

Академия постдипломного образования Федерального государственного  
бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр  
специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентства»  
(сокращенное наименование филиала – Академия постдипломного образования  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России)

*На правах рукописи*

**КОМАРОВА ИРИНА ВАСИЛЬЕВНА**

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

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
**Медведев Михаил Васильевич**  
доктор медицинских наук, профессор

Москва –2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>Глава 1. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ АНОМАЛИИ ЭБШТЕЙНА У ПЛОДА, ИСХОДЫ, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>17</b>
1.1. Общая характеристика аномалии Эбштейна, эхокардиографические критерии диагностики.....	17
1.2. Краткая история вопроса.....	20
1.3. Частота встречаемости.....	22
1.4. Классификация аномалии Эбштейна.....	23
1.5. Вариабельность проявлений аномалии Эбштейна.....	24
1.6. Исходы для плода, новорожденных, детей старшего возраста и взрослых, результаты хирургического лечения.....	26
1.7. Пренатальная диагностика аномалии Эбштейна, исторические вехи и достижения.....	29
1.8. Средние сроки пренатальной диагностики аномалии Эбштейна.....	30
1.9. Спектр и частота сопутствующей кардиальной патологии при аномалии Эбштейна.....	30
1.10. Сочетание аномалии Эбштейна с врожденными пороками развития других органов и систем.....	31
1.11. Сочетание аномалии Эбштейна с синдромом Дауна и другой хромосомной и генной патологией.....	32
1.12. Факторы повышенного риска ранней смерти при аномалии Эбштейна у плода и/или новорожденного.....	33
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>39</b>

<b>Глава 3. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПРИ АНОМАЛИИ ЭБШТЕЙНА.....</b>	<b>48</b>
<b>Глава 4. ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ АНОМАЛИИ ЭБШТЕЙНА В 11-14 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ.....</b>	<b>58</b>
<b>Глава 5. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ У ПЛОДОВ С АНОМАЛИЕЙ ЭБШТЕЙНА.....</b>	<b>66</b>
5.1. Характеристика 14 плодов группы 1 (погибших антенатально и до 1 года жизни).....	66
5.2. Характеристика 4 плодов подгруппы 1а (погибших антенатально).....	68
5.3. Характеристика 13 плодов группы 2 (выживших за период наблюдения от 3 месяцев до 9 лет).....	69
5.4. Характеристика 8 плодов подгруппы 2а (не оперированных до 1 года жизни).....	71
5.5. Сравнительный анализ отдельных прогностических показателей между группами и подгруппами погибших и выживших.....	72
5.6. Оценка статистической значимости обнаруженных различий параметров эхокардиографии.....	84
5.7. Сравнительный анализ суммарного прогностического значения сочетаний эхокардиографических показателей между группами и подгруппами погибших и выживших.....	86
5.8. Обобщение сравнительного анализа выявленных эхокардиографических маркеров плохого исхода у плодов группы 1 погибших и группы 2 выживших.....	94
5.9. Прогностическая шкала перинатальной и младенческой смертности для плодов с аномалией Эбштейна.....	95
5.10. Примеры клинических наблюдений аномалии Эбштейна у плодов с неблагоприятным и относительно благоприятным исходом.....	100
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>104</b>
Обсуждение полученных результатов.....	104
Выводы.....	108

Практические рекомендации.....	109
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>111</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>113</b>
<b>СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....</b>	<b>125</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы диссертации

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. [20].

Аномалия Эбштейна (АЭ) считается относительно редким ВПС, частота которого среди живорожденных составляет в среднем 1: 20 000 [17, 102, 103]. Однако встречаемость АЭ у плодов существенно выше. Так, E.Z. Zimmer и соавт. в статье о ранних и поздних фетальных проявлениях АЭ пишут о 8 выявленных и 1 пропущенном случаях АЭ у плодов среди 53 447 обследованных беременных женщин [101], что составляет уже 3,36: 20 000. Кроме того, опубликовано много наблюдений диагностики порока у людей преклонного возраста, неожиданных патологоанатомических находок мальформации в случаях внезапной смерти, АЭ у беременных и родильниц [18, 33, 38, 42, 71, 73, 91, 99], 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, 15-20-30 лет [17, 41, 46]. По данным D. Mair [65], до года умирает почти половина детей с АЭ, а до 50 лет доживает только 5% больных. Фетальные и неонатальные формы порока протекают наиболее тяжело, часто заканчиваясь

ранней смертью. Выживаемость живорожденных в течение года составляет лишь 33 - 67% [16, 30].

В то же время исследователи отмечают, что если ребенок переживает первый год жизни, то его прогноз улучшается [64], а у детей старшего возраста и взрослых АЭ может долгие годы протекать относительно доброкачественно и стабильно [62, 79], манифестируя иногда после 70-80 лет. 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 [1, 19] 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 [2]. А успехи современной кардиохирургической помощи и особенно появление в последние годы нового типа операции – анатомической конусной реконструкции [39] - дают нам дополнительные основания надеяться на улучшение исходов как у детей и взрослых, так и у новорожденных [23, 48, 49].

Однако, несмотря на явную общемировую тенденцию к уменьшению сроков выявления мальформации 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 пропуска ее у плода. Так, в Российской Федерации в 2003 г. средний срок обнаружения этого ВПС среди 15 беременных был равен 29,5 неделям (М.В. Медведев и соавт.) с диапазоном 18-37 недель [16]. D.V. McElhinney и соавт. (США, 2005) сообщили о том, что 50% из 66 случаев патологии трикуспидального клапана были выявлены лишь постнатально, в первый месяц жизни [69]. В мультицентровом исследовании 76 случаев АЭ у плода I.Gottschalk и соавт. (Германия, 2017) средний срок диагностики порока составил 25,0 недель с диапазоном от 13 до 35 недель [44].

Таким образом, перед специалистами пренатальной диагностики сегодня

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 проблем могут и должны являться 1) четкие эхокардиографические критерии диагностики АЭ у плода, начиная с первого триместра беременности и 2) достоверные эхографические факторы высокого и низкого риска младенческой смертности, полученные в результате научных исследований.

### **Степень разработанности темы исследования**

Общеизвестным эхокардиографическим критерием диагностики аномалии Эбштейна является патологическое смещение септальной створки трикуспидального клапана 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 атрио-вентрикулярных септальных дефектов у плода [50]. Многими авторами подчеркивается также необходимость применения режима цветового доплеровского картирования (ЦДК) в ходе исследования сердца плода для регистрации свойственной пороку трикуспидальной регургитации и отмечается, что при неиспользовании доплеровских методик мальформация бывает пропущена [12, 101]. Большинство специалистов к диагностическим критериям фетальной АЭ относят также кардиомегалию [17], 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 [1, 19], 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 Celermajer (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 плода в фазу диастолы. 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% [29]. Кроме индекса Целермайера, к факторам плохого исхода зарубежные специалисты относят такие показатели кардиомегалии и кардиальных диспропорций как: соотношение ширины правого и левого желудочков (ШПЖ/ШЛЖ)  $> 2$  [61, 83]; кардиоторакальное отношение по площади (КТО-S)  $> 0,48-0,55$  или кардиоторакальное отношение по диаметру (КТО-D)  $> 0,65$  [44, 61, 83]. Многочисленными исследованиями показано негативное влияние на выживаемость сопутствующих обструктивных поражений легочной артерии, особенно ее атрезии [26, 30, 32,34, 49, 54, 55, 56, 59, 61, 63, 69, 83, 97, 98]. 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 [45] и J.C. Luxford и соавт. [63].

По результатам первого и единственного отечественного мультицентрового исследования АЭ у плода маркерами неблагоприятного исхода были названы высокие значения кардиоторакального отношения, застойная сердечная недостаточность и наличие грубых сочетанных пороков развития (Медведев М.В. и соавт., 2003) [16]. В руководстве по пренатальной эхографии М.В. Медведева 2012



г. 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 [17]. Прогностическое значение индекса правой предсердной области (индекса Целермайера) 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 легочной артерии, выраженной соотношением диаметров легочной артерии 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**

Целью настоящего исследования явилось 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 при АЭ у плода, 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 аномалии Эбштейна 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 каких бы то ни было 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 аномалии Эбштейна у плода. Для достижения цели и выполнения задач исследования применялись следующие методы:

- клинико-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.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

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.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

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. Исследование 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 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.).

### **Этапы исследования**

Этапы исследования включали: 1) изучение современного состояния диагностики, лечения, исходов и прогнозирования при АЭ у пациентов всех возрастных групп и особенно у новорожденных и плодов; 2) определение целей и

задач исследования; 3) разработку анкеты случая выявления АЭ у плода; 4) сбор данных мультицентрового анализа; 3) систематизацию и анализ полученных данных; 4) выделение групп и подгрупп плодов в зависимости от гестационных сроков диагностики АЭ и исходов; 5) постпроцессинговые вычисления эхокардиографических индексов и параметров на снимках четырехкамерного среза сердца плода в компьютерной программе Universal Desktop Ruler; 6) оценку современных возможностей ультразвуковой пренатальной эхокардиографии в диагностике АЭ начиная с ранних сроков беременности; 7) анализ фетальных эхографических особенностей АЭ в зависимости от гестационных сроков идентификации патологии и исходов; 8) выделение и анализ эхографических факторов риска младенческой смертности при АЭ у плода.

### **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.

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

Тема работы, ее план, анкета клинического случая АЭ у плода обсуждены и составлены совместно с руководителем данной диссертационной работы. Автор являлась куратором проведенного мультицентрового исследования. Самостоятельно выполнила поиск и анализ научной литературы по теме исследования, сформулировала цель, задачи и основные положения работы,

создала электронную базу данных всех случаев пренатальной диагностики аномалии Эбштейна, собранных в настоящем исследовании. Все постпроцессинговые вычисления с использованием компьютерных программ, анализ полученных данных, выводы и практические рекомендации, разработка прогностической шкалы, подготовка иллюстративного материала, написание и оформление диссертации сделаны автором лично. В работу вошли также несколько собственных авторских наблюдений аномалии Эбштейна у плода.

### **Объем и структура диссертации**

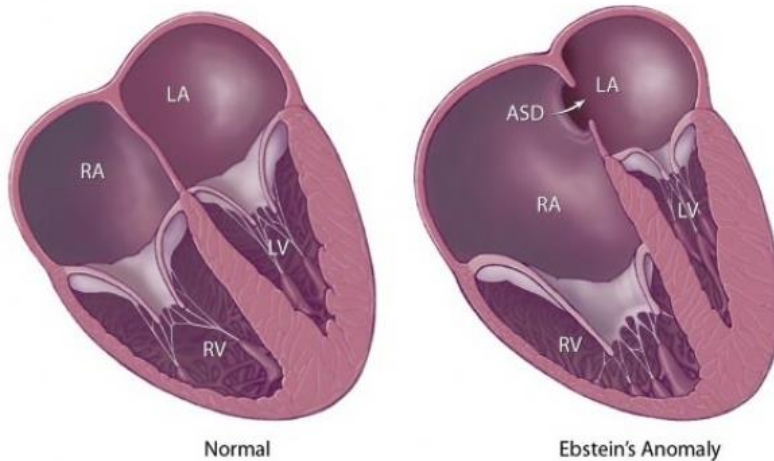
Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из титульного листа, оглавления, введения, четырех глав собственных исследований, заключения, включающего обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации, а также списка сокращений, списка литературы, списка иллюстративного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



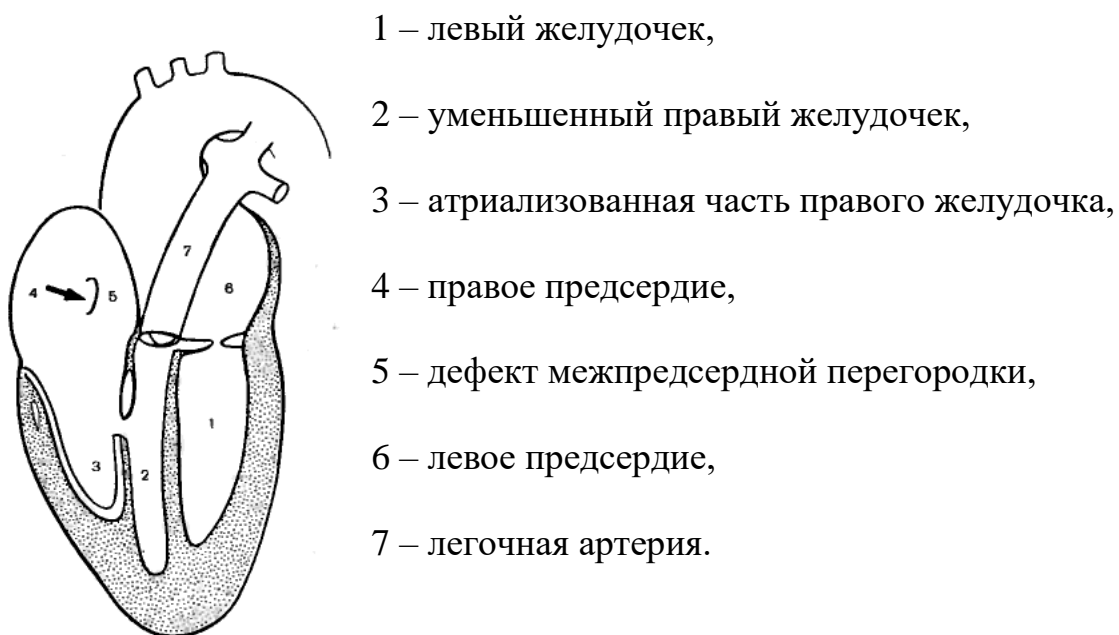
# **Глава 1. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ АНОМАЛИИ ЭБШТЕЙНА У ПЛОДА, ИСХОДЫ, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Общая характеристика аномалии Эбштейна, эхокардиографические критерии диагностики**

Аномалия Эбштейна (АЭ, код по МКБ-10 – Q 22.5) – это сложная врожденная патология трехстворчатого клапана (ТК), формирующаяся в процессе эмбриогенеза как результат неполной деламинации («размывания») миокарда приточного отдела правого желудочка (ПЖ) сердца и нарушения сепарации створок трикуспидального клапана (ТК) от эндокарда правого желудочка. АЭ характеризуется смещением септальной, а также задней створок ТК вглубь правого желудочка, интимным прилеганием и сращением этих створок с эндокардом желудочка, укорочением хорд, гипоплазией папиллярных мышц, развитием трикуспидальной регургитации (ТР) и тахиаритмий. Передняя створка ТК при АЭ чаще всего оказывается резко увеличенной, парусообразной и фенестрированной. Аномально расположенное (смещенное апикально и ротированное в направлении выходного тракта ПЖ) фиброзное кольцо ТК делит ПЖ на проксимальную атриализованную часть и дистальную функциональную уменьшенную желудочковую камеру [2, 3, 4, 10, 20].



