

На правах рукописи

Комарова Ирина Васильевна

**АНОМАЛИЯ ЭБШТЕЙНА У ПЛОДА: УЛЬТРАЗВУКОВАЯ
ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена на кафедре ультразвуковой и пренатальной диагностики Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Медведев Михаил Васильевич**

Официальные оппоненты:

- д.м.н., профессор **Лютая Елена Дмитриевна**, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой лучевой, функциональной и лабораторной диагностики

- д.м.н., доцент **Гусева Ольга Игоревна**, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России

Защита состоится «09» марта 2022 года в 10 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.071.05 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «___» 2022 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время врожденные пороки развития (ВПР) продолжают играть одну из главных ролей в структуре младенческой смертности. На долю врожденных пороков сердца (ВПС), согласно статистическим данным, приходится не менее 30% от всех ВПР в Российской Федерации, причем удельный вес кардиальной патологии с течением времени возрастает. ВПС являются причиной 11% младенческих смертей и до 50% всех смертей, связанных с пороками развития. Частота встречаемости ВПС у новорожденных высока и варьирует в пределах от 2,4 до 14,15: 1000 [Шарыкин А.С., 2009].

Аномалия Эбштейна (АЭ) считается относительно редким ВПС, встречающимся у 1 из 20 000 живорожденных [The Fetal Medicine Foundation; Европейский регистр врожденных и наследственных заболеваний]. Однако встречаемость АЭ у плодов существенно выше. Так, E.Z. Zimmer и соавт. в статье о ранних и поздних фетальных проявлениях АЭ сообщают о 8 выявленных и 1 пропущенном случае АЭ у плодов среди 53 447 обследованных беременных женщин [Zimmer E.Z. et al., 2012], что составляет уже 3,36: 20 000. Кроме того, опубликовано много наблюдений диагностики порока у людей преклонного возраста и неожиданных патологоанатомических находок мальформации в случаях внезапной смерти [Муромкина А.В. и соавт., 2013; D'Andrea A. et al., 2011; Freeman A., Byard R.W., 2017], свидетельствующих о еще большей распространенности этого кардиального дефекта в популяции.

Большинство специалистов рассматривают АЭ как тяжелую и неблагоприятную для жизни патологию. Действительно, средняя продолжительность жизни при этой форме ВПС составляет, по данным разных авторов, 15-30 лет [Hong Y.M., Moller J.H., 1993; Flores Arizmendi A. et al., 2004]. По данным D. Mair, до года умирает почти половина детей с АЭ, а до 50 лет доживает только 5% больных [Mair D.D., 1992]. По данным М.В. Медведева, выживаемость живорожденных в течение года составила 33% [Медведев М.В. и соавт., 2003], по данным D.S. Celermajer – 67% [Celermajer D.S. et al., 1994]. В то же время исследователи отмечают, что если ребенок переживает первый год жизни, то его прогноз улучшается [Maas Enriquez M. et al., 1986], а у детей старшего возраста и взрослых АЭ

может долгие годы протекать относительно доброкачественно и стабильно, манифестируя иногда после 70-80 лет [Luu Q. et al., 2015; Presbitero P. et al., 1989].

Совершенствование ультразвукового оборудования и технологий, вкупе с повышением квалификации специалистов ультразвуковой пренатальной диагностики, неуклонно приводит к увеличению количества выявленных у плода случаев патологии, уменьшению гестационных сроков диагностики вплоть до сроков первого скрининга [Алтынник Н.А., 2018] и предполагает на современном этапе реальную возможность идентификации не только грубых, тяжелых форм этого ВПС, но и форм малосимптомных, относительно благоприятных для жизни, соответствующих типам В и даже А по классификации НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева [Бокерия Л.А. и соавт., 2005]. Успехи современной кардиохирургической помощи и особенно появление в последние годы нового типа операции – анатомической конусной реконструкции [da Silva J.P., 2012] - дают нам дополнительные основания надеяться на улучшение исходов как у детей и взрослых, так и у новорожденных [Anderson H.N. et al., 2014; Болсуновский В.А. и соавт., 2017].

Однако, несмотря на явную тенденцию к уменьшению сроков выявления АЭ у плода, средние сроки диагностики, как правило, до сих пор превышают границу жизнеспособности 22 недели. Более того, продолжают иметь место случаи обнаружения аномалии после 30 недель гестации и пропуски ее у плода. Так, в Российской Федерации в 2003 г. средний срок обнаружения этого ВПС среди 15 беременных был равен 29,5 неделям с диапазоном 18-37 недель [Медведев М.В. и соавт., 2003]. В мультицентровом исследовании 76 случаев АЭ у плода в Германии в 2017 г. средний срок диагностики порока составил 25,0 недель с диапазоном 13-35 недель [Gottschalk I. et al., 2017]. Авторы из США в 2005 г. сообщили о том, что 50% из 66 случаев патологии трикуспидального клапана (ТК) были выявлены лишь постнатально в первый месяц жизни [McElhinney D.V. et al., 2005].

Таким образом, сегодня перед специалистами пренатальной диагностики стоят две важнейшие взаимосвязанные задачи: 1) выявить АЭ у плода на возможно более ранних сроках гестации и 2) суметь построить адекватный витальный прогноз для будущего ребенка. Прерывание беременности по медицинским показаниям до

сроков достижения плодом жизнеспособности, операция фетоцида или пролонгирование беременности – главный вопрос, на который должен ответить пренатальный консилиум врачей в современных условиях. Основой для решения этих задач могут и должны являться 1) четкие эхокардиографические критерии диагностики АЭ у плода, начиная с первого триместра беременности, и 2) достоверные эхографические факторы высокого или низкого риска младенческой смертности, полученные в результате научных исследований.

