от ВПС за последние 25 лет, существуют проблемы со своевременным оказанием специализированной высокотехнологичной помощи новорожденным и пациентам на первом году жизни не только в РТ но и во всем мире. Основными проблемами являются социально-бытовые сложности, которые испытывают пациенты, а точнее их родители, от момента выявления до госпитализации с целью проведения высокотехнологичного лечения; недостаток финансирования в системе обязательного медицинского страхования медицинских организаций, имеющих технический и кадровый потенциал для хирургического лечения и выхаживания таких пациентов [68].

Лечение подавляющего большинства ВПС хирургическое, которое достигло больших успехов в последние годы. Сроки (экстренное, срочное или плановое) и вид оперативного вмешательства (радикальная, вспомогательная или гемодинамическая коррекция) определяются анатомическим строением порока. Учитывая, что хирургическое лечение связано с торакотомией, кровопотерей и эндотрахеальным наркозом, при некоторых типах ВПС все шире используются эндоваскулярные методы коррекции [20, 58, 82, 297, 348].

Кардиохирургическая коррекция ВПС является мощным стрессом для всего организма и иммунной системы, в частности. Дисбаланс ее, имеющийся до операции, может значительно усугубляться и приводить к риску развития

инфекционно-воспалительных осложнений на ранних сроках послеоперационного периода. При этом цитокиновый дисбаланс сохраняется продолжительное время, что обуславливает вероятность развития инфекционно-воспалительных заболеваний. Необходимо отметить, что для успешного осуществления хирургического лечения ВПС немаловажное значение имеет пред- и послеопреционное ведение таких больных, организация режима дня и питания, лечение сопутствующих и интеркурентных заболеваний. Все это требует тесного взаимодействия работы педиатров, детских кардиологов и кардиохирургов [187, 191, 382].

Таким образом, лечение ребёнка с ВПС, с позиции патогенетических процессов, происходящих в организме ребёнка, должно проводиться, прежде всего, с учетом состояния иммунной сисемы, метаболизма, энергообеспеченности кардиомиоцитов. В связи с этим, для улучшения состояния иммунитета, профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, а также для коррекции энергообеспеченности организма и миокардиальной дисфункции, применение иммуномодуляторов и кардиометаболитных препаратов.

Анализ литературных источников подчеркивает широкое распространение ВПС среди детского населения. В различных географических регионах мира фиксируются колебания частоты ВПС, которые обусловлены как гендерными различиями, так и структурными особенностями пороков [14, 36, 56, 128].

Современные тенденции указывают на увеличение случаев более сложных и комбинированных форм ВПС, характеризующихся негативными прогнозами в первые месяцы жизни ребёнка [191, 300, 373].

Таким образом, своевременное обнаружение и адекватная коррекция сердечных пороков являются ключевыми для снижения детской смертности [47]. Учитывая, что ВПС становятся причиной примерно половины всех летальных исходов, связанных с развитием аномалий у новорождённых,

нарастающий дефицит исследований в этой области обуславливает актуальность глубокого анализа данной проблематики.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Работа выполнена в 2010 – 2019 гг. на кафедре детских болезней №2 (зав. кафедрой – доктор медицинских, профессор Исмоилов К.И.) ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино (на базе детского кардиоревматологического отделения Национального медицинского центра (НМЦ) Министерства здравоохранения и социальной защиты населения (МЗ и СЗН) РТ «Шифобахш».

В исследование включены 300 детей с ВПС в возрасте 2 месяцев – 5 лет, которых разделили (по данным допплерографического исследования, критерий исключения – отсутствие других дефектов) на 3 группы по 100: 1-я– с ДММП, 2-я – с ДМЖП, 3-я – с ТФ (таблица 2.1).

Таблица 2.1. – Характеристика обследованных групп детей (2 мес. – 5 лет)

Группа	Пол	Кол-во	p1
ДМПП (n=100)	мальчик	53 (53,0)	>0,05
	девочка	47 (47,0)	
ДМЖП (n=100)	мальчик	60 (60,0)	>0,05
	девочка	40 (40,0)	
ТФ (n=100)	мальчик	58 (58,0)	>0,05
	девочка	42 (42,0)	
Контроль (n=30)	мальчик	18 (60,0)	>0,05
	девочка	12 (40,0)	
p2		df=3; $\chi 2$=1,163; p>0,05	

Примечание: p1 – статистическая значимость различия показателей по половому распределению в группах, p2 – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по критерию $\chi 2$).

В контрольную группу вошли 30 детей в возрасте 2 месяцев – 5 лет, у которых по всем диагностическим критериям отсутствовали признаки ВПС и других патологий сердца.

Всем детям провели комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследования.

Исследование выполнено в два этапа. На первом этапе изучили распространённость, факторы риска перинатального периода, анамнез матерей, определили структуру ВПС, наличие сопутствующей патологии.

Распространённость ВПС оценили по данным обращаемости и госпитализации в детское кардиоревматологическое отделение НМЦ МЗ и СЗН РТ «Шифобахш», сравнив с данными Республиканского центра статистики и медицинской информации на 10 тыс. детей по формуле:

$$\frac{\text{среднее число заболеваний за период}}{\text{кол} - \text{во населения за тот же период}} \times 10000.$$

На втором этапе исследования оценили физическое развитие детей с ВПС, определили структуру сопутствующей патологии, по результатам клинико-инструментального обследования, клинико-биохимических исследований, оценки состояния энергетического метаболизма сердечной мышцы и иммунологического статуса (таблица 2.2) изучили функции кардиоваскулярной системы, после чего провели комплексную терапию с применением метаболических, энерготропных и иммунокорригирующих препаратов.

2.2. Методы исследования

Клинико-анамнестическое наблюдение

Формируя анамнез жизни и развития ребёнка провели сбор акушерского анамнеза, включавший детализированный анализ текущей беременности, особенности и результаты предшествующих беременностей, историю перенесенных матерью заболеваний, уделив особое внимание состоянию здоровья в первом триместре, и приему медикаментозных средств.

При составлении семейного анамнеза особое внимание уделили анализу различных факторов – возраст родителей, их профессиональная деятельность, наличие вредных привычек, хронические патологии у матери и отца. Особенно

значимым являлось наличие в родословной случаев ВПС и других аномалий развития.

Таблица 2.2. –Методы и объем исследований

Наименование методов исследования	Группа				Всего (n=330)
	ДМПП (n=100)	ДМЖП (n=100)	ТФ (n=100)	Контр. (n=30)	
1. Социально-биологический анамнез	100	100	100	30	**330**
2. Общее соматоневрологическое обследование	100	100	100	30	**330**
3. Оценка физического развития	100	100	100	30	**330**
4. Биохимический анализ крови	100	100	100	30	**330**
5. Коагулограмма	100	100	100	30	**330**
6. Кровь на стерильность	100	100	100	30	**330**
7. Кровь на TORCH-инфекции	100	100	100	30	**330**
8. Рентгенография грудной клетки	100	100	100	30	**330**
9. ЭКГ	100	100	100	30	**330**
10. Эхо-КГ сердца	100	100	100	30	**330**
11. Эхо-КГ головного мозга	100	100	100	30	**330**
12. КФК, КФК-МВ	50	50	50	30	**180**
13. Тропонины, интерлейкины	50	50	50	30	**180**
14. СДГ, α-ГФДГ	50	50	50	30	**180**
15. Кровь на иммунный статус	50	50	50	30	**180**

При анализе характера течения беременности устанавливали наличие токсикоза, угрозы прерывания, преэклампсии и анемии, острых и хронических заболеваний, соматической и экстрагенитальной патологии, очагов хронической инфекции, TORCH-инфекции, перенесенные вирусные инфекции, потенциальное влияние этих факторов на развитие плода.

Определили влияние этно-культуральных особенностей (соблюдение поста «уроза», родственные браки) на формировании у детей ВПС, которые диагностировали по результатам комплексного обследования с применением клинических и инструментальных методов.

Клинический осмотр выполняли в соответствии с широко применяемыми методиками.

Осуществили ретроспективный анализ воздействия, определив частотное распределение наследственно-биологических, медико-организационных и социально-демографических факторов на развитие у детей ВПС.

Оценка физического развития

Физическое развитие детей оценивали по центильным таблицам ВОЗ (1997– 2003 гг.), определяя соответствие показателей физического развития установленным нормам (центильные интервалы/ зоны, коридоры) массы и длины /роста тела отдельно для мальчиков и девочек. По пропорциональности ростово-весовых показателей определили гармоничность физического развития и соматотип детей. При выявлении дисгармоничности или резко дисгармоничного развития, микро- или макросоматотипа дополнительно изучали амбулаторные карты (форма 112).

Инструментальные методы

Состояние кардиоваскулярной системы оценивали по результатам комплексного инструментального исследования с применением ниже описаных методов.

Рентгенография

Для обеспечения точности и достоверности постановки диагноза каждого ребёнка рентгенологическив прямой и боковой проекциях обследовали (аппарат «SiemensLuminosFusion»,пр-ва Германии, 2013 г.) сердце, определяяего общие и размеры отдельных отделов, характер изменений (ослабление или усиление по артериальному / венозному типу) в легочном кровотоке.

Полученные данные позволили детально характеризовать гемодинамические нарушения и определить форму ВПС, различая состояния с гипо- или гиперволемией малого круга кровообращения.

Электрокардиография

Не обладая высокой специфичностью при идентификации ВПС, электрокардиография позволяет выявлять отклонения от нормативных возрастных параметров, что может свидетельствовать о наличии порока. По результатам ЭКГ оценивали автоматизм, проводимость и возбудимость миокарда, судили о метаболических процессах в сердечной мышце.

Процесс регистрации ЭКГ включал фиксацию 12 стандартных отведений: трех основных (I, II, III), трех усиленных (AVL, AVR, AVF) и шести грудных (V1 – V6) со скоростью записи 50 мм/с, которую осуществляли при условии обеспечения полного или относительного покоя детей, находившихся в горизонтальном положении.

При анализе данных ЭКГ комплексно:

-оценивали частоту сердечных сокращений (вычисляли по продолжительности интервала R–R, используя специальную измерительную линейку;

- определяли источник и характер ритма сердца, относя его к синусовому (номотопному) или эктопическому;

- вычисляли электрическую ось сердца, определяя угол α;

- измеряли длительность и оценивали формы интервалов PQ, QRS и QT;

-определяли наличие/ отсутствие и идентифицировали нарушения ритма;

- выявляли признаки перегрузки или гипертрофии правых и левых отделов сердца;

- определяли наличие/ отсутствие патологических изменений миокарда (признаки ишемии, дистрофические изменения, различные аномалии формы и полярности зубца Т).

Полученные количественные данные сопоставляли с нормативными (М.Б. Кубергер, 1983; Н.А. Белоконь, 1987).

Эхокардиография

Ключевым методом кардиологической диагностики являетя Эхо-КГ, которая высоко информативна, абсолютно безопасна, неинвазивна, многократно применима без ограничений. Этот метод исследования имеетширокие возможности для оценки состояния кардиоваскулярной системы, позволяя точно определить размеры сердечных полостей, установить анатомо-функциональные соотношения между кардиальными структурами, выявить их конфигурацию и характеристику движений в разные фазы сердечного цикла, оценить параметры центральной гемодинамики и функционольное состояниесердечной мышцы, выявить фетальные коммуникации, установить наличие пороков и патологий кардиоваскулярной системы.

Исследования (на аппарате «Acuson Aspen», пр-ва США, оснащенном модулем пульсирующего допплеровского анализа и функцией цветного допплеровского картирования) по стандартным протоколам (Беленков Ю.Н., Мухарлямов М.М., 1981; Дворяковский И.В., Чурсин В.М., Сафронов В.В., 1987; Fei-genbaumH., 1986) проводили в режимах В- и М-сканирования, используя кардиологический датчик с частотной характеристикой 5– 7 МГц.

При ультразвуковом исследовании определяли следующие кардиологические параметры:

- диаметр аорты (ДАо, мм) и потенциальные аномалии;
- конечный диастолический размер полостиПЖ (КДР ПЖ, мм);
- толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм), структура;
- конечный диастолический размер (диаметр) ЛЖ (КДР ЛЖ, мм);
- конечный систолический размер (диаметр) ЛЖ (КСР ЛЖ, мм);
- толщина задней стенки ЛЖ в конце диастолы (ТЗСЛЖ, мм);
- конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ, ед изм.;расчет по формуле [Pombo, 1971]: КДО=КДР (мл)КДО=КДР(мл), где КДР - конечно-

диастолический размер левого желудочка);

- конечно-систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ, ед изм.; расчет по формуле: КСО=КСР (мл), где КСР - конечно-систолический размер левого желудочка).

Для комплексной оценки сократительной функции миокарда ЛЖ рассчитывались специфические показатели:

- ударный объем (УО, мл; расчет по формуле: УО = КДО – КСО);

- минутный объем (МО, л/мин;расчет по формуле: МО = УО ×ЧСС, где ЧСС– частота сердечных сокращений (уд/мин), определяемая по величине интервала R–R ЭКГ);

- фракция изгнания (ФИ, %; расчет по формуле: ФИ = (КДО– КСО) / КДО);

- фракция (степень) укорочения (ФУ, %) переднезаднего размера ЛЖ в систолу (расчет по формуле: ФС = (КДД– КСД) /КДД).

При Эхо-КГ с допплеровским анализом определяли направление, скорость и общий характер кровотока в сердечных полостях и крупных сосудах. Суть этого метода заключается в использовании допплеровского эффекта: частота ультразвуковых волн, отражаемых от движущихся элементов крови, варьирует в зависимости от скорости кровотока.

Нами использовалась основанная на принципе периодической передачи ультразвуковых сигналов импульсная допплерография, в дополнение к которой применяли цветное допплеровское картирование, расширяющее возможности традиционной допплерографии, позволяя не только проводить анализ скоростных кривых кровотока, но и наглядно визуализировать артериальные и венозные потоки крови, причем цвет кровотока изменяется в зависимости от его направления относительно положения датчика, апри четкой визуализации сбросов крови возможно оценить работы фетальных коммуникаций, выявить дефекты перегородок и диагностировать недостаточности клапанов (регургитации). Определяли следующие допплерографические показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ:

1. Пиковая скорость фазы раннего наполнения (пик Е), отражающая скорость кровотока в момент активного диастолического наполнения ЛЖ.

2. Пиковая скорость фазы предсердного наполнения (пик А), характеризующая скорость кровотока во время предсердного сокращения, способствующего дополнительному наполнению ЛЖ.

3. Отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А), (А/Е) – коэффициент соотношения между скоростями этих двух фаз наполнения, являющийся важным критерием оценки диастолической функции ЛЖ.

Лабораторные методы

Общий анализ крови

При поступлении и в динамике наблюдения общепринятым методом проводили забор венозной крови, в которой определяли количества эритроцитов и тромбоцитов, содержание гемоглабина, лейкоцитарную формулу.

Биохимический анализ крови

Биохимические методы включали определение АЛТ, АСТ, СРБ, ЛДГ, креатинфосфокиназы (КФК), миоглобин (МВ) креатинфосфокиназы (КФК), уровень тропонина Т,I.

Для анализа активности ферментов АЛТ и АСТ использовался стандартный метод.

Уровень содержания С-реактивного белка (СРБ), который является индикатором острой фазы воспаления, исследовали методом иммунотурбидиметрии.

При определении изоферментного спектра сывороточной ЛДГ проводили иммуноферментный анализ.

Для количественного определения активности креатинфосфокиназы (КФК) и миоглобина (МВ) применяли иммуноферментный анализ образцов крови, полученные с помощью вакуумной системы. Кровь забирали в контейнеры без антикоагулянтов либо с активаторами свертывания крови и

транспортировали в лабораторию в течение 2 ч, поддерживая температурный режим (2– 8оС). Условия для хранения образцов: температура 2– 8оС в течение 48 ч).

В лаборатории 0,02 мл сыворотки крови размещали в лунки планшета, который затем устанавливали в автоматический компьютерный анализатор (пр-ва компании Beckman). Активность МВ-КФК измеряли в микрокаталлах на литр (мккат/л), принимая нормативное значение равным 0,058±0,006 мккат/л.

Уровень Тр-Т измеряли, используя энзим-иммунную тест-системы компании Boeringer Manbeim.

Иммуноферментный анализ

При исследовании на TORCH-инфекции методом ИФА – иммуноферментного анализа – определяли наличиев организме пациента антител, выработанных к TORCH-инфекциям. Для диагностики внутриутробной инфекции проводили обширное обследование, включающее определение антител и иммуноглобулинов классов М и G к возбудителям TORCH-комплекса, а также к уреаплазменной, микоплазменной, грибковой и стрептококковой инфекциям. Использовался метод иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном анализаторе «Stat Fax 2001» (США), с применением наборов реагентов «Вектор Бест».

Специфических возбудителей выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием технологий «Flash» и «НПФРДНК Р технология».

Цитохимические исследования

Активность ферментов (α-ГФДГ, СДГ) в лимфоцитах определяли цитохимически (Р.П. Нарцисов, 1986).

Мазки периферической крови после предварительного высушивания фиксировали на воздухе при комнатной температуре в течение 30 сек, применяя раствор ацетон–трилон (0,250 г трилона растворяли в 200 мл 60%-ного ацетонового раствора) с pH 5,2– 5,4. После фиксации мазки аккуратно

промывали дистиллированной водой двукратнос последующием высушиваниемна штативе, после чего помещали в инкубационную среду (сухую навеску 0,2 молярного сукцината натрия растворяли в 40 мл дистиллированной воды) с pH 7,2– 7,4, которую предварительно подогревали до 37oC. Инкубацию проводили в течение 60 мин в термостате при температуре 37oC. Затем мазки аккуратно ополаскивали в теплой проточной воде и высушивали на штативе).

После окрашивания мазки, нанеся капли водной иммерсии, исследовали под световым микроскопом с использованием объектива ×40 и окуляра ×10. Реакционный продукт в цитоплазме лимфоцитов проявлялся в виде больших гранул диформазана темно-фиолетового цвета на фоне светло-голубого окрашивания ядра.

Для количественной оценки результатов проводили подсчет гранул в цитоплазме каждого из 30 лимфоцитов на мазке. Результаты выражали в количестве гранул на лимфоцит (гр/л).

Иммунологические исследования

I. Для количественного определения иммуноглобулинов классов A, M и G в сыворотке крови, использовали метод иммунодиффузии, применяя готовые комплекты моноклональных антител (Manchini и др., 1965).

Подготовка образцов. В чашки с агаровым гелем вносили образцы сыворотки, которую предварительно разводилась в пропорции 1:100, – для определения иммуноглобулинов IgA и IgM добавляли по 10 мкл, а для определения IgG – 4 мкл.

Инкубация образцов. После добавления сыворотки чашки плотно закрывали крышками и помещали во влажную камеру на 24– 48 часов для проведения реакции и формирования иммунных преципитационных колец.

Оценка результатов. По окончании инкубационного периода измеряли диаметр сформировавшихся колец, используя калибровочную кривую (диаметры колец сопоставляли с эталонными значениями).

II. Клеточный компонент иммунитета определяли количественно поотдельным популяциям и субпопуляциям лимфоцитов в периферической крови, используяметод непрямой иммунофлюоресценции для идентификации CD-молекул, экспрессируемых на поверхности клеток, что также позволяет функционально характеризовать лимфоциты.

Измерения проводили с использованием специализированных панелей моноклональных антител, направленных против следующих поверхностных рецепторов лимфоцитов человека: CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры), CD20 (В-лимфоциты), CD16 (NK-клетки), CD95 (маркер апоптоза), CD25 (рецептор к интерлейкину 2), CD71 (рецептор к трансферину) (ООО «Научно-производительский центр «Сорбит», Россия).

Чистую суспензию лимфоцитов из периферической крови выделяли методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности 1,077, что позволило эффективно отделить лимфоциты от других компонентов крови. Из гепаринизированной крови лимфоциты извлекали центрифугированием в растворе фиколл– верографин с плотностью 1,077 г/мл, после чего в объеме 50 мкл, от 1 до 0,1 мкл полученных лимфоцитов переносили в пробирки для центрифугирования. К этим клеткам добавляли 5 мкл выбранного моноклонального антитела и инкубировали смеси в течение 30– 45 мин при температуре +4^{o}C. В пробирки с лимфоцитами добавляли 150 мкл раствора Хенкса, после чего их центрифугировали в течение 5 мин при скорости 1200 об/мин. После удаления супернатанта и добавления 50 мкл раствора Хенкса с последующим центрифугированиемв течение 5 мин при той же скорости. В полученный осадок отмытых клеток вносили 50 мкл овечьих антител против Ig мыши, меченных флуоресцеином (ФИТЦ), при разведении 1:100 и инкубировали смесь 30 мин при температуре +4^{o}C. По завершении инкубации клетки дважды отмывали.

Для окраски клеточной суспензии использовался краситель Задорожного–Дозморова, а результаты оценивали при помощи микроскопии. Суспензию

клеток наносили на предметное стекло, которое покрывали покровным стеклом. Количество клеток выражалив процентном соотношении.

При изучении цитокиновой активности определяли цитокиновый профиль: проинфламматорные (IL-6 и ФНО-α) и противовоспалительные (IL-4 и IL-10 цитокины), а также другие интерлейкины.

Статистическая обработка

Для статистической обработки результатов использовали программу «Statistica 10» (Stat Soft Inc., США).

Нормальность распределения выборки оценивали по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для количественных величин вычисляли их среднее значение и стандартную ошибку, для качественных величин – проценты.

При множественных сравнениях количественных показателей между независимыми группами применялся H-критерий Крускала-Уоллиса, при парных сравнениях – U-критерий Манна-Уитни, при парных сравнениях в зависимых группах использовали T-критерий Вилкоксона. Качественные показатели в случае трех групп сравнивались по Q-критерию Кохрена, а в парных случаях – по критерию $\chi 2$ Пирсона, в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Различия были статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, СТРУКТУРА, ФАКТОРЫ РИСКА ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

3.1. Распространённость врождённых пороков сердца

Значимость проблемы ВПС обусловлена не только их высокой распространённостью, но также наблюдаемой тенденцией к возрастанию доли более сложных и комбинированных форм этих пороков, которые часто сопровождаются неблагоприятными исходами в течение первого года жизни ребёнка.

В Республике Таджикистан врождённые пороки развития занимают 3 – 4 место в структуре детской инвалидности [4, 7, 11]. В настоящее время на диспансерном учете находятся 13 000 человек с врождёнными пороками, из них 5 000 (38,4%) с ВПС.

Популяционная частота ВПС среди новорождённых не превышает 1% (1 на 100 новорождённых), в то же время только 25% от общего числа пороков относятся к тяжёлым формам, при которых требуется хирургическая коррекция в течение первого года жизни.

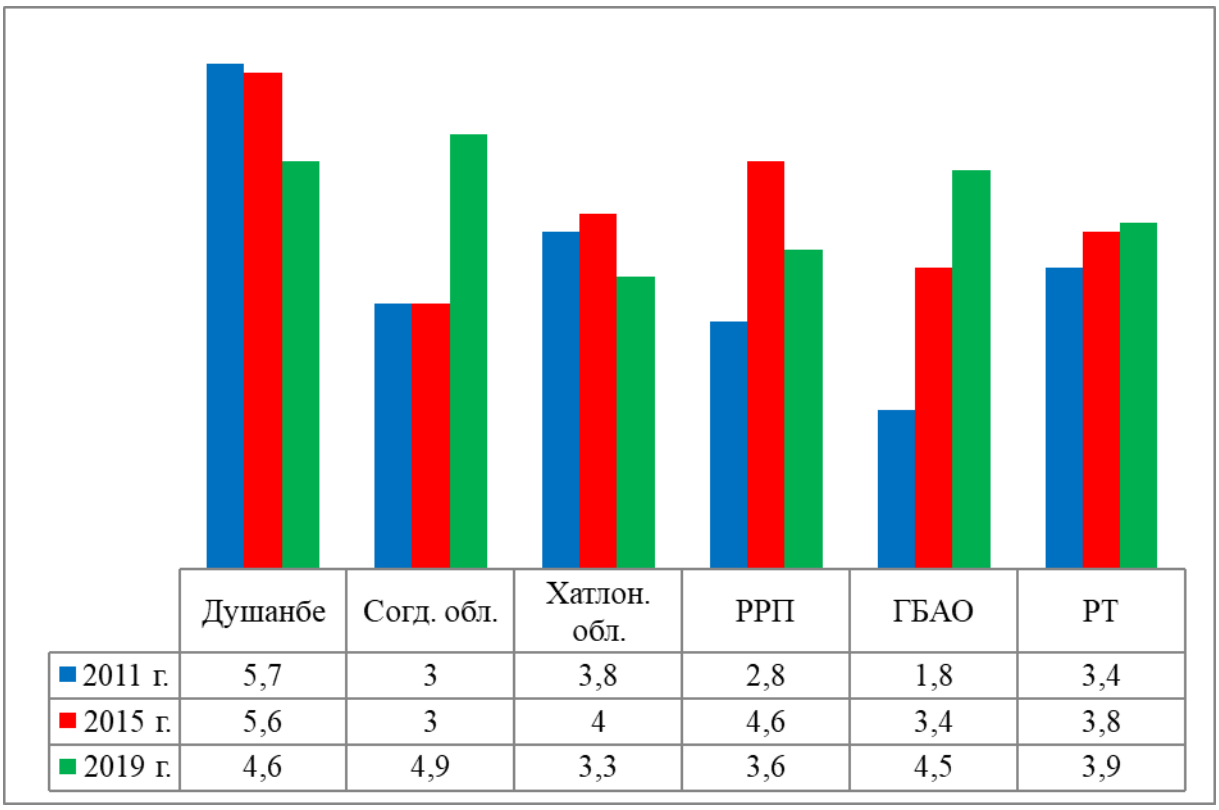
До настоящего времени специальных исследований, посвященных оценке динамических изменений заболеваемости ВПС в Республике Таджикистан, не проведено. На сегодняшний день не дана оценка истинным показателям распространённости ВПС и ее структуре по стране в целом, а также в различных регионах проживания детей.

На первом этапе заболеваемость ВПС анализировали на основании данных полученных в Республиканском центре медицинской статистики и информации **(**РЦМС и И**).** Динамика распространённости ВПС по РТ у детей в возрасте до 17 лет с 2010 по 2019 гг. представлена в таблице 3.1 и отражает ее сравнительный рост по годам.

Таблица 3.1. – Распространённость ВПС среди детей в Таджикистане в 2010 – 2019 гг., на 10000 д.н.

Регион	Годы													Т/приб. %
	2010	2011	Распрос. на 10000 д.н	2012	2013	2014	2015	Распрос. на 10000 д.н	2016	2017	2018	2019	Распрос. на 10000 д.н	
	Абс.	Абс.		Абс.	Абс.	Абс.	Абс.		Абс.	Абс.	Абс.	Абс.		
г. Душанбе	**2**	**172**	**5,7**	**190**	**180**	**166**	**171**	**5,6**	**157**	**158**	**157**	**169**	**4,6**	**-19,2**
Согдийская обл.	**2**	**277**	**3,0**	**258**	**288**	**296**	**307**	**3**	**325**	**420**	**528**	**558**	**4,9**	**+38,7**
Хатлонская обл.	**0**	**424**	**3,8**	**266**	**431**	**374**	**492**	**4,0**	**542**	**569**	**504**	**469**	**3,3**	**-13,1%**
РРП	**135**	**201**	**2,8**	**229**	**257**	**275**	**339**	**4,6**	**315**	**332**	**285**	**306**	**3,6**	**+ 22,2**
ГБАО	**0**	**16**	**1,8**	**16**	**24**	**47**	**57**	**3,4**	**50**	**52**	**46**	**44**	**4,5**	**+60**
Республика	**139**	**1090**	**3,4**	**959**	**1180**	**1158**	**1366**	**3,8**	**1389**	**1531**	**1520**	**1546**	**3,9**	**+12,8**

По данным статистических отчетных форм, установлено, что всего в стране с 2010 по 2019 гг. родилось 11878 детей с ВПС. Проведя динамический мониторинг показателей распространённости ВПС как по стране, так и по регионам, определили, что показатель распространённости ВПС (рисунок 3.1) в Таджикистане в 2011 г. составил 3.4 /10000 д.н, в 2015 – 3.8/10000 д.н., в 2019 – 3.9/10000 д.н. Т/прироста в течение 10 лет составил +12,8%. Анализируемый показатель по г. Душанбе в 2011 г. – 5.7/ 10000 д.н., в 2015 г. – 5.6/10000 д.н., в 2019 – 4.6/10000 д.н., в данном регионе отмечено снижение показателя распространённости ВПС: Т/убыли –19,2%. В Согдийской области напротив отмечен рост анализируемого показателя: Т/прибыли +38,7%, в Хатлонской области снижение отмечено на 0,5 показателя: Т/убыли –13,1%. В РРП Т/прибыли +22,2%, в ГБАО Т/ прибыли +60,0%.



	Душанбе	Согд. обл.	Хатлон. обл.	РРП	ГБАО	РТ
2011 г.	5,7	3	3,8	2,8	1,8	3,4
2015 г.	5,6	3	4	4,6	3,4	3,8
2019 г.	4,6	4,9	3,3	3,6	4,5	3,9

Рисунок 3.1. – Распространённость ВПС у детей в Республике Таджикистан (2010 – 2019 гг.), на 10000 д.н.

Таким образом, из 6 административных регионов Республики Таджикистан только в г. Душанбе и Хатлонской области за анализируемый период отмечается снижение показателя распространённости ВПС среди детей, Т/убыли соответственно–19,2 и 13,1%. В других регионах имеет место рост показателя распространённости ВПС. Наиболее интенсивный рост частоты случаев зарегестирован в ГБАО, показатель прироста по данному региону превышает общереспубликанские данные более чем в 2 раза.

Проведенный анализ показал, что с 2010 по 2019 гг. всего было зарегистрировано 11878 больных детей с ВПС, из них максимальное число случаев зарегистрировано в Хатлонской области 4071 (34,2%), на втором месте – Согдийская область 3259 (27,4%) и РРП 2674 (22,5%), на третьем месте – Душанбе 1522 (12,8%) и меньше всего больных имело место по ГБАО 352 (2,9%). Представленные данные имеют определенные различия с результатами

наших исследований по госпитализации в детское кардиоревматологическое отделение ГУ НМЦ МЗ и СЗН РТ «Шифобахш».

При анализе результатов исследования выявлены следующие особенности. Распространённость ВПС имеет тенденцию к увеличению по годам, что совпадает с показателями наших исследований. Так, самый низкий показатель зарегистрирован в 2010 г. –139 (1,17%), самый высокий – в 2019г. – 1546 (13%). Сравнительный анализ ежегодных данных показал волнообразное изменение показателей заболеваемости ВПС у детей по РТ. Так, в 2011 г. – 1090 (9,1%), в 2012 г. – 959 (8%), в 2013 г. – 1180 (9,9%), в 2014 г.– 1158 (9,7%), в 2015 г. – 1366 (11,5%), в 2016 г. – 1389 (11,6%), в 2017 году – 1531 (12,8%), в 2018 г. – 1520 (12,7%). Основной контингент больных составили дети раннего и младшего возрастов. В меньшем количестве были дети старшего возраста

Установлено, что максимальное число больных зарегистрировано в Хатлонской области, далее – Согдийской области, РРП, г.Душанбе. Как и в наших исследованиях, самое меньшее число случаев имело место в ГБАО.

Выявленные некоторые различия показателей между данными официальной статистики и результатами наших исследований связанны с проведением набора материала для исследований, за основу были приняты сведения о числе госпитализированных детей с ВПС в специализированное отделение детской кардиревматологии ГУ Медицинского комплекса «Шифобахш». Проведенный сравнительный анализ полученных результатов из двух источников позволяет утверждать, что число детей страдающих ВПС имеет определённую тенденцию к росту.

Возможно, такая разница в количестве больных связана с тем, что продолжительность жизни детей с тяжёлыми пороками короткая. К 15 – 17 годам чаще выявляются простые пороки, а дети с тяжёлыми пороками к этому возрасту просто не доживают.

Для проведения ретроспективного исследования были использованы журналы регистрации пациентов с ВПС, истории болезни детей с ВПС, находящихся на стационарном лечении в детском кардио-ревматологическом

отделении НМЦ МЗ и СЗН РТ «Шифобахш» за два временных интервала: 1-й – с 2010 по 2014 гг. и 2-й – с 2015 по 2019 гг.

Врождённые пороки сердца регистрировали согласно номенклатурным рубрикам Q 20 – «Врождённые аномалии системы кровообращения» 7 класса «Врождённые аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» (МКБ-10). В качестве первичной документации использовали: стационарные журналы регистрации поступивших больных (форма №010 у пр. РФМЗСССР 04.10.1980, №1030), статистические карты стационарного больного, истории болезни больных. Каждому ребенку, поступившему в стационар для диагностики и лечения, помимо определения антропометрических данных, были выполнены дополнительные обследования для верификации диагноза. Одним из таких методов являлось ультразвуковое исследование сердца – Эхо-КГ с использованием допплеровской техники. Этот метод направлен на оценку анатомического строения и функционирования сердца и основных сосудов с использованием аппарата Philips EPIQ-7, основываясь на стандартной процедуре. Кроме Эхо-КГ сердца, всем детям были проведены ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, лабораторные методы исследования.

Анализ результатов исследования за период с 2010 по 2014 год показал, что в детское кардио-ревматологическое отделение было принято 6615 пациентов. Из них 1486 детей (22,46%) имели подтвержденный диагноз различных форм ВПС. Оставшиеся, 3614 пациентов поступили с другими заболеваниями. Во втором периоде было зарегистрировано 5500 больных с различной патологией сердечно-сосудистой системы, из которых 2202 ребёнка (40,03%) в возрасте от 2 месяцев до 5 лет имели диагноз ВПС. Всего за два периода было зафиксировано 3688 детей (30,44%) с диагнозом ВПС. Гендерный анализ показал, что в первый период мальчики составляли 52% от общего числа пациентов с ВПС, а девочки – 48%. Во второй период — это соотношение изменилось на 55% мальчиков и 45% девочек. По данным разных

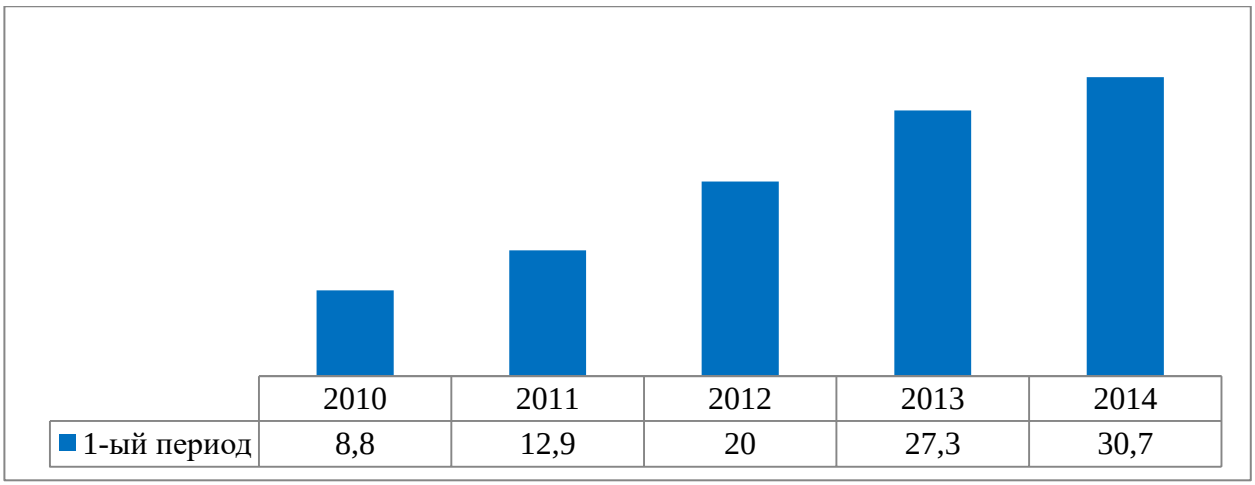
исследований, соотношение больных в зависимости от пола разное. По нашим исследованиям, количество мальчиков преобладает над количеством девочек.

В ходе наших исследований были выбраны дети с наиболее часто встречающимися пороками, находящиеся на лечении более 1 сут., так как многие родители по тяжести состояния самовольно забирали ребёнка домой после оказания ему необходимой неотложной помощи.

За 1-й период обследования в 2010 г. поступивших на стационарное лечение больных с ВПС было 132 (8,8%) из всего числа госпитализированных в детское кардио-ревматологическое отделение. В 2011 г. число пациентов составило 191 (12,9%). В 2012 г. эта цифра увеличилась почти в 2 раза и составила 299 (20%) детей, в 2013 г. – 407 (27,3%), в 2014 г. – 457 (30,7%). Все показатели свидетельствуют о наличии роста рождения и обращения детей с ВПС ежегодно.

Наибольшее количество больных детей, которые были выявлены впервые в результате обращения в стационар, зарегистрировано в возрасте от 2 месяцев до 5 лет. Большинство детей (70%) с выявленными ВПС проживали в сельской местности. Число детей, поступивших в отделение в тяжёлом состоянии по поводу сопутствующего заболевания составило 30%, а ВПС выявлялся при объективном осмотре и дополнительных методах исследования. В специализированное отделение из отделения интенсивной терапии, куда они обратились первично, или по экстренным показаниям с проявлениями нарушения гемодинамики были переведены 20% детей с тяжёлыми пороками.

Во втором периоде исследования с 2015 г. госпитализированы 286 (13%), в 2016 г. – 506 (23%), в 2017 г. – 396 (18%), в 2018 г.– 462 (21%), в 2019 г. – 552 (25%) детей. В течение пяти лет Т/прироста составил +49,5% что является самым высоким показателем за два периода наблюдения (рисунок 3.2.)



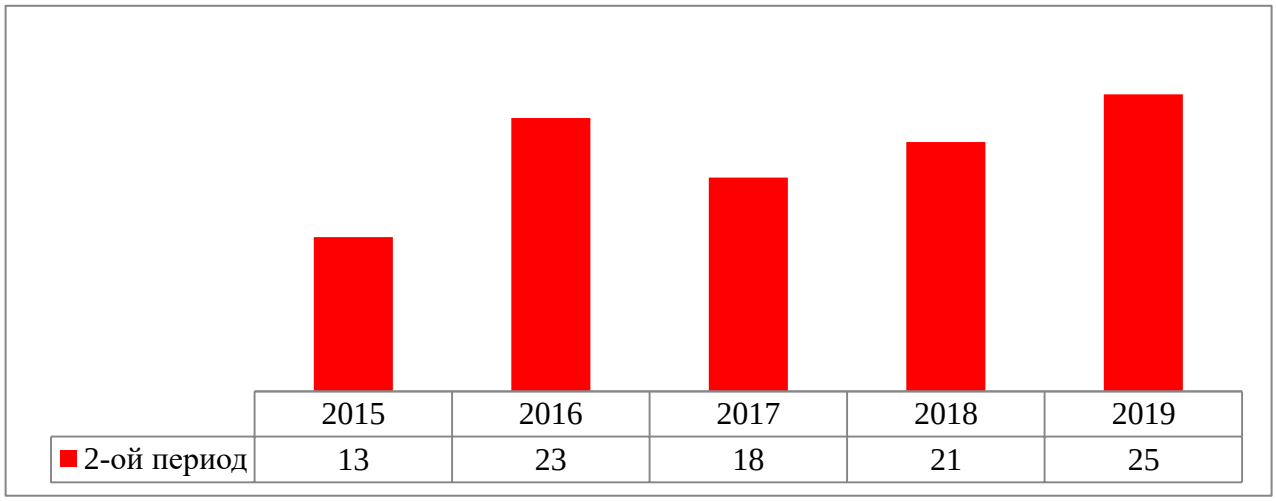


Рисунок 3.2. – Ежегодный удельный вес ВПС среди детей в Таджикистане в 2010 – 2019 гг., %

При изучении распространённости ВПС по областям и районам республики в этот период (2010-2014**)** была выявлена тенденция к повышению подтверждённых ВПС в районах республиканского подчинения– 620 (41,7%), в г. Душанбе – 439 (29,5%) и в Хатлонской области – 379 (25,5%). Средние показатели поступивших больных из Согдийской области составили 43 (2,8%) пациента, и наименьшее количество поступивших на лечение было из ГБАО – всего 5 детей. Причина низких показателей по ГБАО до сих пор не изучена. Есть вероятность климато-географических условий данной территории по республике, благоприятно влияющих на состояние здоровья матерей. Одним из предрасполагаемых факторов формирования ВПС среди населения ГБАО, является, отсутствие родственных браков. Важно отметить такой фактор, как

отдаленность от столицы этого региона и трудности при транспортировке пациентов в связи со сложными дорожными условиями горной местности.

По данным нашего исследования, из всех регионов республики наибольшее количество выявленных больных с ВПС детей отмечалось в РРП – 620 (41,7%). Возможно, это было связано с тем, что эти районы расположены вокруг города, и жители этих районов имеют больше возможностей обследоваться в городе, где материальная база медицинских учреждений и наличие специалистов способствует качественной диагностике заболеваний. При сравнении количества выявленных больных с ВПС по РРП с 2010 по 2014 гг. видно, что на этой территории в 2010 г. количество пациентов составило – 49 (7,9%), а в 2014 году эта цифра составила 209 (33,7%). Почти в 4 раза выявлен рост детей с ВПС в РРП за 5 лет (рисунок 3.3).

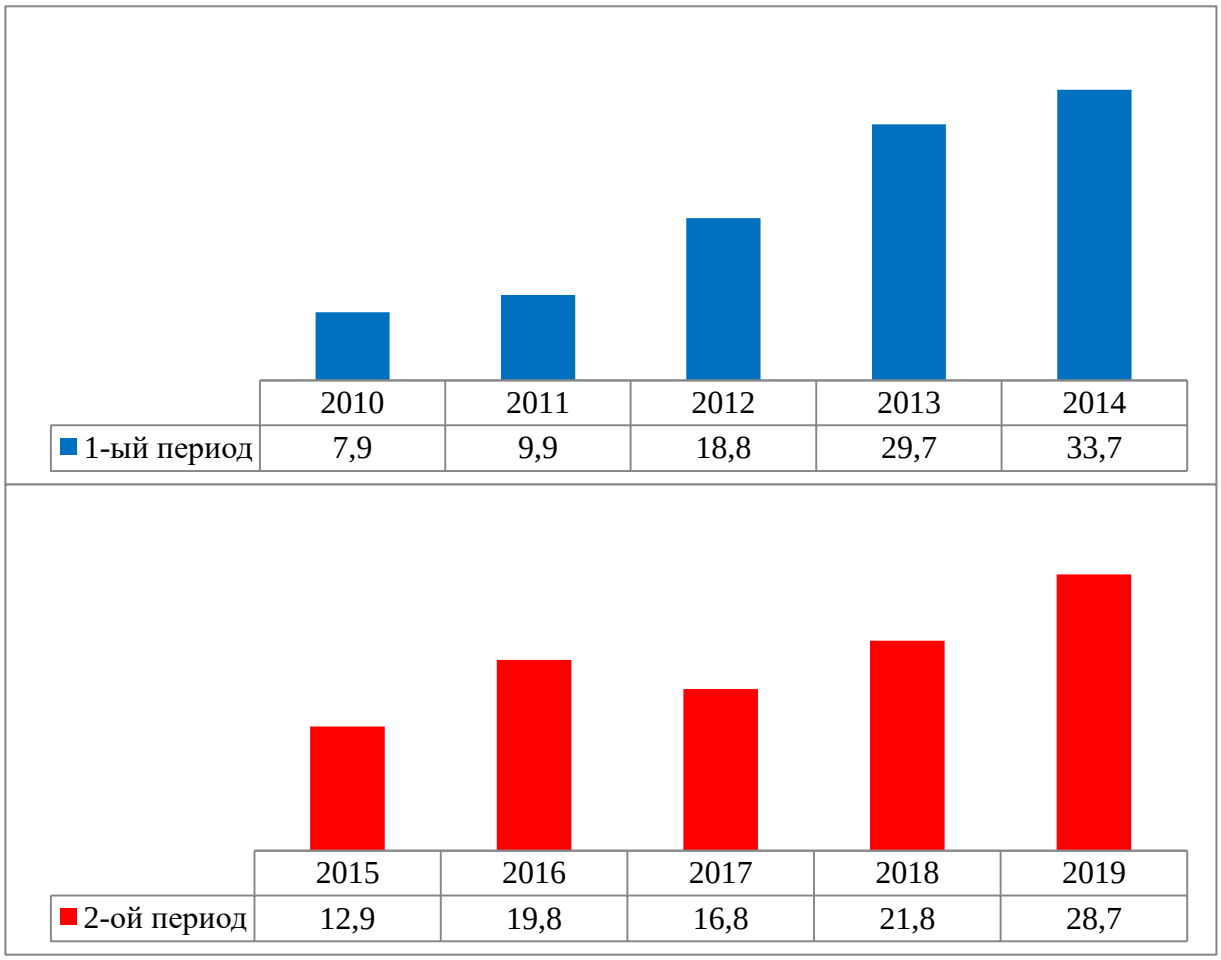


Рисунок 3.3. – Ежегодная доля ВПС у детей в РРП (2010 – 2019 гг.), %

Исследованием выявлен тот факт, что и во второй период самое большое количество пациентов было госпитализировано в стационар из РРП – 793 (36%). Причиной могут быть те же факторы, что и в первый период.

В результате обследования выявлено увеличение количества пациентов от 100 (12,6%) в 2015 г. до 230 (29 %) в 2019 г. Важно отметить волнообразное нарастание количества больных в каждом году данного периода. Так, в 2016 г. – 159 (20%), в 2017 г. – 133 (16,8%) и вновь нарастание в 2018 171 (21,5%), 2019 - 230 (29 %) годах.

Сравнение количества диагностированных больных с ВПС по РРП показало, что в 2015 г. было госпитализировано 102 (12,9%) больных, а в 2019 г. эта цифра составила – 228 (28,7%). Почти в 2,5 раза показатель заболеваемости превышал по РРП за последние 5 лет.

Проанализирована частота встречаемости ВПС в г. Душанбе с 2010 по 2014 гг., установлено, что динамика распространённости ВПС демонстрирует заметный рост заболеваемости за рассматриваемый период (рисунок 3.4.). Это увеличение может быть обусловлено не только реальным ростом числа случаев ВПС, но также улучшением качества диагностики и повышением квалификации медицинских специалистов в столице.

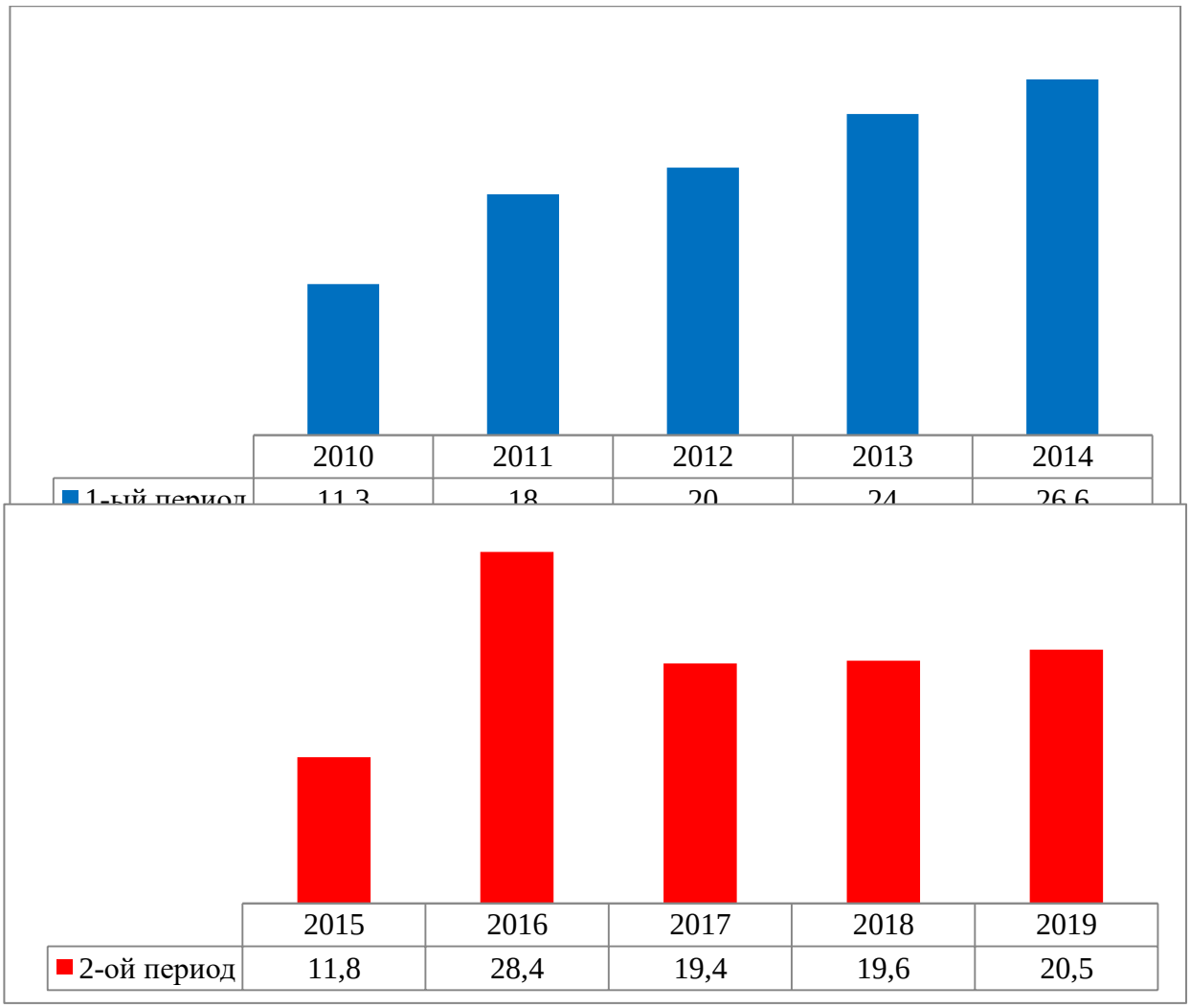


Рисунок 3.4. – Ежегодный удельный вес ВПС среди детей в г. Душанбе в 2010 – 2019 гг., %

За 1-й период исследования всего выявлено 439 (29,5%) детей. При сравнении количества больных по годам, достоверен имеющийся факт, указывающий на увеличение заболеваемости. Так, в 2010 г. госпитализировано 50 (11,3%) больных, а в 2014 г. количество поступивших составило 117 (26,6%), что почти в 2,5 раза превысило количество больных по сравнению с 2010 г.

Анализ результатов исследований в г. Душанбе с 2015 по 2019 гг. выявил следующие особенности. За последние 5 лет в г.Душанбе всего диагностирован 551больной с ВПС, что составляет 25% от всего количества. Этот показатель на 112 больных больше по сравнению с первым периодом обследования. Если

сравнить наши показатели по годам, то мы увидим, что в 2015 г. количество больных составило 66 (11,8%), в 2016 г. – 157 (28,4%), в 2017 г. – 107 (19,4%), в 2018 г. – 108 (19,6%), в 2019 г. – 113 (20,5%).

По сравнению с первым периодом развития во втором периоде количество пациентов с ВПС возросло с 11,8% в 2015 г. до 20,9% в 2019 г. соответственно.

Нами рассмотрена частота распространения ВПС в различных регионах республики (юг, север). Различная частота встречаемости нозологических структур порока может быть связана с климато-географическими, социально-демографическимии этно-культуральными особенностями.

Хатлонская область является южным регионом республики, который характеризуется жаркими климато-географическими условиями и этно-культуральными особенностями.

Значительно чаще выявлено ежегодное поступление больных из Хатлонской области ($p<0,001$). В этот период (2010-2014) всего выявлено 379 (25,5%) детей с пороком.

Установлено, что наиболее высокие показатели частоты заболеваемости ВПС наблюдались в 2014 г. – 116 (30,6%), по сравнению с 2010 годом – 29 (7,6%) больных, что в 4 раза превышает количество предыдущего года (рисунок 3.5).

Сравнительная характеристика распространённости ВПС по Хатлонской области за второй период обследования выявила 695 (31,5%) пациентов с ВПС.

Как и в предыдущих регионах, динамика наблюдения за второй период исследования также выявила увеличение количества больных с ВПС из года в год – с 93 (13,3%) в 2015 г., до 184 (26,4 %) в 2019 г., что почти в 2 раза превышает количество предыдущего года.

Согдийская область находится на севере республики, что может быть одной из причин малой обращаемости пациентов с ВПС в связи с отдаленностью от столицы, так как большое расстояние и непростые условия проезда до столицы могут стать препятствиями для обращения к специалистам.

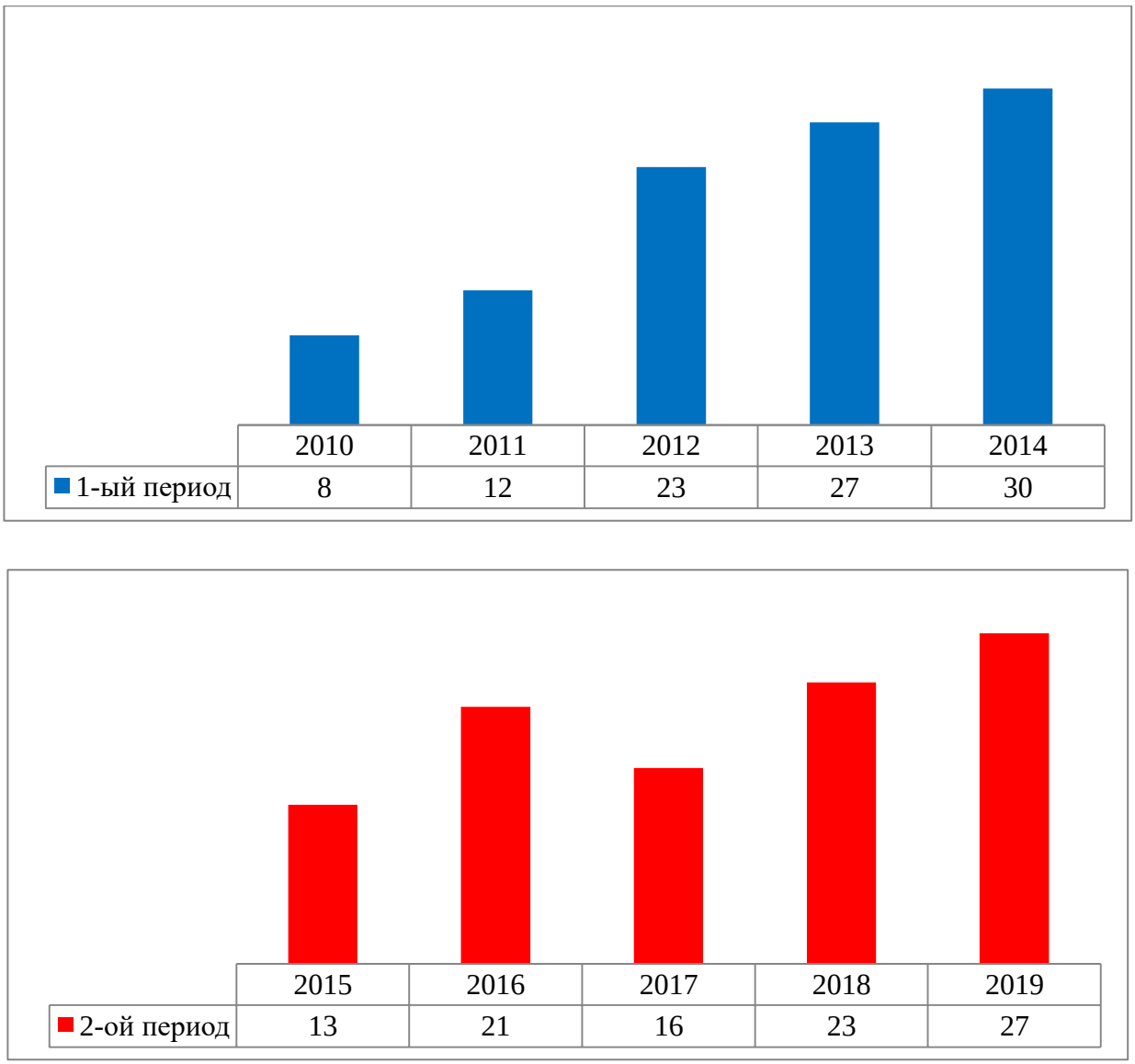


Рисунок 3.5. – Ежегодная доля ВПС у детей в Хатлонской области (2010 – 2019 гг.), %

Как видно на рисунке, за первый период исследования по Согдийской области зарегистрировано волнообразное поступление пациентов с ВПС (43), но все же показатели количества больных в 2014 г. в 3,2 раза (16 или 37,2%) превышали показатели 2010 года (5 или 11,6%) (рисунок 3.6).

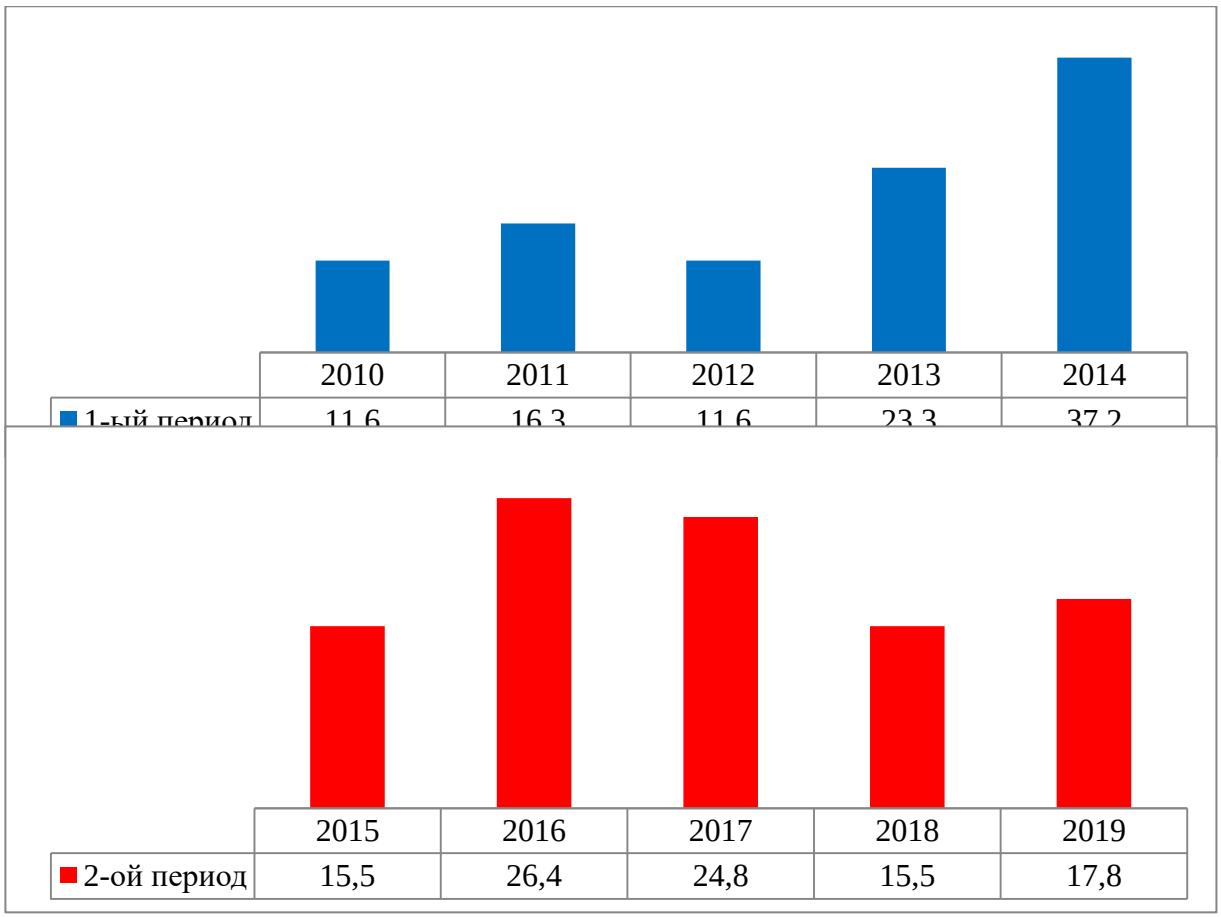


Рисунок 3.6. – Ежегодный удельный вес ВПС среди детей в Согдийской области в 2010 – 2019 гг., %

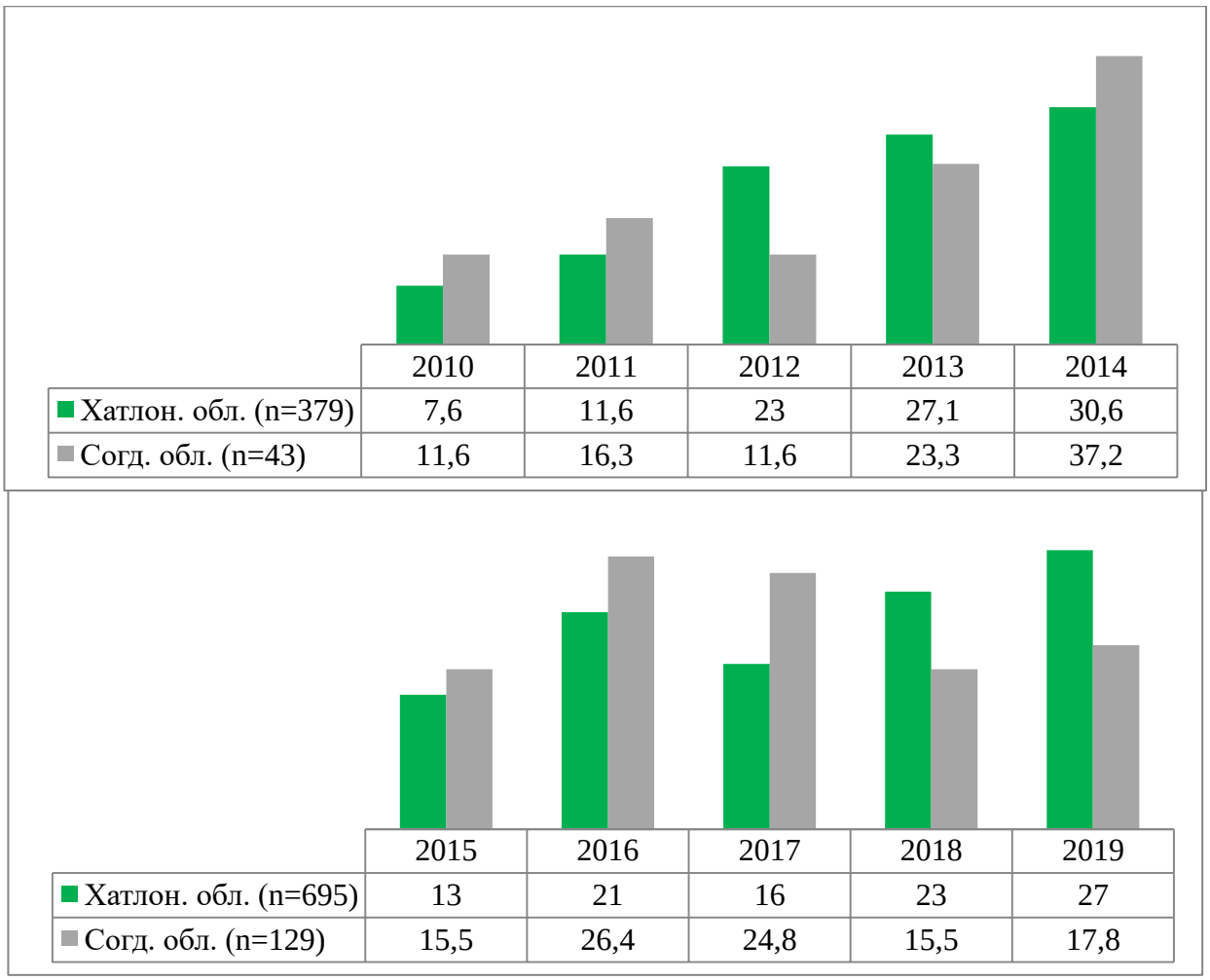
За второй период в результате обследования из всего количества поступивших (129 или 5,8%) выявлено увеличение количества пациентов с 20 (15,5%) в 2015 г. до 23 (17,8%) в 2019 г. Важно отметить волнообразное изменение количества больных в каждом году данного периода. Так, в 2016 г. – 34 (26,4%), в 2017 г. – 32 (24,8%) и вновь нарастание в 2018, 2019 гг.

При сравнении статистических показателей поступивших больных детей по югу и северу республики нами было выявлено, что наибольшее количество детей было госпитализировано из Хатлонской области (юг). Достоверно меньше обращались за консультацией и лечением дети из Согдийской области (север). Возможно, фактором низкого числа больных, поступивших из северных районов республики, явилось то, что в областном центре Согдийской области имеется кардиологическое отделение с отделением функциональной

диагностики, оснащенным необходимым для исследования оборудованием. Одним из факторов может быть доступность обследования и лечения в соседних государствах. Данные результаты могут быть объяснимы еще и улучшением материальной базы медицинских учреждений на данной территории и качеством диагностики ВПС, а также более преемственной учетной документацией.

Одной из причин могут быть обращение для консультации и лечения в соседние государства СНГ (Узбекистан, Кыргызстан), которые по расстоянию находятся ближе, чем столица республики. В связи с этим, многие пациенты с подтвердившимся диагнозом ВПС находятся на амбулаторном лечении и диспансерном наблюдении и не получают стационарного лечения в детском специализированном отделении.

Особый интерес представило сопоставление частоты встречаемости ВПС между южными и северными районами республики за первый период, которое выявило ежегодное превалирование больных в Хатлонской области: в 2010 г. – 29 (7,6%), в 2011 г. – 44 (11,6%), в 2012 г. – 87 (23%), в 2013 г. – 103 (27,1%), в 2014 г. – 116 (30,6%), а наиболее низкий показатель установлен у детей, поступивших из Согдийской области,– в 2010 г. – 5 (11,6%), в 2011 г. – 7 (16,3%), в 2012 г. – 5 (11,6%), в 2013 г. – 10 (23,3%), в 2014 г.– 16 (37,2%) (рисунок 3.7).



	2010	2011	2012	2013	2014
Хатлон. обл. (n=379)	7,6	11,6	23	27,1	30,6
Согд. обл. (n=43)	11,6	16,3	11,6	23,3	37,2

	2015	2016	2017	2018	2019
Хатлон. обл. (n=695)	13	21	16	23	27
Согд. обл. (n=129)	15,5	26,4	24,8	15,5	17,8

Рисунок 3.7. – Ежегодная доля ВПС у детей в Хатлонской и Согдийской областях (2010 – 2014 гг.), %

Анализ распространённости за 2-й период показал, что и в данный период количество поступивших из Хатлонской области (695 или 31,5%) ежегодно преобладало над количеством поступивших из Согдийской области (129 или 5,8%). При сравнении общего количества поступивших больных между двумя областями показано в 5,3 раза преобладание больных из Хатлонской области по сравнению с Согдийской областью.

Взаимосвязь частоты количества больных с ВПС в южных регионах по сравнению с северными, возможно, связано с численностью населения, так как Хатлонская область, является самой большой областью с высокой численностью населения, со своими экологическими особенностями территории, социально-демографическими традициями.

Результаты анализа поступивших больных из высокогорных районов ГБАО позволили выявить их достоверное различие со всеми остальными регионами республики за два периода исследования. Так, за 1-й период: в 2010 г.– 0, в 2011 г. – 0, в 2012 г. – 3, в 2013 г.– 1, в 2014 г.– 1, что указывает на низкие показатели по годам (рисунок 3.8).

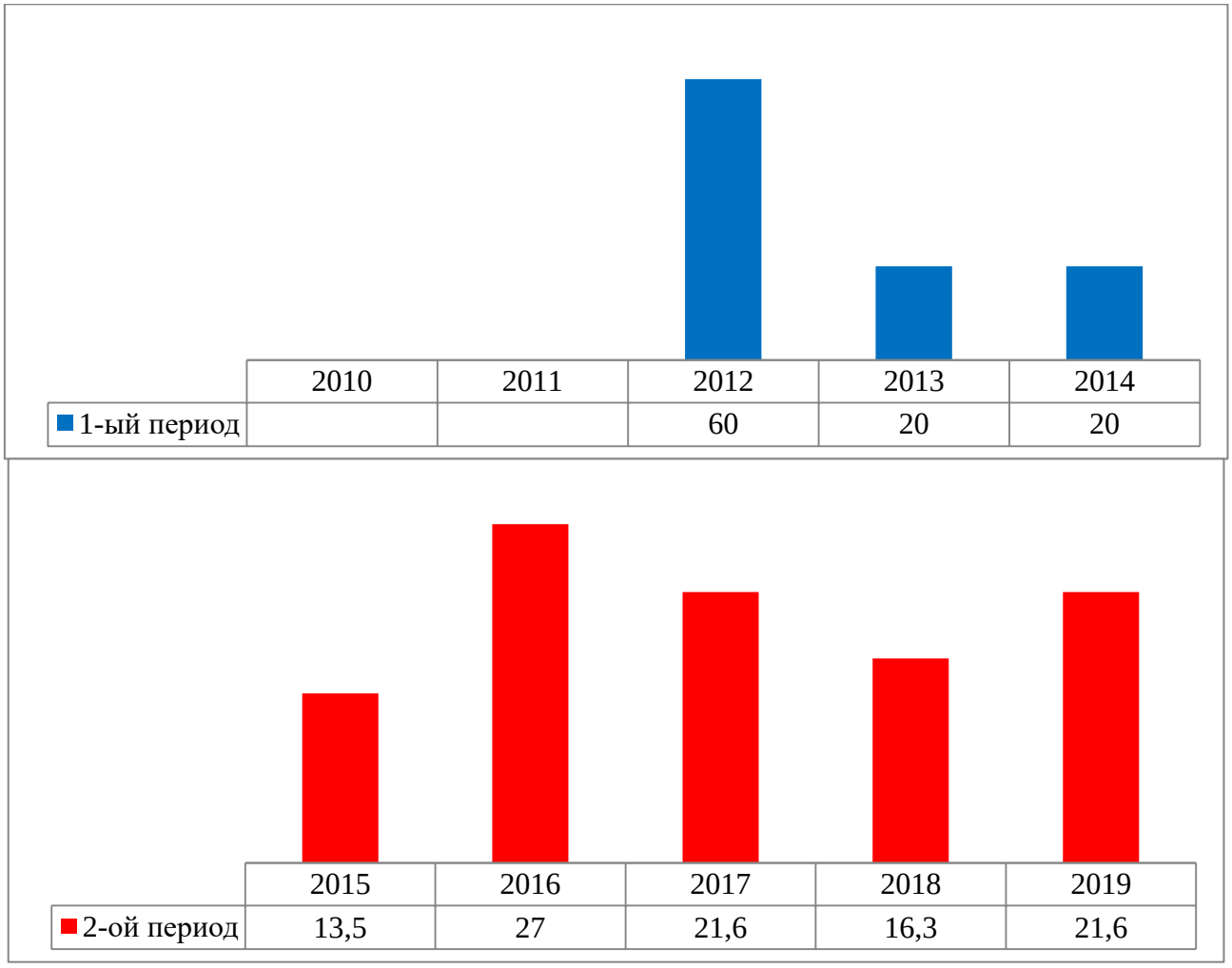
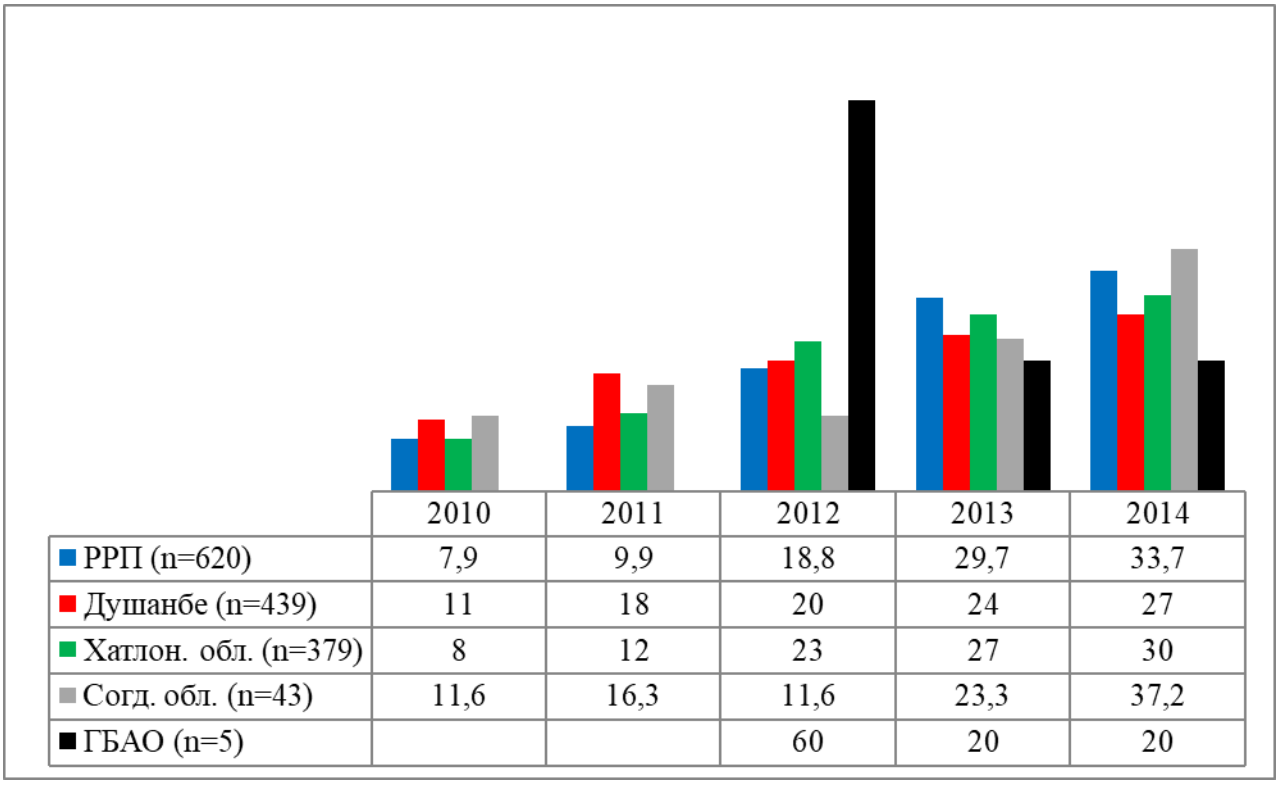


Рисунок 3.8. – Ежегодный удельный вес ВПС среди детей в ГБАО в 2010 – 2019 гг., %

При рассмотрении отдельно высокогорной местности выявлено её достоверное различие со всеми остальными регионами. Анализ распространённости больных с ВПС по ГБАО выявил также как и в 1-й период развития относительно меньшее количество поступивших с ВПС по сравнению с другими регионами республики, но все же выше (34) по сравнению с первым (5) периодом. Так, в 2015 г. – 7, в 2019 г. – 2. В этот период на данной

территории отмечалось волнообразное изменение показателей заболеваемости. Наибольшая частота встречалась в 2016 г. – 13 больных.