**Рисунок 1.** Схематические изображения сердца в четырехкамерной проекции при аномалии Эбштейна (справа) в сравнении с нормальным сердцем (слева).



- 1 – левый желудочек,
- 2 – уменьшенный правый желудочек,
- 3 – атриализованная часть правого желудочка,
- 4 – правое предсердие,
- 5 – дефект межпредсердной перегородки,
- 6 – левое предсердие,
- 7 – легочная артерия.

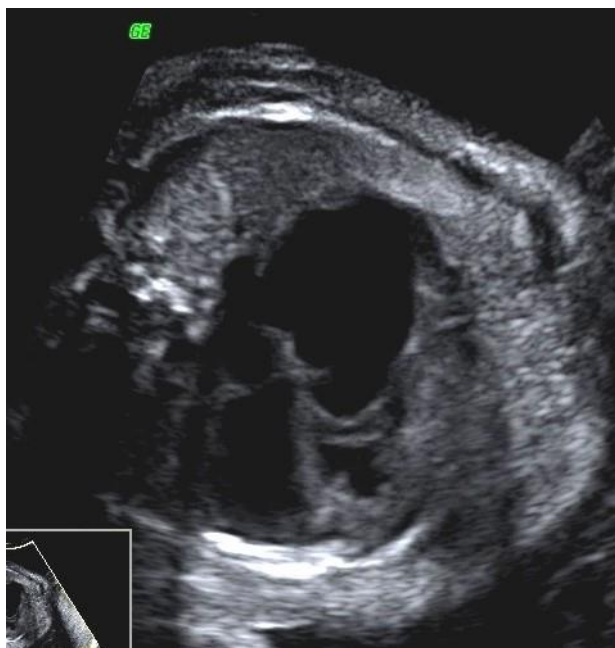
**Рисунок 2.** Схематическое изображение сердца при аномалии Эбштейна в проекции выходного тракта правого желудочка [4].

Патогномоничными эхокардиографическими признаками АЭ являются аномальное апикальное смещение уровня прикрепления септальной створки ТК к межжелудочковой перегородке относительно уровня прикрепления к ней передней

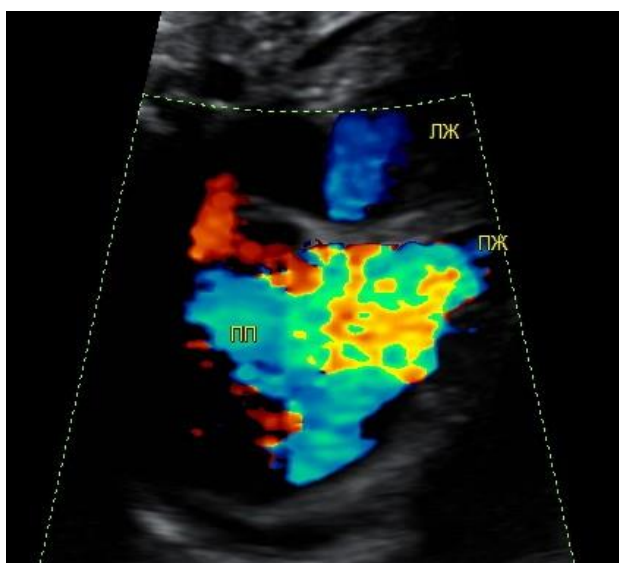
створки митрального клапана в сочетании с трикуспидальной регургитацией. Кроме того, при АЭ часто выявляются кардиомегалия, атриализованная часть ПЖ, а также характерная сопутствующая сердечная патология.

Эхографическим критерием АЭ у взрослых и детей принято смещение створки более  $8 \text{ мм/м}^2$  поверхности тела пациента [2]. При АЭ у плода, как пишет М.В. Медведев [17], септальная створка трикуспидального клапана в большинстве случаев смещается на 4 мм и более. Однако понятно, что это расстояние может оказаться значительно меньшим на ранних сроках беременности. Так, в наблюдении Н.А. Алтынник в 11 нед 6 дней гестации смещение составило 2,7 мм [1]. Израильскими авторами разработаны номограммы смещения септальной створки ТК для разных сроков беременности [50].

Главным эхокардиографическим срезом сердца для диагностики АЭ является полученный в 2D-режиме четырехкамерный срез, где четко виден «крест» сердца (cardiac «cruz»), то есть место, где соединяются нижняя часть межпредсердной перегородки с верхней частью межжелудочковой перегородки и прикрепляются створки атриовентрикулярных клапанов. Вторым важным моментом при оценке четырехкамерного среза является необходимость использования режима цветового доплеровского картирования (ЦДК), что позволяет увидеть свойственную пороку трикуспидальную регургитацию, чаще голосистолическую [3, 17]. Если ЦДК сердца у плода не проводится, мальформация может быть пропущена [12, 101].



**Рисунок 3.** Фетальная эхокардиография при АЭ, 2D-режим, 31-32 недели гестации, четырехкамерный срез сердца.



**Рисунок 4.** Фетальная эхокардиография при АЭ, 32-33 недели гестации, трикуспидальная регургитация в режиме ЦДК.

## 1.2. Краткая история вопроса



**Рисунок 5.** Вильгельм Эбштейн (1836-1912 гг.) [68].

Первое описание этой аномалии сделал в 1866 году немецкий врач Вильгельм Эбштейн. В 1864 г. в госпиталь Всех Святых прусского г. Бреслау (после Второй мировой войны немецкий город Бреслау стал польским городом Вроцлавом) поступил 19-летний рабочий с явлениями цианоза, одышки, кахексии. Анамнез и клиническая картина соответствовали врожденному дефекту сердца. Через 8 дней пациент умер от отека легких, а на следующий день 28-летний доктор Эбштейн выполнил вскрытие. В оригинальной статье, посвященной этому наблюдению, Эбштейн описал патологоанатомические особенности заболевания, привел иллюстрации своего коллеги Оскара Вейсса, представил подробный обзор имеющейся литературы о дефектах трикуспидального клапана и пришел к выводу, что случай был уникальным. Выявленная Эбштейном аномалия вошла в мировую медицинскую практику под его именем. [11, 68].

Вплоть до 50-х годов 20 века регистрировались лишь единичные случаи этого врожденного порока сердца (ВПС), диагностированные на аутопсии. В 1951 г. Saloff и его коллеги сообщили о первой прижизненной диагностике АЭ с помощью катетеризации сердца и ангиокардиографии, а в 1959 г. Schiebler и соавт.

опубликовали результаты подробного клинического исследования 23 пациентов и упомянули 140 случаев АЭ в медицинской литературе. В 1962 г. Кристиан Барнард впервые произвел хирургическую операцию замены пораженного трикуспидального клапана биопротезом [68].

В первой отечественной монографии «Аномалия Эбштейна» Р.П. Зубарева (1975) отмечено, что к этому времени опубликовано лишь около 500 наблюдений порока. Сама же книга базировалась на изучении группы из 60 пациентов с АЭ, что в предисловии академика Б.В. Петровского было названо «самым большим числом больных в мире, наблюдавшихся в одном лечебном учреждении» [11].

В конце 50-х годов 20 века для диагностики АЭ стали использовать электрокардиографию, с 70-х годов – эхокардиографию [2], которая оказалась поистине «золотым стандартом» выявления ВПС. Повсеместное внедрение эхокардиографии и совершенствование ультразвуковых технологий привело к значительному росту количества больных с АЭ, появлению множества зарубежных и отечественных публикаций, разработке методов хирургической коррекции порока.

### **1.3. Частота встречаемости**

АЭ считается редко встречающимся пороком сердца.

Частота АЭ у живорожденных составляет в среднем 1: 20 000 [17, 102] с различиями в опубликованных цифрах от 1-5: 200 000 [62] до 1: 7 500 [13]. По данным Европейского регистра врожденных и наследственных заболеваний [103], частота АЭ в 2012-2016 гг. оказалась в среднем 0,52: 10 000 родившихся с колебаниями от 0: 10 000 во Французской Вест-Индии, г. Майнце (Германия), г. Загребе (Хорватия) и Юго-восточной Ирландии до 1,00: 10 000 в Уэльсе (Великобритания), 1,13: 10 000 в Нидерландах и 2,29: 10 000 на Мальте. Всего за эти годы в Европе было зарегистрировано 206 случаев АЭ, из них в 163 (79,1%)

случаях дети родились живыми, 16 (7,7%) случаев закончились мертворождением, и в 27 (13,1%) случаях произведено прерывание беременности.

Частота АЭ у плодов в исследованиях израильских специалистов (2012) оказалась примерно в 3 раза выше, чем в среднем у живорожденных и составила 3,36: 20 000 обследованных беременных женщин [101]. Согласно Европейскому регистру врожденных и наследственных заболеваний [103], частота АЭ у плодов была в 1,26 раза выше, чем у живорожденных.

По данным большинства авторов, среди всех врожденных пороков сердца у живорожденных аномалия Эбштейна составляет 0,5 - 1% [2, 10, 17], по другим данным – до 3% [13].

#### **1.4. Классификация аномалии Эбштейна**

Степень выраженности морфологических изменений ТК и ПЖ у пациентов с АЭ бывает разной, варьируя между практически нормальным и примитивным эмбриональным сердцем. Уже в 1979 г. К.Р. Anderson и соавт. (Mayo Clinic) писали о том, что каждый случай АЭ может быть патологически и гемодинамически уникальным, а измененный ТК – недостаточным, стенотическим или даже неперфорированным [22].

Сегодня в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева принята следующая анатомо-физиологическая классификация порока (модифицированная классификация А. Carpentier 1988 года) [2]:

**Тип А.** Изменения в сердце минимальны, незначительно смещены септальная и задняя створки. Передняя створка большая, с несколько утолщенным дистальным краем. Фиброзное кольцо ТК нормальных размеров. Регургитация через ТК обусловлена неполным смыканием створок и встречается в 30% сердец.

**Тип В.** Задняя папиллярная мышца отсутствует. Задняя и септальная створки опущены глубоко в правый желудочек, крепятся короткими хордами, формируя

атриализованную камеру. Передняя створка утолщена, большая, свободно движется. Функционирующая полость ПЖ уменьшена.

**Тип С.** Выраженное ограничение в подвижности септальной и задней створок. Атриализованная часть большая и тонкостенная, не сокращается. Передняя створка большая, но объем ее движений также резко ограничен. Трабекулярная часть ПЖ крошечная, щелевидная.

**Тип D.** Отсутствие трабекулярной части правого желудочка. Передняя створка ТК плотно приращена к конгломерату передней папиллярной мышцы с модераторным пучком. Полный трехстворчатый мешок, образованный задней и передней створками, сросшимися по нижнему краю.

**Тип E.** Сросшиеся передняя, задняя и септальные створки ТК вместе с приточным отделом ПЖ образуют трехстворчатый мешок, хорды отсутствуют, правый желудочек практически полностью представлен атриализованной частью, стенки которого резко истончены и не сокращаются.

## **1.5. Вариабельность проявлений аномалии Эбштейна**

В соответствии с вариабельностью анатомии клинические проявления порока у больных так же многообразны и могут быть представлены всеми четырьмя функциональными классами хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (NYHA), начиная с Класса 1, когда нет ограничений физической активности и влияния на качество жизни пациента и заканчивая Классом 4, когда имеет место полная или частичная потеря работоспособности, а симптомы сердечной недостаточности и боль в груди проявляются даже во время отдыха [2].

Основными симптомами у пациентов с АЭ всех возрастных групп являются усталость, одышка и цианоз.

Наиболее тяжело протекают фетальные и неонатальные формы порока, часто заканчивающиеся гибелью от тяжелой сердечной недостаточности. В то же время



замечено, что если ребенок переживает первый год жизни, его прогноз улучшается [64].

С появлением первых признаков сердечной недостаточности заболевание как правило неуклонно прогрессирует [66] и в течение нескольких лет приводит к летальному исходу [45].

Для детей старшего возраста и взрослых пациентов с АЭ типично возникновение тахиаритмий (наджелудочковой тахикардии, синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, атриовентрикулярной блокады, желудочковой экстрасистолии), связанных чаще всего с наличием дополнительных путей проведения и встречающихся почти в 30% случаев [2]. Нарушения ритма сердца при АЭ могут быть внезапными и смертельными [42, 90].

Однако есть исследователи, показывающие, что АЭ, диагностированная у взрослых, представляет собой доброкачественную и стабильную болезнь, совместимую с хорошей выживаемостью в среднесрочной перспективе [32, 62, 79].

