

*На правах рукописи*

**ПЕРВУНИНА  
ТАТЬЯНА МИХАЙЛОВНА**

**КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРИ  
ИЗОЛИРОВАННЫХ И СОЧЕТАННЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ  
СЕРДЦА И ПОЧЕК У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – педиатрия

14.01.05 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Санкт–Петербург – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения России

**Научные консультанты:**

Доктор медицинских наук

**Кручина Татьяна Кимовна**

Доктор медицинских наук

**Моисеева Ольга Михайловна**

**Официальные оппоненты:**

**Балыкова Лариса Александровна** – член–корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», Медицинский институт, директор

**Обрезан Андрей Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт–Петербургский государственный университет», кафедра госпитальной терапии, заведующий

**Сафина Асия Ильдусовна** – доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра педиатрии и неонатологии, заведующий

**Ведущая организация:**

ФГБВОУ ВО «Военно–медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201 г. в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 208.054.03 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова д.2, [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru))

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 208.054.03,  
кандидат медицинских наук

Леонова Ирина Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

В последние два десятилетия в Российской Федерации произошли масштабные социально–экономические преобразования, которые нашли отражение не только в системе здравоохранения, но и в социальном положении и здоровье детей. Особое внимание к состоянию здоровья детей объясняется тем, что дети и подростки в будущем будут определять общественное и экономическое развитие государства и являются одной из наиболее уязвимых групп населения, на которые приходится чуть менее половины груза заболеваний [Баранов А.А., 2014; ВОЗ. Инвестируя в будущее детей, 2014].

Из негативных тенденций в детском здравоохранении следует отметить рост заболеваемости детей и подростков, сохраняющийся в первом десятилетии XXI века [Симаходский А.С., Ипполитова М.Ф., 2016; Намазова–Баранова Л.С. и др., 2014]. Матвеев Э.Н. и др. [2017] при анализе государственной формы статистического наблюдения № 12 выявили рост заболеваемости детей до 14 лет по РФ за 2000–2015 годы на 29,1%. Хотя, по мнению Баранова А.А. и др. [2018], в последнее десятилетие в РФ прекратился рост общей и первичной заболеваемости детей всех возрастных групп, что позволяет говорить о неправомерности тезиса о постоянно ухудшающемся здоровье детского населения.

По регистру EUROCAT, включающем 1,5 миллиона ежегодных рождений в 22 странах, врожденные пороки сердца были наиболее распространенными среди не хромосомных пороков (6,5 на 1.000 родившихся), а аномалии почек заняли третье место (3,1 на 1.000 родившихся) [Dolk H. et al., 2010]. В РФ за период 2000–2015 гг. у детей до 15 лет отмечен рост заболеваемости врожденными аномалиями (пороками развития) на 85,9% [Матвеев Э.Н. и др., 2017]. В Российском регистре пороков развития врожденные пороки сердечно–сосудистой системы по

распространенности занимают 1 место (33,89%), мочевыделительной системы – 3 место (17,18%) [Демикова Н.С., Лапина А.С., 2012].

Уровень первичной заболеваемости врожденными аномалиями с 2000 по 2010 годы в РФ вырос на 50,5% [Баранов А.А. и соавт., 2012]. Мета-анализ более 100 публикаций о частоте ВПС с 1930 по 2009 годы позволил установить, как выраженную динамику увеличения распространенности их в популяции, так и отдельных нозологических форм пороков (септальные дефекты и открытый артериальный проток) [Van der Linde D. et al., 2011].

У детей с пороками развития сердечно-сосудистой системы встречаемость аномалий развития почек имеет большой разброс – от 4,5% [Humphrey A., 1966] до 22,4% [Wojtalik M. et al., 2005]. У детей с пороками мочеполовой системы ВПС регистрировались в 10 раз чаще, чем в общей популяции детей – 8% [Cocchi G. et al., 1996]. Спектр хронических заболеваний почек в детском возрасте, в отличие от взрослых, характеризуется преобладанием группы врожденных аномалий и наследственных заболеваний [Джулия И. и др., 2016; Ingelfinger J. et al., 2016].

Многочисленные связи, которые существуют между сердечно-сосудистой и мочевыделительной системами, предполагают сложную систему взаимоотношений – кардиоренальный континуум. Сочетание дисфункции сердца и почек усугубляет нарушение функции каждого органа, повышая летальность при поражении той или другой систем [S. Nadjiphilliprou et al., 2016; Braam B. et al., 2014; Ю.В. Наточин, 2011; А.В. Смирнов и др., 2005]. Воздействие неблагоприятных факторов во внутриутробном периоде могут приводить к достоверному снижению числа нефронов («олигонефронии»), различным изменениям в экспрессии сердечной функции и генов, многие из которых сохраняются в детском и зрелом возрасте и проявляются как феномен фетального программирования в структурных и функциональных изменениях с клиническими признаками поражения почек и сердечно-сосудистой системы [B.T. Alexander et al.,

2015; F. Crispi, 2013; N. Koleganova et al., 2012; J. Dötsch et al., 2012; V.A. Luysckx, 2010].

Хирургическая коррекция ВПС нередко осложняется острым повреждением почек, что может иметь негативные последствия для функционального состояния сердца и почек в последующем [D. Cooper et al., 2016].

У детей с конечной стадией хронической болезни почек показатель смертности превышает от 30 до 150 раз смертность в общей педиатрической популяции [S. Massengil, M. Ferris, 2014], а смертность от кардиоваскулярных заболеваний в 500 – 1.000 раз выше, чем в популяции детей без заболеваний почек [U. Querfeld et al., 2010; B. Warady, V. Chadha, 2007]. В то же время, после трансплантации почки патологические изменения строения сердца подвергаются регрессии: уменьшаются гипертрофия левого желудочка и масса левого желудочка [H. Tawadrous et al., 2012; O.U. Vaidya et al., 2012]; улучшается сердечная функция: увеличивается фракция выброса левого желудочка [D. Kovács et al., 2013], уменьшается диастолическая дисфункция [G. Casas–Aparicio et al., 2012].

Раннее обнаружение пороков развития сердца и почек, оценка темпов развития неблагоприятного течения патологического процесса, оптимизация тактики лечения, замедляют скорость снижения функций сердца и почек [О.В. Комарова и др., 2016]. Это особенно важно в связи с тем, что распространенность хронических заболеваний, в первую очередь сердца и почек, стремительно возрастает и требуют высокочувствительного лечения – только в США из 4 долларов, расходуемых на нужды здравоохранения, 3 выделяются на лечение хронических неинфекционных болезней [Е.М. Шилов и др., 2010].

Несмотря на большое количество исследований о пороках развития сердца и почек, отсутствуют работы, посвященные комплексному изучению взаимоотношений сердечно–сосудистой и мочевыделительной систем у детей с этими пороками. Сведения о сочетанных пороках сердечно–

сосудистой и мочевыделительной систем немногочисленны, нередко противоречивы. Таким образом, актуальность данного исследования определяется медико–социальной значимостью, отсутствием в отечественной и зарубежной литературе информации о распространенности, структуре, этапах диагностики кардиоренального синдрома у детей с врожденными пороками сердца и почек.

В резолюции Всемирной Ассамблеи здравоохранения предписывается всем государствам содействовать мероприятиям по профилактике и укреплению здоровья детей с пороками развития, в том числе, проведение научных исследований и научных работ в области этиологии, диагностики и профилактики [Информационный бюллетень ВОЗ № 370, октябрь, 2012].

### **Цель исследования**

Установить особенности кардиоренальных взаимоотношений, клинического течения, динамику лабораторных показателей, факторы фетального программирования, цитогенетические детерминанты развития изолированных и сочетанных пороков сердца и почек и на их основе разработать алгоритмы диагностики, критерии прогноза и персонифицированный подход к лечению.

### **Задачи исследования**

1. Оценить распространенность сочетанных поражений сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем у детей Санкт-Петербурга по обращаемости.
2. Определить распространенность и структуру сочетанных поражений сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем в группах пациентов с болезнями системы кровообращения и мочеполовой системы.
3. Изучить влияние неблагоприятных факторов антенатального периода, здоровья родителей, эмбриогенеза на развитие врожденных пороков сердца и почек у детей.

4. Оценить особенности клинического течения, лабораторных показателей и результатов инструментальных исследований у пациентов с сочетанными пороками сердца и почек.

5. Изучить распределение уровней цистатина С и липокалина, ассоциированного с желатиназой (NGAL), у детей с врожденными пороками сердца до и после хирургического лечения пороков и оценить прогностическое значение их определений.

6. Установить неблагоприятные факторы фетального программирования у детей с пороками сердца и почек, рожденных с задержкой внутриутробного развития.

7. Изучить значение генетических факторов в формировании сочетанных пороков сердца и почек у детей.

8. Разработать персонифицированный подход к ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек и оценить его эффективность.

### **Научная новизна**

Получены новые данные о распространенности и структуре кардиоренального синдрома у детей.

Охарактеризована распространенность и структура сочетанных поражений сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем в группах пациентов с болезнями и пороками системы кровообращения и мочеполовой системы.

Проанализировано влияние неблагоприятных медико-социальных факторов антенатального периода, здоровья родителей, на развитие сочетанных врожденных пороков сердца и почек у детей. Охарактеризованы особенности клинического течения, лабораторных показателей пациентов с сочетанными пороками сердца и почек.

Дана оценка кардиоренальных взаимоотношений у детей с изолированными и сочетанными пороками сердца и почек, рожденных с задержкой внутриутробного развития и с массой тела менее 2500 г.

Определено значение генетических факторов в формировании сочетанных пороков сердца и почек у детей. Разработаны математические прогностические модели риска хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек и наиболее часто осложняющих послеоперационное течение лейкоцитурии и протеинурии.

Разработана модель персонифицированного подхода к ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек и подтверждена ее эффективность.

### **Практическая значимость работы**

Практическая значимость работы состоит в представлении практическому здравоохранению информации о распространенности кардиоренального синдрома, что позволит разработать систему профилактических мероприятий и алгоритм ведения пациентов. Предложены критерии включения в группу риска детей с сочетанными пороками развития сердца и почек новорожденных детей и критерии стратификации риска детей с сочетанными пороками. Представлены признаки для детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития и с массой тела менее 2 500 г., позволяющие предположить наличие сочетанных пороков развития сердца и почек. Предложен алгоритм генетического обследования пациентов с сочетанными пороками сердца и почек. Динамика концентрации цистатина, скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по цистатину, и липокалина после хирургической коррекции ВПС может быть предиктором снижения частоты «кардиоваскулярных событий» и маркером острого повреждения почек. Разработан и апробирован персонифицированный подход к ведению детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины в 2 этапа: ретроспективное исследование и проспективное исследование. В ходе ретроспективного исследования изучались распространенность и характер сочетанных поражений сердечно-сосудистой патологии и патологии почек в общей популяции детей. Объектом изучения



проспективного исследования были 529 детей от 1 дня до 18 лет, имеющих врожденные пороки сердца или почек или их сочетание, и группа сравнения из 30 практически здоровых детей.

Спектр использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования больных кардиологического и нефрологического профиля. В лабораторное обследование входил спектр лабораторных клинических, биохимических, микробиологических тестов (в т.ч. электронно-микроскопический анализ препаратов, полученных с поверхности катетеров). Генетическое обследование включало полногеномный высокоразрешающий молекулярно-цитогенетический анализ. Инструментальное обследование состояло из широкого спектра методов ультразвуковой, рентгенодиагностики и магнито-резонансной томографии и компьютерной томографии, функциональной диагностики сердечно-сосудистой системы.