Степень разработанности темы диссертационной работы

Общеизвестным эхокардиографическим критерием диагностики аномалии Эбштейна является патологическое смещение септальной створки ТК к верхушке правого желудочка. Израильскими специалистами в 2011 г. разработаны номограммы длины AVS (области между прикреплением митрального и трехстворчатого клапанов к межжелудочковой перегородке) от 11 до 34 недель гестации, предназначенные для улучшения диагностики АЭ и атриовентрикулярных септальных дефектов у плода [Jadaon J.E. et al., 2011]. Многими авторами подчеркивается также необходимость применения режима цветового доплеровского картирования (ЦДК) в ходе исследования сердца плода для регистрации свойственной пороку трикуспидальной регургитации (ТР) и отмечается, что при неиспользовании доплеровских методик мальформация бывает пропущена [Ионова С.Г. и соавт., 2005; Zimmer E.Z. et al., 2012]. Большинство специалистов к диагностическим критериям фетальной АЭ относят также кардиомегалию [Медведев М.В., 2012], но без коррекции ее присутствия или степени выраженности в зависимости от сроков гестации и морфофункционального типа порока. Публикуются единичные наблюдения ультразвуковой диагностики АЭ в 11-14 недель беременности [Алтынник Н.А., 2018; Потолова Е.В., Мостова Н.В., 2016], однако каких-либо обобщений, касающихся нюансов проявления и диагностики порока на ранних сроках гестации, в доступной литературе найти не удалось.

Много зарубежных работ посвящено поиску и анализу факторов повышенного риска ранней детской смертности, основанных на особенностях эхографической картины АЭ у плода или новорожденного. Наиболее популярным и часто используемым для прогнозов за рубежом является индекс Selertmajer (индекс правой предсердной области, индекс Целермайера, ИЦ), предложенный в

1992 году для новорожденных и представляющий собой соотношение площадей сердечных камер, измеренных на уровне четырехкамерного среза сердца в фазу диастолы [Celermajer D.S. et al., 1992].

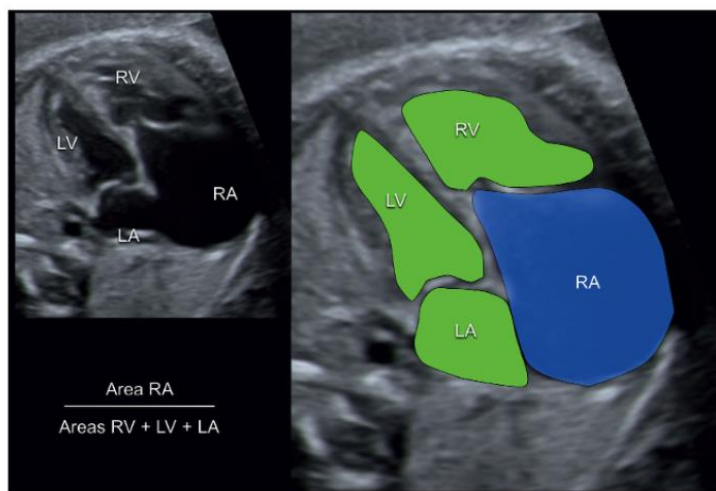


Рисунок 1. Методика вычисления индекса Целермайера у плода.

Таблица 1.

Индекс Целермайера и прогностическая шкала смертности новорожденных с АЭ.

Grade	Ratio RA/(RV+LA+LV)	Risk of Death
1	<0,5	0%
2	0,5 - 0,99	10%
3	1,0 – 1,49	44 – 100%
4	>1,50	100%

По результатам автора, смертность младенцев с ИЦ от 1,0 до 1,49 достигает 44-100%,; при значении $\leq 0,99$ риск смерти не превышает 10%.

Кроме ИЦ, к факторам плохого исхода зарубежные специалисты относят такие показатели кардиомегалии и кардиальных диспропорций как: соотношение ширины правого и левого желудочков (ШПЖ/ШЛЖ) > 2 [Luis-Miranda R.S. et al., 2013; Selamet Tierney E.S. et al., 2017], кардиоторакальное отношение по площади (КТО-S) $> 0,48-0,55$ или кардиоторакальное отношение по диаметру (КТО-D) $> 0,65$ [Gottschalk I. et al., 2017; Luis-Miranda R.S. et al., 2013; Selamet Tierney E.S. et al., 2017].

Многочисленными исследованиями показано негативное влияние на выживаемость сопутствующих обструктивных поражений легочной артерии (ЛА), особенно ее атрезии [Barre E. et al., 2012; Celermajer D.S. et al., 1994; Chang Y.M. et al., 2009; Irving L. Kron., Roeser Mark Elliot, 2017; Khositseth A., Khowsathit P., 1999; Luxford J.C. et al., 2017; Selamet Tierney E.S. et al., 2017; и др.].

Все авторы единодушны в том, что прогноз резко ухудшают водянка либо дистресс у плода, сопутствующие пороки развития, недоношенность, малый вес и цианоз при рождении. Риск ранней смертности повышается при необходимости в хирургическом лечении в периоде новорожденности, на что указывают Y.M. Hong и J.H. Moller [Hong Y.M., Moller J.H., 1993] и J.C. Luxford и соавт. [Luxford J.C. et al., 2017].

По результатам первого и единственного отечественного мультицентрового исследования АЭ у плода [Медведев М.В. и соавт., 2003] маркерами неблагоприятного исхода были названы высокие значения кардиоторакального отношения, застойная сердечная недостаточность и наличие грубых сочетанных пороков развития. В руководстве по пренатальной эхографии М.В. Медведева отмечено, что прогноз для жизни при АЭ может быть относительно благоприятным только в тех случаях, когда этот ВПС пренатально себя не проявил или когда в течение первого года жизни дети выживают без операции [Медведев М.В., 2012]. Прогностическое значение ИЦ отечественными специалистами до настоящего времени не изучалось и в практической работе не применялось. Ни отечественными, ни зарубежными исследователями не оценивалось также влияние на исход степени сопутствующей обструкции ЛА, выраженной соотношением диаметров ЛА и аорты (ЛА/Ао), и величины отклонения оси сердца плода от сагиттального направления (ОС), а также каких-либо сочетаний показателей кардиомегалии или диспропорций сердечных камер с ЛА/Ао и ОС.