Исследование распространённости ВПС среди детей, проведенное в 1-й период, выявило увеличение числа случаев заболевания по всей республике. Наиболее высокий уровень распространённости зафиксирован в РРП, в то время как наименьшая частота встречаемости заболевания отмечалась в ГБАО. Среди южных и северных регионов лидерство по числу зарегистрированных случаев ВПС принадлежит южному региону. Можно предположить, что тенденция к росту заболеваемости ВПС была обусловлена улучшением качества диагностики, своевременным выявлением пороков сердца (рисунок 3.9.).



	2010	2011	2012	2013	2014
РРП (n=620)	7,9	9,9	18,8	29,7	33,7
Душанбе (n=439)	11	18	20	24	27
Хатлон. обл. (n=379)	8	12	23	27	30
Согд. обл. (n=43)	11,6	16,3	11,6	23,3	37,2
ГБАО (n=5)			60	20	20

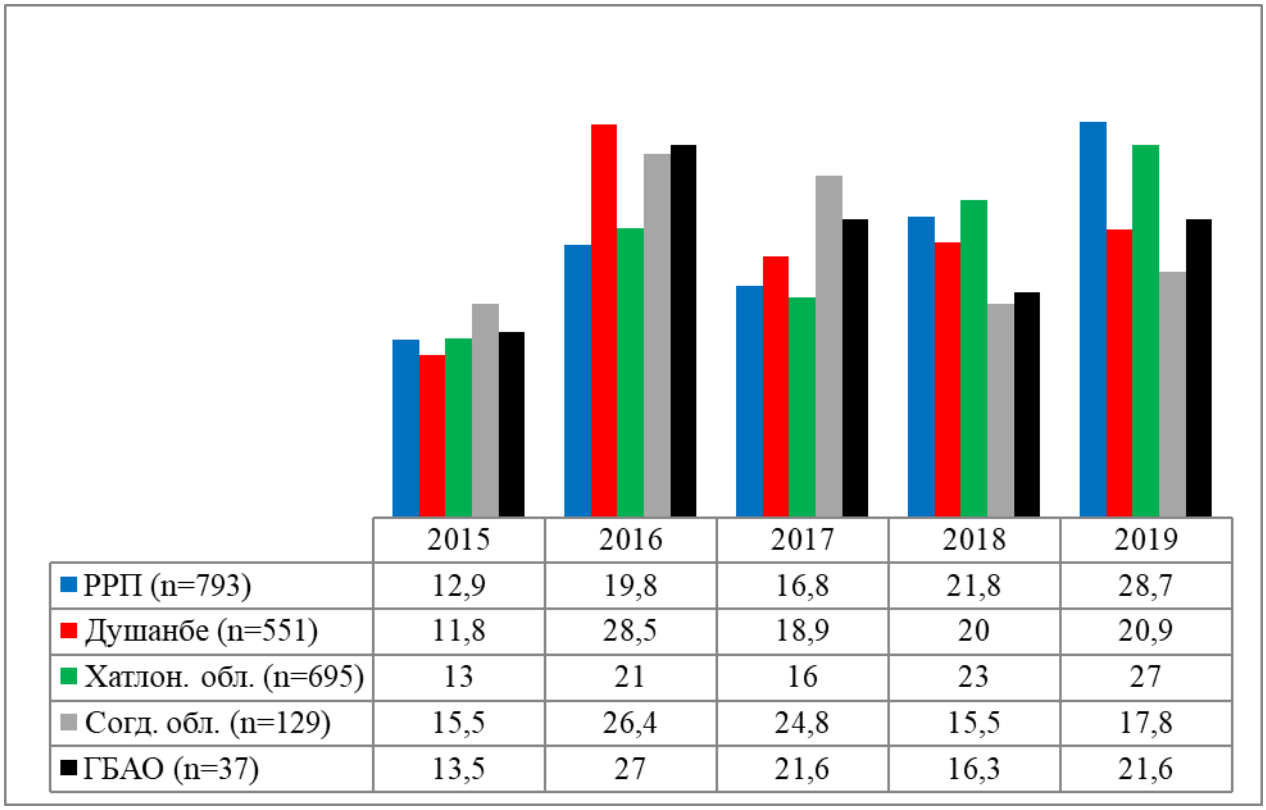
Рисунок 3.9. – Ежегодная доля ВПС у детей в Республике Таджикистан (2010 – 2014 гг.), %

Изучение частоты заболеваемости детей с ВПС во 2-й период обследования выявило преобладание количества больных по сравнению с 1-м периодом по республике независимо от региона проживания. При анализе

распространённости ВПС во 2-й период исследования, установлено волнообразное изменение показателей (рисунок 3.10).

Для окончательного сравнительного анализа работы по распространённости ВПС по данным госпитализации за два временных периода нами проведено сравнение по пяти регионам РТ за два временных периода.

Сравнительный анализ результатов исследований показал, что среди пяти регионов за два периода исследования больше всего госпитализировано пациентов в РРП (соответственно 620 и 793). Меньше всего – по ГБАО (соответственно 5 и 34). При сравнении северных и южных областей республики динамический рост больных зарегистрирован в Хатлонской области (юг; соответственно 379 и 695) по сравнению с Согдийской областью (север; соответственно 43 и 129).



	2015	2016	2017	2018	2019
РРП (n=793)	12,9	19,8	16,8	21,8	28,7
Душанбе (n=551)	11,8	28,5	18,9	20	20,9
Хатлон. обл. (n=695)	13	21	16	23	27
Согд. обл. (n=129)	15,5	26,4	24,8	15,5	17,8
ГБАО (n=37)	13,5	27	21,6	16,3	21,6

Рисунок 3.10. – Ежегодный удельный вес ВПС среди детей в Таджикистане в 2015 – 2019 гг., %

Всего за два исследованных периода зарегистрировано ВПС по регионам: в Душанбе – 990 (26,8%), РРП – 1413 (38,3%), Хатлонской области – 1074

(29,1%), Согдийской области– 172 (4,66%) и в ГБАО – 39 (1,05%) (рисунок 3.11). Существует ряд причин, по которым можно судить о преобладающем количестве пациентов из южных регионов республики, о которых было изложено выше. К ним относятся: в первую очередь, самая густонаселенная территория в республике, которая занимает 50% населения республики – это Хатлонская область (юг).

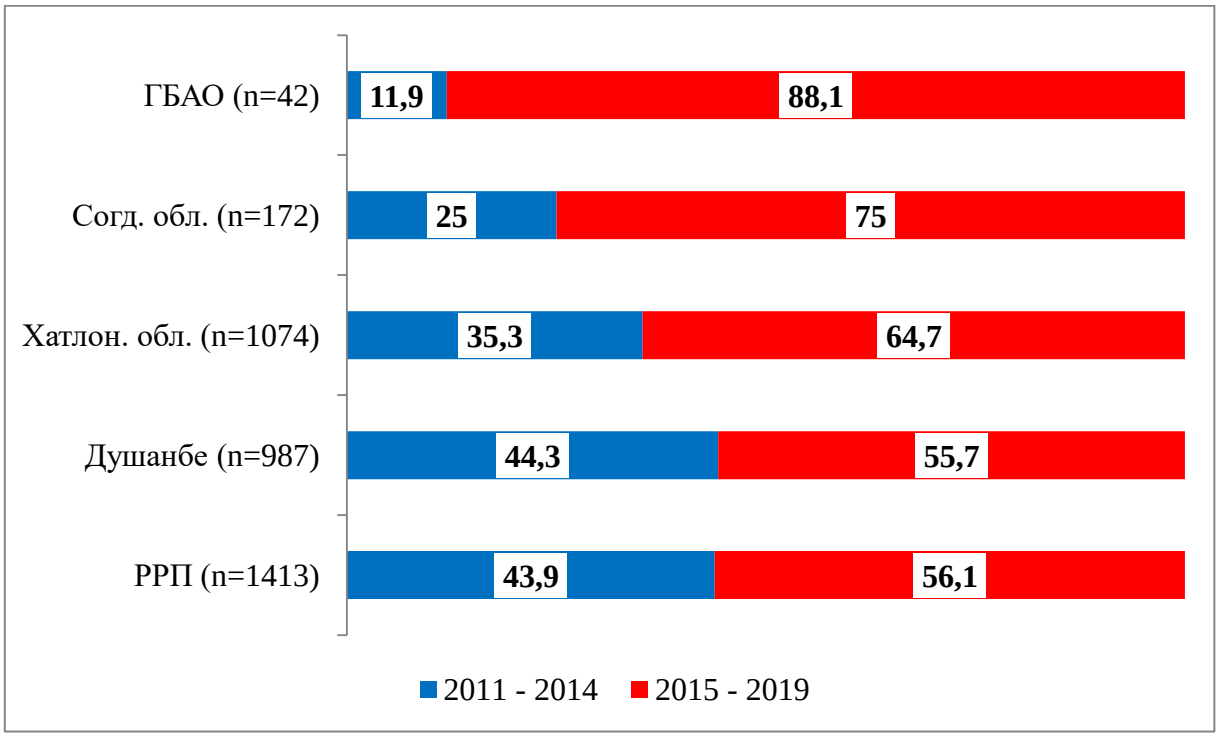


Рисунок 3.11. – Доля ВПС у детей на региональном уровне по периодам исследования, %

Таким образом, выявлены следующие особенности в изучении распространённости ВПС у детей за два периода.

1. Результаты проведенных исследований, основанных на анализе материала из двух источников позволяет утверждать о том, что как по стране, так и в трех административных регионах (Согдийская область, РРП, и ГБАО) отмечается рост частоты случаев ВПС среди детей.

2. По данным стационара распространённость ВПС выше в южных регионах республики, меньше всего в ГБАО. В тоже время по данным

официальной статистики в Хатлонской области показатель распространённости ВПС имеет отрицательный показатель.

3. Максимальное число было по сравнению с другими регионами госпитализировано из РРП, что находит подтверждения и в данных статистики.

4. Сведения по госпитализированным больным показывают, что в течение двух раундов исследования выявлен достоверный рост ВПС в 2 раза по Хатлонской области, в 3 раза по Согдийской областии в 7 раз по ГБАО. Полученные результаты перекликаются со сведениями статистики.

5. При сравнении между южным (Хатлонская область) и северным (Согдийская область) регионами, выявлен достоверный рост ВПС по Хатлонской области (южный регион). Однако результаты статистических данных свидетельствуют о том, что число больных в Согдийской области за анализируемый период возросло на 281 случай, в Хатлонской области на 45 больных.

Такие показатели еще раз свидетельствуют об актуальности проблемы рождения детей с ВПС. Тенденция к росту заболеваемости ВПС была обусловлена улучшением качества диагностики пороков, в связи с чем, следующей задачей исследования явилось изучение структуры пороков в РТ.

3.2. Структура врождённых пороков сердца

Одним из актуальных вопросов современной медицины является изучение структуры ВПС. В данной главе представлена структура ВПС среди детей по данным госпитализации в детское кардиоревматологическое отделение НМЦ МЗ и СЗН РТ «Шифобахш».

Для проведения данного исследования использованы журналы регистрации пациентов с ВПС, истории болезней детей с ВПС, получавших лечение в условиях детского кардиоревматологического отделения НМЦ РТ за два временных интервала: 1-й – 2010 – 2014 гг. и 2-й– 2015 – 2019 гг.

Анализ структуры заболеваемости ВПС из числа поступивших на лечение больных выявил, что в оба периода исследования в структуре ВПС

наибольшую долю составляли простые септальные пороки с обогащением малого круга кровообращения.

За первый период зарегистрированы 1095 детей с простыми пороками, которые составили большую часть всех выявленных пороков (73,6%) (рисунок 3.12).

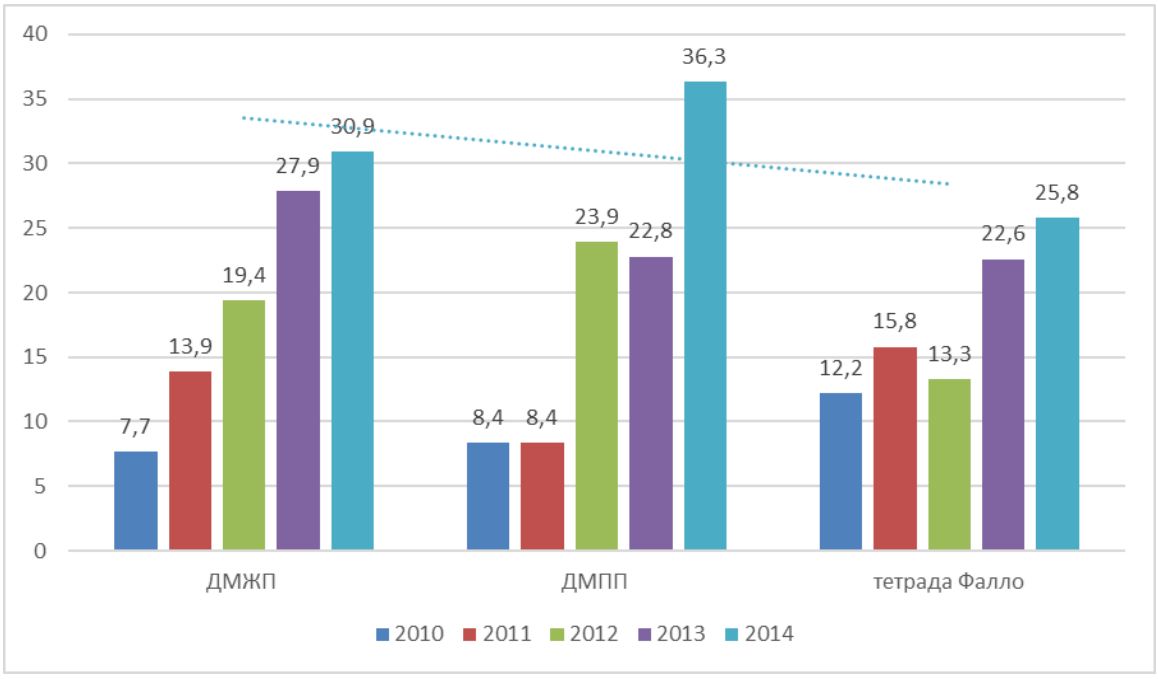
При этом преобладали дети с ДМЖП 798 (53,7%). Динамическое изучение ДМЖП по годам выявило: в 2010 г.– у 62 (7,7%), в 2011г. – у 111 (13,9%), в 2012 г. – у 155 (19,4%), в 2013 г. – у 223 (27,9%), в 2014 г. – у 247 (30,9 %). На втором месте по частоте встречаемости пороков, как и в мире, отмечены ДМПП. Всего больных с ДМПП было 297 (19,98%). Частота встречаемости ДМПП была скачкообразной. Так, в 2010 г. выявлено у 25(8,4%), в 2011г. – у 25(8,4%), в 2012 г. – у 71 (23,99%), в 2013 г. – у 68 (22,8%), в 2014 г. – у 108 (36,3 %) (рисунок 3.12)

Другие варианты «белых» пороков встречались несколько реже: стеноз лёгочной артерии (СЛА) – у 38 (2,56%), стеноз аорты – у 28 (1,88%), открытый артериальный проток (ОАП) – у 13 (0,87%) за первый период исследования.

Септальные пороки в сочетании с другими встречались реже. В меньшем количестве в первый период встречались другие пороки: недостаточность трикуспидального клапана – у 1, декстракардия – у 4, атрезия клапана лёгочной артерии– у 3 пациентов. Частота септальных пороков в комбинации с другими ВПС (ДМЖП+Ст.аорт– у 5, ДМЖП+ДМПП – у 3, ДМПП+Ст.Ла – у 6, ДМЖП+Ст.Ла – у 6) в первый период составила 1,3%.

Изучая частоту встречаемости сложных врождённых пороков сердца, к которым относятся «синие» пороки (ТФ, ТМС, единственный желудочек), характеризующиеся сбросом крови справа налево и артериальной гипоксемией, мы обнаружили их у 278 (18,7%) пациентов. Лидирующее место среди «синих» пороков с обеднением малого круга кровообращения (МКК) занимает тетрада Фалло–у 250 (89,9 %), что намного выше по сравнению с результатами других исследователей. Исследования показали, что тетрада Фалло наблюдалась в 2010 г. – у 34 (12,2%), в 2011г. – у 44 (15,8%), в 2012 г. – у

37 (13,3%), в 2013 г. – у 63 (22,6%), в 2014 г. – у 72 (25,8%) детей. В малом количестве встречались такие пороки как ТМС – у 20 (7,1%), у 8 детей подтвержден единственный желудочек. У 6 больных выявлена АВК.



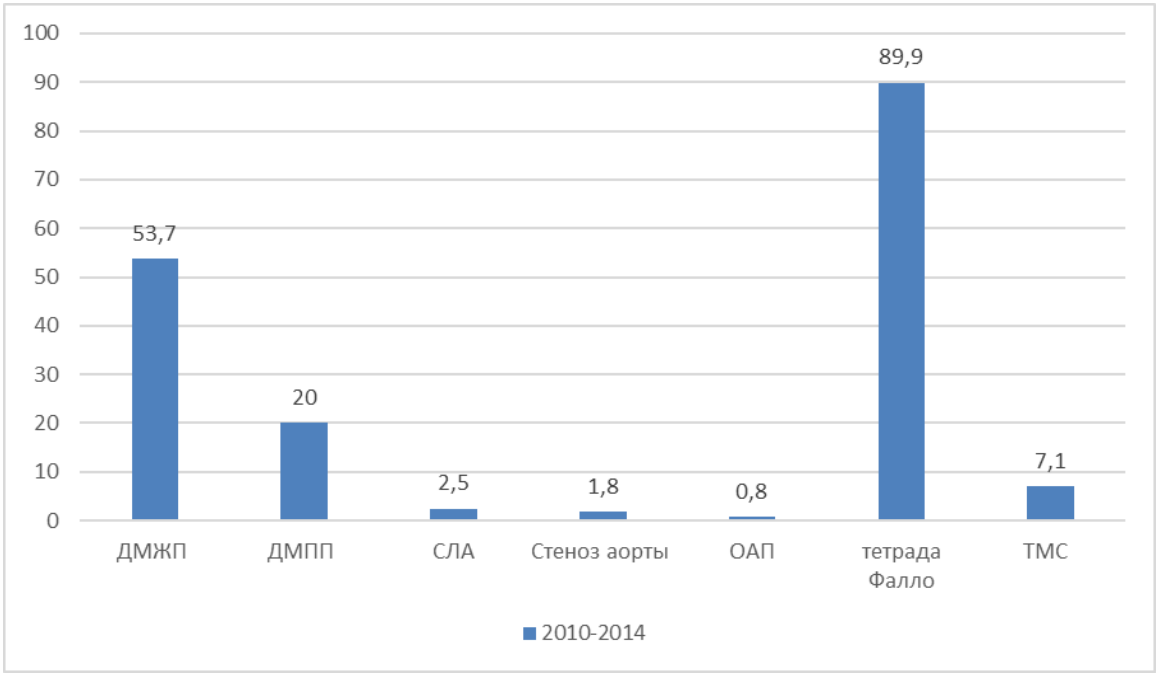


Рисунок 3.12. – Анализ структуры ВПС за период 2010 – 2014 гг. по республике, %

Таким образом, за первый период обследования в структуре простых пороков у детей наиболее часто встречались ДМЖП– 798 (53,7%), ДМПП – 297(20%), СЛА– 38 (2,5%), ОАП – 13 (0,8%). Из сложных пороков преобладающими являлисьТФ– 250 (89,9%), ТМС– 20 (7,1%).

В течение второго периода обследования (2015 – 2019 гг.) выявлено, что большую часть поступивших также составляют дети с простыми септальными пороками с обогащением малого круга кровообращения. Среди обследованных наиболее распространенными явились изолированные септальные пороки – у 1467 (66,6%) детей, которые составили большую часть всех пороков.

Установлено, что во 2-й период наблюдения среди простых пороков также преобладали дети с ДМЖП – 870 (59,3%). Так, ДМЖП в 2015 г. выявлено у 129 (14,8%), в 2016 г. – у 182 (20,9 %), в 2017 г. – у 161 (18,5%), в 2018 г. – у 176 (20,2%), в 2019 г. – у 222 (25,5%). На втором месте остаются ДМПП. Всего больных с ДМПП было 597 (40,6%). Частота встречаемости ДМПП и во 2-й период наблюдения была волнообразной из года в год. Так, в 2015 г. ДМПП выявлено у 60 (10 %) детей. В 2016 г. отмечается увеличение количества больных с ДМПП более чем в два раза и зарегистрировано у 171 (28,6%). В 2017 г. этот показатель сохраняет высокие позиции и выявлен у 103 (17,2%) больных. В 2018 г. вновь выявляется рост больных с ДМПП – у 120 (20,1%), и в 2019 г. – у 143 (23,9 %) (рисунок 3.13).

«Белые» пороки во 2-й период встречались реже других: стеноз лёгочной артерии (СЛА) – у 70 (3,1%), стеноз аорты – у 31 (1,4%), открытый артериальный проток (ОАП) – у 7 (0,3%). В меньшем количестве от общего количества больных во 2-й период встречались прочие пороки, такие как: недостаточность трикуспидального клапана – у 4, недостаточность митрального клапана – у 17, декстракардия – у 5 пациентов. Во втором периоде сочетанные пороки встречались в следующих комбинациях: ДМЖП + СТ.аорты – у 4, ДМЖП + ДМПП – у 60, ДМЖП + СЛА – у 20, ДМПП + СЛА – у 11, составив 4,2%.

Рисунок 3.13. - Анализ структуры ВПС за период 2015 – 2019 гг. по республике, %

Сложные пороки из группы «синих» (ТФ, ТМС, единственный желудочек) во 2-й период наблюдения встречались у 471 (21,3%) больных. Лидирующее место среди «синих» пороков с обеднением малого круга кровообращения (МКК), также как и в 1-й период, занимала тетрада Фалло – у 423 (89,8%). Исследования показали, что тетрада Фалло наблюдалась в 2015 г.–

у 45(9,5%), в 2016 г. – у 71(15,07%), в 2017 г. – у 73(15,4%), в 2018 г. – у 109 (23,1%), в 2019 г. – у 125 (26,5%) детей. ТМС всего была зарегистрирована у 46 (9,7 %) детей. ТМС встречалась в 2015 г. – у 5, в 2016 г. – у 9, в 2017 г. – у 6, в 2018 г. – у 13, в 2019 г. – у 13 больных. Единственный желудочек встречался у 2 больных за весь период наблюдения в 2016 г.

Частота встречаемости больных детей с АВК составила 21 (1,8%), атрезия клапана лёгочной артерии зарегистрирована у 8 больных.

Таким образом, за 2-й период обследования в структуре простых пороков у детей наиболее часто встречаются ДМЖП– 870 (39,5%), ДМПП – 597 (27,1%), %), СЛА – 70 (3,1%), стеноз аорты -31(1,4%). Из сложных пороков превалирующим сохраняются тетрада Фалло- 423 (89,8%), ТМС - 46 (9,7%), АВК - 21 (1,8%), атрезия клапана лёгочной артерии у 8.

При изучении структуры ВПС в сравнении по двум временным периодам обнаружены существенные различия и была выявлена тенденция к повышению удельного веса подтверждённых ВПС, а также увеличение в несколько раз некоторых пороков во втором периоде (рисунок 3.14).

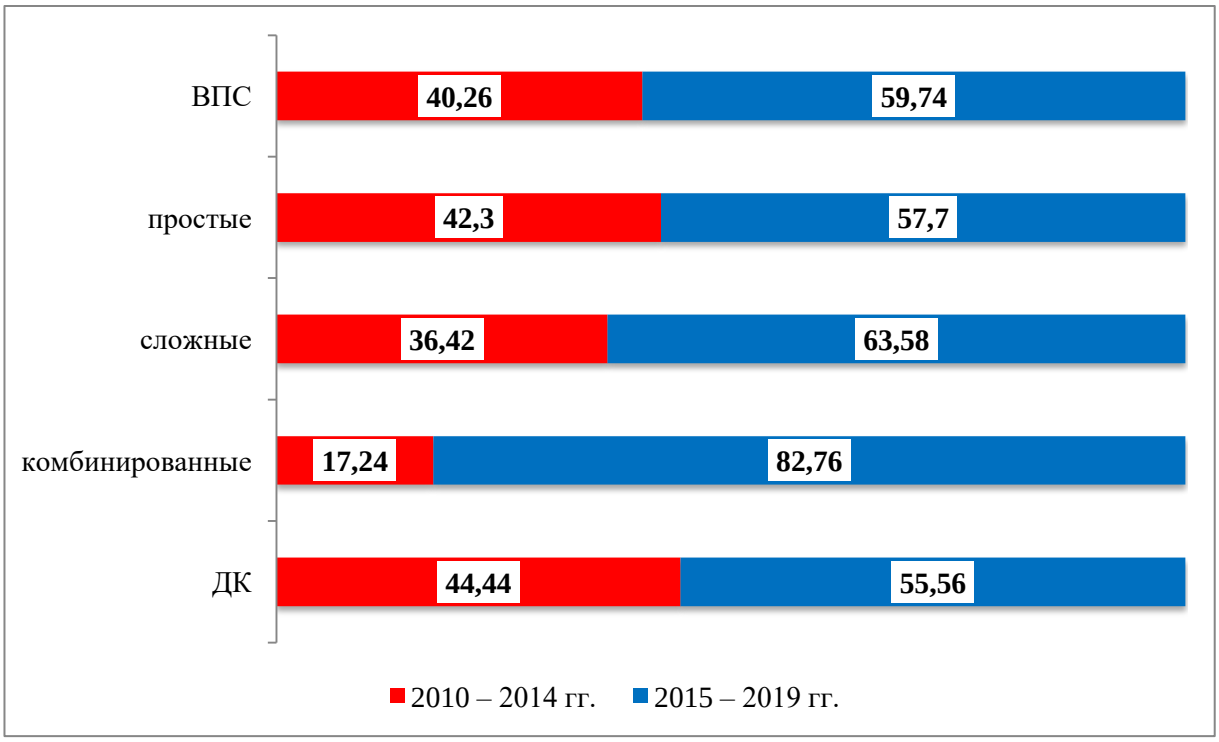


Рисунок 3.14. – Соотношение нозологических групп в структуре ВПС среди детей за 2 этапа исследования, %

Общее количество пороков во 2-й период наблюдения возросло на 30%. Необходимо отметить, что в структуре ВПС у детей во 2-й период наблюдения отмечается рост как простых, так и сложных пороков, причем количество сложных пороков из группы «синих» и количество сочетанных пороков резко возросло. Анализ показателей структуры ВПС выявил тот факт, что госпитализированных с ДМЖП в 1-й период было 798 (53,7%), во 2-й – 870 (39,5%), ДМПП в 1-й период – 297 (20%), во 2-й– 597 (27,1%). Почти в 2 раза увеличилось больных с ДМПП во 2-й период наблюдения (рисунок 3.15).

Сравнительный анализ сложных пороков выявил следующие результаты. Всего за два периода обследования выявлено 787 больных со сложными пороками. Обращает на себя внимание то, что за 2-й период наблюдений резко возросло количество больных со сложными пороками. Особенно необходимо отметить увеличение количества больных с тетрадой Фалло. В разных литературных источниках нозологические формы ВПС у детей находятся на разных уровнях.

Наши исследования выявили, что наиболее часто после простых пороков встречается тетрада Фалло и тенденция к росту этой патологии у детей имеет место среди наших пациентов. Анализ частоты встречаемости сложных пороков показал, что детей с тетрадой Фалло, в 1-й период было 250 (87,1%), а во 2-й – 423 (89,8%), что почти в 2 раза имеет разницу. Больных с ТМС в 1-й период было 20 (7,1%), во 2-й – 46 (9,7%), с АВК в 1-й – 6, во 2-й – 21, единственным желудочком– соответственно 8 и 2 больных. Атрезия клапана лёгочной артерии была зарегистрирована соответственно у 3 и 8. Возможно, в силу тяжести течения порока и низких материально-бытовых условий родители детей с единым желудочком не так часто обращались за стационарным лечением в отделение детской кардиоревматологии. Чаще родители приводили детей для оказания неотложной помощи и в течение суток забирали детей домой.

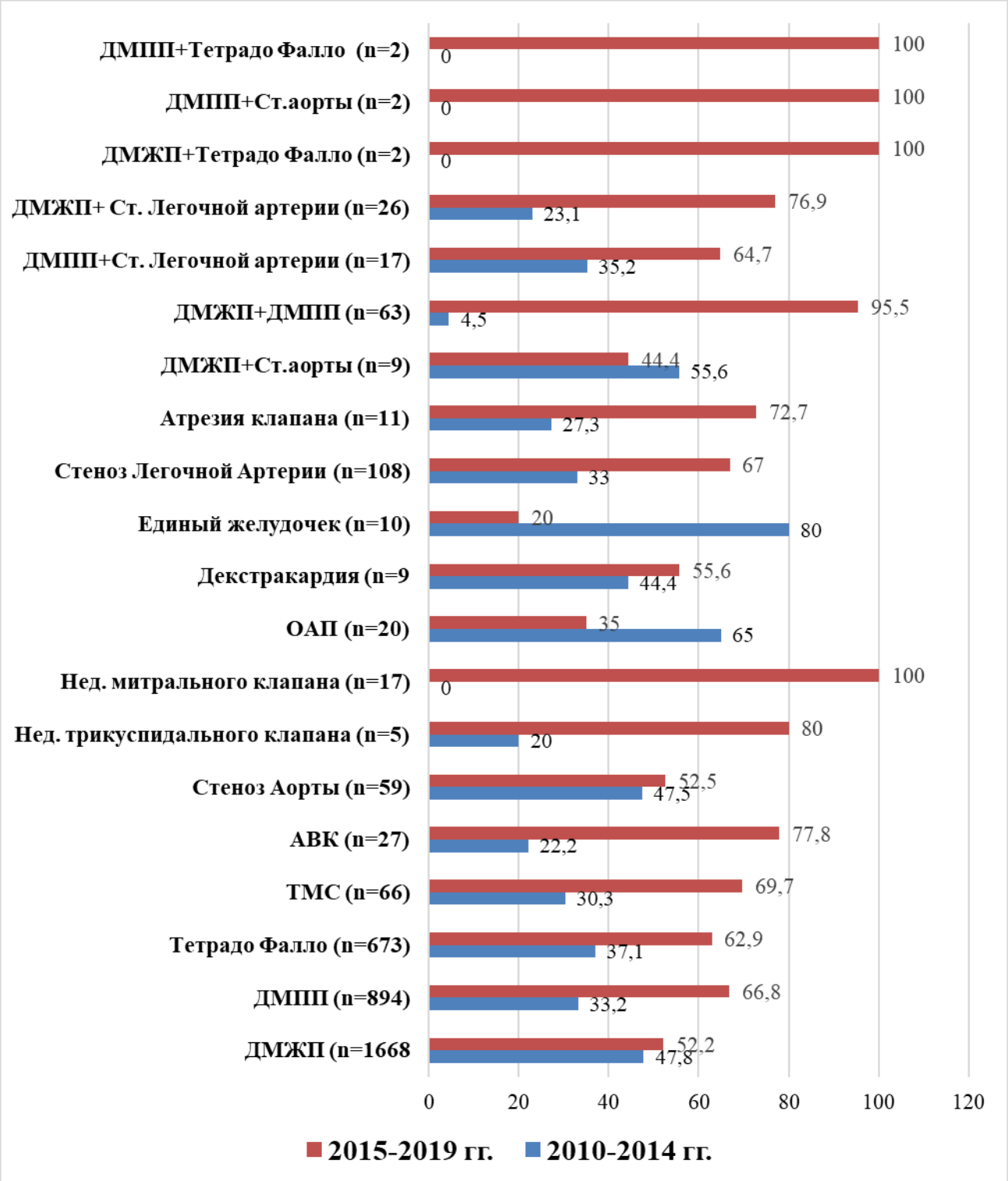


Рисунок 3.15. - Структура ВПС за два периода наблюдения, %

Отмечалось увеличение числа детей почти в два раза с белыми пороками: стеноз лёгочной артерии в 1-й период – у 38, во 2-й период – у 70, стеноз аорты

в 1-й период – у 28, во 2-й – у 31, снизилось количество детей с ОАП: в 1-й– у 13, во 2-й – у 7.

При рассмотрении показателей структуры сочетанных пороков за два периода, отмечается то, что за 2-й период наблюдения, в отличие от первого, значимо увеличилось количество детей с сочетанными пороками. Если в 1-й период сочетание ДМЖП+ДМПП было лишь у 3 детей, то во 2-й период таких больных было 60, что в 20 раз больше предыдущего периода. Сочетание ДМЖП+СЛА зарегистрировано у 6, а во втором периоде – у 20 детей, ДМПП +СЛА -6-11.

На рисунке 3.15 показана разница в показателях заболеваемости детей с ВПС между первым и вторым этапом исследования, где виден очевидный рост заболеваемости у детей во втором периоде развития.

Таким образом, сравнительный анализ структуры врождённых пороков сердца за два периода показал значительное увеличение числа детей с комбинированными и сложными пороками из группы «синих» и сочетанных пороков во 2-й период наблюдения.

Целесообразно было отследить динамику структуры ВПС у детей в зависимости от региона проживания.

Анализ проводился по г.Душанбе, РРП, Хатлонской (юг) и Согдийской (север) областям, ГБАО по такому же принципу, как было проведено исследование по распространённости заболевания (рисунок 3.16).

Результаты исследования по регионам проживания за 1-й период наблюдения выявили следующие особенности: по всем пяти регионам наблюдался весомый рост простых пороков. Анализ выявил, что в г.Душанбе количество детей с простыми пороками составило –319 (29,1%), по РРП – 452 (41,2%), по Хатлонской области (юг) – 281 (25,6%), по Согдийской области (север) – 39 (3,5%), по ГБАО – 5 (0,4 %).

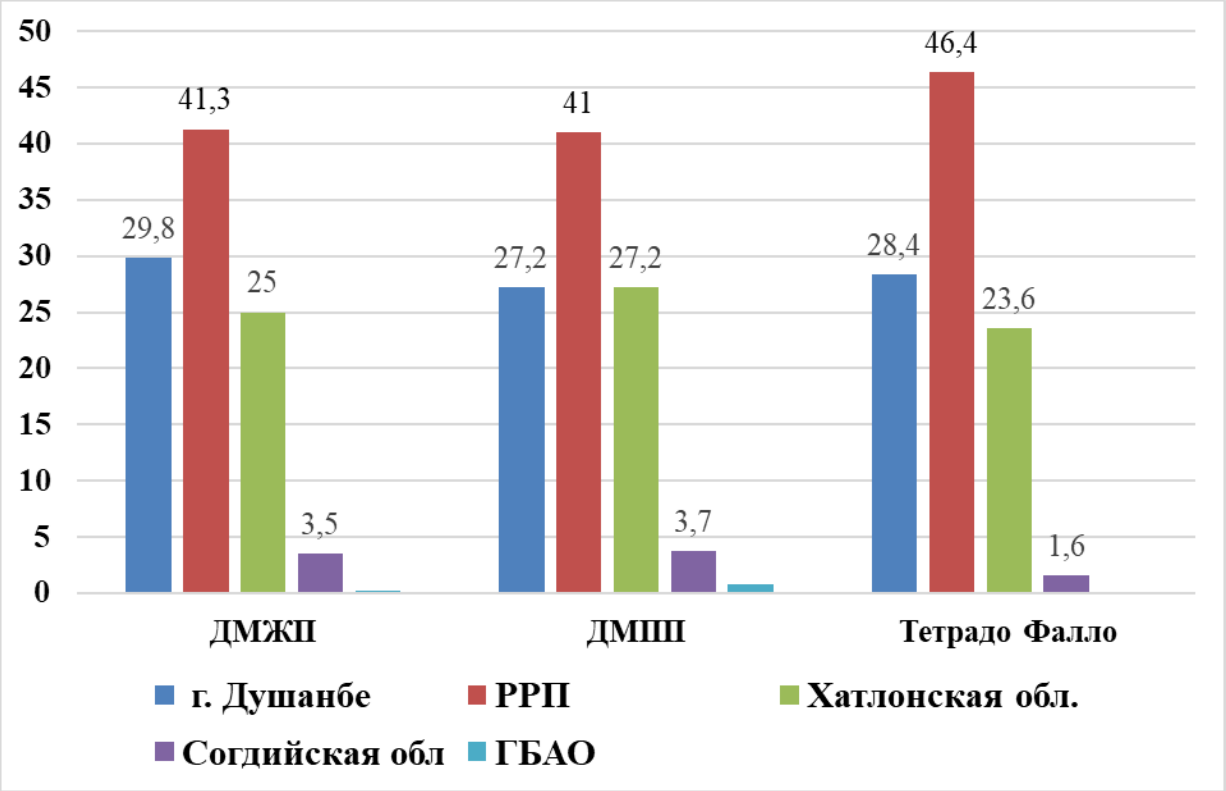


Рисунок 3.16. –Структура по регионам за первый период, %

Сравнительный анализ между регионами показывает, что наибольшее количество больных с простыми ВПС поступило из РРП и г. Душанбе. Обращает внимание на себя то, что при анализе между южным и северным регионами пациенты с простыми пороками из южных районов поступали почти в 7 раз (281 – 39) больше. При изучении структуры сложных пороков по регионам получены следующие результаты. Важно отметить, что разнообразие и по нозологическим формам сложных пороков, и по количеству больных детей наблюдалось по РРП – 128 (44,5%), г. Душанбе – 89 (31%) и по Хатлонской области – 66 (22,9%). Было установлено, что значимое количество детей с тетрадой Фалло в первом периоде наблюдения поступало из РРП, что превышает количество больных по сравнению с другими регионами почти в 2,5 раза.

В нашем исследовании ВПС, сопровождающиеся препятствием кровотока, были зафиксированы у 66 (4,4%) пациентов. Стеноз лёгочной

артерии больше всего встречался у детей из Хатлонской области – 18 (27,2%), а стеноз аорты – у детей из г. Душанбе – 11 (16,6%).

Среди сочетанных пороков преобладали такие комбинации: ДМЖП+Ст.аорты, ДМЖП+ДМПП, ДМЖП+СЛА, ДМПП+СЛА. Сочетанные пороки чаще всего встречались у детей из г.Душанбе.

Таким образом, анализ структуры врождённых пороков сердца по регионам проживания у детей за первый период обследования выявил, что ведущее место по количеству больных, как с простыми, так и со сложными ВПС занимают РРП, на втором месте – г. Душанбе и на третьем месте – Хатлонская область (юг).

Наряду с этим, нами выявлены особенности в динамике изучения структуры простых и сложных пороков по регионам проживания за второй период исследования (рисунок 3.17).

В г.Душанбе количество детей с простыми пороками составило –355 (24,1%), в РРП – 498 (33,9%), в Хатлонской области (юг) –482 (32,8%), в Согдийской области (север) – 104(7%), в ГБАО – 28(1,9%). Полученные результаты свидетельствуют, что лидирующую позициюв структуре простых пороков во 2-й период исследования сохранили РРП и г.Душанбе. При анализе между южным и северным регионами, пациентов из южных районов поступало в 4 раза больше, чем из северных регионов (482 / 104).

При изучении структуры сложных пороков по регионам получены следующие результаты. Во 2-й период наблюдения сохранялась тенденция к росту сложных пороков**:** в РРП – 190 (40,3%), г. Душанбе – 113 (23,9%), Хатлонской – 145 (30,7%) и Согдийской – 15 (3,1%) областей, ГБАО – 8 случаев. Необходимо отметить, что с тетрадой Фалло во 2-й период наблюдения поступало из РРП больше, чем из других регионов. Но и из других территорий увеличилось поступление больных со сложными пороками по сравнению с 1-м периодом.

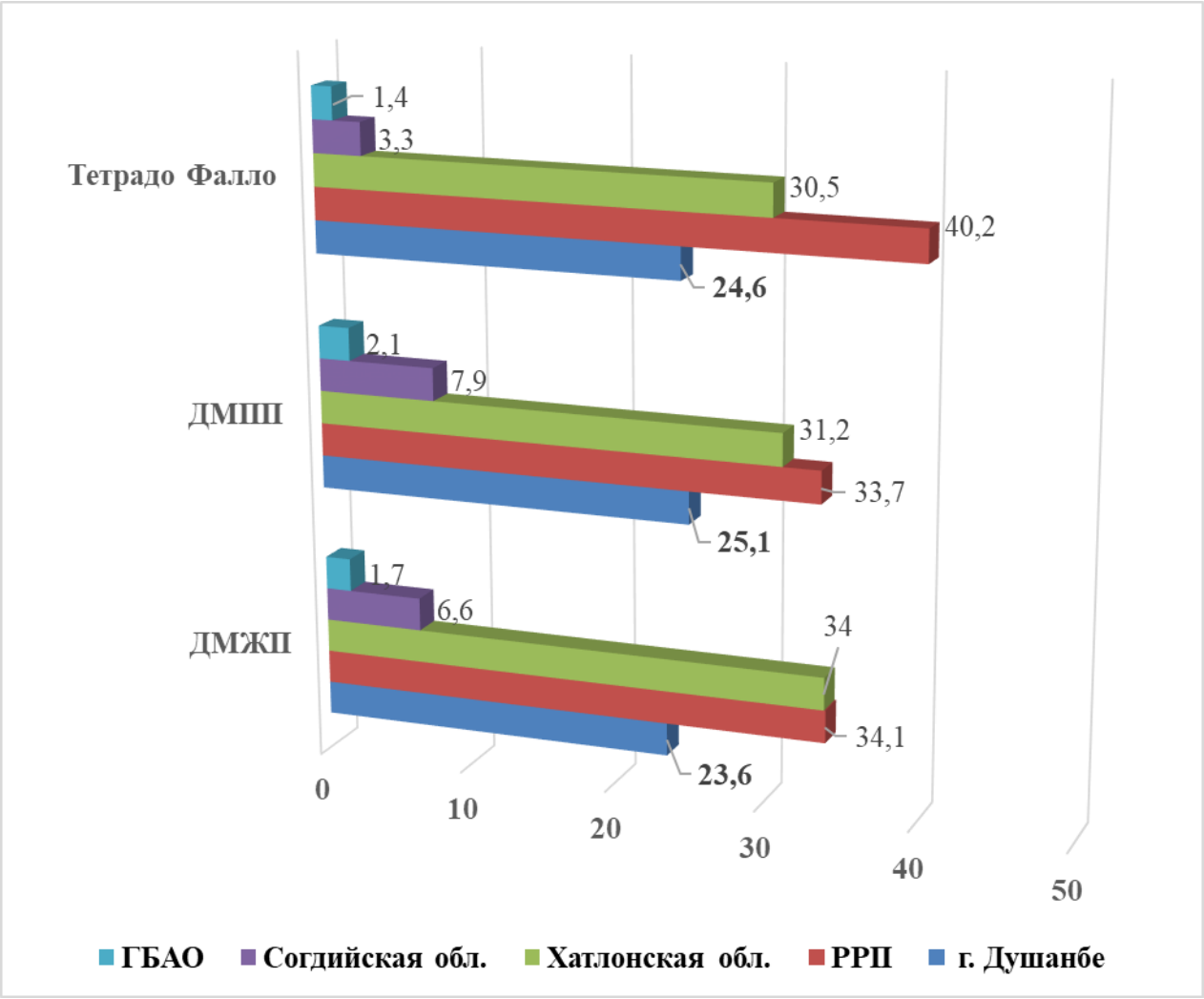


Рисунок 3.17. - Структура по регионам за 2-й период, %

Во 2-й период исследования ВПС с препятствием кровотока выявлены у 108 (4,9%) пациентов: стеноз лёгочной артерии наблюдался у 70 (3,1%), в то время как стеноз аорты был зафиксирован у 31 (1,4%). Стеноз лёгочной артерии в это период больше всего встречался у детей из РРП – 27 (25%), а стеноз аорты одинаково часто встречался у детей из г. Душанбе и РРП – по 12 (по 11,1%).

Среди сочетанных пороков преобладали такие комбинации: ДМЖП+Ст.аорты, ДМЖП+ДМПП, ДМЖП+СЛА,ДМПП+СЛА. Сочетанные пороки чаще всего встречались у детей из РРП и г. Душанбе. Так, в РРП – 40 (5,0%), на 2-м месте г.Душанбе – 32 (5,8%) и Хатлонская область – 18 (2,5%). Значительный рост сочетанных ВПС у детей во 2-й период по сравнению с 1-м отмечен в комбинации ДМПП+ДМЖП в 20 раз (60–3). Сочетание ДМЖП+СЛА

во 2-й период также заметно возросло – до 20 случаев, что по сравнению с первым периодом больше в 3 раза (20-6). К сожалению, точной причины роста сочетанных пороков установить пока не было возможности. Имеется мнение об увеличении факторов риска и их высокой степени тератогенного воздействия на плод в антенатальный период.

Таким образом, нами установлено, что в структуре пороков во 2-й период по количеству сохранялись те же, что и в 1-й период. Но по регионам выявлены некоторые изменения. Установлено, что ведущее место по количеству больных, как с простыми, так и со сложными ВПС занимают РРП, так же как и в 1-й период, но на втором месте стоит Хатлонская область (юг), а на третьем – г. Душанбе.

Сравнительная характеристика структуры ВПС по регионам проживания по двум периодам выявила значимые показатели роста частоты пороков у детей.

При анализе структуры простых пороков по периодам наблюдения отмечен рост в Хатлонской области (юг) ДМЖП 200 – 296 (1-й – 2-й периоды), ДМПП 81 – 186, в Согдийской области ДМЖП 28 – 57, ДМПП 11 – 47, в ГБАО ДМЖП 2 – 15, ДМПП 2 – 13. В г.Душанбе из простых пороков снизилось количество больных с ДМЖП – 238 – 205, и увеличилось количество больных с ДМПП 81 – 150. В РРП также снизилось поступление больных с ДМЖП 330 – 297, и рост ДМПП – 122 – 201 (рисунок 3.18).

Анализ структуры сложных ВПС выявил существенные показатели преобладания форм сложных ВПС во всех пяти регионах проживания. Так, по г. Душанбе больных с ТФ увеличилось -71-104, по РРП116-170, по Хатлонской области с 59 до 129, по Согдийской области с 4 до14, по ГБАО 0- 6. Больные с тетрадой Фалло было госпитализировано в 2 раза больше во втором периоде наблюдения по сравнению с первым периодом по всем пяти регионам. Количество больных с ТМС по всем регионам и по периодам наблюдения также увеличилось. Так, по г. Душанбе зарегистрировано 7-9, по РРП 8-19, по

Хатлонской области – 5-15. Пациенты с АВК выявлены по г.Душанбе 1-6, РРП 3-5, по Хатлонской области 2-8 (рисунок 3.19).

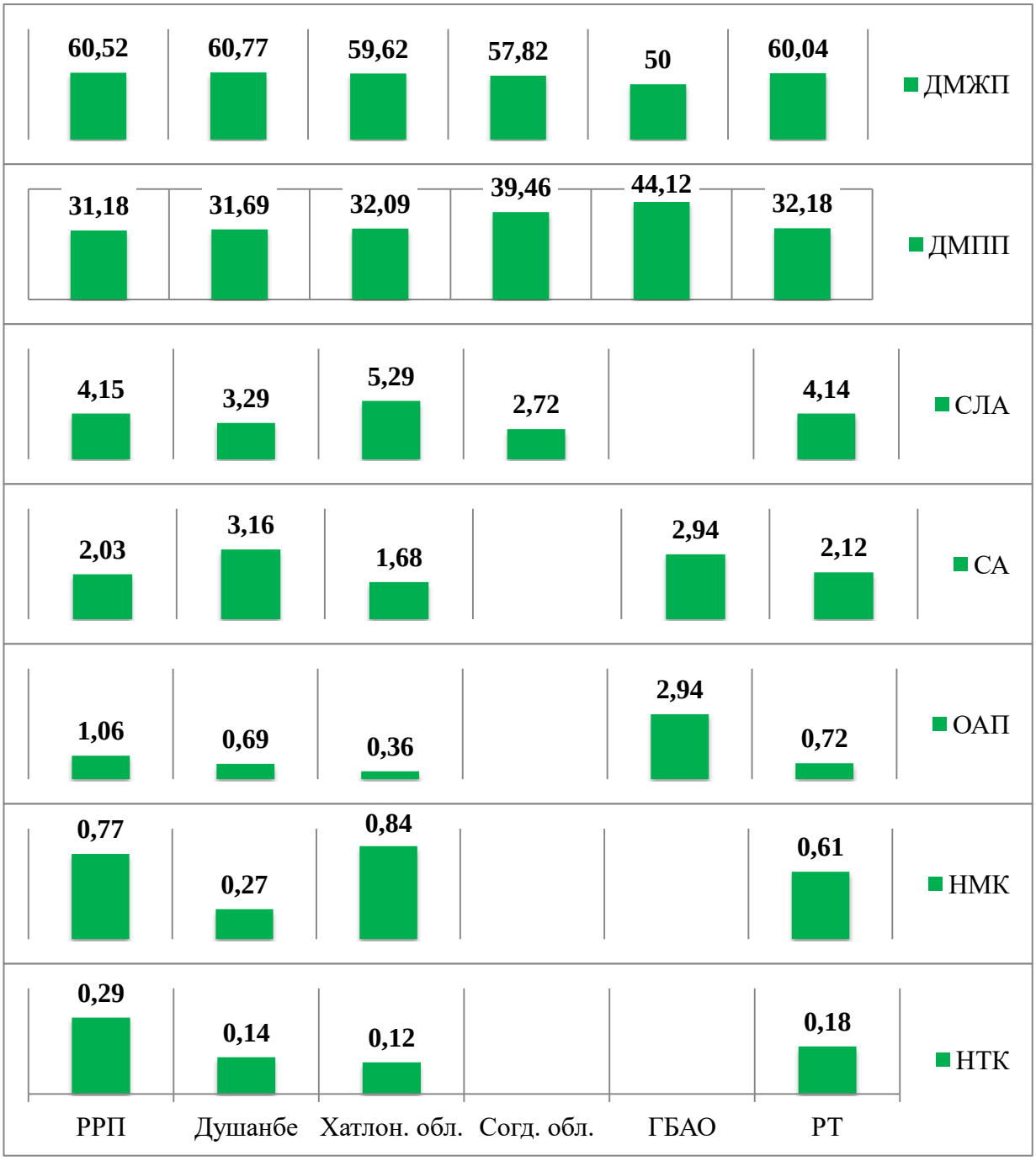


Рисунок 3.18. – Удельный вес нозологических форм в структуре простых ВПС, %

Рисунок 3.19. – Доля нозоединиц в структуре сложных ВПС среди детей в регионах, %

Стеноз лёгочной артерии за период исследования также имеет тенденцию к росту. По г. Душанбе СЛА от 4 до 20, по РРП от 16 до 27, по Хатлонской области 18-26. Стеноз аорты имел тенденцию к росту, незначительно. Так, по г.Душанбе от 11 до 12, по РРП от 9 до 12, по Хатлонской области отмечалось незначительное уменьшение 8-6. Недостаточность митрального клапана по г.Душанбе 0-2, РРП 0-8, по Хатлонской области 0-7.

Необходимо отметить, что среди сочетанных пороков при анализе двух периодов исследования, выявлен рост ДМЖП+ДМПП по г.Душанбе от 2 до 18, РРП - 0-27 и по Хатлонской области 1-15. ДМЖП + СЛА имели тенденцию к росту по г. Душанбе 3-8, РРП 2-9. Остальные виды сочетанных ВПС мы не

выявили значимых показателей по всем пяти регионам проживания (рисунок 3.20).

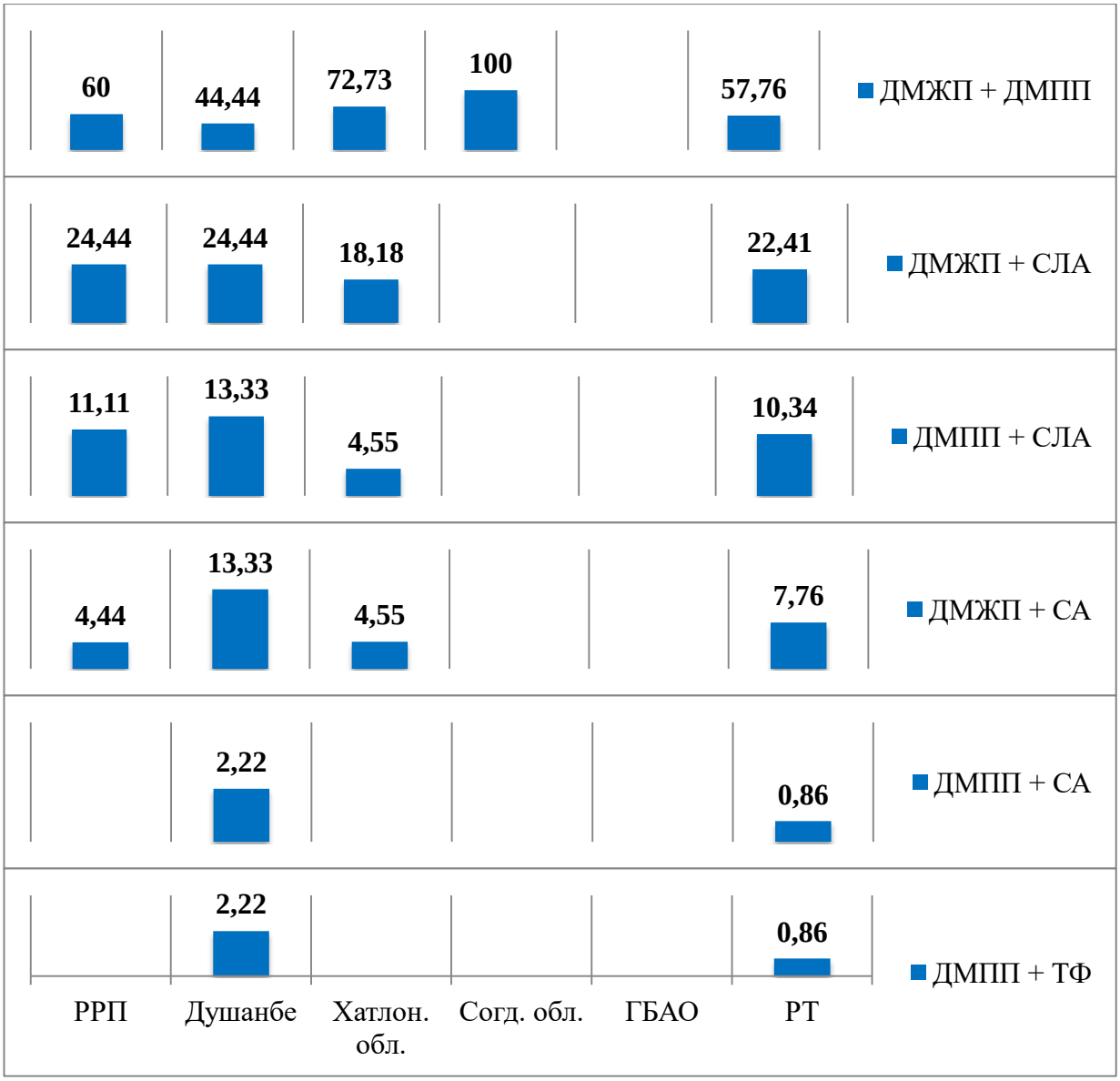


Рисунок 3.20. – Удельный вес нозоформ в структуре комбинированных ВПС у детей в регионах,%

Таким образом, за два периода исследования, в структуре простых пороков лидирующее место занимают изолированные пороки, из них на первом месте ДМЖП, на втором месте ДМПП, на третьем месте ОАП. Среди пороков с артериальной гипоксемией превалируюттетрада Фалло, ТМС, АВК, атрезия клапана лёгочной артерии. В два раза увеличились такие пороки как ДМПП, ТФ, ТМС, АВК, недостаточность митрального клапана, недостаточность трикуспидального клапана, СЛА, ДМЖП+ДМПП, ДМЖП+СЛА. Независимо

от региона проживания, за два периода наблюдения отмечен статистически достоверный рост как простых, так и сложных врождённых пороков сердца у детей ($p<0,001$). . Установлено превалирование РРП, г.Душанбе и Хатлонской области по республике по количеству больных с ВПС детей. Увеличение числа диагностированных случаев врождённых пороков сердца (ВПС) у детей объясняется рядом факторов. В первую очередь, это связано с улучшением качества и доступности диагностических методик.

Существенное укрепление материально-технической базы медицинских учреждений и повышение квалификации специалистов также сыграли важную роль. Полученная информация будет способствовать разработке мер для совершенствования системы ранней диагностики, выявления факторов риска и своевременной коррекции выявленных патологий.

3.3. Факторы риска формирования врождённых пороков сердца

Нами проводилась оценка степени влияния социально-гигиенических и биологических факторов на развитие ВПС среди детской популяции в Республике Таджикистан.

Исследование анамнеза матерей детей с врождёнными пороками сердца (ВПС) включает анализ социально-бытовых, биологических и других перинатальных факторов риска. Среди них особое внимание уделяется возрасту матерей на момент рождения ребёнка, так как он играет значительную роль в развитии ВПС. Данные показывают, что возраст матерей младше 19 лет и старше 30 лет ассоциируется с увеличением вероятности возникновения ВПС у новорождённых. Эти возрастные группы требуют более пристального внимания в контексте профилактики и раннего выявления ВПС.

Важной частью анализа является изучение анамнеза матерей детей с ВПС. В этом контексте особое внимание уделяется социально-бытовым, биологическим и прочим факторам риска, связанным с перинатальным периодом. Возраст матери выступает как весомый фактор риска. Особенно

высокий риск развития таких пороков ассоциируется с возрастными категориями матерей младше 19 лет и старше 30 лет (рисунок 3.21).

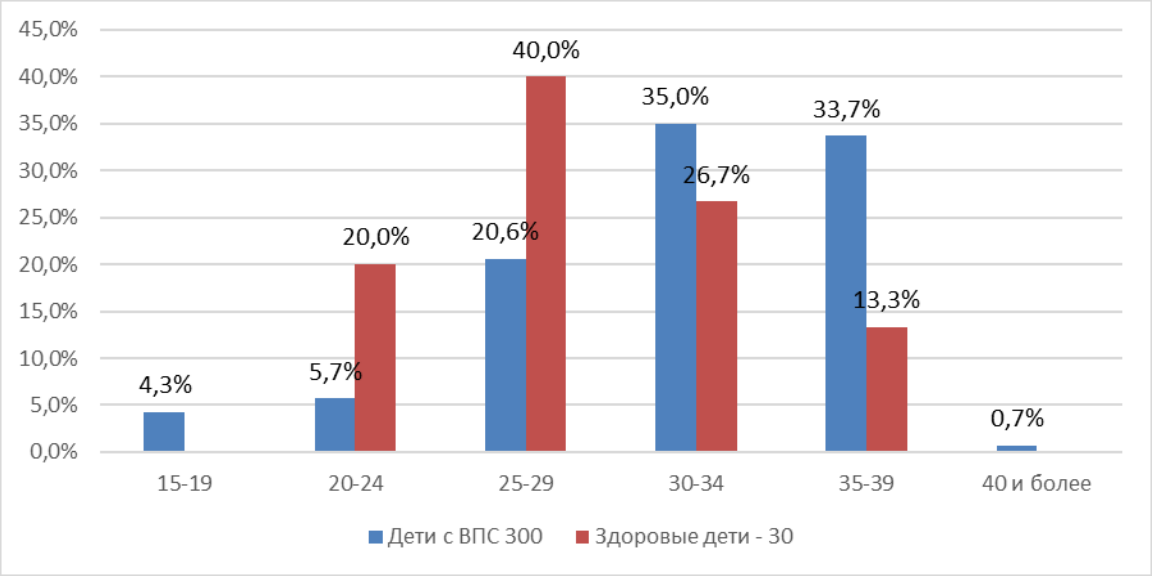


Рисунок 3.21. – Возраст матерей детей с ВПС

Возраст матери признан одним из важных факторов, оказывающих существенное влияние на риск развития ВПС у детей. Из собранных данных следует, что возраст матерей, родивших детей с ВПС, варьировал от 17 до 45 лет. Особое внимание в анализе возрастного состава матерей привлекает тот факт, что возраст старше 35 лет был отмечен как неблагоприятный фактор в контексте риска возникновения ВПС у детей.

Частота случаев встречаемости ВПС среди детей, рожденных от матерей в возрасте до 19 лет составила 4,3%. от матерей, Частота случаев встречаемости ВПС среди детей, перворожденных от матерей в возрасте старше 35 лет составила 26,4%, а у женщин старшего фертильного возраста (старше 30 лет) – 68,7%. Здоровые дети рождались от матерей в возрастном диапазоне от 20 до 34 лет (88%).

Социально-экономические условия, образ жизни, образовательный уровень родителей, характеристика питания, а также режим работы и отдыха матери рассматриваются как значимые факторы, которые могут оказывать существенное влияние на здоровье и развитие ребёнка.

Среди больных детей, чаще встречались матери со средним образованием (87,3%), на чьи плечи зачастую ложился тяжелый физический труд и низкая грамотность. У здоровых детей, матери с высшим образованием, составили 40%, что также является немалым количеством. Уровень образования не всегда говорит о том, что женщина осознает требования, к своему организмуво время беременности, при наличии у них умственных нагрузок, стрессов, адинамичного образа жизни (рисунок 3.22).

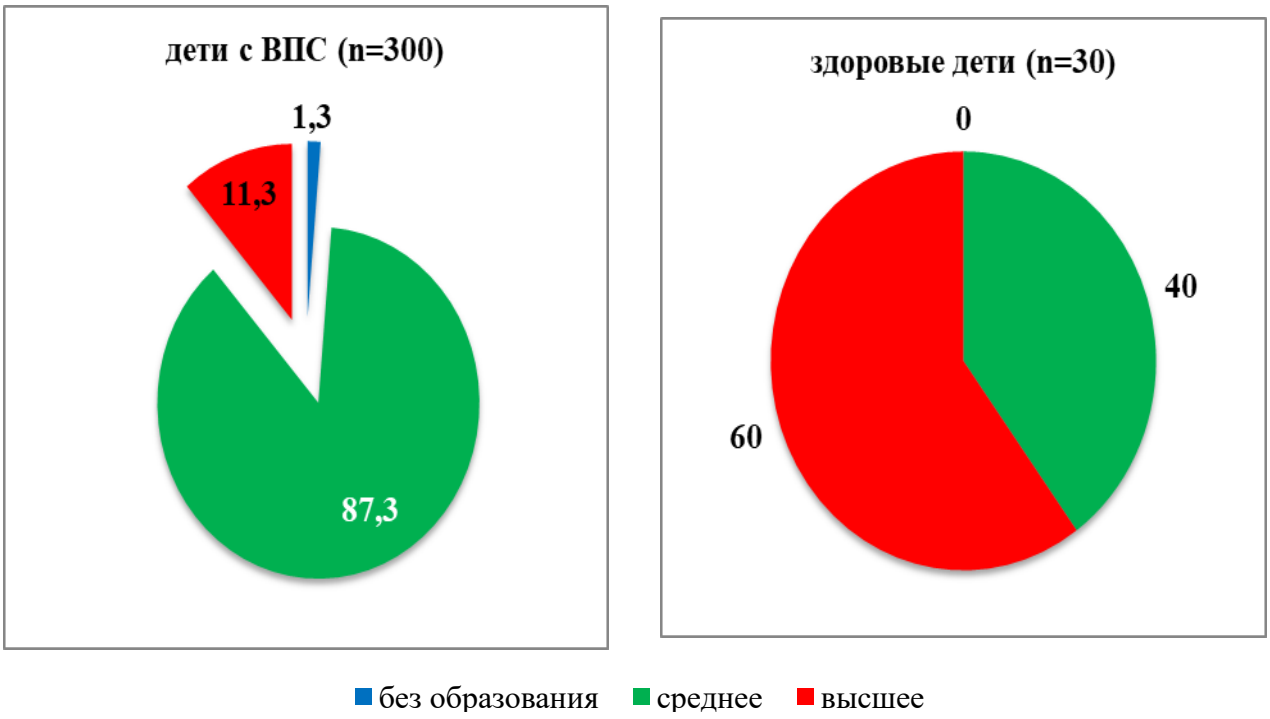


Рисунок 3.22. – Образование матерей детей с ВПС, %

В основной группе исследования 80,3 % матерей не работали, а были домохозяйками, служащими были 8,3%, рабочими – 7,3%; 4 % были студентками и учились в ВУЗах. В контрольной группе, в отличие от основной, большинство составили служащие матери – 66,67 %, рабочими были 23,33 %, и всего 10 % были студентками (рисунок 3.23).

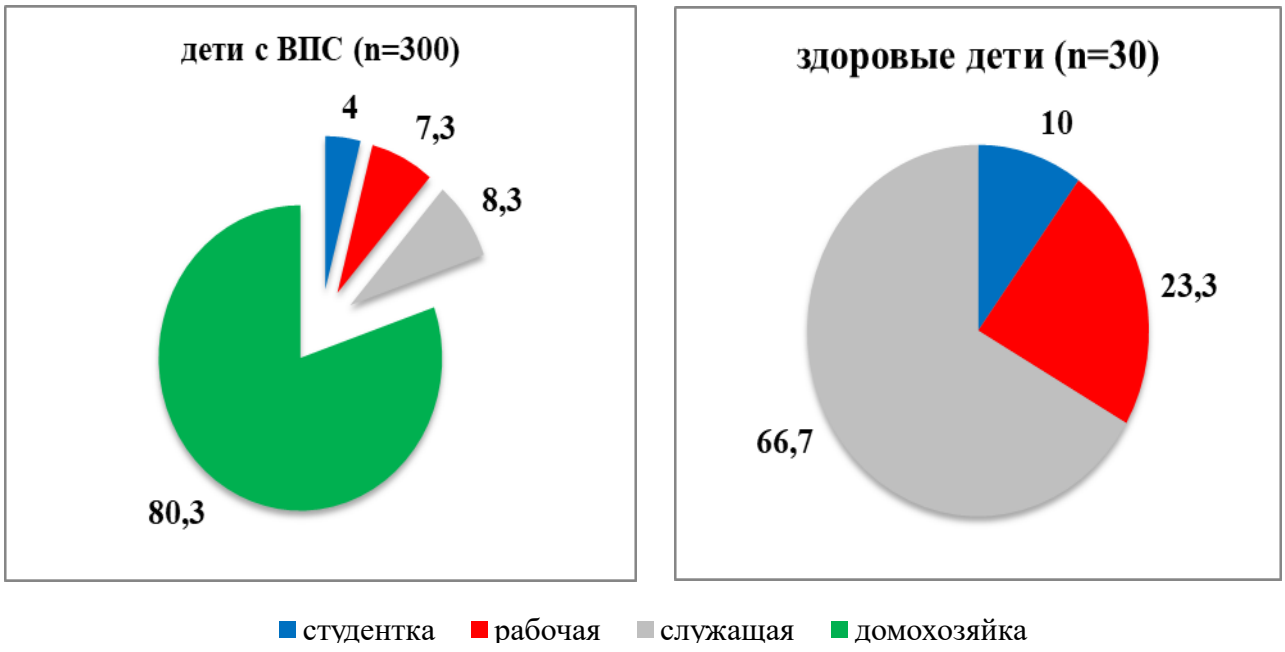


Рисунок 3.23. – Социальный статус матерей детей с ВПС, %

К профессиональным вредностям мы отнесли следующие факторы: поднятие тяжести, зачастую на плечи матерей ложится тяжелый физический труд, что достоверно чаще встречалось у матерей основной группы – 73,7 %, влияние различных химических веществ на рабочем месте у матерей – 3 %, другие вредности выявлены у 5,3 % матерей. Матери, у которых не имелось каких-либо вредных факторов, составили 18 %. В отличие от основной группы матерей, в контрольной группеу 80% отсутствовали вредные факторы, у 13,33% отмечено наличие тяжелого труда и у 6,7 % выявлено влияние других факторов (рисунок 3.24).

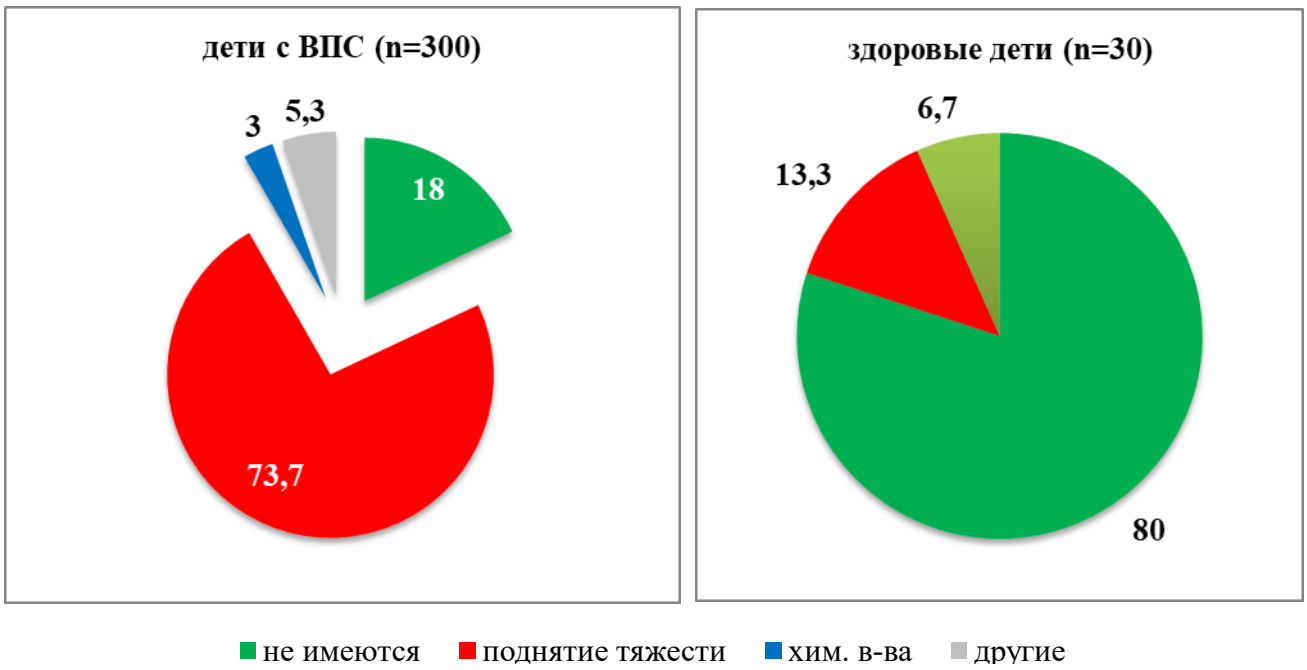


Рисунок 3.24. – Вредные условия труда у матерей детей с ВПС, %

Следует отметить, что большинство детей из контрольной группы (80%) живут в удовлетворительных материально-бытовых условиях, тогда как 82,7% больных детей живут в неудовлетворительных материально-бытовых условиях (рисунок 3.25).

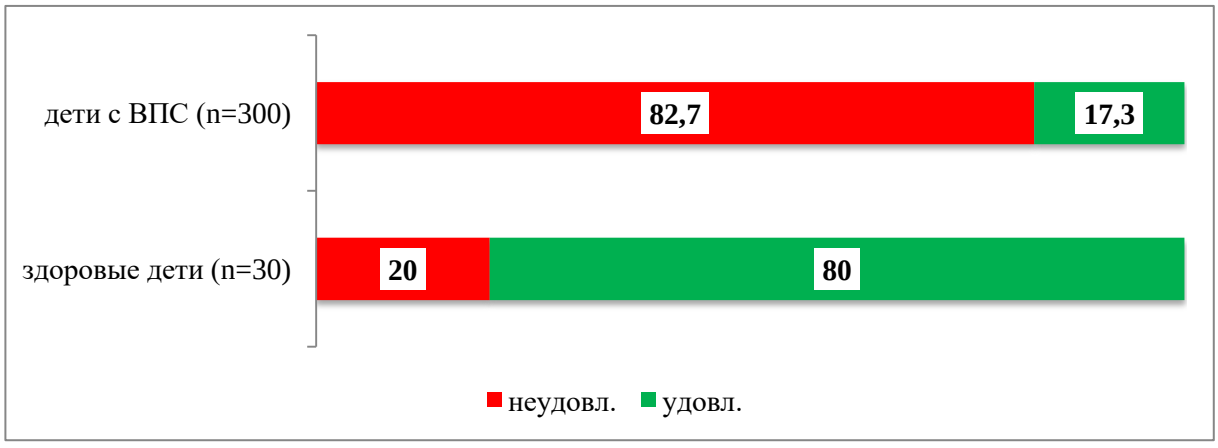


Рисунок 3.25. – Социально-бытовые условия у матерей детей с ВПС, %

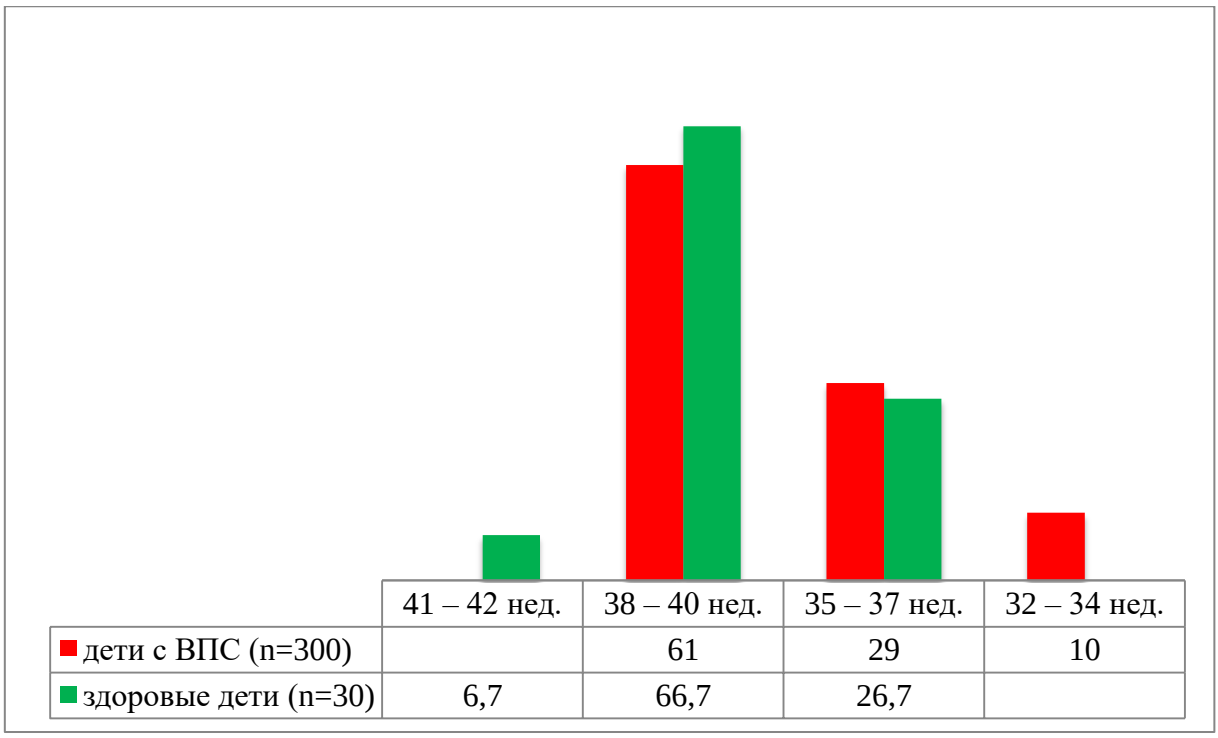
Мероприятия по антенатальной охране плода и новорожденного осуществляют в первую очередь женские консультации. Одним из важнейших аспектов антенатальной охраны плода является, по возможности, более раннее взятие беременной на учет в женской консультации.