В работе были применены современные методы статистической обработки данных, отвечающие поставленной цели и задачам исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. На основе анализа медицинской документации 125 000 детей, обратившихся за медицинской помощью, установлено, что распространенность сочетанной патологии сердечно-сосудистой и мочеполовой систем составляет 12,2 на 1000 детей.

2. Распространенность болезней системы кровообращения у детей с заболеваниями мочеполовой системы в 5,8 раза выше, а распространенность болезней мочеполовой системы у детей с заболеваниями системы кровообращения в 1,4 раза превышает показатель популяционной заболеваемости соответствующей патологией в Санкт-Петербурге.

3. Структура сочетанных пороков существенно отличается от популяционного регистра, что позволяет предположить наличие общего механизма эмбриогенеза. Установлена связь сочетанных пороков с

факторами наследственной обусловленности, факторами антенатального периода и факторами, относящимися непосредственно к ребенку.

4. Перспективы развития кардиоренального синдрома после хирургического лечения врожденного порока сердца можно прогнозировать, мониторируя уровень цистатина С и липокалина в сыворотке крови.

5. Значимый вклад в формирование сочетанных врожденных пороков вносят макро- и микроструктурные аномалии хромосом.

6. Персонифицированный подход к ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек должен быть построен на основании клинико-лабораторных данных и данных молекулярно-генетического исследования.

### **Личный вклад автора в исследование**

Автор самостоятельно избрала и обосновала направление и программу научного исследования, определила цель и задачи, проанализировала литературу по теме диссертации. Автор курировала пациентов, включенных в исследование. Весь представленный в диссертации материал описан автором лично. Самостоятельно выполнена статистическая обработка и проведен анализ полученных результатов. Автору принадлежит ведущая роль в написании статей, выступлениях на международных и российских конгрессах по теме диссертационной работы.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику и научную деятельность ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2); ГОБУЗ «Мурманская детская городская клиническая больница» (183031 Мурманск ул. Свердлова д.18); СПб ГБУЗ «Детская городская больница №1» (198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14); СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 2 святой Марии Магдалины» (199053, Санкт-Петербург, Василеостровский район, 2 линия, дом 47); СПб КДЦД (192289, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 36, корп. 2)

## **Степень достоверности, апробация работы и публикации**

Достоверность результатов основана на репрезентативной выборке, использовании комплекса современных методов диагностики. Анализ полученных результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки. Выводы и практические рекомендации основаны на полученных в ходе исследования результатах.

Материалы диссертации представлены на 7 международных конгрессах, 24 Всероссийских конференциях и конгрессах с международным участием в период с 2012 по 2018 гг.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на 7-й, 10-й, 11-й Всероссийской науч.-практ. конф. с международ. участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург; 2012, 2015, 2016); VII, VIII, IX Всероссийском Конгрессе «Детская кардиология» (Москва, 2012, 2014, 2016); VIII и IX Всероссийском семинаре, посвященном памяти профессора Н.А. Белоконь (Оренбург, 2013; Казань, 2015); XI Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «КАРДИОСТИМ» (Санкт-Петербург, 2014); Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2014); XIII–XVI Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2014, 2015, 2016, 2017); I и II Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2014, 2016); 49<sup>th</sup> Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (Prague, 2015); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015); 20<sup>th</sup> International Congress «PHYTOPHARM 2016» (Санкт-Петербург, 2016); 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (Lyon–France, 2017).

По теме диссертации опубликованы 54 печатные работы, из них 26 статей в рекомендованных ВАК РФ журналах, 4 статьи в зарубежных

журналах, входящих в международные базы данных Scopus, Web of Science, (импакт–фактор журналов, в которых опубликованы материалы диссертации, – 23,13); 2 главы в монографиях, 2 учебно–методических пособиях; 7 статей в журналах и сборниках, 13 в тезисах международных и Российских конгрессов, съездов, конференций. Получено «Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Программа ввода данных показателей функционального состояния сердечно–сосудистой системы и почек у детей с ожирением и артериальной гипертензией».

### **Объем и структура и диссертации**

Диссертация изложена на 286 страницах компьютерного текста. Работа включает разделы: введение, обзор литературы, объем и методы исследований, 5 глав собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 494 источника, из них 109 отечественных и 385 зарубежных, имеет 5 приложений. Работа иллюстрирована 70 таблицами, 49 рисунками, 4 клиническими наблюдениями.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Дизайн исследования и характеристика обследованных участников**

Работа является комбинированным контролируемым ретроспективным когортным обсервационным исследованием. В соответствии с целью и задачами исследование проводилось в 2 этапа.

#### **1–й этап: Ретроспективное исследование**

<b>Изучение распространенности и структуры кардиоренального синдрома у детей Санкт–Петербурга в 2012–2014 г.г.</b>	
<b>Методы</b>	<b>Материалы и объемы</b>
Эпидемиологическое исследование (cross–sectional study) среди детского населения с использованием метода случайных чисел в компьютерном варианте.	Анализ амбулаторных карт приема 126.524 ребенка (16,96% детского населения Санкт–Петербурга), обратившихся в 2012–2014 гг. в СПб ГБУЗ «Консультативно–диагностический центр для детей» к разным специалистам центра, в том числе на профилактические осмотры Формирование групп пациентов: 1 группа – кардиологический диагноз (n = 6.333), 2 группа – нефрологический диагноз (n = 12.185), 3 группа – сочетанное поражение сердца и почек (n = 1.543).

Медико–статистический. Анализ амбулаторных карт приема пациентов (ф.025у/04)	
---	--

Изучение распространенности и структуры кардиоренальных взаимоотношений у детей, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом и нефрологическом отделениях СПб ГБУЗ «ДГБ №2 святой Марии Магдалины» в 2011–2012 гг.	
Методы	Материалы и объемы
Медико–статистический. Анализ медицинских карт стационарного больного (ф.003/у)	Общая выборка: n = 4.316 Формирование групп пациентов: 1 группа – пациенты кардиологического отделения (n = 2.391) 2 группа – пациенты нефрологического отделения (n = 1.925)

Изучение структуры кардиоренальных взаимоотношений при сочетанных врожденных пороках почек и сердца на архивном секционном материале СПб ГБУЗ ДГБ №2 святой Марии Магдалины (ранее «ДГБ №2 им. Н.К. Крупской») в 1988–1995 гг.	
Методы	Материалы и объемы
Медико–статистический. Анализ «Протоколов патолого–анатомического вскрытия» (ф. № 013/у)	Протоколы патолого–анатомических вскрытий; n = 445 Формирование групп: 1 группа – пороки развития почек (n = 186) 2 группа – сочетанные пороки сердца и почек (n = 64)

II этап: Для изучения остальных задач проведен основной этап исследования – проспективное исследование.

Изучение влияния неблагоприятных факторов антенатального периода, здоровья родителей на развитие врожденных пороков сердца и почек. Оценка клинического течения, лабораторных показателей и результатов инструментальных исследований у пациентов с врожденными изолированными и сочетанными пороками сердца и почек. Оценка факторов фетального программирования.				
Методы	Материалы и объемы			
Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование детей с пороками. История развития ребенка ф.112/у Информационная система qMS	Врожденный порок сердца n = 250	Врожденный порок почек n = 190	Сочетанные пороки сердца и почек n = 89	Группа сравнения (контрольная группа) n = 30

Оценка функции почек у детей с изолированными и сочетанными пороками сердца и почек до и после хирургической коррекции ВПС

Методы	Материалы и объемы			
Лабораторное обследование: креатинин, СКФ по креатинину	Врожденный порок сердца n = 250	Врожденный порок почек n = 190	Сочетанные пороки сердца и почек n = 89	Группа сравнения (контрольная группа) n = 30
Лабораторное обследование: цистатин, СКФ по цистатину, NGAL	Изолированный врожденный порок сердца n = 28		Сочетанные пороки сердца и почек n = 16	

Генетическое обследование пациентов с пороками развития сердца и почек.		
Методы	Материалы и объемы	
Анализ кариотипа Полногеномный цитогенетический анализ	Врожденный порок сердца n = 377	Сочетанные врожденные пороки сердца и почек n = 25

Разработка программы персонализированного подхода к диагностике и лечению детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек.		
Методы	Материалы и объемы	
Организационное моделирование (описание схемы, функции, системы взаимодействия).	Разработка комплекса мероприятий по персонализированному подходу на пренатальном и постнатальном этапах обследования и лечения детей с сочетанными пороками сердца и почек.	
	1 группа - стандартный подход к диагностике и лечению (n = 36)	2 группа - персонализированный подход (n = 38)

### Материалы и методы исследования

В исследование включено 529 детей в возрасте от 1 дня до 18 лет с врожденными пороками сердца или почек или их сочетанием, проходивших обследование и лечение на базе отделений педиатрии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», и 30 практически здоровых детей (I группа здоровья) с сопоставимой половозрастной структурой – группа сравнения.

Пациентам проводилось общеклиническое исследование с использованием общепринятых методик, лабораторные исследования включали анализы крови и мочи, биохимические параметры крови, определение креатинина в сыворотке крови и моче с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Schwartz. Бактериологический анализ мочи проводили методом посева.

Для оценки фильтрационной функции почек и оценки острого повреждения почек проведено изучение альтернативных плазматических маркеров до и через 48–72 часов после хирургической коррекции детей с врожденным пороком сердца – цистатина С и NGAL (липокалин ассоциированный с желатиназой).

Для выявления потенциальных возбудителей катетер–ассоциированной инфекции были использованы мочевые катетеры Фолея, полученные от 16 пациентов с врожденными пороками сердца после хирургического лечения, находившихся в кардиохирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ. Микробиологический и электронно–микроскопический анализ катетеров был выполнен на кафедре физиологии (курс микробиологии) д.б.н., профессором О.В. Рыбальченко (ФГБОУ ВПО «СПбГУ»), которой мы приносим искреннюю благодарность.

Инструментальные методы исследования включали ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию, суточное мониторирование АД и ЭКГ, рентгенологические методы (экскреторная урография и микционная цистоуретрография), компьютерную томографию грудной клетки, почек и мочевых путей. Из специальных методов исследования была применена геномная гибридизация.

Для оценки вклада генетических факторов в формирование врожденных пороков развития сердца и почек методом случайной выборки выделена группа пациентов с ВПС (377 детей) и группа пациентов с сочетанными пороками сердца и почек, которым был проведен полногеномный скрининг (25 детей).

Организация, этапы и дизайн исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова». Родители пациентов давали информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Обработка полученных данных проводилась на персональных ЭВМ типа IBM PC/XT Pentium. При создании первичной базы данных использовался

редактор электронных таблиц MS Excel 2013. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 10. Статистическая значимость различий значений в двух группах определялась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U Test). Статистическая значимость различных значений для номинальных и бинарных показателей определялась с использованием критерия Хи–квадрат. Для определения тенденции изменения показателей внутри каждой группы использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Для выявления взаимосвязей между переменными внутри групп был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического значения (M), ошибки среднего арифметического (m) и количества признаков в группе (n). Критерий значимости статистических методов устанавливался на уровне  $p=0,05$  (5%). Для моделирования оценки рисков классов для показателей по выходу за норму, использовались деревья классификаций. Моделирование риска признака проводилось с помощью многофакторного анализа – деревьев решений в пакете SAS JMP 10 с проверкой моделей ROC–анализом. Построение диаграмм и рисунков проводилось в операционной системе Macintosh HD OS X 10.10.1 и Windows 7 Professional с использованием программ Microsoft Office 2011 и 2013, Adobe Photoshop 7.0 и Corel Draw 12.0.