Недостаток отечественной информации о пренатальной диагностике и исходах при АЭ у плода в современных условиях, сохраняющиеся трудности внутриутробного выявления порока, преобладание в среде отечественной научной общественности негативного взгляда на прогноз при этом ВПС, неизвестность для наших специалистов большого количества зарубежных исследований по стратификации рисков при АЭ, отсутствие доказательного и

удобного для практики инструмента оценки вероятности летального исхода при АЭ у плода – вот те проблемы, решению которых посвящена выполненная работа.

Цель исследования

Совершенствование ультразвуковой диагностики аномалии Эбштейна у плода.

Задачи исследования

1. Проанализировать современное состояние ультразвуковой диагностики АЭ у плода и постнатальные исходы.
2. Определить эхокардиографические критерии пренатальной диагностики порока.
3. Изучить спектр сопутствующей кардиальной и экстракардиальной патологии при АЭ у плода.
4. Оценить возможности и особенности диагностики АЭ в 11-14 недель беременности.
5. Разработать прогностические критерии риска перинатальной и младенческой смертности при АЭ у плода.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования являлся плод на сроках от 11 недель 6 дней до 39-40 недель беременности. Предметом исследования являлась проблема сложности ультразвуковой пренатальной диагностики и прогнозирования исходов при редком врожденном пороке сердца – аномалии Эбштейна.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Установлены эхокардиографические особенности АЭ у плода в 11-14 недель беременности, позволяющие заподозрить порок в ходе рутинного ультразвукового скрининга I триместра беременности. Разработаны достоверные эхокардиографические критерии высокого риска и балльная прогностическая шкала перинатальной и младенческой смертности, представляющие собой доказательную базу для решений пренатального консилиума в случаях АЭ у плода.

Теоретическая и практическая значимость

диссертационной работы

Обобщены и проанализированы современные диагностические возможности пренатальной ультразвуковой диагностики и исходы при АЭ у плода. Выделены обязательные и дополнительные эхокардиографические признаки порока. Представлены особенности проявлений патологии на ранних сроках беременности. Определена

типичная для мальформации сопутствующая кардиальная патология, представлены редкие случаи сочетаний с врожденными пороками развития других органов и систем. Показана возможность ассоциации АЭ с синдромом Дауна. Выявлены эхокардиографические факторы высокого и низкого риска младенческой смертности при АЭ у плода, разработана прогностическая шкала смертности.

Даны четкие методические рекомендации по проведению ультразвукового исследования четырехкамерного среза сердца плода для врачей ультразвуковой диагностики, осуществляющих скрининговые исследования во время беременности, что позволит выявить АЭ в большинстве случаев. Определены типичные для АЭ сопутствующие кардиальные дефекты, знание которых также будет способствовать успешной диагностике порока. Показана одинаковая на сегодняшний день вероятность относительно благоприятных и неблагоприятных исходов при АЭ у плода, разработаны эхографические критерии риска перинатальной и младенческой смертности. Результаты работы могут быть использованы в повседневной практике всех медицинских учреждений и врачей, проводящих скрининговые и экспертные ультразвуковые исследования при беременности. Внедрение представленных результатов не требует дополнительного обучения специалистов и не содержит в себе принципиально новых или технически сложных эхокардиографических методик. Параметры эхокардиографии, оцениваемые и рассчитываемые для прогнозирования исходов, могут быть легко и быстро получены из традиционных кардиологических срезов: четырехкамерного среза сердца и среза через три сосуда и трахею. Практическое применение рекомендаций по диагностике АЭ у плода, а также прогностических критериев выживаемости при этом пороке позволит своевременно определить тактику ведения беременности и снизить перинатальную и младенческую смертность.

Методология и методы исследования

Исследование проведено на основании результатов мультицентрового анализа ультразвуковой диагностики 56 случаев АЭ у плода. Для достижения цели и выполнения задач исследования применялись:

- клинично-инструментальный метод диагностики АЭ у плода с использованием ультразвукового оборудования;
- метод анкетирования для каждого выявленного случая АЭ;

- метод постпроцессинговых расчетов параметров эхокардиографии и их соотношений в специальной компьютерной программе;
- системно-аналитический подход;
- статистический метод.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Установлено, что аномалия Эбштейна у плода представляет собой многовариантный порок развития, при котором вероятность погибнуть или выжить в перинатальном и младенческом периодах приблизительно одинакова; половина случаев фетальной аномалии Эбштейна сопровождается типичной сердечно-сосудистой патологией, а именно: обструктивными поражениями легочной артерии и дефектами межжелудочковой перегородки.

2. Определено, что обязательными эхокардиографическими критериями пренатальной диагностики порока является аномальное положение септальной створки трехстворчатого клапана в сочетании с трикуспидальной регургитацией, тогда как кардиомегалия, диспропорции сердечных камер, смещение сердечной оси, нарушения сердечного ритма и сопутствующая кардиальная патология представляют собой дополнительные признаки порока. Доказано, что аномалия Эбштейна у плода на ранних сроках гестации проявляется наличием обязательных эхокардиографических признаков порока при отсутствии или слабой выраженности дополнительных признаков, сопровождается патологическим отклонением сердечной оси влево и мало коррелирует с расширением воротникового пространства, что делает возможным выявление порока у плода на более ранних сроках гестации.

3. Обосновано, что основной задачей при диагностике аномалии Эбштейна у плода должен стать поиск и оценка эхографических критериев неблагоприятного/благоприятного исхода. Разработаны высокочувствительные и статистически достоверные эхокардиографические факторы риска перинатальной и младенческой смертности при аномалии Эбштейна у плода и прогностическая шкала, предлагаемые для пренатального консультирования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Выполненная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки) и области исследования п. 1: «Лучевая

диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях».

Степень достоверности, апробация и внедрение результатов диссертационной работы

Достоверность результатов исследования базируется на определении чувствительности и специфичности полученных показателей эхокардиографии в отношении неблагоприятного/благоприятного исхода при АЭ у плода и оценке статистической значимости полученных различий в величине показателей путем вычисления t-критерия Стьюдента. Достоверность данных мультицентрового исследования подтверждается актом проверки первичной документации материалов диссертационной работы Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России от 26.04.2021 г.