Как показали наши исследования, 94 % матерей основной группы не состояли на учете в женской консультации. В контрольной группе, 86,66 % находились на учете акушера – гинеколога в женской консультации, где был проведен полный комплекс обследования и наблюдение за здоровьем женщины в течение всегопериода беременности.

Анамнез матерей детей с ВПС часто осложнялся психологическими стрессами во время беременности в 25,8% (психологические конфликтыв семье), тогда как у матерей здоровых детей этот фактор встречался лишь в 3% случаев.

Среди основной группы матерей 61% родили своих детей на сроке беременности 38-40 недель. 29 % детей из этой группы появились на свет между 35 и 37 неделями, а 10 % — на сроке 32-34 недели. Те дети, которые родились раньше положенного срока, нуждались в интенсивной терапии и длительном уходе. В отличие от основной группы, среди здоровых детей 66,7% появились на свет в сроке 38-40 недель, а 26,7% — на сроке 37 недель. Эти новорожденные не требовали дополнительной медицинской помощи в период новорожденности (рисунок 3.26).

Исследования подчеркивают значимость порядкового номера беременности и родов в качестве антенатальных факторов риска развития ВПС у детей. Аналитические данные указывают на то, что частота формирования ВПС возрастает при увеличении количества беременностей: значительно выше риск развития ВПС (63,34%) при трех и более беременностях (3-4 и выше), в то время как при первой и второй беременности риск составляет 36,67% (рисунок 3.27).



	41 – 42 нед.	38 – 40 нед.	35 – 37 нед.	32 – 34 нед.
дети с ВПС (n=300)		61	29	10
здоровые дети (n=30)	6,7	66,7	26,7	

Рисунок 3.26 – Продолжительность беременности у матерей детей с ВПС, %

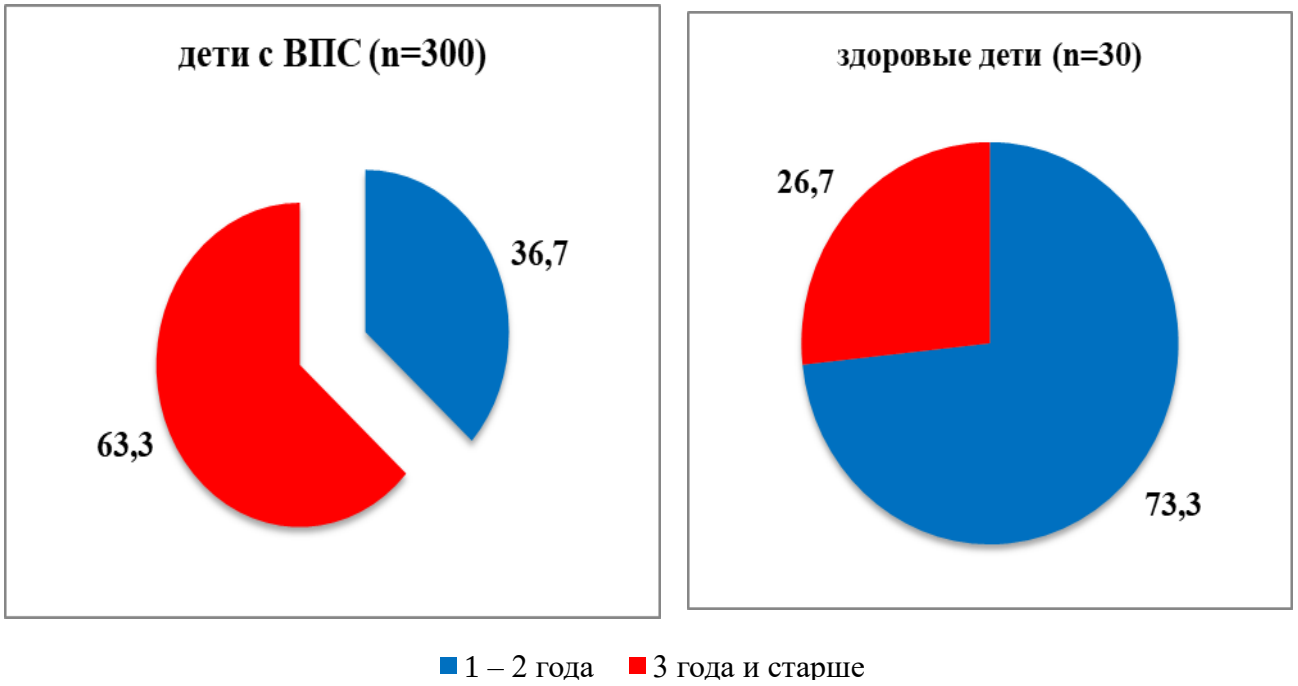


Рисунок 3.27. – Паритет у матерей детей с ВПС, %

Таким образом, анализ взаимосвязи между ВПС и порядковым номером беременности и родов показывает, что риск развития данной патологии значительно увеличивается, начиная с третьей беременности. Эти данные позволяют выделить женщин с третьей и последующими беременностями в отдельную группу риска.

Среди матерей обследованных детей преобладали повторнородящие женщины. От многорожавших матерей родились 35,2% больных детей.

Важным, на наш взгляд, является то, что 26,4% матерей основной группы детей являются возрастными первородящими, а 27,0% многорожавших родили детей в возрасте старше 30 лет, с большим интервалом между родами, что является неблагоприятным периодом детородного возраста.

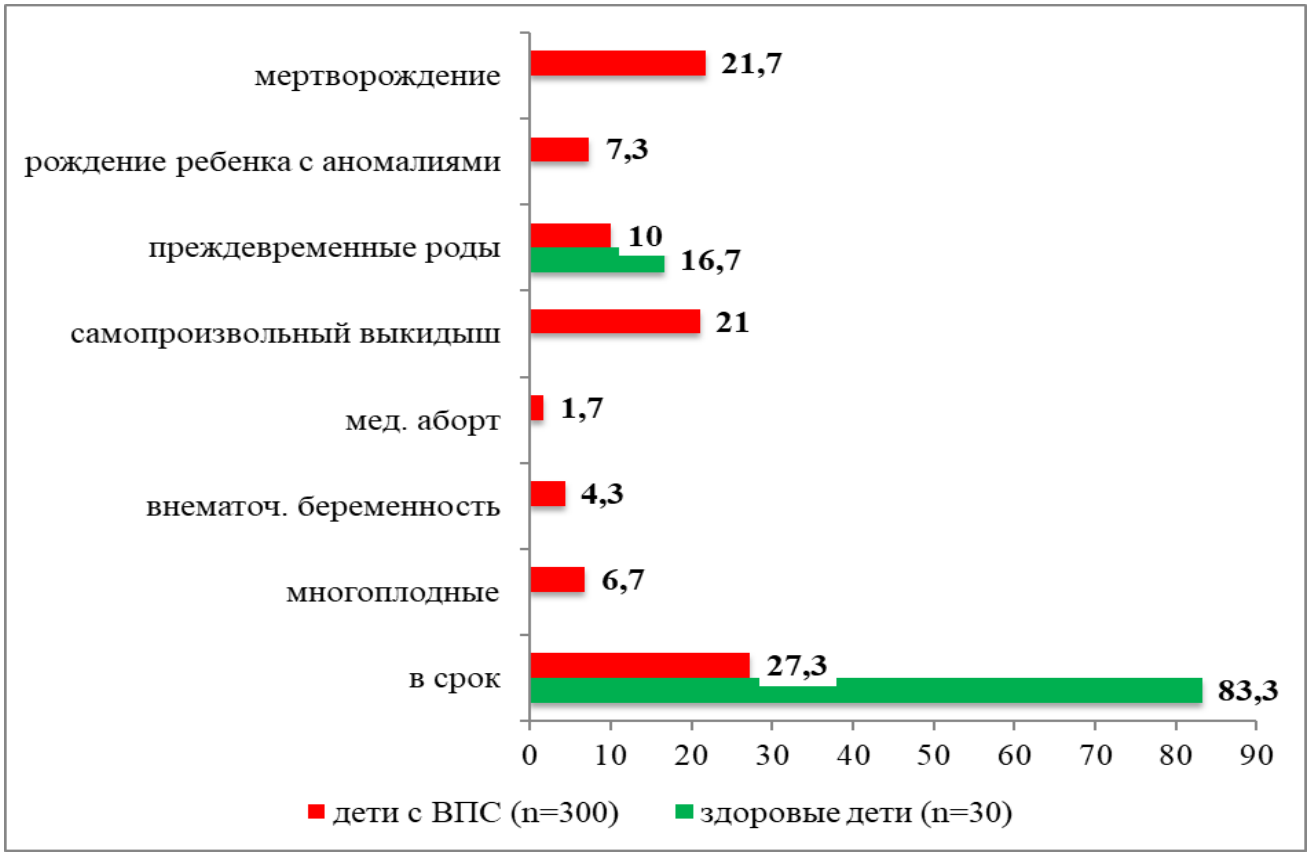


Рисунок 3.28. – Особенности предыдущих беременностей / родов у матерей детей с ВПС, %

У матерей больных детей в анамнезе часто встречались такие факторы как выкидыши – 21%, мертворождение – 21,7%, преждевременные роды – 10%,

рождение ребёнка с аномалиями -7,33%, многоплодные роды 6,7%, внематочная беременность – 4,3% (рисунок 3.28).

Фактором риска является также короткий или длинный интергравидарный интервал между родами. Нами выявлено, что у каждой второй женщины (56%), родившей ребёнка с ВПС, по сравнению с контрольной группой (8%), отмечался короткий промежуток между родами (13 - 18 месяцев) (рисунок 3.29).

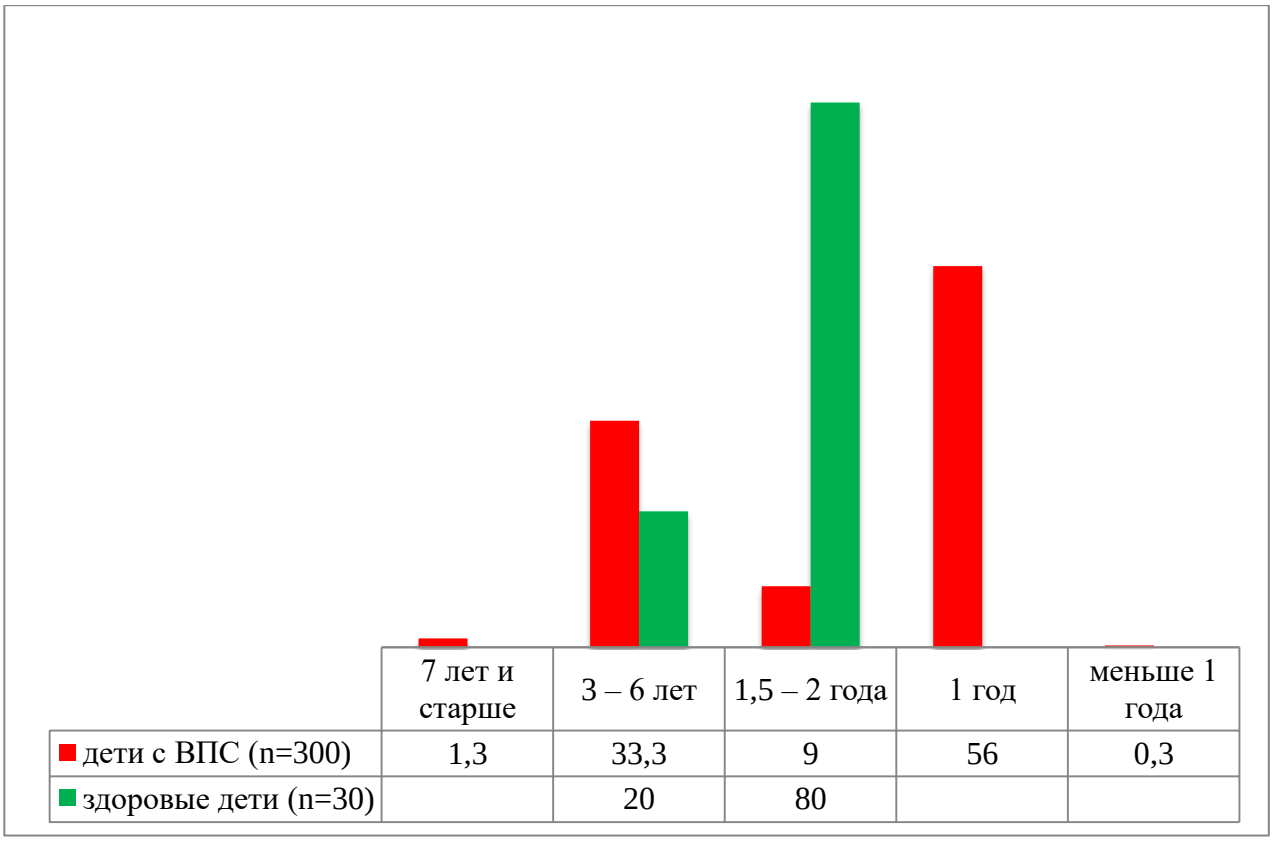


Рисунок 3.29. – Интергравидарный период, %

Таким образом, наиболее значимыми социально-бытовыми факторами риска являются, возраст матерей, социальный статус, неудовлетворительные материально-бытовые условия, паритет, короткий или длинный интергравидарный интервал.

В формировании ВПС особое значение следует придавать состоянию здоровья матерей, особенно в периоде всей беременности.

Анализ состояния здоровья матерей выявил наличие экстрагенитальной и генитальной патологии почти у каждой женщины (97,0%) в основной группе и у 26,6% - в контрольной группе.

Республика Таджикистан характеризуется своими климато-географическими особенностями. В связи с этим необходимо отметить, что в условиях нашего региона характерным является тенденция к анемии и гипотонии. Так, одной из наиболее часто встречаемой патологий у женщин, родивших больных детей была анемия. По нашим данным, 95,0 % матерей больных детей страдали средней и тяжелой степенью анемии во время беременности, что намного выше показателя в контрольной группе. Следующей патологией, характерной для нашей климатогеографической зоны, является патология почек, в частности, пиелонефриты и мочекаменная болезнь. Из исследования выявлено, что пиелонефрит у матерей является одним из заметных факторов, ассоциируемых с рождением детей с ВПС. Процент матерей, имеющих пиелонефрит и чьи дети диагностированы с врождёнными пороками сердца (ВПС), составляет 87%. Эта цифра в пять раз выше по сравнению с контрольной группой, где аналогичный показатель равен 16,6%. Дополнительно, высокий процент (53%) матерей, чьи дети страдают от ВПС, также имели диагностированный эндемический зоб, что также выделяется на фоне сравнения с контрольной группой, где уровень распространения данного заболевания составляет только 1% (рисунок 3.30).

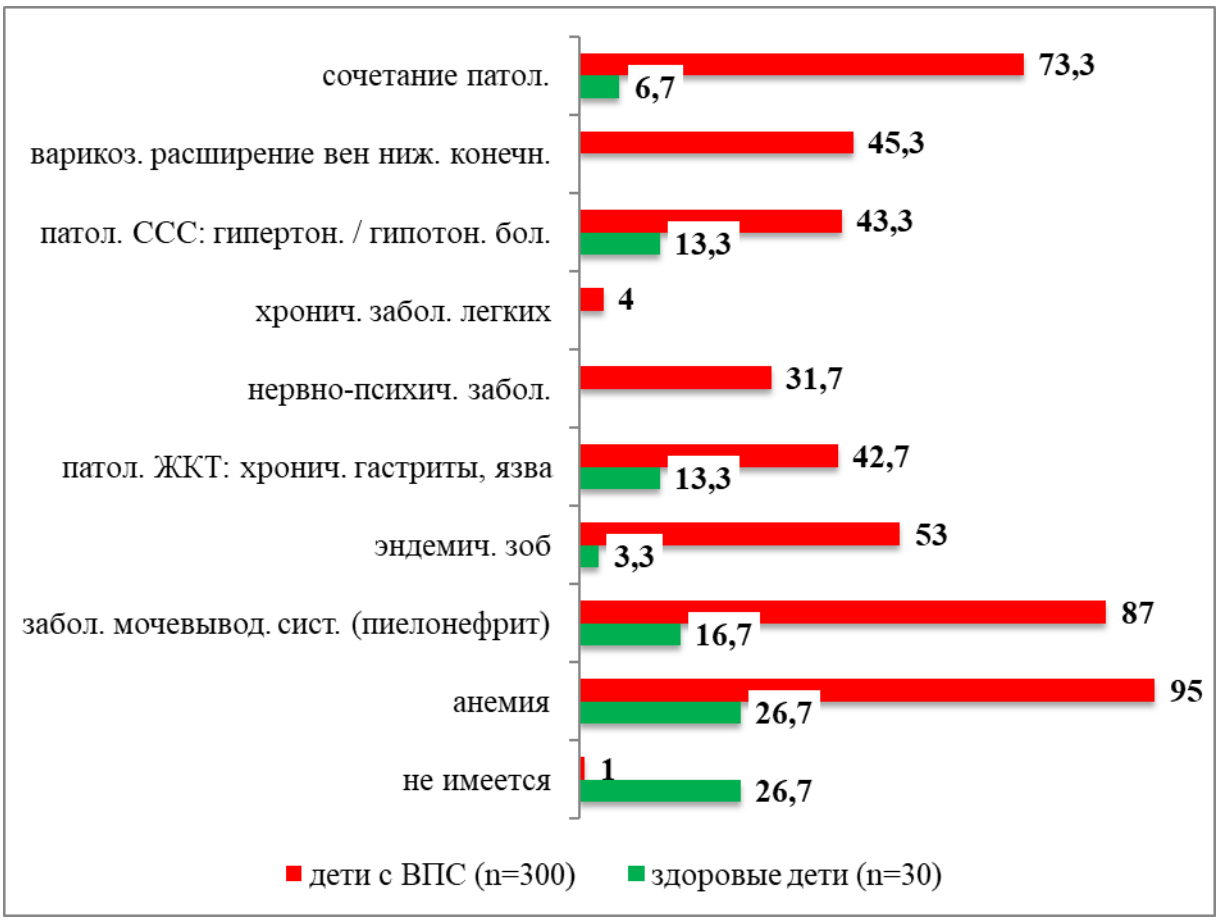


Рисунок 3.30. – Соматическая патология, %

Наличие варикозного расширения вен нижних конечностей у матерей как до, так и во время беременности выступило как индикатор наследственной предрасположенности и потенциально неблагоприятного воздействия на здоровье плода. В рамках исследования было установлено, что в основной группе, где дети родились с ВПС, 45,3% матерей страдали от варикозного расширения вен. В то же время, в контрольной группе с здоровыми детьми такое состояние у матерей не наблюдалось.

Особое место в числе факторов риска занимает гипертоническая и гипотоническая болезни, которые могут оказаться предрасполагающими факторами в развитии ВПС у детей. Не исключается наследственная предрасположенность этими заболеваниями у матерей. По нашим данным, гипертонической болезнью страдали 32% матерей больных детей и 2% – здоровых детей. В связи с климатогеографическими особенностями нашего

региона, количество матерей с гипотонической болезнью встречалось чаще (11,3%) в группе матерей больных детей по сравнению со здоровой группой (2%). При артериальной гипотонии происходит нарушение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения из-за низкого систолического артериального давления.

Патология желудочно-кишечного тракта встречалась чаще, чем вгруппе контроля, соответственно 42,7% и 13,3%. Заболевания желудочно-кишечного тракта чаще всего представлялись хроническим гастритом, хроническим холециститом, язвенной болезнью желудка и 12-ной кишки.

Нервно-психическимизаболеваниями страдали 31,7 % матерей основной группы, тогда как в контрольной группе этого фактора не встречалось.

Таким образом, среди экстрагенитальной патологии матерей больных детей преобладали анемия, заболевания мочевыводящей системы, заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринной патологии, заболевания органов ЖКТ.

Особенностью среднеазиатского региона являются родственные браки – один из факторов риска ВПС. В Таджикистане высокая частота родственных браков ассоциируется с повышенным риском возникновения различных генетически обусловленных заболеваний. Среди них особо выделяются нервно-мышечные заболевания, наследственные патологии нервно-мышечной системы, тугоухость, а также осложненный нефролитиаз.

Стоит подчеркнуть, что близкородственные браки характерны, и для Республики Таджикистан, особенно в северных регионах. Откуда часто и поступали дети с ВПС.

Наиболее часто встречающейся формой родственных браков является союз между двоюродными братьями и сестрами.

Было определено, что родственные браки встречались у 35% женщин основной группы и не встречались у матерей контрольной группы.

Исследования указывают на то, что склонность к заключению родственных браков особенно высока среди сельского населения, что часто с

более низким уровнем образования и приверженностью традиционным этническим обычаям, передаваемым из поколения в поколение. В некоторых регионах встречались такие случаи, что детей еще с периода новорожденности, находившихся в колыбели, заключали союз между семьями на будущее. Тем самым занимаю девочку и нарекало будущей невестой для мальчика. Согласно этим обычаям, девочка по мере роста и развития, уже не имеет право выбора мужа, она обречена выйти замуж только за того мальчика, с которым был союз с периода новорожденности.

Учет негативных последствий кровнородственных браков является крайне важным. Эти союзы сопряжены с возросшими генетическими рисками для потомства, такими как повышенная частота врождённых заболеваний и пороков сердца у детей. В группе детей с заболеваниями, 4% матерей страдали хроническими заболеваниями легких, тогда как в контрольной группе подобные заболевания отсутствовали.

У значительной части женщин, которые родили детей с врождёнными пороками сердца (ВПС), а именно у 73,33%, наблюдалось сочетание нескольких видов экстрагенитальных патологий. В контрольной группе этот показатель составил лишь 6,7%. Среди этих патологий отмечались анемия, хронический пиелонефрит, а также анемия в сочетании с хроническим гастритом, хроническим пиелонефритом и эндемическим зобом.

Таким образом, матери детей с ВПС наиболее часто страдали анемией беременных, патологиями мочевыделительной системы, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, патологиями желудочно-кишечного тракта, гипотонией и эндемическим зобом, что подчеркивает важность комплексного подхода к здоровью матерей в период беременности.

Большое значение в возникновении ВПС у детей имела также генитальная патология женщин (рисунок 3.31).

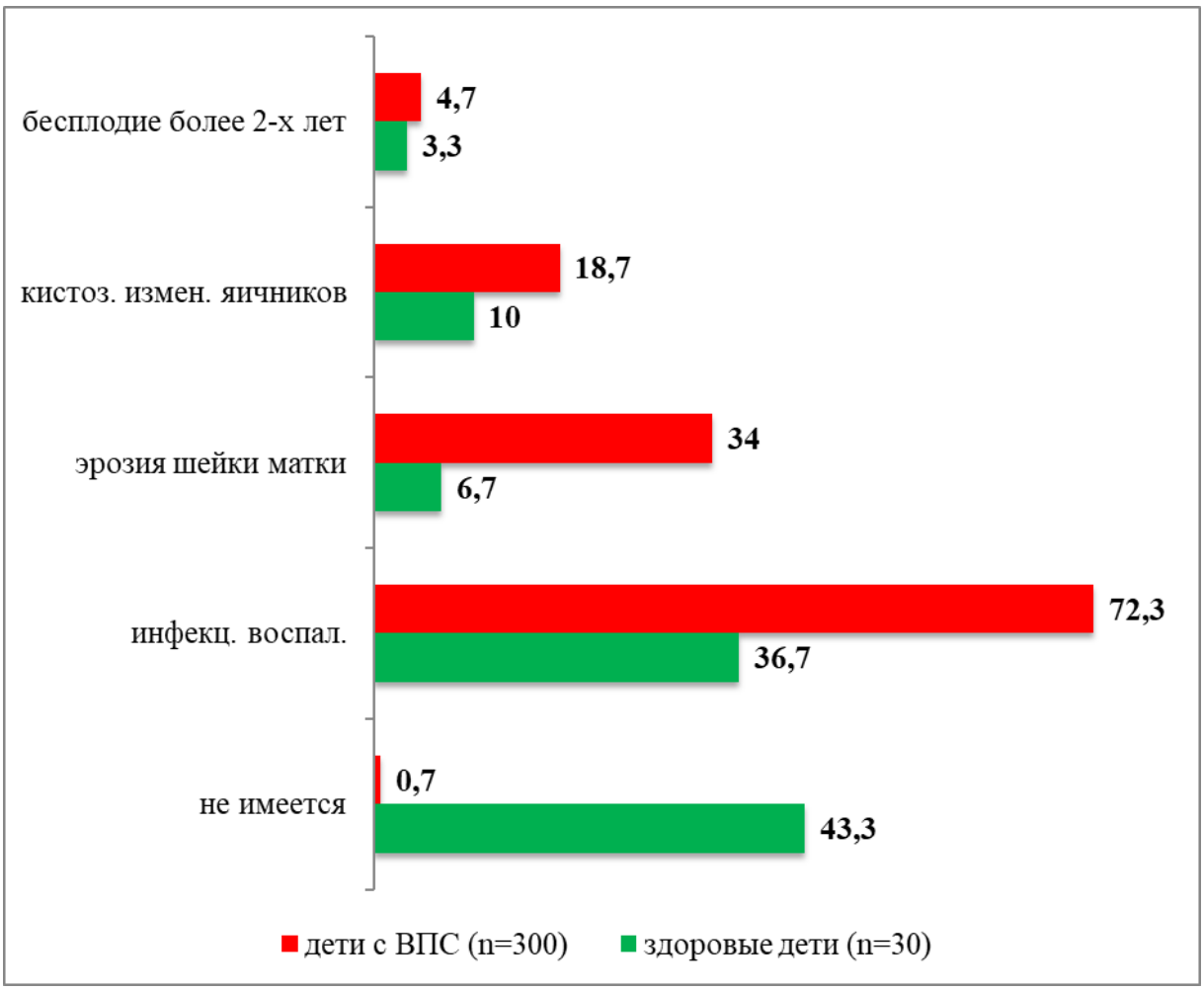


Рисунок 3.31. – Генитальная патология, %

У 72,3% женщин основной группы генитальная патология представлялась воспалительными заболеваниями гениталий, что в два раза больше чем у матерей контрольной группы – 36,6%; эрозией шейки матки – у 34% ,6,6% в группе сравнения; кистами яичников – у 18,7% основной и 10 % в группе сравнения, бесплодием – у 4,7 % основной и 3,33 %в группе сравнения.

Особое место среди факторов риска развития ВПС принадлежит различным заболеваниям и осложнениям у женщин во время беременности (таблица 3.2).

Таблица 3.2. – Осложнения во время беременности, абс.(%)

	Дети		p
	с ВПС (n=300)	здоровые (n=30)	
Без осложнений	7 (2,3)	10 (33,3)	<0,001*
Анемия	201 (67)	11 (36,7)	<0,001
Токсикоз I половины	205 (68,3)	15 (50)	<0,05
Токсикоз II половины	76 (25,3)		
Преэклампсия	13 (4,3)		
Эклампсия	141 (47)		
Многоводие	35 (11,7)	3 (10)	>0,05**
Угрожающий выкидыш	183 (61)		
Маточное кровотечение	92 (30,7)		
Отслойка плаценты	20 (6,7)		
Грипп	257 (85,7)	7 (23,3)	<0,001*
ОРВИ	33 (11)	9 (30)	<0,01*
ТОРЧ-нфекции	213 (71)		
Многократное применение лекарственных препаратов	121 (40,3)	3 (10)	<0,01**
Сочетание осложнений	233 (77,7)		

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами по критерию $\chi 2$ (*с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера).

Согласно литературным данным, одним из потенциальных факторов, способствующих формированию ВПС у плода, считается перенесенная в раннем сроке гестации ОРВИ [1,12,17]. Результаты исследования показывают, почти у каждой второй женщины из основной группы во время беременности встречалось острое респираторно-вирусное заболевание (ОРВИ, грипп) - 96,7% в основной и 53,3 % в контрольной группе.

Длительное воздействие гипоксии в утробе матери оказывает серьезное негативное влияние на морфогенез, что может привести к различным нарушениям в развитии плода. В антенатальный период гипоксия поддерживается заболеваниями матери, такими как токсикозы, на ранних и поздних сроках беременности, анемия, угроза выкидыша, обострение хронической патологии, зоб, что, несомненно, отразилось на состоянии плода и новорожденного [9,12,15].

Наиболее грозным осложнением беременности явились токсикозы 1 и 2 половины беременности (93,6%). О неблагоприятном влиянии позднего токсикоза беременных не только на здоровье матери, но и на состояние плода и новорожденного свидетельствуют многие авторы [6,10,16].

Преэклампсии – поздние токсикозы встречались почти у каждой третьей женщины основной группы. Преэклампсии проявлялись в видепреэклампсии и эклампсии – 4,3%; и 47%. Большая часть преэклампсий развилась на фоне различной экстрагенитальной патологии, в частности на фоне заболеваний почек – 88,7%, анемии – 67%, гипертонической болезни – 8,8%, и зоба – 45%.

Одним из осложнений, возникших в результате перенесенной инфекции во время беременности, стало многоводие. Это состояние было зафиксировано у 11,7% матерей, относящихся к основной группе, и у 10% матерей из группы сравнения.

У матерей основной группы беременность достаточно часто осложнялась угрозой прерывания беременности (61%).

Такое осложнение, как маточное кровотечение, встречалось у 30,7 % матерей основной группы. Отслойка плаценты наблюдалась у 6,7 % матерей.

Одним из факторов риска формирования ВПС является употребление лекарственных препаратов женщинами во время беременности (40,3%). Нами выявлено, что матери больных детей чаще всего употребляли антибиотики жаропонижающие и обезболивающие, противовоспалительные, прочие препараты.

Одним из ключевых аспектов, влияющих на внутриутробное развитие ребёнка и возникновение антенатальной патологии, является состояние витаминного и микроэлементного питания матери. Гиповитаминозы, а также дефицит таких микроэлементов, как цинк, медь и железо, которые могут серьезно повлиять на процессы развития плода.

Исследования, проведенные в различных регионах страны, указывают на высокую частоту гиповитаминозов витаминов С, А, группы В и фолиевой кислоты среди беременных женщин, колеблющуюся в диапазоне от 20% до 67%, в зависимости от конкретного витамина. Особенно тревожным является глубокий дефицит витаминов А, Е, В2 и С, который может стать причиной серьезных нарушений, включая задержку ВПС [6,7,12,17].

Соблюдение религиозного поста «ураза» (в священный месяц Рамазан) – это состояние, при котором женщина вынуждена в течение всего светового дня голодать, не принимая пищу и даже жидкость. В этом случае происходят процессы, указанные выше, связанные с дефицитом витаминов и микроэлементов. Так, соблюдение поста «ураза» встречалось у 39% матерей больных детей. В контрольной группе здоровых детей данный фактор не был отмечен.

Необходимо особо подчеркнуть значимость внутриутробных инфекций, вызванных вирусами, как ключевых экзогенных факторов, причем наибольшее влияние они оказывают в случаях заражения на ранних этапах беременности, в частности, в первом триместре. Было проведено исследование больных на TORCH-инфекцию, в результате которого установлено сочетание ЦМВ с вирусом герпеса в соответствующих титрах 1:800 до 1:1400– у 71% матерей больных детей, что можно связать с высокой миграцией населения за пределы республики. Вышеуказанные факторы представляют собой значимые индикаторы, которые следует учитывать при прогнозировании уровня риска формирования ВПС у плода.

Исследования показали, что у 77,66% матерей из основной группы наблюдалось наличие двух или более патологий в период беременности. Это

обстоятельство ухудшало общее состояние беременности и усиливало воздействие комбинации негативных факторов на развитие плода, что, в свою очередь повышало риск формирования ВПС.

Анализ полученных данных позволяет утверждать, что тератогенные воздействия в анте- и интранатальные периоды играют значительную роль в формировании врождённых пороков сердца (ВПС), особенно при генетической предрасположенности. Независимо от наследственного фактора, статистически значимыми факторами риска ВПС являются:

Возраст родителей на момент рождения ребёнка — до 19 лет и старше 30 лет у матери.

Осложнения беременности, включая анемию, токсикозы, преэклампсию, острые респираторные инфекции и обострение хронических заболеваний.

Внутриутробные инфекции (TORCH-комплекс).

Кровнородственные браки и соблюдение поста «ураза».

Усугубляющее влияние на формирование ВПС могло оказать сочетание нескольких неблагоприятных факторов течения беременности у матерей, доказательство чего являются преобладание 2-х и более патологий в группе детей с тяжёлыми пороками.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

4.1. Особенности физического развития детей с врождёнными пороками сердца

Физическое развитие детей, в совокупности с рядом других критериев, представляет собой ключевой индикатор общего состояния их здоровья. Этот аспект играет важную роль в оценке и мониторинге благополучия ребёнка на различных этапах его роста и развития.

По физическому развитию и состоянию детей можно судить о будущем здоровье нации. Отклонение от нормы показателей физического развития является первым важным проявлением как нарушения функционального состояния организма ребёнка, так и уже имеющегося у него заболевания. В результате того, что детский организм наиболее чувствителен к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, очень часто происходят нарушения физиологического течения процесса роста, развития и состояния здоровья детей, что приводит к формированию хронических и врождённых заболеваний.

Физическое развитие детей и подростков наиболее часто оценивается центильным методом. Он является наиболее простым и удобным.

Физическое развитие было оценено у 300 детей раннего возраста с ВПС: девочек – 129 (43,0%), мальчиков – 171 (57,0%), и для сравнения, у 30 здоровых детей, из которых мальчиков– 18 (60,0%, и 12 (40,0%) девочек. Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице 4.1.

Центильные таблицы оценки гармоничности физического развития детей с ВПС были созданы на основе оценок основных антропометрических показателей роста и массы тела. Намибыли изучены изменения средних величин массы тела и длины тела у детей с ВПС.

Таблица 4.1. – Пол наблюдаемых детей 1 – 3 лет (p>0,05)

	Ед. изм.	Группа	
		ВПС	здоровые
Мальчики	абс.	171	18
	%	57,0	60,0
Девочки	абс.	129	12
	%	43,0	40,0
Всего	**абс.**	**300**	**30**
	%	**100**	**100**

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ2).

Как видно по таблице, у половины больных 140 (46,7%) детей с ВПС показатели массы тела соответствовали низкому уровню развития (от 3 до 10 ‰), у 55 детей (18,3%) –ниже среднего уровня (от 10 до 25 ‰), у 105детей (35%) – среднему уровню развития (от 25 до 75‰). В силу патогенетических особенностей механизма формирования ВПС у детей, в центильные интервалы «высокий» (90-97‰), и «очень высокий» (больше 97 ‰) по массе тела, не было ни одного пациента (таблица 4.2).

Оценка физического развития по массе тела у детей с ВПС показала, что 80 % больных рождались с низкой массой тела1500- 2500 гр. Всего лишь 20 % детей родились с массой тела больше 3000 гр.

Результаты исследований длины тела у детей с ВПС показали, что у 75(25 %) детей с ВПС показатели длины тела соответствовали низкому уровню (от 3 до 10 ‰), у 62 детей (20,6%) –ниже среднему уровню (от 10 до 25 ‰), у163 детей (54,2 %) соответствовали среднему уровню развития (50 - 75 ‰). В этой группе обследования, в виду того, что масса тела соответствовала длине тела, в центильные интервалы «высокий» (90-97‰) и «очень высокий» (больше 97 ‰), не было ни одного пациента (таблица 4.3).

Таблица 4.2. – Центильные величины массы тела при рождении детей с ВПС

Группа	Ед. изм.	Центили						
		3	10	25	50	75	90	97
		масса тела, кг						
		1,5	2	2,5	3	3,6		
ДМПП (n=100)	абс.	30	20	20	25	5	–	–
	%	30,0	20,0	20,0	25,0	5,0		
ДМЖП(n=100)	абс.	50	20	10	15	5	–	–
	%	50,0	20,0	10,0	15,0	5,0		
ТФ(n=100)	абс.	60	15	15	7	3	–	–
	%	60,0	15,0	15,0	7,0	3,0		
Всего(n=300)	**абс.**	**140**	**55**	**45**	**47**	**13**	**–**	**–**
	%	**46,7**	**18,3**	**15,0**	**15,7**	**4,3**		

Таблица 4.3. – Центильные величины роста при рождении детей с ВПС

Группа	Ед. изм.	Центили						
		3	10	25	50	75	90	97
		рост, см						
		45	48	50	51	52		
ДМПП (n=100)	абс.	20	15	20	35	10	–	–
	%	20,0	15,0	20,0	35,0	10,0		
ДМЖП (n=100)	абс.	25	20	20	30	5	–	–
	%	25,0	20,0	20,0	30,0	5,0		
ТФ (n=100)	абс.	30	27	22	20	1	–	–
	%	30,0	27,0	22,0	20,0	1,0		
Всего (n=300)	**абс.**	**75**	**62**	**62**	**85**	**16**	**–**	**–**
	%	**25,0**	**20,6**	**20,6**	**28,3**	**5,3**		

Длина тела у детей обследуемых групп с ВПС в 45,6 % случаев была в пределах нижней границы нормы (45-48 см). 33,6 % детей родились с длиной тела в пределах нормы (50- 52 см). Исследования показали, что детей с

повышенной длиной тела не выявлено, также как и с избыточной массой тела, что является особенностью физического развития детей с ВПС.

Проведенное сравнительное исследование изменений массы тела и роста показало, что у детей более выраженное отставание наблюдалось по показателям массы тела, чем роста. Существенная часть детской популяции, а именно 65% попала в группу с массой тела ниже среднего значения. В то же время, по показателям роста, доля детей со значениями ниже среднего составила 45,6 %.

Физическое развитие детей с пороками сердца демонстрирует прямую зависимость от анатомических характеристик данных пороков. Для более детального анализа и сравнения физического развития у детей с различными формами ВПС, исследуемые группы были классифицированы на две категории: с простыми и со сложными анатомическими формами пороков. В группу простых пороков мы объединили больных с ДМПП и ДМЖП, в группе сложных пороков остались дети с ТФ (таблица 4.4).

Таблица 4.4. – Показатели физического развития детей с ВПС

Структура порока	**Показатель**	**Ед. изм.**	**Центили**						
			3	**10**	**25**	**50**	**75**	**90**	**97**
Простые (n=200)	**масса тела**	абс.	80	40	20	50	10	–	–
		%	40,0	20,0	10,0	25,0	5,0		
	рост	абс.	45	35	40	65	15	–	–
		%	22,5	17,5	20,0	32,5	7,5		
Сложные (n=100)	**масса тела**	абс.	60**	15	15	7***	3	–	–
		%	60,0	15,0	15,0	7,0	3,0		
	рост	абс.	30	27	22	20**	1*	–	–
		%	30,0	27,0	22,0	20,0	1,0		

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – при сравнении с таковыми показателями в группе с простыми пороками (по критерию $\chi 2$).

Как видно из таблицы, дети с разными анатомическими формами пороков в физическом развитии имеют и сходства, и различия. Так, в обеих сравниваемых группах физическое развитие по массе тела наибольшее количество имели низкий уровень развития (40% и 60%). Достоверно чаще больные с тяжёлыми пороками имели низкую и очень низкую массу тела. Среднее физическое развитие по массе тела имели 40 % больных с простыми пороками и 25 % больных с тяжёлыми пороками.

При изучении физического развития по росту среди больных с простыми и сложными пороками, также выявлено преобладание отставания в физическом развитии детей во второй группе. По длине тела у 30 % больных с тяжёлыми пороками выявлено физическое развитие низкого уровня, тогда как у детей с простыми пороками этот показатель был в пределах 22,5 %. Среднему уровню физического развития по росту соответствовали 60 % больных с простыми пороками, и в группе детей с тяжёлыми пороками этот показатель составил 43 %.

Необходимо отметить, что физическое развитие выше среднего уровня, не выявлено ни в одной группе.

Параллельно, используя центильные таблицы, проводился анализ гармоничности (пропорциональности) физического развития детей, включая детальное уточнение их соматотипов. Этот подход позволил оценить степень соответствия физических параметров детей с ВПС установленным нормативам по возрасту и полу. Определение соматотипа у детей осуществлялось в соответствии с методикой Р.Н. Дорохова и И.И. Бахраха (1981 год), которая включает классификацию на микросоматический, мезосоматический и макросоматический типы. Классификация основывалась на совокупности значений по центильной шкале, которые были получены для таких параметров, как рост, вес и окружность грудной клетки ребёнка. Дети с суммой баллов до 10 относились к микросоматическому типу, от 11 до 15 баллов – к мезосоматическому типу, а при сумме от 16 до 21 балла – к макросоматическому типу.

Как видно по таблице 4.5, физическое развитие детей с простыми пороками по гармоничному типу составило 40,0%; 60,0% больных этой группы развивались по дисгармоничному типу. В группе детей со сложными пороками эти показатели отличались. Соответственно по дисгармоничному типу развивалось больше пациентов, чем в группе детей со сложными пороками-69,0%, и по гармоничному типу – 31,0% больных.

Таблица 4.5. – Варианты физического развития у детей с ВПС

Структура порока	**Ед. изм.**	**Физическое развитие**		**p**
		гармоничное	**дисгармоничное**	
Простые (n=200)	абс.	80	120	>0,05
	%	40,0	60,0	
Сложные (n=100)	абс.	31	69	>0,05
	%	31,0	69,0	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию $\chi 2$).

Высокий уровень дисгармоничного развития у детей с ВПС сохранялся в течение всего периода обследования.

Оценка соматотипов детей осуществлялась аналогично процедуре изучения их физического развития, и это применялось как к группе детей с простыми, так и со сложными пороками сердца. Анализ выявил, что в группе детей с простыми пороками преобладали дети с микросоматическим соматотипом -110 (55%). Мезоматический соматотип был выявлен у 90 (45%) детей. Макросоматический соматотип развития в обследуемой группене выявлен. Отмечено, что у детей со сложными пороками, чаще встречается микросоматический соматотип 70%, и реже мезосоматический соматотип – 30 % (рисунок 4.1).

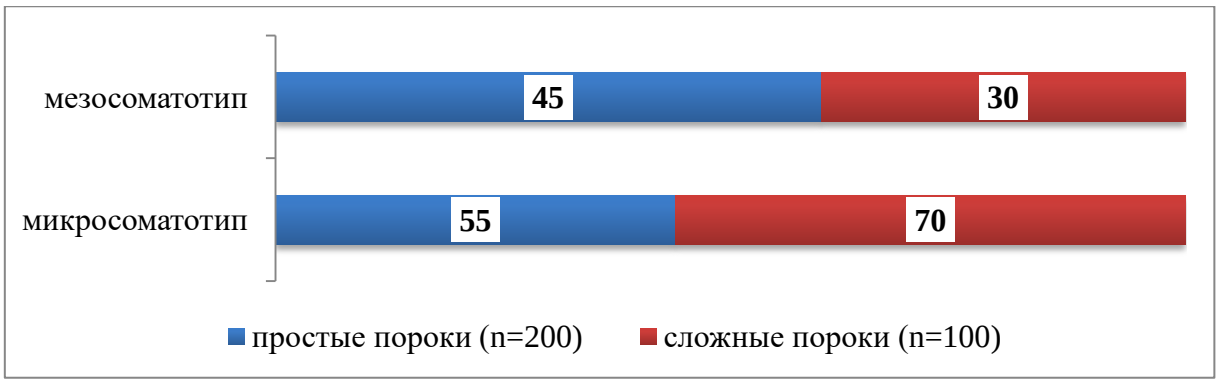


Рисунок – 4.1. Соматотип детей с ВПС, %

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ2).

В группе здоровых детей гармоничное физическое развитие выявлено у 65%, дисгармоничное – у 35%. В зависимости от соматотипа, 55% детей имели мезосоматический соматотип, 25% микросоматический соматотип и 20% - макросоматический соматотип.

Таким образом, подводя итог, можно сделать выводы, что у больных с простыми и сложными ВПС, при анализе физического развития выявлена тенденция к снижению показателей роста и массы тела. Нарушение физического развития детей раннего возраста с ВПС проявляется дисгармоничным развитием, отставанием нормального развития всех параметров антропометрических показателей. Выявлено преобладание микросоматического соматотипа развития у детей с простыми и сложными пороками. Отставание физического развития у детей с ВПС вероятно было связано с факторами риска анте-интранатального периода. Поэтому требуется проведение дальнейшего наблюдения за развитием ребёнка и особенностями клинического течения порока.

4.2. Клинические особенности дефекта межпредсердной перегородки

Клиническая картина ДМПП варьирует и определяется рядом факторов. Дефекты малого размера, диаметром менее 5 мм, часто остаются клинически незаметными, в то время как дефекты средних размеров (от 5 до 10 мм в

диаметре) могут проявляться на втором месяце жизни ребёнка. В то же время более крупные дефекты, превышающие 10 мм в диаметре, обычно дают о себе знать уже в периоде новорожденности.

Клинические признаки очень разнообразны и зависят от гемодинамических расстройств, определяющихся сбросом крови через дефект слева направо, перегрузкой правых отделов сердца и малого круга кровообращения. При малых дефектах не наблюдаются жалобы больных, и наличие порока выявляется при случайном обследовании по поводу другого заболевания. Аускультативные признаки ДМПП при малых дефектах выражены слабо. При рождении или на первом году жизни ДМПП диагностируется у 40 % пациентов.

Для изучения особенностей состояния сердечно-сосудистой системы, были обследованы 100 детей (60 мальчиков, 40 девочек) с ДМПП. Клинические признаки зависели от размера дефекта. Все нблюдаемые дети были распределены на 2 подгруппы в зависимости от размеров дефекта: 1 группа с дефектом до 5 мм (60 больных), 2 группа - больше 5 мм (40 больных).

Изучение жалоб, анамнеза жизни и заболевания проводили по специально разработанной индивидуальной карте. Как правило, этот порок протекает бессимтомно или имеет скудную клиническую картину. При сборе жалоб у больных с ДМПП необходимо расспросить их родителей. Матери первой группы больных с дефектом менее 5 мм, практически не предъявляли жалоб. У детей второй группы, матери жаловались на одышку при нагрузке (70%), сердцебиение (25%), утомляемость (45%), плохую прибавку массы тела (60%), частые инфекционные заболевания легких (80%).

Проявление клинической симптоматики при ДМПП зависело от размеров дефекта, возраста ребёнка и величины сосудистого сопротивления легких. Наличие порока диагностировалось постнатально. В периоде новорожденности и у детей диагностика ДМПП была почти одинаковой. В большинстве случаев у обследуемых детей в периоде новорожденности при ДМПП не выявлялось никаких симптомов этого порока (таблица 4.6).

Таблица 4.6. – Клинические признаки ДМПП у детей, абс. (%)

Признак		Подгруппа		p
		1-я (n=60)	2-я (n=40)	
		Размер дефекта, мм		
		<5	≥5	
Бледность кожи и видимых слизистых оболочек		24 (40,0)	9 (22,5)	>0,05*
«Мраморный» рисунок кожи		27 (45,0)	10 (25,0)	<0,05*
Цианоз носогубного треугольника	**в покое**	12 (20,0)	11 (27,5)	>0,05
	при напряжении	11 (18,3)	18 (45,0)	<0,05
Одышка		6 (10,0)	11 (27,5)	<0,05*
Отсутствие прибавки в массе тела		3 (5,0)	10 (25,0)	<0,01**
Отставание в физическом развитии		9 (15,0)	14 (35,0)	<0,05*
Генетические заболевания (с-м Дауна)		5 (8,3)	4 (10,0)	>0,05**

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ2, *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера).

Как видно из таблицы, бледность кожных покровов отмечалась у 62,5 % больных с ДМПП, чаще всего у детей первой группы- 40%, а у детей второй группы в 22,5 % случаев, что является достоверным. «Мраморный» рисунок кожи, также встречался чаще у детей первой группы (45%), чем во второй (25%). Периоральный цианоз носил чаще транзиторный характер. При покое, он проявлялся у 20% первой и 27,5 % второй группы детей. При кормлении, беспокойстве, плаче, периоральный цианоз достоверно чаще (45%) выявлен у детей второй группы по сравнению с первой группой – 18,33 %. Одышка также выявлена достоверно чаще у детей второй группы (27,5%) по сравнению с детьми первой группы (10%), которая проявлялась и в покое, и при беспокойстве.

У детей второй группы достоверно чаще в отличие от первой группывстречалось отсутствие прибавки массы тела по периодам развития (25% против 7,5%). Отставание в физическом развитии преобладало у детей второй группы, чем у детей первой группы, что связано с размером дефекта

(35% против 15%). Генетические заболевания у обследованных нами детей с ДМПП обусловлены наличием синдрома Дауна, почти в одинаковых количествах в обеих группах (8,3 % против 10 %).

Функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у детей обеих групп исследования имели свои особенности. В таблице 4.7 представлены клинические особенности проявления нарушения сердечной деятельности.

Тахикардия встречалась достоверно чаще у детей второй группы по сравнению с детьми 1 группы(35% против 10 %). При аускультации выслушивалось приглушение тонов сердца и систолический шум различной интенсивности. Приглушение тонов сердца зарегистрировано у 39,1 % больных, из которых 27,5% относилось ко второй группе, а 11,6 % - к 1 группе обследования. Аускультативная картина, представленная систолическим шумом незначительной интенсивности во 2-3 межреберье слева от грудины, умеренно иррадиирующей к левой ключице и реже – к 5-й точке, выявлен у половины детей. Одинаково часто в обеих группах: в первой группе - 50 % , во второй группе – 62,5%. Грубый систолический шум над всей областью сердца, проводящийся на спину, достоверно чаще выявлен у детей второй группы – 25 %, чем у детей первой группы - 5% (таблица 4.7)..

Слабый диастолический шум, возникающий в результате относительной недостаточности клапана лёгочной артерии или относительного трикуспидального стеноза, был выявлен у 5% детей первой группы и 7,5% детей второй группы. У большинства детей можно было выслушать систолический шум средней интенсивности как справа, так и слева от грудины. Акцент и расщепление второго тона над лёгочной артерией, который обусловлен гиперволемией и увеличением давления в малом круге кровообращения, а также с более поздним закрытием пульмонального клапана, был отмеченв 2% случаев среди детей первой группы, у которых размер дефекта составлял не более 5 мм. В то же время среди детей второй группы с

размером дефекта более 5 мм, подобные гемодинамические нарушения наблюдались в 10% случаев

Таблица 4.7. – Проявления нарушений сердечной деятельности у детей с ДМПП, абс. (%)

Проявление		Подгруппа		p
		1-я (n=60)	2-я (n=40)	
Тахикардия		6 (10,0)	14 (35,0)	<0,01*
Приглушенность тонов сердца		7 (11,7)	11 (27,5)	<0,05*
Систолический шум	**слабый**	30 (50,0)	25 (62,5)	<0,01
	грубый	3 (5,0)	10 (25,0)	<0,01**
Слабый диастолический шум		3 (5,0)	3 (7,5)	>0,05**
Акцент и расщепление 2-го тона над лёгочной артерией		1 (1,7)	4 (10,0)	>0,05**
Кардиомегалия		3 (5,0)	6 (15,0)	>0,05**
Гепатомегалия			12 (30,0)	
Дисфункция миокарда		2 (3,3)	20 (50,0)	<0,01**
Сердечная недостаточность			4 (10,0)	
Лёгочная гипертензия			2 (5)	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ2, *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера).

При определении границ сердца выявлено увеличение вправо и вверх за счетправого предсердия чаще у детей с малыми размерами дефекта (5%). При больших дефектах выявлено расширение границ сердца влево за счет правого желудочка в основном у детей второй группы с большими дефектами (15%). Гепатомегалия в основном зарегистрирована у детей второй группы 30%. Редко встречалась у детей с ДМПП сердечная недостаточность (10%), только у детей второй группы. Лёгочная гипертензия развивалась у детей с большими дефектами (вторая группа)(10%). Дисфункция миокарда в результате нарушения кровообращения выявлена у 3,33 % детей первой группы и 50 % детей второй группы. Дисфункция миокарда средней степени встречалась чаще

у детей второй группы (30%), чем в первой (4%). Выраженная степень дисфункции миокарда встречалась у 20% больных только второй группы.

У обследуемой группы детей хроническая сердечная недостаточность чаще была зарегистрирована в 1 – 2 стадии развития в 68 % случаев, что является причиной задержки физического развития данной группы детей. Лёгочная гипертензия при ДМПП встречалась редко, и в основном у детей второй группы с тяжёлым течением порока (5%).

Таким образом, у детей с ДМПП определяются характерные клинические проявления в динамике наблюдения в зависимости от размера дефекта. Отличительными особенностями клинических проявлений ДМПП явилось то, что в группе детей с размерами дефекта более 5 мм выявлено более тяжелое течение, протекающее нарушением сердечной деятельности, проявлениями хронической сердечной недостаточности, развитием лёгочной гипертензии. В связи с этим, необходима более ранняя диагностика и своевременное хирургическое лечение.

Ребенок Д.Г. (история болезни № 1458), 4 месяца, рожден от II беременности, II срочных родов. Матери 20 лет, состоит в родственном браке, условия жизни неудовлетворительные, в сельской местности вместе с родственниками. Образование среднее, домохозяйка. Из предыдущих беременностей: 1-я завершилась самопроизвольным выкидышем. Интергравидарный интервал 1 год. Настоящая беременность протекалала на фоне ОРВИ на 10 неделе гестации, токсикоза первой половины беременности, преэклампсии, анемии тяжелой степени, хронических заболеваний мочевыделительной системы, поликистоза яичников, соблюдения поста «уроза», угрожающего выкидыша, применения лекарственных препаратов. Ребенок родился дома, с массой 3100 г., длиной тела 50 см, окружностью головы 36 см, груди-34 см, с оценкой по Апгар 4-5 баллов. На момент осмотра, дефицит массы тела 12 %. Состояние при поступлении в отделение детской кардиоревматологии тяжелое, температура тела до 38,70С, клинические признаки проявлялись одышкой в покое до 56 дыханий в минуту, тахикардией

до 160 сердечных сокращений в минуту. В легких - жесткое дыхание, рассеянные хрипы. У ребёнка отмечается кашель, беспокойство, слабость, вялость. Границы относительной сердечной тупости умеренно расширены преимущественно вправо и вверх. Негрубый систолический шум средней интенсивности слева от грудины, максимум во II- III межреберьях. Печень увеличена на 0,5 см из -под края реберной дуги. Диагноз подтвердился на ЭхоКГ.

На ЭКГ: ритм синусовый, ЭОС вертикальная, ЧСС-183 в мин., признаки перегрузки правого предсердия (рисунок 4.2).

На рентгенограмме: левосторонняя очаговая пневмония.

На ЭхоКГ: визуализируется перерыв Эхо-сигнала в нижней части МПП до 0,8 см. Перегрузка правых отделов. Смена шунта навенозно-артериальный.

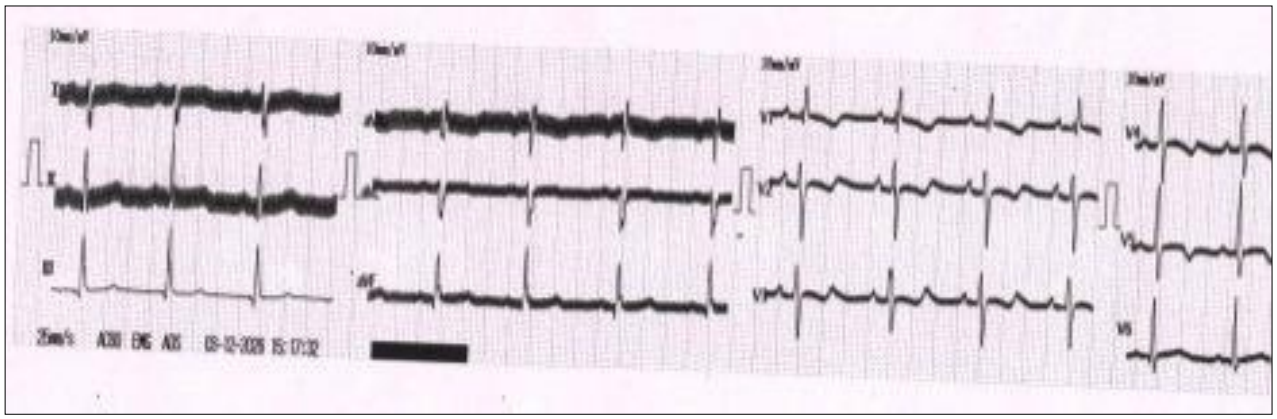


Рисунок 4.2. – ЭКГ у ребёнка с ДМПП

Лабораторно: МВ- 140 ед/л, КФК-МВ -40 ед/л, Тр-Т – 0,14нг/мл, Тропонин I – 0,03 нг/л; СДГ – 10,98 усл.ед; а-ГФДГ – 40 усл.ед.

Диагноз: ВПС, первичный ДМПП, НКI-II ст., Соп., Левосторонняя очаговая пневмония, ГИЭ - синдром внутричерепной гипертензии, Рахит 1, лимфатико-гипопластический диатез.

Проводилось лечение: дигоксин, лазикс, верошпирон, витамины группы В, увлажненный кислород, ампициллин, рибоксин, антибиотики, иммуномодулятор (Октагам), энерготроп (Элькар).

На фоне проводимой терапии антибиотиками, кардиотониками, препаратами калия и метаболитными препаратами отмечалось улучшение состояния, уменьшились симптомы интоксикации, температура нормализовалась, уменьшились проявления сердечной недостаточности.

После полученной терапии состояние улучшилось, ребенок был выписан под наблюдение участкового педиатра и детского кардиолога.

4.3. Особенности клиники дефекта межжелудочковой перегородки

В данной главе представлены особенности естественного течения ВПС у детей – ДМЖП у детей.

В основу исследования положен анализ результатов исследования 100 детей (53 мальчиков, 47 девочек) с ВПС – дефектом межжелудочковой перегородки.

Изучение жалоб, анамнеза жизни и заболевания проводили по специально разработанной индивидуальной карте. В зависимости от тяжести и прогноза порока больные распределены на 2 группы. В первую группу отнесены пороки с относительно благополучным течением и исходом (38). По данным ЭХОКГ сердца, размер дефекта составлял до 0,5 см. Вторую группу составляли больные с тяжёлым течением порока, у которых размеры дефекта составляли более 0,5 см (62). В большинстве случаев (90%), дефект был расположен в мембранозной части межжелудочковой перегородки, в мышечной части обнаруживалась 10 % локализации дефекта.

Анализ предъявляемых жалоб больными детьми с ДМЖП показал, что матери первой группы детей наиболее часто жаловались на быструю утомляемость (40 %), одышку при кормлении (65%), отставание в физическом развитии (55%). Во второй группе обследования, кроме всех выше перечисленных, еще отмечались такие жалобы, как на одышку в покое (50%), появление цианоза при кормлении (65%), плаче (75%),боли в сердце (98%) или неприятные ощущения в области сердца. Необходимо отметить, что 55% детей

часто беспокоили ощущения сердцебиения в покое. Цвет кожных покровов был изменен у 30% больных с нарушением кровообращения (рисунок 4.3).

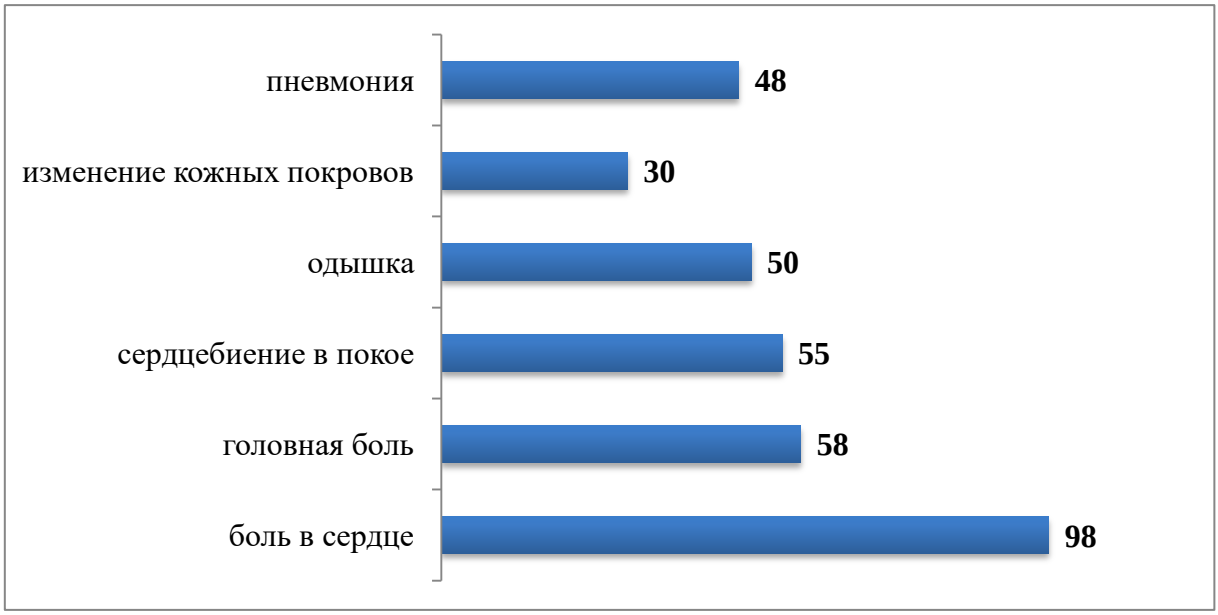


Рисунок – 4.3. Жалобы детей с ДМЖП, %

У 58% пациентов отмечалась головная боль различной локализации, частоты и степени выраженности. Более чем у половины пациентов основной жалобой были частые ОРЗ (более 4-5 раз в год), которые характеризовались затяжным течением и частыми осложнениями. Чаще всего отмечались пневмонии (48).

Критерии клинических признаков зависели от размера и локализации дефекта, возраста пациента.

Согласно представленным данным, у детей клинические проявления ДМЖП во многом зависят от размера дефекта, его локализации, тяжести и течения данного заболевания, наличия сопутствующей патологии. При объективном осмотре бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек встречалась у всех детей с ДМЖП, но чаще у детей второй группы (64,5%), чем у детей первой группы (44,7%). «Мраморный» рисунок кожи встречался чаще у детей первой группы (39,4%), чем во второй (54,8%). Периоральный цианоз или акроцианоз встречался у детей с ДМЖП, он проявлялся у 55,2% первой и 90,3% второй группы детей (таблица 4.8).

Таблица 4.8. – Клинические признаки ДМЖП у детей, абс.(%)

Признак	Подгруппа		p
	1-я (n=38)	2-я (n=62)	
	Размер дефекта, мм		
	<5	≥5	
Бледность кожи и видимых слизистых оболочек	17 (44,7)	40 (64,5)	>0,05
«Мраморный» рисунок кожи	15 (39,4)	34 (54,8)	>0,05
Цианоз (периоральный) или акроцианоз	21 (55,2)	56 (90,3)	<0,001
Одышка	16 (42,1)	50 (80,6)	<0,001
Утомляемость	13 (34,2)	45 (72,5)	<0,001
Потливость	8 (25)	28 (45,1)	<0,05*
Слабый сосательный рефлекс	10 (26,3)	41 (66,1)	<0,001*
Отсутствие прибавки в массе тела	12 (31,5)	47 (75,8)	<0,001
Отставание в физическом развитии	18 (47,3)	53 (85,4)	<0,001
Генетические заболевания (с-м Дауна)	3 (7,8)	5 (8,06)	>0,05**

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию $\chi 2$, *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера).

При кормлении, беспокойстве, плаче, периоральный цианоз усиливался, не зависимо от размера дефекта. Одышка также выявлена достоверно чаще у детей второй группы (80,6%) по сравнению с детьми первой группы (42,1%), которая проявлялась и в покое, и при беспокойстве. При физической нагрузке, кормлении, при движении ребёнка с ДМЖП, проявлялись такие признаки как утомляемость (34,2% - 72,5%), потливость (25%-45,1%). Чем больше был дефект, тем сосательный рефлекс был слабее (26,3%-66,1%). У детей второй группы достоверно чаще в отличие от первой группы встречалось отсутствие прибавки массы тела по периодам развития (31,5% против 75,8%). Отставание в физическом развитии преобладало у детей второй группы, чем у детей первой группы, что связано с размером дефекта (47,3% против 85,4%). Генетические заболевания у обследованных намидетей с ДМЖП обусловлены наличием синдрома Дауна, почти в одинаковых количествах в обеих группах (7,8 % против 8,0%).

Анализ физического развития детей раннего возраста с ВПС показывает, что большинство из них испытывают задержки в физическом и психомоторном развитии и подвержены частым заболеваниям. Различные факторы могут способствовать замедлению физического развития при ВПС. Среди них выделяются артериальная гипоксемия, снижение минутного объема крови в большом круге кровообращения, наличие дополнительных аномалий и хронических заболеваний, а также авитаминозы и другие причины. Оценка физического развития детей с ДМЖП показала, что почти у каждого второго пациента отмечалось отставание в физическом развитии. Чем больше был ДМЖП (2 группа) и выше степень нарушения кровообращения, тем больше было отставание в развитии.

При малых дефектах (1 группа)признаков нарушения кровообращения (НК) были минимальными. Дети развивались относительно нормально и не нуждались в лечении, аускультативно выслушивался скребущий систолический шум средней интенсивности в 4-5 межреберье слева от грудины (20%). Признаки НК 1 степени встречались у 30% больных.

При умеренных и больших дефектах (2 группа) симптомы чаще проявлялись с 1.5-2 мес. жизни. Отмечалась одышка (96%), утомляемость при кормлении, при движении (55%), отставание в весе и физическом развитии (62%), потливость (45%). В анамнезе у большинства детей зафиксированы рецидивирующие пневмонии (60%).

Наряду с клиническими признаками у детей выявлены и функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у детей с ДМЖП в зависимости от группы. В таблице 4.9 представлены проявления нарушений сердечной деятельности.

Таблица 4.9. – Проявления нарушений сердечной деятельности у детей с ДМЖП, абс. (%)

Проявление		Подгруппа		p
		1-я (n=38)	2-я (n=62)	
Тахикардия		13 (34,2)	44 (71,0)	<0,001
Приглушенность тонов сердца		17 (44,7)	12 (19,3)	<0,01
Систолический шум	**слабый**	23 (60,5)	7 (11,2)	<0,001*
	грубый	32 (84,2)	60 (96,7)	<0,05
Мезадиастолический шум			15 (24,1)	
Акцент и расщепление 2-го тона над лёгочной артерией		15 (46,8)	40 (64,5)	<0,05
Кардиомегалия		12 (31,5)	34 (54,8)	<0,05
Гепатомегалия		13 (34,2)	28 (45,1)	>0,05
Дисфункция миокарда		6 (15,7)	46 (74,1)	<0,001*
Хроническая сердечная недостаточность			40 (64,5)	
Лёгочная гипертензия			31 (50,0)	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ2, *с поправкой Йетса,**по точному критерию Фишера)

При осмотре у детей с большим размером дефекта был выражен сердечный горб, в 4 межреберье, слева у края грудины (75%), усиленный, разлитой верхушечный толчок (25%), сердечный толчок был усиленный и приподнимающийся (65%).

Выявлено, что тахикардия чаще встречалась во второй группе детей, достигая 70,96% по сравнению с 34,2% в первой группе, что связано с развитием сердечной недостаточности. При аускультации чаще фиксировалось приглушение сердечных тонов у детей первой группы — 44,7% против 19,3% во второй. Слабый систолический шум чаще наблюдался у детей первой группы (60,5% против 11,2%), тогда как грубый систолический шум чаще фиксировался во второй группе (84,2% против 96,7%). Грубый систолический шум выслушивался с эпицентром по левому краю грудины на уровне 3-4 межреберий, с иррадиацией за пределы сердца. Чем больше был дефект, тем

интенсивность шума становилась слабее. У части больных отмечался мезадиастолический шум в области верхушки (24,1%), связанный с относительно митральным стенозом из-за большого сброса, или диастолический шум, связанный с относительной недостаточностью клапана лёгочной артерии (30%). При больших дефектах, интенсивность шума была меньше (15%). Аускультативно 1 тон на верхушке слышен нечетко, 2 тон расщеплен и усилен в области лёгочной артерии (46,8 % - 64,5 %).

Перкуторно выявлено смещение границ относительной сердечной тупости влево и вправо. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости определяются преимущественно в правой половине грудной клетки у детей с большими дефектами. Чаще кардиомегалия встречалась у детей со средними и большими размерами дефекта, сопровождающегося лёгочной гипертензией (31,5%-54,8%). Одним из наиболее важных признаков ДМЖП относится симптом систолического дрожания (35%) или «кошачьего мурлыканья», который пальпируется вдоль правого края грудины, обусловленный прохождением струи крови через дефект во время систолы желудочков. Гепатомегалия являлась признаком наличия больших размеров дефекта и встречалась чаще у детей второй группы (34,2 % - 45,1%). Дисфункция миокарда средней степени встречалась достоверно чаще у детей второй группы (74,1%), чем в первой (15,7%). Выраженная степень дисфункции миокарда встречалась у больных только второй группы, при наличии лёгочной гипертензии и формировании сердечной недостаточности.

Все дети второй группы с ДМЖП имели признаки сердечной недостаточности. У 64,5% из них степень сердечной недостаточности превышала 2А по классификации Белоконь Н.А. У 32,2% детей с крупными дефектами наблюдались признаки тотальной сердечной недостаточности, включая увеличение печени и селезенки, одышку, тахикардию, отеки и застойные хрипы в легких.

У 76,3 % детей в течение 5-6 месяцев жизни формировалась лёгочная гипертензия, признаки которой проявлялись усиливающейся одышкой при

перемене положения, при плаче, кормлении, повышенной двигательной активности, кашлем. Так, Лёгочная гипертензия 1 степени регистрировалась– у 25 %, 2-й степени – у 35 %, 3-й степени – у 15 % больных. У 5 детей второй группы, имеющих крупные ДМЖП, был зафиксирован центральный цианоз во время крика.

Результаты исследования показывают, что естественное течение ДМЖП у детей часто осложняется развитием внутрисердечных гемодинамических нарушений. Это приводит к усилению сердечной недостаточности и формированию лёгочной гипертензии. Осложнения прямо связаны с размером дефекта. В частом развитии осложнений у детей с ВПС немаловажную роль играют нарушения иммунной системы, фоновые состояния, поздняя диагностика и несвоевременное лечение.

Ребенок С.С (история болезни № 2032), 2г.6 месяцев, рожден от 1 беременности, 1 срочных родов. Матери 22 года, состоит в родственном браке, условия жизни неудовлетворительные, проживает в сельской местности вместе с родственниками. Образование среднее, домохозяйка. Настоящая беременность протекала на фоне гриппана 12 неделе гестации, токсикоза первой половины беременности, раннего преэклампсии, анемии тяжелой степени, хронических заболеваний мочевыделительной системы, инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов, соблюдения поста «уроза», угрожающего выкидыша, применения лекарственных препаратов. Ребенок родился в роддоме с массой 2,800 г, длиной тела 48 см, окружностью головы 36 см, груди 34 см, с оценкой по Апгар 3-4баллов. На момент осмотра, состояние ребёнка тяжелое, температура 39^0С, дефицит массы тела 10 %. Ребенок отстает в физическом развитии, кожа бледная, с умеренно выраженным цианозом. Аускультативно выслушивается жесткое дыхание с рассеянными сухими хрипами, одышкой в покое, расширение границ относительной сердечной тупости преимущественно влево, грубый систолический шумо с максимумом в четвертом межреберье слева от грудины, который проводился в левую подмышечную и лопаточную области. Число

сердечных сокращений 142 в минуту. Печень на 3 см из-под края реберной дуги, эластичной консистенции. У ребёнка видны клинические признаки болезни Дауна. Отмечались признаки гипоксического поражения ЦНС.

На ЭКГ синусовая тахикардия, число сердечных сокращений 140 в минуту, электрическая ось сердца отклонена влево, признаки гипертрофии миокарда желудочков. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации (рисунок 4.4).

Рисунок 4.4. – ЭКГ у ребёнка с ДМЖП

На ЭХО-КГ - дефект межжелудочковой перегородки размером 7 мм перимембранозный. Лёгочная гипертензия II степени.

На рентгенограмме: двухсторонняя очаговая пневмония, кардиомегалия.

Лабораторно: КФК –110 ед/л,КФК-МВ -55 ед/л, Тр-Т – 0,16нг/мл, ТропонинI – 0,03нг/л , СДГ -7,21усл.ед;а-ГФДГ –4,5усл.ед

Диагноз: ВПС, ДМЖП перимембранозный, НКII-А ст.,Лёгочная гипертензия IIстепени. Соп. Двусторонняя очаговая пневмония, Болезнь Дауна.

Проводилось лечение: увлажненный кислород, антибиотики, дигоксин, лазикс, верошпирон, витамины группы В, рибоксин, иммуномодулятор (Октагам), энерготроп (Элькар).

На фоне проводимой терапии состояние улучшилось, уменьшились симптомы интоксикации, температура нормализовалась, уменьшились проявления сердечной недостаточности. Ребенок был выписан с улучшением состояния домой, под наблюдение участкового педиатра и детского кардиолога.

4.4. Клинические особенности тетрады Фалло

В данной работе представлены особенности клинического течения сложных пороков из группы синих (тетрада Фалло) у детей.

В основу исследования положен анализ результатов исследования 100 детей (58 мальчиков, 42 девочек) с ВПС – тетрадой Фалло ввозрасте от 2 месяцев до 5 лет. Изучение жалоб, анамнеза жизни и заболевания, проводили по специально разработанной индивидуальной карте.

В зависимости от тяжести и прогноза порока больные распределены на 2 группы. Первую группу (15) составили больные с бледной формой тетрады Фалло, вторую группу (85) составили больные с тяжелой формой тетрады Фалло, протекающей с одышечно-цианотическими приступами.

В группе детей с бледной формой тетрады Фалло (n=15) появление цианоза отмечалось в разном возрасте из-за стеноза в инфундибулярной части правого желудочка, который со временем усиливался. С возрастанием ребёнка наблюдался переход от артериовенозного или смешанного типа шунта к преимущественно венозно-артериальному шунтированию крови.