Описаны случаи впервые выявленной АЭ у 86-летнего иранца [71] и 86-летнего итальянца [38], 80-летней нигерийской женщины [91], соотечественника 71 года [18], а также случай успешного хирургического лечения 71-летней пациентки с тяжелой ТР и дилатацией ПЖ (Япония, 2008) [53]. О хирургическом лечении больных с АЭ пожилого возраста упоминается также в обзоре D.W. Barbara и соавт. (Mayo Clinic) «Хирургическая патология 104 трехстворчатых клапанов (2000-2005) с классической правосторонней мальформацией Эбштейна». Возраст прооперированных находился в диапазоне от 2 месяцев до 79 лет [25].

Есть сообщения о беременностях и родах у женщин с АЭ, в основном благополучных и вагинальных [33, 35, 73, 79]. W. Zhao и соавт. (Китай, 2012) доложили о наблюдении внутримозгового кровоизлияния у роженицы с АЭ на 25-й день после родов [99]. L. Houser и соавт. (США, 2015) произвели транскатетерную окклюзию дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) у трех беременных женщин с АЭ и цианозом с хорошими последующими результатами для матери и плода [47].

Опубликованы единичные наблюдения семейной формы АЭ у братьев и сестер [24, 92]. В анализе Н.М. Connolly и соавт. (Mayo Clinic, 1994) из 158 случаев АЭ встретился 1 случай (0,6%) семейной формы порока [35].

АЭ диагностируется не только у людей, но и у животных: домашних собак, меерката, пигмейской козы, льва, Цусимского леопарда [85].

### **1.6. Исходы для плода, новорожденных, детей старшего возраста и взрослых, результаты хирургического лечения**

В статье D.S. Radford и соавт., опубликованной в 1985 г. [80], приведена информация о времени манифестации клиники АЭ у 35 пациентов: 12 случаев проявили себя в 1-й день жизни, 2 – на 1-й неделе, 10 – в первом десятилетии, 11 – у подростков и взрослых, из них 3 - на 6-й декаде. Таким образом, 40% случаев АЭ имели клинические проявления уже в самом раннем неонатальном периоде.

По литературным данным, именно дети грудного возраста (до 1 года жизни) и особенно новорожденные (до 1 месяца) демонстрируют наихудший витальный прогноз. По данным D. Maig (1992) [65], до года умирает почти половина детей с АЭ. По данным D.S. Celermajer и соавт. (1994) [30], выживаемость живорожденных в течение 1 года составила 67%. В мультицентровом исследовании М.В. Медведева и соавт. (2003) [16] из 9 новорожденных с АЭ только 3 ребенка остались в живых (33,3%), 6 (66,7%) – умерли на 2-24 сутки. E. Varre и соавт. в 2012 г. [26] сообщили, что из 22 родившихся живыми младенцев 8 умерли в периоде новорожденности (36,3%). Нередко при АЭ встречается также внутриутробная гибель плода. В исследовании D.B. McElhinney и соавт. (США, 2005) [69] погибли антенатально 9 из 58 плодов с АЭ и дисплазией трикуспидального клапана (ДТК) (15,5%), а из 49 живорожденных 14 умерли до 1 месяца (28,5%). В мультицентровом исследовании 243 плодов с АЭ и (ДТК) R.Freud Lindsay и соавт. (США и Канада, 2015) [59] до месяца умерли 32% плодов, антенатально – 17%. По сведениям Европейского регистра врожденных и наследственных заболеваний [103], закончились

мертворождением 16 (7,7%) из 206 диагностированных в 2012-2016 гг. случаев АЭ. Y.M. Chang и соавт. (Тайвань, 2009) [32], анализируя 26-летний опыт наблюдения за 77 пациентами с АЭ, также пишут о том, что выживаемость была наиболее низкой на стадии новорожденности, снизившись далее только в третьем десятилетии. R.S. Luis-Miranda и соавт. (Испания, 2013) [61] констатировали, что АЭ, диагностированная у плода, дала перинатальную смертность 87,5%. Для уменьшения проявлений сердечной недостаточности у плода и улучшения ранней выживаемости некоторыми специалистами предпринимались попытки терапии беременных дигоксином [89], однако без особого эффекта. Австралийские коллеги в опубликованном в 2017 г. 30-летнем опыте наблюдения 80 новорожденных с АЭ сообщили об общей 15-летней выживаемости 67%, отметив при этом, что у пациентов, которые не нуждались в операции, 15-летняя выживаемость равнялась 79%, а у тех, кому было проведено хирургическое или катетерное вмешательство, составила только 45% [63].

Хирургическое лечение больных с АЭ, особенно новорожденных, представляет собой серьезную проблему и проводится в настоящее время с переменным успехом. Существуют как паллиативные, так и более радикальные операции различных модификаций [2, 67, 81]. С.J. Knott-Craig (США), основываясь на опыте 8 операций, при которых умер только 1 младенец с атрезией легочной артерии (ЛА) и весом 2,1 кг, в 2002 г. делает вывод о том, что хирургическое лечение тяжелого новорожденного с АЭ выполнимо, безопасно и имеет хорошие среднесрочные результаты [55]. Этот же автор в 2015 г., проанализировав исходы уже 32 прооперированных новорожденных, пишет, что общая ранняя смертность составила 28%, причем с атрезией ЛА – 40%, без атрезии ЛА – 8,3% [56]. J.J. Yu и соавт. (Ю. Корея, 2013) в статье, посвященной исходам у 59 новорожденных с АЭ в современную эпоху, указывает общую смертность 23,7%, а показатели выживаемости 1 и 5 лет – 78,6 и 76,3% соответственно [98]. В 2017 г. проведено мультицентровое исследование результатов хирургического лечения детей с АЭ в клиниках Европы. В нем участвовали специалисты Нидерландов, Германии и Израиля. 63 пациентам было сделано 109 операций. Наблюдение осуществлялось

от 0 до 216 месяцев (в среднем 121 месяц). 29 пациентам (46%) хирургическое вмешательство произведено в 1-й год жизни, в том числе двадцати одному - в возрасте до 1 месяца. Двухжелудочковая коррекция выполнена у 59% больных, полуторажелудочковая коррекция – у 5,8%, одножелудочковая коррекция, другие паллиативные вмешательства и ревизия – у 33%. Повторные операции не потребовались через 1 - 5 -10 лет у 89% - 79% -75% пациентов соответственно. 9 больных (14%) умерли в стационаре в течение 30 дней после операции. Других смертельных исходов не было [43].

Революцию в хирургическом лечении АЭ произвела операция анатомической конусной реконструкции, впервые описанная Da Silva [39]. Опыт конусной реконструкции у 84 пациентов с АЭ в среднем возрасте  $10,1 \pm 5,9$  лет в Mayo Clinic (США) опубликован в 2014 г. У 98% больных операция была успешной [23]. L. Irving и соавт. (США, 2017) в своем обзоре отмечают, что именно «реконструкция конуса является предпочтительной техникой у новорожденных» [49]. Публикаций о результатах конусной реконструкции у новорожденных не много, но имеющиеся впечатляют. Хирурги из Санкт-Петербурга (2017) прооперировали по этой методике 19 пациентов в возрасте от 3 дней до 52 лет. За период наблюдения после операции, составивший от 2,5 месяцев до 3,5 лет, смертельных исходов не было, отмечалось значительное улучшение [5]. S.C. Huang и соавт. (Тайвань, 2017) [48] прооперировали путем конусной реконструкции 7 новорожденных и детей младшего возраста с АЭ, 6 пациентов (86%) выжили. Не было никаких поздних смертей или повторных вальвулопластик при последующем наблюдении от 0,8 до 9,9 лет.

У детей старшего возраста и взрослых, по заключению D.S. Celermajer и соавт. (1994) [30], признаки сердечной недостаточности встречаются реже, случайные находки и аритмия – чаще, долгосрочные результаты лучше, выживаемость к 10-летнему возрасту составила 59%. Долгосрочное исследование выживания, проведенное у 61 пациента с АЭ в 1993 г Y.M. Hong и соавт. (США) [46], показало, что средняя продолжительность их жизни составила 15 лет. По D. Mair (1992) [65], до 50 лет доживает только 5% больных. По данным A.Flores

Arizmendi и соавт. (Испания, 2004), до 30 лет дожили 65% [41]. А. Oхениус и соавт. (Швейцария) в 2013 г. сообщили о 10-летней выживаемости детей после хирургических вмешательств  $85,3 \pm 5,6\%$  [75]. Q. Liu и соавт. (Австралия, 2015) наблюдали 49 пациентов с АЭ во взрослой жизни и зарегистрировали общую выживаемость 100% до 40 лет, 95% до 50 лет и 81% до 60 лет [62].

### **1.7. Пренатальная диагностика аномалии Эбштейна, исторические вехи и достижения**

- Первый случай ультразвуковой диагностики АЭ у плода в 35 недель гестации был опубликован в 1983 г. в «Американском журнале акушерства и гинекологии» М. Sharf и соавт. [84], в отечественной литературе – в 1986 г. в журнале «Педиатрия» М.В. Медведевым и соавт. в 32 недели гестации [14].
- В 2000 г. Р. Zielinsky и С.В. Pilla впервые антенатально диагностировали АЭ с неперфорированным трехстворчатым клапаном, встречающимся менее чем в 10% случаев мальформации [100].
- В 2003 г. М.В. Медведевым и соавт. [16] было проведено первое отечественное мультицентровое исследование по антенатальной диагностике и перинатальным исходам 15 случаев АЭ. Ранним выявлением порока на тот момент считался срок до 24 недель, единственный случай из 15 вошедших в анализ был обнаружен в 18 недель, все остальные – в 22 недели и более.
- В 2009 г. Ю.А. Деменюк [6] в статье «Ранняя пренатальная диагностика аномалии Эбштейна» доложил об успехе обнаружения этого ВПС в 18 недель беременности.
- В 2011 г. J.E. Jadaon и соавт. [50] были разработаны и опубликованы номограммы длины AVS (атрио-желудочковой перегородки, или расстояния между местами прикрепления створок митрального и трикуспидального клапанов к межжелудочковой перегородке) от 11 до 34 недель беременности.

- В 2012 г. израильские специалисты написали о 8 диагностированных и 1 пропущенном случае АЭ в 14-16 недель беременности [101].
- В 2018 г. Н.А. Алтынник [1] сообщила о самом раннем пренатальном выявлении порока – в 11 нед 6 дней при копчико-теменном размере (КТР) 58 мм.
- Ведется активный поиск и анализ эхокардиографических критериев высокого риска неонатальных потерь при АЭ у плода.

### **1.8. Средние сроки пренатальной диагностики аномалии Эбштейна**

По имеющимся литературным данным, средние сроки выявления мальформации у плода находятся в диапазоне от начала II триместра до начала III триместра беременности и имеют тенденцию к уменьшению (табл. 1).

**Таблица 1.** Средние сроки диагностики АЭ у плода.

29, 5 недель	2003 г.	М.В. Медведев и соавт., Россия [16]
22 недели	2005 г.	D.B. McElhinney и соавт., США [69]
14-16 недель	2012 г.	E.Z. Zimmer и соавт., Израиль [101]
27±6 недель	2015 г.	R.Freud Lindsay и соавт., США и Канада [59]
25,0 недель	2017 г.	I.Gottschalk и соавт., Германия [44]
18-24 недели	2017 г.	E.S. Selamet Tierney и соавт., США [83]

### **1.9. Спектр и частота сопутствующей кардиальной патологии при аномалии Эбштейна**

Типичной сопутствующей кардиальной патологией при АЭ являются вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) (так как гемодинамические нарушения создают благоприятный фон для расширения

овального окна), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), стеноз/атрезия легочной артерии (ЛА) и тахикардии [2, 3, 4].

Как пишет в своем руководстве А.С. Шарыкин, ДМПП или открытое овальное окно выявляется у 90% больных с АЭ, патологические проводящие пути, приводящие к синдрому Вольфа-Паркинсона-Уайта, - у 14% [20]. По данным А.В. Дергачева, открытое овальное окно/ДМПП встречается в 40-60% случаев, стеноз/атрезия ЛА – в 30%, другие ВПС – в 5%, нарушения ритма сердца (блокада правой ножки пучка Гиса, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, неполная атриовентрикулярная блокада, экстрасистолия) – в 10-14% случаев [7].

Зарубежные авторы отмечают, что ассоциированная кардиальная патология при АЭ выявляется с частотой от 38,4 до 90% [24, 29, 41, 75].

ДМЖП встречается реже, чем ДМПП и обструкция ЛА. E. Ratino Vachena и соавт. [76] сообщили о трех случаях сочетания АЭ с ДМЖП и назвали это сочетание необычным.

В литературе описаны также немногочисленные ассоциации АЭ с такими нозологическими формами ВПС как корригированная транспозиция магистральных сосудов, тетрада Фалло, дисплазия митрального клапана, коарктация аорты, атриовентрикулярный канал, двойное отхождение сосудов от ПЖ, отсутствие клапана ЛА, дивертикул левого желудочка, правое трехпредсердное сердце, частичный аномальный дренаж легочных вен и некоторыми другими, в том числе диагностированными антенатально [8, 9, 19, 21, 22, 29, 31, 95].

### **1.10. Сочетание аномалии Эбштейна с врожденными пороками развития других органов и систем**

Для АЭ сочетание с экстракардиальными пороками развития не характерно и наблюдается редко, типичных сопутствующих ВПР не отмечается [3]. J.R. Siebert и соавт. (США, 1989) смогли изучить лишь 4 клинических случая таких сочетаний и

написали, что основные внесердечные изменения были связаны с черепно-лицевой областью, центральной нервной системой (ЦНС) и конечностями при нормальных кариотипах и отсутствии какой-либо синдромальной патологии [87]. Проанализировав 35 наблюдений АЭ, А. J. Armengol Rofes и соавт. (Испания, 1996) обнаружили только 1 пациента (2,8%) с множественными пороками развития [24].