*Критерии включения:*

- дети обоих полов в возрасте 01 месяц – 18 лет;
- наличие врожденного порока сердца или почек, или их сочетание;
- наличие подписанного информированного согласия.

*Критерии исключения:*

- острое воспалительное заболевание в момент проведения лабораторного этапа обследования;



- отсутствие медицинской документации, необходимой для получения достоверных анамнестических сведений;
- отсутствие подписанного информированного согласия.

### **Ретроспективный анализ**

Из 126524 детей Санкт–Петербурга, посетивших ГБУЗ «Консультативно–диагностический центр для детей» СПб в 2012–2014 гг. 12.185 – имели заболевания мочеполовой системы (96,31 на 1 000 детей) и 6.333 – заболевания системы кровообращения (50,05 на 1 000). 1 543 ребенка имели сочетанное поражение системы кровообращения и мочеполовой системы. Распространенность КРС составляет 12,2 на 1 000 детей Санкт–Петербурга (12,66% от всех детей с поражением почек и мочевыводящих путей или 24,36% от всех детей с поражением сердца и сосудов).

Изучены распространенность и структура КРС у детей, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом и нефрологическом отделениях СПб ГБУЗ «ДГБ № 2 святой Марии Магдалины» в 2011–2012 гг. Общая выборка: n – 4 316 больных: 2.391 пациент кардиологического отделения (79,9% всех госпитализированных больных в городе больных с болезнями системы кровообращения – Класс IX) и 1 925 пациентов нефрологического отделения (24,7% всех госпитализированных больных в городе больных с болезнями мочеполовой системы – Класс XIV). Встречаемость болезней системы кровообращения у детей с заболеваниями мочеполовой системы составила 104,1 на 1 000, что в 5,8 раза выше, чем показатель заболеваемости соответствующей патологии в Санкт–Петербурге [ $\chi^2=67,11$ ;  $p<0,0001$ ], а болезней мочеполовой системы у детей с заболеваниями системы кровообращения – 95,8 на 1 000, что в 1,4 раза превышает показатель популяционной заболеваемости [ $\chi^2=7,33$ ;  $p<0,01$ ].

С КРС синдромом было 330 детей (132 – нефрологическое отделение и 198 – кардиологическое отделение). КРС чаще встречается у девочек – 66,7%

[ $p < 0,001$ ] и несколько чаще регистрировался в возрастных группах 6–8 и 15–17 лет [ $p > 0,05$ ].

Удельный вес нарушений ритма и проводимости сердца у детей с КРС выше всех остальных болезней системы кровообращения вместе взятых ( $p < 0,05$ ) и значительно превышает показатель аналогичных состояний у детей России (соответственно, 64,2% и 20,0%;  $\chi^2 = 40,7$ ;  $p < 0,0001$ ). Значительно чаще у детей с КРС, нежели в структуре госпитализированных пациентов в нефрологическое отделение, регистрировались ВПРП (соответственно, 36,2% и 8,6%;  $p < 0,001$ ). При сопоставлении структуры аномалий развития почек у детей с КРС и Регистром пороков почек детей Санкт–Петербурга в нашем исследовании установлена более высокая встречаемость аномалий количества: удвоение ( $p < 0,001$ ) и единственная почка ( $p < 0,05$ ). Удельный вес инфекции мочевых путей и пиелонефрита в структуре КРС значительно выше, чем показатель популяционной заболеваемости анализируемой патологии детей Санкт–Петербурга (29,1% и 2,7%, соответственно;  $\chi^2 = 48,83$ ;  $p < 0,0001$ ).

Изучена распространенность и структура сочетанных пороков мочевой и сердечно–сосудистой систем у детей на архивном секционном материале. Проанализирован секционный материал 445 детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет, умерших в ДГБ № 2 святой Марии Магдалины за 1988–1995 гг. (м – 240, ж – 205). Заболевания мочевой системы отмечены у 221 ребенка. Ведущая роль среди причин смерти принадлежит ВПРП – 186 детей (84,2%;  $p < 0,001$ ). Наибольший удельный вес в структуре ВПРП умерших детей принадлежит гипоплазии, аномалиям дифференцировки (дисплазия), гидронефрозу и уретерогидронефрозу. Из 186 детей с ВПРП 64 ребенка (34,4%) имели врожденные пороки сердца и сосудов. У детей с сочетанными пороками сердца и почек первое место в структуре ВПС принадлежит коарктации аорты (26,6%); второе место – «синдрому гипоплазии левых отделов сердца» (18,8%); далее по частоте – дефект межжелудочковой перегородки (17,2%) и дефект межпредсердной перегородки (12,5%).

Структура сочетанных пороков мочеполовой и сердечно–сосудистой систем отличается от популяционного регистра изолированных пороков, что позволяет предположить наличие общего механизма нарушения эмбриогенеза.

### Проспективный анализ

Клиническая характеристика пациентов с изолированными и сочетанными врожденными пороками сердца и почек изучена у 529 детей (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика групп наблюдения

Показатель	1 группа ВПС	2 группа ВПП почек	3 группа Сочетанные ВПП сердца и почек	Группа сравнения
Детей, всего	250	190	89	30
Мальчики	123 (49,2%)	86 (45,3%)	47 (52,8%)	15 (50%)
Девочки	127 (50,8%)	104 (54,7%)	42 (47,2%)	15 (50%)
Масса при рождении, г	3077,64 ± 541,47	3138,56 ± 464,84	2898,68 ± 488,43	3333,33 ± 506,23
Длина при рождении, см	49,25 ± 3,74	49,63 ± 2,73	48,62 ± 3,02	50,73 ± 2,57
Возраст выявления порока, лет	1,59 ± 1,11	2,33±1,03	ВПС 1,30 ± 1,29 ВПП 1,43 ± 1,15	–

Во всех исследованных группах не было различий по полу [ $p>0,05$ ]. Наиболее рано выявлялись сочетанные пороки сердца и почек, несколько позднее – ВПС, а диагноз ВПП был впервые установлен еще позже [ $p=0,0001$ ]. Дети всех исследуемых групп имели при рождении массу тела меньше, чем здоровые дети [ $p=0,0001$ ]. В группе с сочетанными пороками развития дети имели самую низкую массу тела при рождении, в сопоставлении с другими группами [ $p=0,046$ ]. Сила связи характера пороков врожденных пороков сердца и почек и дефицита массы тела определяется, как сильная [коэффициент Пирсона ( $C'$ ) = 0.612]. Наименьшую длину тела

при рождении имели дети с сочетанными пороками сердца и почек, причем в сопоставлении с группой сравнения эта разница значима [ $P = 0,0038$ ].

#### *Врожденный порок сердца*

Возраст выявления ВПС: пренатально на разных сроках гестации – 18,1%, сразу после рождения – 36,1%, в возрасте до 1 года – 14,1%, старше 1 года – 31,7%. Имели сложный ВПС 130 детей (52,2%). 75,6% детей имели в анамнезе хирургическое лечение ВПС. До проведения хирургической коррекции ВПС большинство пациентов имели функциональный класс недостаточности кровообращения II и выше: I ФК – 34,4%, ФК II – 43,6%, ФК III – 17,2%, ФК IV – 4,8% пациентов. Одному из пациентов проведена трансплантация сердца.

По данным анализа результатов ЭКГ и суточного ЭКГ-мониторирования средние значения электрокардиографических параметров в виде длительности зубца P, комплекса QRS и интервалов PQ, QT во всех возрастных группах находились в пределах возрастной нормы, однако, имеют место существенные отдельные выпадающие значения, которые свидетельствуют о наличии АВ блокады 1 степени (увеличение длительности интервала PQ), наличие блокады одной из ножек пучка Гиса (увеличение длительности комплекса QRS), увеличении длительности интервала QT. Среди 250 детей с изолированными ВПС у части детей были зарегистрированы нарушения ритма и проводимости сердца.

#### *Врожденный порок развития почек*

Наиболее часто среди ВПРП регистрировались врожденный гидронефроз – 21,9% и эктопическая почка (Q63.2) – 20,3%. Сложные ВПРП имели 53,7% детей. Чаще всего осложняли течение ВПРП инфекция мочевых путей и пиелонефрит (52,1%), кристаллурия (37,9%) [ $\chi^2 = 7,75$ ;  $p < 0,01$ ].

При проведении кардиологического обследования в этой группе, по данным ЭХОКГ не было выявлено случаев развития дилатации камер сердца, снижения сократительной способности левого желудочка. При оценке результатов электрокардиографического исследования, в целом по группе

основные интервальные характеристики находились в пределах возрастной нормы. Среди нарушений ритма и проводимости сердца, которые наблюдались значительно реже, чем в группе детей с врожденными пороками сердца, также превалировала вегетативная дисфункция синусового узла – у 11% (21 из 190 пациентов), предсердная и желудочковая экстрасистолия – у 6,8% (13 из 190).

#### *Сочетанные врожденные пороки сердца и почек*

Средний возраст выявления порока сердца – 1,30 лет, порока развития почек – 1,43 лет. Сложные ВПС имели 64% детей этой группы и они встречались чаще, чем в группе с изолированными ВПС (52,2%) [ $\chi^2 = 5,34$ ;  $p < 0,05$ ]. Наиболее встречаемые виды ВПС в группе детей с сочетанными пороками: дефект межжелудочковой перегородки – 32,6%, дефект межпредсердной перегородки – 30,3%, открытый артериальный проток 21,3%, коарктация аорты – 15,7%, транспозиция магистральных артерий – 13,5%, стеноз легочной артерии – 11,2%. Более половины пациентов со сложными ВПС имели и сложные ВПРП (31 из 57 детей – 54,4%). Из пороков развития почек в этой группе преобладали удвоение почек (19,6%), уретерогидронефроз (15,7%), пузырно–мочеточниковый рефлюкс (13,7%), эктопическая почка (11,8%), что существенно отличается от популяционной частоты изолированных ВПРП детей Санкт-Петербурга [ $\chi^2 = 5,33$ ;  $p < 0,05$ ].

Кардиохирургическая коррекция ВПС была проведена всем пациентам из этой группы, из них в большинстве случаев в условиях искусственного кровообращения – 79,8%, а без использования АИК – 20,2% детей.

Как и среди пациентов с изолированными ВПС, большинство пациентов данной группы (68,5%) имели функциональный класс недостаточности кровообращения II и выше. Из осложнений аномалий развития почек в группе с сочетанными ВПС и ВПРП инфекция мочевых путей и пиелонефрит зарегистрированы у 78,6%, пузырно–мочеточниковый рефлюкс – у 14,6% [ $\chi^2 = 12,20$ ;  $p < 0,001$ ].

Дилатация камер сердца до хирургической коррекции ВПС отмечалась у 14,6% детей, снижение ФВ у 7,9% пациентов. Данные изменения определялись характером ВПС и гемодинамическими особенностями порока сердца.