У рассматриваемой клинической группы детей с характерными проявлениями тетрады Фалло отмечалось отсутствие цианотических приступов. Тем не менее, со временем усиливалась одышка при физических нагрузках. Цианоз, проявляющийся в состоянии покоя, был слабо выражен, но значительно усиливался при физических усилиях и в холодную погоду. У всех детей в этой группе показатель гемоглобина в крови находился на уровне верхних значений нормы.

Бледная форма порока отличается сравнительно меньшим сопротивлением выбросу крови в легкие, чем в аорту, имеется лево-правый сброс, при этом легочный кровоток снижается незначительно. У таких пациентов с течением времени, возможно, прогрессирование выраженности обструкции (гипертрофии подклапанного отдела правого желудочка), что

становится причиной возникновения перекрестного, а затем и стойкого, право-левого сброса и трансформации порока в цианотическую форму.

Многочисленные исследования подтверждают, что развитие ВПС у детей может быть обусловлено комплексом различных причин. К ним относятся как состояние здоровья матери до зачатия и во время беременности, так и наследственная предрасположенность к сердечным заболеваниям. Кроме того, важное значение имеют социально-бытовые условия, в которых находится будущая мать, а также климато-географические особенности региона проживания. Эти факторы подчеркивают значимость всестороннего изучения условий анте-, интра- и постнатального периодов в контексте развития и здоровья ребёнка для выявления и минимизации рисков возникновения врождённых пороков сердца.

Течение беременности играет ключевую роль в определении здоровья будущего ребёнка. В мировой литературе встречается множество работ, в которых отмечается негативное воздействие близкородственных брачных союзов на здоровье детей, рожденных в таких союзах. Тем не менее, во многих странах данная проблема продолжает сохранять свою актуальность.

Необходимо отметить, что соотношение родившихся доношенными и недоношенными остаётся почти одинаковым (58% и 42 %). 42 % детей родились с различными вариантами ЗВУР. Средние показатели массы и роста обследуемых имели тенденцию к снижению, преимущественно удетей с цианозом (85%). Недостаточная прибавка массы тела наблюдалась у 97 % детей.

Течение тяжелой формы ТФ характеризовалось тем, что уже в возрасте 3-4 месяцев во время крика ребёнка и его плача родители наблюдали появление у него цианотичности губ, у всех детей синей формы ТФ.

На быструю утомляемость детей жаловались 80 % матерей. У 98 % больных были жалобы на потливость, затруднение при кормлении, у детей выявлены у 78%. В 75 % случаев наблюдалась задержка психомоторного развития.

Анализ историй болезни 100 больных детей с ТФ показал, что клинические признаки, тяжесть и течение ВПС из группы синих существенно отличается от таковых при бледных формах. В группе детей с цианотическими пороками сердца наиболее распространенным заболеванием оказалась тетрада Фалло. Данная патология характеризуется в основном тяжёлым течением в его классической форме. Бледная форма наблюдалась меньше и протекала более благоприятным течением у 15 больных (таблица 4.10).

Таблица 4.10. – Клинические признаки ТФ у детей, абс. (%)

Признак	Подгруппа		p
	1-я (n=15)	2-я (n=85)	
Обычной окраски	15 (100)		
Цианоз (периоральный) или акроцианоз		85 (100)	
Одышка	15 (100)	85 (100)	>0,05
Утомляемость	10 (66,6)	85 (100)	<0,001
Потливость	15 (100)	85 (100)	>0,05
Головокружение		85 (100)	
«Барабанные палочки»		73 (85,8)	
«Часовые стекла»		63 (75,2)	
Затруднение при кормлении	15 (100)	85 (100)	>0,05
Отсутствие прибавки в массе тела	10 (66,6)	72 (84,7)	<0,01
Отставание в физическом развитии	15 (100)	75 (88,2)	>0,05
Вынужденное положение		75 (88,2)	
Генетические заболевания (с-м Дауна)		5 (6)	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию $\chi 2$).

Синяя форма тетрады Фалло характеризуется наличием определенных клинических признаков, особенно после физической нагрузки. Ключевым симптомом у пациентов с этим состоянием является резкая слабость, возникающая в ответ на физическое усилие. У всех наблюдаемых пациентов (100%) отмечается головокружение, а также наблюдается усиление цианоза и

развитие тахикардии. Во время физической активности происходит увеличение сброса венозной крови и усиление гипоксемии, что приводит к дополнительному кислородному голоданию тканей. В свою очередь физическая нагрузка усиливает потребность тканей в кислороде, что усугубляет состояние пациента.

Исходя из клинических симптомов, таких как затрудненное дыхание, синюшность кожи, приступы одышки с цианозом и слышимый шум в сердце, можно предположить диагноз тетрады Фалло у младенцев уже в первые недели и месяцы их жизни. Почти у половины больных детей (48%) предположение о диагнозе тетрада Фалло возникают уже в родильном доме. Тяжелое течение с цианозом в периоде новорожденности проявляется у 1\3 больных. Одышечно-цианотические приступы обычно возникали у детей на 2-м, 3-м годах жизни. Клинические признаки одышечно-цианотических приступов проявлялись выраженной слабостью (100%), глубоким частым дыханием (100 %), потерей сознания (85%) (рисунок 4.5).

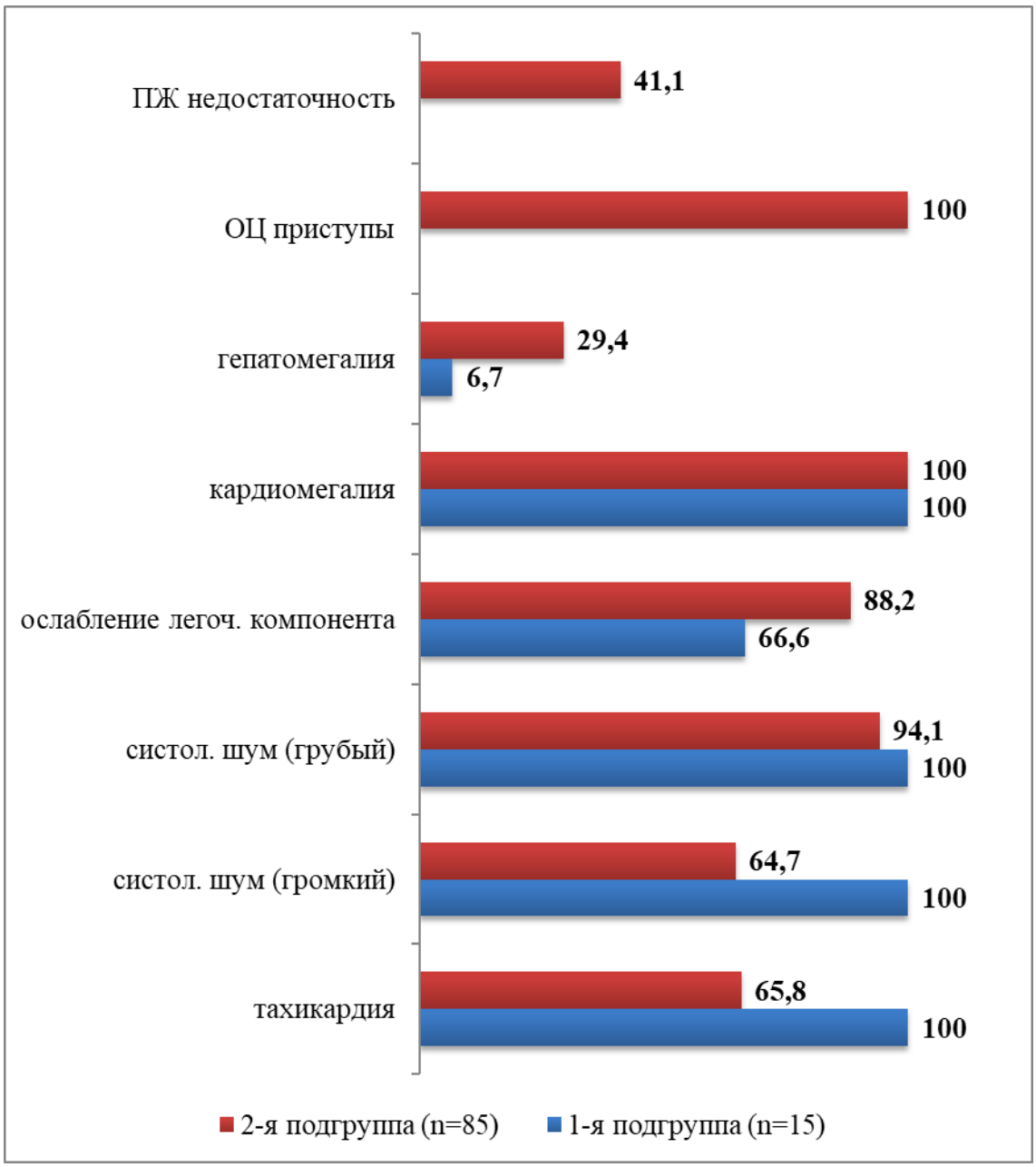


Рисунок – 4.5. Проявления нарушений сердечной деятельности у детей с ТФ, %

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ2, *по точному критерию Фишера).

Вынужденное положение ребёнка (стремление принять различные облегчающие положения) обнаруживалось у всех детей с тетрадой Фалло и с раннего возраста.

Физическое развитие детей с тетрадой Фалло заметно отличалось от здоровых детей. Больные дети уже рождались с низкой массой тела и ростом у

83 %. На первом году жизни быстро прогрессировала гипотрофия и уже к концу 1 года жизни у 90 % детей имела место гипотрофия различной степени.

Типичным проявлением синих форм ВПС с обеднением малого круга явились одышечно-цианотичные приступы, наблюдавшиеся у 90 детей из 100, обычно в раннем возрасте. Одышечно-цианотические приступы с рождения появлялись очень редко. К месячному возрасту они проявлялись уже у 35 % обследованных детей. В возрасте 6 месяцев почти у всех больных (95%) были выражены основные клинические симптомы тетрады Фалло. И в годовалом возрасте ведущие признаки были у всех детей.

У 5 больных с ТФ одышечно-цианотические признаки сопровождались с потерей сознания. Они возникали из-за развития некомпенсированной гипоксии ЦНС. По мнению многих авторов, в их развитии большую роль играет спазм выводного отдела правого желудочка, спазм его инфундибулярного отдела в результате чего вся венозная кровь через ДМЖП поступает в аорту и вызывает либо усиливает гипоксию ЦНС [77,78,79]. Способствующими факторами явились относительная гипохромная железодефицитная анемия (у 20 % детей), нарастание сгущения крови (30%), присоединение инфекции (у 40%) и внутричерепная гипертензия (45%). В связи с этим нам приходилось проводить дифференциальную диагностику с респираторно-аффективным приступом, которые возникали у 5 детей на фоне ВПС из группы, что нередко было очень трудно. У 25 % детей, особенно на фоне одышечно-цианотичных приступов возникали транзиторные нарушения мозговых кровообращений, парезы конечностей, судороги и коллаптоидные состояния. В терминальной фазе болезни (у 10% детей) развился геморрагический синдром в виде кровотечения из слизистых оболочек, из мест инъекций и т.д.

Важными симптомами у больных были изменения ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек» - 85 %, и ногтей – в виде «часовых стекол» 75%, которые явились признаками хронической гипоксии, что подтверждается данными других авторов. Они возникали в различные сроки после рождения. У половины больных (52%) начала появления «часовых стекол» и «барабанных

палочек» выявлены с 6 месячного возраста. Обычно в конце первого, в начале второго года жизни они появлялись с крайней формой тетрады Фалло (46%). При этом сначала возникали изменения ногтей и затем - ногтевых фаланг. Только у 10-х детей с тетрадой Фалло сохранялись изменения ногтей в виде «часовых стекол», без формирования «барабанных палочек», что свидетельствовало о наличии более легкой степени гипоксии. Симптомы хронической гипоксии неуклонно и постоянно нарастали или появлялись у оставшихся детей по мере их роста и ухудшения состояния.

Расширение кожных капиллярных сетей на венах и в области лба, эпигастральная пульсация – встречалась у 35 % детей.

Систолическое дрожание в нижней части грудной клетки слева встречалось у 15 % детей, сердечный горб был сформирован у 28 % детей уже в возрасте 5-6 лет.

Все дети с диагнозом тетрада Фалло демонстрировали ряд общих характеристик, включая выраженный центральный цианоз, образование право-левого шунта, состояние гипоксии, повышенную нагрузку на правый желудочек, увеличение количества эритроцитов в крови (полицитемия) и нарушение свертывающей системы крови.

Одышку наблюдали у 95 %. Беспокойный сон выявлен у 45 % детей. Тяжесть состояния больных была обусловлена не только приступами гипоксии и одышечно – цианотическими приступами, а также присоединенной интеркуррентной инфекцией – у 40 % больных.

От степени гипоксии зависела и тяжесть состояния детей, в связи с чем, общим признаком для них явился цианоз кожи и слизистых оболочек (100 %), обусловленный сбросом крови справа налево и способствующий развитию обеднения малого круга кровообращения. Цианоз чаще появлялся со второго полугодия жизни и был более выражен на слизистых оболочках, ушных раковинах, акральных участках тела.

По мнению большинства авторов, цианоз появляется в связи с увеличением в крови восстановленного гемоглобина до 50 г\л, уровень

которого зависит от степени использования кровью О2 в легких (обеднение легких и ЛГ), увеличения венозной крови (сброса крови из правых отделов сердца в левые и степени использования О2 тканями. У 90% больных цианоз сопровождался полицитемией, о чем сообщают также другие авторы. [45,186,216].

Оттенок, распространённость и срок появления цианоза зависит от анатомического варианта ВПС и давности процесса. Более выраженный цианоз, особенно фиолетовый его оттенок, отмечался у детей с крайней формой тетрады Фалло – 25%. Цианоз у них появлялся с рождения и носил центральный характер, поэтому РО2 в крови всегда был очень низким, и не увеличивался даже при даче 100% увлажненного О2. В других случаях он был периоральным или по типу акроцианоза. Далее, по мере увеличения давности процесса и нарастания активности ребёнка, цианоз становился распространенным, особенно при тетраде Фалло. Цианоз при бледных формах ВПС, появлялся с момента развития лёгочной гипертензии (ЛГ) или нарастания, а степень выраженности была всегда меньше, чем у детей с синими ВПС, и не сопровождался полицитемией и повышением гематокрита, что подтверждается исследованиями других авторов. Лишь в склеротической фазе ЛГ отмечалась тенденция к полицитемии и нарастанию гематокрита на фоне умеренного цианоза кожи и слизистых оболочек [116,161,237].

Дети с тяжёлыми приступами гипоксии были направлены на оперативное лечение в экстренном порядке. У 30% больных поступление на стационарное лечение было связано с присоединением интеркуррентных инфекций (ОРВИ или кишечных инфекций).

Необходимо отметить, что часть поступающих детей на лечение имели сопутствующие заболевания, которые ухудшали в какой-то мере имеющееся состояние. Так, у 85 % больных имела место гипоксически – ишемическая энцефалопатия, у 6% больных – синдром Дауна, почти у всех больных отмечалось отставание в физическом и нервно-психическом развитии. У 20 %

больных выявлено наличие двух и более стигм дизэмбриогенеза, у 36 %-сочетание 2х и более патологий.

При объективном осмотре у пациентов с тетрадой Фалло были выявлены классические изменения.

Тахикардия встречалась у 65 % детей, кардиомегалия – у 10 %. При аускультации выслушивается продолжительный систолический шум на основании сердца и вдоль левого края грудины - у 94 % детей с тетрадой Фалло, что является ранним симптомом. Характер шума сердца при тетраде Фалло зависел от сужения выходного тракта правого желудочка и величины ДМЖП. При нарастании стеноза шум становился короче и мягче.

Границы сердца были расширены у всех больных, не только вправо (85 %), но и в некоторых случаях (15%) влево.

При аускультации у всех больных определялся типичный для стеноза лёгочной артерии грубый систолический шум, достигающий максимума во 2-3 межреберьях слева от грудины. У 65 % детей, находившихся в тяжёлом состоянии, с выраженным цианозом, систолический шум был негромкий, так какинтенсивность шума зависела от степени стеноза лёгочной артерии, который был выражен в этой группе. А у детей с меньшей степенью стеноза лёгочной артерии - 35 %, на фоне отсутствия цианоза выслушивался громкий систолический шум.

Нарушение систолической функции левого желудочка выявлено у 54 % детей, а правого желудочка – 25 %. Признаки сердечной недостаточности проявлялись у 32 %больных.

Достоверным признаком синих форм ВПС, явилось ослабление легочного компонента 2 тона над ЛА у всех больных, выраженность которого находилась в прямой зависимости от степени сужения ЛА. Обнаружению этого симптома, наряду с аускультацией, помогало фонокардиографическое исследование, проведенное 20 детям, о чем сообщают другие авторы.

Увеличение печени встречалось у 10 % детей с тетрадой Фалло.

У большинства больных (85%) в течение одного года обычно наблюдался 1 или 2 эпизода бронхита на фоне ОРВИ, реже (45%) острая пневмония, что подтверждает редкую их частоту у детей с синими формами ВПС. Однако ОРВИ у них протекали без выраженных катаральных явлений, с нейротоксикозом (50%) и с ДВС – синдромом (60%) в фазе гипокоагуляции.

Частота присоединения сепсиса (у 20%) в том числе с развитием эндокардита (у 10 %) и абцесса головного мозга (у 6 больных) у детей с ВПС из группы было гораздо больше, чем у детей с бледными формами, что подтверждается результатами наблюдений других авторов [2,3,4].

Нарушение функции миокарда при тетраде Фалло сопровождалось чаще всего выраженной миокардиальной дисфункцией (62%), что было связано с увеличением давления и объема в сердечных камерах и длительностью их влияния.

Среди аритмий у детей с тетрадой Фалло чаще встречались – брадиаритмии – у 15 %.

Таким образом, тетрада Фалло является одним из сложных врождённых пороков сердца, клиническое течение и тяжесть состояния которого определяется гипоксией и нарушением гемореологии. Клиническое течение ТФ отличалось особенностям течения, которое проявлялось преобладанием цианотической формы порока, развитием тяжелых одышечно-цианотичных приступов, нарушение ритма и проводимости, миокардиальными дисфункциями. Развитие таких осложнений как инфекционный эндокардит, абсцесс головного мозга и транзиторные мозговые нарушения у обследуемых детей проявлялись раньше и протекали тяжелее, что можно объяснить существенным влиянием сопутствующей патологии на течение порока и в свою очередь, тяжесть течения порока определяет развитие сопутствующей патологии.

Ребенок Н.Н. (история болезни № 3719), 2 г.5 месяцев, рожден от 3 беременности, 3 срочных родов. Матери 29 лет, состоит в родственном браке, условия жизни удовлетворительные, проживает в городе вместе с

родственниками. Образование высшее, служащая. Отягощенный акушерский анамнез. Брак родственный. Настоящая беременность протекала на фоне анемии, хронического гастрита, НЦД, пиелонефрита, инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов, гриппа на 10 неделе гестации, ЦМВ и вируса простого герпеса, токсикоза второй половины беременности, раннего преэклампсии, угрожающего выкидыша. Воздействия профессиональных вредных веществ. Ребенок родился в роддоме с массой 1,900 г, длиной тела 49 см, окружностью головы 35 см, груди 33 см, с оценкой по Апгар 3-4 баллов. На момент осмотра, состояние ребёнка тяжелое, температура 38,7 ^{0}C, дефицит массы тела 20 %. Состояние ребёнка при поступлении тяжелое, за счет признаков интоксикации, одышечно-цианотического признака. Ребенок отстает в физическом развитии, выраженный цианоз губ, ногти в виде «часовых стекол», фаланги пальцев в виде «барабанных палочек». Аускультативно выслушивалось жесткое дыхание, с признаками обструкции, одышкой в покое, расширение границ относительной сердечной тупости преимущественно влево, грубый систолический шум по всей поверхности грудной клетки. Число сердечных сокращений 130 в минуту. Одышка наблюдалась в покое и возрастала при физической нагрузке, ребенок вялый имеет вынужденное положение (сидит на корточках), отмечаются признаки одышечно-цианотических приступов. Печень на 2,5 см из-под края реберной дуги, эластичной консистенции. Отмечались признаки гипоксического поражения ЦНС. Диагноз подтвердился на ЭхоКГ.

На ЭКГ синусовая тахикардия, число сердечных сокращений 150 в минуту, электрическая ось сердца отклонена вправо, признаки гипертрофии миокарда желудочков. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации (рисунок 4.6).

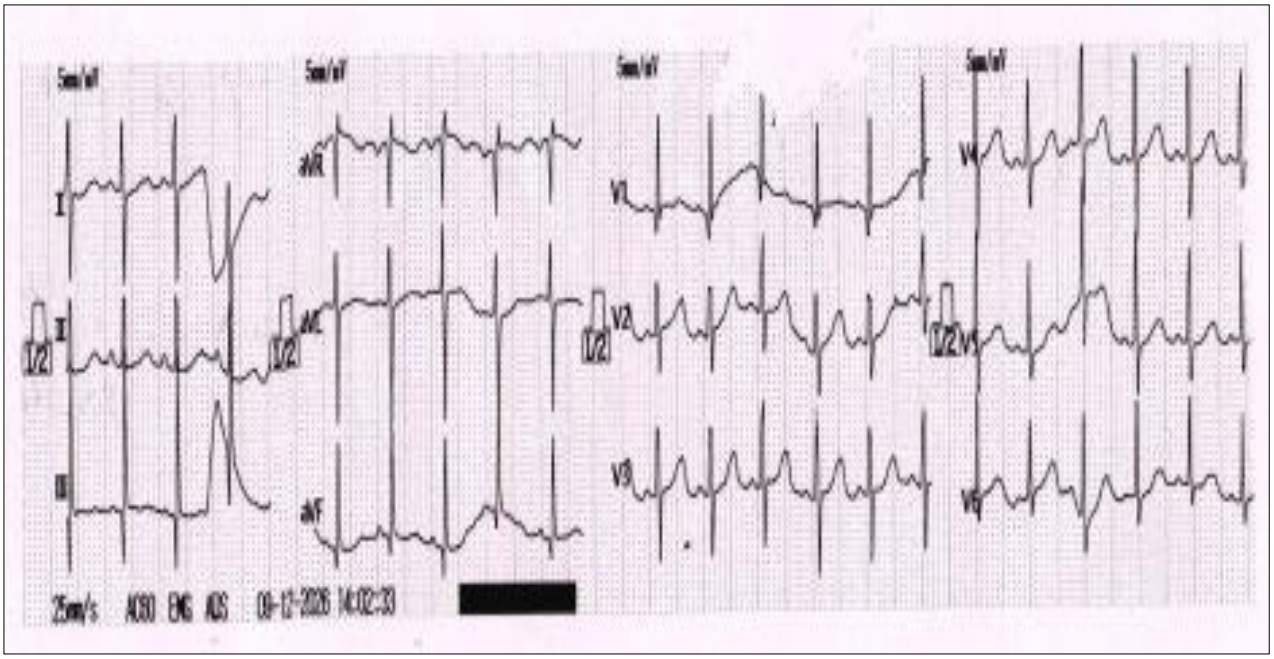


Рисунок 4.6. – ЭКГ у ребёнка с ТФ

На ЭХО-КГ – ВПС, тетрада Фалло, ДМЖП 13 мм, декстрапозиция аорты, стеноз лёгочной артерии, гипертрофия правого желудочка.

На рентгенограмме: правосторонняя очаговая пневмония, форма сердца в виде «сапожка», лёгочной кровоток обеднен, талия углублена.

Лабораторно: КФК –130ед/л, КФК-МВ -50 ед/л, Тр-Т – 3,2 нг/мл, ТропонинI – 0,04 нг/л , СДГ -4,3 усл.ед; а-ГФДГ –4,6 усл.ед

Диагноз: ВПС, тетрада Фалло, частые одышечно-цианотические приступы, сердечная недостаточность. Соп. Правосторонняя очаговая пневмония с обструктивным синдромом.

Проводилось лечение: увлажненный кислород, антибиотики, В-адреноблокаторы, иммуномодулятор (Октагам), энерготроп (Элькар), антиагрегант, гемоделюция.

Ребенок нуждался в оперативном лечении ВПС, но родители отказались.

На фоне проводимой терапии состояние средней тяжести, ребенок был выписан под наблюдение участкового педиатра, детского кардиолога, консультацию кардиохирурга для решения вопроса оперативного лечения порока.

4.5. Сопутствующая патология при врождённых пороках сердца

Функционирование сердечно-сосудистой системы у детей с ВПС зависит от многочисленных факторов, включая общее состояние здоровья ребёнка, тяжесть порока и наличие сопутствующих заболеваний. Эти факторы влияют на клиническое течение заболевания.

На определенных этапах тяжесть и прогрессирование ВПС обусловлены не только анатомическими особенностями порока, но и влиянием сопутствующих патологий, таких как дефицитные анемии, частые респираторные и вирусные инфекции, гипотрофии и хронические заболевания верхних дыхательных путей. Тяжелое течение порока может способствовать развитию сопутствующих заболеваний или усугублять уже существующие патологии.

Согласно литературе, сопутствующие патологии, возникающие при врождённых пороках сердца, часто имеют свое происхождение в антенатальном периоде развития плода. В связи с чем, выявление коморбидных патологий у детей с ВПС начиналось с антенатального периода, так как причиной формирования ВПС являются и антенатальные факторы риска. Анализ антенатального периода включал изучение и выявление отягощенного акушерского анамнеза (преждевременные роды, выкидыши, мертворождаемость, возрастная первородящая, паритет более 4), родственный брак. В рамках обследования осуществлялся глубокий анализ динамики беременности и особенностей родового процесса. Этот анализ включал рассмотрение факторов широкого спектра: состояние преэклампсии, потенциальный риск спонтанного прерывания беременности, слабость родовой деятельности, экстрагенитальные и урогенитальные инфекционные процессы, а также инфекционно-воспалительные заболевания, перенесенные матерью до или во время беременности. Кроме того, анализировались острые и хронические соматические состояния матери, различные патологии плаценты, а также возможные нарушения в фетоплацентарном кровообращении. Необходимо отметить, что среди соматической патологии матерей,

превалирующее место занимала анемия, на втором месте - заболевания почек ина третьем месте - заболевания ЖКТ, диффузный зоб и НЦД. Часто выявлены сочетания двух и нескольких патологий.

Перинатальный период характеризовался наличием следующих факторов: внутриутробными и TORCH инфекциями, хронической внутриутробной гипоксией, фетоплацентарной недостаточностью, хромосомными заболеваниями.

Наличие сопутствующих патологий значительно осложнило течение периода новорожденности, придавая ему уникальные характеристики. В этот момент часто диагностировались внутриутробные инфекции, гипотрофия, задержка внутриутробного развития, стигмы дизэмбриогенеза, преждевременные роды, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, различные кардиопатии, а также морфофункциональная незрелость органов и систем.

Подробный анализ антенатального периода представлен в главе 3.

В ходе анализа перинатальных факторов у детей с ВПС было обнаружено, что у всех детей основной группы выявлены определенные факторы риска, причем часто наблюдалось сочетание двух и более факторов. Так, в 51,3% случаев у матерей с преэклампсиями выявлялась хроническая внутриутробная гипоксия у их детей, что в период новорожденности привело к гипоксически-ишемической энцефалопатии

Соматическая патология матери в сочетании с вунтриутробными инфекциями и фетоплацентарной недостаточностью способствовала развитию у детей гипотрофии, ЗВУР, внутриутробному инфицированию.

Таким образом, перинатальные факторы оказывают значимое влияние на возникновение сопровождающих патологий у детей с ВПС. К таким заболеваниям относятся гипоксические повреждения нервной системы и других систем (85%), а также инфекционные и часто встречающиеся респираторные и вирусные заболевания. Проведенное исследование структуры и распространённости сопутствующих заболеваний у детей с ВПС включало сравнительный анализ простых и сложных пороков. Выявлено, что у всех детей

с ВПС были обнаружены сопутствующие патологии, что подчеркивает важность комплексного подхода в диагностике и лечении.

Результаты проведенных наблюдений показали, что среди перенесенных заболеваний и сопутствующих патологий у детей в обеих исследуемых группах чаще всего встречались нарушения нервной системы, анемия, заболевания дыхательной системы, внутриутробные инфекции (ВУИ), гипотрофия, а также заболевания костной системы и желудочно-кишечного тракта (таблица 4.11).

Перинатальное поражение нервной системы, у детей с ВПС было связано с перенесенной хронической внутриутробной гипоксией плода. Обращает на себя внимание то, что почти каждый второй пациент в обеих группах страдал гипоксически- ишемической энцефалопатией 47,5% и 86 % соответственно. В зависимости от возраста, клинические проявления гипоксического поражения ЦНС проявлялись в виде синдромов возбуждения, миотонического синдрома, внутричерепной гипертензии, судорожного синдрома, задержкой психомоторного развития. Синдром гипервозбудимости при гипоксически-ишемической энцефалопатии встречался при всех видах пороков 12,5% и 65%. Синдром внутричерепной гипертензии диагностирован у 70% и 75% больных. С судорожным синдромом выявлены у 12,5% и 35 %. 7,5 % и 20 % детей страдали миотоническим синдромом. Задержкой психомоторного развития выявлено 6,5 % больных с простыми пороками. Вагоинсулярный криз зарегистрирован у 2,5 % детей с простыми пороками. У 1 больного из группы сложных пороков обнаружена джексоновская эпилепсия. Один больной с простым пороком страдал тетрапарезом и у него же выявлены бульбарные расстройства.

В группе детей с простыми пороками, анемией легкой и средне-тяжелой степени страдали 34,5 %, а в группе детей со сложными пороками этот показатель составил 10 %.

Среди патологии костной системы чаще всего у детей выявлен рахит, и у одного ребёнка с простым пороком- врождённая патология костной системы в

виде аномалии костей черепа. Рахитом страдали 34 % детей с простыми пороками и 70% детей со сложными пороками (таблица 4.11).

Анализ перинатального и постнатального периодов развития выявил, что больше половины детей в обеих группах имели низкую массу тела. Низкая масса тела сопровождала больных с рождения и до конца момента обследования. Гипотрофиями различных степеней страдали 32,5% больных, с простыми пороками и 45 % со сложными пороками. Чаще это были дети, которые страдали сочетанной сопутствующей патологией и являлись часто болеющими, кроме наличия у них ВПС.

Развитие сепсиса значительно ухудшало состояние детей, особенно со сложными пороками. Сепсисом страдали 17 % детей с простыми пороками и 20 % детей со сложными пороками. У 10 % детей из группы простых и у 15 % из группы сложных пороков лабораторно подтвержден стафилококковый сепсис. У остальных детей возбудитель не был уточнен.

Заболевания дыхательной системы часто встречаются у детей с ВПС, как при простых, так и при сложных формах порока. Среди множества интеркуррентных заболеваний, наиболее часто диагностируемой патологией является пневмония. В случае детей с ВПС пневмония часто протекает с осложнениями и сопряжена с высоким риском летального исхода, что делает ее особенно опасной. В связи с этим, очень часто такое состояние является отсрочкой для кардиохирургического вмешательства. Среди обследованных больных пневмонией страдали 27% и 15% больных. Тяжесть течения пневмонии, частота осложнений, летальный исход у детей с простыми и сложными ВПС особых различий не имели. 17,5 % и 22 % больных часто переносили обструктивный бронхит. Почти больше половины детей в обеих группах (32,5%,78%) были подвержены частым ОРВИ и инфекциям верхних и нижних дыхательных путей в анамнезе и за время наблюдения.

Таблица 4.11. – Структура и удельный вес сопутствующей патологии у детей с ВПС, абс (%)

Заболевание		Структура порока		p
		простые (n=200)	сложные (n=100)	
Сепсис (пневмония, энтероколит, пиелонефрит)		34 (17,0)	20 (20,0)	>0,05
Энтероколит		22 (11,0)	25 (25,0)	<0,01
Стафилококковый сепсис		20 (10,0)	15 (15,0)	>0,05
Рахит		68 (34,0)	70 (70,0)	<0,001
Гипотрофия		65 (32,5)	45 (45,0)	<0,05
ГИЭ		95 (47,5)	86 (86,0)	<0,001
Гипервозбудимость		25 (12,5)	65 (65,0)	<0,001
С-м в/ч гипертензии		70 (35,0)	75 (75,0)	<0,001
Судорожный с-м		25 (12,5)	35 (35,0)	<0,001
Миотонический с-м		15 (7,5)	20 (20,0)	<0,01
Тетрапарез, бульбарные расстройства		1 (0,5)	5 (5,0)	<0,01**
Задержка психомоторного развития		13 (6,5)		
Болезнь Дауна		54 (27,0)	5 (5,0)	<0,05**
Пневмония		54 (27,0)	15 (15,0)	<0,05
Бронхит		44 (22,0)	10 (10,0)	<0,05*
ОРВИ		65 (32,5)	78 (78,0)	<0,001
Обструктивный синдром		35 (17,5)	22 (22,0)	>0,05
Анемия		69 (34,5)	10 (10,0)	<0,001*
TORCH-инфекции	**Пневмохламидиоз**	1 (0,5)	1 (1,0)	
	Цитамегаловирусная инфекция	128 (64,0)	85 (85,0)	
	Герпес	110 (55,0)	78 (78,0)	
	Токсоплазмоз	105 (52,5)	83 (83,0)	
	Краснуха	8 (4,0)	10 (10,0)	
Иммунодефицитное состояние		30 (30,0)	35 (35,0)	>0,05**
Нейротоксикоз		8 (4,0)	7 (7,0)	>0,05*
ДВС-синдром		8 (4,0)	10 (10,0)	<0,05*
Вторичный бактериальный эндокардит			15 (15,0)	
Сочетанная патология		184 (92,0)	92 (92,0)	>0,05**

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию $\chi 2$, *с поправкой Йетса, **по точному критерию Фишера).

Не менее важным обстоятельством являлось наличие у значительной части больных детей ВУИ и TORCH инфекции. В последние годы активно изучается вопрос носительства и клинических проявлений TORCH инфекций у детей с ВПС. Результаты сравнительного анализа показывают, что все дети в анамнезе имели клиническое и серологическое подтверждение одной или нескольких TORCH инфекций не зависимо от вида порока. В зависимости от вида возбудителя у детей, как с простыми так, и сложными пороками превалирующее место занимала цитомегаловирусная инфекция (64%,85%). Второе место занимала герпес вирусная инфекция (55% и 78 %). Токсоплазмоз встречался чаще у детей с тяжёлыми пороками (52,5% и 83%). Дети с краснушной инфекцией встречались реже – 4% и 10 % соответственно. По одному ребенку в каждой группе страдали пневмохламидиозом. Следует отметить, что больше половины детей имели сочетание двух и нескольких инфекций.

По нашим наблюдениям, сопутствующие заболевания со стороны желудочно-кишечного тракта сопровождались чаще у детей с простыми пороками, чем у детей со сложными пороками. Преобладающим явился энтероколит, осложнившийся токсикозом и эксикозом – 11 % у детей с простыми пороками, 25 % у детей со сложными пороками. Такое состояние как экссудативная энтеропатия, встречалась только у детей с простыми пороками 2%.

Среди хромосомных и генетических врождённых патологий у детей встречалась болезнь Дауна. По частоте преобладала в группе детей с простыми пороками (27%), тогда как в группе детей со сложными пороками этот показатель составил всего 5%, т. е в группе детей с простыми пороками этот показатель выше в 5 раз. Причина такого соотношения на сегодняшний день остаётся неясна. Незначительное количество детей в группе простых пороков имели врожденную патологию органов зрения. Всего лишь 1 ребенок страдал таким заболеванием как колобома и у 2 % встречался врожденный нистагм.

Результаты наших наблюдений показали, что среди сопутствующей патологии в обеих группах встречались в меньшем количестве инфекционно-воспалительные заболевания, такие как инфекции мочевыводящих путей (3,5%), псевдофурункулез (1,5%), стоматит (1%).

С различной меньшей частотой встречались некоторые сопутствующие состояния у детей с ВПС: иммунодефицитные состояния (30 %, 35%), лимфатико-гипопластический диатез (2,5%, 15%).

В тяжелых случаях сопутствующая патология осложнялась вторичным бактериальным эндокардитом (15%) у детей с тетрадой Фалло как осложнение сепсиса, ДВС – синдромом (8%,10%), нейротоксикозом (8%,7%).

Установлено, что все обследуемые дети с ВПС, имели одну или несколько сопутствующих патологий.

В ходе исследования выявлено, что у детей с ВПС отмечается сочетание двух и более сопутствующих заболеваний. Наиболее часто встречалось сочетание ГИЭ с анемией, рахитом, гипотрофией и заболеваниями дыхательной системы. Комбинированное воздействие первичного порока сердца и сопутствующих заболеваний приводит к усугублению общего клинического состояния ребёнка и усугублению тяжести течения врожденного порока.

Таким образом, сопутствующие патологии как в изолированной форме, так и в сочетании с другими, проявляются с разной частотой в случаях как простых, так и сложных врождённых пороков сердца.

Сопутствующие заболевания оказывают влияние на прогноз для жизни, повышая вероятность летального исхода. Наличие сопутствующих заболеваний оказывает существенное влияние на течение основного заболевания, прогноз исхода, способствует возможности инвалидизации, увеличивает число осложнений заболевания. Наиболее сложные сопутствующие заболевания встречаются при сложных пороках. У детей с ВПС отмечается сочетание двух и более сопутствующих заболеваний, которые влияют на течение основного заболевания, в свою очередь тяжесть основного заболевания утяжеляет течение сопутствующего фонового заболевания.

ГЛАВА 5. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Точная диагностика врождённых пороков сердца имеет критическое значение для врачей, поскольку любые задержки в диагностике или ошибки в определении точной локализации порока могут привести к серьезным последствиям. Например, запоздалая диагностика врождённых пороков сердца (ВПС) может привести к серьезным гемодинамическим осложнениям, в результате чего некоторые пациенты становятся неоперабельными. Одним из таких осложнений является синдром Эйзенменгера, при котором прогрессирующее заболевание делает хирургическое вмешательство невозможным. В случаях, когда на основе неверных диагностических заключений устанавливается диагноз ВПС и проводится оперативное вмешательство, риск и осложнения могут быть значительными. Эти осложнения могут включать в себя не только прямой риск, связанный с хирургическим вмешательством и использованием искусственного кровообращения, но и возможность развития инфекционных осложнений после операции. В то время как случаи несвоевременной диагностики часто становятся известными медицинскому сообществу, моменты ошибочной диагностики ВПС обычно выявляются случайно. Для обеспечения точной диагностики врождённых пороков сердца необходимо проведение комплексного обследования пациента. Это начинается с тщательного анализа жалоб больного и данных, полученных в ходе физикального осмотра, за которым следуют результаты комплексного инструментального обследования. К таким методам относятся ЭКГ, рентгенография, Эхо-КГ и различная специальная инвазивная техника. Каждый из этих методов обладает собственной диагностической ценностью, но ни один из них отдельно взятый не может служить окончательным основанием для постановки диагноза. В современной медицинской практике особое предпочтение уделяется Эхо-КГ как методу диагностики состояния сердца. Этот метод действительно

информативен и привнёс революционные изменения в понимание внутрисердечных структур, позволяя наблюдать их работу в реальном времени. Однако для эффективного использования Эхо-КГ крайне важно наличие высокой квалификации специалиста, владеющего этой техникой. Несмотря на свою информативность, ЭхоКГ не может полностью заменить рентгенографию сердца, которая по-прежнему остаётся важным элементом комплексной диагностики сердечных заболеваний.

5.1. Биоэлектрическая активность миокарда при врождённых пороках сердца

Обычно первые подозрения на наличие порока сердца формируются у педиатра на основе наблюдаемых изменений в работе сердца ребёнка или у специалиста по функциональной диагностике в ходе интерпретации результатов ЭКГ.

Гемодинамические нарушения, вызванные наличием ВПС, обычно находят свое отражение в изменениях, видимых на электрокардиограмме.

Нами был проведен анализ ЭКГ у детей с ВПС. Обследуемые дети были распределены на 3 группы (описание дано в главе 2).

При наличии ДМПП ключевым фактором, влияющим на гемодинамику, является переток крови из левого предсердия в правое, что приводит к увеличенной нагрузке на правую часть сердца. На ЭКГданное состояние проявляется характерными изменениями, включая часто встречающуюся неполную блокаду правой ножки пучка Гиса и признаки гипертрофии правого предсердия и желудочка. Характерной чертой также является смещение электрической оси сердца в правую сторону, обычно занимающее положение между +60 и +150 градусами. В случаях, когда ДМПП особенно крупный, возможно развитие относительной недостаточности трикуспидального клапана, что усугубляет перегрузку правого предсердия.

Частота сердечных сокращений – это первый и обязательный параметр оценки ЭКГ. Выявлены следующие изменения ЧСС у детей с ДМПП: у 14

детей ЧСС была до 130 уд. в мин. (брадикардия), у 54 детей – до 160 уд.в минуту и у160 больных ЧСС составила больше 160 уд.в мин(тахикардия).

Для детей до года в норме характерно вертикальное положение ЭОС, что отражает нагрузку на правые отделы сердца в условиях внутриутробного типа гемодинамики. Значения ЭОС отражают выраженную в градусах величину <αQRS. Преобладающее количество больных с ДМПП (46%) имели вертикальное расположение ЭОС, у 20 % ЭОС отклонена вправо (угол альфа =+ 90 +150), что является характерным для данного возраста.

Необходимо отметить, что у 97 % детей зарегистрирована синусовая тахикардия, и только у 1 больного – суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия (таблица 5.1).

В процессе анализа электрокардиограмм пациентов с ДМПП, которых мы обследовали, были обнаружены следующие характерные изменения: у 46% больных выявлена гипертрофия правого желудочка, у 2% - гипертрофия правого предсердия. Блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) наблюдалась у 15% пациентов. Кроме того, тахикардия была отмечена у 97 % обследованных больных с ДМПП. Перегрузка правого желудочка при ВПС проявляется специфическими особенностями на ЭКГ, такими как неполная БПНПГ, для которой характерно появление rSR-комплекса в отведении V1. При усилении давления в лёгочной артерии увеличивается нагрузка на правый желудочек, что приводит к росту зубца R в правых грудных отведениях на ЭКГ у 30% пациентов. Также наблюдалась перегрузка правого предсердия у 60% больных. В случаях лёгочной гипертензии часто выявляется гипертрофия обеих желудочков с доминированием правого. Тахикардия фиксировалась у всех обследуемых пациентов с данным заболеванием.

У 30 % детей зарегистрировано снижение процессов реполяризации желудочков. Изменения в миокарде желудочков выявлены у 16 % больных.

Таблица 5.1. –Электрокардиографические показатели у детей с ВПС, абс. (%)

Показатель		Группа				p
		ДМПП (n=100)	ДМЖП (n=100)	ТФ (n=100)	контроль (n=30)	
Синусовая						
тахикардия		97*** (97,0)	98*** (98,0)	97*** (97,0)	6 (20,0)	<0,001
брадикардия			2*** (1,0)	3*** (1,0)	6 (20,0)	<0,001
Суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия						
		1 (1,0)		2 (2,0)		>0,05#
ЧСС	**83 – 130**	14*** (14,0)	2*** (2,0)	16*** (16,0)	30 (100)	<0,001
	131 – 160	54 (54,0)	17 (17,0)	54 (54,0)		<0,001
	Выше 160	32(32,0)	79(79,0)	30(30,0)		<0,001
ЭОС						
вертикальная		46 (46,0)	34 (34,0)	20** (20,0)	15 (50,0)	<0,01
горизонтальная		9 (9,0)	17 (17,0)	8(8,0)		>0,05
неотклонена (нормальная)		5*** (5,0)	23 (23,0)		8 (26,7)	<0,001
отклонена	влево	7 (7,0)	9 (9,0)	2 (2,0)		>0,05
	вправо	20 (20,0)	14 (14,0)	70*** (70,0)	7 (23,3)	<0,001
отсутствует		13 (13,0)	3 (3,0)			<0,05#
Гипертрофия						
правого желудочка		46 (46,0)	50* (50,0)	100***(100)	-	<0,001
правого предсердия		2* (2,0)		16 (16,0)	-	<0,05
левого желудочка		40***(40,0)	12 (12,0)	16 (16,0)	-	<0,001
левого предсердия		2 (2,0)			-	
Повышение электрической активности желудочка						
правого			30 (30,0)	16 (16,0)		<0,01#
левого		7 (7,0)	5 (5,0)	7 (7,0)		>0,05
Процессы реполяризации желудочков						
нарушение		70 (70,0)	65(65)	68 (68,0)	2(6)	>0,05#
снижение		30 (30,0)	25 (25,0)	21 (21,0)		<0,001
Блокада правой ножки пучка Гиса						
полная		15 (15,0)	3 (2,0)	6 (6,0)		<0,01
частичная			40 (40,0)	48(48,0)		>0,05#
Обменные нарушения в миокарде		16 (16,0)	25 (25,0)	15 (15,0)		>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами(по критерию $\chi 2$ для произвольных таблиц), #между отдельными группами, *p<0,05,**p<0,01,***p<0,001 – при сравнении с контрольной группой (по критерию $\chi 2$).

ДМЖП проявляется переливом артериальной крови в правый желудочек. Существует заметная связь между электрокардиографическими и клиническими показателями. Незначительный ДМЖП обычно сопровождается нормальной картиной на ЭКГ. Гипертрофия миокарда ЛЖ на ЭКГ обычно

указывает на более крупный дефект перегородки и умеренное перемещение крови из левого желудочка в правый. При этом наличие признаков гипертрофии миокарда правого желудочка на ЭКГ обычно сопровождается лёгочной гипертензией в большинстве случаев.

У больных с ВПС при ДМЖП тяжесть клинических проявлений и ЭКГ изменений зависит от размеров дефекта.

Необходимо отметить, что у 98 % детей зарегистрирована синусовая тахикардия, у 2 детей выявлена синусовая брадикардия.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) у детей с ДМЖП была следующей: у 19 детей ЧСС была до 120 уд. в мин. (брадикардия), у 79 детей – от 140 уд.в минуту и выше.

Преобладающее количество больных с ДМЖП (34%) имели вертикальное расположение ЭОС. У 23 % ЭОС не отклонена, что несвойственно для данного порока. ЭОС горизонтальная была у 17 %, вправо (угол альфа =+ 90 +150)– у 14 %, что является характерным для данного возраста, и ЭОС отклонена влево – у 9. Анализ зубца Р показал его расширение в отведениях I, II, V5-6 у 45% пациентов, в то время как заострение наблюдалось в отведениях II, V1-2 у 50%. Глубокий зубец Q был обнаружен в отведениях V5-6 у 35% больных, указывая на гипертрофию стенок правого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Признаки стойкой лёгочной гипертензии включали комплексы qR в правых грудных отведениях, найденные у 50% детей с дефектами более 5 мм. Смещение зубца ST и острые зубцы Т в отведениях V1-V4 наблюдались у 65% детей с ДМЖП, что свидетельствует о значительных нарушениях реполяризации, вызванных перегрузкой и дистрофией миокарда правого желудочка.

В исследуемой группе детей гипертрофия правых отделов сердца была выявлена у 50% пациентов, тогда как гипертрофия левых отделов сердца обнаружена у 12% обследуемых. Признаки комбинированной нагрузки на желудочки, включая появление индикаторов гипертрофии правого желудочка в

левых грудных отведениях на ЭКГ, часто свидетельствуют о наличии лёгочной гипертензии. Также отмечается, что у всех пациентов наблюдалась тахикардия.

Среди детей с ДМЖП увеличенная электрическая активность правого желудочка была отмечена у 30% пациентов, левого желудочка – у 5. У 40% детей были зарегистрированы проблемы с проводимостью сердца, проявляющиеся как неполная БПНПГ блокада правой ножки пучка Гиса. Кроме того, у 12% пациентов с ДМЖП выявлена полная БПНПГ. У 25% детей отмечалось снижение процессов реполяризации в желудочках сердца. Кроме того, у четверти обследуемых детей были обнаружены нарушения обменных процессов в миокарде желудочков.

Ранними и общими электрокардиографическими сдвигами у многих детей с ВПС из группы синих (в данном случае при тетраде Фалло) явились признаки перегрузки правых отделов сердца. У 97 % больных с тетрадой Фалло отмечалась синусовая тахикардия. Всего у 3 пациентов выявлена синусовая брадикардия. Суправентрикулярная экстрасистолия выявлена у 2 больных. Синусовая аритмия зарегистрирована чаще у детей с ТФ (50%).

ЧСС варьировала в диапазоне 80-180 в минуту, в зависимости от возраста. Так, чаще всего у детей отмечалась ЧСС в пределах от 130 до 160 уд. в мин. у 54 %. У 30 % больных ЧСС была выше 160 уд в мин. (тахикардия), и всего у 16 % - от 83 до 130 уд. в мин. (брадикардия).

Выраженное отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо при тетраде Фалло проявлялись у 70 % детей. Вертикальное положение ЭОС встречалось у 20 % детей. У 8 % выявлено горизонтальное положение ЭОС. Всего лишь у 2 % детей отмечалось отклонение ЭОС влево. Также отмечается, что величина зубца rV1 не имеет прямой связи с уровнем систолического давления в полости правого желудочка. Показатели, указывающие на усиленную работу левого желудочка, такие как повышение амплитуды зубца R в отведениях V5-6, обычно обнаруживаются в наиболее тяжелых случаях данного заболевания. В контексте тетрады Фалло у 100% пациентов электрокардиограмма выявляет характерные признаки увеличения нагрузки на

правый желудочек. У 16% детей с ТФ на ЭКГ были обнаружены признаки гипертрофии ЛЖ. Расстройства в процессах реполяризации желудочков, включая снижение их активности, отмечались у 21% пациентов. При этом у большинства детей (68%) наблюдались изменения в процессах реполяризации, что проявлялось в виде низкоамплитудного, изоэлектричного или отрицательного зубца Т в стандартных и левых грудных отведениях. В некоторых случаях эти нарушения проводимости сопровождались опущением сегмента ST ниже уровня изолинии и реже наблюдалось появление высокоамплитудного зубца Т в соответствующих отведениях. В группе исследуемых детей у 48% были обнаружены нарушения в сердечной проводимости, проявляющиеся в виде неполной БПНПГ, при этом полная блокада была зафиксирована у 6 детей. Заметная электрическая активность обнаружена у 16% - в правом желудочке и у 7% - в левом желудочке.

Проведен сравнительный анализ ЭКГ у детей с ДМПП, ДМЖП и тетрадой Фалло. Выявлены нарушения показателей ЭКГ по всем параметрам. Так, нарушения автоматизма во всех группах проявлялись синусовой тахикардией (при ДМПП -97, при ДМЖП – 98, при тетраде Фалло -97).

Определение электрической оси сердца (ЭОС) играет ключевую роль в диагностике сердечных заболеваний, поскольку оно отражает ориентацию анатомической оси сердца и может косвенно указывать на изменения в объеме сердечных камер, вызванные их перегрузкой. Согласно многим исследованиям, нормальный диапазон положения ЭОС варьирует от 0 до +90 градусов, при этом лишь в редких случаях ЭОС выходит за эти пределы.

Отклонение ЭОС вправо от +90 до + 180 0 встречалось у 20 % больных с ДМПП, у 14 % больных с ДМЖП и у 65 % больных с тетрадой Фалло. Отклонение ЭОС влево выявлено у 7 больных с ДМПП, у 9 больных с ДМЖП и у 3 больных с тетрадой Фалло.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) у больных с ДМПП была определена в пределах от 80 до130 уд\ в мин– у 14 %, при ДМЖП –у 2 %, при тетраде Фалло – у 16. ЧСС в пределах от 130 до 160 уд. в мин. одинаково часто

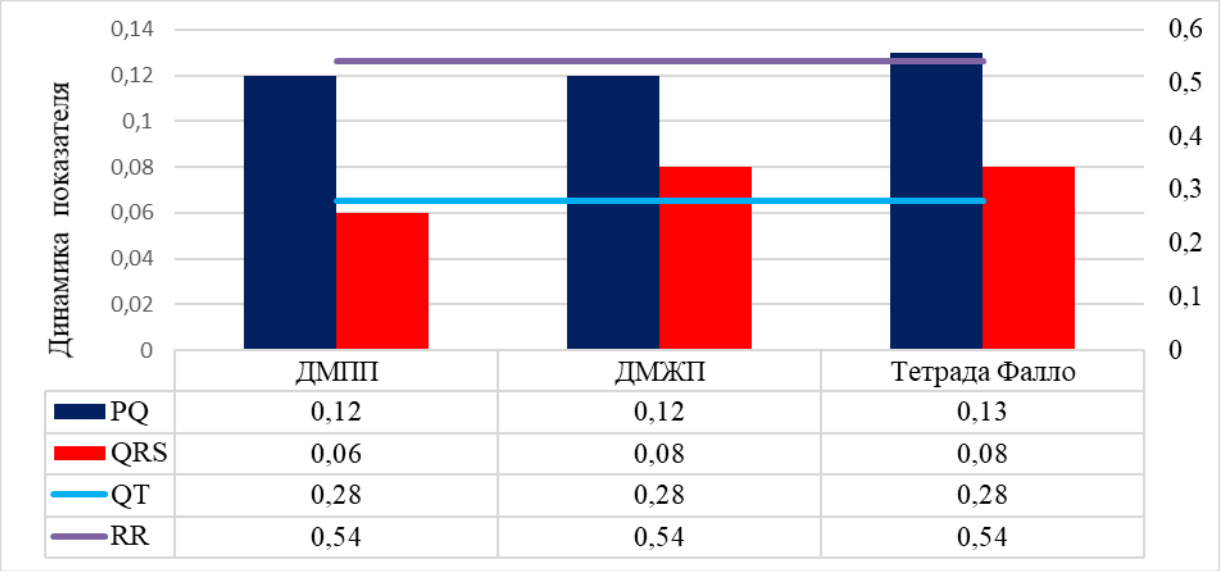
зарегистрированы у детей с ДМПП (54%), и при тетраде Фалло (54 %). У детей с ДМЖП в этих пределах ЧСС зарегистрировано у 17 %. Свыше 160 уд в мин. ЧСС, встречалось у 32 % детей с ДМПП, 79 % детей с ДМЖП и 30 % детей с тетрадой Фалло. По сравнению с детьми без ВПС, повышение частоты сердечных сокращений отмечалось у детей с ВПС.

Установленные нарушения проводимости сердца у детей проявлялись в виде неполной БПНПГ у 40% пациентов с тяжёлым течением ДМЖП и у 48% пациентов, страдающих тетрадой Фалло. Полная БПНПГ у обследуемых больных встречалась реже (у 15 больных с ДМПП, у 3 больных с ДМЖП и у 6 больных с тетрадой Фалло).

Частота нарушений процесса реполяризации в миокарде желудочков составляла более 70% во всех группах, что было намного больше по сравнению с контрольной группой. При сравнении между простыми и сложными пороками, нарушение реполяризации достоверно чаще встречались в группе с тяжёлыми пороками.

Перегрузка различных отделов сердца встречалась как при простых, так и при сложных пороках. Чаще всего это была гипертрофия правого (ДМПП – 46%, ДМЖП - 50%, ТФ - 100%) и левого желудочков (ДМПП – 2%, ДМЖП - 12%, ТФ-16%). Меньше встречалась гипертрофия левого предсердия (ДМПП – 2) и правого предсердия (ДМПП – 40%, ТФ – 39%).

Повышение электрической активности правого желудочка выявлено у 30% больных с ДМЖП и у 16% с ТФ; левого желудочка-у 7% больных с ДМПП, у 5% - с ДМЖП и у 7% - с ТФ. Повышенная электрическая активность обеих желудочков встречалась у 4% с ДМЖП и у 7% с ТФ, при ДМПП не выявлено этой активности.



	ДМПП	ДМЖП	Тетрада Фалло
PQ	0,12	0,12	0,13
QRS	0,06	0,08	0,08
QT	0,28	0,28	0,28
RR	0,54	0,54	0,54

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Q-критерию Кохрена)

Рисунок 5.1 - Показатели ЭКГ у детей с простыми и сложными ВПС

У всех обследуемых основной группы выявлены обменные нарушения в миокарде желудочков (у больных с ДМПП – 16%, с ДМЖП – 25%, с ТФ – 15%) (рисунок 5.1).

Таким образом, ЭКГ является ценным помощником при исследованиях ВПС у детей. Изменения биоэлектрической активности миокарда при каждом из известных видов пороков сердца зависит от гемодинамической ситуации, характерной для данного порока. Они выражались в изменении положения электрической оси сердца, появления признаков гипертрофии миокарда, систолической или диастолической перегрузки того или иного отдела сердца. Нередко имеют место изменения сегментов ST и Т, обусловленных дистрофией миокарда. Как показали наши наблюдения, нарушения функции автоматизма и проводимости, БНПГ, нарушения реполяризации чаще встречаются у детей с тяжёлыми пороками.

5.2. Морфологические и функциональные изменения сердца и его клапанного аппарата при врождённых пороках сердца

Эхо-КГ занимает ведущее место среди методов диагностики состояния сердца благодаря своей высокой эффективности, безопасности и неинвазивности. Этот ультразвуковой метод исследования обеспечивает

детальное изучение, как структурных характеристик сердца, так и оценку его функционирования. Особенно значительными возможности Эхо-КГ становятся при применении допплеровской техники, позволяющей точно анализировать кровоток внутри сердечных камер и сосудов. ЭХОКГ сердца является важным и единственным неинвазивным методом диагностики заболеваний сердца у детей.

Эхо-КГ является комплексным методом исследования, который включает в себя М-режим, В-режим, допплерометрию. Одним из новых направлений УЗИ сердца является использование трехмерной и четырехмерной эхографии.

Проведенные исследования эхокардиографичских параметров сердца в трех группах детей с ВПС выявили изменения, значения которых зависели от гемодинамики и тяжести течения порока.

По результатам Эхо-КГ, было установлено, что в основной группе детей показатели конечно-систолических и конечно-диастолических размеров, а также объемов левого желудочка значительно превосходили аналогичные данные у детей из контрольной группы. В дополнение к этому, как ударный, так и минутный объемы сердца в основной группе были выше по сравнению с контрольной группой. Однако фракция выброса и фракция укорочения левого желудочка в основной группе были заметно ниже, чем у детей из контрольной группы.

Гемодинамические нарушения у обследуемых нами больных с ДМПП не проявлялись особыми изменениями в сравнении с другими пороками, но имели разницу в сравнении с контрольной группой. Согласно результатам, проведенной ЭХОКГ в группе детей с ДМПП показатели конечно-систолического и конечно-диастолического размеров существенно превышали таковые в контрольной группе.

Цель Эхо-КГ при исследовании пациента с ДМПП – определить размер и положение дефекта, соотношение лёгочного и системного потоков и систолическое давление в лёгочной артерии. Поток патологического сброса крови параллелен лучу, что облегчает проведение импульсно-волновой и

цветовой допплерографии. В зависимости от выраженности сброса крови возможны дилятация правых отделов сердца и лёгочной артерии, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, уменьшение размеров ЛЖ и его недостаточное наполнение.

Дети с ДМПП были распределены на 2 группы в зависимости от размеров дефекта. Первую группу составили дети с дефектом до 5 мм (60), вторую группу – дети с дефектом больше 5 мм (40).

По нашим результатам исследований, у 82% детей с ДМПП зарегистрировано увеличение размеров ПЖ, причем достоверно чаще у детей II группы (ДМПП больше 5 мм) —61 %, чем I группы (ДМПП меньше 5 мм) — 18%. У 40 детей выявлено увеличение толщины передней стенки ПЖ, что также больше во второй группе -70 %,чем впервой —30%,

У детей второй группы также чаще выявлено утолщение межжелудочковой перегородки (63%), чем у детей I группы (37%).

Давление в полости правого желудочка, является одним из характерных показателей на ЭХОКГ у детей. В норме у детей раннего возраста давление в ПЖ составляет 15-30 мм.рт.ст. По нашим исследованиям, у 14 детей среднее расчетное давление в правом желудочке было 56 мм. рт. ст, что намного чаще у детей с дефектом больше 5 мм (10) со средним значением давления 58 мм.рт.ст. У детей с дефектом меньше 5 мм (4) – средний показатель составил 40 мм.рт.ст.

В связи с тем, что ДМПП относятся к ВПС с обогащением малого круга кровообращения, при допплерэхокардиографическом исследовании важным параметром является наличие признаков лёгочной гипертензии (ЛГ). Результаты исследований выявили, что всего у 20 % отмечались признаки ЛГ и также часто в группе детей с дефектом больше 5 мм, чем у детей с дефектом меньше 5 мм.

Сократительная способность миокарда желудочков оценивалась по показателям фракции выброса (ФВ) и глобальной сократимости миокарда (ΔS).

Увеличение ФВ (более 75 %) выявлено у 16 %, у 30 детей второй группы и у 15 детей первой группы. У 46 % детей выявлено снижение фракции выброса

ниже 65 %, из них у 18 детей первой и у 30 детей II группы, p> 0,05. У 9 детей выявлено снижение ФВ в пределах 30-48 %, и в основном у детей второй группы.

В ходе исследования у 16% детей было отмечено увеличение ΔS, а снижение этого показателя наблюдалось у 31%. Эти результаты согласуются с предыдущими наблюдениями, проведенными на 20 детях первой группы и 35 детях второй группы.

Допплерографический анализ кровотока был выполнен у всех пациентов с ДМПП. Результаты показали, что у большинства детей (80%) происходит сброс крови слева направо. В группе с дефектом менее 5 мм этот показатель достигал 85%, а в группе с дефектом более 5 мм — 80%. Обратный сброс, справа налево, фиксировался реже, наблюдаясь у 4% детей первой группы и 3% второй группы. Двусторонний сброс выявлен у 7 %, причем чаще у детей 2 группы (18%), чем у детей 1 группы (54%). Сброс не был зарегистрирован всего у 4 % детей (1 группы).

Допплерографическое исследование кровотока на клапанах сердца выявило регургитацию 2 степени чаще всего на трикуспидальном клапане (ТК) - у детей первой группы- 38 %, и у 52 % детей второй группы. Со 2-3 степенью регургитации встречался 1 больной из второй группы. С регургитацией 3 степени – 9 детей также из второй группы обследования.

Регургитация на митральном клапане у детей с ДМПП наблюдалась редко, и одинаково в обеих группах по 3 % и всего лишь 1 степени.

Регургитация на клапане лёгочной артерии встречалась меньше всего. 1 степени регургитация встречалась всего лишь у 6 больных второй группы. А 1-2 степени - у 1 ребёнка 2-й группы.

Регургитация 1 степени на аортальном клапане встречалась у 6 детей 2-ой группы, регургитация 2 степени – у 1 ребёнка.

Из наиболее часто встречающихся МАРС при ДМПП, нами выявлены: атипично расположеная хорда в левом желудочке -8, атипично расположенная хорда – 1,дискинезия МЖП – 6, расширение правых отделов сердца -7,

расширены левые отделы и правый желудочек – 3, сердце ротировано -3, тахиаритмия -6, умеренная регургитация – 4.

У детей с ДМЖП на ЭХОКГ выявлялись следующие особенности: большинство ДМЖП (70%) расположено в мембранозной части межжелудочковой перегородки. Дефекты мембранозной части межжелудочковой перегородки обычно небольшие, одиночные рестриктивные. Дефекты мышечной части межжелудочковой перегородки полностью окружены миокардом желудочков. Дефекты мышечной части межжелудочковой перегородки бывают множественными. Поток через рестриктивный ДМЖП можно определить при цветовой допплерографии.

Дети с ДМЖП были распределены на 2 группы в зависимости от размеров дефекта. Первую группу составили дети с дефектом до 5 мм (38), вторую группу – дети с дефектом больше 5 мм (62). В зависимости от топографического расположения ДМЖП чаще встречались перимембранозные дефекты (75%). Мышечные ДМЖП встречались в 25 % случаев.

Средний размер ДМЖП был равен 1,2 см. Средний размер дефекта мембранной части МЖП был равен 0,58 см, средний размер дефекта мышечной части составил 0,66 см.

Фракция выброса, как правило, не бывает ниже 60%. Лишь у 3 детей, выявлено уменьшение фракции выброса менее 55%, что свидетельствовало о выраженных признаках сердечной недостаточности и совпадало с клиническими данными. У 65 детей с ДМЖП ФВ зарегистрирована до 65 %.

Большие объемные перегрузки правых камер сердца могут привести к повышенному давлению в правом желудочке в диастолу и парадоксальному движению межжелудочковой перегородки. Такое парадоксальное движение межжелудочковой перегородки – наиболее частые эхокардиографические изменения, обнаруживаемые у детей при большом ДМЖП.

В результате ЭХОКГ у детей с ДМЖП отмечалось заметное возрастание конечно-систолического и конечно-диастолического объемов. Эти наблюдения свидетельствуют о дилатации левого желудочка и увеличении размера левого

предсердия, что является результатом объемной перегрузки левых отделов сердца.

По результатам наших исследований, у 26 (26)% детей выявлено увеличение КДО, причем достоверно чаще у детей второй группы. У 32 % детей выявлено увеличение конечно-систолического объема левого желудочка. Размеры левого предсердия были увеличены у 34 пациентов, в большей степени из первой группы. В 75% случаев у пациентов из второй группы с наличием большого ДМЖП давление в левом желудочке было в 4 раза больше, чем в правом. Сброс был очень большой, и минутный объем малого круга кровообращения в несколько раз превышал минутный объем большого круга в этой группе детей. В результате компенсации гемодинамических нарушений у всех детей проявилась гипертрофия левого желудочка. У детей первой группы, с малыми дефектами (25%), чаще отмечались нарушения в системе гемодинамики.

У 52% пациентов при допплерографии были обнаружены признаки регургитации на трикуспидальном клапане (ТК), соответствующие 2 степени, а у 1 пациента дагностированы признаки регургитации 2-3 степени. С регургитацией 3 степени – 9 детей.

Регургитация на митральном клапане (МК) среди детей с ДМЖП была отмечена тольков 1 случае.

Регургитация на клапане лёгочной артерии встречалась меньше всего. 1 степени регургитация встречалась всего лишь у 6 больных второй группы. А 1-2 степени - у 1 ребёнка 2-й группы.

Регургитация 1 степени на аортальном клапане встречалась у 54 детей 2-й группы, регургитация 2 степени – у 33 детей.

При ЭХОКГ исследовании ВПС – тетрада Фалло были характерны следующие гемодинамические изменения, которые встречались у всех больных: праворасположенность и расширение аорты и полости правого желудочка, уменьшение размеров левого желудочка и левого предсердия,

гипертрофия правого желудочка, перерыв эхосигналов в межжелудочковой перегородке, сужение выходного тракта правого желудочка (таблица 5.2).

При эхокардиографическом исследовании у детей с тетрадой Фалло часто обнаруживается значительный субаортальный ДМЖП. В исследовании, включающем 81 пациента, показатели конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ оказался ниже нормы, исходя из площади поверхности тела, а у 15 детей этот размер соответствовал нижней границе нормальных значений. В ходе исследования всех пациентов было выявлено, что индекс КДО ЛЖ у всех составлял менее 35 мл/м². При этом в большинстве случаев (у 95% пациентов) данный индекс не превышал 30 мл/м². У 40 детей наблюдалось уменьшение размеров левого предсердия, а у остальных 60 детей его размеры соответствовали норме.

По данным ЭхоКГ мы вычисляли индекс McGoon у исследуемых детей с тетрадой Фалло. Данный индекс определяется как отношение суммы диаметров ветвей лёгочной артерии к диаметру нисходящей аорты. Средний показатель данного индекса составляет 2,0. В результате были выявлены существенные изменения, особенно в правых отделах сердца. Так, у 76 детей был установлен инфундибулярный стеноз, еще у 83 детей была установлена гипоплазия фиброзного кольца, легочного ствола и ветвей лёгочной артерии. Кроме того, у 15 детей были выявлены дополнительные дефекты МЖП.

В обследовании детей с различными формами врождённых пороков сердца (ВПС), было выявлено, что параметры, такие как конечно-систолический и конечно-диастолический размеры, а также объемы левого желудочка, значительно превосходили аналогичные показатели у детей из контрольной группы. Кроме того, у этой категории пациентов отмечалось увеличение ударного и минутного объема крови. В то же время фракция выброса и фракция укорочения сердца оказались заметно ниже по сравнению с данными контрольной группы (таблица 5.2). Необходимо отметить, что при ЭХОКГ исследовании в обследуемых группах выявлены дополнительные особенности. Так, в группе детей с ДМПП атипично расположенная хорда в

левом желудочке встречалась у 9 детей, дискинезия МЖП – у 6 детей, расширение правых отделов сердца – у 7, расширение правых отделов и левого желудочка – у 3, ротированное сердце – у 3, тахиаритмия – у 6. У больных с ДМЖП выявлены следующие дополнительные изменения на ЭХОКГ: смешанная гипертрофия, гипертрофия стенки левого желудочка – у 7, гипертрофия стенок ПЖ – у 2,декстрапозиция аорты – у 1, расширение обеих желудочков сердца – у 6, расширение полостей миокарда – у 2 больных. У больных с ТФ дополнительные особенности протекали в видесмешанной гипертрофии – у 1, гипертрофии стенок левого желудочка – у 5, гипертрофии стенок ПЖ - у 1, расширение обеих желудочков - у 4, расширение полостей миокарда – у 2 больных.

Таким образом, приведенные данные параметров ЭХОКГ свидетельствуют о выявленных нарушениях функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с ВПС и могут быть использованы как дополнительные методы диагностики и объективного анализа.

Так как парамеры ЭХОКГ имели закономерные изменения, связанные с различной гемодинамикой при разных вариантах ВПС, Нами выявлены изменения характерные для всех видов порока проявляющиеся снижением ФВ, ФУ, увеличением КДР, КСР, УО, МО. Указанные изменения могут расцениваться как признаки ухудшения состояния детей с ВПС. Выявленные нарушения обосновывают целесообразность более подробного и обследования больных с ВПС и назначения индивидуальных терапевтических мероприятий.

Таблица 5.2. – Результаты Эхо-КГ детей с ВПС, абс.

Показатель		Группа				p
		ДМПП (n=100)	ДМЖП (n=100)	ТФ (n=100)	контроль (n=30)	
КСР, см		1,6±0,3	1,7±0,3	1,8±0,2**	1,3±0,2	>0,05
КДР, см		2,4±0,4	2,5±0,4	2,6±0,4	2,1±0,4	>0,05
КСО, мл		5,1±0,4	6,8±0,5**	7,1±0,4**	4,8±0,5	<0,001
КДО, мм		24,0±2,1***	29,1±2,2***	33,1±2,4***	12,3±0,9	<0,001
УО, мл		11,0±1,2***	15,0±1,4***	18,0±1,6***	7,6±0,6	<0,001
ФВ, %		62,1±4,3*	60,2±4,2**	70,1±5,2	71,6±4,2	<0,01
ФУ, %		32,2±2,2	34,1±2,3	35,2±2,2	35,4±3,1	<0,05
МЖП, см		4,4±0,3	4,8±0,3	4,6±0,3		<0,05
ЗСЛЖ		4,5±0,3	5,2±0,4	4,0±0,3		<0,001
Дефект	**<0,5мм**	40 (40,0)	32 (32,0)	30 (30,0)		>0,05#
	≥0,5мм	60 (60,0)	68 (68,0)	70 (70,0)		>0,05#
Дополнительные особенности						
Атипично расположенная хорда в левом желудочке		9 (9,0)				
Дискинезия МЖП		6 (9,0)				
Расширение						
правых отделов сердца		7 (7,0)				
левых отделов и правого желудочка		3 (3,0)				
Сердце ротировано		3 (3,0)				
Тахиаритмия		6 (6,0)				
Гипертрофия						
смешан			1 (1,0)	1 (1,0)		>0,05#
стенки левого желудочка			7 (7,0)	5 (5,0)		>0,05#
стенки правого желудочка			2 (2,0)	1 (1,0)		>0,05#
Декстрапозиция аорты 40%			1 (1,0)	2 (2,0)		>0,05#
На уровне базальной части тонкая струя шунтирующего кровотока слева на право						
			1 (1,0)	1 (1,0)		>0,05#
Расширение						
обеоих желудочков			6 (6,0)	4 (4,0)		>0,05#
полостей миокарда			2 (2,0)	2 (2,0)		>0,05#
полостей отсутствует			1 (1,0)	1 (1,0)		>0,05#

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Краскела-Уоллиса, #по критерию $\chi 2$),*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни).

ГЛАВА 6. БИО-, ЦИТОХИМИЧЕСКИЙ И ИММУННЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

6.1. Уровень маркеров миокардиального повреждения при врождённых пороках сердца

В клинической практике у пациентов, страдающих ВПС, часто встречаются нарушения энергетического обеспечения миокарда и тканевого гомеостаза. Для диагностики и оценки этих нарушений применяются специализированные биохимические индикаторы, отражающие различные аспекты патологического процесса, затрагивающего как миокард, так и организм в целом. Особенно значимыми в этом отношении являются показатели КФК-МВ, ЛДГ, АсАт, Тр-Т и I, и в сывороточной крови. Смещение биохимических маркеров может указывать на серьезные изменения в энергетическом балансе, поражение миокарда, усиление проницаемости мембран клеток миокарда, а также на степень выраженности патологических процессов при различных сердечных заболеваниях.

Важно отметить, что КФК-МВ является одним из ранних маркеров повреждения миокарда, в то время как уровни ЛДГ и тропонина I (Тр I) увеличиваются в более поздние временные интервалы, что делает их поздними индикаторами подобных поражений.

Значимыми маркерами гибели миоцитов является концентрация в крови КФК, ЛДГ, АСТ, кардиотропонинов Т и I.

Увеличение активности КФК-МВ свидетельствует о том, что сохраняются процессы повреждения миокарда или изменения метаболизма в кардиомиоцитах.

В данной главе представлены диагностически значимые показатели повреждения миокарда у детей с ВПС.

Для выполнения сравнительного анализа была сформирована контрольная группа из 30 детей, не имеющих ВПС. В этой группе равномерно распределены мальчики и девочки — по 15 человек в каждой подгруппе.

Пороки в основной группе были представлены ДМЖП — 50 детей, ДМПП — 50 детей и ТФ — 50 детей. Все дети основной группы находились в тяжёлом состоянии с признаками сердечной недостаточности 1-2 А-Б степени. Как было отмечено во второй главе, контрольная группа состояла из 30 детей, не имеющих ВПС, и была сопоставима по возрасту с основной группой. В ходе комплексной диагностики контрольной группы, включающей как клиническое обследование, так и применение инструментальных методов, а также на основе систематического динамического мониторинга, было подтверждено отсутствие у участников каких-либо проявлений кардиальной патологии.

Диагноз ВПС был установлен постнатально, в первые месяцы жизни на основании комплексного клинико-инструментального исследования. Оценка степени недостаточности кровообращения (НК) у наблюдаемых детей проводилась с применением классификации, разработанной Стражеско и Василенко, в ее модифицированной версии, предложенной Н.А. Белоконь. Параллельно с этим, в рамках того же исследовательского подхода, у детей с ВПСпроводился анализ биохимических нарушений, что позволило осуществить комплексное изучение, включая оценку иммунологических параметров.