### **1.11. Сочетание аномалии Эбштейна с синдромом Дауна и другой хромосомной и генной патологией**

Согласно данным Европейского регистра врожденных и наследственных заболеваний 2012-2016 гг., хромосомные аномалии у больных с АЭ зарегистрированы в 6,8% наблюдений [103].

Первое сообщение о пациенте с синдромом Дауна (СД), у которого на аутопсии была обнаружена аномалия Эбштейна, появилось в 1989 г. и принадлежит С. D. Johnson и соавт. [52]. Единичные случаи прижизненной диагностики ассоциации АЭ-СД публикуются, начиная с 1992 г. [27,37, 78, 94]. На сегодня известно также о 3 случаях дородовой диагностики сочетания АЭ и СД у плода [88, 58, 78].

Согласно литературным данным, периодически встречаются сочетания мальформации Эбштейна с другими числовыми или структурными хромосомными аномалиями и мутациями генов. N.L. Wright и соавт. в 1968 г. наблюдали случай сочетания АЭ с синдромом Нунан [96]. P. de Lonlay-Debeney и соавт. в 1998 г. опубликовали статью о двух пациентах с АЭ в сочетании с перестройками в длинном плече 11 хромосомы и предположили связь делеции или дупликации области 11q с повышенным риском развития АЭ [60]. M. Nakagawa с соавт. в 1999 г. написали об АЭ, ассоциированной с трисомией 9 хромосомы (9p) [72]. M.S. Miller и соавт. (2005) информируют о двух разных больных с АЭ и дупликацией дистальной части длинного плеча хромосомы 15 и делают вывод о том, что дупликация 15q, вероятно, влияет на ранний морфогенез сердечных структур,



включая формирование ТК [70]. В 2011 г. O'Connor и соавт. сообщают об еще одном пациенте с частичной трисомией 15q24->qter, у которого клинически обнаружена АЭ и ранее не зарегистрированная скелетная аномалия [74]. D.C. van Trieg и соавт. (2013 г.) пишут о возможной связи генов региона 18q22.3-q23 с нормальным развитием сердца, в том числе ТК [93]. Итальянские исследователи M.C. Digilio и соавт. (2011) на основе генетических анализов 44 пациентов с АЭ пришли к выводу о том, что АЭ является генетически гетерогенным дефектом и наиболее частыми хромосомными дисбалансами при АЭ являются делеция 1p36 и делеция 8p23.1. К генам, связанным с АЭ, относят гены GATA4 (у пациентов с del8p23.1) и NKX2.5, а также гипотетический ген у пациентов с del1p36 [40]. A.L. Bettinelli и соавт. (2013) опубликовали данные о генетическом тестировании 31-летнего отца и трех его детей с семейной АЭ, которое показало мутацию Glu1220del гена MYH7 и аутосомно-доминантную передачу АЭ и связанных с ней сердечно-сосудистых дефектов [28]. R.J. Sicko и соавт. (США, 2016) провели детальные генетические исследования 47 случаев изолированной АЭ и показали, что аномальному развитию ТК при АЭ могут способствовать разные гены, участвующие в формировании миокарда [86].

### **1.12. Факторы повышенного риска ранней смерти при аномалии Эбштейна у плода и/или новорожденного**

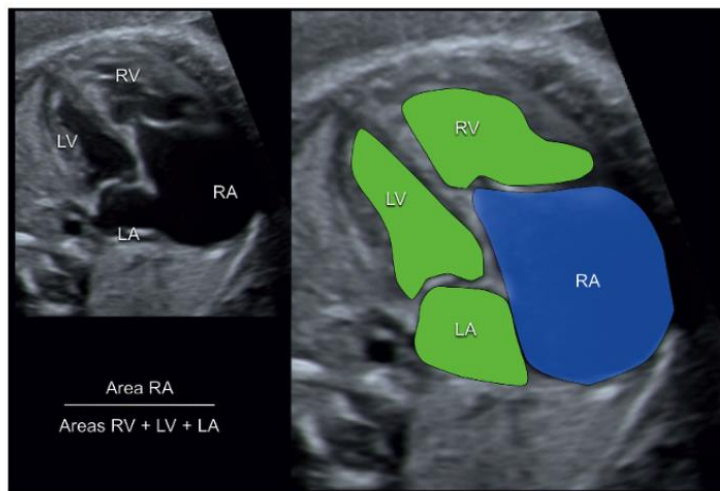
В большом количестве тематических публикаций отмечалось, что манифестирование АЭ у плода или новорожденного уже само по себе является неблагоприятным прогностическим фактором [30, 36, 41, 46, 54, 61, 64]. А дистресс плода, недоношенность и низкий вес при рождении еще более усугубляют прогноз [59, 98].

Однако современный уровень пренатальной эхокардиографии закономерно приводит к неуклонному увеличению числа выявленных случаев порока у плодов параллельно с уменьшением гестационных сроков диагностики и теоретически

предполагает возможность обнаружения не только грубых, тяжелых форм этого ВПС, но и форм малосимптомных, относительно благоприятных для жизни.

Поиску и анализу факторов повышенного риска ранней детской смертности, основанных на особенностях эхокардиографической картины АЭ у плода или новорожденного, посвящено много зарубежных работ.

Популярным и часто используемым для прогнозов у иностранных специалистов является индекс Celermajer (индекс правой предсердной области, индекс Целермайера, ИЦ), предложенный D.S. Celermajer в 1992 г. для новорожденных [29]. На уровне четырехкамерного среза сердца плода в фазу диастолы производят измерение площадей правого предсердия вместе с атриализованным правым желудочком (RA), а также суммы площадей функционального правого желудочка (RV), левого предсердия (LA) и левого желудочка (LV). Определяют отношение площадей  $RA/RV+LA+LV$  (рис. 6).



**Рисунок 6.** Методика вычисления индекса Целермайера у плода.

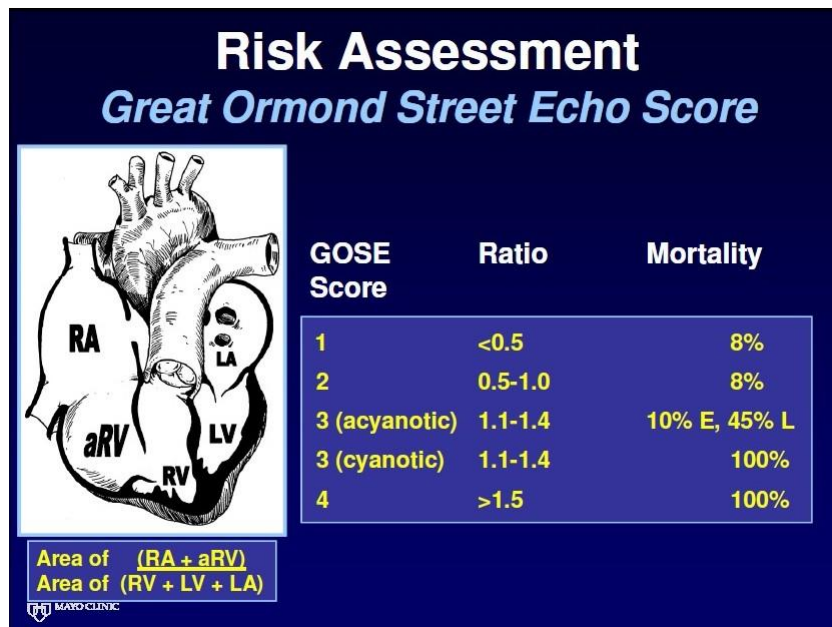
Оценку риска гибели новорожденного проводят согласно предложенной автором шкале (табл. 2).

**Таблица 2.** Индекс Celermajer и прогностическая шкала смертности Celermajer для новорожденных с АЭ, учитывающая площади камер сердца [29].

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 = 1,0-1,49 достигает 44-100%,; при значении  $\leq 0,99$  риск смерти не превышает 10%.

Риск ранней гибели новорожденного с АЭ возрастает при наличии у него цианоза и снижается у ацианотичных младенцев, что нашло отражение в модифицированной шкале Celermajer-GOSE (Great Ormond Street Echo, Великобритания) [30, 51] (рис.7).



**Рисунок 7.** Индекс Celermajer и прогностическая шкала смертности новорожденных Celermajer-GOSE (Great Ormond Street Echo, Великобритания), учитывающая площади камер сердца и наличие/отсутствие цианоза [30, 51].

По результатам этих исследований смертность младенцев с ИЦ  $\geq 1,1-1,5$  при сочетании с цианозом и кардиомегалией достигает 100%; при значении ИЦ  $\leq 0,99$  риск смерти не превышает 8%.

Вычисление ИЦ у плодов и новорожденных с АЭ и анализ влияния его величины на раннюю детскую смертность проводились в последующем разными специалистами, многие из которых также называют прогностически неблагоприятным ИЦ, превышающий 1,0 (D.A. Roberson и N.H. Silverman, 1989, [82], A.Flores Arizmendi и соавт., 2004, [41], D.B. McElhinney и соавт., 2005, [69]). A.T. Yetman и соавт. (1998) показали, что ИЦ $>1,0$  прогнозировал гибель 100% цианотичных новорожденных с АЭ [97]. I. Gottschalk и соавт. (Германия, 2017) на основании мультицентрового исследования 76 случаев пренатально диагностированной АЭ пришли к выводу о связи с постнатальными потерями ИЦ $>0,7$  [44].

R.S. Luis-Miranda и соавт. (2013) среди факторов плохого исхода отметили такой показатель диспропорций правых и левых отделов сердца как соотношение ширины правого и левого желудочков (ШПЖ/ШЛЖ) больше 2 [61]; R.Freud Lindsay и соавт. (2015) [59] и E.S. Selamet Tierney и соавт. (2017) [83] – выраженное увеличение диаметра фиброзного кольца ТК.

Связь отражающего степень общей кардиомегалии кардиоторакального отношения (КТО) и ранней смертности при АЭ показана в работах A.Flores Arizmendi и соавт. [41], R.S. Luis-Miranda и соавт. [61], E.S. Selamet Tierney и соавт. [83], I. Gottschalk и соавт. [44], которые считают фактором повышенного риска КТО по площади, превышающее 0,48, 0,5, 0,55, и КТО по диаметру, равное или превышающее 0,65. Согласно первому отечественному мультицентровому анализу пренатальной диагностики АЭ у плода, проведенному М.В. Медведевым и соавт. в 2003 г. [16], наиболее важными факторами при составлении прогноза явилось

наличие сочетанных пороков и/или неиммунной водянки, а также КТО по площади, превышающее 0,5.

В то же время, по данным других исследователей, ни ИЦ, ни ШПЖ/ШЛЖ, ни КТО не были полезными прогностическими маркерами (М. Pavlova и соавт., 1998, [77], E. Varre и соавт., 2012, [26], J.J. Yu и соавт., 2013, [98]). В мультицентровом анализе 243 плодов с АЭ и ДТК R.Freud Lindsay и соавт. (2015) «ИЦ применительно к плодам привел к непоследовательным результатам, вероятно, в связи со сложностью выполнения у них контурной трассировки» [59].

Факторами повышенного риска постнатальных потерь большинство авторов единогласно считают обструктивные поражения выходного тракта ПЖ, а именно: атрезию ЛА, анатомическую или функциональную (А.Т. Yetman и соавт., 1998, [97], С.Ж. Knott-Craig и соавт., 2002, 2015, [55, 56], Y.M. Chang и соавт., 2009, [32], Christopher J. Knott-Craig и соавт., 2012, [34], L. Irving и Mark Elliot Roeser, 2017, [49], J.C. Luxford и соавт., 2017, [63]); атрезию ЛА/стеноз ЛА (D.S. Celermajer и соавт. [30], A. Khositseth и P. Khowsathit [53], R.S. Luis-Miranda и соавт. [61], J.J. Yu и соавт. [98]); ретроградный поток/отсутствие антеградного потока через клапан ЛА (D.B. McElhinney и соавт. [69], E. Varre и соавт. [26], E.S. Selamet Tierney и соавт. [83], R.Freud Lindsay и соавт. [59]).

На отсутствие потока/реверс в артериальном протоке как фактор, ухудшающий прогноз, указали R.S. Luis-Miranda и соавт. [61].

Влияние на прогноз диаметра дефекта межпредсердной перегородки у новорожденных с АЭ отмечено в работах А.Т. Yetman и соавт. [97], R.S. Luis-Miranda и соавт. [61], J.J. Yu и соавт. [98].

Дисфункция/снижение функции левого желудочка в качестве плохого прогностического параметра рассматривается А.Т. Yetman и соавт. [97], J.J. Lasa и соавт. [57], R.Freud Lindsay и соавт. [59], E.S. Selamet Tierney и соавт. [83].

R.Freud Lindsay и соавт. [59] называют предвестником водянки и соответственно маркером летального исхода перикардиальный выпот у плода с АЭ.

Наличие или появление при динамическом наблюдении фетальной водянки, служащей клиническим отражением тяжелой сердечной недостаточности,

приводит в большинстве случаев к антенатальной гибели плода [44, 57, 59]. J.J. Lasa и соавт. [57] написали, что водянка была у 75% мертворожденных с АЭ. I. Gottschalk и соавт. [44] назвали водянку единственным параметром, прямо связанным с внутриутробной смертью.

Степень смещения трикуспидального клапана в качестве прогностического маркера у плода и новорожденного отмечена лишь некоторыми специалистами [54, 61, 82].