При анализе распространенности различных нарушений ритма и проводимости сердца у детей с сочетанным поражением сердца и почек, обращает на себя внимание значительно более редкая регистрация вегетативной дисфункции синусового узла – 10,1% (9 из 89 детей), по сравнению с группами с изолированными ВПС и аномалиями мочеполовой системы. Это связано с тем, что в группе с сочетанной патологией наиболее многочисленной была младшая возрастная группа. Наиболее часто регистрировалась желудочковая и предсердная экстрасистолия – у 19,1% пациентов.

### **Оценка факторов фетального программирования**

Оценили состояние здоровья матерей и отцов, имеющих детей с врожденными пороками развития сердца и почек. Возраст матери не имел существенного различия в исследуемых группах и в сопоставлении с группой сравнения. У детей, рожденных с ВПРП, отцы имели более молодой возраст, чем отцы детей с ВПС [ $p=0,0017$ ].

Здоровых матерей (без хронических заболеваний) в группах с сочетанными ВПС и ВПРП было меньше, чем в группе сравнения (соответственно;  $\chi^2=5,30$ ,  $p<0,05$  и  $\chi^2=5,68$ ;  $p<0,05$ ). Выявлена убедительная связь между заболеваниями почек и мочевыделительной системы у матерей и наличием ВПС и ВПРП ( $\chi^2=12,8656$ ;  $p=0,0049$ ).

Здоровых отцов было больше в группе сравнения и группе детей с ВПРП [ $p=0,0001$ ]. ВПС у отцов наиболее часто отмечались в группе детей с ВПС и реже всего – в группе ВПРП ( $p=0,0056$ ). Заболевания ССС чаще зарегистрированы у отцов детей с ВПС (38,1%) и сочетанными ВПС и ВПРП (30,2%), а у отцов детей с ВПРП и группы сравнения аналогичные

заболевания встречались значительно реже (соответственно, 8,5% и 10,0%) [ $p=0,0002$ ].

При оценке анализируемого показателя  $r$  [ $0 < r < 1,0$ ] наиболее значимыми заболеваниями родителей были следующие (в порядке убывания значимости признака).

*Врожденные пороки сердца:* болезни мочеполовой системы матери (0,37), болезни сердечно-сосудистой системы отца (0,275), болезни сердечно-сосудистой системы матери (0,238), болезни органов дыхания матери (0,201).

*Врожденные пороки почек:* болезни мочеполовой системы матери (0,4), болезни мочеполовой системы отца (0,078), болезни сердечно-сосудистой системы отца (0,059), болезни сердечно-сосудистой системы матери (0,042).

*Врожденные пороки сердца и почек:* болезни мочеполовой системы матери (0,464), болезни сердечно-сосудистой системы отца (0,270), болезни сердечно-сосудистой системы матери (0,155), болезни мочеполовой системы отца (0,111).

В целом во всех исследуемых группах у родителей чаще встречаются болезни мочеполовой системы и сердечно-сосудистой системы матери и отца.

Изучены течение беременности и родов у матерей детей исследуемых групп. Заболевания мочевыделительной системы во время беременности регистрировались только у женщин исследуемых групп с пороками, чаще при ВПРП, в то время как в контрольной группе таких женщин не было ( $p=0,0075$ ). Заболевания ССС в период беременности отмечены только в группах с сочетанными ВПС и ВПРП и изолированными ВПС ( $p=0,0013$ ). Беременность без осложнений была у 1,3% матерей детей с сочетанными пороками сердца и почек, у 7,1% – с ВПРП и 30,3% – с ВПС ( $p=0,0001$ ). Угроза прерывания беременности значительно чаще регистрировалась во всех группах детей с пороками, нежели в группе сравнения ( $p=0,0004$ ). Максимально выражен этот фактор в группе сочетанных пороков сердца и

почек – 60%, реже в группе ВПС – 45,5% ( $\chi^2=4,22$ ;  $p<0,05$ ) и в группе детей с аномалиями почек – 40,5% ( $\chi^2=7,61$ ;  $p<0,010$ ). Нефропатия во время беременности регистрировалась чаще у детей с сочетанными ВПС и ВПП и изолированными ВПП, чем в остальных группах [ $p=0,0003$ ].

Течение беременности осложнялось следующими факторами, которые могли внести вклад в фетальное программирование пороков (в порядке убывания значимости признака). Оценивался признак  $r$  – частота анализируемого показателя в группах [ $0<r<1,0$ ].

*Врожденные пороки сердца:* угроза прерывания беременности (0,455), гестоз I половины беременности (0,427), ОРВИ во время беременности (0,352), гестоз II половины беременности (0,298).

*Врожденные пороки почек:* гестоз I половины беременности (0,595), угроза прерывания беременности (0,405), гестоз II половины беременности (0,25), нефропатия (0,22).

*Врожденные пороки сердца и почек:* угроза прерывания беременности (0,6), гестоз I половины беременности (0,587), нефропатия (0,36), гестоз II половины беременности (0,298).

Независимо от характера порока во всех группах в числе наиболее встречаемых осложнений беременности были угроза прерывания беременности, гестоз I и II половины беременности.

Нормальное родоразрешение было у 23,1% женщин детей с сочетанными ВПС и ВПП; 38,5% – ВПС; 58,0% – ВПП и 60,0% – группы сравнения [ $p=0,0001$ ]. Кесарево сечение значительно чаще проводилось матерям, родившим детей с сочетанными ВПС и ВПП, чем в остальных группах детей [ $p=0,0001$ ].

#### *Факторы фетального программирования*

Из множества факторов влияния на фетальное программирование у детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) изучили состояние здоровья родителей до рождения, течение беременности и перенесенные заболевания во время беременности, длительность грудного вскармливания.



Факторы фетального программирования оценили у 62 детей с ЗВУР, рожденных с малой массой тела – менее 2.500 г. Гендерных различий в исследуемых группах нет [ $p>0,05$ ]. Возраст родителей детей с ЗВУР был несколько старше, чем родителей, дети которых родились доношенными, во всех исследованных группах [ $p>0,05$ ].

Всего лишь у 4,3% матерей детей с ВПС и 8,3% матерей детей с сочетанными ВПС и ВППП беременность прошла без заболеваний, в то время как в группе с ВППП таких матерей было 26,7% [ $\chi^2=11,73$ ;  $p<0,001$ ]. Матери детей с сочетанными ВПС и ВППП и изолированными ВПС чаще переносили во время беременности острую респираторную вирусную инфекцию и грипп (соответственно, 66,7% и 60,9%), чем матери детей с аномалиями почек (33,3%) [ $\chi^2=18,26$ ;  $p<0,001$ ] и значительно чаще, чем матери контрольной группы.

При проверке гипотезы о влиянии перенесенной во время беременности острой респираторной вирусной инфекции на формирование ВПС при наличии ЗВУР установлена относительно сильная сила связи для сочетанного ВПС и ВППП (коэффициент Пирсона (C') = 0.452) и средняя сила связи для изолированного ВПС (коэффициент Пирсона (C') = 0.221). Таким образом, подтверждена гипотеза, что перенесенная во время беременности острая респираторная вирусная инфекция и рождение ребенка с ЗВУР значительно повышает у него риск сочетанного ВПС и ВППП и изолированного ВПС.

Перенесенные во время беременности заболевания носоглотки и верхних дыхательных путей, леченные антибиотиками, отмечены у 43,5% матерей, родивших детей с ВПС, что существенно выше, чем в остальных группах пороков (аномалии почек – 13,3% и ВПР сердца и почек – 8,3% [ $\chi^2=32,28$ ;  $p<0,001$ ]). Эти заболевания значительно чаще отмечаются при беременностях, завершившихся рождением детей с ЗВУР во всех 3 группах в сопоставлении с беременностями, завершившихся рождением ребенка с нормальной массой тела в аналогичных группах [ $\chi^2=75,61$ ;  $p<0,0001$ ].

Установлено, что при ЗВУР матери детей с сочетанными ВПС и ВПРП во время беременности чаще имели заболевания почек и мочевыводящей системы, чем матери детей с ВПРП и ВПС [соответственно,  $\chi^2=12,59$ ;  $p<0,001$  и  $\chi^2=15,77$ ;  $p<0,001$ ]. Болезни ССС во время беременности, закончившейся рождением ребенка с ЗВУР, чаще регистрировались в группе с сочетанными ВПС и ВПРП, нежели в группе с изолированными ВПРП [ $\chi^2=10,22$ ;  $p<0,001$ ].

При ЗВУР обострения хронических заболеваний во время беременности чаще отмечались в группе с сочетанными ВПС и ВПРП, нежели в группах с изолированными ВПРП и ВПС [соответственно,  $\chi^2=4,68$ ;  $p<0,05$  и  $\chi^2=12,55$ ;  $p<0,001$ ]. При оценке влияния переносимых во время беременности заболеваний или обострений хронических заболеваний мочеполовой системы матерей детей, родившихся сочетанными пороками сердца и почек с ЗВУР и нормальной массой тела, отмечена очень сильная связь анализируемого фактора (коэффициент сопряженности Пирсона (C), что подтверждает гипотезу о влиянии ЗВУР на формирование сочетанных пороков.

Осложненное течение беременности является значимым признаком, который наблюдается в группах детей с ЗВУР и пороками в сравнении с группами детей, рожденных с нормальным весом [ $\chi^2=23,56$ ;  $p<0,001$ ]. Гестоз II половины беременности, угроза выкидыша является значимым фактором риска с исходом в ВПС (сильная связь; коэффициент Пирсона (C') = 0,674), меньшим – с исходом в сочетанный ВПС и ВПРП (средняя связь; C' = 0,325); минимальным – с исходом в ВПР почек (средняя связь; C' = 0,228).

Эпигенетические модификации при фетальном программировании могут сохраняться при ряде условий, в том числе и нарушениях в питании в ближайшие месяцы после рождения. Проанализировано грудное вскармливание у детей исследуемых групп с ЗВУР – распространенность и продолжительность. Наибольшее количество детей, не получавших грудное вскармливание, было в группе детей с сочетанными ВПС и ВПРП; больше было детей, находившихся на грудном вскармливании в группах с

изолированными ВПС и ВППП [соответственно,  $\chi^2=16,41$ ;  $p<0,001$  и  $\chi^2=5,77$ ;  $p<0,05$ ]. Подтверждена гипотеза, что при сочетанных ВПС и ВППП вероятность грудного вскармливания существенно меньше, чем при изолированных пороках сердца и почек (сильная сила связи; коэффициент Пирсона  $C' = 0.527$ ). Самая короткая продолжительность грудного вскармливания была в группе детей с сочетанными ВПС и ВППП, более продолжительным было грудное вскармливание детей с изолированными ВПС и ВППП. Полноценный анализ длительности грудного вскармливания требует значительно большего количества наблюдений.

При многофакторном дисперсионном анализе выделены 12 признаков, имеющие связь с развитием сочетанных пороков развития сердца и почек, среди которых 4 фактора наследственной обусловленности, 4 фактора ассоциированных с антенатальным периодом и 4 фактора, относящихся к непосредственному развитию ребенка. Факторы, которые могли внести вклад в фетальное программирование пороков, приводятся в порядке убывания значимости признака: сердечная недостаточность (0,944;  $p=0,0001$ ), инфекция мочевых путей (0,786;  $p=0,0003$ ), угроза прерывания беременности (0,600;  $p=0,0004$ ), гестоз I половины беременности (0,587;  $p=0,0033$ ), болезни мочеполовой системы матери (0,464;  $p=0,0029$ ), нефропатия (0,360;  $p=0,0042$ ), задержка внутриутробного развития (0,33;  $p=0,0057$ ), болезни сердечно-сосудистой системы отца (0,302;  $p=0,0042$ ), дефицит массы тела (0,300;  $p=0,035$ ), гестоз II половины беременности (0,298;  $p=0,0321$ ), болезни сердечно-сосудистой системы матери (0,169;  $p=0,0059$ ), болезни мочеполовой системы отца (0,11;  $p=0,016$ ).