Для оценки биохимического состояния сердечной деятельности определяли уровень тропонина-Т в крови с помощью тест – системы, активность креатинфосфокиназы МВ фракции (КФК-МВ) методом иммуноферментного анализа, активность ЛДГ, АСТ, АЛТ.

Изучение жалоб, анамнеза жизни и заболевания, проводили по специально разработанной индивидуальной карте. Клинико-инструментальная оценка у пациентов с ВПС подробно описана в 3-й главе, а лабораторная – в 5.

Нами проанализированы клинико-биохимические особенности течения ВПС в трёх обследуемых группах. При малых дефектах признаков нарушения кровообращения (НК) не было. У 12 детей с большим дефектом отмечались признаки тотальной сердечной недостаточности: увеличение печени, селезёнки, одышка, тахикардия, отеки, застойные хрипы в легких.

Анализ историй болезни больных 3 группы детей (с тетрадой Фалло) показал, что клинические признаки, тяжесть и течение ВПС из группы синих существенно отличается от таковых при бледных формах.

Клинические проявления нарушения сердечной деятельности у детей зависели от структуры порока, степени тяжести, наличия или отсутствия сердечной недостаточности.

Анализ проведенных биохимических исследований показал, что значения определяемых ферментов во всех группах исследования были повышенными по сравнению с контрольной группой. Но наиболее значительные изменения данных значений отмечаются у детей при тяжёлом течении ВПС (при тетраде Фалло).

У детей с ВПС, следствием длительного и тяжелого течения является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Для постановки диагноза ХСН, основными критериями являются: характерные симптомы сердечной недостаточности (СН), результаты тщательного физикального осмотра, а также данные, полученные с помощью объективных (инструментальных) методов обследования.

В возникновении и формировании сердечной недостаточности у детей с ВПС существенную роль играет активация системы цитокинов.

Существенным признаком течения порока, который отражает нарушения функции сердечно-сосудистой системы является сердечная недостаточность. Чем более сложной была анатомия врождённого порока сердца, тем более ранние и более тяжелые проявления имела сердечная недостаточность. У исследуемых детей сердечная недостаточность часто выражалась в виде одышки и тахикардии, а также наблюдалось увеличение объема сердца. Эти симптомы сочетались с расширением сердечных камер, гипертрофией миокарда желудочков и умеренным ухудшением сократительной функции миокарда.

У 40 % больных сердечная недостаточность была в стадии хронической, с отрицательной динамикой течения, которая проявлялась ухудшением

самочувствия, нарастанием одышки, тахикардии, увеличением размеров печени.

Уменьшение общей активности креатинфосфокиназы (КФК) указывает на нарушение энергетического потока в фосфокреатиновом пути. Это ведет к снижению способности миокарда к сокращению из-за ингибирования фосфорилирования АТФ и замедления передачи энергии к миофибриллярным белкам. Ухудшение энергетического обеспечения миокарда способствует развитию повреждений кардиомиоцитов, компенсаторному склерозу и интерстициальному фиброзу, что дополнительно ослабляет сократительную функцию миокарда. Повышение активности КФК-МВ может отражать повреждение кардиомиоцитов с последующим высвобождением изофермента в кровоток (рисунок 6.1).

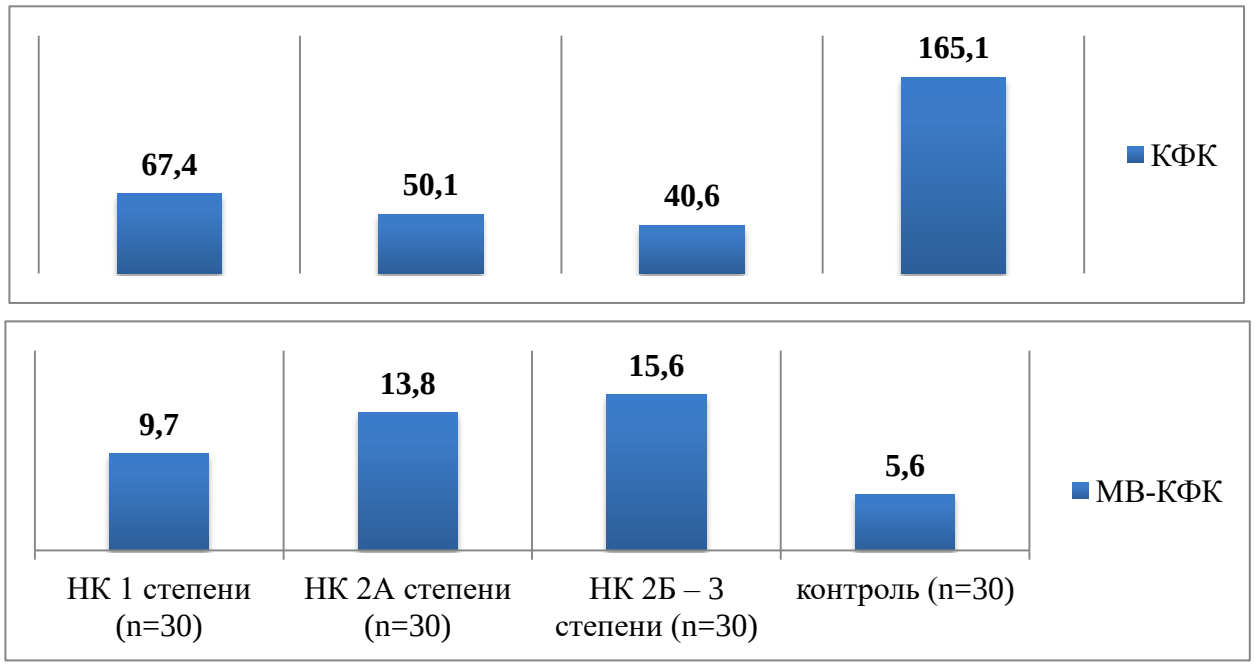


Рисунок – 6.1. Уровни КФК и КФК-МВ у детей с ВПС при НК, ед/л

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между соответствующими группами (по U-критерию Манна-Уитни).

Исследования показали, что у детей с сердечной недостаточностью при ВПС наблюдалось снижение активности КФК и повышение КФК-МВ в зависимости от степени НК. КФК снизилось от 67,4 до 40,6 ед/л, от 1 до 3

степени. КФК-МВ повысилось от 9,7 до 15,6 ед/л в зависимости от степени. Эти показатели были наиболее выражены у больных с тяжёлым течением порока, с НК 3 степени.

Среди биомаркеров миокардиального повреждения, МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ) классифицируется как ранний индикатор, тогда как ЛДГ и тропонин I (Тр I) рассматриваются как более поздние маркеры таких поражений. Кроме того, существуют иные маркеры, указывающие на повреждение кардиомиоцитов. Множество исследователей отмечают первостепенное значение миокардиальных тропонинов Т и I в диагностике поражений миокарда, подчеркивая их высокую диагностическую чувствительность (таблица 6.1).

Таблица 6.1. – Уровни ферментов у детей с ВПС

		Показатель	**Фермент**			
			АЛТ, ед/л	**АСТ, ед/л**	**СРБ, мг/л**	**ЛДГ, ед/л**
			Норма			
			5 – 40	5 – 40		200 – 400
Группа	**ДМПП (n=100)**	μ	27	34	4,51	512
		R	22 – 35	29 – 40	4,1 – 5	425 – 560
		p1	<0,001	<0,001		<0,001
	ДМЖП (n=100)	μ	24	42	4,6	545
		R	17 – 32	33 – 56	4,3 – 5,2	446 – 625
		p1	<0,01	<0,001		<0,001
		p2	>0,05	>0,05		>0,05
	ТФ (n=100)	μ	22	44	4,7	556
		R	16 – 29	36 – 57	4,4 – 5,3	465 – 645
		p1	<0,05	<0,001		<0,001
		p2	>0,05	<0,05		<0,05
		p3	>0,05	>0,05		>0,05
	контроль (n=30)	μ	15	17	4,3	250
		R	12 – 23	15 – 21	4,0 – 4,8	200 – 310
p			<0,001	<0,001	>0,05	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса), p1 - при сравнении с контрольной группой, p2 - при сравнении с группой детей с ДМПП, p2 - при сравнении с группой детей с ДМЖП, , p2 - при сравнении с группой детей с ТФ (по U-критерию Манна-Уитни).

Среди всех анализируемых ферментов наиболее существенные отклонения от нормы отмечались в показателях ЛДГ и КФК-МВ. Так, ЛДГ у детей с ДМПП составил 512, при ДМЖП- 545, при ТФ – 556, у детей контрольной группы – 250. КФК – МВ- у детей с ДМПП составил 44, с ДМЖП – 48, с ТФ – 51, в контрольной группе – 10,8.

Показатели КФК и АЛТ были в пределах нормы (92, 110, 115 и 27, 24, 22 соответственно). Уровень АСТ в основной группе (дети с ДМПП, ДМЖП, ТФ) был в норме (34,42,44), но выше показателя АЛТ (27, 24, 22 соответственно).

Показатели тропонинов Т и I не превышали нормальных значений. Но восновной группе уровень показателей сердечных тропонинов был выше (Тр Т – 0,13; 0,15; 3,15; тропонин I- 0,02; 0,03;0,04) по сравнению с группой сравнения (ТрТ – 0,10, Тр I- 0,01). Количественный анализ показал, что в основной группе детей с ДМЖП показатели тропонина Т (ТрТ) и тропонина I (Тр I) были значительно выше, превышая норму в 1,5-2 раза (ТрТ- 0,15; Тр I - 3,15), в сравнении с группой сравнения и первой группой (с дефектом межпредсердной перегородки, ДМПП - ТрТ- 0,13; Тр I - 0,02). Аналогичные результаты наблюдались у детей с тетрадой Фалло (ТрТ- 0,03; Тр I - 0,04). Значительное повышение уровня тропонина I наблюдалось во всех группах, что имеет статистическую значимость (рисунок 6.2).

Как видно на рисунке, у детей с ДМЖП и тетрадой Фалло показатели уровней тропонина – Т, КФК-МВ были повышенными (Тр Т-0,15; КФК-МВ-48, и ТрТ- 3,15; КФК-МВ -51, соответственно). У детей с ДМЖП и ТФ имело место статистически достоверное повышение показателей ЛДГ (545; 556) и АСТ 42;44) ($p<0,05$). Уровень ЛДГ был повышен в среднем на 50 Ед. Из всех групп исследований, среди тропонина I, наибольшие показатели (в среднем 0,03 нг/мл) выявлены у детей с ДМЖП и ТФ (Тр I-0,03; 0,04), а в других группах

показатели практически не изменены. Показатели уровней АЛТ и КФК практически не изменялись и находились в пределах нормы.

В основной группе исследования отмечалось увеличение уровней ЛДГ, КФК-МВ и АСТ чаще у детей с ДМЖП и ТФ. Был повышен уровень АСТ, что было связано с наличием нарушения кровообращения, гепатомегалией, дисфункцией гепатоцитов. Следствием хронической сердечной недостаточности является повышение уровня АСТ у детей с нарушением кровообращения 2 А-Б степени.

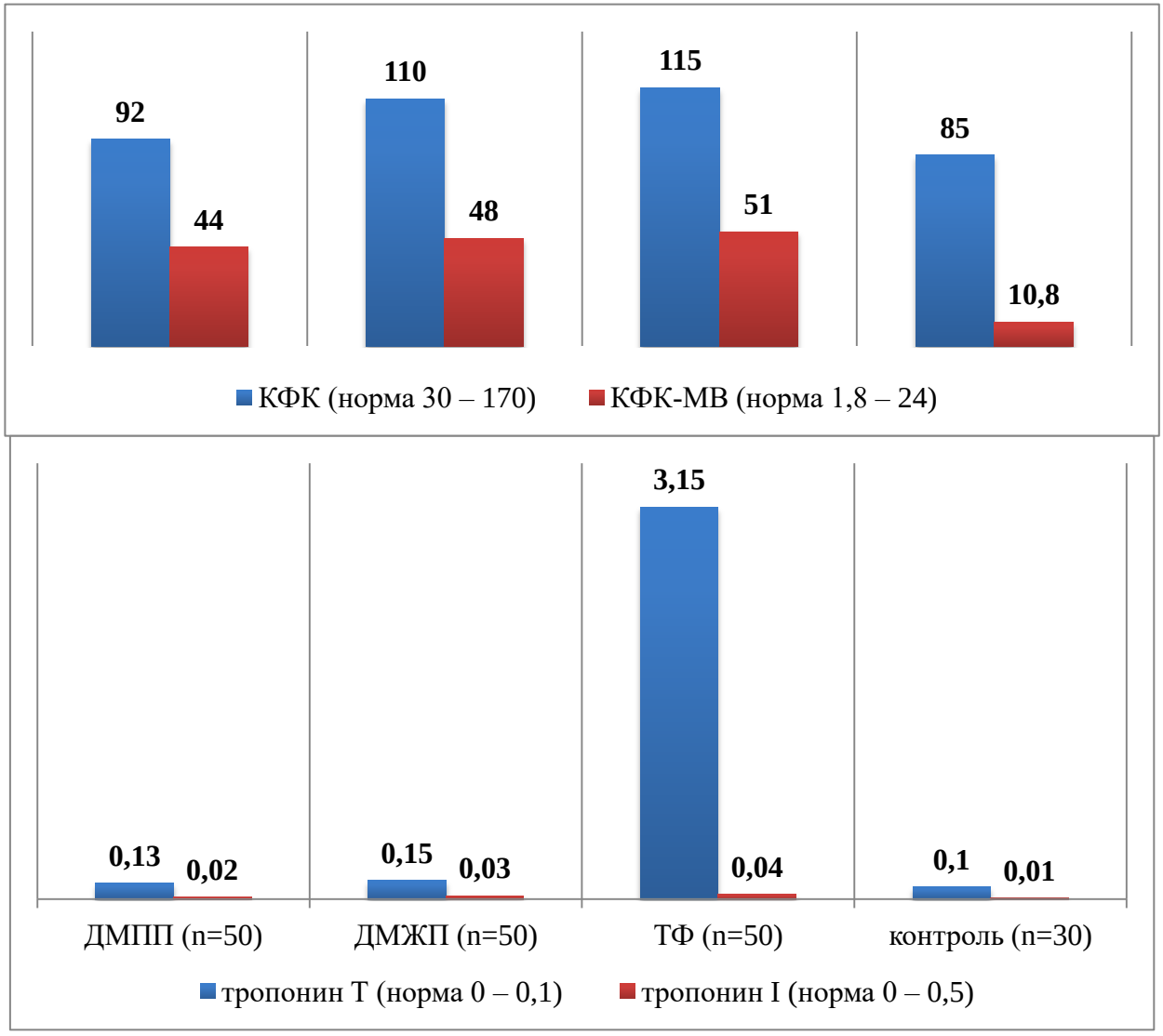


Рисунок – 6.2. КФК (ед/л) и тропонины (нг/мл) у детей с

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по H-критерию Краскела-Уоллиса), *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни).

Анализ изменений показателей тропонина Т в группах исследования выявил наибольшие значения в группе у детей с ДМЖП и ТФ (0,15 и 3,15). В первой группе детей с ДМПП и в группе сравнения особых изменений показателя тропонина Т не отмечалось. Уровень тропонина I у детей с ДМЖП и ТФ (0,03 и 0,04) был намного выше, чем у детейс ДМПП (0,02) и контрольной группы (0,01).

Повышенный уровень показателей тропонина I выявлен у детей, состояние которых при госпитализации расценивалось как тяжелое. Это группа детей с НК 2 Б и 3 степени и тяжёлым пороком.

Изменение показателей тропонина I связано с более глубоким поражением и изменением трофики миокарда желудочков, возможно, течением подострой ишемии миокарда, что было подтверждено данными инструментальных методов исследования.

Увеличение активности ферментов АСТ, ЛДГ, КФК-МВ и тропонинов в крови у детей с ВПС отражает состояние сердечно-сосудистой системы, служа индикаторами миокардиальной дисфункции. В частности, повышение уровня АСТ может быть связано с хронической сердечной недостаточностью, особенно у детей с нарушением кровообращения 2 А-Б степени. Активность КФК-МВ и тропонина I при комплексной клинико-функциональной оценке позволяет точно оценить степень миокардиального повреждения у данной категории пациентов.

Таким образом, результаты исследования показывают, что у детей, страдающих ВПС, характерным является увеличение уровней таких ферментов, как МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ и тропонина I, которые объективно отражают состояние гомеостаза. Эти биомаркеры обладают высокой диагностической значимостью для определения миокардиальной дисфункции и оценки степени повреждения миокарда. Уровни данных показателей связаны со степенью сердечной недостаточности. Идентификация биохимических маркеров, указывающих на поражение миокарда при врождённых пороках сердца (ВПС) у детей, является важной задачей, поскольку изменения в этих

показателях возникают раньше, чем видимые клинические симптомы и результаты инструментальных исследований.

С целью более детального анализа состояния энергетического статуса у пациентов с ВПС необходимым считается определение активность СДГ и а-ГФДГ.

6.2. Ферментный статус лимфоцитов при врождённых пороках сердца

Комплексный подход к оценке состояния миокарда предполагает сочетание биохимических анализов с клиническими данными и результатами инструментальных методов.

Большинство биохимических показателей отражает степень развития патологического процесса в организме, что делает их важным инструментом для диагностики и мониторинга повреждений сердца у детей.

Мы проводили мониторинг 150 детей в возрастной категории от двух месяцев до пяти лет, среди которых было 85 мальчиков и 65 девочек. В исследование были включены следующие категории пороков: ДМПП, ДМЖП, а также тетрада Фалло. Исследуемые дети были разделены на три равные группы по 50 человек в каждой, соответственно, по каждому типу порока сердца, что описано в предыдущих разделах исследования.

Исследование биохимических и иммунологических показателей проводилось у пациентов с ВПС. Для каждого пациента была разработана индивидуальная карта, в которую вносились подробные данные о жалобах, анамнезе жизни и развитии заболевания. Клинические и инструментальные результаты обследования представлены в третьей главе исследования, а лабораторные данные — в четвертой главе.

Контрольную группу составили 30 детей, у которых не было диагностировано врождённых пороков сердца (ВПС). Эти дети соответствовали возрастному диапазону основной группы. У них отсутствовали клинические и инструментальные признаки сердечных пороков, ХСН, а также воспалительные

и гипоксические поражения миокарда и другие формы органической патологии, что подтверждалось динамическим наблюдением.

Диагноз ВПС в основном (у 80%) был установлен при первом посещении врача по поводу какого-либо заболевания. Чаще всего при обращении детей с ОРВИ, заболеваниями верхних дыхательных путей, сопровождающихся повышением температуры тела, у основной массы детей до 1 года, был выявлен и установлен диагноз ВПС. У остальных (20%) в последующий период жизни, перед поступлением в клинику или на основании комплексного клинико-инструментального исследования.

Ключевые методы исследования включали анализ анамнеза, клинических характеристик врождённых пороков сердца и данных, полученных при проведении ЭКГ, ЭхоКГ и допплерэхокардиографии. С целью определения степени выраженности метаболических нарушений в организме и сердечной мышце изучались показатели содержания СДГ и α-ГФДГ в лимфоцитах с применением способа Р.П. Нарциссова (1969). Для анализа нарушений в метаболизме и энергетическом балансе, а также для оценки состояния биологического равновесия было проведено исследование активности ключевых ферментов (такие как СДГ и а-ГФДГ). Отмечено, что активность данных ферментов имеет тенденцию к снижению с увеличением степени тяжести ВПС у детей. В связи с этим при более тяжёлом течении порока сильнее страдает энергообмен в лимфоцитах и в кардиомиоцитах.

Выраженные изменения активности митохондриальных ферментов (СДГ, а-ГФДГ) наблюдались у всех обследуемых пациентов и свидетельствовали о значительных метаболических и регуляторных сдвигах у данной группы детей.

Метаболические процессы в лимфоцитах крови демонстрируют схожесть с метаболизмом в сердечной ткани. Таким образом, лимфоциты могут функционировать как уникальное ферментативное отражение состояния миокарда. Важное клиническое значение имеют те энзимы лимфоцитов, которые отображают окислительно-восстановительные процессы, в частности, СДГ и а-ГФДГ.

Изменения в активности данных ферментов проявляются в одностороннем порядке, причем степень этих изменений тесно связана с тяжестью порока сердца. Это указывает на то, что при значительных нарушениях функций сердца, энергетический метаболизм в лимфоцитах и возможно, в кардиомиоцитах, испытывает серьезные нарушения. Таким образом, анализ активности этой категории ферментов является ключевым для улучшения оценки энергетического статуса.

При проведении сравнительного анализа энзимограмм детей с ВПС, нами выявлено, что соотношение показателей средней активностиальфа - ГФДГ - (Q = 13,53) и средней активности СДГ (Q = 14,78) близки к единице, что свидетельствует о выраженности метаболических изменений и проявлений тканевой гипоксии.

Сравнительный анализ параметров распределения структуры популяции лимфоцитов по активности СДГ и альфа – ГФДГ, выявил у детей характерные особенности. Так, выявлено наличие дефицита клеток с околосредней активностью (Q), увеличение коэффициента ассимметрии (А), снижение показателя клеточного разнообразия (V). СДГ и альфа - ГФДГ - характеризуют у этих детей цитохимический синдром перенесенной гипоксии.

Нами изучена связь ферментного статуса клеток крови с факторами риска перинатального периода с помощью корреляционного анализа.

В результате выявлены факторы риска, которые оказывали прямое воздействие на снижение показателей СДГ и альфа-ГФДГ лимфоцитов крови у детей. Анализ факторов риска показал, что во всех группах исследования имела место мультифакториальная природа пороков. К ним относятся: возраст до 19 лет, возрастная первородящая (возраст старше 26 лет), паритет (более 5), анемия, угроза прерывания беременности, нефропатия, артериальная гипотония, НЦД, инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов, быстрые или затяжные роды (таблица 6.2).

Лабораторные изменения проявлялись значительным снижением активности ферментов лимфоцитов.

Часто наблюдается, что у детей с ВПС уменьшение активности ферментов лимфоцитов сопровождается увеличением показателей, указывающих на повреждение миокарда. Это свидетельствует о том, что у таких пациентов часто встречается комбинация сниженной ферментативной активности лимфоцитов и одновременного увеличения биохимических маркеров, характеризующих состояние миокарда. Данные изменения проявляются в различной степени в зависимости от тяжести течения порока. При выраженных нарушениях функции сердечной деятельности, проявляется снижение энергообразования в кардиомиоцитах, несостоятельность клеточных мембран, которые связаны с декомпенсацией сердечной деятельности.

Таблица 6.2. – Энзимограммы детей с ВПС

Показатель		**Группа**		**p**
		ВПС(n=150)	**контроль (n=30)**	
СДГ	**Q**	14,78±0,59	19,57±0,6	<0,01
	A	0,175±0,06	0,174±0,05	>0,05
	E	-0,529±0,07	-0,595±0,102	>0,05
	V	30,56±0,8	25,66±1,2	<0,01
	H	0,59±0,012	0,58±0,012	>0,05
α-ГФДГ	**Q**	13,53±0,32	16,77±0,5	<0,05
	A	0,167±0,036	0,171±0,041	>0,05
	E	-0,522±0,081	-0,408±0,078	<0,05
	V	32,56±0,71	26,36±0,9	<0,01
	H	0,54±0,01	0,65±0,005	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между соответствующими группами (по U-критерию Манна-Уитни).

Сравнительную характеристику состояния показателей ферментного статуса лимфоцитов проводили в трех обследуемых группах, в зависимости от тяжести, структуры и течения порока. При сравнении показателей уровней СДГ и а-ГФДГ у детей с ДМПП и контрольной групп существенных отличий не

выявлено. Что является свидетельством того, что, чем легче тяжесть порока, тем менее выражены биохимические изменения.

В группе детей с ДМЖП по сравнению с группой детей с ДМПП и здоровых детей, выявлены статистически достоверные изменения, снижение лимфоцитарных ферментов ($p<0,05$).

В третьей группе исследования у детей с тетрадой Фалло, по сравнению с предыдущими группами, выявляются наиболее вырженные сдвиги в показателях уровней СДГ и а-ГФДГ, что связано с наиболее тяжёлым течением порока и нарушением функции сердца.

Изменения в гомеостатическом равновесии у детей с ВПС, определяются степенью тяжести их состояния, а также спецификой структуры самого порока. Снижение энергообмена в кардиомиоцитах доказывается низкими показателями активности ферментов лимфоцитов.

Таким образом, проведенный анализ ферментного статуса лейкоцитов у детей с ВПС показывает, что независимо от возраста, имеется сохранность тканевой гипоксии, которые подтверждаются соотношением показателей средней активности альфа-ГФДГ к СДГ (очень близкое к единице), что согласуется с литературными данными (Шищенко В.М, Олимова К.С. Ферментный статус лейкоцитов характеризовался выраженным угнетением активности СДГ и альфа-ГФДГ, которое свидетельствует о состоянии перенесенной хронической гипоксии.

Исследования подтверждают, что природа течения врождённых пороков сердца и связанные с ними биохимические нарушения в значительной степени зависят от наличия сопутствующих заболеваний, особенно у детей. Было установлено, что у большинства детей с ВПС встречаются такие состояния, как гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), последствия поражений центральной нервной системы (ЦНС), дефицитная анемия, инфекции группы TORCH, частые респираторные заболевания, включая пневмонию, рахит, ЗВУР, а также гипотрофию. Чаще всего при этом встречались сочетания в виде 3-х вариантов патологий, что усугубляло течение порока.

Анализ показателей уровней СДГ и а-ГФДГ у детей с ВПС проводили между двумя группами. Группа детей с тяжёлыми пороками и сопутствующей патологией и группа детей с септальными пороками и сопутствующей патологией. В каждой подгруппе было выделено по 30 больных.

Результаты исследований демонстрируют, что уровни СДГ и α-ГФДГ у детей, не имеющих сопутствующих заболеваний, практически не отличаются от показателей детей из контрольной группы (таблица 6.3). Это объясняется тем, что клинические проявления ВПС у этих пациентов не сопровождаются нарушениями в функционировании сердца.

Таблица 6.3. – Уровни СДГ и а-ГФДГ у детей с ВПС

				СДГ	**а-ГФДГ**
Группа	**ДМПП (n=50)**	**Показатель**	μ	9,2	5,5
			R	6,8 – 12,1	3,1 – 6
			p_1	>0,05	<0,05
	ДМЖП (n=50)		μ	7,2	4,8
			R	7,1 – 9,7	4,5 – 7,1
			p_1	<0,05	<0,01
			p_2	<0,05	>0,05
	ТФ (n=50)		μ	4,2	3,9
			R	3,2 – 4,9	3,5 – 5,9
			p_1	<0,001	<0,001
			p_2	<0,01	0,01
			p_3	<0,01	<0,05
	контроль (n=30)		μ	10,6	7,8
			R	8,9 – 13,3	5,8 – 8,7
p				<0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p1 - при сравнении с контрольной группой, p2 - при сравнении с группой детей с ДМПП, p2 - при сравнении с группой детей с ДМЖП (по U-критерию Манна-Уитни).

Анализ данных, представленных в таблице (таблица 6.4.), позволяет заключить, что значительные колебания показателей ферментативного статуса наблюдаются преимущественно у детей с тяжёлыми пороками и наличием сопутствующих заболеваний. В то время как у детей, диагностированных с септальными аномалиями сердца, зафиксированы менее выраженные изменения в уровнях ферментов лимфоцитов.

Изучение полученных данных позволяет сделать вывод о значимом влиянии сопутствующей патологии на уровень ферментативной активности лимфоцитов у пациентов с врождёнными пороками сердца (ВПС). Установлено, что колебания ферментного статуса в некоторой степени коррелируют с воздействием сопутствующих заболеваний. Кроме того, в процессах, способствующих энергетическим изменениям у детей с ВПС, могут быть задействованы дополнительные факторы, непосредственно связанные с особенностями функционирования сердечно-сосудистой системы. Изменения этих показателей связаны с влиянием различных вариантов сопутствующей патологии и наиболее выражены у детей с тяжёлым течением заболевания (таблица 6.4).

Таким образом, проведенные исследования показали, что для оценки функционального состояния кардиоваскулярной системы при врождённых пороках сердца важное значение имеют показатели ферментной активности СДГ и а-ГФДГ, которые объективно отражают состояние гомеостаза при ВПС у детей. Угнетение ферментативной активности СДГ и а-ГФДГ лимфоцитов у детей с ВПС свидетельствует о длительном сохранении метаболических нарушений в кардиомиоцитах. Сопутствующие заболеванияи нарушения сердечной деятельности у детей с тяжёлым течением способствуют снижению уровня энергообмена в кардиомиоцитах, что доказывается низкими показателями активности ферментов лимфоцитов. Выявление изменений ферментного статуса лимфоцитов у детей при ВПС является противопоказанием к кардиохирургической терапии до нормализации показателей, требует своевременной коррекции метаболических нарушений.

Таблица 6.4. – Показатели СДГ и а-ГФДГ
при сопутствующих заболеваниях у детей с ВПС

				СДГ	а-ГФДГ
Группа	**ДМПП (n=50)**	**Показатель**	μ	9,1	5,1
			R	6,6 – 11,2	3,0 – 5,5
			p_1	<0,05	<0,05
	ДМЖП (n=50)		μ	7,0	4,6
			R	6,9 – 9,4	4,4 – 7,0
			p_1	<0,01	<0,01
			p_2	<0,05	>0,05
	ТФ (n=50)		μ	4,0	3,7
			R	3,0 – 4,5	3,3 – 5,6
			p_1	<0,001	<0,001
			p_2	<0,01	<0,01
			p_3	<0,01	<0,05
	контроль (n=30)		μ	10,6	7,8
			R	8,9 – 13,3	5,8 – 8,7
p				<0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p1 - при сравнении с контрольной группой, p2 - при сравнении с группой детей с ДМПП, p2 - при сравнении с группой детей с ДМЖП (по U-критерию Манна-Уитни).

6.3. Иммунный статус при врождённых пороках сердца

Изучение иммунных нарушений как в контексте прогнозирования нарушений сердечной функции, так и в оценке эффективности реабилитационной терапии и подготовки к хирургическому вмешательству, продолжает быть ключевой задачей в области педиатрической кардиологии.

В данной работе представлены особенности иммунологических показателей у детей с ВПС.

Перед исследованием иммунологических показателей нами проведена клинико-инструментальная характеристика детей с ВПС, которая подробно представлена в предыдущих клавах (III,IV,V).

Для изучения иммунологической оценки кардиоадаптации определяли параметры клеточного и гуморального иммунитета.

Для изучения результатов лабораторных показателей, прежде всего, необходимо проанализировать показатели анализов крови у детей с ВПС.

Результаты клинического анализа крови показали незначительные отклонения от нормы, указывая на тенденцию к изменениям. Однако, существенные различия были выявлены при сравнительном анализе показателей между исследуемыми группами. В соответствии со снижением уровней эритроцитов и гемоглобина у 38 % детей с ВПС клинически выявлена анемия (таблица 6.5).

У детей с ВПС в общем анализе крови количество лейкоцитов было 9,8±0,7 х 102 /л (у контрольной группы - 9,1±2,2 х 102 /л). Содержание лимфоцитов составило 41±1,6% (в контрольной группе детей - 48+ 10,3%).

Таблица 6.5. – Лабораторная характеристика показателей крови у детей с ВПС

Показатель		Группа		p
		ВПС (n=300)	контроль (n=30)	
Эритроциты, ×10/л		3,6±0,2	4,5±0,5	<0,001
Гемоглобин, г/л		103,2±10,6	119,8±10,6	<0,05
Цветной показатель		0,8±0,06	0,8±0,05	>0,05
Лейкоциты, ×10^9/л		9,8±0,7	9,1±1,2	>0,05
Нейтрофилы, %	**палочкоядерные**	1,5±0,05	2,5±0,2	<0,001
	сегментоядерные	35,1±2,6	31,1±2,1	<0,05
Лимфоциты, %		41,2±2,6	48,1±3,3	<0,01
Моноциты, %		7,2±0,2	7,6±0,3	<0,05
Эозинофилы, %		3,1±0,4	2,9±0,3	>0,05
Базофилы,%		0,5±0,1	0,6±0,1	>0,05
СОЭ, мм/ч		8,1±1,7	3,5±0,4	<0,001
Тромбоциты, х10 /л		345,7±12,6	245,7±10,5	<0,001
СРБ, мг/л		4,4±0,5	2,6±0,3	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия между группами (по U-критерию Манна-Уитни).

Повышение уровня палочкоядерных нейтрофилов выявлено в группе детей с ВПС – 1,50±0,05% (в контрольной группе 2,50±2,1%, p<0,05), достоверное повышение сегментоядерных нейтрофилов составило 35,1±1,16 %

и 31,1±10,1% соответственно. Моноцитоз достоверно чаще определялся у детей основной группы – 7,18±0,4% (в контрольной – 7,6 ±2,2%, p<0,05). С-реактивный белок увеличен у 20 % больных (4,4±0,5), что достоверно выше, чем в контрольной группе (2,6±0,3).

В рамках клинического наблюдения за детьми проводилось не только стандартное исследование крови, но и анализ параметров иммунограммы.

Комплексный анализ обнаружил множественные признаки угнетения иммунной системы у детей с ВПС, что подтверждалось как сложным преморбидным фоном, так и специфическими изменениями в крови. Результаты иммунограммы ясно иллюстрировали эти выводы, указывая на общее снижение иммунных функций у данной группы пациентов (таблица 6.6).

Таблица 6.6. – Иммунологические показатели у детей с ВПС

Маркер			Группа				p
			ДМПП (n=50)	ДМЖП (n=50)	ТФ (n=50)	контроль (n=30)	
CD3, %	**Показатель**	μ	43,06***	42,0***	40,3***	58,8	<0,001
		R	32 – 50	31 – 49	30 – 48	49 – 66	
CD4, %		μ	26,9***	25,7***	24,9***	38,5	<0,001
		R	22 – 36	21 – 34	20 – 31	31 – 46	
CD8, %		μ	16,7***	15,9***	14,7***	24,0	<0,001
		R	11 – 25	10 – 24	9 – 22	19 – 28	
CD16, %		μ	5,22***	4,88***	4,54***	12,1	<0,001
		R	2 – 11	2 – 10	2 – 8	8 – 17	
CD20, %		μ	16,4***	15,1***	14,76***	25,1	<0,001
		R	10 – 25	8 – 22	8 – 20	19 – 30	
CD25, %		μ	13,1***	12,88***	11,9***	23,6	<0,001
		R	8 – 22	7 – 22	6 – 20	17 – 29	
CD71, %		μ	16,8***	15,9***	14,56***	25,9	<0,001
		R	12 – 25	11 – 23	10 – 20	20 – 31	
CD95, %		μ	17,08***	16,9***	15,86***	27,4	<0,001
		R	12 – 30	11 – 29	10 – 27	21 – 33	
Ig A, мг%		μ	175,22***	170,01***	161,78***	222,1	<0,001
		R	125 – 223	124 – 220	122 – 210	183 – 264	
Ig M, мг%		μ	100,58	97,88	95,3*	108,7	<0,05
		R	75 – 127	73 – 125	70 – 110	81 – 132	
Ig G, мг%		μ	1207,84**	1200,06**	1169,86***	1352,3	<0,001
		R	880 – 1347	875 – 1345	850 – 1300	962 – 1508	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Краскела-Уоллиса), *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни).

Анализируя данные, представленные в таблице, можно заметить, что у детей из исследуемой группы происходит уменьшение показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета. Особенно ярко выражено ослабление клеточного иммунитета: уровни клеток CD4 и CD95 оказались почти в 1,5 раза ниже нормальных значений, в то время как индикаторы CD16 и CD25 были в два раза ниже нормальных значений. Такие показатели иммунной системы могут свидетельствовать о начинающемся истощении иммуноглобулинов.

При оценке состояния иммунной системы у детей с различными формами ВПС обнаруживаются характерные изменения со стороны иммунной реакции. Так, у детей с простыми пороками сердца, которые характеризуются средне-тяжёлым течением, первичные изменения чаще всего затрагивают элементы клеточного звена иммунной системы.

Данные изменения характеризуются снижением уровней иммунных маркеров, включая CD3, CD4, CD25, CD71 и CD95. Прогрессирование заболевания ведет к значительному истощению таких иммунных маркеров, как CD8, CD16 и CD20.

В случаях тяжелого течения пороков, например, при тетраде Фалло, происходит активное вовлечение гуморального иммунитета. Это отражается на клиническом анализе крови посредством лейкоцитоза и увеличения количества как зрелых, так и незрелых нейтрофильных форм.

Результаты проведенных исследований показали, что у детей с ВПС отмечаются изменения иммунологических показателей и идет мобилизация всех ресурсов организма.

Кроме стандартных показателей иммунограммы, определялись также субпопуляции Т - лимфоцитов: CD4, CD8, IgG, изменения показателей цитокинового спектра (интерлейкинов): IL-6,ФНО-а, IL-4, IL-10. В процессе

иммунной реакции наблюдается усиление активности CD4+ Т-лимфоцитов, что отражается в виде дисбаланса процессов выработки цитокинов. Этот дисбаланс выражается в чрезмерном выделении провоспалительных цитокинов (к таковым относятся IL-1, IL-6 и ФНО-альфа) по отношению к противовоспалительным цитокинам (к таковым относятся IL-4 и IL-10), что ведет к доминированию первых.

Дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами играет ключевую роль в развитии воспалительной реакции. Цитокины IL-6 и IL-10, которые в основном продуцируются Т-хелперами 2 типа и регулируют активность гуморального иммунитета, включая выработку антител и Ig G, были выбраны для исследования из-за их влияния. У некоторых детей было выявлено значительное угнетение гуморального иммунитета, что может коррелировать с общим здоровьем ребёнка и наличием сопутствующих патологий.

В ходе исследования уровней содержания Т лимфоцитов (в том числе анализ маркеров CD4, CD8и CD4/CD8) было выявлено, что наиболеез начительные изменения в данных показателях наблюдались в группе детей с тяжёлыми нарушениями функций сердца (то есть в третьей группе). Отмечалось уменьшение показателей CD4 и повышение показателей CD8 относительно нормальных значений.

У детей со средне-тяжёлым течением заболевания по сравнению с нормой определялись наименее выраженные их изменения (первая и вторая группы). У пациентов со средне-тяжёлыми нарушениями сердечной функции наблюдается умеренное снижение показателя CD4/CD8, составляющее 1,06 (в диапазоне от 1,55 до 0,88), что занимает промежуточное значение. Это свидетельствует о том, что степень изменений в субпопуляциях CD4 и CD8 связана с тяжестью нарушений сердечной деятельности.

Исследование выявило прямую связь между динамикой CD4 и CD8 субпопуляций и степенью сердечных дисфункций у детей, страдающих ВПС. Эти данные в сочетании с анализом уровней указанных маркеров предоставляют ценную информацию для более полного понимания иммунного

статуса у данной категории пациентов. Отдельный акцент в исследовании детей младшего возраста делается на анализ цитокинового профиля, в частности, на интерлейкины IL-6, IL-4, IL-10, а также ФНО-а.

Анализ содержания цитокинов в сыворотке крови у детей со средней степенью тяжести не выявил существенных различий от нормы. О нестабильности этих факторов иммунитета свидетельствовали предельно максимальные и минимальные значения уровней цитокинов. (таблица 6.7).

Таблица 6.7. –Состояние цитокинового профиля у наблюдаемых детей Me (1q-3q)

			Группа			
			ДМПП (n=50)	**ДМЖП (n=50)**	**ТФ (n=50)**	**контроль (n=30)**
IL-4, пг/мл	**Показатель**	μ	19,0	16,9	13,2	20,6
		R	16,8 – 23,2	14,7 – 20,6	7,8 – 17,5	17,1 – 23,2
		$p_{1-2}>0,05$; $p_{1-3}<0,05$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-3}>0,05$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{3-4}<0,05$				
IL-6, пг/мл		μ	6,0	9,8	16,02	6,0
		R	4,7 – 9,1	6,8 – 13,5	9,0 – 19,8	4,1 – 8,7
		$p_{1-2}>0,05$; $p_{1-3}<0,01$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-3}<0,01$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{3-4}<0,001$				
IL-10, пг/мл		μ	11,7	8,1	5,4	14,5
		R	6,8 – 14,8	5,6 – 12,7	2,8 – 7,5	9,1 – 18,3
		$p_{1-2}<0,05$; $p_{1-3}<0,01$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-3}<0,05$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{3-4}<0,05$				
ФНО-α, пг/мл		μ	9,0	17,8	25,9	9,0
		R	7,5 – 10,0	12,3 – 23,5	19,7 – 33,5	6,8 – 13,9
		$p_{1-2}>0,05$; $p_{1-3}< 0,001$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{3-4}<0,001$				

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между соответствующими группами (по U-критерию Манна-Уитни).

В этой группе детей отмечается статистически значимое увеличение показателей IL-6, ФНО-а и уменьшение показателей IL-4, IL-10 ($p<0,05$). При выраженных нарушениях сердечной деятельности выявлены выраженные сдвиги показателей цитокинов.

Как видно из таблицы, уровни цитокинов, а также других иммуных показателей, прямо коррелируют с тяжестью ВПС.

У наблюдаемых детей с рожденными пороками было обнаружено увеличение показателей CD8, IL-6, ФНО-а, а также уменьшение показателей CD4, CD4/ CD8, IL-4 и IL-10.

Нами проанализировано состояние детей в трех группах с различной степенью тяжести.

При сравнительном анализе иммунологических показателей у детей первой группы (ДМПП) и группы контроля не выявляется существенных отличий. Незначительные изменения в иммунограмме в этих группах детей обусловлены индивидуальными изменениями в организме ребёнка.

В сравнении с первой группой пациентов, у детей из второй группы были выявлены следующие иммунные характеристики: увеличение уровня CD8 и провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и ФНО-а, в сочетании с уменьшением показателей CD4 и IgG.

Обнаруженные изменения в иммунной системе могут быть обусловлены разными факторами, включая ухудшение функционирования сердечно-сосудистой системы и естественную незрелость иммунной системы у детей. Это подтверждается низкими уровнями CD4, которые обычно ассоциируются с уменьшением выработки интерлейкинов IL-4 и IL-10 и умеренным снижением показателей IgG. В третьей группе детей было отмечено значительное уменьшение соотношения CD4/CD8 по сравнению с другими группами, достигнув значения 0,76.

В третьей группе больных (ТФ) также выявлены выраженные изменения иммунного профиля. При сравнении иммунологических показателей у детей второй и третьей групп с больными из первой группы и группы контроля

определяются изменения, которые свидетельствуют о влиянии на состояние иммунологических показателей сердечной дисфункции у детей с ВПС.

Значительное влияние ХСН на организм человека обусловлено нарушением баланса в цитокиновом профиле с развитием аутоиммунного процесса.

Тяжесть течения ВПС у детей, а также проявления дисфункции сердца зависят от наличия у ребёнка сопутствующего заболевания. В связи с этим был проведен анализ влияния коморбидных заболеваний на состояние иммунитета.

Результаты наших исследований показали, что у большинства детей, страдающих ВПС, наблюдались сопутствующие состояния, включая гипоксически-ишемическую энцефалопатию (ГИЭ), поражения центральной нервной системы (ЦНС), анемию, инфекции из группы TORCH, частые респираторные заболевания и пневмонии, рахит, задержку внутриутробного развития плода и гипотрофию. Чаще всего при этом встречались сочетания в виде 3-х вариантов патологий, что усугубляло течение порока.

Сравнительную характеристику состояния иммунологических показателей у детей с ВПС проводили между тремя группами (с ДМПП, с ДМЖП, с тетрадой Фалло) больных и контрольной группой. Каждая группа была разделена на подгруппы: ВПС + сопутствующая патология и ВПС – сопутствующая патология. В каждой подгруппе было выделено по 20 больных.

Согласно полученным нами данным, у детей с ВПС, но без наличия сопутствующего заболевания, показатели иммунитета практически не отличаются от норм, установленных для контрольной группы. Это объясняется тем, что у этих пациентов клинические проявления ВПС проходят без заметных нарушений в работе сердца (таблица 6.8).

Как видно из таблицы, наиболее выраженные изменения в показателях иммунного статуса проявляются у детей с тяжёлыми пороками и сопутствующей патологией. При этом наиболее заметные изменения были отмечены в показателях CD4/CD8(0,79). Кроме того, в исследованиях было обнаружено снижение уровней противовоспалительных интерлейкинов, таких

как IL-4 и IL-10, в то время как уровни провоспалительных цитокинов, включая IL-6 и ФНО-а, оказались повышенными.

Таблица 6.8. – Иммунологические показатели на фоне сопутствующих заболеваний у детей с ВПС Me (1q–3q)

			Группа			p
			сочетанная патология + ВПС		контроль (n=30)	
			септальные (n=20)	тяжелые (n=20)		
CD4, %	**Показатель**	μ	37,4	27,1	39,8	<0,001
		R	24,9–47,1	18,9–36,5	31,8–48,6	
		p_1	>0,05	<0,001		
		p_2	<0,01			
CD8, %		μ	24,5	34,8	22,3	<0,001
		R	17,7–31,3	23,1–40,5	14,4–28,7	
		p_1	>0,05	<0,001		
		p_2	<0,01			
IgG, г/л		μ	7,9	6,9	8,1	>0,05
		R	5,9–8,9	5,9–7,2	6,9–9,1	
IL-4, пг/мл		μ	18,9	11,9	19,7	<0,001
		R	16,8–23,6	8,1–15,2	16,5–21,6	
		p_1	>0,05	<0,001		
		p_2	<0,001			
IL-6, пг/мл		μ	5,9	15,9	5,1	<0,001
		R	4,2–9,1	8,8–18,9	3,1–7,2	
		p_1	>0,05	<0,001		
		p_2	<0,001			
IL-10, пг/мл		μ	11,9	4,1	13,9	<0,001
		R	6,1–14,9	2,1–6,5	8,9–16,7	
		p_1	>0,05	<0,001		
		p_2	<0,001			
ФНО-а, пг/мл		μ	9,4	26,9	8,9	<0,001
		R	6,9–13,9	19,8–34,5	6,3–11,5	
		p_1	>0,05	0,001		
		p_2	<0,01			

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p1 - при сравнении с контрольной группой, p2 - при сравнении с группой с сопутствующей сочетанной патологией и тяжёлыми пороками (по U-критерию Манна-Уитни).

У детей в группе с ДМЖП с сопутствующими заболеваниями изменения иммунного статуса проявились умеренно. У детей с ДМПП с сопутствующей патологией показатели иммунитета практически не изменяются, как и в контрольной группе.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие сопутствующих заболеваний у детей с ВПС оказывает заметное влияние на их иммунный статус, что частично обусловлено воздействием этих патологий. Также стоит отметить, что в процессах иммунных изменений у детей с ВПС могут играть роль и другие факторы, связанные с функционированием сердца.

Таким образом, результаты исследования установили, что у всех детей с ВПС наблюдаются характерные изменения в иммунном статусе. Эти изменения характеризуются уменьшением как клеточных, так и гуморальных компонентов иммунной системы, снижением уровней Т-супрессоров и противовоспалительных цитокинов, а также увеличением активности Т-хелперов и уровней провоспалительных интерлейкинов. Существующие сопутствующие патологии и сердечные нарушения у детей с тяжелой формой ВПС способствуют возникновению иммунного дисбаланса и развитию вторичного иммунодефицита.

Результаты проведенных исследований показали, что выявленные иммунные сдвиги могут быть связаны с физиологической незрелостью иммунной системы, нарастанием нарушений функции сердечно-сосудистой системы, нарастанием хронической сердечной недостаточности, одним из патогенетических звеньев, которой является включение каскадной цитокиновой реакции, выражающейся активацией дисбалансом ее основных звеньев и формировании аутоиммунного процесса. В свою очередь, все эти процессы приводят к прогрессированию основного заболевания и наблюдаемое при этом усиление компенсаторных механизмов, приводит к истощению обменных процессов, защитных сил организма, что приводит к прогрессированию вторичного иммунодефицита.

Эти факторы необходимо учитывать при разработке стратегии лечения, включая применение иммуномодулирующих средств, в рамках комплексного подхода к терапии детей с ВПС.

ГЛАВА 7. ВЛИЯНИЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

У детей с ВПС часто встречается сопутствующая патология, включая инфекционные заболевания. Это обусловлено нарушениями в функционировании иммунной системы, в частности, из-за недостаточности как гуморального, так и клеточного иммунитета, что в свою очередь связано с функциональной незрелостью иммунной системы у этой категории пациентов.

С позиции патогенетических процессов, происходящих в организме ребёнка, лечение должно быть направлено, прежде всего, на поддержку иммунной системы, метаболизма, энергообеспеченности кардиомиоцитов, нарушения целостности клеточных мембран и других звеньев.

Так как у детей с ВПС имеются сочетанные нарушения иммунных и биохимических значений, уместно одновременно использовать иммунокоррегирующую и кардиометаболитную терапию для коррекции этих состояний. Применение двух групп препаратов обосновано в плане улучшения иммунитета, профилактики инфекционно – воспалительных заболеваний, коррекции метаболических процессов в миокарде.

В наших исследованиях мы использовали схему иммунокорригирующей и метаболитной терапии с использованием вышеназванных двух групп препаратов. Из группы иммуномодуляторов нами был использован Октагам.

Препарат Октагам 10% представляет собой человеческий нормальный иммуноглобулин, который в первую очередь состоит из иммуноглобулинов класса G, содержащих обширный спектр антител против разнообразных инфекционных агентов. Антитела, присутствующие в этом препарате, отражают общий спектр, характерный для популяции в целом. Соотношение подклассов иммуноглобулина G в Октагаме в значительной степени совпадает с их распределением в нормальной плазме человека, где IgG1 составляет приблизительно 60%, IgG2 - около 32%, IgG3 - примерно 7% и IgG4 - около 1%.

Подходящие дозировки этого препарата способны корректировать пониженный уровень иммуноглобулина G до нормальных значений. Механизм действия в других показаниях, кроме заместительной терапии, полностью неясен, но включает иммуномодулирующие эффекты. Включение Октагама в схему комплексного лечения способствует заметному усилению эффективности антибактериального и противовирусного лечения, а также способствует сокращению продолжительности лечебного курса.

Из препаратов, коррегирующих метаболические изменения при ВПС, у 50 детей мы применяли Элькар. L- карнитин, природное вещество, играет ключевую роль в метаболических процессах, действуя как транспортер жирных кислот через клеточные мембраны из цитоплазмы в митохондрии. В митохондриях эти кислоты подвергаются окислению (бета-окисление), что приводит к высвобождению значительного количества метаболической энергии в форме АТФ. L-карнитин также способствует увеличению устойчивости нервной ткани к неблагоприятным воздействиям, подавляет формирование кетокислот и анаэробный гликолиз, снижая уровень лактат-ацидоза. Этот препарат способствует восполнению щелочного резерва крови, восстанавливает ауторегуляцию мозгового кровообращения, улучшает кровоснабжение пораженных областей мозга и ускоряет процессы репарации.

Большинство детей с ВПС до поступления в клинику находились под наблюдением кардиологов, при наличии признаков нарушения кровообращения получали сердечные гликозиды, диуретики, препараты калия. Следует отметить тот факт, что у большинства больных с ВПС, находившихся на диспансерном учете, на фоне проводимой терапии степень недостаточности кровообращения уменьшалась. Поводом для поступления в стационар было наслоение интеркуррентных заболеваний, которые осложнялись септическим процессом, в том числе пневмонией, энтероколитом, пиелонефритом ит.д. Степень недостаточности кровообращения усугублялась из-за нарушения гемодинамических расстройств (интоксикация, гипертермия, водно-электролитные, метаболические нарушения).

Тяжесть сердечной недостаточности у детей с пороками сердца усугублялась не только сопутствующим заболеванием, но и наличием неблагоприятного преморбидного фона: рахит (60%), гипотрофия (50%), перинатальная энцефалопатия (80%). Кроме того, у 23,33% детей выявлена анемия дефицитного генеза легкой и средней степени тяжести.

Так, из 95 наблюдаемых больных до поступления в стационар у 62 (65,3%) больных с ВПС отмечалась 1 степень нарушения кровообращения (НК), у 33 (17.3%) - 2 А степень. При наслоении сопутствующей патологии из 115 наблюдаемых больных у 20 выявлялось нарушение кровообращения 1 ст., что составляло 17,3%, у 66 (59,1%) - 2 А степень, у 15 (13%) – нарушение кровообращения 2 А-Б степени, у 2(1,7%) – НК 2 Б степени.

Поводом для поступления больных в клинику с тетрадой Фалло послужило появление одышечно-цианотических приступов, которые были спровоцированы инфекцией. У 10 больных развился бактериальный эндокардит, который расценен как проявление септического процесса.

В связи с тяжестью состояния больных, обусловленной выраженными проявлениями сердечно-сосудистой, дыхательной недостаточностью, интоксикацией, осложнившихся у 40 детей (13,4%) ДВС синдромом, острая почечная недостаточность у 28 детей (9,33%), у 18 (6%) отеком легких, 54 ребёнка (18%), госпитализированы в отделение интенсивной терапии. 30 больных (10%) в момент поступления были интубированы и переведены на искусственную вентиляцию легких с режимом умеренной гипервентиляции от 10 часов до 4 суток.

Всем больным проводилась ингаляция кислородом, для снятия возбуждения и уменьшение проницаемости тканей назначались нейролептики (дроперидол, диазепам, оксибутират натрия) по показаниям.

Для снятия отека легких вызванного левожелудочковой недостаточностью, применялись кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон), диуретики (лазикс, фуросемид), сердечные гликозиды (коргликон, строфантин), бронхолитики.

Всем больным проводилась инфузионная терапия с учетом метаболических нарушений, из расчета 20-30 мл/кг массы тела у детей с обогащением малого круга кровообращения, причем детям с угрозой отека легких или отеком легких введение жидкости не назначалось.

Больным с тетрадой Фалло проводилась гемодилюция глюкозо-солевыми растворами (глюкоза 10%, раствор Рингера, реополиглюкин) до 10- 20,0 на кг\массы в зависимости от тяжести состояния и воздействия сопутствующей патологии, одновременно применялась 4% сода, трентал, β – адреноблокаторы (анаприлин, обзидан). Больным с ДВС синдромом и детям с тромбоэмболическими осложнениями, использовались антикоагулянты (гепарин) под контролем коагулограммы крови на фоне инфузионной терапии.

Следует отметить, что лечение больных с ВПС с явлениями олигоанурии (23%) начинали с назначениями мочегонных препаратов на фоне инфузионной терапии, после восстановления диуреза подключали сердечные гликозиды. Детям (45%) с нарушением ритма (пароксизмальные и непароксизмальные тахикардии) применялись – антиаритмические препараты (изоптин, кордарон, анаприлин) на фоне дигоксина (кроме больных с тетрадой Фалло). Всем больным с ВПС, независимо от характера сопутствующей патологии, назначались антибиотики широкого спектра действия в различных ее комбинациях.

В результате комплексной терапии больных с ВПС у 133 детей наступило улучшение в состоянии, уменьшились явления сердечно-сосудистой недостаточности, исчезли признаки интоксикации обусловленной сопутствующей патологии, нивелировались признаки ДВС синдрома, острой почечной недостаточности, исчезли одышечно-цианотические признаки (у больных с тетрадойФалло).

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что прогноз детей с ВПС зависит от тяжести порока и сопутствующих заболеваний.

Комплексная интенсивная терапия и коррекция сопутствующей патологии у детей с ВПС была эффективной, но показатели иммунного статуса оставались еще низкими.

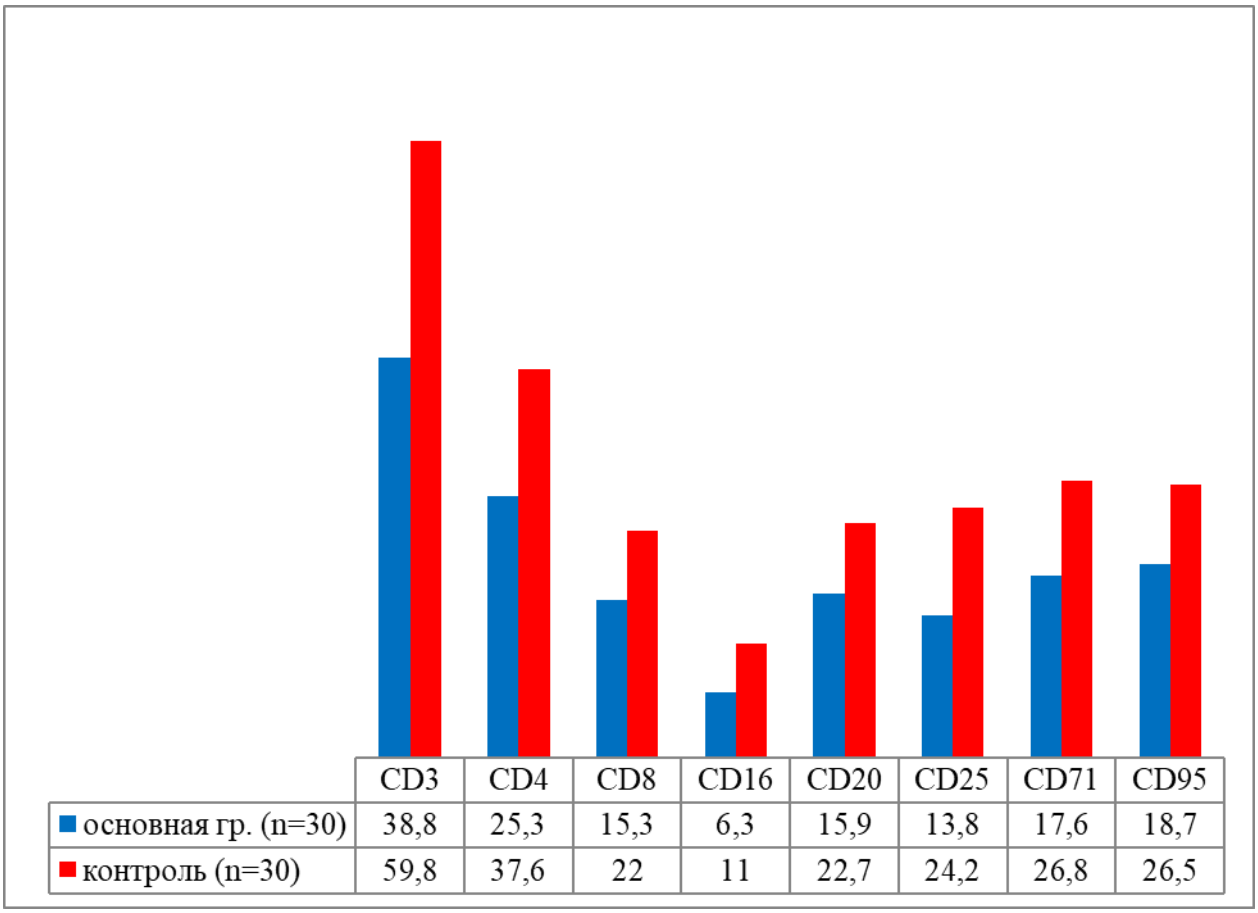
Частые заболевания, тяжесть течения порока и сопутствующих патологий у наблюдаемых детей из основной группы могут быть объяснены наличием иммунодефицита. Поэтому при лечении таких пациентов необходимо учитывать этот аспект и включать в терапевтический режим иммунокорректирующие мероприятия. Всем детям со средне-тяжёлым и тяжёлым течением порока была проведена иммунокоррегирующая терапия. Для оценки эффективности комплексной консервативной терапии дети были разделены на 2 группы. В первой группе (основная группа – 30), наряду с базисной терапией назначалось сочетание иммуномодулирующей и метаболитной терапии, а во второй группе (группа сравнения – 25) была проведена стандартная терапия. Все дети были сопоставимы по возрасту, структуре и тяжести течения порока. У всех детей наблюдалась картина вторичного иммунодефицита, подтвержденного показателями иммунного статуса у детей с ВПС. Все дети получали активное комплексное лечение, в которое входят диета, витамины, микроэлементы, метаболитные препараты, симптоматическое лечение.

Пациенты основной группы исследования дополнительно к основной схеме лечения получали десятидневный курс иммуномодуляторной и метаболитной терапии. В качестве иммуномодулятора детям основной группы был назначен препарат Октагам в возрастной дозировке. Метаболитную терапию проводили препаратом Элькар.

Анализ иммунного профиля у пациентов из основной группы выявил значительные отклонения, которые в первую очередь затронули клеточный компонент иммунной системы (рисунок 7.1).

Анализ данных, представленных на графике, позволяет сделать вывод о том, что в исследуемой группе детей (30 участников) наблюдается значительное ослабление со стороны клеточного звена иммунной системы, что

сопровождалось ослаблением общего иммунитета. Особенно заметно уменьшение активности основной популяции Т-лимфоцитов (CD3), что сопровождалось существенным уменьшением численности Т-хелперов (CD4) и объема цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8).



	CD3	CD4	CD8	CD16	CD20	CD25	CD71	CD95
основная гр. (n=30)	38,8	25,3	15,3	6,3	15,9	13,8	17,6	18,7
контроль (n=30)	59,8	37,6	22	11	22,7	24,2	26,8	26,5

Рисунок – 7.1. Показатели клеточного иммунитета у детей с ВПС, %

Снижение уровня клеток киллеров (NK-клеток, CD16) приводит к ингибированию процесса создания фагосом, что в свою очередь снижает количество фагоцитирующих клеток. Подобные изменения в иммунной системе усиливают риск появления вторичных бактериальных инфекций из-за ослабления важнейших защитных функций организма.

В исследовании было выявлено значительное сокращение, до трети от исходных значений, как в отношении относительных, так и в отношении абсолютных показателей зрелых В-лимфоцитов (CD20). Также наблюдалось уменьшение числа клеток с рецепторами для интерлейкина 2 (CD25), что

свидетельствует о снижении эффективности реакции иммунной системы типа Th-1. Дополнительно отмечено уменьшение количества активированных Т-лимфоцитов (CD71), а также снижение индекса апоптоза клеток (CD95).

При достаточно эффективной иммунной реакции, как правило, наблюдается увеличение иммунно-регуляторного индекса, что обусловлено снижением числа Т-супрессоров (CD8) на фоне увеличения числа Т-хелперов (CD4). Кроме того, в таких условиях часто отмечается увеличение числа натуральных киллеров (клеток CD16), зрелых В- и Т-лимфоцитов, а также индикаторов апоптоза. Таким образом, результаты нашего исследования, которые показывают снижение данных показателей, могут рассматриваться как индикаторы развития вторичного иммунодефицита.

На недостаточность иммунной системы также указывают изменения в показателях сывороточного иммунитета, в частности, в виде заметного уменьшения концентраций иммуноглобулинов классов IgA и IgG. Высокая частота инфекционных заболеваний, фиксируемая у этих детей, предположительно, связана с обнаруженным снижением уровней этих ключевых компонентов иммунной системы. В связи с этим при разработке стратегии лечения данной категории пациентов, необходимо было особое внимание уделить коррекции иммунодефицита, включая проведение целенаправленной иммуномодулирующей терапии.

Сегодняшняя фармацевтическая индустрия предлагает широкий спектр иммуномодулирующих препаратов, нацеленных на различные этапы иммунного ответа. В нашем исследовании для коррекции состояния иммунной системы был отобран препарат "Октагам". Для оценки его эффективности анализ иммунологических показателей у 30 детей осуществлялся в два этапа: до начала комплексного лечения, включающего иммуномодуляторы и метаболиты, и спустя два месяца после проведения иммуномодулирующей и метаболитной терапии.

Терапия с использованием иммуномодулирующих препаратов применялась после завершения курса антибактериальной терапии, когда были

купированы основные клинические проявления заболевания. Препарат Октагам вводился в начальной дозе 0,4-0,8 г/кг массы тела ребёнка, за которой следовали повторные инъекции по 0,2 г/кг каждые три недели. Препарат вводили внутривенно капельно с начальной скоростью введения - 1 мл/кгмассы тела в час в течение 30 минут. При хорошей переносимости препарата скорость введения увеличивали максимально до 5 мл/кг массы тела в час.

Элькар, 20%-ный раствор, применялся перорально за 30 минут до приема пищи, смешиваясь с соками или компотами. Дозировка составляла от 20 до 30 мг/кг массы тела в сутки, распределенных на три приема. Для оценки изменений иммунного статуса у детей обеих групп использовались иммунологические показатели, измеренные до начала и после окончания курса лечения.

Результаты иммунологических исследований у обследуемых групп детей с ВПС, до комплексной терапии, представлены в таблице 7.1.

До комплексного лечения обращали внимание на наличие снижения иммунорегуляторного индекса CD 4/8, низкие уровни CD 4, высокие уровни CD 8. В целом, до лечения, показатели иммунного статуса были одинаковы, но статистически значимо отличались.

После проведенной терапии в обеих группах обследование проводилось через 6 месяцев. У детей первой группы определялась выраженная положительная динамика после лечения среди большинства иммунологических показателей ($p<0,05$ до $p<0,010$). А во второй группе исследования только некоторые показатели имеют тенденцию к нормализации, что является свидетельством о малой эффективности проводимой стандартной терапии во второй группе.

Анализ результатов показывает, что применение комплексной терапии, включающей иммуномодулирующий препарат Октагам и метаболитный препарат Элькар, было эффективным. После завершения лечения у детей первой группы (95%) клинически значительно уменьшилась частота острых респираторных вирусных инфекций, бронхитов и тонзиллитов.

Таблица 7.1. - Показатели иммунного статуса до лечения у детей с ВПС , (M±m)

Показатель	Группа		p
	основная (n=30)	сравнения (n=25)	
Клеточный иммунитет			
CD3, %	38,8±2,6	40,1±2,9	>0,05
CD4, %	25,3±2,4	26,5±2,3	>0,05
CD8, %	15,3±1,3	14,0±1,2	>0,05
CD16, %	6,3±0,3	5,2±0,2	>0,05
CD20, %	15,9±1,2	14,9±1,3	>0,05
CD25, %	13,8±1,4	12,2±1,1	>0,05
CD71, %	17,6±1,2	15,9±1,3	>0,05
CD95, %	18,7±1,7	17,6±1,2	>0,05
Гуморальный иммунитет			
IgA, мг%	120,3±8,4	161,6±9,8	<0,05
IgM, мг%	86,8±6,1	83,4±5,9	>0,05
IgG, мг%	1026,2±21,4	1029,1±20,8	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни).

Также наблюдалось улучшение общего самочувствия пациентов и переход их состояния из тяжелой в среднюю и легкую степень, улучшились показатели гемодинамики.

После проведенной иммунологической и метаболической терапии у пациентов основной и сравнительной групп отмечались значительные изменения со стороны многих иммунологических и биохимических показателей.

Анализ полученных данных иммунологических и биохимических исследований после проведения терапии у детей основной группы показал положительную тенденцию изменения ключевых показателей, которые приближались к таковым показателям в контрольной группе.

В ходе исследования, спустя шесть месяцев после завершения курса лечения, было проведено обследование детей основной и сравнительной групп. Было выявлено, что у детей основной группы, которые получали комплексное лечение с использованием иммуномодулирующих и метаболических препаратов, в течение шести месяцев после терапии не проявлялись симптомы заболеваний.

В то же время в контрольной группе дети испытывали частые респираторные заболевания: у 10 из них были зафиксированы симптомы проблем с верхними дыхательными путями, у 12 пациентов развился острый бронхит на фоне простуды, и у 5 детей был зафиксирован рецидив пневмонии. Отмечалось значительное снижение признаков гемодинамических нарушений, миокардиальной дисфункции у детей основной группы (почти на 50%). В то же время у детей из группы сравнения продолжали проявляться признаки гемодинамических нарушений, миокардиальной дисфункции и аритмии. Кроме того, у детей основной группы наблюдалось значительное увеличение иммунологических показателей, таких как CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD71, и CD95. Также достоверно повысились показатели IgA и IgM.

Показатели лабораторных исследований после лечения приведены в таблице 7.2.

Таким образом, анализ клинико-иммунологических и биохимических показателей свидетельствует об эффективности проведения комплексного лечения детей с ВПС с добавлением в схему лечения иммуномодуляторов и метаболитной терапии в сочетании с базисной терапией. Основанием для одновременного применения двух групп препаратов (Октагам и Элькар) дополнительно к стандартной терапии, явилось наличие сочетанного изменения иммунных и биохимических процессов.

Таблица 7.2. – Показатели иммунного статуса через 6 месяцев после комплексного лечения у детей с ВПС (M±m)

Показатель	Группа		p
	основная (n=30)	сравнения (n=25)	
Клеточный иммунитет			
CD3, %	48,6±3,4*	42,1±2.6***	<0,05
CD4, %	33,1±2,6	29,3±2,5*	>0,05
CD8, %	22,5±2,4	15,8±1,4***	<0,01
CD16, %	8,4±0,3**	6,9±0,5***	<0,01
CD20, %	23,5±1,7	17,8±1,2*	<0,05
CD25, %	24,7±1,8	14,2±1,1***	<0,001
CD71, %	26,6±1,6	19,8±1,7**	<0,01
CD95, %	28,2±1,5	23,5±2,6	>0,05
Гуморальный иммунитет			
IgA, мг%	188,1±9,3	160,4±8,2**	<0,01
IgM, мг%	110,2±7,1	90,2±5,1***	<0,01
IgG, мг%	1123,2±20,3**	1083±19,4***	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между основной и сравнительной группами; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни).

Применение такого сочетания препаратов, взаимодополняющих друг друга, способствовало коррекции иммунных и биоцитохимических нарушений у детей с ВПС, на фоне проводимой стандартной терапии.

Этот подход к лечению позволил значительно улучшить качество жизни пациентов, снизить частоту интеркуррентных заболеваний и степень гемодинамических расстройств, сократить срок госпитализации.

ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Врождённые пороки сердца (ВПС) представляют собой важную проблему в педиатрии. Они имеют довольно высокую распространённость среди патологий кардиоваскулярной системы и являются ведущей причиной летальности среди детей первого года жизни. При отсутствии своевременной и квалифицированной медицинской помощи около 50% детей с ВПС умирают в период новорожденности, и еще 25% умирают в течение первого года жизни.

Частота ВПС в разных странах мира различается и зависит как от пола, так и от структуры этого заболевания [Белозеров Ю.М., Брегель Л.В., Субботин В.М.,2014; Курязова Ш.М., Попенков А.В., Алявия М.Н., Худайназарова С.Р.,2021; Иващенко Т.В., Антонова И.В., Турчанинов Д.В., 2022; YuCao, Rongzhong Huang, Ruize Kong, 2022].

Значимость вопроса о врождённых пороках сердца определяется не только их широким распространением. В наше время также наблюдается рост частоты ВПС, а кроме того, фиксируется повышение доли особенно тяжёлых и комбинированных случаев, которые часто приводят к неблагоприятным последствиям уже в самые ранние месяцы жизни [Саперова Е.В., Вахлова И.В., 2017; Нелунова Т.И., Бурцева Т.Е., Гоголев Н.М. [и др.] 2018; Дугаров У.И., Шпагина М.Х., Хочиева Ж.Х и др., 2021; DixitR., RaiS.K., YadavA.K., etal., 2015;. LiuY., ChenS., ZühlkeL. et. al. 2019].

На данный момент выявлено свыше 90 различных форм ВПС и их комбинаций. Среди всех форм ВПС лидирующую строчку занимает ДМЖП, который, согласно различным исследованиям, составляет от 30 до 50% от общего числа врождённых пороков сердца. На втором месте, располагается открытый артериальный проток (ОАП), составляющий 10%, за ним следуют ДМПП, стеноз лёгочной артерии, коарктация аорты, тетрада Фалло и транспозиция магистральных сосудов, атриовентрикулярная коммуникация, каждый из которых занимает от 5 до 7% [Мамедова С.М., Андреева С.Д, Походенько И.В., Шипцына В.В., 2019; Игнатьева А.В., Сибира О.Ф.,

Гаймоленко И.Н., 2020; Таирова С.Б., Буронов М.И., 2023]. Остальные Врождённые пороки сердца, вместе взятые, составляют менее 1-2% [Hrusca Adrian, Rachisan Andreea Liana, Chira Emanue, et.al.,2014].

В генезе ВПС следует отметить сочетание наследственных, медико-социальных, гигиенических факторов, а также биологических и этнических факторов. Одним из этнических факторов является родственный брак.

Проблема родственных браков в Республике Таджикистан является не только медицинской, но и серьезной социально-экономической и правовой, в связи с чем данному вопросу уделено внимание Правительства Республики Таджикистан [Послание Президента Республики Таджикистан Эмомали Рахмона к парламенту Маджлиси Оли, 2015].

Среди факторов риска возникновения ВПС и их течения важное значение имеют инфекции, в том числе TORCH-комплекса, которые имеют тенденцию к росту. На частоту развития ВПС большое влияние оказывают инфекции, вызванные герпесвирусами и цитомегаловирусом (ЦМВИ) [Скляр Е.К. 2005; Осьмирко Т.В., Лялина Л.В., Атласов В.О. и др., 2015; Бениова С.Н., Фиголь С.Ю., Корнилова О.А. и др., 2017; Кохно Н.И.,Холмс Н.В., 2018; Нигай Г.С., Куатбеков К.Н., Байжигитов Н.Б., Бильдебаев К.Е. 2019].

В последнее десятилетие, благодаря значительному расширению клинических и инструментальных средств диагностики и анализа гемодинамики, стало возможным своевременное обнаружение аномалий сердца и крупных сосудов, точное и бесконтактное определение размеров дефектов, а также установление их точного местоположения и измерение градиента давления [Вафин Ю.А., Игнашина Е.Г., 2016; Карипова А.Л., Бокерия Е.Л., Николаева Т.Н., 2016; Кохно Н.И., Холмс Н.В., 2018; Bonnet D., 2021; Клайдайтер У., Роберт Далла Поцца, Николаус А. Хаас., 2022].

Было установлено, что результаты клинической оценки функционирования кардиоваскулярной системы у детей во многом зависят от наличия факторов, воздействующих на состояние здоровья младенца, наличия расстройств в работе сердца и сопутствующих заболеваний [Сарсенбаева Г.И.,

Гринберг В.Б., 2019; Шабалдин А.В., Цепокина А.В., Шмулевич С.А.и др., 2019; Таирова С.Б., Хушвактова Б.Б., 2023; A. Fung, C. Manlhiot, S. Naiketal., 2013;A. Xu, X. Cao, Y. Luetal., 2016; Kalisch-Smith J.I., VedN., Sparrow D.B., 2020].