Необходимость в хирургическом лечении в периоде новорожденности повышает риск ранней смертности согласно анализу J.C. Luxford и соавт. [63] и Y.M. Hong и J.H. Moller [46].

Более ранний гестационный срок диагностики АЭ у плода ухудшает прогноз согласно R.Freud Lindsay и соавт. [59] и I. Gottschalk и соавт. [44].

На возможность внутриутробного прогрессирования заболевания с увеличением гестационного возраста и сложность построения прогноза на ранних сроках беременности обращают внимание E. Varre и соавт. [26], E.S. Selamet Tierney и соавт. [83], R.Freud Lindsay и соавт. [59].

## Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективно проанализировано 56 случаев АЭ у плода, полученных в ходе проведения мультицентрового исследования от специалистов 15 медицинских учреждений России, Белоруссии и Украины. Для анализа использовались данные, предоставленные авторами в специально разработанной анкете, а также фото- и видеоматериалы, которыми сопровождалось 45 случаев.

В общей когорте 56 случаев исследовались следующие переменные: материнский возраст, пол плода, гестационный срок установления пренатального диагноза, величина смещения трикуспидального клапана, трикуспидальная регургитация, кардиоторакальное отношение по диаметру и по площади (КТО-D и КТО-S), сочетанные ВПС и экстракардиальная патология, исходы беременностей.

Для анализа возможностей пренатальной диагностики АЭ в 11-14 недель беременности было отобрано 30 случаев АЭ с пройденным первым ультразвуковым скринингом. Среди них исследовались: материнский возраст, копчико-теменной размер (КТР)/гестационный срок установления пренатального диагноза, толщина воротникового пространства (ТВП), носовая кость (НК), кровоток/пульсационный индекс (PI) в венозном протоке (ВП), трикуспидальная регургитация (ТР), частота сердечных сокращений (ЧСС), четырехкамерный срез сердца, сочетанные ВПС и экстракардиальная патология. В 8 случаях успешного раннего выявления АЭ дополнительно анализировались: смещение ТК, прогностический индекс Целермайера (ИЦ), кардиоторакальное отношение по диаметру (КТО-D) и кардиоторакальное отношение по площади (КТО-S), отношение ширины правого желудочка к ширине левого желудочка (ШПЖ/ШЛЖ), ось сердца (ОС), отношение диаметра ЛА к диаметру Ао (ЛА/Ао). Проведена качественная и количественная оценка ТР. Проанализированы исходы беременностей и результаты патологоанатомических исследований.

Для анализа эхокардиографических факторов повышенного риска младенческой смертности было отобрано 27 случаев, в которых беременность

продолжилась до наступления родов и имелись достоверные данные об исходах. 22 случая сопровождались фото- и видеоматериалами; в 5 случаях снимков предоставлено не было и анализ проводился исходя из информации, указанной в анкете. Исследовались: гестационный срок установления пренатального диагноза, ИЦ, КТО-D и КТО-S, ШПЖ/ШЛЖ, ОС, ЛА/Ао, величина смещения ТК, вес плода при рождении. Была проанализирована сопутствующая кардиальная и экстракардиальная патология. Рассмотрены реальные возможности практической оценки такого маркера как ретроградный поток в ЛА и сопоставлены с возможностями оценки и значимостью такого показателя степени обструкции ЛА как соотношение диаметров ЛА и Ао.

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

ИЦ (индекс Целермайера, индекс правой предсердной области) рассчитывался как измеренное в фазу диастолы соотношение площадей  $RA+aRV/fRV+LA+LV$ . Оценку проводили по критериям шкалы Celermajer 1992 г.

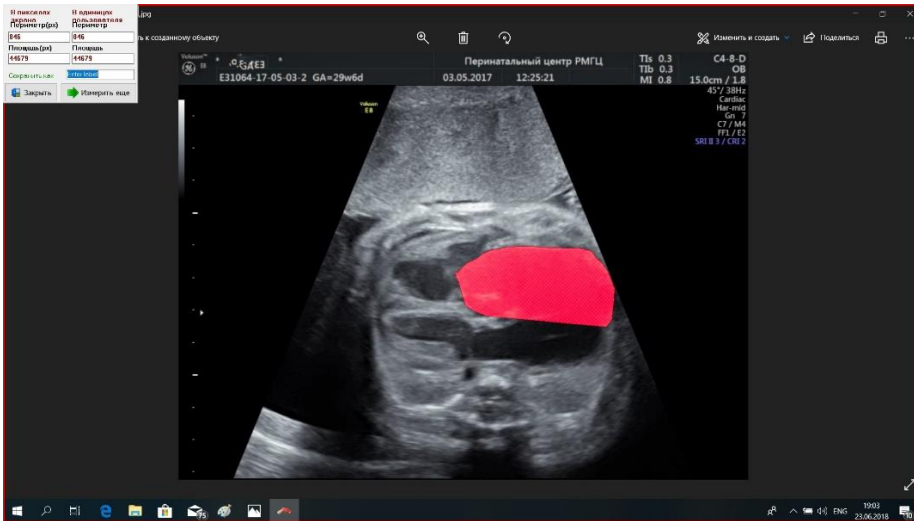
Кардиоторакальные отношения определялись в позиции четырехкамерного среза как отношение диаметра сердца на уровне фиброзного кольца атриовентрикулярных клапанов к максимальному поперечному диаметру грудной клетки, измеренному по наружному контуру ребер (КТО-D) и как отношение площади сердца к площади 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 [15].

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 [17].

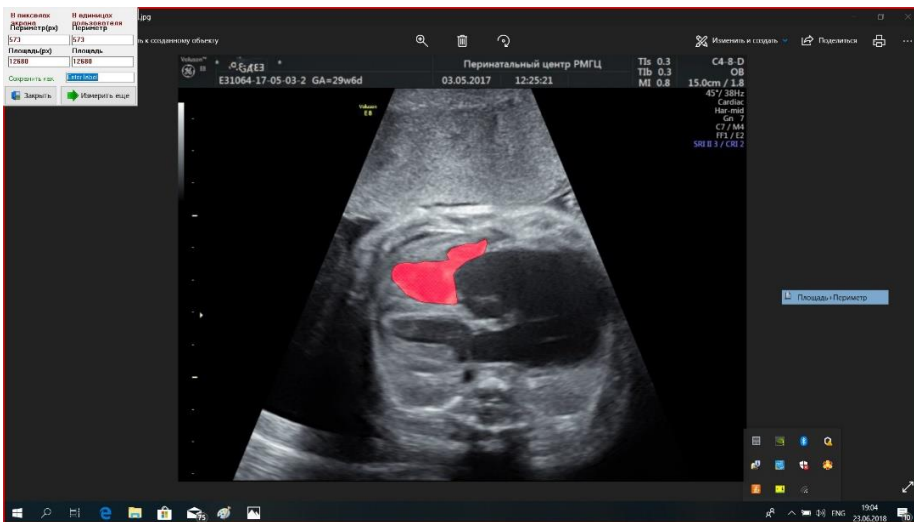
Оценку расположения оси сердца проводили по отношению к сагиттальной плоскости грудной клетки. Нормативными значениями угла между осью сердца



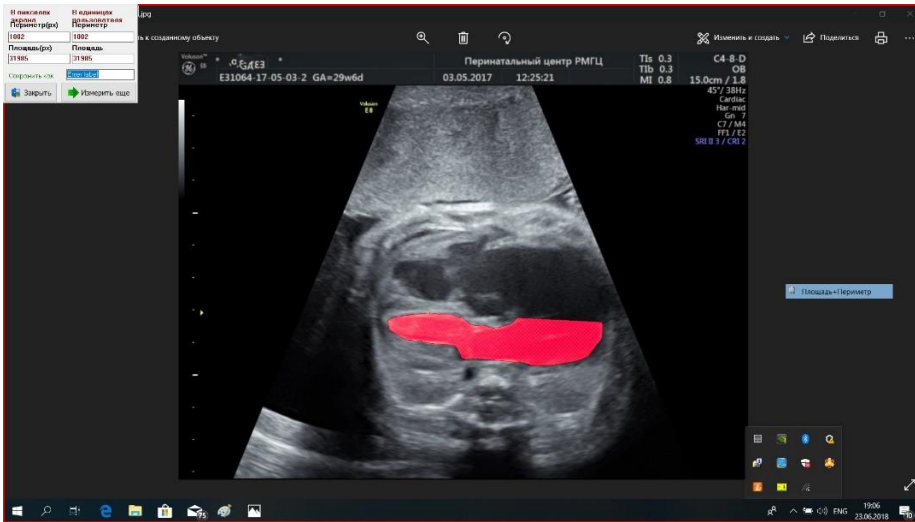
плода, проходящей через межжелудочковую перегородку, и сагиттальным направлением считали угол от 30 до 60°.



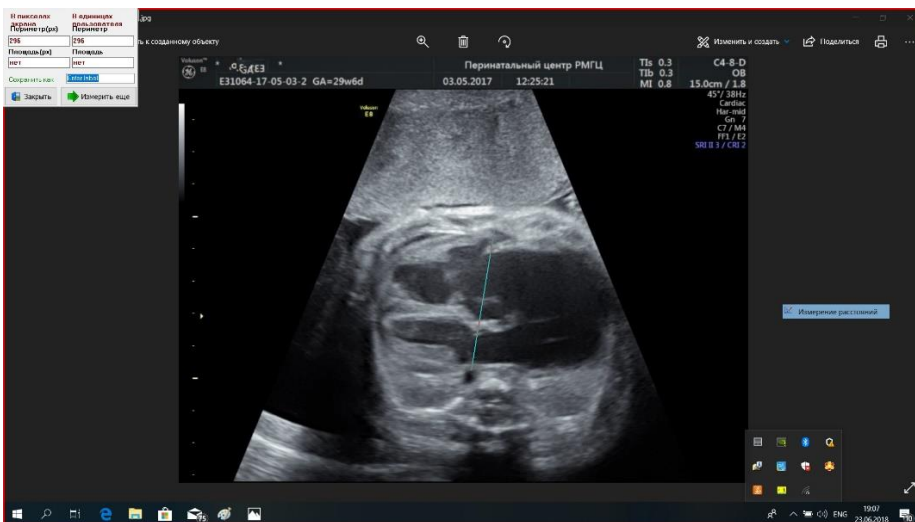
**Рисунок 8а.** Пример измерения суммы площадей ПП и атриализованной части ПЖ (RA+aRV) в программе UDR для вычисления ИЦ.



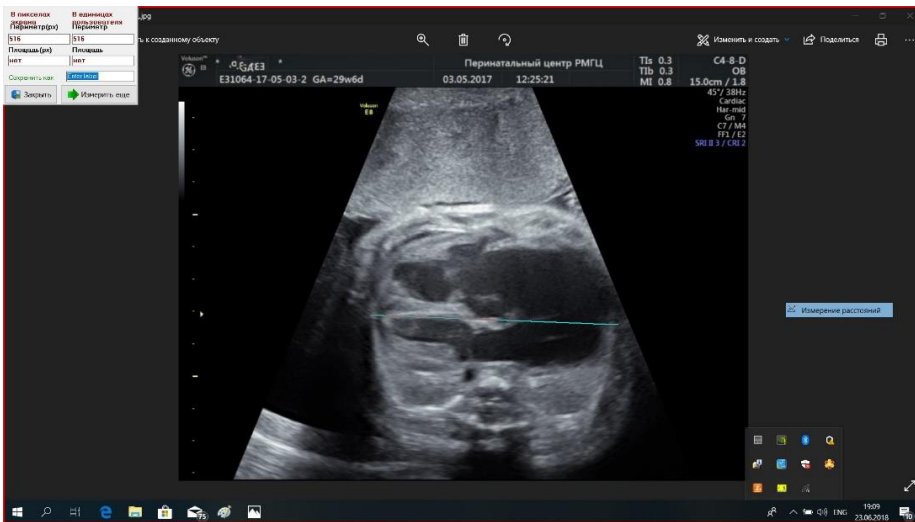
**Рисунок 8б.** Пример измерения площади функциональной части ПЖ (fRV) в программе UDR для вычисления ИЦ.



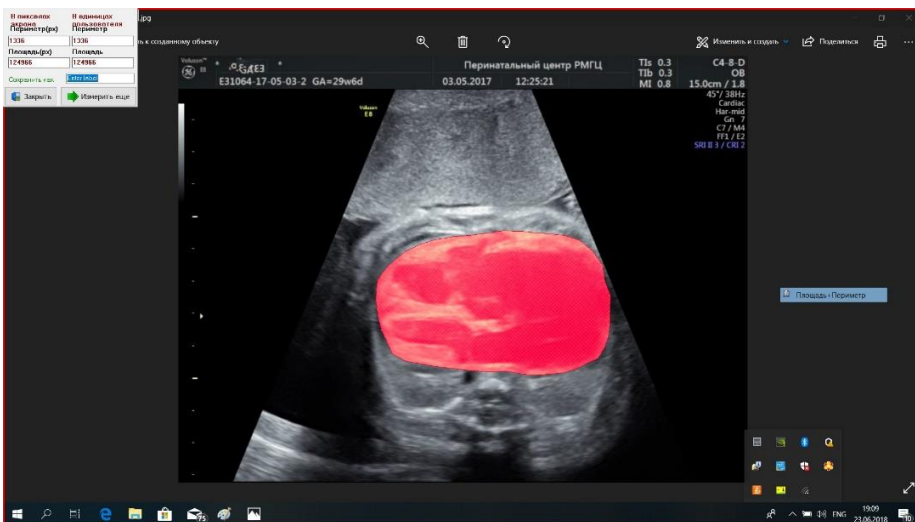
**Рисунок 8в.** Пример измерения суммы площадей ЛП и ЛЖ (LA+LV) в программе UDR для вычисления ИЦ.