Проведение диссертационного исследования одобрено научно-экспертным советом Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (протокол № 2 от 24.02.2020 г.).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры ультразвуковой и пренатальной диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (протокол № 1 от 29.04.2021 г.).

Основные положения диссертации представлены в виде научных докладов и обсуждены на обучающем семинаре «Актуальные вопросы эхокардиографии и нейросонографии плода. Новые аспекты доплерографии в акушерстве» (Тюмень, 8 июня 2018 г.), III научно-образовательном конгрессе «Национальные стандарты ультразвуковых скрининговых исследований в акушерстве и гинекологии» (Уфа, 25-26 октября 2019 г.), VISUS КУРСЕ «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии» (Тюмень, 29 ноября 2019 г.), Втором Международном научно-практическом интернет-форуме по ультразвуковой диагностике и медицине плода (Sonomarafon-2020, 1-30 апреля 2020г.).

Результаты исследования внедрены в практику работы Центра пренатальной диагностики ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень), отделения ультразвуковой диагностики для женщин Краевого государственного бюджетного учреждения

здравоохранения «Красноярский межрайонный родильный дом № 4» (г. Красноярск), Медико-генетической консультации ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2» (г. Волгоград), ГАУЗ СО «Клинико-диагностического центра «Охрана здоровья матери и ребенка» (г. Екатеринбург). Результаты работы используются при обучении курсантов на кафедре ультразвуковой и пренатальной диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России г. Москвы.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 11 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе 1 работа в Перечне Российских изданий, индексируемых в международных реферативных базах и системах цитирования – Scopus.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из титульного листа, оглавления, введения, четырех глав собственных исследований, заключения, включающего обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации, а также списка сокращений, списка литературы, списка иллюстративного материала. В список литературы вошли 103 источника (20 отечественных и 83 зарубежных). Иллюстративный материал представлен 29 таблицами и 26 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Ретроспективно проанализировано 56 случаев АЭ у плода, полученных в ходе проведения мультицентрового исследования от специалистов России, Белоруссии и Украины. Для анализа использовались данные, предоставленные авторами в специально разработанной анкете, а также фото- и видеоматериалы.

В общей когорте 56 случаев исследовались: материнский возраст, пол плода, гестационный срок установления пренатального диагноза, величина смещения ТК, ТР, КТО-D и КТО-S, сочетанные ВПС и экстракардиальная патология, исходы.

Для анализа возможностей пренатальной диагностики АЭ в 11-14 недель беременности было отобрано 30 случаев АЭ с пройденным первым ультразвуковым скринингом. Среди них дополнительно исследовались: копчико-теменной размер (КТР), толщина воротникового пространства (ТВП), носовая кость (НК), кровоток/пульсационный индекс (PI) в венозном протоке (ВП), частота сердечных сокращений (ЧСС), оценка четырехкамерного среза сердца. В 8 случаях успешного раннего выявления АЭ анализировались также: смещение ТК, прогностический ИЦ, КТО-D и КТО-S, ШПЖ/ШЛЖ, ОС, ЛА/Ао. Проанализированы исходы беременностей и результаты патологоанатомических исследований.

Для анализа эхокардиографических факторов повышенного риска младенческой смертности было отобрано 27 случаев, в которых беременность пролонгировалась до наступления родов и имелись достоверные данные об исходах. Исследовались: гестационный срок установления диагноза, ИЦ, КТО-D и КТО-S, ШПЖ/ШЛЖ, ОС, ЛА/Ао, величина смещения ТК, вес плода при рождении. Проанализирована сопутствующая кардиальная и экстракардиальная патология.

ИЦ, КТО, ШПЖ/ШЛЖ и ОС рассчитывались на присланных эхограммах четырехкамерного среза сердца плода в программе Universal Desktop Ruler (UDR).

ИЦ рассчитывался как измеренное в фазу диастолы отношение суммы площадей ПП и атриализованного ПЖ к сумме площадей функционального ПЖ, ЛП и ЛЖ.

Кардиоторакальные отношения определялись в позиции четырехкамерного среза как отношение диаметра сердца на уровне фиброзного кольца атриовентрикулярных клапанов к максимальному поперечному диаметру грудной клетки, измеренному по наружному контуру ребер (КТО-D) и как отношение площади сердца к площади грудной клетки плода, измеренной по наружному контуру грудной клетки вместе с кожей (КТО-S). КТО-D, превышающее 0,5-0,6, и КТО-S, превышающее пороговое значение 0,35, расценивались как признаки кардиомегалии [Медведев М.В., 2000].

Ширина желудочков измерялась в позиции четырехкамерного среза на уровне фиброзного кольца атриовентрикулярных клапанов (на уровне прикрепления передней створки митрального клапана) и вычислялось соотношение ШПЖ и ШЛЖ. Диагностически значимым

считали превалирование размеров ПЖ над ЛЖ более чем в 1,5 раза [Медведев М.В., 2012].

Оценку расположения оси сердца (ОС) проводили по отношению к сагиттальной плоскости грудной клетки. Нормативными значениями угла между осью сердца плода, проходящей через межжелудочковую перегородку, и сагиттальным направлением считали от 30 до 60°.