Оценены лабораторные показатели у детей 3 исследованных групп. Показатели гемограммы, биохимические показатели (белок, альбумины, холестерин, АЛТ и АСТ, электролиты, мочевины, мочевая кислота) практически не отличаются в группах с различными типами пороков сердца и почек [ $>0,05$ ].

Проанализирован мочевой синдром у пациентов 3 исследованных групп по бинарному показателю признаков с помощью критерия Хи–квадрат (таблица 2).

Таблица 2 – Встречаемость признаков мочевого синдрома у пациентов

Показатель	Частота признаков (%)			$\chi^2$	Уровень Р
	ВПС	ВПП	ВПС + ВПП		
Протеинурия	5%	3%	26%	51,3069	0,0008
Лейкоцитурия	8%	16%	79%	183,8204	0,0001
Эритроцитурия	4%	8%	43%	92,0505	0,0003
Цилиндрuria	2%	0%	11%	26,8203	0,0011
Бактериурия	9%	52%	79%	157,378	0,0002
В том числе:					
Кишечная палочка	16%	38%	62%	111,7258	0,0002
Клебсиела	2%	13%	19%	27,8513	0,0015
Грибы	0%	4%	6%	10,6282	0,0049
Другое	0%	2%	11%	32,6299	0,0023

Максимальная выраженность мочевого синдрома отмечена у пациентов с сочетанными ВПС и ВПП по всем анализируемым признакам. При сопоставлении этой группы с группами с изолированными ВПС и ВПП значения коэффициента Пирсона (С') и сила связи следующие: протеинурия – 0,439 (относительно сильная), лейкоцитурия – 0,823 (очень сильная), эритроцитурия – 0,591 (относительно сильная), бактериурия – 0,815 (очень сильная).

Эти изменения объясняются более высокой частотой осложнения ИМП у детей, имеющих ВПП. В то же время, значимая выраженность мочевого синдрома при сочетанных ВПС и ВПП может объясняться более легким развитием осложнений после кардиохирургического лечения и катетер–ассоциированной инфекции в аномальной почке, нежели в здоровой. Выраженность мочевого синдрома у обследованных детей представлена в порядке убывания значимости анализируемых признаков (Pearson Chi–square.  $p=0,0001$ ): лейкоцитурия; бактериурия; эритроцитурия; протеинурия; цилиндрuria.

Изучена динамика лабораторных показателей у детей с ВПС, которым проведена хирургическая коррекция. Показатели уровня креатинина у пациентов исследуемых групп: ВПС –  $58,1 \pm 8,4$  мкмоль/л; ВПП –  $61,35 \pm 25,13$  мкмоль/л; сочетанные ВПС и ВПП –  $60,4 \pm 13,7$  мкмоль/л [ $p > 0,05$ ]. Сравнили содержание креатинина в крови до операции и через 48 часов после хирургической коррекции порока сердца у 192 детей с изолированным ВПС и у 59 детей с комбинированным пороком сердца и почек (таблица 3). Сравнение «до–после» проводили с помощью критерия Вилкоксона.

Таблица 3 – Креатинин в крови до и после хирургического лечения ВПС

Группа детей	Креатинин (мкмоль/л)		M ± m (мкмоль/л), динамика
	До операции	После операции	
ВПС	$58,1 \pm 8,4$	$54,4 \pm 11,8$	$- 3,4 \pm 6,9$
Сочетанный порок сердца и почек	$60,4 \pm 13,7$	$59,2 \pm 19,8$	$- 0,4 \pm 15,4$

При ВПС после хирургического лечения отмечена тенденция к снижению уровня креатинина в крови, более выраженная при изолированных нежели комбинированных пороках, но динамика показателей не значима [ $p > 0,05$ ]. В 4 группах наиболее частых ВПС (ДМЖП, ДМПП, ОАП, КоА) зарегистрирована тенденция к снижению уровня креатинина после хирургического лечения порока ВПС, несколько более выраженная при ДМЖП: –  $5,8$  мкмоль/л (ДМЖП); –  $2,3$  мкмоль/л (ДМПП); –  $0,6$  (ОАП) мкмоль/л; –  $3,3$  (КоА) мкмоль/л [ $p > 0,05$ ].

Коэффициент множественной корреляции между концентрацией креатинина и другими факторами влияния у пациентов с сочетанными пороками сердца и почек позволил установить 2 фактора, которые имеют связь с уровнем креатинина (мочевина и АЛТ) [ $R = 0,661391164$ ].

Проанализировано влияние оперативного лечения на ряд показателей у 40 пациентов с ВПС (мальчиков – 16, девочек – 24). Данный фрагмент был выполнен в первую очередь для сопоставления динамики концентраций цистатина и липокалина с рутинными методами оценки функционального

состояния почек (креатинин и мочевины) после хирургических вмешательств по поводу ВПС с применением аппарата искусственного кровообращения.

А.С. Марина и Ю.В. Наточин [2016] предлагают градации возраста с учетом эволюции парциальных функций почек (группы детей до 2-х лет и старше) и мотивируют такой подход тем, что у детей старше двух лет функциональные показатели почки близки к аналогичным у взрослых. Пациенты были разделены на 2 подгруппы по возрасту: до 2-х лет – 23 ребенка (мальчиков – 7, девочек – 16; средний возраст  $8,48 \pm 1,3$  месяца); старше 2-х лет – 17 детей (мальчиков – 9, девочек – 8; средний возраст  $8,38 \pm 1,23$  лет). 1-й забор крови осуществлялся за сутки до хирургического лечения, 2-й забор крови – через 48 часов после окончания операции. Моча для исследования собиралась за сутки до операции и через 48 часов после хирургического вмешательства (таблица 4).

Таблица 4 – Влияние хирургического лечения на лабораторные показатели у детей до 2-х лет (n = 23)

Показатель	До операции	После операции	Динамика (%)	Уровень P Вилкоксона
	M ± m	M ± m		
Hb	123,9 ± 13,4	119,3 ± 12,5	- 3,7%	0,1627
L	8,2 ± 2,2	12,0 ± 2,4	46,3%	0,0001
ALT (МЕ/л)	22,8 ± 8,6	24,4 ± 9,7	7,1%	0,8196
AST (МЕ/л)	35,7 ± 10,9	50,9 ± 54,7	42,8%	0,3065
Мочевина (ммоль/л)	4,0 ± 1,6	4,5 ± 1,6	12,2%	0,3986
Креатинин (мкмоль/л)	47,0 ± 7,1	47,0 ± 9,0	- 0,1%	0,7843
СКФ (по креатинину) мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	59,0 ± 12,9	60,5 ± 13,6	2,5%	0,3615
Цистатин (мг/л)	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,2	- 10,4%	0,0944
СКФ (по цистатину) мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	53,4 ± 14,7	57,4 ± 13,3	7,4%	0,0244
NGAL (нг/мл)	21,3 ± 8,1	34,5 ± 17,5	62,3%	0,0013

После оперативного лечения ВПС СКФ (по цистатину) выросла в обеих группах: у детей старше 2-х лет [p=0.0003] и до 2-х лет [p=0.0244]. При сравнении СКФ (по цистатину) двух групп по динамике бинарных показателей (снижение или увеличение показателя) подтверждено преобладание улучшения анализируемого параметра в первую очередь у

детей старше 2–х лет – на 20,3% (до 2–х лет – на 7,4%) [ $p=0.0131$ ] (таблица 5).

Таблица 5 – Влияние хирургического лечения на лабораторные показатели у детей старше 2–х лет ( $n = 17$ )

Показатель	До операции	После операции	Динамика (%)	Уровень P Вилкоксона
	$M \pm m$	$M \pm m$		
Hb	$127,9 \pm 13,1$	$116,2 \pm 13,4$	- 9,1%	0,0016
L	$6,6 \pm 1,1$	$11,8 \pm 1,8$	78,1%	0,0003
ALT (МЕ/л)	$14,6 \pm 4,6$	$19,9 \pm 7,4$	36,1%	0,0036
AST (МЕ/л)	$27,1 \pm 6,0$	$30,1 \pm 12,4$	10,8%	0,6529
Мочевина (ммоль/л)	$4,1 \pm 1,1$	$4,4 \pm 1,7$	8,6%	0,5014
Креатинин (мкмоль/л)	$62,3 \pm 11,8$	$61,7 \pm 13,8$	- 0,9%	0,3684
СКФ (по креатинину) мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	$75,4 \pm 11,9$	$77,9 \pm 18,8$	3,4%	0,2461
Цистатин (мг/л)	$1 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,2$	- 19,4%	0,0005
СКФ (по цистатину) мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	$68,3 \pm 11,7$	$82,2 \pm 13,6$	20,3%	0,0003
NGAL (нг/мл)	$24,8 \pm 15,1$	$28,3 \pm 11,4$	14,2%	0,2097

После хирургического лечения ВПС у детей раннего возраста отмечено значимое повышение содержания липокаина [ $p=0,0013$ ], уровень его повышался у 62,3% пациентов. У детей старше 2–х лет нарастание уровня липокалина было незначительно [ $p>0,05$ ] и отмечено только у 14,2% пациентов [ $\chi^2=48,98$ ;  $p<0,0001$ ].

У детей раннего возраста более четкое представление о динамике послеоперационного процесса позволяет получить исследование цистатина и липокалина. Увеличение СКФ по цистатину отмечается раньше, чем определяемое по креатинину ( $p=0,0244$ ). Повышение уровня липокалина ( $p=0,0013$ ) свидетельствует о возможном остром ишемическом повреждении почек при операциях с АИК. Для концентрации липокалина сила связи между параметрами до и после хирургического лечения сильная (коэффициент Пирсона [ $C'$ ] – 0,627).

У детей старшего возраста (после 2–х лет) течение послеоперационного периода целесообразно оценить по динамике концентрации цистатина и СКФ, рассчитанной по цистатину. В отличие от уровня креатинина в сыворотке крови, который после оперативного лечения повышался у трети

пациентов, у цистатина отмечено статистически значимое снижение его концентрации. Тенденция к снижению концентрации цистатина после хирургического лечения является чрезвычайно важным предиктором снижения частоты «кардиоваскулярных событий». СКФ, рассчитанная по цистатину, более информативна, чем определенная по креатинину [ $\chi^2=13,67$ ;  $p<0,01$ ], и позволяет более четко оценить тяжесть и прогноз развития почечных и кардиоваскулярных рисков, то есть кардиоренального синдрома.