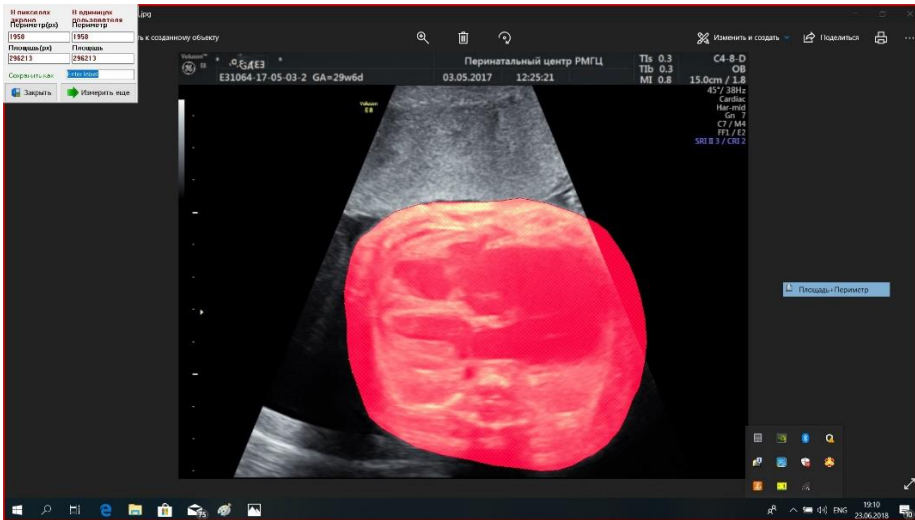
**Рисунок 9а.** Пример измерения поперечного диаметра сердца в программе UDR для вычисления КТО-D.



**Рисунок 9б.** Пример измерения поперечного диаметра грудной клетки в программе UDR для вычисления КТО-D.



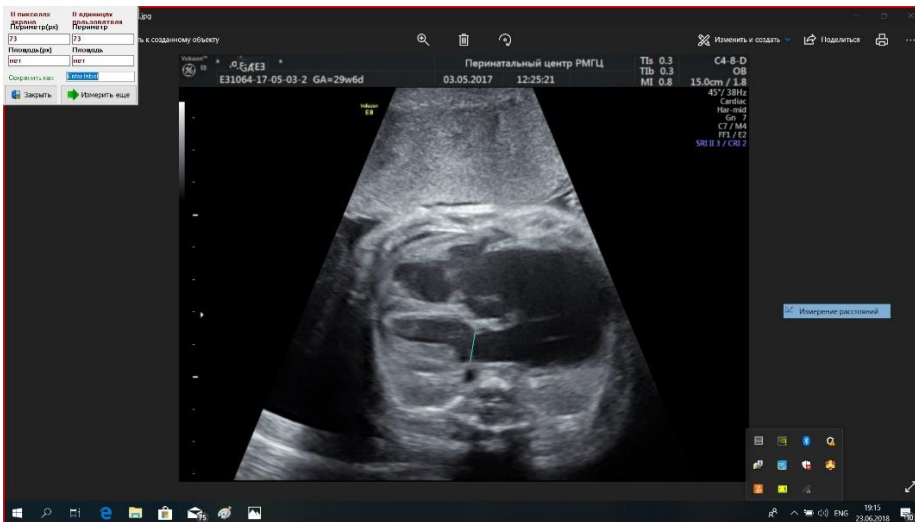
**Рисунок 10а.** Пример измерения площади сердца в программе UDR для вычисления КТО-S.



**Рисунок 10б.** Пример измерения площади грудной клетки в программе UDR для вычисления КТО-S.



**Рисунок 11а.** Пример измерения ширины ПЖ (ШПЖ) в программе UDR для вычисления соотношения ШПЖ/ШЛЖ.



**Рисунок 116.** Пример измерения ширины ЛЖ (ШЛЖ) в программе UDR для вычисления соотношения ШПЖ/ШЛЖ.



**Рисунок 12.** Пример измерения оси сердца (ОС) 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 в первом триместре беременности оценивалась качественно в зависимости от глубины проникновения струи в

полость ПП: 1-я степень – ТР на уровне створок клапана до фиброзного кольца, 2-я – за уровнем фиброзного кольца, 3-я – дальше середины предсердия, 4-я – до противоположной клапану стенки предсердия [2]. 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 1а* из 4 плодов, умерших внутриутробно.

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

Проведено сравнение полученных параметров эхокардиографии 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.

Произведено вычисление чувствительности и специфичности показателей в отношении плохого исхода при АЭ у плода. Чувствительность рассчитывалась как частное от деления числа/доли погибших при данном показателе к общему числу/доле погибших и выживших при данном показателе. Чувствительность в настоящем исследовании представляла собой долю погибших в общей когорте плодов с заданным показателем/сочетанием показателей эхокардиографии. Специфичность рассчитывалась как частное от деления числа выживших, классифицируемых при отсутствии данного показателя как выжившие, к общему числу выживших. Специфичность в исследовании представляла собой долю

выживших в общей группе выживших при отсутствии заданного показателя/сочетания показателей эхокардиографии.

Проведена статистическая оценка значимости полученных различий в величине показателей путем вычисления t-критерия Стьюдента.

Эхографические исследования проводились преимущественно на ультразвуковых аппаратах Voluson 730 Expert, Voluson E6, Voluson E8 (General Electric, Австрия) с использованием трансабдоминальных, а также трансвагинальных ультразвуковых датчиков.

### **Глава 3. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПРИ АНОМАЛИИ ЭБШТЕЙНА**

Ретроспективно проанализировано 56 случаев АЭ у плода.

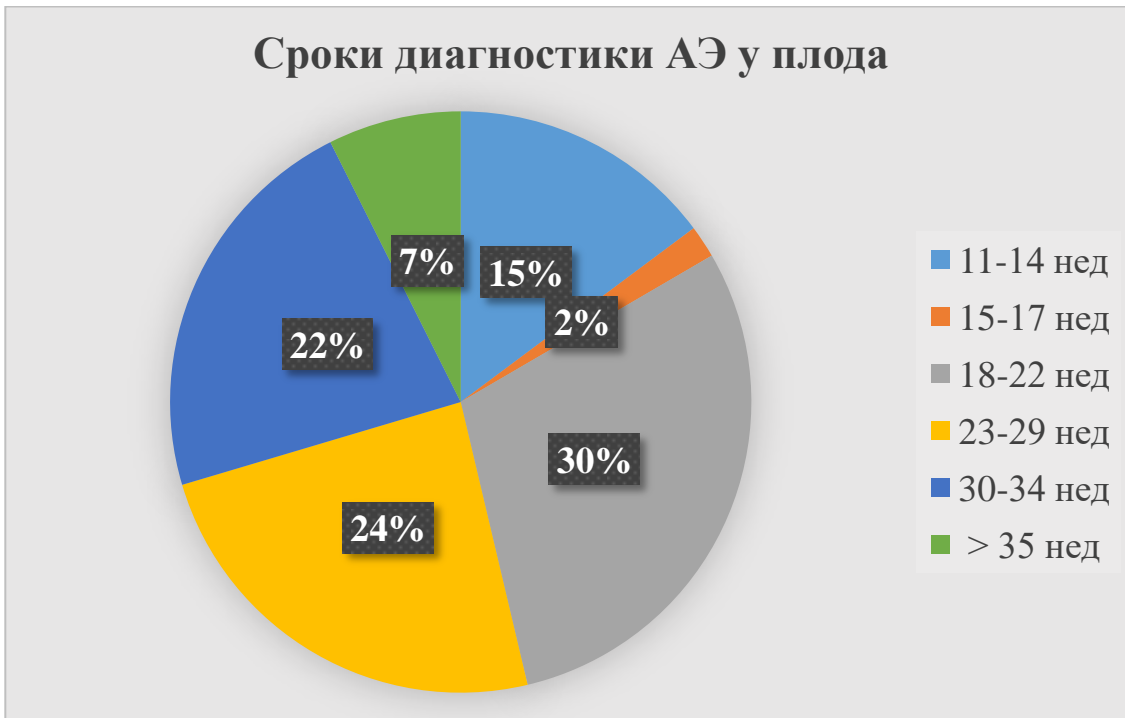
Все беременности были одноплодными и наступили без использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Возраст беременных женщин находился в диапазоне от 18 до 43 лет, составив в среднем 28,3 года. Первородящих было 24 (42,8%), повторнородящих – 32 (57,2%).

Пол плода был указан в 42 анкетах, мальчиков с АЭ оказалось несколько больше, чем девочек: 24 (57,1%) и 18 (42,9%) соответственно.

Сроки диагностики АЭ у плода находились в широком диапазоне от минимального 11 нед 6 дней до максимального 39-40 нед. В 2 случаях патология была выявлена только после рождения. Средний срок установления пренатального диагноза составил 24,3 недели. До 14 недель беременности обнаружено 8 случаев АЭ из 54 (14,8%); до 22 недель - 25 случаев (46,3%); после 30 недель – 16 случаев (29,6%) (рис.13).

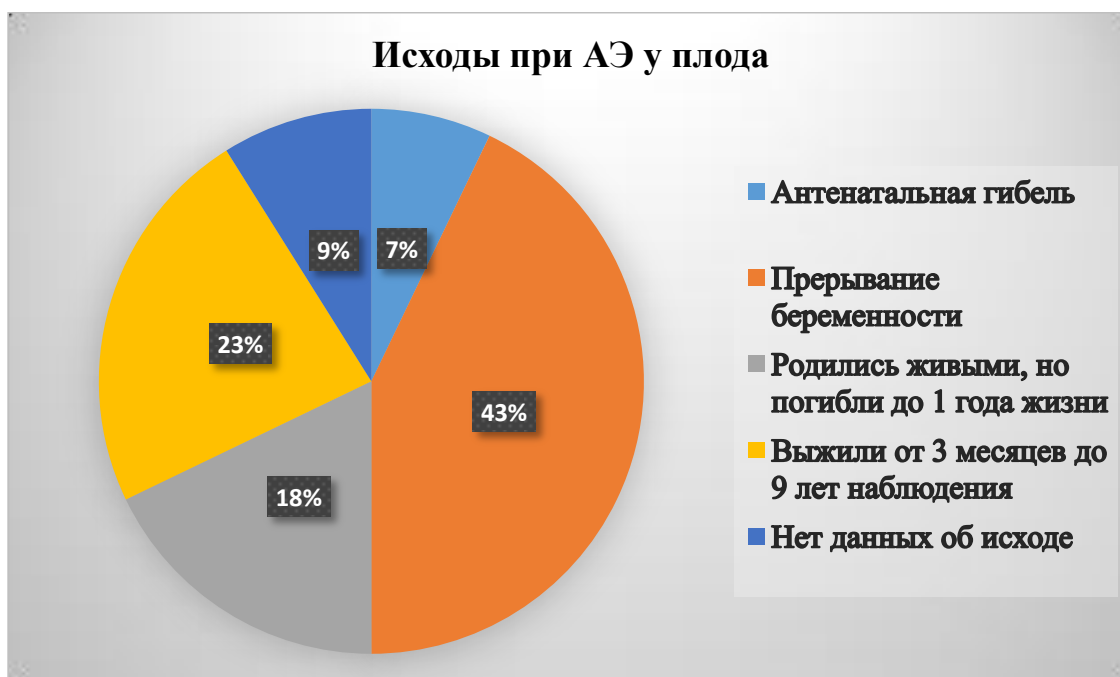




**Рисунок 13.** Сроки диагностики аномалии Эбштейна у плода.

Успешная ранняя диагностика АЭ в ходе 1-го ультразвукового скринингового обследования в 11-14 недель была осуществлена в 26,7% случаях (8 случаев выявлены и 22 пропущены). Из них прерваны 7 беременностей и 1 пролонгирована.

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 (рис. 14).



**Рисунок 14.** Исходы при аномалии Эбштейна у плода.

Из 23 родившихся живыми младенцев 8 погибли в периоде новорожденности (34,8%), 2 – до 1 года жизни (8,7%), 13 детей остались живы за период наблюдения от 3 месяцев до 9 лет (56,5%).

Общие потери при АЭ у плода и новорожденного (включая прерывание беременности по медицинским показаниям, антенатальную гибель и смерть в периоде новорожденности и младенчества) составили 74,5%. Младенческие потери среди живорожденных с АЭ составили 43,4%.

Сведения о патологоанатомических исследованиях получены в 10 из 24 случаев прерывания беременностей по медицинским показаниям (в 41,7%). Диагноз АЭ подтвержден у 9 плодов, в 1 наблюдении подтвержден только стеноз ЛА. Среди 14 погибших младенцев патологоанатомические вскрытия проведены с подтверждением наличия АЭ в 7 случаях (50%), в 5 наблюдениях данных об аутопсии получить не удалось, 2 новорожденным вскрытий не проводилось по просьбе родственников.

Среди 13 выживших прооперированы 5 (38,5%), из них 3 до 1 года и 2 после 1 года. В периоде новорожденности выполнена только 1 паллиативная операция.

Из 5 оперированных детей у 3 было по одной операции, у одного – 2 операции, еще у одного – 5 операций; только 1 ребенку в 9 мес. выполнена конусная реконструкция ТК. Состояние ребенка после конусной реконструкции стабильное, прослежен до 1,5 лет. Именно у этого плода были диагностированы признаки АЭ уже в 12-13 недель беременности. Отсроченное хирургическое лечение, в том числе повторное, запланировано в 7 случаях. Двое прооперированных детей, достигшие 9-летнего возраста, имеют признаки недостаточности кровообращения и группу инвалидности.