Прогрессирование клинической картины при врождённых кардиопатиях не всегда обусловлено исключительно эволюцией самого порока. Значительную роль в этом процессе могут играть коморбидные состояния, такие как церебральная ишемия, нутритивная недостаточность, воспалительные процессы и анемические состояния, вызванные дефицитом микроэлементов. Примечательно, что существует и обратная связь: тяжелые нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы, включая врождённые пороки, могут провоцировать развитие вторичных патологических состояний, в том числе инфекционно-воспалительного характера. Этот феномен может быть обусловлен транзиторными нарушениями иммунологической реактивности организма, а также модификациями гуморальных и клеточных компонентов иммунной системы [Четвертных В.А., Логинова Н.П., Шилов Д.Ю. и др.,2014; Желев В.А., ПогудинаА.С., Михалев Е.В., 2020; Рахманкулова З.Ж., Файзиева З.Б., Ходжамова Н.К., Алангова М.З., 2022;R. Huang, L. Zhu, H. Guo et al., 2014; KavyaL. Singampalli., ElysaJui KevinShaniet.al., 2021].

За последние десятилетия исследователи сосредоточили свое внимание на изучении ключевых компонентов иммунной системы у больных с кардиологическими заболеваниями. Особый интерес представляет анализ следующих иммунологических маркеров: субпопуляции лимфоцитов (в частности CD4, CD8 и CD19), циркулирующие иммунные комплексы, уровни иммуноглобулинов классов M и G, включая подклассы IgG. Результаты многочисленных исследований, проведенных как отечественными, так и зарубежными учеными, убедительно демонстрируют корреляцию между различными формами сердечно-сосудистых патологий и состоянием иммунной системы. Эти данные подчеркивают важность иммунологических факторов в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний.

Предполагается, что аутоантитела, атакующие различные компоненты сердечной мышцы, могут быть ключевым фактором в механизме возникновения аритмий. Врождённые аномалии сердца инициируют каскад патологических изменений, затрагивающих множество систем организма. Этот процесс характеризуется развитием сердечной недостаточности и нарушением кислородного обмена в тканях. На клеточном уровне наблюдается кислородное голодание кардиомиоцитов и нарушение их метаболизма. Такие изменения не проходят бесследно для иммунной системы, провоцируя сбои в ее работе. В контексте патогенеза ВПС особое внимание уделяется двум ключевым факторам: окислительному стрессу и системе антиоксидантной защиты. Их взаимодействие играет важную роль в развитии и прогрессировании сердечной патологии. В сфере детской кардиологии оценка состояния сердечной мышцы у пациентов с ВПС требует многогранного подхода. Это обусловлено сложностью патофизиологических процессов и их влиянием на различные системы организма ребёнка. Ключевую роль в этом процессе играют биохимические маркеры, которые позволяют объективно оценить степень повреждения сердечной мышцы. К наиболее информативным показателям относятся: МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ, тропонин-Т и т.д.

Эти биомаркеры отражают различные аспекты повреждения кардиомиоцитов, включая нарушение целостности клеточных мембран и гибель клеток. Однако для постановки точного диагноза и определения прогноза необходим интегративный подход, учитывающий клиническую картину, результаты инструментальных исследований, иммунологические показатели, уровни биохимических маркеров поражения миокарда. Такой многофакторный анализ позволяет не только объективно оценить текущее состояние сердечной мышцы, но и прогнозировать течение заболевания у каждого конкретного ребёнка с ВПС [Нечкина И.В., Ковалев И.А, Соколов А.А. 2014; Какорин С.В., Былова Н.А., 2015; Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Алимина Е.Г., Леонтьева И.В., 2016; Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Арипов А.Н., Маткаримова А.А.,

2019; Anish Nikhanj,Kaiming Wang,Gavin Y. Oudit 2020; Ap Van, Homme J.L., Qureshi M.I.,Sandoval W., Jaffe A.S.2022].

Среди детей первого года жизни ВПС, по-прежнему, занимают лидирующую позицию в формировании ранней инвалидизации.

Таким образом, для решения вышеперечисленных малоизученных проблем в отечественной педиатрии и детской кардиологии, выбран комплексный подход позволяющий изучить распространённость, факторы риска, структуру, клинико-функциональные и иммуно-биоцитохимические состояния у детей с ВПС в РТ. Все вышеназванное представляет большой интерес и обуславливает актуальность рассматриваемой проблемы.

Целью данного исследования было провести всесторонний анализ распространённости, выявить факторы риска, исследовать структурные особенности, а также оценить клинико-функциональные и иммуно-биоцитохимические характеристики врождённых пороков сердца у детей. Исследование базируется на клиническом наблюдении и обследовании 330 детей в возрасте от двух месяцев до пяти лет за период с 2010 по 2019 годы. Из этого контингента 300 детей были с диагностированными врождёнными пороками сердца в возрастном диапазоне от 2 месяцев до 5 лет, а 30 детей составляли контрольную группу здоровых детей.

В рамках данного исследования первая группа состояла из 100 детей. Критерии для включения в эту группу включали: диагностирование ДМПП посредством допплерографии. Критериями исключения из этой группы являлось: отсутствие наличия других дефектов сердца.

Вторая группа исследования включала 100 детей, для которых критерием включения служило наличие на допплерографии выявленного ДМЖП, а критерием исключения — отсутствие других пороков сердца.

Третья группа также насчитывала 100 детей аналогичного возрастного диапазона, где условием включения были дефекты, диагностированные на допплерографии и характерные для тетрады Фалло, с исключением наличия других пороков сердца как критерия исключения.

Контрольную группу составили 30 детей того же возраста, у которых в ходе объективного и клинико-инструментального обследования были исключены ВПС и другие связанные заболевания.

Для анализа эффективности комплексного лечения были сформированы группы с аналогичными характеристиками, в одной из которых детям предоставлялась только стандартная терапия, тогда как в другой к стандартному лечению добавлялись иммуномодулирующие (Октагам) и метаболические (Элькар) препараты.

Исследования проводились в два этапа. Первый этап включал ретроспективное изучение распространённости, структуры, факторов риска формирования ВПС по специально разработанным индивидуальным картам, в которых отражены перинатальные, социально-гигиенические, медико-биологические факторы, перенесенные заболевания и состояние здоровья матерей и детей.

Второй этап включал углубленное изучение клинико-биохимических, иммунно-биоцитохимических особенностей состояния сердечно-сосудистой системы у 300 детей с ВПС.

Анализ состояния здоровья матерей, включая детальный сбор анамнеза, а также оценку особенностей течения беременности и родов, был осуществлен на основе данных, извлеченных из медицинских записей. Для изучения анамнеза жизни ребёнка, а также характеристик основной и сопутствующих патологий использовались данные из историй болезни и медицинских карт развития ребёнка

В инструментальные методы исследования входили ЭКГ, ЭХОКГ, ЭХОКГ- допплер, рентгенография органов грудной клетки.

В рамках биохимических анализов были применены тесты для определения активности миоглобина-креатинфосфокиназы (КФК-МВ), ЛДГ, а также тропонина Т и I. Цитохимические исследования активности ферментов СДГ и альфа-глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (α-ГФДГ) были выполнены с использованием метода в модификации Р.П. Нарциссова (1986).

Для проведения иммунологических исследований использовались стандартизированные и унифицированные лабораторные тесты первого и второго порядка. В общую иммунограмму входило количество лейкоцитов, лимфоцитов (относительное и абсолютное число Т и В –лимфоцитов), IgA, IgM, IgGи ЦИК в сыворотке крови.

Во втором уровне использовались CD3, CD4, CD8, CD19, соотношение CD4/CD8, уровни цитокинов IL – 4, IL – 6, IL – 10, ФНО-α в сыворотке крови.

В результате проведенного комплексного иммунологического и биохимического исследования были разработаны основные аспекты консервативной терапии, для профилактики осложнений при ВПС у детей.

Всем детям была проведена стандартная терапия, которая включала диету, метаболические препараты, витамины, микроэлементы, препараты, коррегирующие кислотное равновесие. Дополнительно получали теарпию сопутствующие заболевания. Также были выделены пациенты, которые получали курс иммунокорригирующей и энерготропной терапии. Для контроля эффективности лечения этим пациентам после курса терапии были проведены повторные иммунологические исследования.

На первом этапе заболеваемость ВПС анализировалась на основании данных полученных в Республиканском центре медицинской статистики и информации. Динамика распространённости ВПС по РТ у детей в возрастном диапазоне с рождения до 17 лет за период 2010 по 2019 года, по данным Республиканского центра статистики и медицинской информации отражает ее сравнительный ежегодный рост, что совпадает с показателями наших исследований. Важно отметить, что за период исследования по данным центра статистики зарегистрировано 11878 больных по всем регионам республики.

Результаты регионального исследования за данный период показали, что из 6 административных регионов Республики Таджикистан только в г. Душанбе и Хатлонской области за анализируемый период отмечается снижение показателя распространённости ВПС среди детей, Т/убыли -19,2% и 13,1% соответственно. В остальных других регионах имеет место рост показателя

распространённости ВПС. Наиболее интенсивный рост частоты случаев зарегистрирован в ГБАО, показатель прироста по данному региону превышает общереспубликанские данные более чем в 2 раза.

Установлено, что максимальное число больных зарегистрировано в Хатлонской области, далее Согдийской области, РРП и по г. Душанбе. Как и в наших исследованиях, самое меньшее число случаев имело место по ГБАО.

Выявленные некоторые различия показателей между данными официальной статистики и результатами наших исследований, связаны с проведением набора материала для исследований, за основу были приняты сведения о числе госпитализированных детей с ВПС в специализированное отделение детской кардиревматологии ГУ Медицинского комплекса «Шифобахш». Проведенный сравнительный анализ полученных результатов из двух источников позволяет утверждать о том, что число детей, страдающих ВПС имеет определённую тенденцию к росту.

Для проведения ретроспективного исследования были использованы журналы регистрации пациентов с ВПС, истории болезни детей с ВПС, находящихся на стационарном лечении в детском кардиоревматологическом отделении НМЦ РТ за два временных интервала: 1-й - период с 2010 по 2014 года и 2-й -период с 2015 по 2019 года. За 1-й период нами было выявлено 1486 (22,46%) больных, за 2-й период – 2202 (40,03%) больных. В зависимости от гендерных различий установлено, что мальчиков было 52 %, девочек – 48 % за первый период и 57% и 43% соответственно. По нашим исследованиям, количество мальчиков преобладает над количеством девочек.

За 1-й период обследования в 2010 году поступивших на стационарное лечение больных с ВПС было 132 (8,8%). В 2011 году число пациентов составило 191 (12,9%). В 2012 году эта цифра увеличилась почти в 2 раза и составила 299 (20%) детей, в 2013 г. – 407 (27,3%), в 2014 г. – 457 (30,7%).

Характеризуя больных, важно отметить, что большинство детей с впервые выявленными ВПС проживали в сельской местности, что составило 70 %. 30% детей поступали в отделение в тяжёлом состоянии по поводу

сопутствующего заболевания, а ВПС выявлялся при объективном осмотре и дополнительных методах исследования. 20 % детей были переведены в специализированное отделение из отделения интенсивной терапии, куда они обратились первично, или по экстренным показаниям с проявлениями нарушения гемодинамики. В основном это были дети с тяжёлыми пороками.

Во втором периоде исследования начиная с 2015 года госпитализированы -286 (13%), в 2016 г. – 506 (23%), в 2017 г. – 396 (18%), в 2018 г.– 462 (21%), в 2019 г. – 522 (25%) детей, в течении пяти лет Т/прироста составил +49,5% что является самым высоким показателем за два периода наблюдения.

При изучении распространённости ВПС по областям и районам республики в этом периоде, была выявлена тенденция к повышению подтверждённых ВПС в районах республиканского подчинения (РРП) – 620 (41,7%), по городу Душанбе – 439 (29,5%) и по Хатлонской области – 379 (25,5%). Средние показатели поступивших больных из Согдийской области составили 43 (2,8%) пациента, и наименьшее количество поступивших на лечение было из ГБАО – всего 5 детей. Причина низких показателей по ГБАО до сих пор не изучена.

По данным нашего исследования, из всех регионов республики, наибольшее количество выявленных больных с ВПС детей отмечалось по районам республиканского подчинения (РРП). Сравнительный анализ выявленных больных показал, что на этой территории почти в 4 раза выявлено увеличение заболеваемости с 2010 года (49 -7,9%), по 2014 год (209 -33,7%) ($p<0,001$).

Исследованием выявлен тот факт, что и во втором периоде самое большое количество пациентов было госпитализировано в стационар из РРП – 793 (36%). Причиной могут быть те же факторы, что и в первом периоде.

Сравнение количества диагностированных больных с ВПС по РРП показало, что в 2015 г. было госпитализировано100 (12,6%) больных, а в 2019 году эта цифра составила – 230 (29 %). Почти в 2,5 раза показатель заболеваемости превышал по РРП за последние 5 лет.

Установлено, что за период с 2010 по 2014 года, по городу Душанбе, динамика распространённости ВПС демонстрирует заметный ежегодный рост. Выявлено, что количество поступивших больных в 2014 году, почти в 2,5 раза превышает количество больных по сравнению с 2010 годом ($p<0,001$).

Анализ исследований по городу Душанбе за второй период показал, что по сравнению с первым периодом развития, во втором периоде количество пациентов с ВПС возросло от 11,8 % до 20,5%, что составляет в 1,8 раз.

При сопоставлении частоты распространения ВПС между южными и северными регионами республики выявлено, что южный регион является превалирующим. К южным регионам республики относится Хатлонская область. Установлено, что к концу первого периода количество больных увеличилось в 4 раза (7,6%-30,6%), а к концу второго периода в 2 раза (13,3%-26,4%).

Согдийская область находится на севере республики. Определено наибольшее количество больных в 2014 году, в 3 раз больше, чем в 2010 году ($p<0,001$).

За второй период в результате обследования, из всего количества поступивших (129 -5,8%), выявлено увеличение количества пациентов от 20 (15,5%) в 2015 году, до 23 (17,8%) в 2019 году. Важно отметить волнообразное изменение показателя заболеваемости в каждом году данного периода.

При сравнении общего количества поступивших больных между южным и северными областями, показано в 5,3 раза преобладание больных из Хатлонской области по сравнению с Согдийской областью.

При рассмотрении поступивших больных из высокогорных районов ГБАО выявлено ее достоверное различие со всеми остальными регионами республики ($p<0,001$), что указывает на низкие показатели заболеваемости, по этому региону. Установлено, что за два периода по региону ГБАО отмечалось волнообразное изменение показателей заболеваемости. Наибольшая частота встречалась в 2016 году – 10 больных.

Таким образом, в среднем по стране наблюдается тенденция к увеличению распространённости ВПС среди детской популяции из года в год ($p<0,001$) за первый период и установлено волнообразное изменение показателей за второй период исследования.

Для окончательного сравнительного анализа работы по распространённости ВПС по данным госпитализации за два временных периода, нами было проведено сравнение по пяти регионам РТ за два временных периода.

Сравнительный анализ исследований показал, что среди пяти регионов в двух периодах исследования, больше всего госпитализировано пациентов по РРП (620-793). Меньше всего - по ГБАО (5-34). При сравнении северных и южных областей республики динамический рост больных зарегистрирован по Хатлонской области (ЮГ) 379-695, по сравнению с Согдийской областью (север) 43-129.

Всего за два исследуемых периода зарегистрировано ВПС по регионам: по городу Душанбе – 990 (26,8%), РРП – 1413 (38,3%), Хатлонская область – 1074 (29,1 %) Согдийская область -172 (4,66%) и ГБАО – 39 (1,05%) .

Таким образом, выявлены следующие особенности в изучении распространённости ВПС у детей за два периода.

1. Результаты проведенных исследований основанных на анализе материала из двух источников позволяет утверждать о том, что как по стране, так и в трех административных регионах (Согдийская область, РРП, и ГБАО) отмечается рост частоты случаев ВПС среди детей.

2. По данным стационара распространённость ВПС выше в южных регионах республики, меньше всего по ГБАО. В тоже время по данным официальной статистики в Хатлонской области показатель распространённости ВПС имеет отрицательный показатель.

3. Максимальное число было по сравнению с другими регионами госпитализировано из РРП, что находит подтверждения и данными статистики.

4. Сведения по госпитализированным больным показывают, что в течение двух раундов исследования, выявлен достоверный рост ВПС в 2 раза по Хатлонской области, в 3 раза по Согдийской областии в 7 раз по ГБАО. Полученные результаты перекликаются со сведениями статистики.

5. При сравнении между южным (Хатлонская область) и северным (Согдийская область) регионам, выявлен достоверный рост ВПС по Хатлонской области (южный регион). Однако результаты статистических данных свидетельствуют о том, что число больных в Согдийской области за анализируемый период возросло на 281 случай, в Хатлонской области на 45 больных.

Такие показатели еще раз свидетельствуют об актуальности проблемы рождения детей с ВПС. Тенденция к росту заболеваемости ВПС была обусловлена улучшением качества диагностики пороков, своевременным выявлением пороков сердца в связи с чем, следующей задачей исследования явилось изучение структуры пороков по РТ.

Анализ структуры заболеваемости ВПС из числа поступивших на лечение больных выявил, что за два периода исследования, в структуре ВПС наибольшую долю составляют простые септальные пороки. За первый период зарегистрированы 1095 детей с простыми септальными пороками, которые составили большую часть всех выявленных пороков (73,6%). Полученные результаты перекликаются с данными исследований авторов, где также в структуре пороков преобладают простые пороки сердца [7,22,71].

Показано преобладание детей с ДМЖП-798 (53,7%). На втором месте встречались ДМПП - 297 (19,98%). Другие варианты «белых» пороков встречались несколько реже: стеноз лёгочной артерии (СЛА) -у 38 (2,5%), стеноз аорты - у 28 (1,8%), открытый артериальный проток (ОАП) -у 13 (0,87%) за первый период исследования. Септальные пороки в сочетании с другими встречались реже. В меньшем количестве в первом периоде встречались прочие пороки, такие как: недостаточность трикуспидального клапана (1), декстракардия (4), атрезия клапана лёгочной артерии (3). Частота септальных

пороков в комбинации с другими ВПС (ДМЖП+Ст.аорт, ДМЖП+ДМПП, ДМПП+Ст.Ла, ДМЖП+Ст.Ла) в первом периоде составила 1,3 %.

Пороки, входящие в группу сложных пороков, относящихся к «синим» порокам (тетрада Фалло, ТМС, единственный желудочек), по нашим исследованиям, встречались у 278 (18,7%) больных. Лидирующее место среди «синих» пороков, занимает тетрада Фалло – у 250 (89,9 %), что намного выше по сравнению с результатами других исследователей [20,45]. У 20 (7,1 %) больных встречалась ТМС, у 8 детей подтвержден единственный желудочек. У 6 больных выявлена АВК.

Таким образом, за первый период обследования в структуре простых пороков у детей наиболее часто встречается ДМЖП, ДМПП, СЛА, ОАП. Из сложных пороков превалирующими являются тетрада Фалло и ТМС. Преобладание простых пороков в структуре ВПС подтверждено литературными данными и в нашей работе [29,32,153,285].

За второй период обследования было выявлено, что большую часть поступивших также как и в первом периоде составляют дети с простыми септальными пороками – 1467 (66,6 %) детей, которые составили основную часть всех пороков.

Доказано, что в этом периоде наблюдения в структуре простых пороков преобладали дети с ДМЖП- 870 (39,5%) и с ДМПП - 597 (27,1%). «Белые» пороки во втором периоде встречались реже других: стеноз лёгочной артерии (СЛА) - у 70 (3,1%), стеноз аорты - у 31 (1,4%), открытый артериальный проток (ОАП) -у 7 (0,3%). В меньшем количестве от общего числа больных во втором периоде встречались прочие пороки, такие как: недостаточность трикуспидального клапана - у 4, недостаточность митрального клапана – у 17, декстракардия – у 5 пациентов. Сочетанные пороки встречались в следующих комбинациях: ДМЖП + СТ.аорты – у 4, ДМЖП+ДМПП – у 60, ДМЖП + СЛА – у 20, ДМПП + СЛА – у 11 и составили 4,2 %.

Анализ структуры сложных пороков установил преобладание пороков из группы «синих» (тетрада Фалло, ТМС, единственный желудочек), у- 471

(21,3%) больных. Доминирующее место среди «синих» пороков занимает тетрада Фалло - у 423 (89,8 %). ТМС всего была зарегистрирована у 46 (9,7 %)детей. Единственный желудочек встречался у 2 больных за весь период наблюдения в 2016 году. Больные с АВК составили 21 (1,8%), атрезия клапана лёгочной артерии зарегистрирована у 8 больных.

Таким образом, за второй период обследования в структуре простых пороков у детей наиболее часто встречается ДМЖП, ДМПП, СЛА, ОАП. Из сложных пороков преобладающими сохраняются тетрада Фалло, ТМС, АВК, атрезия клапана лёгочной артерии.

При детальном изучении данных о ВПС за два отдельных временных отрезка обнаружились статистически подтвержденные различия ($p<0,001$).Эти данные указывают на заметное увеличение процента диагностированных случаев ВПС в более поздний из анализируемых периодов, а также увеличение в несколько раз некоторых пороков, особенно сложных, и комбинированных во втором периоде. Увеличение количества сложных и комбинированных пороков в последние годы выявлены и другими учеными [56, 97,178,200,265].

Важно отметить, что общее количество пороков за второй период наблюдения возросло на 30 %. В структуре ВПС у детей во втором периоде наблюдения отмечается рост как простых, так и сложных пороков. Причем, количество сложных пороков из группы «синих» и количество сочетанных пороков резко возросло. Сравнительный анализ структуры пороков за весь период исследования выявил, что динамика заболеваемости детей с ДМЖП изменялась от 798(53,7%) в первом периоде, до 870 (39,5%) во втором периоде, ДМПП– от 297 (20%) в первом периоде, до 597 (27,1%) во втором периоде. Почти в 2 раза увеличилось больных с ДМПП во втором периоде наблюдения.

При изучении сложных пороков были получены следующие результаты. Всего за два периода обследования выявлено 787 (21,33%) больных со сложными пороками. Обращает на себя внимание то, что за второй период наблюдений резко возросло количество больных со сложными пороками. Особенно необходимо отметить увеличение количества больных с тетрадой

Фалло. Наши исследования выявили, что после простых пороков по частоте, встречается тетрада Фалло, и тенденция к росту этой патологии у детей имеет место среди наших пациентов. Это отмечают и другие авторы [45,80,186,214]. По нашим данным, детей с тетрадой Фалло в первом периоде, было 250 (87,1%), а во втором – 423 (89,8%), что почти в 2 раза имеет разницу ($p<0,001$). Больных с ТМС в первом периоде было 20 (7,1%), во втором – 46 (9,7%), с АВК в первом периоде – 6, во втором периоде – 21, единственный желудочек в первом периоде встречался у 8, а во втором периоде у 2 больных. Атрезия клапана лёгочной артерии была зарегистрирована у 3-8. Возможно, в силу тяжести течения порока и низких материально – бытовых условий родители детей с единым желудочком не так часто обращались за стационарным лечением в отделение детской кардиоревматологии.

Отмечалось увеличение числа детей почти в два раза с «белыми» пороками: стеноз лёгочной артерии в первом периоде – у 38, во втором периоде – у 77, стеноз аорты в первом периоде – у 28, во втором – у 31, снизилось количество детей с ОАП: в первом периоде у - 13, во втором – у 7.

Сравнительный анализ исследования показал, за второй период наблюдения в отличие от первого периода значимо увеличилось количество детей с комбинированными пороками. В нашей работе, если в первом периоде ДМЖП+ДМПП было лишь у 3 детей, то во втором периоде таких больных было 62, что в 20 раз больше предыдущего периода. Сочетание ДМЖП+СЛА зарегистрировано у 6 детей в первом периоде, а во втором периоде – у 20; ДМПП + СЛА – 6- 11.

Таким образом, данные наблюдений структуры врождённых пороков сердца за два периода показали значительный рост числа детей с комбинированными и сложными пороками из группы «синих» и сочетанных пороков во втором периоде наблюдений.

В нашем исследовании установлено, что структура ВПС у детей варьировала в зависимости от региона проживания по двум временным периодам ($p<0,001$).

При анализе распределения простых пороков по периодам наблюдения был отмечен рост по Хатлонской области (юг) ДМЖП 200 – 296 (1-й-2-й период), ДМПП 81-186, по Согдийской области ДМЖП 28-57, ДМПП 11-47, по ГБАО ДМЖП 2-15, ДМПП 2-13. По г.Душанбе из простых пороков снизилось количество больных с ДМЖП 238-205, и увеличилось количество больных с ДМПП 81-150. По РРП также было снижено поступление больных с ДМЖП 330-297, и рост ДМПП - 122-201 [20,71,153,215].

Анализ распределения сложных ВПС показал статистически значимые показатели роста нозологических форм сложных ВПС во всех пяти регионах проживания ($p<0,001$).Так, по г. Душанбе больных с ТФ увеличилось с 71 до 104, по РРП с 116 до170, по Хатлонской области с 59 до 129, по Согдийской области с 4 до 14, по ГБАО – от 0 до 6. Больные с тетрадой Фалло были госпитализированы в 2 раза больше во втором периоде наблюдения по сравнению с первым периодом по всем пяти регионам. Количество больных с ТМС по всем регионам и по периодам наблюдения, также увеличилось. Так, по г. Душанбе зарегистрировано от 7 до 9, по РРП от 8 до 19, по Хатлонской области от 5 до 15. Пациенты с АВК выявлены по г. Душанбе 1-6, РРП 3-5, по Хатлонской области 2-8.

Стеноз лёгочной артерии за период исследования также имеет тенденцию к росту. По г. Душанбе СЛА 4- 20, по РРП 16-27, по Хатлонской области 18-26. Стеноз аорты также имел тенденцию к росту незначительно. Так, по г. Душанбе 11-12, по РРП 9-12, по Хатлонской области отмечалось незначительное уменьшение 8-6. Недостаточность митрального клапана по г. Душанбе 0-2, РРП 0-8, по Хатлонской области 0-7.

Необходимо отметить, что среди сочетанных пороков, выявлен ростДМЖП+ДМПП по г.Душанбе 2-18, РРП 0-27 и по Хатлонской области 1-15. ДМЖП + СЛА имели тенденцию к росту по г. Душанбе 3-8, РРП 2-9. Остальные виды сочетанных ВПС не выявили статистически значимых показателей по всем пяти регионам проживания.

Таким образом, за два периода исследования, в структуре простых пороков ведущееместо занимают изолированные пороки: ДМЖП, ДМПП, и ОАП. Среди пороков с артериальной гипоксемией превалируют тетрада Фалло, ТМС, АВК, атрезия клапана лёгочной артерии. В два раза увеличились такие пороки как ДМПП, ТФ, ТМС, АВК, недостаточность митрального клапана, недостаточность трикуспидального клапана, СЛА, ДМЖП+ДМПП, ДМЖП+СЛА, ДМПП+СЛА. Независимо от региона проживания, за два периода наблюдения отмечен статистически достоверный рост как простых, так и сложных врождённых пороков сердца у детей ($p<0,001$). Но по сравнению с простыми пороками, во втором периоде достоверно повысился уровень детей со сложными и комбинированными пороками. . Следует подчеркнуть, что полученные нами данные совпадают с данными многих исследователей, которые выявили, что в структуре пороков преобладают простые пороки сердца и отмечена тенденция к росту сложных и комбинированных пороков в последние годы [71,98,154].

Одной из задач исследования было проведение многофакторного анализа анамнестических, медико-биологических, социально-гигиенических, этнических факторов, приводящих к формированию ВПС у детей.

В развитии врождённых пороков сердца (ВПС) у детей могут играть роль различные социально-гигиенические факторы, которые в современных исследованиях привлекают значительное внимание. К таким факторам относятся материальные и бытовые условия жизни, образ жизни семьи, уровень образования родителей, диетические особенности, а также режим труда и отдыха матери в период беременности. Анализ данных анамнеза матерей обследуемых детей включает характеристику социально-бытовых, биологических и других факторов риска перинатального периода.

Возраст матери выступает как серьезный фактор риска. Особенно высокий риск развития пороков ассоциируется с возрастными категориями матерей младше 19 лет и старше 30 лет. Это подтверждается исследованиями ряда авторов [14,32,121].

Из собранных нами данных следует, что возраст матерей, детей с ВПС, варьировал от 17 до 45 лет. Установлено, что от матерей, которые входили в группу возрастных первородящих, старше 35 лет рождались – 26,4%, и у женщин старшего фертильного возраста (старше 30 лет) – 68,7% ($p<0,001$). Аналогичные результаты выявлены и другими исследователями [3,9,26].

Материально-бытовые условия, образ жизни, уровень образования родителей, особенности питания, а также режим труда и отдыха матери признаются важными аспектами, которые могут оказывать существенное влияние на здоровье и развитие ребёнка [3,9,26].

Среди матерей больных детей, чаще встречались домохозяйки, со средним образованием; служащими, рабочими, студентками были в меньшем количестве ($p<0,001$).

Следует отметить, что высокий процент больных детей живут в неудовлетворительных материально-бытовых условиях. Развитие плода в утробе матери с недостаточным питанием и плохим уходом за своим здоровьем, являлась важной причиной в формировании порока [102,124,176]..

Одним из важнейших аспектов антенатальной охраны плода является, по возможности, более раннее взятие беременной на учет в женской консультации. Как показали наши исследования, 94 % матерей основной группы не состояли на учете в женской консультации и им не был проведен полный комплекс обследования и наблюдение за здоровьем женщины за весь период беременности.

Рождение ребёнка в сроке 38-40 недель, зарегистрировано у более половины матерей основной группы. 30 % детей основной группы родились в сроке 35-37 недель, и 9 % - в сроке 32-34 недели. Дети, родившиеся раньше срока, нуждались в интенсивной терапии и длительном выхаживании, что подтверждается данными литературы [45,49,98,108].

Исследования подчеркивают значимость паритета беременности и родов в качестве антенатальных факторов риска развития врождённых пороков сердца у детей. Аналитические данные указывают на то, что частота формирования

ВПС возрастает при увеличении количества беременностей: значительно выше риск развития ВПС при трех и более беременностях (3-4 и выше), в то время как при первой и второй беременности риск составляет 36,66% ($p<0,001$). От многорожавших матерей родились 35,2% больных детей. Эти данные позволяют выделить женщин с третьей и последующими беременностями в отдельную группу риска [29,77,102].

Следует отметить, что у матерей основной группы в анамнезе часто встречались такие факторы, как выкидыши, мертворождение, преждевременные роды, рождение ребёнка с аномалиями, многоплодные роды, внематочная беременность ($p<0,001$).

Доказано, что фактором риска является также короткий или длинный интергравидарный интервал между родами у каждой второй женщины, родившей ребёнка с ВПС, по сравнению с контрольной группой (13 - 18 месяцев) ($p<0,001$) [60,90,101].

Таким образом, наиболее значимыми социально-бытовыми факторами риска являются: возраст матерей, социальный статус, неудовлетворительные материально-бытовые условия, отягощенный акушерский анамнез, паритет, короткий или длинный интергравидарный интервал.

В формировании ВПС особое значение следует придавать состоянию здоровья матерей, особенно в периоде всей беременности. Было подтверждено наличие экстрагенитальной и генитальной патологии почти у каждой женщины в основной группе, и у 26,6% - в контрольной группе ($p<0,001$).

В условиях нашего региона характерным является тенденция к анемии, средней и тяжелой степени анемии во время беременности, что превышало показатели в контрольной группе ($p<0,001$). Патология почек, в частности, пиелонефриты и мочекаменная болезнь встречались в 5 раз выше показателей контрольной группы. Эндемический зоб встречался у 53 % матерей. Варикозное расширение вен нижних конечностей - 45,3 % матерей основной группы страдали этим заболеванием, тогда как в группе здоровых детей такого состояния у матерей не встречалось.

По нашим данным, матери больных детей часто страдали гипертонической и гипотонической болезнью по сравнению со здоровой группой. Чаще по сравнению с контролем встречалась патология желудочно-кишечного тракта, нервно-психические заболевания [116,130,164].

Таким образом, среди экстрагенитальной патологии матерей больных детей преобладали анемия, заболевания мочевыводящей системы, заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринной патологии, заболевания органов ЖКТ [193,279,285,290].

Необходимо отметить, что близкородственные браки характерны по всем регионам Средней Азии, в том числе и для Республики Таджикистан. Наиболее часто встречающейся формой родственных браков является союз между двоюродными братьями и сестрами. Было определено, что родственные браки встречались у 35% женщин основной группы и не встречались у матерей контрольной группы. Этот факт подтвержден отечественными и зарубежными авторами [30,128,155,156].

Таким образом, с позиций медицины и генетики, крайне важно учитывать негативные последствия кровнородственных браков. Такие союзы связаны с увеличенным генетическим риском для потомства, включая высокую частоту врождённых заболеваний и ВПС у детей.

У 73,33% женщин родивших детей с ВПС, выявлено сочетание нескольких видов экстрагенитальной патологии, что было чаще, чем в контроле ($p<0,001$). К ним относятся такие сочетания, как анемия и хронический пиелонефрит; анемия и хронический гастрит, хронический пиелонефрит и эндемический зоб и т.д.

Большое значение в возникновении ВПС у детей имела также генитальная патология женщин, которая у женщин основной группы представлялась воспалительными заболеваниями гениталий, в два раза больше чем у матерей контрольной группы. При рассмотрении акушерского анамнеза особое внимание уделяли различным заболеваниям и осложнениям у женщин во время беременности.

Как показали наши исследования, почти у каждой женщины из основной группы во время беременности встречалось острое респираторно-вирусное заболевание (ОРВИ, грипп) ($p<0,001$).

Длительное воздействие внутриутробной гипоксии оказывает серьезное негативное влияние на процессы морфогенеза, что может привести к различным нарушениям в развитии плода. Данный факт подтверждается данными литературы [73,107].

В антенатальный период развития плода внутриутробная гипоксия поддерживалась заболеваниями матери, такими как токсикозы 1 и 2 половины беременности, анемия, угроза прерывания беременности, обострение хронической патологии, зоб, что, несомненно, отражалось на состоянии плода и новорожденного. Большая часть токсикозов развилась на фоне различной экстрагенитальной патологии, в частности, на фоне заболеваний почек, анемии, зоба и гипертонической болезни. У данной категории матерей беременность достаточно часто осложнялась угрозой прерывания беременности, маточным кровотечением, отслойкой плаценты ($p<0,001$). Данный факт соответствует данным многих авторов [145,187,192].

Одним из факторов риска формирования ВПС является употребление лекарственных препаратов женщиной во время беременности (40,3%). Матери детей из группы с ВПС часто прибегали к использованию антибиотиков, жаропонижающих, обезболивающих и противовоспалительных средств, а также других лекарственных препаратов ($p<0,05$). Полученные данные подтверждаются данными литературы [232,271,276,363].

Соблюдение религиозного поста «ураза» во время священного месяца Рамазан, который предполагает полный отказ от пищи и жидкости в течение дня, было отмечено у 39% матерей детей с пороками. В то же время, среди матерей группы здоровых детей таких случаев не было.

Следует особо подчеркнуть значимость внутриутробных вирусных инфекций, как внешних факторов, в частности, тех, что переносились матерью в первом триместре беременности. Хотя в последние годы активно исследуется

роль носительства и клинических проявлений TORCH-инфекций у новорождённых с ВПР, вопрос влияния инфекций, таких как цитомегаловирус и герпес, а также токсоплазмоз, на развитие ВПС, до сих пор остаётся предметом научных дискуссий.

Но в нашей работе в ходе сравнительного анализа между исследуемыми группами, хотелось бы отметить, наличие клинически и серологически подтверждённых случаев одной или нескольких TORCH-инфекций с отягощённым акушерским анамнезом наблюдалось у матерей основной группы [40,91,122]. Исследование больных на TORCH-инфекцию показало, что сочетание ЦМВ с герпесом в соответствующих титрах 1:800 до 1:1400 встречалось у 71% матерей больных детей, что можно связать с высокой миграцией населения за пределы республики. Указанные факторы являются ключевыми при оценке риска развития ВПС у плода. Исследования показали, что у 77,66% матерей из основной группы отмечалось наличие двух и более случаев заболевания в период беременности, что усложняло её протекание и усиливало влияние совокупности неблагоприятных факторов на развитие плода, увеличивая риск возникновения ВПС ($p<0,001$). Эти показатели также указывают на общую тяжесть состояния обследуемых детей и не противоречат данным других исследователей [95,157,175,217]

Таким образом, выводы данного исследования подчеркивают важность воздействия тератогенных факторов на этапах до и во время родов в формировании ВПС, особенно при наличии у ребёнка генетической склонности к таким заболеваниям. Полученные результаты исследований совпадают с результатами многих авторов, в работах которых ключевыми факторами риска, оказывающими влияние на формирование ВПС, независимо от генетической предрасположенности, являются: медико-биологические, санитарно-гигиенические, социально-бытовые. Следует заметить, что вышеизложенные результаты о значимом влиянии факторов риска на формирование ВПС соответствуют данным многих ученых мира [121,159,165,192,304,312]. Выявленные такие факторы как браки между родственниками; соблюдение

религиозного поста «ураза», явились этническими особенностями нашего региона. Этот факт подтвержден отечественными авторами [28,155,156].

Важное значение имеют показатели физического развития у детей с ВПС, в связи с тем, что эти дети имеют более низкие показатели физического развития, в результате внутриутробно перенесенного воздействия гипоксии, вследствие аномальной гемодинамики. Данный факт соответствует данным литературы [95,136,233,244].

Физическое развитие детей и подростков чаще всего оценивается центильным методом. Он является наиболее простым и удобным.

Центильные таблицы оценки гармоничности физического развития детей с ВПС были созданы на основе оценок основных антропометрических показателей - роста и массы тела. Нами были изучены изменения средних величин массы тела и длины тела у детей с ВПС.

Исследования показали, что детей с повышенной длиной тела, не выявлено, также, как и с избыточной массой тела, что является особенностью физического развития детей с ВПС. Полученные данные не противоречат литературным данным [64,117,201].

Проведенное сравнительное исследование изменений массы тела и роста показало, что у детей более выраженное отставание наблюдалось по показателям массы тела, нежели роста. Существенная часть детской популяции, а именно 65%, попала в группу с массой тела ниже среднего значения. В то же время, по показателям роста, доля детей со значениями ниже среднего составила 45,6 %.

Физическое развитие детей с пороками сердца демонстрирует прямую зависимость от анатомических характеристик данных пороков. Для более детального анализа и сравнения физического развития детей с различными формами ВПС, исследуемые группы были классифицированы на две категории: с простыми и со сложными анатомическими формами пороков. В группу простых пороков мы объединили больных с ДМПП и ДМЖП, в группе сложных пороков остались дети с ТФ.

Дети с разными анатомическими формами пороков в физическом развитии имеют сходства и различия. Так, в обеих сравниваемых группах физическое развитие по массе тела наибольшее количество имели низкий уровень развития (40% и 60 %). Достоверно чаще больные с тяжёлыми пороками имели низкую и очень низкую массу тела. Среднее физическое развитие по массе тела имели 40 % больных с простыми пороками и 25 % больных с тяжёлыми пороками.

При изучении физического развития по росту среди больных с простыми и сложными пороками, также выявлено преобладание отставания в физическом развитии детей во второй группе. По длине тела у 30 % больных с тяжёлыми пороками выявлено физическое развитие низкого уровня, тогда как у детей с простыми пороками этот показатель был в пределах 22,5 %. Среднему уровню физического развития по росту соответствовали 60 % больных с простыми пороками, и в группе детей с тяжёлыми пороками этот показатель составил 43 %.

Необходимо отметить, что физическое развитие выше среднего уровня не выявлено ни в одной группе. Задержка показателей физического развития является свидетельством сохраняющегося нарушения гемодинамики, признаков сердечной недостаточности, влияния сопутствующей патологии.

Параллельно, используя центильные таблицы, проводился анализ гармоничности (пропорциональности) физического развития детей, включая детальное уточнение их соматотипов. Классификация соматотипов детей проводилась в соответствии с методикой Р.Н.Дорохова и И.И.Бахраха, предусматривающей выделение трех основных типов: микросоматического, мезосоматического и макросоматического. Определение принадлежности ребёнка к определенному соматотипу осуществлялось на основании общей суммы значений по центильной шкале, рассчитанных для таких параметров, как рост, вес и окружность грудной клетки. Дети с общим итогом до 10 баллов классифицировались, как микросоматический тип, от 11 до 15 баллов —

мезосоматический тип, а сумма от 16 до 21 балла указывала на макросоматический тип [238,254,330].

Обследование детей по соматотипу проводили также, как и при обследовании физического развития между группой детей с простыми и сложными пороками. Анализ выявил, что в группе детей с простыми пороками преобладали дети с микросоматическим соматотипом. Мезоматический соматотип был выявлен у 90 (45%)детей. Макросоматический соматотип развития в обследуемой группе не выявлен. Отмечено, что у детей со сложными пороками чаще встречается микросоматический соматотип - 70%, и реже мезосоматический соматотип – 30 % [347,350,386].

Физическое развитие детей с простыми пороками по гармоничному типу составило 40 %. 60 % больных этой группы развивались по дисгармоничному типу. В группе детей со сложными пороками эти показатели отличались. Соответственно по дисгармоничному типу развивалось больше пациентов, чем в группе детей с простыми пороками - 69 %, и по гармоничному типу – 31 % больных.

Таким образом, у детей с ВПС, при анализе физического развития выявлена тенденция к снижению показателей роста и массы тела. Нарушение физического развития проявляется дисгармоничным развитием, отставанием нормального развития всех параметров антропометрических показателей. Выявлено преобладание микросоматического соматотипа развития у детей с простыми и сложными пороками. Отставание физического развития у детей с ВПС вероятно было связано с факторами риска анте-интранатального периода. Поэтому требуется проведение дальнейшего наблюдения за развитием ребёнка. Полученные результаты перекликаются с результатами исследований ученых, которые также выявили нарушения физического развития у детей с различными формами ВПС [64,165,202].

При всем разнообразии ВПС, нами проанализированы клинические признаки в зависимости от структуры порока, размера дефекта, тяжести течения и осложнений**,** воздействия сопутствующей патологии.

Выявлены и установлены симптомы и синдромы, а также частота их встречаемости у детей с простыми и сложными пороками. При малых дефектах не наблюдаются жалобы больных, и наличие порока выявляется при случайном обследовании по поводу другого заболевания. Аускультативные признаки ДМПП при малых дефектах выражены слабо. При рождении или на первом году жизни ДМПП диагностируется у 40 % пациентов [68,70,81,138]. У детей с малыми дефектами, ВПС был в стадии компенсации. В группе детей с размерами дефекта более 5 мм выявлено более тяжелое течение, протекающее нарушением сердечной деятельности, проявлениями хронической сердечной недостаточности, развитием лёгочной гипертензии ($p<0,001$). Выявленный факт подтверждается данными литературы [139].

ДМЖП - самый частый ВПС среди септальных пороков. У детей с ВПС ДМЖП с размером дефекта до 0,5 мм признаков нарушений кровообращения не отмечено или они незначительны. При умеренных и больших дефектах перегородок (более 0,5 мм) отмечены признаки нарушения кровообращения различной степени. Дети с рождения были в тяжёлом состоянии и нуждались в неотложной помощи. Клинические признаки порока зависели от степени гемодинамики, которая связана с размером и локализацией дефекта, продолжительностью заболевания. Гемодинамические нарушения у детей с ДМЖП проявлялись сердечной недостаточностью, лёгочной гипертензией, увеличением размеров левых отделов сердца, гипертрофическими изменениями миокарда желудочков ($p<0,001$). При больших дефектах перегородок быстро развивалась лёгочная гипертензия, сердечная недостаточность, в связи с чем, необходима более ранняя диагностика и своевременное хирургическое лечение. Аналогичные результаты опубликованы и другими исследователями [144,150,159,179].

Тетрада Фалло составляет около 10% всех врождённых пороков сердца и считается самым частым цианотическим пороком с одышечно-цианотическими приступами. Клиническое течение и тяжесть состояния детей с тетрадой Фалло определяется гипоксией и нарушением гемореологии. Многообразие признаков

тетрады Фалло у обследуемых детей зависели от клинического варианта течения. Бледная форма тетрады Фалло (1 подгруппа) протекала более благоприятно. В группе детей с синей формой (2 подгруппа) наблюдались следующие признаки: раннее появление симптомов «барабанных палочек» и «часовых стекол», развитие частых одышечно-цианотичных приступов. Дети с тяжёлым течением тетрады Фалло часто имели такие осложнения как, нарушения ритма и проводимости, миокардиальные дисфункции, инфекционного эндокардита, абсцесса головного мозга и транзиторных мозговых нарушений ($p<0,001$). Что было связано с влиянием фоновой, сопутствующей патологии, нарушениями биоцитохимических и иммунных процессов в миокарде. Полученные данные перекликаются с данными исследований авторов [6,21,62].

Изучение сопутствующей патологии у детей с ВПС начали с перинатальных факторов. Перинатальные факторы оказали существенное влияние на развитие сопутствующей патологии у детей с ВПС, к которым отнеслись гипоксические поражения нервной и других систем, инфекционные заболевания, частые респираторные и вирусные заболевания.

При изучении структуры и частоты сопутствующей патологии у детей с ВПС проводился анализ между простыми и сложными пороками. Анализ структуры сопутствующей патологии показал, что у всех обследуемых детей с ВПС, кроме основного заболевания, диагностирована сопутствующая патология.

Результаты наших наблюдений показали, что среди перенесенных заболеваний и сопутствующей патологии у детей в обеих группах наиболее часто встречалась патология нервной системы, анемии, заболевания дыхательной системы, ВУИ, гипотрофии, патология костной системы, желудочно-кишечного тракта. Необходимо отметить, что большая часть детей страдает сочетанной патологией [61,132,192]. Обращает на себя внимание то, что почти все пациенты обеих групп страдали гипоксически- ишемической энцефалопатией. В зависимости от возраста клинические проявления

гипоксического поражения ЦНС проявлялись в виде синдромов возбуждения, миотонического синдрома, внутричерепной гипертензии, судорожного синдрома, задержкой психомоторного развития. Полученные данные не противоречат данным литературы [168,170,190,262, 267,321,].

В группе детей с простыми пороками, анемией лёгкой и средне- тяжёлой степени страдали более половины, а в группе детей со сложными пороками этот показатель составил меньший процент ($p<0,001$).

Среди патологии костной системы чаще всего у детей выявлен рахит, и у одного ребёнка с простым пороком врождённая патология костной системы в виде аномалии костей черепа.

Анализ перинатального и постнатального периодов развития выявил, что больше половины детей в обеих группах имели низкую массу тела. Низкая масса тела сопровождала больных с рождения и до конца момента обследования. Гипотрофией различной степени страдали (65%) больных, с простыми пороками и 45 % со сложными пороками. Чаще это были дети, которые страдали сочетанной сопутствующей патологией и являлись часто болеющими, кроме наличия у них ВПС. Аналогичные результаты опубликованы и другими исследователями [140,159,317,323].

Развитие сепсиса значительно ухудшало состояние детей, особенно со сложными пороками.

Поражение дыхательной системы у детей с ВПС является часто встречающимся состоянием как при простых, так и при сложных пороках. Одной из наиболее частой интеркуррентной патологии у детей с ВПС раннего возраста является пневмония. Почти больше половины детей в обеих группах (65%,78%) были подвержены частым ОРВИ и инфекциям верхних и нижних дыхательных путей в анамнезе и за время наблюдения.

Не менее важным обстоятельством явилось наличие у значительной части больных детей ВУИ и TORCH инфекции. При проведении сравнительного анализа был выявлен тот факт, что все дети в анамнезе имели клиническое и серологическое подтверждение одной или нескольких TORCH инфекций,

независимо от вида порока. В зависимости от вида возбудителя у детей, как с простыми, так и сложными пороками превалирующее место занимала цитомегаловирусная инфекция. Второе место занимала герпес вирусная инфекция и токсоплазмоз. Детей с краснушной инфекцией встречалось меньше – 8% и 10 % соответственно. Следует отметить, что больше половины детей имели сочетание двух и нескольких инфекций.

По нашим наблюдениям, сопутствующие заболевания со стороны желудочно-кишечного тракта сопровождались чаще у детей с простыми пороками, чем у детей со сложными пороками.

Среди хромосомных и генетически врождённых патологий у детей встречалась болезнь Дауна. По частоте преобладала в группе детей с простыми пороками (27%), тогда как в группе детей со сложными пороками этот показатель составил всего 5%, т. е в группе детей с простыми пороками этот показатель выше в 5 раз. Причина такого соотношения на сегодняшний день остаётся неясна. Незначительное количество детей в группе простых пороков имели врожденную патологию органов зрения.

С различной меньшей частотой встречались некоторые сопутствующие состояния у детей с ВПС: иммунодефицитные состояния, лимфатико-гипопластический диатез.

В тяжёлых случаях сопутствующая патология осложнялась вторичным бактериальным эндокардитом (5%), у детей с тетрадой Фалло как осложнение сепсиса, ДВС – синдромом (8%,10%), нейротоксикозом (8%,7%) [176,338,371].

Установлено, что все обследуемые дети с ВПС имели одну или несколько сопутствующих патологий.

В ходе исследования выявлено, что у детей с ВПС отмечается сочетание двух и более сопутствующих заболеваний. Наиболее часто встречалось сочетание ГИЭ с анемией, рахитом, гипотрофией и заболеваниями дыхательной системы. Комбинированное воздействие основного заболевания и сопутствующих патологий ведет к ухудшению общего состояния ребёнка и

способствует ухудшению тяжести течения основного заболевания (порока сердца).

Следовательно, сопутствующие патологии, как в изолированной форме, так и в сочетании с другими, встречаются с разной степенью частоты и в простых, и при сложных врождённых пороках сердца. Данный факт не противоречит литературным данным [191,262,267].

Сопутствующие заболевания оказывают влияние на прогноз для жизни, повышая вероятность летального исхода. Наличие сопутствующих заболеваний оказывает существенное влияние на течение основного заболевания, прогноз исхода, способствует возможности инвалидизации, увеличивает число осложнений заболевания. Наиболее сложные сопутствующие заболевания встречаются при сложных пороках. У детей с ВПС отмечается сочетание двух и более сопутствующих заболеваний, которые влияют на течение основного заболевания, в свою очередь тяжесть основного заболевания утяжеляет течение сопутствующего фонового заболевания.

Гемодинамические расстройства, вызванные ВПС, обычно находят свое отражение в изменениях на ЭКГ.

В рамках нашего исследования был проведен анализ состояния биоэлектрической активности миокарда по данным ЭКГ у детей, страдающих врождёнными пороками сердца. Дети для анализа были разделены на три группы. Гемодинамические расстройства, возникающие вследствие ДМПП, связаны с перетоком крови из левого предсердия в правое, что приводит к объемной нагрузке на правые отделы сердца. На ЭКГ этот порок проявляется, как неполная блокада правой ножки пучка Гиса и симптомы гипертрофии правого желудочка. Электрическая ось сердца при таком состоянии обычно ориентирована в диапазоне от +60 до +150 градусов. В случаях с большим ДМПП нередко наблюдается относительная недостаточность трехстворчатого клапана и объемная перегрузка правого предсердия [4,10,24,67].

В ходе анализа электрокардиограмм у пациентов с ДМПП были выявлены следующие характерные изменения: гипертрофия правого желудочка – была

отмечена в 46% случаев, гипертрофия правого предсердия – была отмечена в 2 % случаев, блокада правой ножки пучка Гиса – была отмечена в 15% случаев, тахикардия - была отмечена во всех 100% случаев. К особенностям, указывающим на перегрузку правого желудочка, относилась неполная блокада правой ножки пучка Гиса, проявляющаяся в виде rSR в отведении V1. С увеличением давления в лёгочной артерии наблюдалось усиление зубца R, перегрузка правого предсердия и при лёгочной гипертензии гипертрофия обеих желудочков с преобладанием правого, а также тахикардия у всех пациентов. Выявленный факт подтверждается данными литературы. [71,87,105].

Таким образом, при ЭКГ исследовании у детей с ДМПП необходимо обратить внимание на положение ЭОС, наличие признаков перегрузки правых отделов сердца, особенно правого желудочка.

При анализе биоэлектрической активности миокарда у детей с ДМЖП выявлено, что существует заметная связь между электрокардиографическими показателями и клиническими данными у пациентов с этим пороком. Чем больше был дефект, тем выше была степень нарушения гемодинамики и выраженнее изменения на ЭКГ. Так как в группе детей с ДМЖП преобладали дети с размером дефекта более 5 мм, и нарушения гемодинамики были 2-3 степени, у них преобладали нарушения проводимости сердца, функции автоматизма, нарушения ритма сердца.

Таким образом, изменения ЭКГ у детей с ДМЖП при незначительных могут отсутствовать, при больших размерах наблюдаются гипертрофия левого желудочка, при нарастании лёгочной гипертензии – гипертрофия двух желудочков; увеличение двух предсердий; развитие блокады правой ножки предсердно-желудочкового пучка [112,283].

Ранними и общими электрокардиографическими сдвигами у многих детей с ВПС из группы синих (в данном случае при тетраде Фалло) явились признаки перегрузки правых отделов сердца. ЭКГ при ТФ характеризуется отклонением ЭОС вправо (угол альфа от 120 до 180); признаки гипертрофии правого желудочка, правого предсердия (повышение и заострение зубца Р в отведениях

I I - VI-2); нарушение проводимости по типу неполной блокады правой ножки предсердно-желудочкового пучка.

Таким образом, ЭКГ является ценным помощником при исследованиях ВПС у детей. Изменения состояния биоэлектрической активности миокарда при каждом из известных видов пороков сердца зависит от гемодинамической ситуации, характерной для данного порока. Они выражаются в изменении положения электрической оси сердца, появления признаков гипертрофии миокарда, систолической или диастолической перегрузки того или иного отдела сердца. Нередко, имеют место изменения сегмента ST и T, обусловленные дистрофией миокарда, как показали наши наблюдения, нередко встречаются нарушения функции автоматизма и проводимости.

Проведенные исследования состояния эхокардиографических параметров в трех группах у детей с ВПС выявили изменения, значения которых превышали таковые у детей группы сравнения.

Эхокардиографическое исследование выявило, что в основной группе детей наблюдалось значительное увеличение конечно-систолических и конечно-диастолических размеров и объемов левого желудочка по сравнению с показателями детей из контрольной группы. Кроме того, у этих детей ударный и минутный объемы сердца были выше, тогда как фракция выброса и фракция укорочения оказались заметно ниже по сравнению с контрольной группой.

Гемодинамические нарушения у обследуемых нами больных с ДМПП не проявлялись особыми изменениями. Согласно результатам, проведенной ЭХОКГ в группе детей с ДМПП, показатели конечно-систолическогои конечно-диастолического размеров существенно превышали таковые в контрольной группе. В зависимости от выраженности сброса крови возможна дилятация правых отделов сердца и лёгочной артерии, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, уменьшение размеров ЛЖ и его недостаточное наполнение [10,67,79,87].

По нашим результатам исследований, у 82 % детей с ДМПП зарегистрировано увеличение размеров ПЖ, причем достоверно чаще у детей II

группы (ДМПП больше 5 мм), чем I группы (ДМПП меньше 5 мм) (p<0,001). У 40 детей выявлено увеличение толщины передней стенки ПЖ, что также больше во второй группе чем в первой (p<0,001).У детей второй группы чаще выявлено утолщение межжелудочковой перегородки, по сравнению с первой группой (p<0,001).

Давление в полости правого желудочка является одним из характерных показателей на ЭХОКГ у детей. В норме у детей давление в ПЖ составляет 15-30 мм.рт.ст. По нашим исследованиям, у 14 детей среднее расчетное давление в правом желудочке было 56 мм. рт. ст, что намного чаще у детей с дефектом больше 5 мм (10) со средним значением давления 58 мм.рт.ст. У детей с дефектом меньше 5 мм (4) – средний показатель составил 40 мм.рт.ст.

В связи с тем, что ДМПП относятся к ВПС с обогащением малого круга кровообращения, при допплер-эхокардиографическом исследовании важным параметром является наличие признаков лёгочной гипертензии (ЛГ). Результаты исследований выявили, что всего у 20 % отмечались признаки ЛГ и также часто во второй группе (p<0,001).

Сократительная способность миокарда желудочков оценивалась по показателям фракции выброса (ФВ) и глобальной сократимости миокарда (ΔS).

Увеличение ФВ (более 75 %) выявлено у 16 %; у 30 детей второй группы и у 15 детей первой группы. У 46 % детей выявлено снижение фракции выброса ниже 65 %, из них у 18 детей первой и у 30 детей II группы, p> 0,05. У 9 детей выявлено снижение ФВ в пределах 30-48 %, и в основном у детей второй группы.

У 16% детей зарегистрировано увеличение ΔS, а уменьшение этого показателя у 31 %.

Анализ допплерографического кровотока через ДМПП был проведен у всех обследуемых детей с ДМПП. Исследования выявили у большинства детей сброс слева направо. В группе детей с дефектом меньше 5 мм - 85% и в группе с дефектом больше 5 мм - 80% . В меньшем количестве случаев встречался

сброс справа налево. Двусторонний сброс выявлен чаще у детей 2 группы, чем у детей 1 группы. Сброс не был зарегистрирован всего у 4 %детей (1 группы).

Допплерографическое исследование кровотока на клапанах сердца выявило регургитацию 2 степени чаще всего на трикуспидальном клапане (ТК) – у детей первой группы- 38 %, и у 52 % детей второй группы. Со 2-3 степенью регургитации втречался 1 больной со второй группы. С регургитацией 3 степени – 9 детей также со второй группы обследования.

Регургитация на митральном клапане (МК) при ДМПП наблюдалась редко, и одинаково в обеих группах и всего лишь 1 степени. Регургитация на клапане лёгочной артерии встречалась меньше всего. 1 степени регургитация встречалась всего лишь у 6 больных второй группы. А 1-2 степени - у 1 ребёнка 2-й группы. Регургитация1 степени на аортальном клапане встречалась у 6 детей 2-ой группы, регургитация 2 степени – у 1 ребёнка

У детей с ДМЖП на ЭХОКГ выявлялись следующие особенности: большинство ДМЖП (70%) расположено в мембранозной части межжелудочковой перегородки. Поток через рестриктивный ДМЖП можно оценить с помощью цветовой допплерографии, что подтверждается данными литературы [123,135,146,217].

Дети с ДМЖП были распределены на 2 группы в зависимости от размеров дефекта. В зависимости от топографического расположения ДМЖП чаще встречались перимембранозные дефекты (75%). Мышечные ДМЖП встречались в 25% случаев. Данный факт о расположении дефекта не противоречит литературным данным. **[**108,110,209,213].

Средний размер ДМЖП был равен 1,2 см. Средний размер дефекта мембранной части МЖП был равен 0,58 см, средний размер дефекта мышечной части составил 0,66 см.

Фракция выброса, как правило, не бывает ниже 60%. Лишь у 3 детей выявлено уменьшение фракции выброса менее 55%, что свидетельствовало о выраженных признаках сердечной недостаточности и совпадало с клиническими данными. У 65 детей с ДМЖП ФВ зарегистрирована до 65 %.

Большие объемные перегрузки правых камер сердца могут привести к повышенному давлению в правом желудочке в диастоле и парадоксальному движению межжелудочковой перегородки. Такое парадоксальное движение межжелудочковой перегородки – наиболее частые эхокардиографические изменения, обнаруживаемые у детей при большом ДМЖП, что было подтверждено и в наших исследованиях.

Эхокардиографическое исследование у детей с ДМЖП показало существенное увеличение как конечно-диастолического, так и конечно-систолического объема. Эти изменения свидетельствуют о дилатации левых камер сердца, что является следствием их объемной перегрузки.

У 26 (26%) детей выявлено увеличение КДО, причем достоверно чаще у детей второй группы. У (32) % детей выявлено увеличение конечно-систолического объема левого желудочка. Размеры левого предсердия были увеличены у 34 детей, также преимущественно во второй группе. У всех детей второй группы (75%), с большим ДМЖП давление в левом желудочке было в 4 раза больше, чем в правом. Сброс был очень большой, и минутный объем малого круга кровообращения в несколько раз превышал минутный объем большого круга в этой группе детей. В результате компенсации гемодинамических нарушений у всех детей проявилась гипертрофия левого желудочка. Это также указывает на общую тяжесть данной подгруппы. У детей первой группы, с малыми дефектами (25%), чаще всего гемодинамических нарушений не наблюдалось.

При ЭХОКГ исследовании ВПС тетраде Фалло были характерны следующие гемодинамические изменения, которые встречались у всех больных: праворасположенность и расширение аорты, полости правого желудочка, уменьшение размеров левого желудочка и левого предсердия, гипертрофия правого желудочка, перерыв эхосигналов в межжелудочковой перегородке, сужение выходного тракта правого желудочка. Данный факт перекликается с данными исследователей [20,45,303].

В ходе эхокардиографического исследования у пациентов с тетрадой Фалло выявлен значительный субаортальный ДМЖП. У 81 пациента конечно-диастолический размер ЛЖ оказался меньше нормальных значений относительно площади поверхности тела, а у 15 пациентов этот показатель был на нижнем пределе нормы. Индекс конечно-диастолического объема ЛЖ у всех изученных пациентов составлял менее 35 мл/м^2. При этом, у подавляющего большинства детей (95%) индекс конечно-диастолического объема левого желудочка (ЛЖ) не достигал 30 мл/м^2. В процессе измерения диаметра левого предсердия у 40 пациентов было зафиксировано его снижение, в то время как у оставшихся 60 детей этот параметр оставался в пределах нормы. По данным ЭхоКГ мы вычисляли показатель индекса McGoon у детей с тетрадой Фалло. Данный индекс, определяющий соотношение общего диаметра ветвей лёгочной артерии к диаметру нисходящей аорты, в среднем равнялся 2,0. Выявлены значительные аномалии, особенно затрагивающие правые отделы сердца, включая наличие инфундибулярного стеноза у 76 из обследованных детей. Также было отмечено, что у 83 детей проявлялась гипоплазия фиброзного кольца, а также уменьшение размеров легочного ствола и его ветвей. Кроме того, у 15 детей с тетрадой Фалло были зарегистрированы дополнительные ДМЖП. Аналогичные результаты опубликованы и другими исследователями [62,116,185].

У детей с различными формами течения врождённых пороков сердца было замечено, что как конечно-систолический, так и конечно-диастолический размеры, а также объемы левого желудочка значительно превышали соответствующие показатели у детей из контрольной группы. В дополнение к этому, ударный и минутный объемы сердца у детей с ВПС были выше, в то время как фракция выброса и фракция укорочения оказались ниже по сравнению с показателями контрольной группы.

Оценка ЭХОКГ обнаружила, что в обследуемых группах выявлены часто встречаемые МАРС. В группе детей с ДМПП выявлены: атипично расположенная хорда в левом желудочке встречалась, дискинезия МЖП,

расширение правых отделов сердца, расширение правых отделов и левого желудочка, ротированное сердце, тахиаритмия. При оценке ЭХОКГ у детей с ДМЖП, выявлены следующие дополнительные изменения: смешанная гипертрофия, гипертрофия стенки левого желудочка, гипертрофия стенок ПЖ, декстрапозиция аорты, расширение обеих желудочков сердца, расширение полостей миокарда. У больных с ТФ дополнительные особенности протекали в виде смешанной гипертрофии, гипертрофии стенок левого желудочка, гипертрофии стенок ПЖ, расширение обеих желудочков, расширение полостей миокарда. Полученные данные не противоречат данным других исследователей [12,24,135,190,370].

Таким образом, приведенные данные состояния эхокардиографических параметров свидетельствуют о выявленных нарушениях функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с ВПС и могут быть использованы как дополнительные методы диагностики и объективного анализа. Выявленные нарушения обосновывают целесообразность более подробного обследования больных с ВПС и назначения индивидуальных терапевтических мероприятий.

Для изучения результатов лабораторных показателей, прежде всего, необходимо проанализировать показатели анализов крови у детей с ВПС. Проведенный анализ лабораторного обследования показал, что изменения в показателях клинического анализа крови были несущественными по сравнению с нормативными значениями, хотя наблюдалась тенденция к отклонениям. Тем не менее, при проведении сравнительного анализа между различными группами данные показатели демонстрировали значимые различия. В соответствии со снижением уровней эритроцитов и гемоглобина у 38 % детей с ВПС клинически выявлена анемия. Аналогичные результаты опубликованы и другими авторами [16,41,52,66,110].

Одним из важных этапов в диагностике и определении изменений происходящих в миокарде, является оценка изменений биохимических показателей повреждения миокарда, состояния энергообмена и уровней

метаболической активности, которая является актуальной проблемой в детской кардиологии. С целью объективной оценки процессов биохимических нарушений при ВПС, нами проведено исследование показателей повреждения миокарда, цитохимических показателей, отражающих метаболизм клетки, нарушения энергетического обмена в мышечной ткани и в кардиомиоците.

Для оценки биохимического состояния сердечной деятельности определяли уровень тропонина – Т, I в крови с помощью тест – системы, активность креатинфосфокиназы МВ фракции (КФК-МВ) методом иммуноферментного анализа, активность ЛДГ, АСТ, АЛТ.

Анализ проведенных биохимических исследований показал, что значения определяемых ферментов во всех группах исследования были повышенными по сравнению с контрольной группой. Но наиболее значительные изменения данных значений отмечаются у детей при тяжёлом течении ВПС (при тетраде Фалло).

Существенным признаком течения порока, который отражает нарушения функции сердечно-сосудистой системы, является сердечная недостаточность. Чем тяжелее была структура порока, тем раньше и тяжелее протекала сердечная недостаточность, переходящая в хроническую сердечную недостаточность (ХСН), что было подтверждено и в нашей работе.

В возникновении и формировании сердечной недостаточности у детей с ВПС существенную роль играет активация системы цитокинов.

У 40 % больных сердечная недостаточность была в стадии хронической, с отрицательной динамикой течения, которая проявлялась ухудшением самочувствия, нарастанием одышки, тахикардии, увеличением размеров печени.

Понижение общего уровня креатинфосфокиназы (КФК) указывает на препятствия в передаче энергии по фосфокреатиновому каналу. Повышение активности изофермента КФК-МВ может быть признаком повреждения кардиомиоцитов, с последующим высвобождением данного изофермента в кровоток.

Исследования показали, что у детей с сердечной недостаточностью при ВПС наблюдалось снижение активности КФК и повышение КФК-МВ в зависимости от степени НК. Эти показатели были наиболее выражены у больных с тяжёлым течением порока, с НК 3 степени ($p<0,001$).

Среди биомаркеров миокардиального повреждения, МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ) классифицируется как ранний индикатор, тогда как ЛДГ и тропонин I (Тр I) рассматриваются как более поздние маркеры таких поражений. Кроме того, существуют иные маркеры, указывающие на повреждение кардиомиоцитов. Множество исследователей отмечают первостепенное значение миокардиальных тропонинов Т и I в диагностике миокардиальных поражений, подчеркивая их высокую диагностическую чувствительность [61,226,268,351,368].

Обобщенный анализ результатов исследований детей во всех наблюдаемых группах показал, что среди всех анализируемых ферментов значительное повышение по сравнению с нормативными показателями наблюдалось для ЛДГ и КФК-МВ. Показатели КФК и АЛТ были в пределах нормы. Уровень АСТ в основной группе (дети с ДМПП, ДМЖП, ТФ) был в норме, но выше показателя АЛТ ($p<0,001$).Эти показатели косвенно свидетельствуют о снижении энергообмена в кардиомиоцитах [76,174].

Показатели тропонинов Т и I не превышали нормальных значений. Но в основной группе уровень показателей сердечных тропонинов был выше по сравнению с группой сравнения. Количественный анализ показал, что в основной группе детей с ДМЖП показатели тропонина Т (ТрТ) и тропонина I (Тр I) были значительно выше, превышая норму в 1,5-2 раза в сравнении с группой сравнения и первой группой (с ДМПП). Аналогичные результаты наблюдались у детей с тетрадой Фалло. Значительное повышение уровня тропонина I наблюдалось во всех группах, что имеет статистическую значимость ($p<0,001$).

Изменение показателей тропонина I связано с более глубоким поражением и изменением трофики миокарда желудочков, возможно, течением

подострой ишемии миокарда, что было подтверждено данными инструментальных методов исследования.

Увеличение активности ферментов АСТ, ЛДГ, КФК-МВ и тропонинов в крови у детей с ВПС отражает состояние сердечно-сосудистой системы, служа индикаторами миокардиальной дисфункции. В частности, повышение уровня АСТ может быть связано с хронической сердечной недостаточностью, особенно у детей с нарушениями кровообращения 2 А-Б степени. Активность КФК-МВ и тропонина I при комплексной клинико-функциональной оценке позволяет точно оценить степень миокардиального повреждения у данной категории пациентов. Данный факт подтверждается данными литературы [77,245,273].

Установлено что у детей, страдающих врождёнными пороками сердца, характерным является увеличение уровней таких ферментов, как МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ и тропонина I. Эти биомаркеры обладают высокой диагностической значимостью для определения миокардиальной дисфункции и оценки степени повреждения миокарда у детей с ВПС. Своевременное выявление поражений кардиомиоцитов будет способствовать целесообразному уточнению диагноза, прогнозированию исхода и выбору правильного лечения для улучшения качества жизни пациента.

Выраженные изменения активности митохондриальных ферментов (СДГ, а-ГФДГ) наблюдались у всех обследуемых пациентов и свидетельствовали о значительных метаболических и регуляторных сдвигах у данной группы детей.

При проведении сравнительного анализа энзимограмм детей с ВПС, нами выявлено, что соотношение показателей средней активности альфа - ГФДГ - (Q = 13,53) и средней активности СДГ (Q = 14,78) близки к единице, что свидетельствует о выраженности метаболических изменений и проявлений тканевой гипоксии.

Сравнительный анализ параметров распределения структуры популяции лимфоцитов по активности СДГ и альфа – ГФДГ, выявил у детей характерные особенности. Выявлено наличие дефицита клеток с околосредней активностью

(Q), увеличение коэффициента асимметрии (A), снижение показателя клеточного разнообразия (V). СДГ и альфа - ГФДГ - характеризуют у этих детей цитохимический синдром перенесенной гипоксии. Данный факт не противоречит данным литературы [90,105,163].

Нами изучена связь ферментного статуса клеток крови с факторами риска перинатального периода.

В результате выявлены факторы риска, которые оказывали прямое воздействие на снижение показателей СДГ и альфа-ГФДГ лимфоцитов крови у детей. Анализ факторов риска показал, что во всех группах исследования имела место мультифакториальная природа пороков.

У детей с ВПС уменьшение активности ферментов лимфоцитов сопровождается увеличением показателей, указывающих на повреждение миокарда. Это свидетельствует о том, что у таких пациентов часто встречается комбинация сниженной ферментативной активности лимфоцитов и одновременного увеличения биохимических маркеров, характеризующих состояние миокарда. Данные изменения проявляются в различной степени в зависимости от тяжести течения порока. При выраженных нарушениях функции сердечной деятельности проявляется снижение энергообразования в кардиомиоцитах, несостоятельность клеточных мембран, которые связаны с декомпенсацией сердечной деятельности [43,80].

Сравнительную характеристику состояния показателей ферментного статуса лимфоцитов проводили в трех обследуемых группах, в зависимости от тяжести, структуры и течения порока.

Таким образом, проведенный анализ ферментного статуса лейкоцитов у детей с ВПС показывает, что, независимо от возраста, имеется сохранность метаболических изменений, которые подтверждаются соотношением показателей средней активности альфа-ГФДГ к СДГ, что согласуется с литературными данными (Шищенко В.М., Олимова К.С.). Ферментный статус лейкоцитов характеризуется выраженным угнетением активности СДГ и альфа-ГФДГ, которое свидетельствует о метаболических изменениях в

кардиомиоцитах. Изменения в гомеостазе у детей с врождёнными пороками сердца (ВПС) связаны с тяжестью и специфической структурой порока. Это проявляется в виде сниженной энергетической активности в кардиомиоцитах, что подтверждается пониженными уровнями активности ферментов лимфоцитов ($p<0,001$).

Кроме того, исследования выявили, что на течение порока и биохимические изменения оказывает влияние наличие сопутствующей патологии, особенно актуальной в раннем возрасте. Было установлено, что у большинства детей с ВПС заболевание часто сопровождалось гипоксически-ишемической энцефалопатией, последствиями поражения ЦНС, анемией, инфекциями из группы TORCH, повторными респираторными заболеваниями и пневмонией, рахитом, ЗВУР и гипотрофией. Чаще всего при этом встречались сочетания в виде 3-х вариантов патологий, что усугубляло течение порока ($p<0,001$). Аналогичные результаты опубликованы и другими авторами [105,205,372].

В нашем исследовании проведен анализ показателей уровней СДГ и а-ГФД Гу детей с ВПС проводили между двумя группами. Группа детей с тяжёлыми пороками и сопутствующей патологией и группа детей с септальными пороками и сопутствующей патологией. В каждой подгруппе было выделено по 30 больных.

Результаты исследований демонстрируют, что уровни СДГ и а-ГФДГ у детей, не имеющих сопутствующих заболеваний, практически не различаются от показателей детей из контрольной группы. Это объясняется тем, что клинические проявления врождённых пороков сердца у этих пациентов не сопровождаются нарушениями в функционировании сердца.

Анализ полученных данных позволил установить, что особенно заметные изменения в ферментативном профиле встречаются у детей с тяжёлыми пороками сердца и присутствием дополнительных заболеваний. В то же время у детей с аномалиями сердечных перегородок изменения в ферментативной активности лимфоцитов проявляются в меньшей степени ($p<0,001$).

Изучение полученных данных позволяет сделать вывод о значимом влиянии сопутствующей патологии на уровень ферментативной активности лимфоцитов у пациентов с врождёнными пороками сердца (ВПС). Установлено, что колебания ферментного статуса в некоторой степени коррелируют с воздействием сопутствующих заболеваний. Кроме того, в процессах, способствующих энергетическим изменениям у детей с ВПС, могут быть задействованы дополнительные факторы, непосредственно связанные с особенностями функционирования сердечно-сосудистой системы. Изменения этих показателей связаны с влиянием различных вариантов сопутствующей патологии и наиболее выражены у детей с тяжёлым течением заболевания.

Таким образом, проведенные исследования показали, что для оценки функционального состояния кардиоваскулярной системы при врождённых пороках сердца важное значение имеют показатели ферментной активности СДГ и а-ГФДГ, которые объективно отражают состояние гомеостаза при ВПС у детей. Угнетение ферментативной активности СДГ и а-ГФДГ лимфоцитов у детей с ВПС свидетельствует о метаболических нарушениях в кардиомиоцитах, снижении энергообмена. Сопутствующие заболеванияи нарушения сердечной деятельности у детей с тяжёлым течением способствуют снижению уровня энергообмена в кардиомиоцитах, что доказывается низкими показателями активности ферментов лимфоцитов ($p<0,001$). Полученные данные перекликаются с данными литературы [226,249].