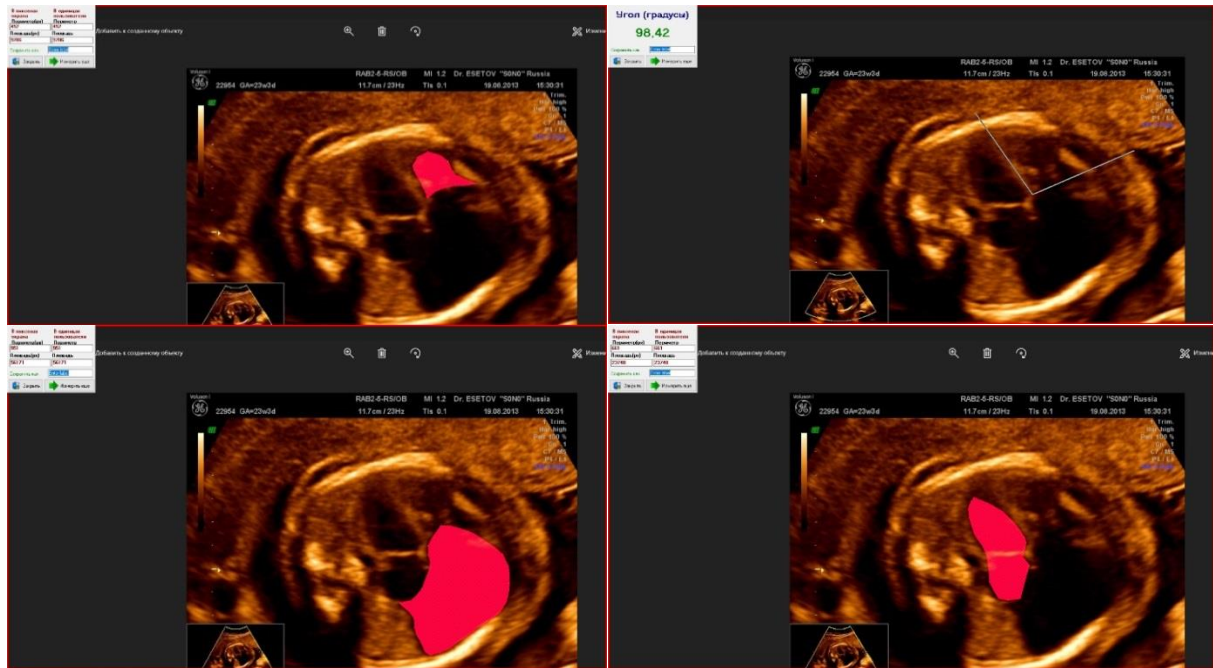


Рисунок 2. Пример измерения площадей камер сердца для вычисления ИЦ и ОС плода в программе UDR.

Соотношение диаметров ЛА и Ао подсчитывалось из предоставленных специалистами в анкетах численных значений диаметров ЛА и Ао, измеренных на уровне среза через три сосуда и трахею; за условную границу нормы был принят одинаковый их диаметр и соотношение ЛА/Ао, равное 1,0.

Трикуспидальная регургитация оценивалась качественно в зависимости от глубины проникновения струи в полость ПП [Бокерия Л.А. и соавт., 2005]. Количественно ТР оценивалась по продолжительности в фазу систолы (голосистолическая или занимающая 1/2 или 1/3 систолы), также в некоторых случаях – по ее скоростным показателям.

Когорта из 27 плодов с пролонгированной беременностью была разделена на *группу 1* из 14 случаев с плохим исходом и *группу 2* из 13 случаев с относительно благоприятным исходом.

В *группу 1* с плохим исходом вошли погибшие внутриутробно плюс в течение первого года жизни.

В *группу 2* с относительно благоприятным исходом вошли выжившие за период наблюдения от 3 месяцев до 9 лет.

Среди 14 погибших отдельно выделена *подгруппа 1a* из 4 плодов, умерших внутриутробно.

Среди 13 выживших отдельно выделена *подгруппа 2a* из 8 плодов, до 1 года жизни не оперированных.

Проведено сравнение полученных параметров эхокардиографии и их сочетаний (диад и триад) между группами и подгруппами. Оценена значимость параметров для прогнозирования антенатальной гибели, смерти в периоде новорожденности и грудном возрасте (до 1 года) и выживания более 1 года.

Эхографические исследования проводились преимущественно на ультразвуковых аппаратах Voluson 730 Expert, Voluson E6, Voluson E8 (GE) с использованием трансабдоминальных и трансвагинальных датчиков.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Пренатальный диагноз АЭ установлен в 54 случаях, в 2 случаях патология была выявлена только после рождения. Сроки диагностики мальформации находились в диапазоне от 11 нед 6 дней до 39-40 нед. Средний срок установления диагноза составил 24,3 недели. До 14 нед беременности обнаружено 8 случаев АЭ из 54 (14,8%); до 22 нед - 25 случаев (46,3%); после 30 нед – 16 случаев (29,6%). Успешная ранняя диагностика АЭ в ходе первого ультразвукового скринингового исследования в 11-14 недель была осуществлена в 26,7% случаев (8 случаев из 30 с пройденным первым скринингом).

Трудности своевременной детекции мальформации были обусловлены вариабельностью морфологических проявлений патологии, менее выраженными изменениями на меньших сроках гестации и более выраженными – на больших с наличием как правило отрицательной динамики патологического процесса при увеличении сроков беременности, но также и несоблюдением современных требований к проведению эхокардиографии плода, а именно: неудовлетворительной визуализацией четырехкамерного среза сердца

и неиспользованием методики цветового доплеровского картирования. Среди 22 случаев АЭ, пропущенных в ходе скринингового ультразвукового исследования в 11-14 нед беременности, по нашим данным, четырехкамерный срез сердца плода не был оценен вообще либо охарактеризован как «нечеткий» в 9 наблюдениях (40,9%), а режим ЦДК не применялся у 19 плодов, т.е. в 86,4% наблюдений.

Во всех 54 случаях пренатально установленного диагноза, независимо от срока гестации, на уровне четырехкамерного среза сердца плода были зарегистрированы характерные эхокардиографические маркеры порока, а именно: патологическое апикальное смещение септальной створки ТК и ТР. Величина смещения створки ТК колебалась в широком диапазоне от 1,9 мм в 12-13 нед до 16 мм в 35-36 нед беременности. ТР носила преимущественно голосистолический характер и имела 4-ю степень выраженности (достигала верхней стенки ПП).

Изолированные формы АЭ, без сопутствующей кардиальной патологии, встретились в 46,4% всех 56 наблюдений.

В группе сочетанных ВПС преобладали обструктивные поражения ЛА (стеноз, гипоплазия, атрезия, ретроградный/двунаправленный поток на клапане ЛА), доля которых составила 66,7%, и ДМЖП, встретившиеся в 46,7% случаев.

Ни у одного из 56 плодов в нашем исследовании не было зарегистрировано каких-либо нарушений сердечного ритма.