*Оценка анализов мочи у детей с ВПС до и после хирургического лечения.* До хирургического лечения у пациентов до 2-х лет и старше в анализах мочи не отмечалось наличия белка, число лейкоцитов не превышало 5 в поле зрения, посев мочи был стерильным. После хирургической коррекции ВПС протеинурия наблюдалась у 43,5% детей до 2-х лет [ $\chi^2=12,78$ ;  $p<0,001$ ] и 64,7% детей старше 2-х лет [ $\chi^2=16,26$ ;  $p<0,0001$ ]. Лейкоцитурия зарегистрирована у 26,1% детей моложе 2-х лет [ $\chi^2=6,9$ ;  $p<0,01$ ] и 35,3% детей старше 2-х лет [ $\chi^2=7,29$ ;  $p<0,01$ ]. Таким образом, изменения в анализах мочи после хирургической коррекции ВПС являются значимыми признаками и подтверждают концепцию кардиоренального синдрома.

Моделирование наиболее часто встречающихся признаков (протеинурия, лейкоцитурия) в послеоперационном периоде хирургического лечения пороков сердца проводили с помощью многофакторного анализа – деревьев решений для оптимизации прогнозирования этих состояний. Деревья решений показывают, что на значения «протеинурия» в послеоперационном периоде в большей степени оказывают влияние СКФ (по цистатину) и в меньшей степени уровень гемоглобина (после операции) и лейкоцитоз (до операции). На риск развития «лейкоцитурии» в послеоперационном периоде с большей степенью оказывают влияния показатели СКФ (по цистатину) и в меньшей степени лейкоцитоз (после операции). На основании моделирования дерева решения разработаны схема



принятия решений о риске развития ИМП после хирургической коррекции ВПС – рис. 1.

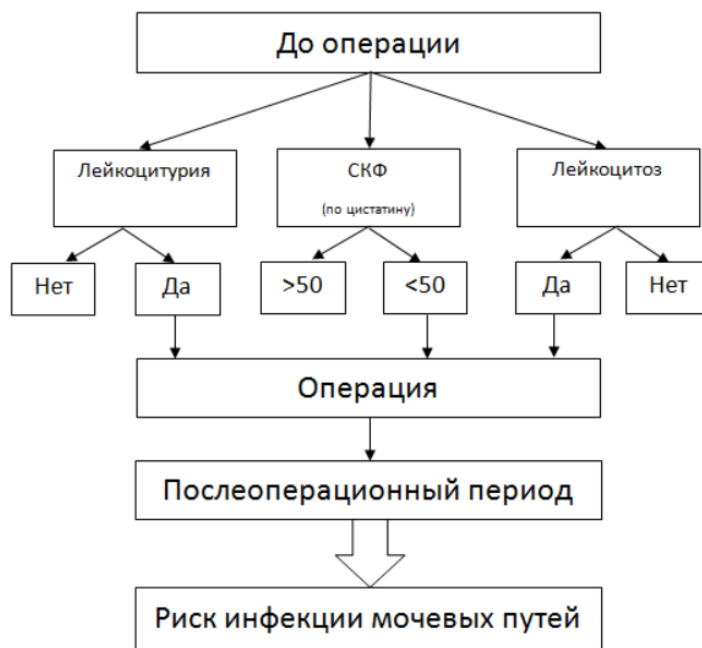


Рисунок 1. Схема принятия решения о риске развития инфекции мочевых путей в послеоперационном периоде (хирургическая коррекция ВПС)

Проанализирован спектр генетических аномалий при врожденных пороках сердца у 377 детей в возрасте от рождения до 17 лет (средний возраст 3,08 лет), находившихся на лечении в ДКХО СЗФМИЦ В.А. Алмазова. Генетические синдромы подтверждены у 39 детей из 377 – 10,3 %. После исключения детей с уже установленными генетическими синдромами среди детей с ВПС осталось 338 детей. В исследование включено 25 детей с сочетанными врожденными пороками сердечно–сосудистой и мочевой систем в возрасте от 1 месяца до 18 лет, которым был проведен полногеномный высокоразрешающий молекулярно–цитогенетический анализ с помощью подхода сравнительной геномной гибридизации на ДНК–микрочипах (array–CGH) (мальчики – 17; девочки – 8; средний возраст 5,8 лет). Среди 25 пациентов у 92% (23 из 25) наблюдались сложные ВПС, у 48% (12 из 25) – еще и сложный порок развития почек.

В результате проведенной геномной гибридизации у 3 из 25 детей выявлены известные хромосомные аномалии (1 – трисомия 21 хромосомы

синдром Дауна [ДМЖП и удвоение почек]), 2 – делеция района плеча 22 хромосомы 22q11.21 (Di George chromosome region [ОАС и уретерогидронефроз] и [тетрада Фалло и гипоплазия почек]). При этом необходимо отметить отсутствие у этих пациентов характерных для данных синдромов фенотипов. Еще у 5 из 25 детей с сочетанными ВПС и ВПП выявлены микроструктурные аномалии хромосом, приводящие к изменениям в следующих генах:

1. Дупликация гена DHFR, продуктом которого является белок дигидрофолат–редуктаза, относящийся к ключевым ферментам внутриклеточного метаболизма фолатов, участвующий в регуляции экспрессии некоторых транскрипционных факторов (NKX2.5, TBX1, TBX20), необходимых для формирования сердца в эмбриогенезе [АВК и гидронефроз].

2. Дупликация гена ZNF649 – транскрипционный фактор – с доменом типа «Цинковые пальцы», участвующий в кардиогенезе и нефрогенезе [ТМА и агенезия почки справа].

3. Дупликация гена NPHP1 Nephrocystin 1, ассоциированного с различными вариантами цилиопатий [ДМПП, ДМЖП и агенезия почки слева].

4. Дупликация гена NNT (nicotinamide nucleotide transhydrogenase), кодирующего белок внутренней мембраны митохондрий, компонента электрон–транспортной дыхательной цепи. Данный белок интенсивно экспрессируется в тканях сердца, почек и надпочечников [Гемодинамика единственного желудочка и удвоение почки].

5. Делеция участка гена LCLAT1 (lysocardiolipin acyltransferase 1). Продукт экспрессии гена катализирует ацилирование лизокардиолипина (кардиолипин–фосфолипид, ключевой компонент внутренней мембраны митохондрий) и наиболее активно экспрессируется в сердце, печени, почках, локализуясь в эндоплазматическом ретикулуме [Тетрада Фалло и подковообразная почка].

Проанализировано хирургическое лечение 89 детей с сочетанными ВПС и ВПРП. Хирургическая коррекция по поводу порока сердца в анализируемой группе была проведена 70 детям (78,7%). Операция на сердце и сосудах проводилась с АИК у 69 детей (98,6%), что существенно отличается от группы детей с изолированными ВПС (76,8%) [ $\chi^2=21,40$ ;  $p<0,001$ ]. У 48 пациентов группы с сочетанными пороками была выполнена радикальная операция на сердце (75%), у остальных – этапное оперативное лечение (2 этапа – 21,9%; 3 этапа – 3,1%). По поводу ВПРП оперированы – 34 ребенка (38,2%). 28 детей оперированы и на сердце и на почках.

Наряду с хирургическим лечением ВПС пациенты получали комплексную терапию в соответствии с характером порока и наличием осложнений, включая имплантацию девайсов (электрокардиостимулятор, кардиовертер-дефибриллятор), а также проведенную трансплантацию сердца одной пациентке.

Объем терапии в группе с сочетанными пороками был существенно выше, чем в группах с изолированными пороками сердца и почек.

Терапия включала медикаментозную поликомпонентную терапию, немедикаментозные и высокотехнологические методы лечения.

Персонализированный подход к ведению детей с сочетанными ВПС и ВПРП предполагает этапность:

1. Пренатальная диагностика врожденных пороков сердца и почек
2. Персонализированное постнатальное наблюдение и лечение ребенка с сочетанным врожденным пороком сердца и почек
3. Персонализированное наблюдение ребенка в поликлинике

Проведен сравнительный анализ 2 групп пациентов с сочетанными пороками сердца и почек: 1 группа сравнения – стандартный метод диагностики и лечения по общепринятым методам ведения детей (клинические рекомендации) – 36 детей, 2 группа – персонализированный

подход – 38 детей. Основная группа и группа сравнения однородны между собой и практически не различались по возрасту родителей, числу беременностей и родов, наличию хронических заболеваний у матерей и отцов, сроку родоразрешения, массе и длине тела при рождении [ $p=0.9472$ ].

У детей с сочетанными пороками сердца и почек в 1 группе значительно раньше диагностировались ВПС (61,1%), нежели ВПРП – (38,9%) [ $\chi^2 = 9,86$ ;  $p<0,01$ ]. При персонифицированном подходе первым диагностировался несколько чаще ВПС – 56,8% (ВПРП – 43,2%) [ $p>0,05$ ]. Структура врожденных пороков в исследуемых группах не имела существенных различий.

Соблюдали программу наблюдения по кардиологии все пациенты 2 группы, в то время как группы сравнения только 38,7% [ $p<0.0001$ ]. В группе персонифицированного наблюдения комплаенс (отношение фактической терапии к терапии стандарту) составил 81,1% пациентов, а в группе сравнения – 47,2% [ $p=0.0025$ ]. Соблюдали программу наблюдения по нефрологии 23,7% пациентов основной группы; в группе сравнения таких пациентов не было [ $p=0.0018$ ]. Нефропротекция чаще проводилась у детей основной группы (44,7%), чем в группе сравнения (30,6%) [ $\chi^2 =4,23$ ;  $p<0.05$ ]. Инфекция мочевых путей зарегистрирована несколько реже у пациентов основной группы, чем в группе сравнения (соответственно, 34,2% и 44,4%;  $p>0.05$ ).

Прогрессирование ФК–СН имело место у 24,3% пациентов основной группы и 50% группы сравнения [ $p=0.0231$ ]. Не отмечено прогрессирования ХБП у детей основной группы, в то время как в группе сравнения оно имело место у 38,9% пациентов [ $p<0.0001$ ]. Значительно меньше умерло детей до 1 года в основной группе (1 ребенок – 2,6%), чем в группе сравнения (6 детей – 16,7%) [ $p=0.0392$ ].

На основании моделирования дерева решений разработана схема принятия решения о риске ФК–СН (рис. 2) и ХБП (рис. 3).