Независимо от успехов в диагностике и лечении ВПС, перед врачами стоит проблема, почему у детей с ВПС при одном и том же виде порока, на фоне лечения у одних состояние улучшается, а у других наоборот ухудшается вплоть до развития осложнений. Немаловажную роль в этом играет иммунная система ребёнка и изменения иммуннологических процессов в организме ребёнка

В нашем исследовании установлено, что у детей с ВПС выявлен широкий спектр изменений иммуннологических показателей. Анализ иммуннологических показателей позволил выявить определенные

закономерности изменения иммунного статуса, которые были связаны со снижением гуморальных факторов иммунитета, Т-супрессоров, противовоспалительных цитокинов, а также повышением уровней Т-хелперов и провоспалительных интерлейкинов в зависисмости от клинического варианта порока.

В рамках комплексного обследования детей, проводилась детализированная оценка параметров стандартной иммунограммы, которая находит свое применение в современной клинической диагностике.

Сочетание тяжелого преморбидного фона и сложного течения ВПС, а также характерные отклонения, выявленные в клиническом анализе крови, свидетельствовали о значительном снижении иммунных функций у детей, страдающих ВПС. Эти клинические выявления были подтверждены результатами иммунограммы. Анализ этих данных также выявил пониженный уровень общих защитных функций иммунной системы у этой категории пациентов.

Было установлено, что у детей, страдающих ВПС, происходят существенные изменения в иммунологических параметрах, свидетельствуя о мобилизации защитных ресурсов организма в ответ на патологический процесс.

Помимо основных показателей иммунограммы, для всех детей также были определены субпопуляции Т-лимфоцитов, включая CD4, CD8, а также уровни иммуноглобулинов G (Ig G). Изучались также изменения в цитокиновом спектре, особенно в уровнях интерлейкинов, таких как IL-6, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-а), IL-4 и IL-10. Была отмечена активация CD4+ Т-лимфоцитов, характеризующаяся нарушенным балансом между продукцией провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, ФНО-а) и противовоспалительных (IL-4, IL-10), с доминированием первой группы в процессе иммунного ответа.

Механизм развития воспалительной реакции в значительной степени связан с дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами. Решение исследовать цитокины IL-6 и IL-10 было принято из-за того, что они

вырабатываются Т-хелперами 2 типа и выполняют важную роль в контроле гуморальной части иммунной системы, включая стимуляцию синтеза антител, таких как иммуноглобулины класса G. У определенной группы детей было выявлено углубленное снижение гуморального иммунитета, что может быть связано с основным здоровьем ребёнка и наличием сопутствующих патологий. Данный факт подтверждается результатами некоторых авторов [121,165,193].

Исследование выявило, что изменения в субпопуляциях CD4 и CD8 взаимосвязаны со степенью нарушений в функционировании сердечно-сосудистой системы. Эти данные в сочетании с измерениями уровней указанных маркеров могут значительно усилить оценку иммунного статуса у детей, страдающих врождёнными пороками сердца (ВПС). В контексте детей раннего возраста особый интерес представляет анализ состояния цитокинового профиля, включая интерлейкины IL-6, IL-4, IL-10 и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-а).

Анализ содержания цитокинов в сыворотке крови у детей со средней степенью тяжести не выявил существенных различий от нормы. О нестабильности этих факторов иммунитета свидетельствовали предельно максимальные и минимальные значения уровней цитокинов. В этой группе детей было зафиксировано статистически значимое увеличение уровней цитокинов IL-6 и ФНО-а, а также снижение концентрации IL-4 и IL-10. Кроме того, при наличии значительных нарушений в функционировании сердца наблюдались заметные изменения в уровнях цитокинов($p<0,001$).

Уровни цитокинов, аналогично другим иммунным показателям, взаимосвязаны со степенью тяжести ВПС.

У детей с ВПС выявлено повышение уровня CD8, а также цитокинов IL-6 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-а). В то же время отмечается снижение концентрации CD4, а также уменьшение процентного соотношения CD4/CD8 и уровней противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10.

Нами проанализировано состояние детей в трех группах с различной степенью тяжести и установлено, что у всех наблюдаемых детей отмечается широкий диапазон колебаний.

В отличие от первой группы больных (ДМПП), у детей второй группы (ДМЖП) определяется: повышение CD8, провоспалительных цитокинов IL-6, ФНО-а при одновременном снижении противовоспалительных CD4, IgG ($p<0,001$).

Обнаруженные изменения в иммунной системе могут быть обусловлены разными факторами, включая ухудшение функционирования сердечно-сосудистой системы и естественную незрелость иммунной системы у детей. Это подтверждается низкими уровнями CD4, которые обычно ассоциируются с уменьшением выработки интерлейкинов IL-4 и IL-10 и умеренным снижением показателей IgG. В третьей группе детей было отмечено значительное уменьшение соотношения CD4/CD8 по сравнению с другими группами, достигнув значения 0,76.

При сравнении иммунологических показателей у детей второй и третьей групп с больными из первой группы и группы контроля определяются изменения, которые свидетельствуют о влиянии на состояние иммунологических показателей сердечной дисфункции у детей с ВПС. Полученные результаты не противоречат данным других исследователей [51,66,73,88,131].

Значительное влияние ХСН на организм человека обусловлено нарушением баланса в цитокиновом профиле с развитием аутоиммунного процесса.

Тяжесть течения ВПС у детей, а также проявления дисфункции сердца зависят от наличия у ребёнка сопутствующего заболевания. В связи с этим, был проведен анализ влияния сопутствующих заболеваний на состояние иммунитета.

Результаты наших исследований показали, что у большинства детей, страдающих врождёнными пороками сердца (ВПС), наблюдались

сопутствующие состояния, включая гипоксически-ишемическую энцефалопатию (ГИЭ), поражение центральной нервной системы (ЦНС), анемию, инфекции из группы TORCH, частые респираторные заболевания и пневмонии, рахит, задержку внутриутробного развития плода и гипотрофию. Чаще всего при этом встречались сочетания в виде 3-х вариантов патологий, что усугубляло течение порока. Частота и степень заболеваемости зависела от степени нарушения гемодинамики у детей ($p<0,001$) [257,263].

Сравнительную характеристику состояния иммунологических показателей у детей с ВПС проводили между тремя группами (с ДМПП, с ДМЖП, с тетрадой Фалло) больных и контрольной группой. В каждой группе больные были разделены на подгруппы: ВПС + сопутствующая патология и ВПС – без сопутствующей патологии, по 20 больных.

Согласно полученным нами данным, у детей с ВПС, но без наличия сопутствующего заболевания, показатели иммунитета практически не различаются от норм, установленных для контрольной группы. Это объясняется тем, что у этих пациентов клинические проявления врождённых пороков сердца проходят без заметных нарушений в работе сердца.

Наиболее выраженные изменения в показателях иммунного статуса проявляются у детей с тяжёлыми пороками и сопутствующей патологией. При этом наиболее заметные изменения были отмечены в показателях CD4/CD8(0,79). Кроме того, в исследованиях было обнаружено снижение уровней противовоспалительных интерлейкинов, таких как IL-4 и IL-10, в то время как уровни провоспалительных цитокинов, включая IL-6 и ФНО-а, оказались повышенными ($p<0,001$).

У детей в группе с ДМЖП с сопутствующими заболеваниями, изменения иммунного статуса проявились умеренно. У детей с ДМПП с сопутствующей патологией показатели иммунитета практически не изменяются, как и в контрольной группе.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие сопутствующих заболеваний у детей с ВПС оказывает заметное влияние на их

иммунный статус, что частично обусловлено воздействием этих патологий. Важную роль в развитии и длительном сохранении патологического процесса у детей с ВПС играет наличие сопутствующей патологии. Также стоит отметить, что в процессах иммунных изменений у детей с ВПС могут играть роль и другие факторы, связанные с функционированием сердца. Полученные данные не противоречат литературным данным [158,183,202,224,225].

Таким образом, результаты исследования установили, что у всех детей с ВПС наблюдаются характерные изменения в иммунном статусе. Эти изменения характеризуются уменьшением как клеточных, так и гуморальных компонентов иммунной системы, снижением уровней Т-супрессоров и противовоспалительных цитокинов, а также увеличением активности Т-хелперов и уровней провоспалительных интерлейкинов. Существующие сопутствующие патологии и сердечные нарушения у детей с тяжелой формой ВПС способствуют возникновению иммунного дисбаланса и развитию вторичного иммунодефицита. У детей с ВПС впервые установлены взаимосвязи между определенными биохимическими и иммуннологическими показателями. Важную роль в оценке состояния сердечно-сосудистой системы у детей с ВПС имеют установленные аспекты патогенеза. Эти факторы необходимо учитывать при разработке стратегии лечения, включая применение иммуномодулирующих средств, в рамках комплексного подхода к терапии детей с ВПС.

Исследование показало, что у детей с ВПС присутствуют специфические изменения иммунного статуса, включая уменьшение клеточных и гуморальных элементов иммунной системы. Определение иммунологических показателей играет важную роль по сравнению с другими признаками в определении прогноза заболевания у больных.

Для коррекции состояния иммунной системы и ее отдельных звеньев имеется множество разнообразных препаратов. Для компенсации иммунных нарушений среди препаратов существенное место отводится иммуномодуляторам, таким как циклоферон, рибомунил, полиоксидоний,

ликопид, инозин, исмиген, Т-активин, Октагам и т.д. Кроме иммуномодуляторов, для коррекции биохимических процессов и энергообеспеченности кардиомиоцитов существует ряд препаратов, кардиометаболического действия, но конкретных показаний для их назначения детям раннего возраста нет. В то же время в коррекции метаболических изменений у детей с ВПС, основную роль играют препараты кардиометаболического действия. К ним относятся рибоксин, оротат калия, элькар (левокарнитин) и т.д. Эти препараты позволяют улучшить энергообеспеченность миокарда и способствуют снижению иммунных нарушений [58,74,183].

Так как у детей с ВПС имеются сочетанные нарушения иммунных и биохимических значений, уместно одновременно использовать иммунокоррригирующую и кардиометаболитную терапию для коррекции этих состояний. Применение двух групп препаратов обосновано в плане улучшения иммунитета, профилактики инфекционно – воспалительных заболеваний, коррекции метаболических процессов в миокарде.

В наших исследованиях мы использовали схему иммунокорригирующей и метаболитной терапии с применением вышеназванных двух групп препаратов. Из группы иммуномодуляторов нами был использован Октагам. Препарат Октагам 10 % является препаратом человеческого нормального иммуноглобулина и содержит в основном, иммуноглобулины класса G с широким спектром антител к возбудителям различных инфекций. Применение Октагама в комплексном лечении позволяет значительно повысить эффективность антибактериальной, противовирусной терапии, сократить продолжительность лечения.

Из препаратов, корригирующих метаболические изменения при ВПС у детей, мы применяли Элькар.

Тяжесть сердечной недостаточности у детей с пороками сердца усугублялась не только сопутствующим заболеванием, но и наличием неблагоприятного преморбидного фона: рахит, гипотрофия, перинатальная

энцефалопатия. Кроме того, у 35 детей выявлена анемия дефицитного генеза легкой и средней степени тяжести.

Так, из 95 наблюдаемых больных до поступления в стационар у 62 (65,3%) больных с ВПС отмечалась 1 степень недостаточности кровообращения (НК), у 33 (17,3%) 2 А степень недостаточности кровообращения. При наслоении сопутствующей патологии из 115 наблюдаемых больных у 20 выявлялось нарушение кровообращения 1 ст., что составляло 17,3%, у 66 (59,1%) - 2 А степень, у 15 (13%) – нарушение кровообращения 2 А-Б степени, у 2(1,7%) – НК 2 Б степени.

Поводом для поступления больных в клинику с тетрадой Фалло послужило появление одышечно-цианотических приступов, которые были спровоцированы инфекцией. У 10 больных развился бактериальный эндокардит, который расценен как проявление септического процесса.

В связи с тяжестью состояния больных, обусловленного выраженными проявлениями сердечно-сосудистой, дыхательной недостаточностью, интоксикацией, осложнившихся у 40 детей ДВС синдромом, острая почечная недостаточность у 28 детей, у 18 отёком легких, 54 ребёнка госпитализированы в отделение интенсивной терапии. 30 больных в момент поступления были интубированы и переведены на искусственную вентиляцию легких с режимом умеренной гипервентиляции от 10 часов до 4 суток.

Всем больным проводилась ингаляция кислородом, для снятия возбуждения и уменьшения проницаемости тканей назначались антигистаминные препараты (димедрол, тавегил), нейролептики (дроперидол, диазепам, оксибутират натрия), аналгетики (аналгин).

Для снятия отёка легких, вызванной левожелудочковой недостаточностью, применялись кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон), диуретики (лазикс, фуросемид), сердечные гликозиды (коргликон, строфантин), бронхолитики (эуфиллин).

Всем больным проводилась инфузионная терапия с учетом метаболических нарушений, из расчета 20-30 мл/кг массы тела у детей с

обогащением малого круга кровообращения, причем детям с угрозой отека легких или отеком легких введение жидкости не назначалось.

Больным с тетрадой Фалло проводилась гемодилюция глюкозо-солевыми растворами (глюкоза 10%, раствор Рингера, реополиглюкин) до 10- 20,0 на кг\массы в зависимости от тяжести состояния и воздействия сопутствующей патологии, одновременно применялась 4% сода, трентал, β – адреноблокаторы (анаприлин, обзидан)., одновременно применялась 4% сода, трентал, β – адреноблокаторы (анаприлин, обзидан). Больным с ДВС синдромом и детям с тромбоэмболическими осложнениями, использовались антикоагулянты (гепарин) под контролем коагулограммы крови на фоне инфузионной терапии.

Следует отметить, что лечение больных с ВПС с явлениями олигоанурии начинали с назначением мочегонных препаратов на фоне инфузионной терапии, после восстановления диуреза подключали сердечные гликозиды. Детям с нарушением ритма (пароксизмальные и непароксизмальные тахикардии) применялись – антиаритмические препараты (изоптин, кордарон, анаприлин) на фоне дигоксина (кроме больныхтетрадой Фалло). Всем больным с ВПС, независимо от характера сопутствующей патологии, назначались антибиотики широкого спектра действия в различных их комбинациях.

В результате комплексной терапии больных с ВПС у 145 детей наступило улучшение в состоянии, уменьшились явления сердечно-сосудистой недостаточности, исчезли признаки интоксикации, обусловленной сопутствующей патологией, нивелировались признаки ДВС синдрома, острой почечной недостаточности, одышечно-цианотических приступов (у больных с тетрадой Фалло).

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что прогноз детей раннего возраста с ВПС зависит от степени тяжести порока и сопутствующих заболеваний.

Комплексная интенсивная терапия и коррекция сопутствующей патологии у детей с ВПС была эффективной, но показатели иммунного статуса

оставались еще низкими. Данный факт не противоречит литературным данным [185,188,194].

Наблюдаемая частота заболеваний и тяжелое течение врождённого порока, а также сопутствующих заболеваний у детей основной группы, предполагают наличие иммунодефицита. Следовательно, в процессе лечения этих детей необходимо учитывать этот аспект и включать в терапевтический план меры по иммунокоррекции. Всем детям со средне-тяжёлым и тяжёлым течением порока была проведена иммунокоррегирующая терапия. Для оценки эффективности комплексной консервативной терапии дети были разделены на 2 группы. В первой группе (основная группа – 30) наряду с базисной терапией назначалось сочетание иммуномодулирующей и метаболитной терапии, а во второй группе (группа сравнения – 25) была проведена стандартная терапия. Все дети были сопоставимы по возрасту, структуре и тяжести течения порока. У всех детей наблюдалась картина вторичного иммунодефицита, подтвержденного показателями иммунного статуса у детей с ВПС. Все дети получают активное комплексное лечение, в которое входят диета, витамины, микроэлементы, метаболитные препараты, симптоматическое лечение [1,62,156,].

Контрольную группу составили 30 детей. У пациентов контрольной группы инструментальными и клиническими методами исследования исключены ВПС.

Пациенты основной группы исследования дополнительно к основной схеме лечения получали десятидневный курс иммуномодуляторной и метаболитной терапии. В качестве иммуномодулятора детям основной группы был назначен препарат Октагам, в возрастной дозировке. Метаболитную терапию проводили препаратом Элькар.

Анализ иммунного профиля у пациентов основной группы выявил существенные сдвиги, особенно в клеточном компоненте иммунной системы. В исследовании, проведенном среди детей данной группы (n=30), был выявлен недостаток клеточного иммунитета, что привело к общему снижению

функциональности иммунной системы. Отмечено значительное уменьшение активности всех групп Т-лимфоцитов (CD3), включая умеьшение количества Т-хелперов (CD4) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8).

Уменьшение количества натуральных киллеров (NK-клеток, CD16) ведет к замедлению процесса формирования фагосом, что последовательно приводит к уменьшению числа фагоцитирующих клеток. Это сокращение активности иммунной системы повышает риск развития вторичных бактериальных инфекций, обусловленных ослаблением защитных механизмов организма.

Было зафиксировано сокращение как относительных, так и абсолютных значений зрелых В-лимфоцитов (CD20) на одну треть. Недостаточное количество клеток, экспрессирующих рецептор к интерлейкину 2 (CD25), указывает на ограниченность реакции иммунной системы типа Th-1. Кроме того, наблюдалось уменьшение количества активированных Т-лимфоцитов (CD71) и уменьшение уровня апоптоза в клетках (CD95).

О дефиците иммунной системы также свидетельствуют изменения в показателях сывороточного иммунитета, в частности, в виде заметного уменьшения концентраций иммуноглобулинов классов IgA и IgG. Высокая частота инфекционных заболеваний, фиксируемая у этих детей, предположительно, связана с обнаруженным снижением уровней этих ключевых компонентов иммунной системы. В связи с этим при разработке стратегии лечения данной категории пациентов необходимо было особое внимание уделять коррекции иммунодефицита, включая проведение целенаправленной иммуномодулирующей терапии.

Современная фармацевтическая промышленность предлагает широкий выбор иммуномодулирующих средств, целенаправленно воздействующих на различные этапы иммунного ответа. В нашем исследовании для корректировки работы иммунной системы предпочтение было отдано препарату "Октагам". Для оценки его эффективности анализ иммунологических показателей у 30 детей осуществлялся в два этапа: до начала комплексного лечения,

включающего иммуномодуляторы и метаболиты, и спустя два месяца после проведения иммуномодулирующей и метаболитной терапии.

Терапия с использованием иммуномодулирующих препаратов применялась после завершения курса антибактериальной терапии, когда были купированы основные клинические проявления заболевания. Препарат Октагам вводился в начальной дозе 0,4-0,8 г/кг массы тела ребёнка, за которой следовали повторные инъекции по 0,2 г/кг каждые три недели. Препарат вводили внутривенно капельно с начальной скоростью введения - 1 мл/кгмассы тела в час в течение 30 минут. При хорошей переносимости препарата скорость введения увеличивали максимально до 5 мл/кг массы тела в час.

Элькар, 20%-ный раствор, применялся перорально за 30 минут до приема пищи, смешивая его с соками или компотами. Дозировка составляла от 20 до 30 мг/кг массы тела в сутки, распределенных на три приема. Для оценки изменений иммунного статуса у детей обеих групп использовались иммунологические показатели, измеренные до начала и после окончания курса лечения.

До комплексного лечения обращали внимание на наличие снижения иммунорегуляторного индекса CD 4/8, низкие уровни CD 4, высокие уровни CD 8. В целом, до лечения, показатели иммунного статуса были одинаковы, но статистически значимо не отличались.

После проведенной терапии в обеих группах обследование проводилось через 6 месяцев. У детей первой группы, определялась выраженная положительная динамика после лечения среди большинства иммунологических показателей ($p< 0,05$ до $p< 0,010$). А во второй группе исследования только некоторые показатели имеют тенденцию к нормализации, что является свидетельством о малой эффективности проводимой стандартной терапии во второй группе.

Анализ результатов показывает, что применение комплексной терапии, включающей иммуномодулирующий препарат Октагам и метаболитный препарат Элькар, было эффективным. После завершения лечения у детей

первой группы (95%) клинически значительно уменьшилась частота острых респираторных вирусных инфекций, бронхитов и тонзиллитов. Также наблюдалось улучшение общего самочувствия пациентов и переход их состояния из тяжелой стадии в среднюю и легкую форму [74,88,145].

После проведенной иммунологической и метаболической терапии, у пациентов основной и сравнительной групп отмечались значительные изменения со стороны многих иммунологических и биохимических показателей.

Анализ полученных данных иммунологических и биохимических исследований после проведения терапии детей основной группы показал положительную тенденцию изменения ключевых показателей, которые приближались к таковым показателям в контрольной группе.

В ходе исследования, спустя шесть месяцев после завершения курса лечения, было проведено обследование детей основной и сравнительной групп. Отмечено, что у детей из основной группы, которые получали комбинированное лечение с использованием иммуномодулирующих и метаболических препаратов, в течение шести месяцев после терапии заболеваемость не фиксировалась. Тем временем в контрольной группе у детей часто встречались респираторные инфекции: у 10 из них обнаружились признаки заболеваний верхних дыхательных путей, 12 детей столкнулись с острым бронхитом, обусловленным простудой, а у 5 детей произошел рецидив пневмонии. Отмечалось значительное снижение признаков гемодинамических нарушений, миокардиальной дисфункции у детей основной группы (почти на 50%). В то же время у детей из группы сравнения продолжали проявляться признаки гемодинамических нарушений, миокардиальной дисфункции и аритмии. Кроме того, у детей основной группы наблюдалось значительное увеличение иммунологических показателей, таких как CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD71, и CD95. Также достоверно повысились показатели IgA и IgM ($p<0,001$). Полученные нами результаты лечения иммунномодулирующим и метаболитным препаратами детей с ВПС, показали схожесть с другими

исследователями, где также указаны положительные результаты после применения препаратов иммунномодуляторов и метаболитов [58,74,88,183].

Таким образом, анализ клинико-иммунологических и биохимических показателей свидетельствует об эффективности проведения комплексного лечения детей с ВПС с добавлением в схему лечения иммуномодуляторов и метаболитной терапии в сочетании с базисной терапией. Этот подход к лечению позволил значительно улучшить качество жизни пациентов, снизить частоту интеркуррентных заболеваний, сократить срок госпитализации.

ВЫВОДЫ

1. Установлен статистически достоверный рост распространённости ВПС у детей в Республике Таджикистан– с 3,4 в 2010 г. до 3,9 на 10000 д.н. в 2019 г.: соответственно в Согдийской области – с 3 до 4,9, РРП – с 2,8 до 3,6, ГБАО – с 1,8 до 4,5 на 10000 д.н., хотя в Душанбе (соответственно с 5,7 до 4,6) и Хатлонской области (соответственно с 3,8 до 3,3 на 10000 д.н.) наблюдали обратную тенденцию. По данным обращаемости и госпитализации наиболее высокие показатели зарегистрированы в РРП, Хатлонской области, в городе Душанбе. Меньше всего больных поступало из Согдийской области и ГБАО **[**2-А, 3-А, 13-А,14-А,20-А**]**.

2. Наибольшая распространённость ВПС у детей отмечается на юге Таджикистана, где в структуре этих пороков преобладали септальные (ДМПП и ДМЖП), сложный – ТФ, наблюдается рост сочетанных ВПС (ДМЖП+ДМПП, ДМЖП+СЛА, ДМПП+СЛА) **[**2-А, 3-А, 4-А,13-А,28-А,35-А**]**.

3. Выявлено, что основными факторами риска развития врождённых пороков сердца являются: возраст родителей, отягощенный акушерский и гинекологической анамнез, пренатальные факторы риска, внутриутробная инфекция, родственные браки, соблюдение поста «ураза» и наследственно обусловленные заболевания **[**2-А, 3-А, 13-А,29-А,37-А,38-А,46-А,58-А,60-А**]**.

4. Установлено, что в физическом развитии детей с ВПС отмечаются отставание по массе тела и задержка роста, причем микросоматический (55%) преобладает над мезосоматическим типом (45%), а дети со сложными пороками более предрасположены к микросоматическому типу (70%) и дисгармоничному развитию (69%) **[**34-А, 41-А, 51-А,52-А**]**.

5. Показано, что основные клинические признаки ДМПП, ДМЖП и ТФ проявляются в зависимости от размера дефекта, продолжительности гемодинамических нарушений, лёгочной гипертензии, миокардиальной дисфункции и влияния сопутствующей патологии **[**6-А, 9-А, 15-А,18-А,23-А,26-А,31-А,41-А**].**

6. Выявлено, что изменения состояния биоэлектрической активности миокарда зависят от гемодинамики, свойственной конкретному типу порока и от воздействия сопутствующей патологии. Эти изменения отражаются на положении электрической оси сердца, приводят к формированию гипертрофии миокарда, систолической или диастолической перегрузки сердца. Возникают изменения сегмента ST и Т. У детей с НК II А – Б степени приводят к нарушению функции автоматизма и проводимости, сердечного ритма. На Эхо-КГ у детей с тяжёлым течением ВПС регистрируется достоверное увеличение КДР и КСР, ударного и минутного объемов левого желудочка, снижение фракции укорочения и фракции выброса **[**4-А, 11-А, 21-А,30-А,31-А,40-А,47-А,50-А**]**.

7. Установлено, что у детей при ДМПП, ДМЖП и ТФ повышение ферментов КФК-МВ, ЛДГ является значимым диагностическим маркером миокардиальной дисфункции, а повышение уровня АСТ, тропонинов Т и I – хронической сердечной недостаточности с нарушением кровообращения II А – Б степени **[**10-А,22-А, 27-А,55-А,59-А**]**.

8. Выявлено, что выраженное угнетение активности СДГ и α-ГФДГ свидетельствует о метаболических изменениях в кардиомиоцитах. Снижение уровня энергообмена в кардиомиоцитах возникает при нарушении сердечной деятельности на фоне сопутствующих заболеваний **[**10-А,22-А, 27-А,40-А,55-А**]**.

9. Показано, что снижение уровня CD3, CD4, CD25, CD71, CD95 свидетельствует об изменении иммунного статуса, а прогрессирование заболевания приводит к истощению CD8, CD16, CD20, Т-супрессоров, противовоспалительных цитокинов, повышения уровней Т-хелперов и провоспалительных интерлейкинов. Определены относительно низкие уровни противовоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-10) и высокие уровни противовоспалительных цитокинов (IL-6, ФНО-α). Сопутствующие заболевания на фоне ВПС приводят к иммунному дисбалансу с развитием вторичного иммунодефицита **[**4-А,10-А,22-А, 27-А,39-А,43-А,55-А**]**.

10. Получен клинически положительный лечебный эффект при комплексной терапии иммуномодулятором Октагам и метаболитным препаратом Элькар, выражающийся в коррекции иммунного статуса, уменьшении активности интеркуррентных заболеваний, что повышает качество жизни пациентов **[**5-А**,**8-А, 24-А,25-А,33-А,43-А,45-А, 55-А**]**.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. С целью антенатальной охраны плода необходимо учитывать установленные перинатальные факторы риска формирования ВПС у детей, выявляя и устраняя патологически значимые факторы до запланированной беременности.

2. Для обеспечения своевременной специализированной медицинской помощи необходимо вести единый регистр учета детей с ВПС по всем регионам республики.

3. В качестве дополнительных критериев оценки функции сердечно-сосудистой системы у детей с ВПС рекомендуется применять определение уровня Тр-Т, активности КФК-МВ, ферментов лимфоцитов СДГ, а – ГФДГ, CD 4/8, IgG, ФНО-а.

4. Рекомендовать проведение медикаментозной коррекции, диетотерапии для своевременной коррекции физического развития детей раннего возраста с ВПС.

5. Для улучшения работы педиатров и семейных врачей в сельских районах республики по профилактике ВПС у детей необходимо рекомендовать прохождение курсов по детской кардиологии на базе ГУ ИПО МЗ и СЗН. Подготовить специалистов по ЭХОКГ и оснастить аппаратами ЭХОКГ наиболее отдаленные районы республики.

6. Медикаментозную коррекцию дополнительно к стандартной терапии у детей с ВПС, необходимо проводить иммунокоррегирующим препаратом Октагам и метаболитным препаратом Элькар.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абарова, А.А. Особенностии развития сердечной недостаточности у детей [Текст] / А.А. Абарова; науч. рук.: Е.А. Чагина, Е.П. Турмова // International journal of Professional Science. – 2022. – N11-1. – P. 80–85.

2. Абрамян, М.А. Радикальная коррекция жизнеугрожающих пороков сердца в период новорожденности: аналитический обзор [Текст] / М.А. Абрамян, А.А. Буров. О.В. Теплякова // Журн. для непрерывного мед. образования врачей. – 2013. – №1. – С. 98–105.

3. Авғонов, С.М. Пешгирии никохи хешу табори кафили солимии миллат [Матн] / С.М. Авғонов, З.Х. Каримова // Паеми Донишгохи давлатии тичорати Точикистон. – 2019. – №4 (29). – С. 329 – 333.

4. Алангова, М. Значение факторов риска в формировании врождённых пороков сердца у новорождённых детей [Текст] / М.Алангова, З.Ж. Рахманкулова // Перспективы развития медицины. – 2023. – №1. – С. 34–37.

5. Алиева, П.М. Родственный брак как фактор риска рождения детей с врождёнными пороками развития [Текст] / П.М. Алиева // Врач – аспирант. – 2011. – Т. 47, №4/5. – С. 722–725.

6. Анализ течения антенатального периода и клинической картины новорождённых с межпредсердными сообщениями [Текст] / Е.А. Мокина, Е.И. Науменко, Д.Ю. Куманяева [и др.] // Бюлл. науки и практики. – 2019. – Т.5, №3. – С. 58–63.

7. Анализ частоты встречаемости врождённых пороков сердца у детей региона Приаралья по данным профосмотров [Текст] / Ш. Курязова, А. Попенков, М. Алявия, С. Худойназарова // Журн. биомедицины и практики. – 2021. – №2. – С. 110–115.

8. Апоптоз и пролиферация тимоцитов у детей с врождёнными пороками сердца [Текст] / Н.П. Логинова, Е.Г. Орлова, С.А. Заморина [и др.] // Калининград. науч. форум 2016 (25 июня – 3 июля) / Балтийский федеральный ун-т им. Иммануила Канта. – Калининград, 2016. – С. Постер.

9. Арзебии холати маќоми нутритиви дар мавриди кӯдакони синни барваќтии гирифтори нуќсонхои модарзодии дил [Матн] / Ш.З. Набиева, Б.А. Шамсов, З.Н. Набиев, Ф.А. Файзуллоев [ва диг.] // Авчи зухал. – 2020. – №1. – С. 95–100.

10. Артюх, Л.Ю. Инфекционная патология у пациентов после радикальной коррекции врождённых пороков сердца [Текст] / Л.Ю. Артюх // Forcipe. – 2018. – Т. 1, №1. – С. 30–35.

11. Ассоциации материнских HLA–DRB1 с риском формирования у их детей септальных врождённых пороков сердца [Текст] / А.В. Шабалдин, А.В. Цепокина, Н.А. Литвинов [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2016. – №2 (65). – С. 15–19.

12. Астраханцева, М.А. Профилактика и диагностика врождённых пороков развития [Текст] / М.А. Астраханцева, П.Ф. Кику, С.В. Воронин [и др.] // Здравоохранение РФ. – 2021. – №65 (3). – С. 230–237. https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-3-230-237

13. Ахмедов, М.Э. Особенности основных факторов риска развития врождённых пороков сердца [Текст] / М.Э.Ахмедов // Вестн. нац. детского мед. центра. – 2022. – №2. – С. 40–43.

14. Ачилова, Ф.А. Показатели эхокардиографии при малых аномалиях сердца у детей [Текст] / Ф.А. Ачилова, А.Х. Жалилов // Биология ва тиббиет муаммолари. – 2017. – №1 (93). – С. 31–33.

15. Array-CGH в диагностике геномных болезней у детей с врождёнными пороками сердца и экстракардиальной патологией [Текст] / А.А. Слепухина, Н.А. Скрябин, А.А. Кашневарова [и др.] // Мед. генетика. – 2018. – №3. – С. 23–29.

16. Баранов, А.А. Тенденции младенческой и детской смертности в условиях реализации современной стратегии развития здравоохранения Российской Федерации [Текст] / А.А.Баранов, В.Ю. Альбицкий, Л.С. Намазова-Баранова, Р.Н. Терлецкая // Вестн. РАМН. – 2017. – №5. – С. 375–382.

17. Барышникова, И.Ю. Диагностика лёгочной гипертензии, ассоциированной с врождёнными пороками сердца: Часть 2. Эхокардиография [Текст] / И.Ю. Барышникова, А.А. Шмальц // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2021. – Т. 66, №6. – С. 23–32.

18. Батаева, Р.С. Возможности трехмерного ультразвукового исследования в диагностике врождённых пороков развития сердца плода [Текст] / Р.С. Батаева // Ультразвук. и функционал. диагностика. – 2010. – №6. – С. 26–40.

19. Баякова, К.Т. Врождённые пороки сердца: тетрада Фалло (клинический случай) [Текст] / К.Т. Баякова, Б.Ж. Жумажанова, С.Ш. Таиржанова, А.Б. Сетиева, А. Ташметова, С.Б. Ергалиева, Ш.У. Ханалиева //Актуал. пробл. теоретич. и клинич. медицины. – 2022. – №3 (37). – С. 34–40.

20. Белова, Ю.К. Хирургическое лечение врождённых пороков сердца у детей на современном этапе [Текст] / Ю.К. Белова, П.А. Джавадова // Вестн. совета молодых ученых и специалистов Челябинской обл. – 2017. – Т. 2, №2 (17). – С. 43–45.

21. Белозеров, Ю.М. Детская кардиология [Текст] / Ю.М. Белозеров. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 597 с.

22. Белозеров, Ю.М. Распространённость врождённых пороков сердца у детей на современном этапе [Текст] / Ю.М. Белозеров, Л.В. Брегель, В.М. Субботин // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2014. – №6. – С. 7–11.

23. Биомаркеры сердечной недостаточности в педиатрической практике [Текст] / А.У. Хамадьянова, А.Р. Валинуров, Ю.А. Трусов [и др.] // Комплексные пробл. сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, №4. – С. 149–162.

24. Биохимические маркеры повреждения миокарда до и после эндоваскулярной и хирургической коррекции септальных дефектов сердца у детей [Текст] / И.В. Нечкина, И.А. Ковалев, А.А. Соколов [и др.] // Сиб. мед. журн. – 2014. – Т. 29, №2. – С. 48–52.

25. Биохимические маркеры поражения миокарда у детей с кардиомиопатиями [Текст] / Д.И. Ахмедова, Н.Р. Ахмедова, А.Н. Арипов, А.А. Маткаримова // Клинич. лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, №6. – С. 337–341.

26. Бобджонова, О.Б. Репродуктивный потенциал женщин, родивщихся от родственного брака [Текст] / О.Б. Бободжонова // Мед. вестн. НАН Таджикистана. – 2022. – Т. XII, №3. – С. 21–28.

27. Бободжанова, О.Б. Родственный брак как медико-социальная проблема [Текст] / О.Б. Бободжонова, Ф.М. Абдурахманова // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2020. – №2. – С. 249–258.

28. Бобджонова, О.Б. Родственный брак: современное состояние проблемы [Текст] / О.Б. Бободжонова, Ф.М. Абдурахманова, М.Б. Шарипова // Пробл. репродукции. – 2020. – 26 (3). – С. 6–10.

29. Бобылева, Е.С. Эпидемиология врождённых пороков сердца у новорождённых детей [Текст] / Е.С. Бобылева, А.А. Сошникова // Актуал. вопр. совр. мед. науки и здравоохранения: сб. ст. V Междунар. (75-ой Всерос.) науч. - практ. конф. – Екатеринбург, 2020. – Т. 2. – С. 201.

30. Бокерия, Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Ч. I: Врождённые пороки сердца [Текст] / Е.Л. Бокерия // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2019. – Т. 64, №3. – С. 5–10.

31. Боровик, К.А. Значимость пренатальных факторов риска в формировании врождённых пороков сердца у детей [Электронный ресурс] / К.А. Боровик // Инновации в медицине и фармации – 2023: сб. матер. Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых (Минск, сент.-окт. 2023 г.) / под ред. С.П. Рубниковича, В.А. Филонюка. – Минск, 2023. – С. 616–620.

32. Бураковский, В.И. Сердечно-сосудистая хирургия: руководство [Текст] / В.И. Бураковский, Л.А. Бокерия. – М.: Медицина, 1996. – 752 с.

33. Вафин, А.Ю. Ранняя диагностика врожденной патологии как значимый резерв снижения заболеваемости и смертности населения (опыт

Республики Татарстан) [Текст] / Ю.А. Вафин, Е.Г. Игнашина // Вестн. совр. клинич. медицины. – 2016. – Т. 9, вып. 2. – С. 104–109.

34. Вахлова И.В. Показатели электрокардиографии и холтеровского мониторирования ЭКГ у детей первого года жизни с врождёнными пороками сердца различной степени тяжести [Текст] / И.В. Вахлова, Е.В. Саперова // Актуал. пробл. педиатрии: тез. XXI Конгресса педиатров России. – М., 2019. – С. 40.

35. Вахлова, И.В. Прогностическая роль мозгового натрий уретического пептида у детей первого года жизни с врождёнными пороками сердца: проспективное когортное исследование [Текст] / И.В. Вахлова, Е.В. Саперова // Рос. педиатр. журн. – 2020. – Т. 1, №2. – С. 10–17.

36. Влияние артериальной гипоксии на течение врождённых пороков сердца у детей раннего возраста [Текст] / О.В. Ефименко, Л.Р. Хайдарова, У.М. Тешабоев, С.В. Турсунбоев // Экономика и социум. – 2021. – №4 (83), ч. 2. – С. 1101–1105.

37. Влияние гемодинамических расстройств на качество жизни детей с врождёнными пороками сердца [Текст] / О.В. Ефименко, Л.Р. Хайдарова, Н.К. Курбанов // Экономика и социум. – 2023. – №4 (107). – С. 560–565.

38. Влияние гипоксии, вызванной врожденным пороком сердца, на внутритимическое развитие Т-лимфоцитов у детей первого года жизни [Текст] / Н.П. Логинова, В.А. Четвертных, Г.А. Хромцова [и др.] // Пермский мед. журн. – 2019. – Т. XXXVI, №4. – С. 46–54.

39. Влияние социальных, медицинских и экологических факторов на формирование спорадических врождённых пороков сердца [Текст] / А.В. Шабалдин, А.В. Цепокина, С.А.Шмулевич [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2019. – Т. 63, №1. – С. 14–21.

40. Внутриутробные инфекции как фактор риска формирования врождённых пороков сердца [Текст] / Г.С. Нигай, К.Н. Куатбеков, Н.Б. Байжигитов, К.Е. Бильдебаев // Вестн. КазНМУ. – 2019. – №2. – С. 51–53.

41. Вохидов, О.П. Врождённые пороки развития как одна из основных проблем современной медицины [Текст] / О.П. Вохидов. Г.З. Исомадинова // Ученый XXI века. – 2022. – №7 (88). – С. 3–6.

42. Врождённые пороки сердца – одна из основных причин перинатальной и младенческой смертности [Текст] / Г.Н. Балмагамбетова, Ж.М. Нугманова, С.А. Лисогор [и др.] // Журн. Казахстанско-Российского мед. ун-та. – 2022. – №1 (35). – С. 49–56.

43. Врождённые пороки сердца: Тетрада Фалло (клинический случай) [Текст] / К.Т. Баякова, Б.Ж. Жумажанова, С.Ш. Таиржанова, А.Б. Сетиева // Журн. Казахстанско-Российского мед. ун-та. – 2022. – №3 (37). – С. 34–40.

44. Врождённые пороки сердца в практике участкового врача-педиатра [Текст] / К.Ю. Щербина, Е.И. Васильева, Т.С.Омолоева, К.И.Тарасова // Рос. педиатр. журн. – 2022. – Т. 3, №1. – С. 359.

45. Врождённые пороки сердца у детей: структура, особенности течения гемодинамически значимых пороков [Текст] / В.А. Квашевич [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2013. – №4. – С. 3–8.

46. Врождённые пороки сердца у детей: структура, причиненные факторы, клинические проявления [Текст] / Д.К. Кудаяров, А.А. Муратов, Б.А. Мусуркулова [и др.] // Вестн. КРСУ. – 2016. – Т. 16, №11. – С. 40–42.

47. Гаджиева, Н.А. Наследственные синдромы, ассоциированные с врождёнными пороками сердца в Азербайджане [Текст] / Н.А. Гаджиева // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2018. – Т. 63, №1. – С. 78–80.

48. Горбачевский, С.В. Диагностика лёгочной гипертензии, ассоциированной с врождёнными пороками сердца. Часть 1. Определение, классификация и первичное обследование пациентов [Текст] / С.В. Горбачевский, А.А. Шмальц // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2021. – Т. 66, №5. – С. 28–37.

49. Гришечкин, В.Ю. Анализ результатов функционально-диагностических исследований сердечно-сосудистой системы у детей после хирургической коррекции врождённых пороков сердца [Текст] / В.Ю.

Гришечкин, Н.А. Скуратова // Проблемы здоровья и экологии. – 2023. – Т. 20 (3). – С. 38–45.

50. Давлатова, С.Н. Хусусиятхои чараени нуќсонхои модарзодии дил дар кудакони навзод ва сини бармахал [Матн] / С.Н. Давлатова, З.А.Точибоева, Ф.А. Файзуллоев // Авчи зухал. – 2022. – №4. – С. 31–35.

51. Дегтярова, Е.А. Иммунологическая недостаточность и иммуно-реабилитация в детской кардиологии [Электронный ресурс] / Е.А. Дегтярова // режим доступа: http://medvuz.com/med1808/t4/15.php

52. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у новорождённых [Текст] / Е.Л. Бокерия, О.В. Шумакова, Т.Ю. Иванец [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, №4. – С. 26–33; DOI: https://doi. org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-26-33.

53. Диагностическое значение кардиомаркеров и тканевых ферментов при кардиомиопатиях у детей [Текст] / Н.Р. Ахмедова, Д.И. Ахмедова, З.У. Хаджиева [и др.] // Проблемы биологии и медицины. – 2018. – №2 (100). – С. 19–22.

54. Диагностическая значимость факторов риска возникновения врождённых пороков сердца у детей [Текст] / В.И. Лим, М.В. Лим, В.О. Ким [и др.] // Доктор ахборотномаси. – 2021. – №1 (98). – С. 77–82.

55. Додхоева, М.Ф. Медико-социальные аспекты врождённых пороков развития новорождённых [Текст] / М.Ф. Додхоева, В.Ю. Мельникова // Докл. АН РТ. – 2015. – Т. 56, №1. – С. 72.

56. Долгих, О.В. Особенности иммунного статуса у детей с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы в условиях экспозиции алюминием [Текст] / О.В. Долгих, И.Н. Аликина, А.В. Шабалдин // Компл. пробл. сердечно-сосудистых забол. – 2019. – №3. – С. 29 – 35.

57. Дубовая, А.В. Функциональные возможности сердечно-сосудистой системы детей с корригированными врождёнными пороками сердца [Текст] / А.В. Дубовая, Н.А. Усенко, А.П. Дудчак [и др.] // Архив клинич. и экспер. медицины. – 2021. – Т. 30, №3. – С. 220–224.

58. Дударев, И.В. Дифференцированный выбор иммунокорригирующей терапии при хирургическом лечении Тетрады Фалло [Текст] / И.В. Дударев // Перспективы развития совр. медицины: сб. науч. тр. по итогам междунар. науч.-практ. конф. ИЦРОН. Вып.2; Секция №3. – 2015. – С. 23–29.

59. Дюжиков, А.А. Опыт комплексного лечения детей раннего возраста с врождёнными пороками сердца. [Текст] / А.А. Дюжиков, И.В.Дударев, Г.М., Перелыгина [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 1998. – №2–3. – С. 14–17.

60. Емельянчик, Е.Ю. Тактика педиатра при критических врождённых пороках сердца у новорождённых детей [Текст] / Е.Ю. Емельянчик, Д.Б. Дробот, Е.П. Кириллова// Лечащий врач. – 2010. – №6. – С. 34–37.

61. Желев, В.А. Изменение гемостаза и метаболической адаптации при врождённых пороках сердца у новорождённых с гипоксическим поражением центральной нервной системы [Текст] / В.А. Желев, А.С. Погудина // Мать и дитя в Кузбассе. – 2013. – №4- 55. – С. 35–39.

62. Жумагулова, Г.С. Факторы риска формирования критических врождённых пороков сердца [Текст] / Г.С. Жумагулова, Г.С. Саатова, Э.Ш. Алымбаев // Бюлл. науки и практики. – 2022. – Т. 8, №9. – С. 321–327.

63. Жуманова, Л.А. Предотвращение негативных последствий, смешанных браков между родственниками [Текст] / Л.А. Жуманова // Экономика и социум. – 2022. – №8 (99). – С. 169–172.

64. Заводнова, О.С. Физическое развитие детей с врождёнными пороками развития [Текст] / О.С. Заводнова, И.Г. Кузнецова, О.И. Галимова // Евразийский союз ученых. – 2020. – №3 (72). – С. 19–24.

65. Зарипов, Д.Э. Актуальность врождённых пороков сердца в Киргизской Республике [Текст] / Д.Э. Зарипов, Ж.И. Ашимов, С.М. Шахнабиева // Бюлл. науки и практики. – 2020. – Т. 6, №1. – С. 91–96.

66. Захарова, И.Н. Диагностика иммунодефицитных состояний [Текст] / И.Н. Захарова // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2021. – №3. – С. 255–260.

67. Зелинская, Д.И. Инвалидность детского населения России (современные правовые и медико-социальные процессы): монография [Текст] / Д.И. Зелинская, Р.Н. Терлецкая. – М.: Изд-во Юрайт, 2019. – 194 с.

68. Зубко, А.В. Смертность детей от врождённых пороков сердца и доступность хирургической помощи [Текст] / А.В Зубко, Т.П. Сабгайда // Здравоохранение РФ. – 2019. – 63 (6). – С. 300–307. https://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-6-300-307

69. Игишева, Л.Н. К вопросу комплексной оценки здоровья детей оперированных по поводу врождённых пороков сердца. [Текст] / Л.Н. Игишева, А.А. Аникеенко, С.А. Шмулевич, И.Н. Сизова// Компл. пробл. сердечно-сосудистых забол. – 2019. – Т. 8, №4. – С. 42–50.

70. Игишева, Л.Н. Критические Врождённые пороки сердца периода новорожденности [Текст] / Л.Н. Игишева, Е.Г. Цой, О.В. Куренкова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – №2 (49). – С. 8–14.

71. Игнатьева, А.В. Структура неоперированных врождённых пороков сердца у детей Забайкальского края [Текст] / А.В. Игнатьева, О.Ф. Сибира, И.Н. Гаймоленко // Сиб. мед. обозрение. – 2020. – №6. – С. 83–89.

72. Изменение биохимических маркеров сердечной недостаточности у новорождённых с врождёнными пороками сердца в зависимости от постнатальной перестройки гемодинамики. [Текст] / Е.Г. Цой, А.И.Требунских, Л.В. Цигельникова, И.А .Журавлева // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – №3. – С. 169–170.

73. Иммунодефицитные состояния при врождённых пороках сердца (обзор литературы) [Текст] / Е.А. Дегтярева, Б.М. Мвела, А.П. Продеус // Педиатр. фармакология. – 2023. – Т. 20, №5. – С. 507–514.

74. Интегральные компоненты оптимальной модели организации реабилитационной помощи пациентам после хирургического лечения врождённых пороков сердца [Электронный ресурс] / Л.А.Бокерия, Е.Б. Милиевская, С.М. Крупянко, О.А. Манерова // Эл. науч. журнал. Социальные

аспекты здоровья населения. – 2014. – №5 (39). – С. 1–15; Режим доступа: http://vestnik.mednet.ru/content/view/601/30

75. Ирбутаева, Л.Т. Иммунокоррегирующая терапия в оптимизации процесса лечения и профилактики заболеваний у часто болеющих детей [Электронный ресурс] / Л.Т.Ирбутаева. – Текст: непосредственный // Молодой ученый. – 2020. – №7 (297). – С. 296–297.

76. Исламов, С.И. Демографические процессы в Республике Таджикистан. Избранные труды [Текст]. – Душанбе: Дониш, 2023. – 367 с.

77. Какорин, С.В. Клинический случай высокого уровня креатинфосфокиназы [Текст] / С.В. Какорин, Н.А. Былова //Архивъ внутренней медицины. – 2015. – №2 (22). – С. 62–64.

78. Калашникова, Е.А. Дефект межжелудочковой перегородки: особенности ранней неонатальной и постнатальной диагностики, клинической манифестации, лечения и прогноза на современном этапе [Текст] / Е.А. Калашникова, Н.А. Никитина // Здоровье ребёнка. – 2016. – №4 (72). – С. 71–75.

79. Калашникова, Е.А. Ранняя неонатальная, постнатальная диагностика, клиническая манифестация, лечение и прогноз при деффекте межпредсердной перегородки [Текст] / Е.А. Калашникова, Н.А. Никитина // Здоровье ребёнка. – 2016. – №6 (74). – С. 63–67.

80. Калашникова, Е.А. Ранняя неонатальная, постнатальная диагностика, клиническая манифестация, лечение и прогноз при тетраде Фалло [Текст] / Е.А., Калашникова, Н.А. Никитина // Здоровье ребёнка. – 2015. – №3. – С. 52–55.

81. Карпова, А.Л. Ложноотрицательный результат использования пульс-оксиметрии как метода раннего выявления критических врождённых пороков сердца у новорождённых [Текст] / А.Л. Карпова, Н.Н. Кондакова, Л.Н. Белозерова // Дальневосточный мед. журн. – 2016. – №2. – С. 58–62.

82. Качество жизни детей и подростков после хирургического лечения врождённых пороков сердца [Текст] / Л.А. Бокерия, Е.Б. Милиевская, С.М. Крупянко, М.Н. Неведрова // Педиатрия. – 2015. – Т. 94, №2. – С. 31–37.

83. Кашуба, Э.А. Цитомегаловирусная инфекция и врожденная патология сердца у детей. [Текст] / Э.А. Кашуба, Ю.С. Чехова, К.В. Горбатиков, Т.Г. Дроздова, И.С. Тотолин, М.В. Антонова, Е.Ю. Савинова // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, №2. – С. 71–79.

84. Кисленко, О.А. Диагностическое значение различных маркеров миокардиальной дисфункции у детей грудного возраста с патологией сердечно-сосудистой системы [Текст] / О.А. Кисленко, Н.П. Котлукова, Н.А. Рыбалко // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, №5. – С. 6–11.

85. Клайдайтер, Ульрих. Детская эхокардиография. Ультразвуковое исследование сердца у детей. Ультразвуковая диагностика врождённых пороков сердца [Текст] /Ульрих Клайдайтер, Роберт Далла Поцца, Николаус А. Хаас; пер. с нем. под ред. проф. М.И. Пыкова. – М.: МЕДпресс-информ, 2022. – 420 с.

86. Клинико-анамнестическая характеристика врождённых пороков сердца у детей [Текст] / Е.В. Скударнов, О.И. Колесникова, А. Снегирь [и др.] // Рос. педиатр. журн. – 2022. – №3(1). – С. 288.

87. Клинико-иммунологические особенности детей с врождёнными пороками сердца [Текст] / А.Р. Климова, С.Е. Лебедькова, Н.П. Сетко [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2016. – №4. – С. 173–174.

88. Клинико-инструментальная диагностика врождённых пороков сердца у доношенных новорождённых в ранний неонатальный период (анализ истории развития) [Текст] / Ж.К. Баязитова, К.А. Кенжебаева, А.В. Тубина [и др.] // Медицина и экология. – 2016. – №3. – С. 124–129.

89. Клинико-метаболическая адаптация новорождённых с гипоксическим поражением центральной нервной системы в сочетании с врождёнными пороками сердца [Текст] / В.А. Желев, А.С. Погудина, Г.П. Филиппов [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – №2 (61). – С. 74–78.

90. Клинико-патогенетические особенности врождённых пороков сердца у новорождённых с внутриутробной инфекцией [Текст] / С.Н. Бениова, С.Ю.

Фиголь, О.А. Корнилова [и др.] // Казанский мед. журн. – 2017. – Т. 98, №2. – С. 181–188.

91. Клинико-эпидемиологическое обоснование и определение факторов риска рождения детей с TORCH-синдромом [Текст] / Т.В. Осьмирко, Л.В. Лялина, В.О. Атласов [и др.] // Мед. альманах. – 2015. – Т. 40, №5. – С. 75–79.

92. Клинический случай корригированной транспозиции магистральных сосудов [Текст] / Т.Б. Касохов, С.В. Туриева, Ф.С. Дзебисова [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2017. – Т. 62, №2. – С. 104–106.

93. Клинический случай лечения фибрилляций предсердий у новорождённых детей [Текст] / Л.А. Бокерия, А.Г. Филатов, А.С. Ковалев, Р.З. Шалов // Анналы аритмологии. – 2014. – Т.11, №3. – С. 185–189.

94. Кобринский, Б.А. Персонализированная медицина: геном, электронное здравоохранение и интеллектуальные системы. Часть 2. Молекулярная генетика и методы интеллектуального анализа [Текст] / Б.А. Кобринский // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2017. – Т. 62, №6. – С. 16–23.

95. Козар, Е.Ф. Маркеры повреждения миокарда у детей первого года жизни с врождёнными пороками сердца в раннем периоде после операций с кардиоплегической аноксией [Текст] / Е.Ф. Козар [и др.]. - (Общая патология и патологическая физиология). // Бюлл. экспер. биологии и медицины. – 2014. – Т. 158, №10. – С. 417–420.

96. Кохно, Н.И. Пренатальная диагностика врожденной патологии сердца инфекционного генеза [Текст] / Н.И. Кохно, Н.В. Холмс // Вестн. Нац. медико-хирургич. центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, №2. – С. 171–178.

97. К проблеме факторов риска развития врождённых пороков сердца [Текст] / А.К.Искакова, А.Т. Макжан, А.Т. Корниенко [и др.] // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – №5. – С. 104–107.

98. Крайнова, И.Н. Результаты скринингового эхокардиографического обследования детей первых месяцев жизни в г. Вельске Архангельской области

[Текст] / И.Н. Крайнова, Е.А. Рябова // Вестн. САФУ. сер.:Мед.-биол.науки. – 2016. – №3. – С. 66–71.

99. Лабораторные маркеры поражения миокарда при сердечно-сосудистой патологии у детей [Текст] / Э.А. Юрьева, Е.С. Воздвиженская, Е.Г. Алимина И.В. Леонтьева // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2016. – Т. 61, №6. – С. 82–88.

100. Лазанюк, В.Н. Диагностика и комплексная коррекция геморрагических расстройств у детей, оперированных по поводу цианотических врождённых пороков сердца [Текст] / В. Н. Лазанюк, ОЛ. А. Тарабрин, В.И. Босенко // Комплексные пробл. сердечно-сосудистых забол. – 2016. – №1. – С. 60–70.

101. Лазаревич, А.А. Спектр врождённых пороков сердца, диагностируемых у плодов в I триместр [Текст] / А.А. Лазаревич // Рос. педиатр. журн. – 2022. – Т. 3, №1. – С. 173.

102. Левашова, О.А. Врождённые пороки сердца у детей г. Челябинска: региональные аспекты 20-летнего мониторинга [Текст] / О.А. Левашова, С.Ю. Левашов // Сиб. науч. мед. журн. – 2022. – Т. 42, №1. – С. 79–85.

103. Лёгочная гипертензия, ассоциированная с врожденным пороком сердца (клинический случай) [Текст] / А.В. Краснопольская, Л.А. Балыкова, Н.В. Щекина [и др.] // Практич. медицина. – 2017. – №2 (103). – С. 146–149.

104. Лим В.А. Пренатальная диагностика пороков сердца, течение беременности, клинические случаи сочетания кардиальной патологии плода с аномалиями других органов [Текст] / В.А. Лим // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2020. – №6. – С. 88–92.

105. Логинова, Н.П. Иммуноморфологические процессы в тимусе при врожденном пороке сердца у детей [Электронный ресурс] / Н.П. Логинова, В.А. Четвертных, Н.В. Чемурзиева // Вестн. нов. мед. технологий, электронный журнал. – 2018. – №4. – режим доступа: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/00.html.

106. Ляпин, А.А. Современные данные о методах коррекции тетрады Фалло [Текст] / А.А. Ляпин, Р.С. Тарасов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – 14 (5). – С. 349–353. https://doi.org/10.17116/kardio202114051349.

107. Мадиева, Р.М. Клинико-эпидемиологическое значение синдрома дисплазии соединительной ткани в формировании врождённых пороков сердца. Обзор литературы [Текст] / М.Р. Мадиева, Т.Х. Рымбаева // Наука и здравоохранение. –2017. – №4. – С. 95–112.

108. Маллен, А.К. Лёгочная артериальная гипертензия ассоциированная с врождёнными пороками сердца в детской практике (обзор литературы) [Текст] / А.К. Маллен, Ж.Ж. Нургалиева // Вестн. КазНМУ им. С.Д. Асфендияров. – 2018. – №2. – С. 74–79.

109. Марцинкевич, Д.Н. Современные методы выявления дефекта межжелудочковой перегородки сердца человека у детей и новорождённых [Текст] / Д.Н. Марцинкевич // Территория науки. – 2017. – №2. – С. 184–187.

110. Марцинкевич, Д.Н. Ультразвуковой метод исследования для выявления характеристик дефекта межжелудочковой перегородки сердца человека у детей и новорождённых [Текст] / Д.Н. Марцинкевич // Вестн. совета молодых ученых и специалистов Челябинской обл. – 2017. – Т. 2, №2 (17). – С. 78–80.

111. Марцинкевич, Г.И. Эхокардиография у детей: антропометрические и возрастные нормы [Текст] / Г.И. Марцинкевич, А.А. Соколов // Рос. педиатр. журн. – 2012. – №2. – С. 17–21.

112. Медведева, С.В. Анализ факторов риска врождённых пороков сердца у детей и подростков Амурской области [Текст] / С.В. Медведева, Т.В. Заболотских, Н.Б. Данилова // Амурский мед. журн. – 2016. – Т. 14, №2. – С. 44–47.

113. Медико-социальные предикторы врождённых пороков сердца у детей крупного промышленного центра [Текст] / А.В. Шабалдин, С.А. Шмулевич, А.В. Цепокина // Дет. бол. сердца и сосудов. – 2015. – №1. – С. 36–41.

114. Медико-статистическое исследование частоты встречаемости врождённых пороков сердца у детей г. Кирова и районов Кировской области, рожденных в 2015 г. [Текст] / С.М. Мамедова, С.Д. Андреева, И.В. Походенько, В.В. Шипцына // Вятский мед. вестн. – 2019. – №3 (63). – С. 69–72.

115. Механическая функция правого желудочка у детей первого года жизни с тетрадой Фалло [Текст] / С.Г. Суханов, Е.Н. Орехова, Ю.С. Синельников, С.М. Суханов // Патология кровообращения икардиохирургия. – 2015. – Т. 19, №3. – С. 19–25.

116. Миролюбов, Л.М. Врождённые пороки сердца у новорождённых и детей первого года жизни [Текст] / Л.М. Миролюбов. – Казань: Медицина, 2008. – 152 с.

117. Миролюбов, Л.М. Дистанционная диагностика и определение тактики лечения сложных врождённых пороков сердца у новорождённых [Текст] / Л.М. Миролюбов, И.Н. Нурмеев // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2020. – Т. 65, №5. – С. 239–244.

118. Миролюбов, Л.М. Современные возможности оперативного лечения врождённых пороков сердца у детей и наблюдение после кардиохирургических вмешательств [Текст] / Л.М. Миролюбов, И.Н. Нурмеев // Практ. медицина. – 2020. – Т. 18, №1. – С. 101–105.

119. Мискинова, Ф.Х. Оценка физического развития у детей с врождёнными пороками сердца [Текст] / Ф.Х. Мискинова // Студенч. наука – 2019: матер. Всерос. науч. форума студ. с междунар. участием. - Forcipe. - 2019.-Т.2.Спецвыпуск.-2019.-С.100-101.

120. Модель прогнозирования тромботических осложнений после операций на сердце у детей [Текст] / В.А. Ластовка, Р.Ф. Тепаев, О.Б. Гордеева, А.Р. Биджиев // Рос. педиатр. журн. – 2020. – Т. 1, №4. – С. 11–17.

121. Мощенко, Ю.П. Возрастная структура врождённых пороков сердца у детей и подростков города Барановичи в 2011 – 2021 гг. [Текст] / Ю.П. Мощенко, А.В. Сапотницкий // Рос. педиатр. журн. – 2023. – №3 (1). – С. 204.

122. Мутафьян О.А. Пороки сердца у детей и подростков: руководство для врачей [Текст] / О.А. Мутафьян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 560 с.

123. Наврузова, Ш.И. Факторы риска формирования врождённых пороков сердца [Текст] / Ш.И. Наврузова, И.С. Манасова // Вестн. КазНМУ. – 2020. – №4. – С. 221–226.

124. Нарциссова, Г.П. Роль факторов риска пренатального периода в возникновении врождённых пороков сердца [Текст] / Г.П. Нарциссова, И.И. Волкова, О.А. Ленько // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2014. – Т. 59, №5. – С. 39–44.

125. Науменко, Е.И. Трудности диагностики врождённых пороков сердца – аномальное отхождение левой коронарной артерии [Текст] / Е.И. Науменко, И.А. Гришуткина, Е.С. Самошкина // Рос. педиатр. журн. – 2021. – Т. 2, №1. – С. 13–19.

126. Неонатальный скрининг жизнеугрожающих состояний – персистирующей лёгочной гипертензии новорождённых и критических врождённых пороков сердца – методом пульсоксиметрии [Текст] / Д.И. Садыкова, Д.Р. Сабирова, А.А. Бабинцева [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2017. – Т. 62, №5. – С. 101–105.

127. Новые нормы и интерпретации детской электрокардиограммы [Текст] / Л.М. Макаров, И.И. Киселева, В.Н. Комолятова, Н.Н. Федина // Педиатрия. – 2015. – Т. 94, №2. – С. 63–67.

128. Обзорные исследования роли родственных браков в заболеваемости первичными иммунодефицитами [Текст] / А.А. Исмаилова, А.Н. Абдихакимов, Ш.З. Хабибуллдаев [и др.] // Журн. теоретич. и клинич. медицины. – 2023. – №5. – С. 47–49.

129. Оруджев, Р. Проблема родственных браков / Р. Оруджев // Зеркало. – 2015. – С. 87.

130. Особенности нутритивного статуса у детей с врождёнными пороками сердца [Текст] / Д.И. Садыкова, З.Р. Хабибрахманова, А.Р. Шакирова [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2019. – Т. 64, №5. – С. 194–198.

131. Особенности становления иммунной системы у детей с врожденным пороком сердца [Текст] / В.А. Четвертных, Н.П. Логинова, Д.Ю. Шилов [и др.] // Вестн. Пермского науч. центра. – 2013. – №3. – С. 67–78.

132. Особенности субпопуляций Т-лимфоцитов хелперов, экпрессирующих CD45RA- и CD31-маркеры, у детей после тимэктомии, выполненной при хирургическом лечении врожденного порока сердца [Текст] / Ю.И. Ровда, С.А. Шмулевич, А.В. Шабалдин, Е.Б. Лукоянычева // Мед. иммунология. – 2016. – Т. 18, №2. – С. 119 – 128.

133. Особенности течения восстановительного периода гипоксического поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни с врождёнными пороками сердца [Текст] / В.А.Желев, А.С. Погудина, Е.В. Михалев [и др.] // Сиб. журн. клинич. и экспер. медицины. – 2020. – Т. 35, №3. – С. 53–58.

134. Особенности ЭКГ при врождённых пороках сердца [Текст] / В.С. Задионченко, Г.Г. Шехян, А.М. Щикота, А.А. Ялымов; ГБОУ ВПО Моск. гос. медико-стомат. ун-т им. А.И. Евдокимова // Педиатрия | приложение Consilium Medicum). – 2013. – №4. – С. 87–90.

135. Особенности эпидемиологии врождённых пороков сердца у детей г. Кемерово как крупного промышленного центра [Текст] / А.В. Шабалдин, Л.А. Глебова, А.В. Бачина [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – №4. – С. 38 – 46.

136. Оценка диагностической значимости клинического обследования в сочетании с двухзонной пульсоксиметрией для выявления критических врождённых пороков сердца у новорождённых [Текст] / С.А. Ушакова, И.Ю. Жаркова, М.В. Фомичев [и др.] // Казанский мед. журн. – 2015. – Т. 96, №4. – С. 641–646.

137. Оценка лёгочной регургитации методом допплер-эхокардиографии у пациентов после радикальной коррекции Тетрады Фалло [Текст] / Г.П. Нарциссова, Д.С. Прохорова, Н.В. Матвеева [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2012. – №2. – С. 15–19.

138. Очилзода, А.А. Множественные Врождённые пороки развития у 6-летнего ребёнка, родившегося от родственного брака [Текст] / А.А.Очилзода, А.О. Каримов, Н.А. Очилзода // ВПОвСЗ. – 2018. – №3. – С. 95–97.

139. Павличек Дж. Врождённые пороки сердца в зависимости от типов факторов риска – опыт одного центра [Текст] / Дж. Павличек // Журн. медицины матери, плода и новорожденного. – 2019. – Т. 32. – №21. – С. 3606–3611. перевод

140. Паеми Президенти ЧТ Эмомали Рахмон ба Мачлиси Олии ЧТ [Матн] // Минбари халќ. – 2015. – №5 (984). – 23 январ.

141. Панченко, Е.С. Этиология врожденного порока сердца (Тетрады Фалло) [Текст] / Е.С. Панченко, Е.С. Исакова // Актуал. вопр. совр. медицинской науки и здравоохранения: матер. VI Междунар. (76 Всерос.) науч.-практ. конф. – М., 2021. – С. 1413–1418.

142. Параметры гемодинамики и функция правого желудочка после радикальной коррекции Тетрады Фалло [Текст] / А.Ю. Омельченко, Ю.Н. Горбатых, И.А. Сойнов [и др.] // Пермский мед. журн. – 2016. – Т. 33, №3. – С. 6–17.

143. Пашинская, Н.Б. Состояние сердечно-сосудистой системы детей после оперативного лечения врождённых пороков сердца [Текст] / Н.Б. Пашинская, Д.О. Пикина // Смоленский мед. альманах. – 2020. – №2. – С. 145–147.

144. Пирназарова, Г.З. До и после операционная диспансеризация детей с врождёнными пороками сердца [Текст] / Г.З. Пирназарова, Р.Н. Тахирова // Журн. биомедицины и практики. – 2021. – №3. – С. 345–351.

145. Пирназарова, Г.З. Частота встречаемости врождённых пороков сердца у детей по данным госпитализации [Текст] / Г.З. Пирназарова // Europeanscience. – 2020. – №1 (50). – С. 63–65.

146. Плющ, М.Г. Значения высокочувствительного тропонина I и МВ фракции креатинфосфокиназы у кардиохирургических больных в периоперационном периоде [Текст] / М.Г. Плющ, Т.Б. Аверина, М.М. Рыбка;

Ассоциац. ССХ России // XXI Всерос. съезд сердечно-сосудистых хирургов. – 2015.: доклад.

147. Подзолков, В.П. Врождённые пороки сердца [Текст]: интервью / В.П. Подзолков // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, №3s. – С. 26–27.

148. Попов, Д.А. Прогностическая ценность новых биомаркеров у детей первого года жизни с врождёнными пороками сердца в периоперационном периоде [Текст] / Д.А. Попов, А.А. Хрусталев // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8, №4. – С. 13–21.

149. Постановление Правительства РТ от 1.04.2011 №154. «Об утверждении Национальной программы профилактики, диагностики и лечения больных с врождёнными и ревматическими пороками сердца в Республике Таджикистан на 2011 – 2015 годы». – 18 с.

150. Постнатальная характеристика врождённых пороков сердца у детей Ставропольского края [Текст] / В.А. Карханина, Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, В.О. Быков // Рос. педиатр. журн. – 2022. – Т. 3, №1. – С. 137.

151. Постникова, Т.М. Особенности и закономерности развития плодов с врождёнными пороками сердца [Текст] / Т.М. Постникова, С.А. Анисимова // XI Междунар. (XX Всерос.) Пироговская мед. конф. студентов и молодых ученых: сб. тез. – М.: Рос. нац. иссл. мед. ун.-т. им. Н.И. Пирогова, 2016. – С. 532.

152. Предикторы развития дисфункции правого желудочка после радикальной коррекции тетрады Фалло у детей в возрасте до 2 лет [Текст] / К.Т. Щеглова, А.А Щеглов, А.А. Горностаев [и др.] // Дет. бол. сердца и сосудов. – 2017. – 14 (1). – С. 36 – 44.

153. Рао П.С. Лечение врождённых пороков сердца: современное состояние; Часть I – БЛЕДНЫЕ пороки сердца // Дети. – 2019. – Т. 6, №3. – С. 42.

154. Распространённость и структура врождённых пороков сердца у новорождённых Республики Саха (Якутия) [Текст] / Т.И. Нелунова, Т.Е. Бурцева, Н.М. Гоголев [и др.] // Педиатр. – 2018. – Т. 9, вып. 5. – С. 53–58.

155. Рахманкулова, З.Ж. Особенности функциональных нарушений сердечнососудистой системы у новорождённых при врождённых пороках сердца с обогащением малого круга кровообращения [Текст] / З.Ж. Рахманкулова, З.Б. Файзиева // Журн. экспер., клинич. и профил. медицины. – 2016. – №1. – С. 45–50.

156. Рахмонов, Р.А. Близкородственные браки – фактор риска рождения детей с наследственной патологией нервной системы [Текст] / Р.А.Рахмонов, М.Т. Ганиева, Т.В. Мадаминова, М.Дж. Исокова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, №2. – С. 167 – 170.

157. Рахмонов, Р.А. Никохи хешутабори ва солимии оила (ба «Соли чавонон» бахшида мешавад) [Матн] / Р.А. Рахмонов. – Душанбе: ЧДММ Ц «Сармад-Компания», 2017. – 59 с.

158. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей с врождёнными пороками сердца: актуальность проблемы и рекомендации по профилактике [Текст] / Е.Л. Бокерия, Е.А. Дегтярева, И.А. Ковалев, И.Г. Солдатова // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2014. – Т. 59, №5. – С. 101–108.

159. Ретроспективный анализ случаев первичных иммунодефицитов у детей с врождёнными пороками сердца [Текст] / С.С. Дерябина, Д.А. Черемохин, И.А. Тузанкина [и др.] // Рос. иммунол. журн. – 2020. – Т. 23, №4. – С. 505–510.

160. Роль кардиоферментов в диагностике инфекционных поражений сердца [Текст] / И.В. Бабаченко, Е.В. Шарипова, Л.А. Алексеева [и др.] // Журн. инфектол. – 2020. – Т. 12, №5. – С. 107–113.

161. Роль материнских локусов HLA-DR и HLA-G в детерминировании риска формирования спорадических врождённых пороков сердца в последующем поколении [Текст] / Н.С. Деева, А.В. Цепокина, С.А. Шмулевич,

А.В. Шабалдин // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2021. – Т. 66, №5. – С. 42–48.

162. Роль окислительного стресса и антиоксидантной системы в патогенезе врождённых пороков сердца [Текст] / Н.П. Котлукова, О.И. Артеменко, М.П. Давыдова [и др.] // Педиатрия. – 2009. – Т. 878, №1. – С. 24–28.

163. Роль пульсоксиметрии в неонатальном скрининге критических и сложно-комбинированных врождённых пороков сердца [Текст] / М.В.Тараян, А.И. Дроздова, Е.С. Ефремов [и др.] // Альманах клинич. медицины. – 2017 Май; 45 (3). – С. 186–191.

164. Роль социальных, медицинских и генетических факторов в формировании врождённых пороков сердца [Текст] / А.В. Шабалдин, С.А.Шмулевич, Е.В. Шабалдина // Рос. иммунол. журн. – 2015. – Т. 9 (18), №1 (1). – С. 198–200.

165. Саидова, С.Й. Выявление антропометрических изменений у детей, рожденных с врождёнными пороками сердца [Текст] / С.И Саидова // Проблемы биологии и медицины. – 2022. – Т. 139, №5. – С. 192–194.

166. Саперова, Е.В. Врождённые пороки сердца у детей: распространённость, факторы риска, смертность [Текст] / Е.В. Саперова, И.В. Вахлова // Вопр. совр. педиатрии. – 2017. – Т. 16, №2. – С. 126–133.

167. Саперова, Е.В. Комплексная оценка состояния здоровья детей первого года жизни с врождёнными пороками сердца [Текст] / Е.В.Саперова, И.В. Вахлова // Мед. совет. – 2017. – №19. – С. 198–204.

168. Саперова, Е.В. Особенности физического и нервно-психического развития детей первого года жизни с врождёнными пороками сердца [Текст] / Е.В. Саперова, И.В. Вахлова // Мед. совет. – 2017. – №19. – С. 198–204.

169. Сарсенбаева, Г.И. Значение комплексной оценки экстракардиальной патологии у детей с врождёнными пороками сердца и сосудов [Текст] / Г.И. Сарсенбаева, В.Б. Гринберг// Дет. бол. сердца и сосудов. – 2019. – Т. 16, №4. – С. 268–272.

170. Сарсенбаева, Г.И. Клиническая шкала оценки рисков развития осложнений у кардиохирургических пациентов детского возраста [Текст] / Г.И. Сарсенбаева. А.Б. Бердибеков // Рос. педиатр. журн. – 2023. – Т. 26 (5). – С. 314–320.

171. Сарсенбаева, Г.И. Экстракардиальная патология как дополнительный фактор риска при коррекции врождённых пороков сердца у детей [Текст] / Г.И. Сарсенбаева // Рос. педиатр. журн. – 2024. – Т. 27 (1). – С. 40–43.

172. Сафиуллина, А.Р. Анализ факторов риска развития врождённых септальных пороков сердца [Электронный ресурс] / А.Р. Сафиуллина, Л.В. Яковлева // Совр. пробл. науки и образования. – 2012. – №4. – Режим доступа: www. science-education.ru/104-6678.

173. Саъдуллоева, И.К. Состояние кортикоидного статуса при врождённых пороках сердца у детей [Текст] / И.К. Саъдуллоева, Ф.А. Карроматова // Новый день в медицине. – 2021. – №3 (35). – С. 113–116.

174. Селютина, С.Ю. Врождённые пороки развития как показатель экологического состояния окружающей среды [Текст] / С.Ю. Селютина, В.И. Евдокимов, Г.А. Сидоров // Научные ведомости. Сер. Медицина. Фармация. – 2014. – №11 (182), вып. 26. – С. 173 – 177.

175. Семенюта, В.В. Динамика креатинфосфокиназы МВ в контексте реперфузионного повреждения миокарда [Текст] / В.В.Семенюта, Н.И. Максимов, С.В. Анисимов [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2022. – 27 (10). – С. 71–76. – doi:10.15829/1560-4071-2022-4954. EDN EVVIO.

176. Скляр, Е.К. Роль внутриутробной инфекции в механизмах формирования врождённых пороков развития [Текст] / Е.К. Скляр // Бюлл. сиб. медицины. – 2005. – №1. – С. 80–84.