Дополнительные экстракардиальные пороки развития были обнаружены у 6 из 56 плодов (в 10,7% случаев), в том числе 1 случай сочетания АЭ с синдромом Дауна.

Считающиеся типичными для АЭ диспропорции сердечных камер за счет формирования атриализованной части ПЖ и увеличения размеров ПП, значительное превалирование правого желудочка над левым, общая кардиомегалия при небольших анатомических изменениях и на малых сроках гестации, как показало наше исследование, могут быть выражены слабо или не определяться вообще. Таким образом, эхокардиографические признаки порока были поделены на обязательные (смещение септальной створки ТК в сочетании с ТР) и дополнительные (диспропорции сердечных камер, общая кардиомегалия, отклонение ОС, сопутствующая кардиальная патология, аритмии).

Среди 8 плодов с успешно диагностированной АЭ в 11-14 нед беременности численные значения КТО-D и КТО-S оставались нормальными в большинстве случаев. Соотношение ШПЖ/ШЛЖ превысило 1,5 в 62,5% случаев. ИЦ в среднем равнялся 1,08 и превышал 1,0 в 50% случаев. В то же время ОС была значительно отклонена влево – на 70-115° (в среднем на 83°) у 87,5% этих плодов, являясь действительно хорошим ранним маркером сердечного неблагополучия. Среднее значение ТВП среди всей группы из 30 плодов с выявленной и пропущенной на I скрининге АЭ оказалось равным 2,97 мм, превысив 3,0 мм лишь в 6 случаях (20%), в том числе в 3 случаях кистозной гигромы шеи. Среднее значение ТВП среди 22 плодов с пропущенной на I скрининге мальформацией составило 2,0 мм. НК также в подавляющем большинстве наблюдений (83,3%) присутствовала и была оценена специалистами как «+».

Среди всех 56 наблюдений были прерваны по медицинским показаниям 24 беременности (42,8%), 4 плода погибли антенатально (7,1%), 23 родились живыми (41,1%), в 5 случаях данные об исходе отсутствовали. Из 23 родившихся живыми младенцев 8 погибли в периоде новорожденности (34,8%), 2 – до 1 года жизни (8,7%), а 13 детей остались живы за период наблюдения от 3 месяцев до 9 лет (56,5%).

Прооперированы 5 детей из 13 выживших, операция конусной реконструкции ТК выполнена одному ребенку. Отсроченное хирургическое лечение, в том числе повторное, запланировано в 7 случаях. Признаки недостаточности кровообращения и группу инвалидности имеют двое прооперированных детей, достигшие 9-летнего возраста.

Проведенный сравнительный анализ катamnестических и эхографических данных между 13 выжившими и 14 погибшими плодами с АЭ показал следующее:

- плоды с АЭ имели примерно равные шансы умереть в возрасте до 1 года или прожить больше 1 года (соотношение 52/48%);
- на выживаемость не оказали заметного влияния пол плода и абсолютная величина смещения трикуспидального клапана;
- вес плода при рождении при лучших исходах был больше, чем при худших;

- вероятность выживания ребенка при отсутствии сопутствующей кардиальной патологии повышалась в 1,5 раза и наоборот;

- атрезия и выраженный стеноз ЛА явились значимыми факторами риска плохого исхода. Атрезия ЛА и ЛА/Ао $<0,7$ у плода соответствовала наибольшей вероятности гибели младенца с АЭ (100% чувствительность и 100% специфичность); ЛА/Ао $<0,8$ прогнозировало гибель с чувствительностью 81,2% и специфичностью 92,3%;

- наличие у плода с АЭ водянки однозначно предсказывало его антенатальную гибель;

- КТО-D $\geq 0,75$, КТО-S $\geq 0,4$ и ШПЖ/ШЛЖ $>1,9$ соответствовали наибольшей вероятности гибели младенца с АЭ (100% чувствительность и 100% специфичность); КТО-D $\geq 0,7$ прогнозировало плохой исход с чувствительностью 71,1% и специфичностью 88,9%;

- ИЦ $<0,5$ предсказывал благоприятный прогноз для выживания младенца более 1 года, и напротив, ИЦ $\geq 1,4$ прогнозировал самую высокую вероятность гибели в грудном возрасте (100% чувствительность и 100% специфичность). ИЦ $\geq 1,3$ прогнозировал потери до 1 года жизни с чувствительностью 62,8% и специфичностью 90,9%;

- ОС $>90^\circ$ соответствовала наибольшей вероятности гибели младенца с АЭ (100% чувствительность и 100% специфичность); значение ОС $>70^\circ$ прогнозировало плохой исход с чувствительностью 71,4% и специфичностью 81,8%;

- 100% чувствительность и 100% специфичность в прогнозировании младенческой смертности показали триады показателей: КТО-D $\geq 0,6$ + ОС $>60^\circ$ + ЛА/Ао $<1,0$ и ИЦ $\geq 0,9$ + ОС $>70^\circ$ + ЛА/Ао $<1,0$, а также диады: КТО-D $\geq 0,7$ + ЛА/Ао $<1,0$; КТО-D $\geq 0,6$ + ЛА/Ао $<0,8$; КТО-S $>0,35$ + ЛА/Ао $<0,8$ и ШПЖ/ШЛЖ $>1,7$ + ЛА/Ао $<0,8$. Чувствительность 80% и специфичность 90,9% проявила триада ИЦ $\geq 1,0$ + ОС $>60^\circ$ + ЛА/Ао $<1,0$;

- отсутствие 100% признаков предвещало в 3 раза более вероятную выживаемость нежели раннюю смертность.

На основании результатов проведенного исследования была разработана также прогностическая шкала перинатальной и младенческой смертности, предлагаемая в качестве простого и

удобного инструмента оценки риска летального исхода при аномалии Эбштейна у плода (таблицы 2а, 2б).

Таблица 2а.