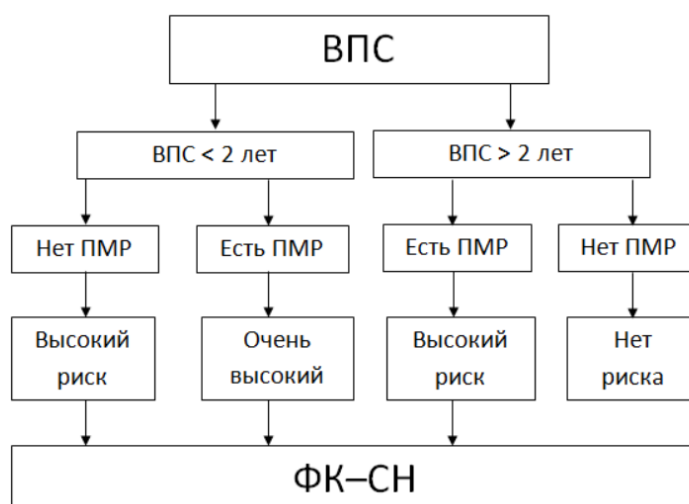


Рисунок 2. Схема принятия решения о риске развития и прогрессирования функционального класса сердечной недостаточности

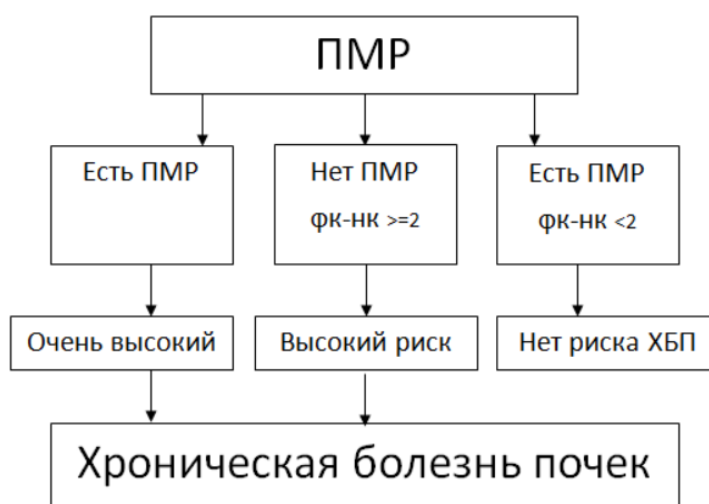


Рисунок 3. Схема принятия решения о риске прогрессирования хронической болезни почек

Персонализированный подход к ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек позволяет раньше типировать врожденные пороки развития и начинать хирургическую коррекцию; осуществлять квалифицированное кардиологическое и нефрологическое наблюдение и проводить кардиопротекцию и нефропротекцию. Все эти мероприятия способствуют более благоприятному течению заболевания (уменьшению прогрессирования сердечной недостаточности и хронической болезни почек),

существенному снижению младенческой смертности, значительному улучшению прогноза.

## **ВЫВОДЫ**

1. Распространенность сочетанных поражений сердечно-сосудистой системы и почек (кардиоренальный синдром) составляет 12,2 на 1000 детей, на основании 126 524 обращений в лечебно-профилактические учреждения Санкт-Петербурга в 2012–2014 годах.

2. Распространенность болезней мочеполовой системы у детей с заболеваниями системы кровообращения составляет 95,8 на 1000, а болезней системы кровообращения у детей с заболеваниями мочеполовой системы – 104,1 на 1000 пациентов, что существенно превышает эти показатели в детской популяции.

3. По секционным данным 34,4% детей с аномалиями почек и мочевыделительной системы имели врожденный порок сердца.

4. При сочетанных пороках сердца и почек 60,5% детей имели сложные врожденные пороки сердца и 54,4% – сложные врожденные пороки развития почек. Структура сочетанных пороков существенно отличается от популяционного регистра изолированных пороков, что позволяет предположить наличие общего механизма нарушения эмбриогенеза.

5. При многофакторном дисперсионном анализе выявлены 12 факторов, имеющие связь с развитием сочетанных пороков развития сердца и почек, среди которых 4 фактора наследственной обусловленности; 4 фактора, ассоциированных с антенатальным периодом; 4 фактора, относящиеся к непосредственному развитию ребенка.

6. Дети с сочетанными пороками развития сердца и почек, в сопоставлении с детьми остальных групп с изолированными пороками и здоровых детей, имели меньшую массу и длину тела при рождении, короткую продолжительность грудного вскармливания, значительно чаще

имели осложнения, в частности инфекцию мочевой системы; у них был максимально выражен мочевой синдром.

7. Оценка функционального состояния почек у детей по динамике уровня цистатина более информативна, чем по уровню креатинина. Снижение концентрации цистатина после операции – важный предиктор снижения частоты «кардиоваскулярных событий».

8. Повышение содержания NGAL (липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой) после кардиохирургического вмешательства с искусственным кровообращением у детей до 2-х лет – ранний предиктивный маркер острого повреждения почек.

9. У детей с сочетанными пороками развития сердца и почек, родившихся с массой тела менее 2500 г, выявлены следующие факторы, указывающие на фетальное программирование: острая респираторная вирусная инфекция во время беременности, болезни мочеполовой системы матери, угроза прерывания беременности, нефропатия, гестоз 2-й половины беременности, обострение хронических заболеваний во время беременности.

10. Применение полногеномного высокоразрешающего цитогенетического анализа у детей с сочетанными пороками сердца и почек без фенотипических проявлений позволило дополнительно выявить известные числовые и макроструктурные хромосомные аномалии в 12% случаев и микроструктурные аномалии хромосом (дупликация и делеция) в 20% случаев.

11. Персонафицированный подход к ведению и лечению детей с сочетанными пороками сердца и почек, по сравнению со стандартным протоколом, позволил снизить частоту прогрессирования сердечной недостаточности с 50% до 23%, предотвратил прогрессирование хронической болезни почек и привел к снижению младенческой смертности с 16,7% до 2,6% в течение 1 года наблюдения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При изолированном пороке сердца необходимо обследование почек и мочевыделительной системы, а при изолированном пороке почек – сердечно-сосудистой системы для исключения сочетанных пороков развития.

2. Для уточнения характера кардиоренальных взаимоотношений при изолированном пороке сердца показано проведение ультразвукового исследования мочевой системы, анализа скорости клубочковой фильтрации, посева мочи, оценки кристаллурии.

3. Для уточнения характера кардиоренальных взаимоотношений при изолированном пороке почек показано проведение электрокардиографии, эхокардиографии с доплеровским анализом, суточного мониторирования артериального давления.

4. Пренатальная диагностика сочетанных пороков развития сердца и почек предполагает проведение пренатального консилиума. В решении консилиума должны быть определены сроки и место родоразрешения, этапность оказания специализированной или высокотехнологичной медицинской помощи.

5. Оценка функционального состояния почек после оперативного лечения по скорости клубочковой фильтрации, рассчитанная по уровню креатинина и цистатина, более информативна по цистатину. Уменьшение концентрации цистатина после операции свидетельствует в пользу снижения выраженности кардиоренального синдрома.

6. Повышение содержания NGAL (липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиной) у детей раннего возраста уже в первые сутки после хирургической коррекции врожденного порока сердца, выполненной с использованием аппарата искусственного кровообращения, является самым ранним маркером острого повреждения почек.

7. При хирургическом лечении врожденных пороков сердца возможно использование дерева для принятия решений о риске лейкоцитурии и протеинурии в послеоперационном периоде. При динамическом наблюдении



деревья решений помогают оценить риск развития и декомпенсации хронической сердечной недостаточности и нарастание степени хронической болезни почек.

8. У детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек показано проведение полногеномного высокоразрешающего цитогенетического анализа.

9. Для прогнозирования развития осложнений в послеоперационном периоде кардиохирургического лечения детей с сочетанными пороками сердца и почек рекомендовано использовать специальные схемы для принятия решений.

## **СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Статьи в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук**

1. Эрман, М.В. Врожденные пороки сердца у детей с аномалиями развития почек / М.В. Эрман, **Т.М. Первунина**, Е.Е. Грысык // Нефрология.– 2011.– т. 15.– №4. – с. 102–103.

2. Эрман, М.В. Заболевания почек и мочевыделительной системы и сердечно–сосудистой системы у детей Санкт–Петербурга / М.В. Эрман, **Т.М. Первунина** // Медицинский вестник Юга России. – 2012. – Десятый Российский конгресс по детской нефрологии – с. 95.

3. Эрман, М.В. Кардиоренальный континуум у детей (обзор литературы) / М.В. Эрман, **Т.М. Первунина** // Вестн. С.–Петерб. ун–та. Сер. 11. 2012. Вып. 2. С. 53–57.

4. Васичкина, Е.С. Сочетанное поражение синусового узла и атриовентрикулярного соединения у детей. Клиническая и электрофизиологическая характеристики и течение бинодальной патологии / Е.С. Васичкина, Т.К. Кручина, **Т.М. Первунина**, Д.Ф. Егоров и др. // Вестник Санкт–Петербургского университета. Серия 11. Медицина.– 2012.– № 2.– С. 58–67.

5. Эрман, М.В. Кардиоренальный синдром у детей / М.В. Эрман, **Т.М. Первунина** // Педиатрия. 2012. Т.91. №5. с. 45–49. **Входит в международные базы данных: Scopus**

6. Эрман, М.В. Эпидемиология кардиоренального синдрома у детей / М.В. Эрман, **Т.М. Первунина**, О.М. Моисеева // Нефрология.– 2012.– т. 16.– №4.– с. 62–68.
7. Эрман, М.В. Фетальное программирование почечных функций / М.В. Эрман, **Т.М. Первунина** // Практическая медицина. – 2012. – 9(65). – с. 56–60.
8. Шляхто, Е.В. Трансплантация сердца у пациентки молодого возраста с дилатационной кардиомиопатией и вторичным антифосфолипидным синдромом / Е.В. Шляхто, М.Л. Гордеев, Г.В. Николаев, Ю.В. Сазонова, **Т.М. Первунина** // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2013. Т. XV. № 1. с. 75–79.
9. Эрман, М.В. Клинический эффект антимикробной терапии мочевой инфекции у детей / М.В. Эрман, О.В. Рыбальченко, О.Г. Орлова, **Т.М. Первунина** и др. // Вестн. С.–Петерб. ун–та. Сер. 11. 2013. Вып. 4. С. 60–68.
10. Рыбальченко, О.В. Избирательное действие ингибиторзащищенных аминопенициллинов на бактериальные биопленки эшерихий, стафилококков и лактобацилл / О.В. Рыбальченко, В.М. Бондаренко, О.Г. Орлова, И.Л. Потокин, **Т.М. Первунина** // Лечение и профилактика. 2013, №4(8), с. 29–33.
11. Эрман, М.В. Инфекция мочевой системы у детей. Формуляр антибактериальных препаратов: польза и вред с позиций доказательной медицины / М.В. Эрман, **Т.М. Первунина**, О.В. Рыбальченко, О.Г. Орлова О.Г. и др. Инфекция мочевой системы у детей. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014, Т. 59, №5, с. 120–121.
12. **Первунина, Т.М.** Фетальное программирование и гипертензия. Механизмы развития (Обзор) / **Т.М. Первунина**, М.В. Эрман, О.М. Моисеева // Вестн. С.–Петерб. ун–та. Сер. 11. 2014. Вып. 3. С. 5–18.
13. Авдоница, Н.Г. Особенности тактики ведения детей и подростков с артериальной гипертензией / Н.Г. Авдоница, **Т.М. Первунина**, Л.С. Коростовцева, Н.Э. Звартау и др. // Артериальная гипертензия. 2015, №1(21), с. 27–31.
14. **Первунина, Т.М.** Сравнительная геномная гибридизация у больных с сочетанными врожденными пороками сердца и почек / **Т.М. Первунина**, А.А. Костарева, А.А. Злотина, О.М. Моисеева и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. – Т. 60. – №4. – с.190–191.
15. Соснина, И.Б. Опыт ретроспективной диагностики гипофосфатазии у детей / И.Б. Соснина, М.Б. Сукчев, Т.М. Ивашикина, Е.В. Снегова, В.П. Пашкова, О.А. Клименкова, **Т.М. Первунина** // Русский медицинский журнал. – 2016, Т. 24., № 26, с. 1783–1786.
16. Костарева, А.А. Генетические варианты кардиомиопатий с нейромышечным фенотипом / А.А. Костарева, **Т.М. Первунина**, О.М. Моисеева, Т.Л. Вершинина, А.Я. Гудкова, Е.И. Романова, С.Н. Козлова, Д.И.

Руденко, Е. Сьерсен, Г. Сьеберг, Е.В. Шляхто // Журнал сердечная недостаточность. 2016. Т. 17. № 4. С. 278–286.