177. Скрининговые технологии выявления врождённых пороков сердца у новорождённых [Текст] / А.Л.Карипова, Е.Л. Бокерия, Т.Н. Николаева [и др.] // Неонатология. Журн. для непрерывн. мед. образов. врачей. – 2016. – №2. – С. 40–49.

178. Скуратова, Н.А. Новые подходы к классификации врождённых пороков сердца у детей [Текст] / Н.А. Скуратова, А.А. Зылевич, А.С. Шунькина // Евразийский кардиол. журн. – 2019. – №S1. – С. 356–357.

179. Современная организация медицинской помощи новорожденным с критическими врождёнными пороками сердца на дооперационном этапе [Текст] / Л.Н. Игишева, Е.Г. Цой, О.В. Куренкова, Г.В. Артамонова // Комплексные пробл. сердечно-сосудистых забол. – 2013. – №4. – С. 56–61.

180. Современные представления о некоторых механизмах формирования лёгочной гипертензии и миокардиальной дисфункции при врождённых пороках сердца у детей первого года жизни [Текст] / Н.П. Котлукова, Е.В. Неудахин, О.И. Артеменко, О.А. Кисленко, И.Г. Морено // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2012. – №4 (1). – С. 19–25.

181. Современные представления о структуре и механизмах функционирования сукцинатдегидрогеназы [Текст] / К.М Магомедова, Р.М. Арсланова, П.М. Османова, А.К. Гаджиева // Междунар. студенч. науч. вестн. – 2020. – №3. URL: https://eduherald.ru/ru/article/view?id=20157.

182. Современный комплексный подход к хирургическому лечению лёгочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врождёнными пороками сердца [Текст] / А.В. Нохрин, А.В. Кузьмин, М.В. Кулавская, И.Н. Сизова // Комплексные пробл. сердечно-сосудистых забол. – 2016. – №4. – С. 25–32.

183. Сочетание врождённых пороков сердца и аноректальной области у детей [Текст] / Е.В. Бордюгова, А.В. Дубовая, Н.А. Усенко, В.Г. Конов // Практ. медицина. – 2022. – Т. 20. – №2. – С. 37–44.

184. Статистические данные по этиологии и встречаемости врождённых пороков у детей в РФ [Текст] / У.И. Дугаров, М.Х. Шпагина, Ж.Х. Хочиева [и др.] // Теоретич. и прикладные исследования: достижения, пробл. и перспективы развития: сб. науч. тр. по матер. Междунар. науч.-практ. конф. Секция 2. Медицинские науки. – М., 2021. – С. 23–28.

185. Стратегия и принципы иммунокоррекции и иммуномодулирующей терапии [Текст] / Ю.Н.Федоров, В.И. Клюкина, М.Н. Романенко [и др.] // Вестн. Новгород. гос. ун-та. – 2015. – №86, ч. 1. – С. 84–87.

186. Структура и распространённость врождённых пороков сердца у детей на территории города Омска в 2015 – 2020 гг. [Текст] / Т.В. Иващенко, И.В. Антонова, Д.В. Турчанинов [идр.] // Вестн. СурГУ. Медицина. – 2022. – №1 (51). – С. 20–24.

187. Структура сопутствующих патологических состояний у новорождённых детей с ВПС [Электронный ресурс] / З.Б. Файзиева, З.Ж. Рахманкулова, М.З. Алангова, Ш.И. Элмуродова // Студенческий научный форум – 2022: матер. XIV Междунар. студенч. науч. конф. – 2020. – Режим доступа: https://scienceforum.ru/2022/article/2018029063

188. Сухарева, Г.Э. Диагностика и лечение врожденной и наследственной патологии сердечно-сосудистой системы у детей [Текст] / Г.Э. Сухарева. – СПб.: СпецЛит, 2021. – 431 с.

189. Сухарева, Г.Э. Проблемы и перспективы развития санаторного этапа детской кардиологической реабилитации на Крымских курортах [Текст] / Г.Э. Сухарева // Вестн. физиотерапии и курортологии. – 2022. – №2. – С. 52–57.

190. Таирова, С.Б. Нейрокогнитивные расстройства у детей с врождёнными пороками сердца (литературный обзор) [Электронный ресурс] / С.Б.Таирова, // Scienceand Education Scientific Journal. – 2023. – Vol. 4, N2. – С. 543–548.

191. Таирова, С.Б. Особенности течения коморбидной патологии с врождёнными септальными пороками сердца (литературный обзор) [Электронный ресурс] / С.Б.Таирова, Б.Б.кизиХушвактова // Scienceand Education Scientific Journal. – 2023. – Vol. 4. – №2. – С. 549–555.

192. Таирова, С.Б. Эпидемиология и факторы риска развития врождённых пороков сердца у детей (литературный обзор) [Текст] / С.Б. Таирова, М.И. Буронов// Scienceand Education Scientific Journal. – 2023. – Vol. 4, N2. – С. 536–542.

193. Тогаев, М.К. Перинатальные факторы риска врождённых пороков сердца [Текст] / М.К. Тогаев, З.Е. Жураева // Бюлл. Ассоц. врачей Узбекистана. – 2014. – №2. – С. 27–30.

194. Токсические факторы риска развития врождённых пороков сердца у детей [Текст] / Г.А. Гончаренко, Г.А. Чумакова, О.И. Колесникова, И.В. Курдеко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – №3 (62). – С. 4–7.

195. Тройнич, Я.Н. Показатели иммунной системы пациентов сердечно-сосудистой патологией [Текст] / Я.Н. Тройнич // International journal of applied and fundamental research. – 2012. – №1. – С. 70.

196. Трунова, Ю.А. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и качество жизни школьников с оперированными врождёнными пороками сердца в отдаленном послеоперационном периоде [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Ю.А. Трунова. – Екатеринбург, 2016. – 26 с.

197. Факторы риска, влияющие на выживаемость новорождённых после хирургической коррекции врождённых пороков сердца [Текст] / И.И. Трунина, М.Р. Туманян, А.С. Шарыкин, О.В. Филаретова // Педиатрия. – 2017. – Т. 96, №1. – С. 37–43.

198. Функциональные возможности сердечно-сосудистой системы детей с корригированными врождёнными пороками сердца [Текст] / А.В. Дубовая, Н.А. Усенко, А.П. Дудчак [и др.] // Архив клинич. и экспер. медицины. – 2021. – Т. 30, №3. – С. 220–224.

199. Хабибуллина, А.Р. Роль родительского воспитания в формировании физической активности детей раннего возраста с врождёнными пороками сердца [Текст] / А.Р. Хабибуллина, Т.Б. Хайретдинова // Комплексные пробл. сердечно-сосудистых забол. – 2019. – Т. 8, №3. – С. 36 – 42.

200. Хагай, Е.И. Врождённые пороки сердца у детей, осложненные лёгочной гипертензией. Диагностика и лечение. Литературный обзор [Текст] / Е.И. Хагай, Г.Д. Абильмажинова // Наука и здравоохранение. – 2017. – №5. – С. 129–144.

201. Хайретдинова, Т.Б. Реабилитационный потенциал детей, перенесших радикальную коррекцию септальных врождённых пороков сердца [Текст] / Т.Б. Хайретдинова, А.Р. Хабибуллина // Мед. вестн. Башкортостана. – 2017. – Т. 12, №6 (72). – С. 35–40.

202. Хамидова, Н.К. Антропометрические параметры детей с различными пороками сердца (Обзор литературы) [Текст] / Н.К. Хамидова, М.Х. Рузиева, Х.Б. Файзиев // Вестн. науки и образования. – 2020. – №24 (102), ч. 3. – С. 96–101.

203. Хамидова, Ф.К. Иммунологические особенности врождённых пороках сердца у девочек подростков [Текст] / Ф.К. Хамидова, А.Д. Курбанов; Бухарский мед. ин-т // Инновац. исследования в совр. мире: теория и практика. – 2023. – Т. 2, №6. – С. 5–7.

204. Характеристика патологических состояний у новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией, ассоциированной с ВПС [Текст] / З.Ж. Рахманкулова, З.Б. Файзиева, Н.К. Ходжамова, М.З. Алангова // Рос. педиатр. журн. – 2022. – Т. 3, №1. – С. 253.

205. Цибулькин, Н.А. Особенности внутрисердечной гемодинамики при дефекте межпредсердной перегородки в первый месяц жизни [Текст] / Н.А. Цибулькин, Д.Н. Самигуллина, С.С. Молокович // Практ. медицина. – 2016. – №9 (101). – С. 44–48.

206. Частота, этиология и характер врождённых пороков сердца в структуре детской смертности [Текст] / М.С. Абдуллаходжаева, Б.Х. Бабанов, Х.А. Муратов [и др.] // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2012. – №3. – С. 52–54.

207. Чепурных, Е.Е. Врождённые пороки сердца [Текст] / Е.Е.Чепурных, Е.Г. Григорьев // Сиб. мед. журн. – 2014. – №3. – С. 121 – 127.

208. Чуйко, А.В. Сочетание эхокардиографических и нейросонографических изменений у детей с открытым овальным окном и врождёнными пороками сердца [Текст] / А.В.Чуйко, О.А. Киселева, Л.И. Меньшикова // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2016. – №3. – С. 169–170.

209. Чумакова, Г.А, Влияние употребления пива, алкоголя, курения родителями на развитие врождённых пороков сердца у их детей [Текст] / Г.А. Чумакова, О.И. Колесникова, Г.А. Гончаренко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – №2 (61). – С. 44–47.

210. Шамсутдинова, Г.Б. Клиническая характеристика детей с врождёнными септальными пороками сердца [Текст] / Г.Б. Шамсутдинова, О.В. Ефименко, Е.Д. Княжева: электронный // NovaInfo, 2017. – № 62 – С. 346–349 – URL: https://novainfo.ru/article/11925

211. Шарыкин, А.С. Врождённые пороки сердца: проблемы плода и новорожденного ребёнка [Текст] / А.С. Шарыкин // Consilium medicum. – 2012. – №3. – С. 54–58.

212. Шевченко, Е.А. Возможности трансвагинальной эхокардиографии для пренатальной диагностики врождённых пороков сердца [Текст] / Е.А.Шевченко // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, №3. – С. 130–133.

213. ЫбрайА.А. Клинический случай новорожденного с тетрадой Фалло [Текст] / А.А. ЫбрайА // Russian pediatric journal (Russianjournal). – 2022. – Т. 25, №6. – С. 449: https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-6-381-450.

214. ЫбрайА.А. Факторы риска и структура врождённых пороков сердца по данным регионального акушерского центра [Текст] / А.А. ЫбрайА // Рос. педиатр. журн. – 2022. – Т. 25 (6). – С. 449–450.

215. Эпидемиологические и медико-социальные аспекты врождённых пороков сердца у детей крупного промышленного центра [Текст] / А.В. Шабалдин, С.А. Шмулевич, Л.А. Глебова [и др.] // Педиатрия. – 2016. – Т. 95, №1. – С. 158–159.

216. Этапность и преемственность перинатальной диагностики врождённых пороков сердца [Текст] / Г.П. Нарциссова, О.А. Ленько, И.И. Волкова, Ю.С. Синельников / Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – №4. – С. 75–80.

217. Юлиш, Е.И. Врождённые и приобретенные TORCH-инфекции у детей [Текст] / Е.И. Юлиш, А.П. Волосовец. – Донецк: Регион, 2005. – 216 с.

218. Ющенко, А.Ю. Прогностические факторы заболеваемости детей, оперированных по поводу дефекта межжелудочковой перегородки [Текст] / А.Ю. Ющенко, Н.Н. Каладзе // Рос. педиатр. журн. – 2022. – №3 (1). – С. 362.

219. Яковлева, Л.В. Ранняя профилактика формирования врождённых септальных пороков сердца [Текст] / Л.В. Яковлева, А.Р. Сафиуллина // CardioСоматика. – 2013. – Т. 4, №1-1. – С. 114. doi: 10.26442/CS45803

220. A compromised maternal vitamin D status is associated with congenital heart defects in offspring [Text] / M.P.H. Koster, L.vanDuijn, Y.H.M. Krul-Poel [et al.] // Early Hum Dev. – 2018. – Vol. 117. – P. 50–56.

221. Advances in the genetics of congenital heart disease: a clinician’s guide [Text] / G.M. Blue, E.P. Kirk, E. Giannoulatou [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2017. – Vol. 69, N7. – P. 859–870.

222. A HAND2 loss-of-function mutation causes familial ventricular septal defect and pulmonary stenosis [Text] / Y.M. Sun, J. Wang, X.-B. Qiu, [et al.] // G3 (Genes | Genomes | Genetics). – 2016. – Vol. 6, N4. – P. 987–992.

223. Air pollution and congenital heart defects [Text] / K. Agay-Shay, M. Friger, S. Linn [et al.] // Environ Res. – 2013. – Vol. 124. – P. 28–34.

224. Akhmedov, A.T. Featuresof the immune system incongenital heart defects [Text] / A.T. Akhmedov // International bulletin of applied science and technolog. – ГОД. – Vol. 2, N11. – P. 42–48.

225. Akhmedov, A.T. Impact of congenital heart defects on the immune system function in infants[Text] / A.T. Akhmedov; Bukhara state medical institute, Uzbekistan // European journal of modern medicine and practice. – 2023. – Vol. 3, N12. – P. 191–199.

226. Al-Fahham, M.M. Pattern of congenital heart disease among Egyptian children: a 3-year retrospective study [Text] / M.M. Al-Fahham, Y. Abdelrazek Ali // The Egyptian Heart Journal. – 2021. – Vol. 73. – N11. – P. 1–8.

227. Alsaad, A.M. Exposure to fluconazole and risk of congenital malformations in the offspring: A systematic review and meta-analysis [Text] / A.M. Alsaad, Y.C. Kaplan, G. Koren // ReprodToxicol. – 2015. – Vol. 52. – P. 78–82.

228. Ambient air pollution and birth defects in Brisbane, Australia [Electronic resource] / C.A. Hansen, A.G. Barnett, B.B. Jalaludin, G.G. Morgan // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4. – P. e5408.

229. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies in England, 1991 – 1999 [Text] / H. Dolk, B. Armstrong, K. Lachowycz [et al.] // Occup Environ Med. – 2010. – Vol. 67. – P. 223–227.

230. Ana M. Leon. The Impact of Child Congenital Heart Disease on Parents of Very Young Children: Considerations for Social Work Practic [Text] / Ana M. Leon, Joanna Wallenberg, & Shannon M. Holliker // The Journal of Contemporary Social Services. – 2013. – Vol. 94 (2). – P. 129–135.

231. Ankyrin repeat domain 1: a novel gene for cardiac septal defects [Text] / Y. Yang, Y. Xia, Y. Wu [et al.] // J Gene Med. – 2019. – Vol. 21, N4. – P. e3070.

232. A novel MEF2C loss-of-function mutation associated with congenital double outlet right ventricle[Text] / C.X. Lu, W. Wang, Q. Wang [et al.] // PediatrCardiol. – 2018. – Vol. 39, N4. – P. 794–804.

233. A novel mutation of GATA4 (K300T) associated with familial atrial septal defect [Text] / J. Chen, B. Qia, J. Zhao [et al.] // Gene. – 2016. – Vol. 575, N2, Pt 2. – P. 473–477.

234. A novel NR2F2 loss-of-function mutation predisposes to congenital heart defect [Text] / X.H. Qiao, Q. Wang, J. Wang [et al.] // Eur J Med Genet. – 2018. – Vol. 61, N4. – P. 197–203.

235. Association between GATA-4 mutations and congenital cardiac septal defects in Han Chinese patients [Text] / M.W. Chen, Y.-S. Pang, Y. Guo [et al.] // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. – 2009. – Vol. 37, N5. – P. 409–412.

236. Association between MTHFR C677T polymorphism and congenital heart disease. A family-based meta-analysis [Text] / Z. Li, Y. Jun, R. Zhong-Bao [et al.] // Herz. – 2015. – Vol. 40, Suppl 2. – P. 160–167.

237. Association of TBX5 gene polymorphism with ventricular septal defect in the Chinese Han population [Text] / C.X. Liu, A.-D. Shen, X.-F. Li [et al.] // Chin Med J. – 2009. – Vol. 122, N1. – P. 30–34.

238. Better outcomes in pulmonary arterial hypertension after repair of congenital heart disease compared with idiopathic pulmonary arterial hypertension [Text] / Xu Zhuoyuan, A. Michael Gatzoulis [et al.] // CJC Open. – 2021. – P. 872–879.

239. Birth prevalence of congenital heart defects in Norway 1994 – 2009 – a nationwide study [Text] / E. Leirgul, T. Fomina, K. Brodwall [et al.] // Am Heart J. – 2014. – Vol. 168, N6. – P. 956–964.

240. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis [Text] / D. van der Linde, E.E.M. Konings, M.A. Slager [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2011. – Vol. 58, N21. – P. 2241–2247.

241. Bonnet, D. Impacts of prenatal diagnosis of congenital heart diseases on outcomes [Text] / Damien Bonnet // Transl. Pediatr. – 2021. – Vol. 10 (8). – P. 2241–2249.

242. Bouma, B.J. Changing landscape of congenital heart disease [Text] / B.J. Bouma, B.J. Mulder // Circ Res. – 2017. – Vol. 120, N6. – P. 908–922.

243. Bukowski, J. Critical review of the epidemiologic literature regarding the association between congenital heart defects and exposure to trichloroethylene [Text] / J. Bukowski // Crit Rev Toxicol. – 2014. – Vol. 44, N7. – P. 581–589.

244. Campbell, K.H. Congenital heart defects in twin gestations [Text] / K.H. Campbell, J.A. Copel, B.M. Ozan // Minerva Ginecol. – 2009. – Vol. 61, N3. – P. 239–244.

245. Cardiac biomarkers in children with congenital heart defects [Text] / M. Sugimoto, S. Kuwata, K. Kurishima [et al.] // World Journal of Pediatrics. – 2015. – Vol. 11, N4. – P. 309–315.

246. Cardiac biomarkers in pediatrics: an underappreciated resource [Text] / M.K. Bon, S. Steele, A. Hall [et al.] // Clinical chemistry. – 2021, July 6; 67 (7): 947-958. doi: 10.1093/clinchem/hvab063. PMID: 34125147; PMCID: PMC8613676.

247. Casella, E.S. Creatine Kinase Activity and Temperature in Children After Cardiac Surgery [Text] / Eugenie S. Casella, Lisa M. Soule, Thomas J.J. Blanck // Journal of Cardiothoracic Anesthesia. – 1988. – Vol.2, N2 (April). – P. 156–163.

248. CASZ1 loss-offunction mutation associated with congenital heart disease [Text] / R.T. Huang, S. Xue, J. Wang [et al.] // Gene. – 2016. – Vol. 595, N1. – P. 62–68.

249. Chaix, M.A. Genetic testing in congenital heart disease: a clinical approach [Text] / M.A. Chaix, G. Andelfinger, P. Khairy // World J Cardiol. – 2016. – Vol. 8, N2. – P. 180–191.

250. Children Born with Congenital Heart Defects and Growth Restriction at Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / Ali Ghanchi, Neil Derridj, Damien Bonne [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2020. – Vol. 17. – P. 1–20.

251. Chorioamnionitis and Patent Ductus Arteriosus: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / H.W. Park, Y.-S. Choi, K.S. Kim, S.-N. Kim // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N9. – P. e013811

252. Chromosome microarray testing for patients with congenital heart defects reveals novel disease causing loci and high diagnostic yield [Text] / J. Geng, J. Picker, Z. Zheng [et al.] // BMC Genomics. – 2014. – Vol. 15, N1. – P. 1127.

253. Chromosome Syndromes associated with Congenital Heart Defects: presentation [Text] / Angela E. Lin // National Birth Defects Prevention Network (NBPDN) / NBDPS Annual Meeting Feb. 26 – 29. 2012 Arlington, V.Correction of Simple Congenital Heart Defects in Infants and Children Through a Minithoracotomy [Text] / Ulf Abdel-Rahman, Gerhard Wimmer-Greinecker, Georg Matheis [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2001. – Vol. 72. – P. 1645–1649.

254. Clinical Spectrum of congenital heart defects (CHD) detected at the child health Clinic in a Tertiary Health Facility in Ghana: a retrospective analysis [Text] / Nicholas EkowThomford, Robert Peter Biney, Emmanuel Okai [et al.] / Journal of Congenital Cardiology. – 2020. – N4. – P. 2–11.

255. Common diagnostic errors in adults with congenital heart disease [Text] / D.S. Celermajer, D.W. Baker, R.L. Cordina, M. Gatzoulis, C.S.Broberg // Eur. Heart J. – 2023. – Vol. 44. – P. 3217–3227.

256. Comorbidities in congenital heart disease: diferent patterns in childhood and adulthood [Text] / Zhibao Ding, Jingai Zhu, Ye Ding, Chun Zhu // Ding et al. BMC Cardiovascular Disorders. – 2023. – Vol. 23. – P. 613–627.

257. Congenital heart defects and development of the nervous system: clinical manifestations, genetics, mechanisms and consequences [Text] / S.N. Nuttel, L. Adrianzen, E.K. Kessler [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 33. – P. 1543–1555.

258. Congenital heart defects in children and comorbidit [Text] / A.T. Akhmedov, Sh. I. Navruzova // 5th Global Congress on Contemporary Sciences & Advancements Hosted from Singapore. – 2021. – 10th May 2021. – P. 102.

259. Congenital heart disease and genetics syndromes: new insights into molecular mechanisms [Text] / G. Calgani, M. Unolt, M.C. Digilio [et al.] // Expert Rev Mol Diagn. – 2017. – Vol. 17, N9. – P. 861–870.

260. Congenital Heart Disease and Obesity Don’t Mix / C. Monique Bohun, Lars Grosse-Wortmann [Text] // Canadian Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 36. – P. 1336–1337.

261. Congenital Heart Disease and the Risk of Cancer: An Update on the Genetic Etiology, Radiation Exposure Damage, and Future Research Strategies [Text] / J. Campolo, G. Annoni, M. Giaccardi, M.G. Andreassi // J. Cardiovasc. Dev. Dis. – 2022. – Vol. 9. – 245 p.

262. Congenital Heart Disease: An Immunological Perspective. Front [Text] / K.L. Singampalli, E. Jui, K. Shani, Y. Ning [et al.] // Cardiovasc. Med. – 2021. – Vol. 8. – 701375.

263. Congenital heart disease: an immunological perspective [Text] / Kavya L. Singampall, Elysa Jui, Kevin Shani // Front. Cardiovasc. Med. – 2021. – Vol. 8. – P. 1–11.

264. Congenital Heart Disease: An Immunological Perspective: REVIEW article [Text] / Kavya L. Singampalli, Elysa Jui, Kevin Shani [et.al] // Front. Cardiovasc. Med. – 2021. – 09 August 2021 Sec. Pediatric Cardiology. – 2021. – Vol. 8. – P. 1–11.

265. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance [Text] / G.M. Blue, E.P. Kirk, G.F. Sholler [et al.] // MJA. – 2012. – Vol. 197. – P. 155–159.

266. Consanguineous marriage and congenital heart defects: a case-control study in the neonatal period / Khalid Yunis, Ghina Mumtaz, Fadi Bitar [et al.] // Am J Med Genet A. – 2006. – Jul 15; 140 (14). – P. 1524–1530.

267. Contribution of rare inherited and de novo variants in 2871 congenital heart disease probands [Text] / S.C. Jin, J. Homsy, S. Zaidi [et al.] // Nat. Genet. – 2017. – Vol. 49, N11. – P. 1593–1601.

268. Correlation between congenital heart defects and maternal copper and zinc concentrations [Text] / H. Hu, Z. Liu, J. Li [et al.] // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. – 2014. – Vol. 100, N12. – P. 965–972.

269. Costain, G. The importance of copy number variation in congenital heart disease [Text] / G. Costain, C.K. Silversides, A.S. Basset // NPJ Genom Med. – 2016. – Vol. 1. – P. 16031.

270. Cumulative Radiation Dose from Medical Imaging in Children with Congenital Heart Disease: A Systematic Review [Text] / E. Shelly, M.G. Waldron, E. Field, N. Moore [et al.] // Children. – 2023. – Vol. 10. – P. 645.

271. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease [Text] / S. Zaidi, M. Choi, H. Wakimoto [et al.] // Nature. – 2013. – Vol. 498, N7453. – P. 220–223.

272. Diabetes and congenital heart defects: a systematic review, meta-analysis, and modeling project [Text] / R.M. Simeone, O.J. Devine, J.A. Marcinkevage [et al.] // Am J Prev Med. – 2015. – Vol. 48, N2. – P. 195–204.

273. Dietary intake of B-vitamins in mothers born a child with a congenital heart defect [Text] / A.C. Verkleij-Hagoort, J.H.M. de Vries, N.T.C. Ursem [et al.] // Eur J Nutr. – 2006. – Vol. 45, N8. – P. 478–486.

274. Digilio, M.C. What is new in genetics of congenital heart defects? [Text] / M.C. Digilio, B. Marino // Front Pediatr. – 2016. – Vol. 4. – P. 120.

275. Direct hyperbilirubinemia in infants with congenital heart defects [Text] / J. Fujishiro, M. Sugiyama, T. Ishimaru [et al.] // Pediatrician. Intl. – 2018. – Vol. 60, N 2. – P. 179–182.

276. Donofrio, M.T. Влияние врождённых пороков сердца и кардиохирургических вмешательств на нервно-психическое развитие ребёнка [Текст] / Mary T. Donofrio // Клайнман С. Чарльз, Сери Иштван. Гемодинамика и кардиология; под ред. Р. Полина. – М.: Логосфера, 2015. – С. 331–356.

277. Environmental Risk Factors and Congenital Heart Disease: An Umbrella Review of 165 Systematic Reviews and Meta-Analyses with More Than 120 Million Participants [Text] / T.N. Zhang, Q.-J. Wu, Y.-S. Liu [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. – 2021. – Vol. 8. – P. 1–13.

278. Epidemiology of congenital heart disease in India [Text] / R. Dixit, S.K. Rai, A.K. Yadav [et al.] // Congenit Heart Dis. – 2015. – Vol. 10, N 5. – P. 437–446.

279. Epigenetic mechanisms underlying maternal diabetes-associated risk of congenital heart disease [Text] / M. Basu, J.-Y. Zhu, S.L. Haye [et al.] // JCI Insight. – 2017. – Vol. 2, N20. – P. e95085.

280. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease [Text] / H. Baumgartner, J. De Backer, S.V. Babu-Narayan, W. Budts [et al.] // Eur. Heart J. – 2021. – Vol. 42. – P.563–645.

281. Ethnic and socioeconomic variation in incidence of congenital heart defects [Text] / R.L. Knowles, D. Ridout, S. Crowe [et al.] // Arch Dis Child. – 2017. – Vol. 102. – P. 496–502.

282. Familial recurrence of congenital heart disease: an overview and review of the literature [Text] / G. Calcagni, M.C. Digilio, A. Sarkozy [et al.] // Eur J Pediat. – 2007. – Vol. 166, N2. – P. 111–116.

283. Fawaz, A. Association of cardiovascular risk factors and increased troponin levels after generalized tonic-clonic seizures[Text] / Fawaz A., Nasreddin V., Macke Y. // Seizure. – 2014, February; 23(2). – P. 146–150.

284. Features of the immune system in congenital heart defects [Text] / A.T. Akhmedov // International bulletin of applied science and technology. – 2021. – Vol. 2, N11. – P. 42–48.

285. Fernandez, B. A. Cardiac biomarkers in heart disease in children: a review of the current state [Text] / B.A. Fernandez, K.O. Maher, S.R. Deshpande // World Cardiology. –2016. – Vol. 8, №12. – P. 719–727.

286. Frequency of Congenital Heart Diseases in Children and Its Clinical Presentations on Echocardiography [Text] / W. Hifza, Sajid Shaheen Malik, A. Fahim, YousafWarda [et al.] // Journal of Health and Medical Sciences. – 2019. – Vol. 2, N4. – P. 493–502.

287. GATA4 mutations in 357 unrelated patients with congenital heart malformation [Text] / T.L. Butler, G. Esposito, G.M. Blue [et al.] // Genet Test Mol Biomarkers. – 2010. – Vol. 14, N6. – P. 797–802.

288. Genetic and environmental risk factors in congenital heart disease functionally converge in protein networks driving heart development [Text] / K. Lage, S.C. Greenway, J.A. Rosenfeld [et al.] // Proc Natl Acad Sci. – 2012. – Vol. 109. – P. 14035–14040.

289. Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review [Text] / A. Saliba, A.C.V. Figueiredo, J.E. Baroneza [et al.] // J Pediatr (Rio J). – 2020. – Vol. 96, N3. – P. 279–288.

290. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970 – 2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies [Text] / Y. Liu, S. Chen, L. Zühlke [et al.] // Int J Epidemiol. – 2019. – Vol. 48, N2. – P. 455–463.

291. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990 – 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [Electronic resource] // Lancet. – 2018. – Vol. 392, N10159. – P. 1789–1858.

292. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980 – 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [Text] // Lancet. – 2016. – Vol. 388, N10053. – P. 1459–1544.

293. Global, regional, and national time trends in mortality for congenital heart disease, 1990 − 2019: An age-period-cohort analysis for the Global Burden of Disease 2019 study [Electronic resours] / S. Zhanhao, Z. Zou, S.I. Hay // eClinical Medicine. – 2022. – Vol. 43. – P. 1–17.

294. Gonchar, M.O. Improving the diagnosis of diastolic dysfunction of heart ventricles in newborns by tissue Doppler imaging [Text] / M.O. Gonchar, A.D. Boichenko // Zdorov'ye Rebenka. – 2017. – N12. – P. 486–490.

295. Guidelines for physical activity in children with heart disease [Text] / Shah, Sejal Suresh1; Mohanty, Sweta [et al.] // Annals of Pediatric Cardiology. – 2022. – Vol. 15, N5, 6. – P. 467–488.

296. Hafez,M.O. Morsi S.M., Mahfoz R.A., Ali A.R. Myocardial damage in children with inoperable congenital heart defects [Text] / M.O. Hafez, S.M., R.A. Morsi Mahfoz A.R. Ali// The practice of cardiology. – 2015. – 2015: 104818. doi: 10.1155/2015/104818. Epub 2015, November 16. PMID: 26649223; PMCID: PMC4663296.

297. Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents with Simple Congenital Heart Defects before and after Transcatheter Intervention Therapy: A Single-Center Study [Text] / Kai-Peng Sun, Ning Xu, MM, Shu-Ting Huang // Ann Thorac Cardiovasc Surg. – 2020. N7. – P. 1–7.

298. Heart failure in adults with congenital heart disease [Text] / M. Brida, D. Lovric, M. Griselli, Gil Riesgo [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2022. – Vol. 357. – P. 39–45.

299. Hematological indices in pediatric patients with acyanotic congenital heart disease: a cross-sectional study of 248 patients [Text] / Hanieh Mohammadi, Behzad Mohammadpour Ahranjani, Ehsan Aghaei Moghadam [et al.] // Egyptian Journal of Medical Human Genetics. – 2022. – Vol. 23, I. 47. – P. 1–8.

300. Identification of TBX5 mutations in a series of 94 patients with tetralogy of Fallot [Text] / A. Baban, A.V. Postma, M. Marini [et al.] // Am J Med Genet A. – 2014. – Vol. 164A, N12. – P. 3100–3107.

301. Identifying Risk Factors for Massive Right Ventricular Dilation in Patients With Repaired Tetralogy of Fallot [Text] / C.D.Cochran [et al.] // Am. J. Cardiol. 2020. – Vol. 125, N6. – P. 970–976.

302. Immunity and inflammation: the neglected keyplayers in congenital heart disease? [Text] / Laura M. Wienecke, Sarah Cohen, Johann Bauersachs [et.al] // Heart Failure Reviews. – 2022. – Vol. 27. – P. 1957 – 1971.

303. Impact of prenatal risk factors on congenital heart disease in the current era [Text] / A. Fung, C. Manlhiot, S. Naik [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2013. – Vol. 2, N3. – P. e000064.

304. Incidence and risk factors of congenital heart disease in Qingdao: a prospective cohort study [Text] / Xiao Jin, Wei Ni, Guolan Wang [et al.] // BMC Public Health. – 2021. – Vol. 21. – P. 1 – 10.

305. Incidence of congenital heart disease in Beijing, China [Text] / X.Y. Yang, X.-F. Li, X.-D. Lü, Y.-L. LIU // Chin Med J (Engl). – 2009. – Vol. 122, N10. – P. 1128–1132.

306. Incorporating Risk Stratification Into the Practice of Pediatric Preventive Cardiology [Text] / Michael Khoury, Rae-Ellen W. Kavey, Julie St Pierre [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 36. – P. 1417 – 1428.

307. Influence of staged repair and primary repair on outcomes in patients with complete atrioventricular septal defect and tetralogy of Fallot: A systematic review and meta-analysis [Text] / E. Lenko, Y. Kulyabin, A. Zubritskiy [et al.] // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2018. – Vol. 26, N1. – P. 98–105.

308. Ischemic heart disease in children and young adults with congenital heart disease in Sweden [Text] / M.Fedchenko, Z.Mandalenakis, A.Rosengren, G.Lappas [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 248. – P. 143–148.

309. Is maternal smoking during pregnancy associated with an increased risk of congenital heart defects among offspring? A systematic review and meta-analysis of

observational studies [Text] / D. Zhang, H. Cui, L. Zhang [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2016. – Vol. 30, N6. – P. 645–657.

310. Kalisch-Smith, J.I. Environmental risk factors for congenital heart disease [Text] / J.I. Kalisch-Smith, N. Ved, D.B. Sparrow // Cold Spring Harbor Perspect Biol. – 2020. – Vol. 12. – P. a037234.

311. Katie E. Best. Long-Term Survival of Individuals Born With Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis [Electronic resours] / Katie E. Best, Judith Rankin // Journal of the American Heart Association. – 2016. – N5. – P. 1–16. – URL:https://www.researchgate.net/publication/304033468_ Long-Term Survival of_ Individuals_ Born_With_ Congenital_ Heart_Disease_A_ Systematic_ Review_and_Meta-Analysis

312. Krasuski, R.A. Congenital heart disease epidemiology in the United States: blindly feeling for the charging elephant [Text] / R.A. Krasuski, T.M. Bashore // Circulation. – 2016. – Vol. 134, N2. – P. 110–113.

313. Lee, L.J. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and metaanalysis [Text] / L.J. Lee, P.J. Lupo // PediatrCardiol. – 2013. – Vol. 34, N2. – P. 398–407.

314. Left ventricular outflow tract obstruction: should cardiac screening be offered to first-degree relatives? [Text] / W.S. Kerstjens-Frederikse, G.J. Du Marchie Sarvaas, J.S. Ruiter [et al.] // Heart. – 2011. – Vol. 97, N15. – P. 1228–1232.

315. Lifespan Perspective on Congenital Heart Disease Research: JACC State-of-the-Art Review [Text] / G.P.Diller, A. Arvanitaki, A.R. Opotowsky, K. Jenkins, P. Moons[et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2021. – Vol. 77. – P. 2219–2235.

316. Lifetime risk of comorbidity in patients with simple congenital heart disease: A Danish nationwide study [Text] / M. El-Chouli, A. Meddis, D.M. Christensen, T.A. Gerds [et al.] // Eur. Heart J. – 2023. – Vol. 44. – P. 741–748.

317. Li, G.M. Spatial patterns of the congenital heart disease prevalence among 0- to 14-yearold children in Sichuan Basin, P. R China [Electronic resource] / Li GM, Jun Z, Zhou PR, [et al.] // BMC Public Health. – 2014. – Vol. 14. – P. 595.

318. Linglart, L. Epigenetics and Congenital Heart Diseases [Text] / L. Linglart, D. Bonnet // J. Cardiovasc. Dev. Dis. – 2022. – Vol. 9 (6). – P. 185.

319. Li, Y. An update on the molecular diagnosis of congenital heart disease: focus on loss-of-function mutations [Text] / Y. Li, Y. Yang // Expert Rev Mol Diagn. – 2017. – Vol. 17, N4. – P. 393–401.

320. Loomba, R.S. Complete Repair of Tetralogy of Fallot in the Neonatal Versus Non-neonatal Period: A Meta-analysis [Text] / R.S. Loomba, M.W. Buelow, R.K. Woods // Pediatr Cardiol. – 2017. – Vol. 38, N5. – P. 893–901.

321. Low bone mineral density in adults with complex congenital heart disease [Text] / C. Sandberg, K. Johansson, C. Christersson, J. Hlebowicz [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2020. – Vol. 319. – P. 62–66.

322. Luteijn, J.M. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis [Text] / J.M. Luteijn, M.J. Brown, H. Dolk // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 29, N4. – P. 809–823.

323. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990 – 1998) [Text] / A. Queisser-Luft, G. Stolz, A. Wiesel, K. Schlaefer, J. Spranger // Arch. Gynecol. Obstet. – 2002. – Vol. 266, N3. – P. 163–167.

324. Marelli, A. Trajectories of care in congenital heart disease – The long arm of disease in the womb [Text] / A. Marell // J. Intern. Med. – 2020. – Vol. 288. – P. 390–399.

325. Maternal cigarette smoking and congenital heart defects [Text] / A. Correa, D.M. Levis, S.C. Tinker, J.D. Cragan // J Pediatr. – 2015. – Vol. 166. – P. 801–804.

326. Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies [Text] / J. Rankin, T. Chadwick, M. Natarajan [et al.] // Environ Res. – 2009. – Vol. 109, N2. – P. 181–187.

327. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies [Text] / Y. Feng, S. Wang, R. Chen [et al.] // Sci. Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 8506.

328. Maternal Hypertension During Pregnancy and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis [Text] / A. Ramakrishnan, L.J. Lee, L.E. Mitchell, A.J. Agopian // Pediatr Cardiol. – 2015. – Vol. 36, N7. – P. 1442–1451.

329. Maternal obesity and metabolic disorders associate with congenital heart defects in the offspring: A systematic review [Text] / G. Hedermann, P.L. Hedley, I.N. Thagaard [et al.] // PLoS ONE. – 2021. – Vol. 16, N5. – P. e0252343.

330. Maternal Parity and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Dose-Response Meta-Analysis of Epidemiological Observational Studies [Electronic resource] / Feng Y., Yu D., Chen T. [et.al] // PLoS One. – 2014. – №9 (10): e108944. Published online 2014 Oct 8. – URL.: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0108944

331. Maternal socioeconomic status and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of 33 studies [Text] / D. Yu, Y. Feng, L. Yang [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, N10. – P. e111056.

332. MEF2C loss-of-function mutation contributes to congenital heart defects [Text] / X.H. Qiao, F. Wan, X.-L. Zhang [et al.] // Int J Med Sci. – 2017. – Vol. 14, N11. – P. 1143–1153.

333. Meta-Analysis of the Relationship Between Maternal Folic Acid Supplementation and the Risk of Congenital Heart Defects [Text] / A. Xu, X. Cao, Y. Lu [et al.] // Int Heart J. – 2016. – Vol. 57, N6. – P. 725–728.

334. Molecular Genetics and Complex Inheritance of Congenital Heart Disease [Text] / N.S. Diab, S. Barish, W. Dong [et al.] // Genes. – 2021. – Vol. 12, N7. – P. 1020.

335. Morbidity and Prevalence of Congenital Heart Defects Among Children of Ukraine: Infl uence of Environmental Factors [Text] / O. Volosovets, S. Kryvopustov, G. Beketova, L.Ovcharenko [et al.] // КардиологиявБеларуси. – 2020. – Т. 12, №4. – С. 463–471.

336. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, (1999) to 2006 [Text] / S.M. Gilboa, J. Salemi, W. Nembhard [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122. – P. 2254–2263.

337. Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly [Text] / A.V. Postma, K. Van Engelen, J. van de Meerakker [et al.] // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2011. – Vol. 4, N1. – P. 43–50.

338. Myocardial damage in infants with congenital heart defects: assessment using MB creatine kinase isoenzyme analysis [Text] / R.J. Bucek, A.G. Kasselberg, R.K. Boert, M.D. Parrish, T.P. Graham // Am Jr. Cardiol. 1982 July. – 50 (1). – P. 129–35. doi: 10.1016/0002-9149(82)90018-2. PMID: 7090995.

339. Myocardial Injury in Children with Unoperated Congenital Heart Diseases [Text] / Mohamed O. Hafez, Saed M. Morsy, Ragab A. Mahfoz, Ahmed R. Ali // Cardiology Research and Practice. – 2015. – N7. – P. 1 – 5.

340. Ozone and Other Air Pollutants and the Risk of Congenital Heart Defects [Text] / B. Zhang, J. Zhao, R. Yang [et al.] // Sci Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 34852.

341. Patient-reported quality of life outcomes for children with serious congenital heart defects [Electronic resource] / Rachel L. Knowles, Thomas Day, Angie Wade [et al.] // Arch. Dis Child. – 2014. – T. 99. – P. 413–419.

342. Physical Activity Among Children With Congenital Heart Defects in Germany: A Nationwide Survey [Text] / Jannos Siaplaouras, Claudia Niessner, Paul C. Helm [et al] // Frontiers in Pediatrics. – 2020. – Vol. 8. – P. 1 – 8.

343. Physical Activity Promotion in Pediatric Congenital Heart Disease: Are We Running Late? [Text] / J.E. Caterini, E.S. Campisi, B. Cifra // Can. J. Cardiol. – 2020. – Vol. 36 (9). – P. 1406–1416.

344. Physical Self-Concept and Physical Activity in Children with Congenital Heart Defects – Can We Point Out Differences to Healthy Children to Promote Physical Activity [Text] / Jannos Siaplaouras, Annika Jahn, Paul Helm [et al] // Children. – 2023. – №10. – P. 478.

345. Prenatal Alcohol Exposure and Congenital Heart Defects: A Meta-Analysis [Text] / J. Yang, H. Qiu, P. Qu [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N6. – P. e0130681.

346. Prevalence of congenital heart diseases in children of school age according to echocardiography data [Text] / K.A. Abdramanov, E.B. Kokoev, P.M. Arzibaeva, A.K. Abdramanova // The Journal of bulletin of surgery of Kazakhstan. –2021. – N4. – P. 48–51.

347. Prevalence of traditional and non-traditional cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease [Text] / J. Levene, C. Cambron, L. McGrath, I.C. Garcia, C. Broberg [et al.] // Int. J. Cardiol. Congenit. – Heart Dis. – 2023. – Vol. 11. – 100424.

348. Preventing sedentary lifestyles among young children born with congenital heart defects: A feasibility study of physical activity rehabilitation after surgical or catheterization intervention [Text] / NeyaRamananID, [et al.] // PLOS ONE. – 2023. – Vol. 18, N8. – P. 1–23.

349. Prevalence and risk factors for congenital heart defects among children in the Multi-Ethnic Yunnan Region of China [Electronic resours] / Yu Cao1, Rongzhong Huang1, Ruize Kong [et al.] // Translational pediatrics. – 2022. – Vol. 11, N6. – P. 813–824.

350. Prevalence and risk factors of congenital heart defects among live births: a population-based cross-sectional survey in Shaanxi province, Northwestern China [Text] / Leilei Pei, Yijun Kang, Yaling Zhao and Hong Yan // BMC Pediatrics. – 2017. – T. 17: 18. – P. 1–8.

351. Prevalence of iron deficiency and iron deficiency anaemia among children with congenital heart defects at tertiary hospitals in Dar es Salaam, Tanzania: a cross-sectional study [Text] / Yasser Habresh Said [et al.] // Pan African Medical Journal. – 2022. – Vol. 43 (175). – P. 1–12.

352. Profile and risk factors for congenital heart defects: A study in a tertiary care hospital [Text] / S. Abqari, A. Gupta, T. Shahab [et al.] // Ann Pediatr Cardiol. – 2016. – Vol. 9, N3. – P. 216–221.

353. Profile of cellular immunity in children with congenital heart defects and bronchopneumonia: assessment of subpopulations of lymphocytes and regulatory T cells [Text] / R. Huang, L. Zhu, H. Guo [et al.] // Cent. Eur. J. Immunol. – 2014. – Vol. 39, N4. – P. 488–492.

354. Quality of life in children with infrequent congenital heart defects: cohort study with one-year of follow-up [Text] / Karen Moreno-Medina, Magally Barrera-Castañeda, Catalina Vargas-Acevedo [et al.] // Health and Quality of Life Outcomes. – 2020. – Vol. 18, N5. – P.1-718.

355. Race and Genetics in Congenital Heart Disease: Application of iPSCs, Omics, and Machine Learning Technologies [Text] / M. Mullen, A. Zhang, G.K. Lui [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. – 2021. – Vol. 8. – P. 635280.

356. Racial differences by gestational age in neonatal deaths attributable to congenital heart defects United States, 2003 – 2006 [Text] / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2010. – Vol. 59, N37. – P. 1208–1211.

357. Rao, P. Syamasundar. Management of Congenital Heart Disease: State of the Art; Part I – ACYANOTIC Heart Defects [Electronic resours] / P. Syamasundar Rao // Children. – 2019. – N6 (3) 42. – P. 2– 27.

358. Rationale, design and methodology of APPROACH-IS II: International study of patient-reported outcomes and frailty phenotyping in adults with congenital heart disease [Text] / L. Van Bulck, A.H. Kovacs, E. Goossens, K. Luyckx [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2022. – Vol. 363. – P. 30–39.

359. Retrospective analysis of the birth of newborns with congenital heart defects during the COVID-19 pandemic [Text] / G.G. Yuldasheva, Sh.U. Hikmatova, D.S. Badieva // International Journal of Scientific Pediatrics. – 2023. – Vol. 2, N9. – P. 325–329.

360. Richard, M.A. Prevalence and Clustering of Congenital Heart Defects Among Boys With Hypospadias [Electronic resource] / Melissa A. Richard, Jenil Patel, Renata H. Benjamin // JAMA Netw Open. – 2022. – Vol. 5, N7. – e22-24.

361. Risk and Prevalence of Developmental Delay in Young Childr // With Congenital Heart Disease [Text] / Kathleen A. Mussatto, Raymond G. Hoffmann, George M. Hoffman, James S. Tweddell // PEDIATRICS. – 2014. – Vol. 133, N3. – P. 570 – 577.

362. Risk Factors and Outcomes of Children with Congenital Heart Disease on Extracorporeal Membrane Oxygenation – A Ten-Year Single-Center Report [Text] / A. Amodeo, M. Stojanovic, Tugba Erdil [et al.] // Life. – 2023. – Vol. 13. – №7. – P. 1 – 13.

363. Risk factors for congenital heart disease: The Baby Hearts Study, a population-based case-control study [Electronic resource] / H. Dolk, N. McCullough, Sinead Callaghan [et al.] // PLoS One. – 2020. – 15 (2). – P. 1 – 22.

364. Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study [Text] / P.M. Sullivan, L.A. Dervan, S. Reiger [et al.] // J Pediatr. – 2015. – Vol. 166, N4. – P. 978–984.

365. Risk of Heart Failure in Congenital Heart Disease: A Nationwide Register-Based Cohort Study [Text] / N. Bergh, K. Skoglund, M. Fedchenko, E. Bollano [et al.] // Circulation. – 2023. – Vol. 147. – P. 982–984.

366. Sayasathid, J. Epidemiology and Etiology of Congenital Heart Diseases [Text] / J. Sayasathid, K.Sukonpan, N.Somboonna // Congenital Heart Disease – Selected Aspects. – 2012. – January. – P. 47–84.

367. Sensitive cardiac troponins: can they be new biomarkers of pediatric pulmonary hypertension due to congenital heart disease? [Text] / S. Kayali, I. Ertugrul, T. Yoldas, O. Kaya [et al.] // Pediatr Cardiol. 2018 April; 39 (4): 718–725. doi: 10.1007/s00246-018-1811-1. Epub 2018, January 16. PMID: 29340731.

368. Shieh, J.T. Consanguinity and the risk of congenital heart disease [Text] / J.T. Shieh, A.H. Bittles, L. Hudgins // Am J Med Genet A. – 2012. – Vol. 158A, N5. – P. 1236–1241.

369. Significant mortality, morbidity and resource utilization associated with advanced heart failure in congenital heart disease in children and young adults [Text]

/ Danielle S Burstein, Danielle S Burstein, Dingwei Dai [et al.] // Am Heart J. – 2019. – N11. – P. 9 – 19.

370. Sudden unexpected death in children with congenital heart defects [Text] / Jarle Jortveit, Leif Eskedal, Asle Hirth [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – P. 621–626.

371. Sugimoto, M. Cardiac biomarkers in children with congenital heart defects [Text] / M. Sugimoto, S. Kuwata, S. Kurishima [et al.] // The World Journal of Pediatrics. 2015 November; 11(4):309-15. doi: 10.1007/s12519-015-0039- x. Epub 2015, October 11th. PMID: 26454435.

372. Talagre, F. Congenital heart defects and associated factors in children with congenital anomalies [Text] / F. Talagre, Girma Seyoum, MogesTamira // Ethiop Med J. – 2018. – Vol. 56. – N4. – P. 335–342.

373. Tan, S.H. Congenital Heart Defects in Children [Electronic resource] / S.H. Tan // Angiol Open Access. – 2022. – Vol. 10, N2. – P. 1–3.

374. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium [Text] / P. Moons, L. Bovijn, W. Budts, A. Belmans [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122. – P. 2264–2272.

375. The CHIP-Family study to improve the psychosocial wellbeing of young children with congenital heart disease and their families: design of a randomized controlled trial [Text] / Malindi van der Mheen, Ingrid M. van Beynu, Karolijn Dulfer [et al.] // BMC Pediatrics. – 2018. – Vol. 18. – P. 219 – 230.

376. The clinical-stage classification of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-pulmonary shunt in child [Text] / A. Mullen, G. Butrous, Zh. Nurgaliyeva [et al.] // Вестн. АГИУВ. – 2018. – №1. – С. 20–23.

377. The Digital Media Environment and Cardiovascular Risk in Children [Text] / Mary Aglipay, MSc,a Leigh M. Vanderloo, PhD,b Katherine Tombeau Cost [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 36. – P. 1440–1447.

378. The influence of maternal exposure history to virus and medicine during pregnancy on congenital heart defects of fetus [Text] / Q. Liang, W. Gong, D. Zheng [et al.] // Environ Sci Pollut Res Int. – 2016. – Vol. 24, N6. – P. 5628–5632.

379. The Maternal Age-Associated Risk of Congenital Heart Disease [Text] / Claire E. Schulkey, Suk D. Regmi, Rachel A. Magnan [et al.] // Nature. – 2015. – T. 520 (7546). – P. 230–233.

380. The prevalence of congenital heart diseases among romanian children – experience of a single center [Text] / Hrusca Adrian1, Rachisan Andreea Liana1, Chira Emanue [et al.] // Russ J Cardiol. – 2014. – Vol. 7 (111). – Engl. – P. 47–50.

381. The role of DNA methylation in syndromic and non-syndromic congenital heart disease [Text] / J. Cao, Q. Wu, Y. Huang, L. Wang, Z. Su, H. Ye / Clin. Epigenetics. – 2021. – Vol. 13. – P. 93.

382. Timing of cardiac surgery and other intervention among children with congenital heart disease: A review article [Text] / J.M. Chinawa, K.D. Adiele, F.A. Ujunwa // Journal of cardiology and cardiovascular medicine. – 2019. – N8. – P. 094–099.

383. Tournoy, T.K. Biological Age in Congenital Heart Disease – Exploring the Ticking Clock [Text] / T.K. Tournoy, P. Moons, B. Daelman // J. Cardiovasc. Dev. Dis. – 2023. – Vol. 10. – P. 492.

384. Two-stage approach for surgical treatment of tetralogy of Fallot in underweight children: Clinical and morphological outcomes [Text] / A.V. Nokhrin, R.S. Tarasov, R.A. Mukhamadiyarov [et al.] // J Card Surg. – 2019. – Vol. 34, N5. – P. 293–299.

385. Use of Serial High-Sensitive Troponin T in Patients With Adult Congenital Heart Disease: Enhancing the Detection of Major Adverse Cardiac Events [Text] / Anish Nikhanj, Kaiming Wang, Gavin Y. Oudit] // Canadian Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 36. – P. 1338–1340.

386. Van Ap, Highly sensitive troponin T test for pediatric patients in the emergency department [Text] / Ap Van, J.L. Homme, M.I. Qureshi, W. Sandoval, A.S. Jaffe // Pediatric cardiology February 2022; 43(2): 350-359. doi: 10.1007/s00246-021-02726-7. Epub 2021, November 17th. PMID: 34787696.

387. Van Deutekom A.W. Physical activity modification in youth with congenital heart disease: a comprehensive narrative review [Text] / A.W.Van Deutekom, A.J. Lewandowski // Pediatr Res. – 2021. – Vol. 89 (7). – P. 1650–1658.

388. Wang, Z. Prognostic value of myocardial markers for early postoperative mortality in children with congenital heart defects [Text] / Z. Wang, K. Ma, Wu. Zhu, Z. Li, S, Li // Pediatrician Cardiol. – 2024. – February 16. – doi: 10.1007/s00246-024-03404-0. Epub before printing. PMID: 38363311.

389. Weiliang, W. Incidence and mortality trend of congenital heart disease at the global, regional, and national level, 1990 – 2017 [Text] / W. Weiliang, H. Jinxian, Sh. Xiaobo // Medicine. – 2020. – Vol. 99, N23. – e20593.

390. Who Should Be Targeted for the Prevention of Birth Defects? A Latent Class Analysis Based on a Large, Population-Based, Cross-Sectional Study in Shaanxi Province, Western China [Text] / Z. Zhu, Y. Cheng, W. Yang [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, N5. – P. e0155587.

391. Yifei Li. Letter by Li et al Regarding Article, “Risk Factors for Abnormal Developmental Trajectories in Young Children With Congenital Heart Disease [Text] / Yifei Li, Kaiyu Zhou, Hua Yimin // Circulation. – 2016. – Vol. 133. – P. e27.

392. Zaidi, S. Genetics and Genomics of Congenital Heart Disease [Text] / S. Zaidi, M. Brueckner // Circ Res. – 2017. – Vol. 120, N6. – P. 923–940.

Список научных публикаций соискателя ученой степени

Статьи в рецензируемых журналах

1-А. Кузибаева, Н.К. Бактериальный эндокардит у детей с врождёнными пороками сердца [Текст] / Н.К. Кузибаева, З.А.Таджибаева // Докл. АН РТ. – 2013. – №8. – С. 657–661.

2-А. Кузибаева, Н.К. Факторы риска формирования врождённых пороков сердца у детей в Таджикистане [Текст] / Н.К. Кузибаева // Вестн. Авиценны.– 2013. – №4. – С. 99–103.

3.-А. Кузибаева, Н.К. Врождённые пороки сердца у детей: эпидемиология, факторы риска, патогенез [Текст] / Н.К. Кузибаева // Вестн. ТНУ. – 2015. – №1. – С. 212–221.

4-А. Кузибаева, Н.К. Врождённые пороки сердца: частота, классификация, диагностика [Текст] / Н.К. Кузибаева, К.С. Олимова // Вестн. ТНУ. – 2015. – №1/5, ч. 2. – С. 92–100.

5-А. Кузибаева, Н.К. Диспансерное наблюдение детей с врождёнными пороками сердца [Текст] / З.А. Таджибаева, Н.К. Кузибаева, Р.Х. Набиева, З.А. Шодиева // Здравоохранение Таджикистана. – 2015. – №1 (приложение). – С. 124–126.

6-А. Кузибаева, Н.К. Организация медицинской помощи детям раннего возраста с врождёнными пороками сердца [Текст] / Н.К. Кузибаева, З.А. Таджибаева, Н.А. Абдуллаева // Вестн. ТНУ. – 2015. – №1/5, ч. 2. – С. 175–178.

7-А. Кузибаева, Н.К. Пренатальная диагностика врождённых пороков сердца у детей [Текст] / Н.К. Кузибаева, З.А. Таджибаева, С.К. Одинаев // Здравоохранение Таджикистана. – 2015. – №1. – С. 83–85.

8-А. Кузибаева, Н.К. Принципы комплексного лечения врождённых пороков сердца на фоне сопутствующей патологии у детей раннего возраста [Текст] / Н.К. Кузибаева, З.А.Таджибаева // Докл. АН РТ. – 2015. – Т. 58, №8. – С. 746–750.

9-А. Кузибаева, Н.К. Особенности клинического течения врожденного порока сердца – дефекта межжелудочковой перегородки у детей [Текст] / Н.К. Кузибаева, З.А. Таджибаева, Н.А. Абдуллаева // Изв. АН РТ. Отд. биол. и мед. наук. – 2018. – №4 (203). – С. 82–87.

10-А. Кузибаева, Н.К. Клинико-цитохимические изменения у детей раннего возраста с врождёнными септальными пороками сердца [Текст] / Н.К. Кузибаева, Н.А. Абдуллаева // Вестн. последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2019. – №4. – С. 29–33.

11-А. Кузибаева, Н.К. Изменение ЭКГ у детей с бледной формой врождённых пороков сердца [Текст] / Х.Дж. Аминов, Н.К. Кузибаева, З.А. Таджибаева, Ф.А. Файзуллоев // Симург. – 2021. – №2. – С. 100–104.

12-А. Кузибаева, Н.К. Оценка состояния здоровья детей с врождёнными пороками сердца в неонатальном периоде [Текст] / Н.К. Кузибаева, Н.А. Абдуллаева, А.П. Сатторова // Журн. гепато-гастроэнтерол. исслед. – Самарканд, 2021. – Т. 2, №3 (спец. вып.). – С. 38–41.

13-А. Кузибаева, Н.К. Распространённость врождённых пороков сердца у детей в Республике Таджикистан (по данным Кардиоревматологического отделения) [Текст] / Н.К. Кузибаева // Вестн. Ивановской мед. акад. – 2021. – Т. 26, №1. – С. 66–67.

14-А. Кузибаева, Н.К. Распространённость врождённых пороков сердца у детей [Текст] // Лечащий врач. – 2021. – №9 (24). – С. 48–52.

15-А. Кузибаева, Н.К. Особенности клинического течения врожденного порока сердца – тетрады Фалло у детей раннего возраста [Текст] / Н.К. Кузибаева // Совр. наука: актуал. пробл. теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». – 2022. – №5. – С. 162–170.

16-А. Кузибаева, Н.К. Структура врождённых пороков сердца у детей [Текст] / Н.К. Кузибаева, Д.Б. Музаффаров, З.А. Таджибаева // Вятский мед. вестн. – 2022. – №3/75, ч. 2. – С. 58–65.

17-А. Кузибаева, Н.К. Структура послеоперационных осложнений у детей с дефектом межжелудочковой перегородки [Текст] / Н.К. Кузибаева, А.П. Сатторова, Н.А. Абдуллаева // Симург. – 2022. – №16 (4). – С. 78–82.

18-А. Кузибаева, Н.К. Структура экстракардиальной патологии в периоде новорожденности у детей с врождёнными пороками сердца [Текст] / Н.К. Кузибаева, Н.А. Абдуллаева, А.П. Сатторова // Журн. гепато-гастроэнтерол. исслед. – Самарканд, 2022. – Т. 2 (спец. вып). – С. 35–38.

19-А. Кузибаева, Н.К. Критерии оценки инвалидности у детей с ВПС [Текст] / Н.К. Кузибаева // Авджи зухал. – 2023. – №4. – С. 35 – 39.

20-А. Кузибаева, Н.К. Распространённость врождённых пороков сердца у детей за период 2015 – 2019 гг. [Текст] / Н.К. Кузибаева, А.П. Сатторова, Н.А. Абдуллаева // Здравоохранение Таджикистана. – 2023. – №4. – С. 42–46.

21-А. Кузибаева, Н.К. Оценка нарушений ритма сердца у детей с ВПС по данным холтеровского мониторирования [Текст] / Н.К. Кузибаева, А.П. Сатторова, Н.А. Абдуллаева, А.К. Кузибаев // Симург. – 2024. – №22 (2). – С. 109–113.

Тезисы и статьи в журналах, сборниках конференций и съездов

22-А. Кузибаева, Н.К. Диагностика врождённых пороков сердца у детей раннего возраста [Текст] / Н.К. Кузибаева, З.Р. Хасанова, Т.В. Абророва // Семейная медицина и совр. аспекты обществ. здравоохранения: пути интеграции и сотрудничества: матер. 56-й годич. науч.-практ. конф. молод. уч. ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2008. – С. 75–76.

23-А. Кузибаева, Н.К. Врожденный порок сердца – дефект межжелудочковой перегородки у детей [Текст] / З.А. Таджибаева, Н.К. Кузибаева, Г.М. Мкртычева // Внедрение достижений совр. науки в медицину: матер. 58-й годич. науч.-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящ. 100-летию со дня рожд. акад. К.Т. Таджиева. – Душанбе, 2010. – С. 343–344.

24-А. Кузибаева, Н.К. Диагностика и лечение первичной лёгочной гипертензии у детей [Текст] / Н.К. Кузибаева // Вклад мед. наук в практ.

здравоохранение: сб. науч. ст. 61-й годич. науч.-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием. – Душанбе, 2013. – С. 210.

25-А. Кузибаева, Н.К. Лечение ДВС-синдрома у детей с респираторной инфекцией на фоне ВПС [Текст] / З.А. Таджибаева, Н.К. Кузибаева // Проблемы питания, диагностики и лечения детей с соматич. патологией: матер. Межрегион. науч.-практ. конф. педиатров с междунар. участием, посвящ. 45-летию детского гематологического отделения. – Харьков, 2013. – С. 287–288.

26-А. Кузибаева, Н.К.Осложнения при синих формах врождённых пороков сердца у детей [Текст] / Б.М. Хайдаров, Н.К. Кузибаева // Проблемы питания, диагностики и лечения детей с соматич. патологией: матер. Межрегион. науч.-практ. конф. педиатров с междунар. участием, посвящ. 45-летию детского гематологического отделения. – Харьков, 2013. – С. 152–153.

27-А. Кузибаева, Н.К. Содержание иммуноглобулинов у детей с ревматическими пороками сердца до и после хирургической коррекции [Текст] / З.А. Таджибаева, Н.К. Кузибаева, Н.М. Курбанов // Достижения и перспективы развития детской хирургии: матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 85-летию со дня рожд. члена-корр. АН РТ, проф. А.Т. Пулатова. – Душанбе, 2013. – С. 220.

28-А. Кузибаева, Н.К. Структура врождённых пороков сердца у детей в Таджикистане [Текст] / З.А. Таджибаева, Н.К.Кузибаева // Проблемы питания, диагностики и лечения детей с соматич. патологией: матер. Межрегион. науч.-практ. конф. педиатров с междунар. участием, посвящ. 45-летию детского гематологического отделения. – Харьков, 2013. – С. 69–70.

29-А. Kuzibaeva, N.K. Some risk factors congenital heart disease in children in Tajikistan [Text] / N.K. Kuzibaeva, Z.A. Tadzhibaeva, N.A. Abdullaeva, N.A. Hodzhibekova // Moderne aspekte der Prophylaxe, Behandlung und rehabilitation: Internationaler medizinischer congress EUROMEDICA. – Hannover, 2013. – P. 135–136.

30-А. Кузибаева, Н.К. Ранняя диагностика врождённых пороков сердца у детей [Текст] / З.А. Таджибаева, Н.К. Кузибаева, Н.А. Ходжибекова, Ф.Л.

Курбонов // Матер. 62-й годич. науч.-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2014. – С. 98–99.

31-А. Кузибаева, Н.К. Роль инструментальных методов исследования в диагностике ДМПП у детей [Текст] / З.А. Таджибаева, Н.К. Кузибаева, Н.А. Ходжибекова, Ф.Л. Курбонов // Матер. 62-й годич. науч.-практ. конф. ТГМУим. АбуалиибниСино. – Душанбе, 2014. – С. 49–50.

32-А. Kuzibaeva, N.K. Dispensary observation of children with congenital heart defects [Text] / N.K. Kuzibaeva, Z.A. Tadzhibaeva, N.A. Abdullaeva, N.A. Hodzhibekova // Moderne aspekte der Prophylaxe, Behandlung und rehabilitation: Internationaler medizinischer congress EUROMEDICA. – Hannover, 2014. – P. 97.

33-А. Кузибаева, Н.К. Анализ результатов лечения сердечными гликозидами детей с врождёнными пороками сердца [Текст] / З.А. Таджибаева, Н.К. Кузибаева, Н.А. Ходжибекова, Ф.Л. Курбонов // Вклад мед. науки в оздоровление семьи: матер. 63-й годич. науч.-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием. – Душанбе, 2015. – С. 285–286.

34-А. Кузибаева, Н.К. Состояние здоровья детей раннего возраста с врождёнными пороками сердца после хирургического лечения [Текст] / Н.К. Кузибаева, З.А. Таджибаева // Вклад мед. науки в оздоровление семьи: матер. 63-й годич. науч.-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием. – Душанбе, 2015. – С. 220–221.

35-А. Kuzibaeva, N.K. Prevalence of congenital heart diseases in children in Dushanbe [Text] / N.K. Kuzibaeva, Z.A. Tadzhibaeva, N.A. Abdullaeva, N.A. Hodzhibekova // Moderne aspekte der Prophylaxe, Behandlung und rehabilitation: Internationaler medizinischer congress EUROMEDICA. – Hannover, 2015. – P. 54.

36-А. Кузибаева, Н.К. Ранние клинические признаки лёгочной гипертензии у детей раннего возраста с дефектом межжелудочковой перегородки [Текст] / Н.К. Кузибаева, З.А. Таджибаева // Пробл. теории и практики совр. медицины: матер. 64-й годич. науч-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, посвящ. 25-летию Государственной независимости РТ. – Душанбе, 2016. – С. 181–182.

37-А. Кузибаева, Н.К. Структура и факторы риска развития врождённых пороков сердца у детей [Текст] / З.А. Таджибаева, Н.К. Кузибаева, В.И. Мирзоев, И.Ш. Шамсуллоев // Пробл. теории и практики совр. медицины: матер. 64-й годич. науч-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, посвящ. 25-летиюГосударственнойнезависимостиРТ. – Душанбе, 2016. – С. 191–192.

38-A. Kuzibaeva, N.K. The structure of intrauterine infections in infants with congenital heart disease [Text] / N.K. Kuzibaeva // Moderne aspekte der Prophylaxe, Behandlung und rehabilitation: Iinternationaler medizinischer congress EUROMEDICA. – Hannover, 2016. – P. 47–48.

39-A. Kuzibaeva, N.K. Clinical characteristics of the cardio-vascular system on children with congenital heart defects in the postoperative period [Text] / N.K. Kuzibaeva, Z.A. Tadzhibaeva, N.A. Abdullaeva, N.A. Hodzhibekova // Moderne aspekte der Prophylaxe, Behandlung und rehabilitation: Internationaler medizinischer congress EUROMEDICA. – Hannover, 2017. – P. 20.

40-А. Кузибаева, Н.К. Диагностика врождённых пороков сердца у новорождённых в ранний неонатальный период [Текст] / З.А. Таджибаева, Н.К. Кузибаева, Н.А. Ходжибекова, Ш.С. Музаффаров // Роль и место инновационных технологий в совр. медицине: матер. 66-й годич. науч.-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар.участием. – Душанбе, 2018. – С. 698–699.

41-А. Кузибаева, Н.К. Клиническая характеристика состояния сердечно-сосудистой системы у детей с врождёнными пороками сердца в послеоперационном периоде [Текст] / Н.К. Кузибаева, З.А. Таджибаева // Матер. годич. науч.-практ. конф. СамГМИ с междунар. участием // Проблемы биологии и медицины. – 2018. – №4,1 (105). – С. 72.

42-A. Kuzibaeva, N.K. Features of naturally progressing congenital heart defects – defects of the intergeneous partition in children [Text] / N.K. Kuzibaeva, Z.A. Tadzhibaeva // Archiv euromedica. – 2018. – Vol. 8, N1. – P. 72–73.

43-А. Кузибаева, Н.К. Иммунопрофилактика частых респираторных заболеваний на фоне врождённых пороков сердца у детей раннего возраста [Текст] / З.А. Таджибаева, Н.К. Кузибаева, Ф.А. Файзуллоев // Медицинская наука XXI века – взгляд в будущее: матер. Междунар. науч.-практ. конф. (67-й), посвящ. 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2019. – Т. 2. – С. 340–341.

44-А. Кузибаева, Н.К. О предрасполагающих факторах тяжелого течения пневмоний у детей раннего возраста с врождёнными пороками сердца [Текст] / Н.К. Кузибаева, Н.А. Абдуллаева // Актуал. пробл. сердечно-сосудистых заболеваний: матер. конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ. – Душанбе, 2019. – С. 230.

45-А. Кузибаева, Н.К. Тактика ведения раннего возраста с врождёнными пороками сердца [Текст] / Н.К. Кузибаева, З.А. Таджибаева // Медицинская наука XXI века – взгляд в будущее: матер. Междунар. науч.-практ. конф. (67-й), посвящ. 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2019. – Т. 2. – С. 294 – 295.

46-А. Кузибаева, Н.К. Факторы риска септальных пороков сердца у детей [Текст] / Н.К. Кузибаева // Симург. – 2019. – №1. – С. 76–78.

47-А. Кузибаева, Н.К. Использование современных методов комплексной ультразвуковой и рентгенологической диагностики для улучшения диагностики кардиомиопатий у детей [Текст] / Н.К. Кузибаева, Г.С. Нурматова, М.А. Сатторов // Актуал. вопр. медицины и мед. образования: матер. Междунар. науч.-практ. конф. ГОУ Хатлон. гос. мед. ун-та (I годич.), посвящ. «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019 – 2021)». – Дангара, 2020. – С. 163–165.

48-А. Кузибаева, Н.К. Функциональные изменения показателей сердечно-сосудистой системы у детей при заболеваниях почек [Текст] / Н.К. Кузибаева, Б.Н. Холова, З.Н. Камолова // Актуал. вопр. медицины и мед. образования: матер. Междунар. науч.-практ. конф. ГОУ Хатлон. гос. мед. ун-та(Iгодич.),

посвящ. «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019 – 2021)». – Дангара, 2020. – С. 166–167.

49-А. Кузибаева, Н.К. Лёгочная гипертензия у детей с врождёнными пороками сердца [Текст] / Н.К. Кузибаева, Д.Б. Музаффаров, А.П. Сатторова // Совр. медицина и совр. образование: матер. республ. науч.-практ. конф. ГОУ ГОУ Хатлон. гос. мед. ун-та(II годич.), посвящ. 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и 5-летию деятельности Хатлон. гос. мед. ун-та. – Дангара, 2021. – С. 208–209.

50-А. Кузибаева, Н.К. Показатели ЭКГ у детей с ВПС первого года жизни после кардиохирургической коррекции [Текст] / Н.К. Кузибаева, А.П. Сатторова // Совр. медицина и совр. образование: матер. республ. науч.-практ. конф. ГОУ ГОУ Хатлон. гос. мед. ун-та (II годич.), посвящ. 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и 5-летию деятельности Хатлон. гос. мед. ун-та. – Дангара, 2021. – С. 233.

51-А. Кузибаева, Н.К. Состояние здоровья детей после оперативного лечения тетрады Фалло в различных возрастных периодах [Текст] / Н.К. Кузибаева, А.П. Сатторова // Совр. медицина и совр. образование: матер. республ. науч.-практ. конф. ГОУ Хатлон. гос. мед. ун-та (II годич.), посвящ. 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и 5-летию деятельности Хатлон. гос. мед. ун-та. – Дангара, 2021. – С. 232–233.

52-А. Кузибаева, Н.К. Нервно-психическое развитие детей раннего возраста с врождёнными пороками сердца в послеоперационном периоде [Текст] / Н.К. Кузибаева, А.П.Сатторова // Актуал. вопр. совр. медицины: проблемы и их решение: матер. республ. науч.-практ. конф. (III годич.) ГОУ «Хатлон. гос. мед. ун-т», посвящ. 30-летию XVI сессии Верховного Совета Республики Таджикистан. – Дангара, 2022. – С. 187–188.

53-А. Кузибаева, Н.К. О клинических проявлениях пароксизмальной тахикардии у новорождённых [Текст] / Н.К. Кузибаева, А.П. Сатторова, Н.С. Хазраткулова // Актуал. вопр. совр. медицины: проблемы и их решение: матер. республ. науч.-практ. конф. (IIIгодич.) ГОУ «Хатлон. гос. мед. ун-т», посвящ.

30-летию XVI сессии Верховного Совета Республики Таджикистан. – Дангара, 2022. – С. 175.

54-А. Кузибаева, Н.К. Электрокардиографические признаки детей с функциональными нарушениями сердечной деятельности [Текст] / Н.К. Кузибаева, А.П. Сатторова, С.Х. Бобоева // Актуал. вопр. совр. медицины: проблемы и их решение: матер. республ. науч.-практ. конф. (III годич.) ГОУ «Хатлон. гос. мед. ун-т», посвящ. 30-летию XVI сессии Верховного Совета Республики Таджикистан. – Дангара, 2022. – С. 175.

55-А. Kuzibaeva, N.K. Significance of changes in myocardial enzymes in children with congenital heart defect [Text] / N.K. Kuzibaeva // Archiv EuroMedica. – 2022. – Vol. 12, N4. – P. 1–5. – DOI 10.35630/2199-885X/2022/12/4.11

56-А. Кузибаева, Н.К. Диагностика острых миокардитов у детей раннего возраста [Текст] / Н.К. Кузибаева, Ж.А. Маматов, Г.Б. Халилова // Инновации в медицине: от науки к практике: матер. науч.-практ. конф. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (71-й годич.) с междунар. участием. – Душанбе, 2023. – Т. 1. – С. 792.

57-А. Кузибаева, Н.К. Диагностические критерии эхокардиографических показателей у детей с артериальной гипертензией [Текст] / Н.К. Кузибаева // Совр. вызовы и стратегия развития мед. науки и здравоохранения: матер. республ. науч.-практ. конф. ГОУ «Хатлон. гос. мед. ун-т»(IV годич.). – Дангара, 2023. – С. 179.

58-А. Кузибаева, Н.К. Клинические варианты пороков развития при врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста [Текст] / Н.К. Кузибаева, А.П. Сатторова, Ж.А. Маматов // Инновации в медицине: от науки к практике: матер. науч.-практ. конф. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (71-й годич.) с междунар. участием. – Душанбе, 2023. – Т. 1. – С. 791.

59-А. Кузибаева, Н.К. Оценка показателей креатинкиназы у детей раннего возраста с экстракардиальными заболеваниями [Текст] / Н.К. Кузибаева, А.П. Сатторова, Э.О. Омонов // Инновации в медицине: от науки к практике: матер.

науч.-практ. конф. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (71-ой годичн.) с междунар. участием (01.12.2023). – Душанбе, 2023. – Т. 1. – С. 789–790.

60-А. Кузибаева, Н.К. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей [Текст] / Н.К. Кузибаева // Совр. вызовы и стратегия развития мед. науки и здравоохранения: матер. республ. науч.-практ. конф. ГОУ «ХГМУ» (IV-я годичная). – Дангара, 2023. – С. 178.