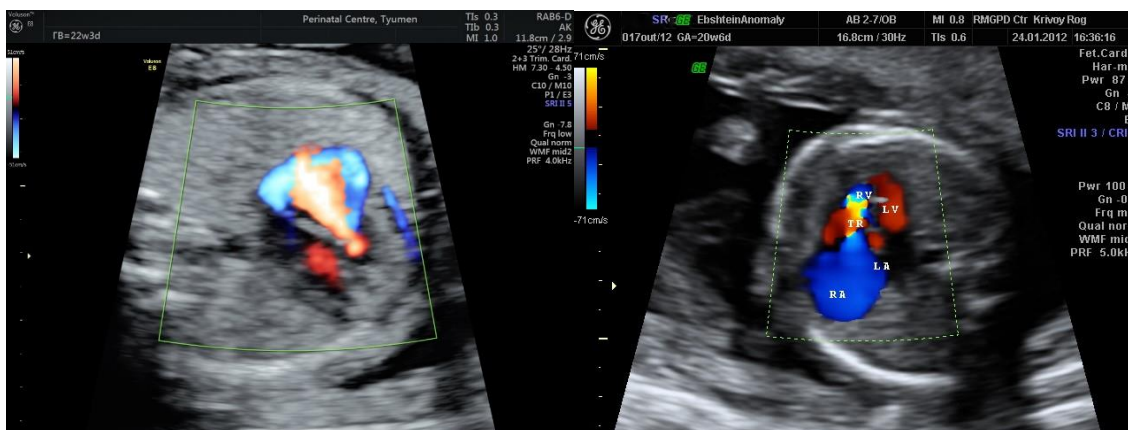
Среди 10 погибших живорожденных оперированы 3 (30%), все в периоде новорожденности. Все хирургические вмешательства у них носили паллиативный характер.

При проведении фетальной эхокардиографии патологическое апикальное смещение ТК разной степени выраженности (от минимального 1,9 мм в 12-13 нед до максимального 16 мм в 35-36 нед гестации) было выявлено у всех плодов (рис. 15).



**Рисунок 15.** Примеры измерения степени смещения септальной створки ТК относительно септальной створки митрального клапана при АЭ у плодов 22-23 нед (слева) и 27-28 нед (справа).

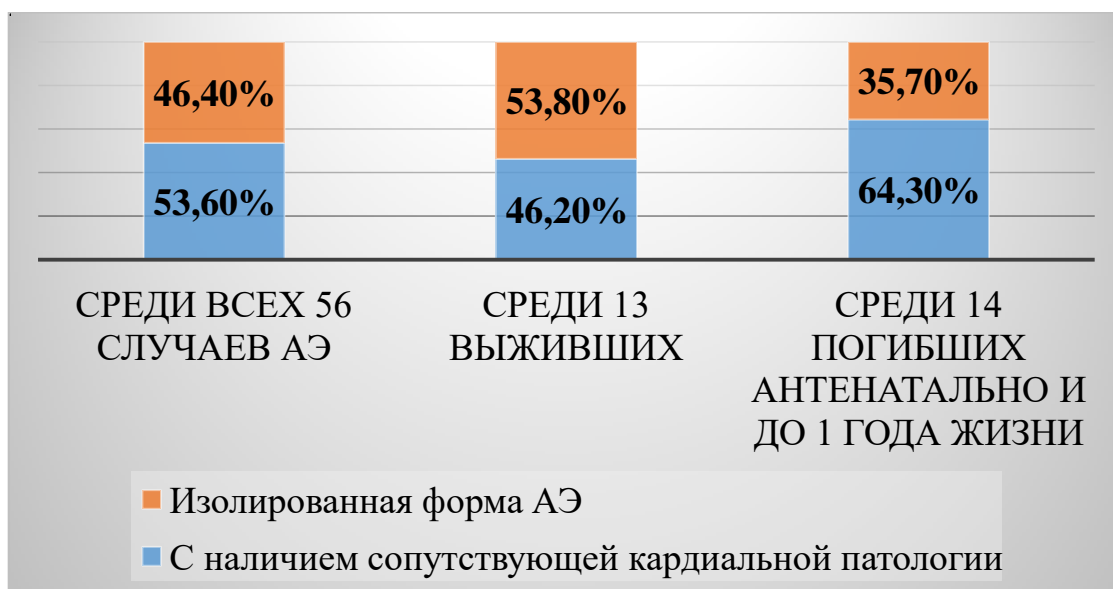
Трикуспидальная регургитация (чаще голосистолическая) от 55 до 220 см/с была обнаружена в 45 случаях (рис. 16); в 9 случаях информации о ней в анкете не оказалось.



**Рисунок 16.** Примеры регистрации трикуспидальной регургитации в режиме ЦДК при АЭ у плодов 22-23 нед (слева) и 20-21 нед (справа).

Нарушений сердечного ритма не отмечено ни в одном из 56 наблюдений.

Сопутствующие ВПС были найдены у 30 из 56 плодов с АЭ (53,6%); у 26 плодов сопутствующей кардиальной патологии не обнаружено (46,4%). Изолированная форма АЭ встретилась у 5 из 14 погибших плодов (35,7%) и у 7 из 13 выживших (53,8%) (рис. 17).



**Рисунок 17.** Доля изолированной формы АЭ (без сочетанной кардиальной патологии) в общей когорте 56 плодов и в группах выживших и погибших.

Преобладающими пороками были обструкции ЛА - 20 случаев (66,7%) и ДМЖП – 14 случаев (46,7%). Другие ВПС (тетрада Фалло с атрезией ЛА и ДОСПЖ) встретились в 2 наблюдениях (6,7%). Атрезия ЛА была диагностирована у 1 ребенка, умершего в период новорожденности, и у 1 с тетрадой Фалло (беременность прервана) (рис. 18).



**Рисунок 18.** Спектр сопутствующей кардиальной патологии в общей когорте 56 плодов с АЭ.

Перикардиальный выпот зафиксирован в 6 случаях прерывания беременности и у 1 выжившего плода (12,5%).

Сопутствующие внесердечные пороки развития (ВПР) обнаружены в 6 случаях из 56 (10,7%), из них - 3 случая кистозной гиромы, 2 – агенезии мозолистого тела, в том числе 1 в составе множественных аномалий, 1 – трисомии 21 (рис. 19).



**Рисунок 19.** Частота встречаемости экстракардиальных ВПР у плодов с АЭ.

Кариотип определялся у 8 из 56 плодов (14,3%), при этом хромосомная патология (синдром Дауна) была выявлена только у одного плода. Среди переживших период новорожденности и находящихся под постоянным врачебным наблюдением детей случаев хромосомных либо других генетических заболеваний не отмечено.

У 7 плодов дополнительно выявлена неиммунная водянка (12,5%), у 4 – фетоплацентарная недостаточность и замедление роста (ЗРП) (7,1%), у 2 – единственная артерия пуповины (3,6%), у 3 – аномальное количество околоплодных вод (5,4%). В 39 случаях вообще не было найдено какой-либо экстракардиальной и/или акушерской патологии (69,6%).

Кардиоторакальные отношения измерены в 49 случаях, в 7 случаях оценка размеров сердца проведена специалистами визуально. КТО-D у плодов с АЭ находилось в диапазоне от минимального значения 0,34 в 12-13 нед до максимального 0,84 в 35-36 нед гестации при среднем значении 0,58. КТО-D превышало 0,5 у 39 плодов (79,6%), превышало 0,6 у 15 плодов (30,6%), было меньше 0,5 – у 10 плодов (20,4%). При этом меньшие показатели КТО-D и отсутствие общей кардиомегалии регистрировались преимущественно в 11-14 нед; после 30 нед почти у всех плодов с АЭ КТО-D было сверхнормативным ( $\geq 0,58$ ). Начиная с 18 нед из 40 измерений КТО-D 36 оказалось больше 0,5 (90%) и 15 – больше 0,6 (37,5%) (табл. 3).

**Таблица 3.** Значения КТО-D у плодов с АЭ в зависимости от сроков гестации.

Сроки гестации, нед; количество измерений, n	Диапазон и среднее значение КТО-D	Частота выявления КТО-D > 0,5, n / %	Частота выявления КТО-D > 0,6, n / %	Частота выявления КТО-D $\geq 0,75$ , n / %
11-14 недель (n = 8)	0,34 – 0,58 (0,45)	2 / 25%	-	-
15-17 недель (n = 1)	0,54	1 / 100%	-	-
18-22 недели (n = 15)	0,44 – 0,78 (0,58)	12 / 80%	4 / 26,6%	1 / 6,6%
23-29 недель (n = 11)	0,48 – 0,72 (0,60)	10 / 91%	3 / 27,2%	-
30-34 недели (n = 10)	0,54 – 0,75 (0,61)	10 / 100%	5 / 50%	1 / 10%
$\geq 35$ недель (n = 4)	0,58 – 0,84 (0,69)	4 / 100%	3 / 75%	1 / 25%

При визуальной оценке в 6 случаях специалистами также отмечено наличие кардиомегалии, в 1 случае (когда диагноз АЭ плоду не был поставлен) явной кардиомегалии не определялось.

При сравнении показателей КТО-D между *группой 1 погибших* внутриутробно и в течение первого года жизни (14 случаев, 11 измерений) и *группой 2 выживших* за период наблюдения от 3 месяцев до 9 лет (13 случаев, 9 измерений) (табл. 4) оказалось, что при КТО-D до 0,59 выживших было в 1,8 раза больше, чем погибших; при КТО-D от 0,6 и выше – погибло соответственно почти в 2 раза больше, чем выжило; при КТО-D  $\geq 0,7$  - погибло в 2,4 раза больше; при КТО-D  $\geq 0,75$  было 2 погибших пациента и ни одного выжившего.

**Таблица 4.** Распределение значений КТО-D в группах погибших и выживших.

Группы; количество измерений, n	КТО-D 0,51- 0,59, n / %	КТО-D 0,60- 0,69, n / %	КТО-D 0,70- 0,74, n / %	КТО-D $\geq$ 0,75, n / %
1. Погибшие (n = 11)	4 / 36,4%	4 / 36,4%	1 / 9,0%	2 / 18,2%
2. Выжившие (n = 9)	6 / 66,7%	2 / 22,2%	1 / 11,1%	-

КТО-S у плодов с АЭ находилось в диапазоне от минимального значения 0,19 в 12 нед 1 день до максимального 0,53 в 18-19 нед гестации при среднем значении 0,34. КТО-S превышало порог 0,35 в 16 случаях из 35 после 18 нед (45,7%) и в одном случае из 5 до 14 нед (20%). КТО-S превышало 0,5 только в 2 случаях проведенных измерений (4,9%). Меньшие показатели КТО-S и отсутствие общей кардиомегалии регистрировались преимущественно в 11-14 нед. После 30 нед у 53,8% плодов с АЭ КТО-S было  $> 0,35$ , но ни у одного не превышало границу 0,5 (табл. 5).

**Таблица 5.** Значения КТО-S у плодов с АЭ в зависимости от сроков гестации.



Сроки гестации, нед; количество измерений, n	Диапазон и среднее значение КТО-S	Частота выявления КТО-S > 0,35, n / %	Частота выявления КТО-S $\geq$ 0,4, n / %	Частота выявления КТО-S > 0,5, n / %
11-14 недель (n = 5)	0,19 – 0,36 (0,26)	1 / 20%	-	-
15-17 недель (n = 1)	0,28	-	-	-
18-22 недели (n = 12)	0,16 – 0,53 (0,34)	5 / 41,6%	4 / 33,3%	1 / 8,3%
23-29 недель (n = 10)	0,21 – 0,51 (0,35)	4 / 40%	3 / 30%	1 / 10%
30-34 недели (n = 9)	0,31 – 0,48 (0,36)	5 / 55,5%	1 / 11,1%	-
$\geq$ 35 недель (n = 4)	0,29 – 0,37 (0,34)	2 / 50%	-	-

При сравнении показателей КТО-S между *группой 1 погибших* внутриутробно и в течение первого года жизни (14 случаев, 11 измерений) и *группой 2 выживших* за период наблюдения от 3 месяцев до 9 лет (13 случаев, 9 измерений) (табл. 6) оказалось, что среди погибших доля плодов с КТО-S > 0,35 составила 63,6%; среди выживших – только 33,3%.

**Таблица 6.** Распределение значений КТО-S в группах погибших и выживших.

Группы; количество измерений, n	Диапазон и среднее значение КТО-S	КТО-S > 0,35, n / %	КТО-S $\geq$ 0,4, n / %	КТО-S > 0,5, n / %
1. Погибшие (n = 11)	0,23-0,48 (0,37)	7 / 63,6%	4 / 36,4%	-
2. Выжившие (n = 9)	0,24-0,37 (0,33)	3 / 33,3%	-	-

Таким образом, при КТО-S > 0,35 риск гибели повышался в 1,9 раза. При КТО-S  $\geq$  0,4 было 4 погибших плода и ни одного выжившего. Показателей КТО-S > 0,5 ни среди выживших, ни среди погибших в нашем исследовании не встретилось.

## **Глава 4. ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ АНОМАЛИИ ЭБШТЕЙНА В 11-14 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ**

Для настоящего анализа было отобрано 8 случаев успешной диагностики АЭ в 11-14 нед гестации, где были соблюдены требования по разработанному протоколу и обязательным критерием являлось наличие эхограмм четырехкамерного среза сердца плода и информации об исходах беременности. Кроме того, в анализ вошли 22 наблюдения с пройденным ультразвуковым скринингом I триместра и имеющимися данными о его результатах и исходах беременности, но где диагноз АЭ был установлен лишь в более поздние сроки гестации.