Прогностическая шкала перинатальной и младенческой смертности для плодов с аномалией Эбштейна, бальная оценка показателей

ЭхоКГ-параметры / дополнительные эхографические данные	Баллы			
	0	1	2	3
Индекс Целермайера	$\leq 0,49$	0,50– 0,99	1,00– 1,49	$\geq 1,5$
Соотношение ЛА/Ао	$\geq 1,0$	0,85– 0,99	0,70– 0,84	$\leq 0,69$
Величина ОС	≤ 60 гр	61-75 гр	76-89 гр	≥ 90 гр
Атрезия ЛА	нет	-	-	есть
ДМЖП	нет	есть	-	-
Сочетанные значимые ВПС (кроме стеноза ЛА)	нет	-	-	есть
Перикардальный выпот	нет	есть	-	-
Водянка/асцит	нет	-	-	есть
Замедление роста плода	нет	1 ст.	2 ст.	3 ст.
Маркеры ХА	нет	есть	-	-
Сопутствующие ВПР	нет	-	-	есть

Таблица 2б.

Прогностическая шкала перинатальной и младенческой смертности для плодов с аномалией Эбштейна, комплексная оценка тяжести состояния плода и риска смерти.

Степень тяжести состояния плода	Сумма баллов	Риск смерти
1	0-1	0%
2	2-3	37,5%
3	4-5	50%
4	6 и более	100%

Сумма баллов по шкале 4 и более соответствовала 70% чувствительности к гибели и такой же специфичности, при этом вероятность летального исхода в 1,75 раза превышала вероятность выживания. Сумма баллов 5 и более соответствовала 75% чувствительности к гибели при 80% специфичности, а вероятность смерти становилась в 3 раза выше вероятности выживания. При сумме баллов 6 и более риск смерти равнялся 100%.

Таким образом, согласно предложенной шкале, с высоким риском перинатальной и младенческой смертности при АЭ у плода ассоциировалась сумма ≥ 5 баллов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены и проанализированы современные возможности ультразвуковой диагностики АЭ у плода, начиная с первого триместра беременности, особенности проявления порока на ранних сроках гестации, сопутствующая патология, исходы. Выделены обязательные и дополнительные эхокардиографические критерии порока. Получены высокочувствительные и достоверные прогностические факторы младенческой смертности при АЭ у плода.

Выводы

1. Установлено, что аномалия Эбштейна у плода представляет собой многовариантный порок развития с равными шансами на неблагоприятный или относительно благоприятный исход, сопровождается типичными кардиальными дефектами и на современном этапе доступна для пренатальной ультразвуковой диагностики начиная с 11-14 недель беременности.

2. Определены обязательные (смещение септальной створки трикуспидального клапана в сочетании с трикуспидальной регургитацией) и дополнительные (диспропорции сердечных камер, общая кардиомегалия, отклонение оси сердца, сопутствующая кардиальная патология, аритмии) эхокардиографические критерии пренатальной диагностики порока.

3. Выявлено, что аномалии Эбштейна у плода в половине случаев сопутствует типичная кардиальная патология, а именно: обструктивные поражения выходного тракта правого желудочка и дефекты межжелудочковой перегородки. Нарушения сердечного ритма для плодов с аномалией Эбштейна не характерны. Врожденные пороки развития других органов и систем при аномалии Эбштейна

встречаются редко. Возможны ассоциации аномалии Эбштейна с синдромом Дауна.

4. Установлено, что традиционный маркер хромосомных аномалий и врожденных пороков сердца в 11-14 недель беременности – толщина воротникового пространства – при аномалии Эбштейна у плода малорепрезентативна. Также для малых сроков гестации не характерна общая кардиомегалия, хотя диспропорции сердечных камер определяются часто. «Сторожевым» маркером порока на ранних сроках гестации может служить патологическое отклонение оси сердца влево.

5. Разработаны достоверные прогностические эхокардиографические критерии риска перинатальной и младенческой смертности при аномалии Эбштейна у плода, а также балльная прогностическая шкала, необходимые для оценки шансов плода на относительно благоприятный или неблагоприятный исход.

Практические рекомендации

С целью успешной диагностики аномалии Эбштейна в пренатальном периоде считаем обязательным соблюдение следующих условий:

а) проводить тщательное и методичное двухмерное сканирование четырехкамерного среза сердца в специальных кардиологических аппаратных предустановках для достижения четкой визуализации «креста» сердца (cardiac «сгх»), то есть места прикрепления к межжелудочковой перегородке створок атриовентрикулярных клапанов;

б) в ходе изучения четырехкамерного среза сердца в специальных кардиологических аппаратных предустановках обязательно использовать режим ЦДК для обнаружения на измененном клапане трикуспидальной регургитации;

в) нарабатывать хорошие профессиональные навыки выполнения пренатальной эхокардиографии, начиная с 11-14 недель гестации.

Учитывать особенности проявлений мальформации на ранних сроках гестации, а именно: возможное отсутствие кардиомегалии и явных сердечных диспропорций, а также нормальные значения ТВП при наличии патологического отклонения сердечной оси в левую сторону.

Диагноз аномалии Эбштейна, поставленный плоду, диктует необходимость проведения расширенной экспертной эхокардиографии с целью выявления и анализа факторов высокого или низкого риска перинатальных и младенческих потерь.