17. Эрман, М.В. Катетер–ассоциированная инфекция у детей / М.В. Эрман, О.В. Рыбальченко, **Т.М. Первунина** // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016, Т. 61, №4, с. 221–222.

18. Митрофанова, Л.Б. Некомпактный миокард левого желудочка. Клинико–морфологическое исследование / Л.Б. Митрофанова, О.М. Моисеева, Д.А. Хашевская, Н.А. Митрофанов, **Т.М. Первунина**, Заклязьминская Е.В., Ковальский Г.Б. // Архив патологии. 2016; 78(2):29–35. **Входит в международные базы данных: Scopus/EMBASE.**

19. Васичкина, Е.С. Особенности и характер течения атриовентрикулярных блокад на фоне миокардита у детей младшего возраста / Е.С. Васичкина, Н.М. Люскина, **Т.М. Первунина**, Д.С. Лебедев // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 1. – С. 26–31. **Входит в международные базы данных: Scopus/EMBASE**

20. Мельник, О.В. Клинический полиморфизм РАСопатий в условиях детского кардиологического отделения / О.В. Мельник, А.Я. Гудкова, Т.Л. Вершинина, И.Л. Никитина, А.А. Костарева, **Т.М. Первунина** // Consilium Medicum. 2017; 19 (12): 100–104.

21. Рыбальченко, О.В. Подавление биопленок условно патогенных бактерий на мочевых катетерах / О.В. Рыбальченко, О.Г. Орлова, М.В. Эрман, **Т.М. Первунина**, В.В. Капустина, Е.Н. Парийская // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. №3. с. 3–12.

22. Васичкина, Е.С. Клинико–электрофизиологическое течение бинодальной болезни у детей с имплантированными электрокардиостимуляторами / Е.С. Васичкина, Т.К. Кручина, **Т.М. Первунина**, Д.Ф. Егоров, Д.С. Лебедев // Практическая медицина. – 2017. – 2(103). – с. 78–81.

23. Костарева, А.А. Генетический спектр идиопатической рестриктивной кардиомиопатии / А.А. Костарева, А.Я. Гудкова, **Т.М. Первунина**, А.М. Киселев, А.А. Полякова, М.В. Туральчук, Е.Н. Семернин, А.А. Князева, Т.Л. Вершинина, И.Л. Никитина, А.А. Ключина, Е.В. Шляхто // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017. – № 1. – с. 39–46.

24. Васичкина, Е.С. Комплексная модель оценки риска неблагоприятного течения бинодальной патологии у детей / Е.С. Васичкина, **Т.М. Первунина**, Т.К. Кручина, Д.Ф. Егоров, Д.С. Лебедев // Вестн. С.–Петербург. ун–та. 2018. Сер. 11. Медицина. Т. 13. Вып. 2. С. 164–173.

25. Симоненко, М.А. Опыт трансплантации сердца у детей в Северо–Западном Федеральном округе Российской Федерации / М.А. Симоненко, **Т.М. Первунина**, П.А. Федотов, Ю.В. Сазонова, Е.С. Васичкина, В.Е. Рубинчик, А.В. Березина, Д.А. Зверев, А.Е. Баутин, А.А. Костарева, А.П. Полякова, Л.Б. Митрофанова, М.Ю. Ситникова, Г.В. Николаев, М.Л. Гордеев, М.А. Карпенко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. том XX. №2. с. 37–46. **Входит в международные базы данных: WoS, Scopus/EMBASE.**

26. Орлова, О.Г. Риск развития инфекционного процесса у детей с сочетанными врожденными пороками развития сердца и почек / О.Г. Орлова, О.В. Рыбальченко, М.В. Эрман, **Т.М. Первунина**, А.Ю. Фонтуренко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. №1. с. 23–31.

**Статьи, опубликованные в изданиях, входящие в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus, Web of Science**

1. Khodyuchenko T., Congenital Heart Defects Are Rarely Caused by Mutations in Cardiac and Smooth Muscle Actin Genes / T. Khodyuchenko, A. Zlotina, **T. Pervunina**, D. Zverev et al. // BioMed Research International. 2015. T. 2015. Article ID 127807, 3 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/127807>.

2. **Pervunina, T.** Neonatal hypertrophic cardiomyopathy caused by double mutation in RAS pathway genes / **T. Pervunina**, T. Vershinina, A. Kiselev, I. Nikitina et al. // International Journal of Cardiology. 2015. T. 184. №1. С. 272–273.

3. Kostareva, A. Genetic Spectrum of idiopathic Restrictive Cardiomyopathy Uncovered by Next-Generation Sequencing / A. Kostareva, A. Kiselev, A. Gudkova, D. Frishman, N. Smolina, S. Tarnovskaya, D. Nilsson, A. Zlotina, T. Khodyuchenko, T. Vershinina, **T. Pervunina**, A. Klushina, A. Kozlenok, G. Sjoberg, I. Goolovljova, T. Sejersen, E. Shlyakhto // PLoS One. 2016 Sep 23;11(9):e0163362.doi: 10.1371/journal.pone.0163362.

4. Zlotina, A. Ring chromosome 18 in combination with 18q12.1 (DTNA) interstitial microdeletion in a patient with multiple congenital defects / A. Zlotina, T. Nikulina, N. Yany, O. Moiseeva, **T. Pervunina**, E. Grekhov, A. Kostareva // Molecular Cytogenetics. 2016. 9:18. 7 pages. DOI 10.1186/s13039-016-0229-9.

**Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ**

«Программа ввода данных показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы и почек у детей с ожирением и артериальной гипертензией (KUPRI)» от 12.08.2015 г. № 2015618616 / Н.Б. Куприенко, С.Б. Анохин, В.А. Барт, Н.Н. Смирнова, И.А. Леонова, Е.Ю. Гуркина, Н.В. Петрова, **Т.М. Первунина**

**Главы в монографиях**

1. **Первунина, Т.М.** Врожденные пороки развития сердца и почек / **Т.М. Первунина**, М.В. Эрман, А.А. Костарева, А.М. Злотина и др. // Трансляционная медицина. 2-е издание / под ред. академика РАН Е.В. Шляхто. – Санкт-Петербург: ЛД-ПРИНТ, 2015. – с. 341–356.

2. Эрман, М.В. Инфекция мочевых путей в амбулаторной практике педиатра /М.В. Эрман, **Т.М. Первунина**// Справочник врача-педиатра участкового: издание 3-е, исправл. и дополнен. / Эрман Л.В., Булатова Е.М., Симаходский А.С. – Санкт-Петербург: Любавич, 2018. – с. 310–318.

### **Учебно-методические пособия**

1. Эрман, М.В. Инфекция мочевой системы «Пособие для участкового педиатра» / М.В. Эрман, И.Н. Лупан, **Т.М. Первунина**, О.В. Рыбальченко и др. – Челябинск: Изд-во «Пирс», 2013. – 52 с.
2. **Первунина, Т.М.** Сердечно–сосудистая система у детей. Врожденные пороки сердца // **Т.М. Первунина**, Е.Е. Грысык, Е.Д. Кохан // Учебно–метод. пособие. Издание 2–е изд., перераб. и доп. СПб. Изд. СПбГУ 2018.– 20 с.

### **Другие печатные работы в журналах и сборниках**

1. Эрман, М.В. Пороки почек и анатомия сердца у детей / М.В. Эрман, Е.Е. Грысык, **Т.М. Первунина** // Медицина XXI век. №2 (3).– 2006.– с. 48–52.
2. **Первунина, Т.М.** Нарушения ритма и проводимости сердца в структуре кардиоренального синдрома у детей / **Т.М. Первунина**, Е.С. Васичкина // Знание пропедевтики – основа клинического мышления педиатра: сборник трудов; под ред. В.В. Юрьева, В.П. Новиковой, А.С. Симаходского. – СПб. : ИнформМед, 2015. – С. 165–171.
3. **Первунина, Т.М.** Современный взгляд на проблему врожденных пороков развития сердца и почек / **Т.М. Первунина**, Т.К. Кручина, А.А. Костарева, А.М. Злотина, Е.В. Грехов // Акушерство и гинекология Санкт–Петербурга. 2016; (1):26–31.

### **Тезисы международных и Российских конгрессов, съездов, конференций**

1. **Первунина, Т.М.** Нарушение ритма сердца и проводимости в структуре кардиоренального синдрома у детей / Т.М. Первунина, Е.С. Васичкина // Тезисы Конгресса «Детская кардиология 2012». Москва. 4 – 5 июня 2012. – с. 138–139.
2. **Первунина, Т.М.** Распространенность и структура кардиоренального синдрома при сочетанном поражении мочеполовой и сердечно–сосудистой систем у детей Санкт–Петербурга / Т.М. Первунина, М.В. Эрман // Материалы VI научно–практической конференции с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт–Петербург – 2013». – СПб., 2013. – с. 90–91.
3. **Первунина, Т.М.** Врожденные пороки почек у детей, рожденных с низкой массой тела / Т.М. Первунина, М.В. Эрман // Материалы VII Российского форума с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально–значимых заболеваний. Санкт–Петербург – 2013». СПб.: ИТЦ «Символ». – 2013. – с. 169.
4. Эрман, М.В. Фетальное программирование числа нефронов / М.В. Эрман, **Т.М. Первунина** // Тезисы Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». М.: Изд-во Status Present, 2014. – с.25–26.

5. **Первунина, Т.М.** Факторы риска формирования врожденных пороков развития мочевой системы // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. Труды X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. СПб. – 2015. Т.10, часть 2. – с. 530–531

6. Симоненко, М.А. Опыт трансплантации сердца у детей в Северо-Западном Федеральном округе России / М.А. Симоненко, **Т.М. Первунина**, П.А. Федотов, Ю.В. Сазонова и др. // Российский национальный конгресс кардиологов. 22–25 сентября 2015 г. Материалы Конгресса. М. – с. 578.

7. Erman, M.V. CANEPHRON N IN TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN / M.V. Erman, O.V. Rybalchenko, **Т.М. Pervunina** // Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. The 20<sup>th</sup> International Congress «PHYTOPHARM 2016». Abstracts Book. V. 14. – S.- P. 17. –2016.

8. Malaschicheva, A. Notch signaling is activated in cardiac progenitor cells of fetralogy of Fallot patients / Malaschicheva A., Kozyrev I., Ignatieva E., **Pervunina T.**, Grehov E., Gordeev M., Kostareva A. // 51<sup>st</sup> Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. Lyon–France. 29 March – 1 April 2017. P 29.

### Список сокращений

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АИК – аппарат искусственного кровообращения
- ВПР – врожденный порок развития
- ВПРП – врожденный порок развития почек
- ВПС – врожденный порок сердца
- ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
- ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
- ЗВУР – задержка внутриутробного развития
- ИМП – инфекция мочевых путей
- КДЦД – консультативно–диагностический центр для детей
- КоА – коарктация аорты
- КРС – кардиоренальный синдром
- МПС – мочеполовая система
- ОАП – открытый артериальный проток
- ПМР – пузырно–мочеточниковый рефлюкс
- РААС – ренин–ангиотензин–альдостероновая система
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СМАД – суточное мониторирование артериального давления
- ССС – сердечно–сосудистая система
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФК (СН) – функциональный класс, сердечная недостаточность
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

NGAL или NT-proBNP – мозговой N-терминальный натрийуретический пептид (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)