Использовать при проведении пренатального консультирования обнаруженные в исследовании прогностические критерии, а также разработанную нами прогностическую шкалу перинатальной и младенческой смертности.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективные дальнейшие научные разработки в области ультразвуковой пренатальной диагностики и стратификации рисков при АЭ у плода могут быть направлены на оценку возможностей фетальной эхокардиографии в определении морфофункционального типа порока согласно принятой классификации, детальное изучение доплеровских характеристик кровотока на трикуспидальном клапане, клапане легочной артерии, в артериальном протоке, оценку сократительной способности миокарда желудочков с помощью speckle tracing эхокардиографии в новом режиме FetalHQ, предложенном производителями ультразвукового оборудования, оценку функционального состояния левого и правого желудочков сердца с помощью доплерометрического миокардиального Tei-индекса.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Комарова И.В. К вопросу о кардиомегалии у плода [Текст] / И.В. Комарова, Е.Н. Иванова // Пренатальная диагностика. - 2013. - Т. 12. - № 2. - С. 171 - 173. - 3/3с.
2. **Комарова И.В. Мультицентральной анализ: пренатальная диагностика и перинатальные исходы при аномалии Эбштейна [Текст] / М.В. Медведев, И.В. Комарова // Пренатальная диагностика (ИФ - 0,231). - 2017. -Т. 1. - № 2. - С. 189 - 190. - 2/1с.**
3. **Комарова И.В. Пренатальная ультразвуковая диагностика аномалии Эбштейна: региональный опыт за 5 лет [Текст] / И.В. Комарова, И.С. Тотолин, А.А. Никифорова, Н.В. Лукьянова, Е.А. Винокурова / Пренатальная диагностика (ИФ - 0,231). - 2017. - Т. 16. - № 4. - С. 312 – 318. – 7/1,4с.**
4. **Комарова И.В. Ранняя пренатальная ультразвуковая диагностика аномалии Эбштейна [Текст] / И.В. Комарова, А.А.**

Никифорова, Н.В. Лукьянова, Е.А. Винокурова // Пренатальная диагностика (ИФ - 0,231). - 2017. - Т. 16. - № 4. - С. 364 – 368. – 5/1,25с.

5. Комарова И.В. Пренатальная диагностика сочетания аномалии Эбштейна и синдрома Дауна: обзор литературы и собственное наблюдение [Текст] / И.В. Комарова, Т.С. Гартунг, О.В. Данкова, Т.Г. Большакова, С.Ю. Чикаленко, Е.А. Винокурова, И.И. Кукарская // Пренатальная диагностика (ИФ - 0,231). – 2018. – Т. 17. - № 1. – С. 42 - 47. – 6/0,86с.

6. Комарова И.В. Возможности пренатальной эхокардиографии в диагностике аномалии Эбштейна в 11-14 недель беременности: первые итоги мультицентрового анализа [Текст] / М.В. Медведев, И.В. Комарова, Н.А. Алтынник, Е.В. Потолова, Н.В. Мостова, С.А. Пуйда, Н.Н. Лубских, М.А. Эсетов, О.А. Грамматикова, О.Н. Кострицова, Н.А. Венчикова, И.В. Тихоненко, Е.А. Шевченко, А.Н. Баратова, Н.П. Веропотвелян // Пренатальная диагностика (ИФ - 0,231). – 2018. – Т. 17. - № 3. – С. 232 - 242. – 11/0,73с.

7. Комарова И.В. Анализ пренатальной выявляемости врожденных пороков сердца в г. Тюмени и Тюменской области за 2014-2016 гг [Текст] / И.В. Комарова, А.А. Никифорова, Н.В. Лукьянова, Е.А. Винокурова, И.И. Кукарская // Ультразвуковая и функциональная диагностика (ИФ - 0,422). – 2018. - № 1. – С. 92 - 93. – 2/0,4с.

8. Комарова И.В. Аномалия Эбштейна: мультицентровой анализ 56 случаев пренатальной диагностики [Текст] / М.В. Медведев, И.В. Комарова, Е.В. Потолова, Н.В. Мостова, М.А. Эсетов, О.А. Грамматикова, О.Н. Кострицова, Н.А. Венчикова, И.В. Тихоненко, Е.А. Шевченко, А.Н. Баратова, Н.П. Веропотвелян, В.В. Захаров, Н.Н. Лубских, И.А. Пеструхин, С.А. Пуйда, Н.А. Алтынник // Пренатальная диагностика (ИФ - 0,231). – 2018. – Т. 17. - № 4. – С. 310 - 317. – 8/0,47с.

9. Комарова И.В. Аномалия Эбштейна у плода: пренатальная ультразвуковая диагностика, исходы и прогноз [Электронный ресурс, текст] / Е.А. Винокурова, И.В. Комарова // REJR (ИФ - 0,213). – 2019. – Т. 9. - № 1. – С. 216 – 226. – Режим доступа: <http://www.rejr.ru>. (Scopus). – 11/5,5с.

10. Комарова И.В. Анализ факторов риска младенческой смертности у плодов с аномалией Эбштейна: результаты мультицентрового исследования [Текст] / И.В. Комарова, М.В. Медведев, Е.В. Потолова, Н.В. Мостова, М.А. Эсетов, О.А. Грамматикова, О.Н. Кострицова, Н.А. Венчикова, И.В. Тихоненко, Е.А. Шевченко, А.Н. Баратова, Н.П. Веропотвелян, В.В. Захаров // Пренатальная диагностика (ИФ - 0,231). – 2019. – Т. 18. - № 1. – С. 16 – 26. – 11/0,85с.

11. Комарова И.В. Пренатальная диагностика аномалии Эбштейна на современном этапе: достижения и проблемы [Текст] / И.В. Комарова, М.В. Медведев, Е.А. Винокурова, Е.М. Сагадеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика (ИФ - 0,422). – 2019. - № 2. – С. 42 – 43. – 2/0,5с.

12. Комарова И.В. Прогностическая шкала перинатальной и младенческой смертности для плодов с аномалией Эбштейна [Текст] / И.В. Комарова, М.В. Медведев // Пренатальная диагностика (ИФ - 0,231). – 2020. – Т. 19. - № 2. – С. 105-109. – 5/2,5с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПР	– врожденный порок развития
ВПС	– врожденный порок сердца
АЭ	– аномалия Эбштейна
ПЖ	– правый желудочек
ПП	– правое предсердие
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
ЛА	– легочная артерия
Ао	– аорта
КТР	– копчико-теменной размер
ТВП	– толщина воротникового пространства
НК	– носовая кость
PI	– пульсационный индекс
ВП	– венозный проток
ТК	– трехстворчатый (трикуспидальный) клапан
ТР	– трикуспидальная регургитация
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
КТО-D	– кардиоторакальное отношение по диаметру
КТО-S	– кардиоторакальное отношение по площади
ШПЖ	– ширина правого желудочка
ШЛЖ	– ширина левого желудочка
ОС	– ось сердца
ИЦ	– индекс Целермайера (index Celermajer)