Во всех 30 случаях АЭ у плодов со скринингом I триместра в анамнезе проводилась ультразвуковая оценка маркеров хромосомной патологии и изучение анатомии плода. В 8 случаях успешной ранней диагностики АЭ выполнялось более детальное эхокардиографическое исследование, объем которого в каждом конкретном сердце был разным и определялся возможностями визуализации и уровнем профессиональных навыков специалиста.

Успешность ранней пренатальной ультразвуковой диагностики АЭ в нашем исследовании составила 8 из 30, то есть 26,7%.

Возраст беременных с АЭ у плода, обнаруженной в конце I триместра, варьировал от 19 до 42 лет и в среднем составил 29,4 года, первородящих было 2 (25%), повторнобеременных – 6 (75%).

Гестационные сроки установления раннего диагноза АЭ находились в диапазоне от 11 нед 6 дней до 14 нед, в среднем составив 12 нед 4 дня. В остальных 22 наблюдениях срок диагностики колебался от 17-18 до 35-36 нед. Среди всех 30 случаев АЭ с I скринингом в анамнезе диагноз был поставлен в среднем в 21,6 нед гестации.

Пол плодов в 8 случаях раннего выявления патологии был мужским в 3 случаях, женским в 1 случае, сведения о поле плода отсутствовали в 4 наблюдениях.

Кариотип плода определялся только в одном случае (при ТВП – 1,7 мм и без сопутствующей патологии) – 46, XY – нормальный мужской.

7 (87,5%) беременностей закончились прерыванием по медицинским показаниям. В 1 наблюдении (12,5%) беременность была пролонгирована в связи с сомнениями врачей в правильности раннего диагноза до срока второго скрининга, в ходе которого заметных изменений в сердце не определялось, и диагноз АЭ был окончательно установлен только в 30-31 неделю при манифестации кардиомегалии и появлении перикардального выпота. Произошли срочные роды. Младенец перенес 2 операции: в возрасте 7 дней – операцию Рашкинда и в 9 месяцев – операцию конусной реконструкции ТК. В 1,5 года состояние ребенка расценивалось как стабильное.

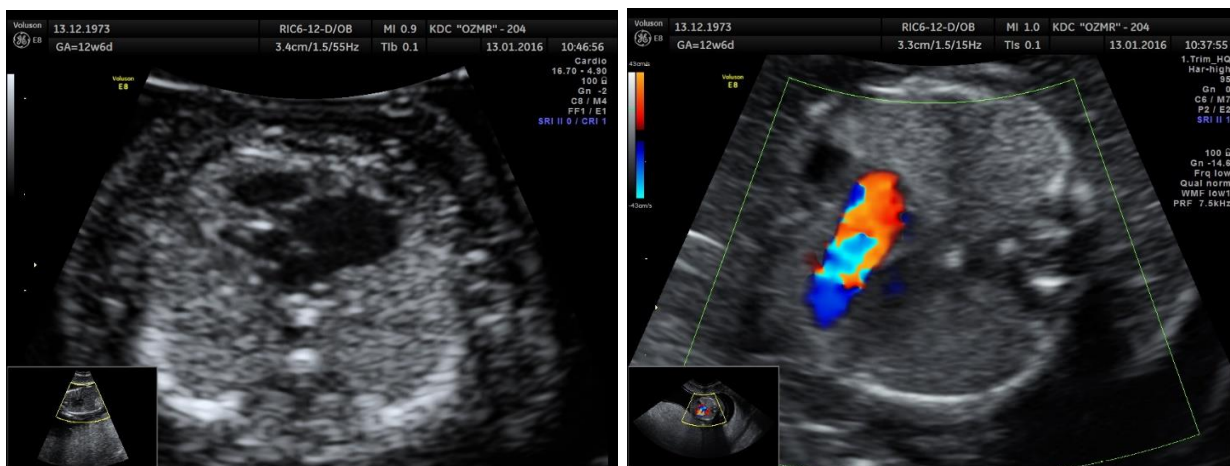
Патологоанатомические исследования после прерывания беременностей в конце I триместра проведены только в 2 случаях (25%), специалистами г. Екатеринбурга. В обоих случаях диагноз АЭ был подтвержден. Остальные случаи ранней диагностики АЭ у плодов, осуществленные в других регионах РФ, патологоанатомически не верифицированы.

КТР варьировал от 58 до 79 мм, в среднем составив 65 мм; ТВП - от 1,6 мм до 10,5 и 17,5 мм, в среднем - 5,4 мм. При этом у 4 плодов (50% случаев) ТВП превышала 3,0 мм, из них у 2 плодов была кистозная гигрома шеи, у 1 - общий подкожный отек, у 1 – гидроторакс. НК визуализировалась в 5 случаях (62,5%), отсутствовала в 2 случаях (25%) и не была оценена в 1 случае (12,5%). PI в венозном протоке (ВП) в 4 наблюдениях (50%) был реверсным, то есть патологическим, в 2 (25%) - нормальным, в 2 (25%) - не оценивался. ЧСС плода колебалась от 152 до 171 уд/мин, и только в одном случае данных о ЧСС в протоколе не было. Каких-либо нарушений сердечного ритма у плодов с диагностированной в I триместре АЭ не определялось. Данные о комбинированном

риске ХА в 5 случаях отсутствовали, в 2 случаях с ТВП 17,5 и 10,5 мм риски были высокими по трисомиям 21 и 18, в одном из этих случаев – также и по трисомии 13.

Диспропорция камер сердца за счет увеличения области ПП была отмечена во всех 8 случаях. Смещение септальной створки ТК зарегистрировано и оценено также во всех 8 случаях: от 1,9 до 4-5 мм.

Трикуспидальная регургитация присутствовала во всех 8 случаях ранней диагностики АЭ и оценивалась на присланных снимках и клипах с режимом ЦДК. В 7 случаях ТР была максимальной, 4-й степени, и имела форму вытянутого конуса с вершиной у апикальной части ПЖ и основанием у верхней стенки ПП. В 1 случае ввиду отсутствия эхограмм и клипов с режимом ЦДК степень ТР качественно не оценена. По продолжительности ТР характеризовалась специалистами как голосистолическая в 6 наблюдениях (75%), в 2 (25%) продолжительность ТР не определялась. Скорость ТР измерялась у 6 плодов и находилась в диапазоне от 60 см/с до 130 см/с.



**Рисунок 20.** Эхограммы четырехкамерного среза сердца плода 12 нед 6 дней гестации в 2D-режиме (слева) и режиме ЦДК (справа).

Сочетанные ВПС выявлены у 2 плодов (25%). В обоих случаях это были типичные для АЭ кардиальные дефекты: гипоплазия и стеноз ЛА. У 6 плодов (75%) дополнительных ВПС не определялось. Соотношение ЛА/Ао оценено в 2 случаях:

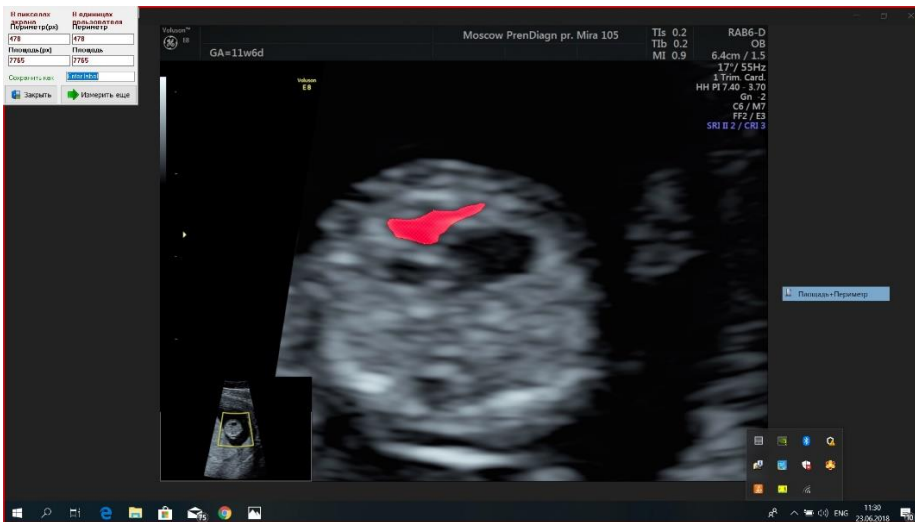
0,6 при подтвержденной на аутопсии гипоплазии ЛА и 1,17 в случае пролонгирования беременности до родов и отсутствия сопутствующих ВПС.

Сочетанная экстракардиальная патология в виде кистозной гигромы обнаружена у 2 плодов (в 25% случаев), в 1 из этих случаев встретилась также единственная артерия пуповины (ЕАП). Других внесердечных аномалий не было.

При изучении присланных для анализа снимков и клипов, а также в результате ретроспективно проведенных на эхограммах измерений нами были получены следующие дополнительные данные. Индекс Целермайера колебался в широком диапазоне от 0,55 до 1,78, составив в среднем 1,08. Пример выполнения измерений для подсчета ИЦ представлен на рис. 21 а, б, в.



**Рисунок 21а.** Пример измерения суммы площадей ПП и атриализованной части ПЖ (RA+aRV) в программе UDR для вычисления ИЦ у плода в I триместре беременности.



**Рисунок 21б.** Пример измерения площади функциональной части ПЖ (fRV) в программе UDR для вычисления ИЦ у плода в I триместре беременности.



**Рисунок 21в.** Пример измерения суммы площадей ЛП и ЛЖ (LA+LV) в программе UDR для вычисления ИЦ у плода в I триместре беременности.

Степень тяжести 1 (ИЦ<0,5) с возможностью благоприятного перинатального исхода в наших наблюдениях отсутствовала. Степень тяжести 2 (ИЦ 0,5-0,99) с хорошим витальным прогнозом (выживает до 92% детей) встретилась у 4, т.е. в 50% случаев. Степень тяжести 3 (ИЦ 1,0-1,49) с риском перинатальной смертности

44-100% была у 3 плодов (37,5%) и степень 4 ( $ИЦ > 1,5$ ) с риском гибели 100% зафиксирована у 1 плода (12,5%).

КТО-D находилось в диапазоне 0,34-0,58, составив в среднем 0,45, при этом только в 2 случаях (25%) оно было больше 0,5, что полностью соответствовало критериям кардиомегалии, в 6 случаях (75%) - больше 0,4, а в 2 случаях (25%) - меньше 0,4. КТО-S в половине наблюдений было нормальным, от 0,19 до 0,26, в 1 случае слегка превышало верхнюю границу нормы – 0,36, и в 3 случаях не рассчитывалось в связи с выраженным подкожным отеком у плода. Среднее рассчитанное значение КТО-S у плодов с АЭ в 11-14 недель беременности, даже исключив плодов с отечным синдромом, оказалось нормальным – 0,27.

Отношение ШПЖ/ШЛЖ варьировало от 1,21 до 2,28, в среднем равнясь 1,75. В 5 случаях (62,5%) отношение ШПЖ/ШЛЖ превышало 1,5, в 6 случаях (75%) превышало 1,3.

Ось сердца была отклонена от средней линии грудной клетки на  $58 - 115^\circ$  (в среднем на  $83^\circ$ ). Только у 1 плода (12,5%) ось сердца была чуть менее  $60^\circ$ , что соответствовало верхней границе нормы, у остальных 7 плодов (87,5%) ось сердца была значительно отклонена влево. Пример измерения ОС представлен на рис. 22.



**Рисунок 22.** Пример измерения ОС в программе UDR у плода в I триместре беременности.

У плода с проявлениями АЭ в I триместре (в 12 нед 1 день при КТР 62 мм) и выжившего в течение 1,5 лет наблюдения после рождения мальформация не сопровождалась никакой другой кардиальной либо экстракардиальной патологией, за исключением гиперэхогенного фокуса (ГЭФ) в ЛЖ, а изменения эхокардиографических показателей были выражены минимально или соответствовали норме (ИЦ – 0,55, КТО-D – 0,42, КТО-S – 0,19, ШПЖ/ШЛЖ – 1,21, ОС - 69°, ЛА/Ао – 1,17).

В 22 случаях невыявленной на I ультразвуковом скрининге АЭ возраст пациенток колебался от 18 до 43 лет, в среднем составляя 28,5 лет. Преобладали повторнородящие женщины, их было 16 (72,7%), остальные 6 (27,3%) планировали первые роды. Пол 14 плодов был мужским (63,6 %), 8 – женским (36,4%). Кариотип определялся у 6 плодов (27,3%), в 5 случаях - нормальный, в 1 случае выявлена трисомия 21.

Сроки гестации варьировали от 11 до 14 нед, КТР – от 45 до 80 мм. ТВП была отмечена в 20 присланных для анализа протоколах и находилась в диапазоне от 0,5 до 8,5 мм при среднем значении 2,0 мм. ТВП, превышающая пороговое значение 3,0 мм, встретилась только 2 раза (10% случаев). НК не оценивалась в 3 наблюдениях, в остальных 19 случаях НК «определялась». Кровоток в ВП оценен у 3 плодов (13,6%) - нормальный, в остальных 19 случаях кровотока в ВП не оценивался. ЧСС была указана у 16 плодов, варьировала от 150 до 176 уд/мин, в среднем составила 160 уд/мин. Нарушений сердечного ритма не отмечалось. Комбинированный риск по ХА задокументирован в 2 случаях: в случае с увеличением ТВП до 3,2 мм и последующим наличием маркеров ХА на II ультразвуковом скрининге (T21-1:4, T18-1:356, T13-1:505) и в случае с ТВП 1,6 мм (T21-1:11791). В первом из этих наблюдений была выявлена болезнь Дауна. ТР в подавляющем большинстве случаев не оценивалась (в 19 случаях – 86,4%), у 1 плода (4,5%) – присутствовала, у 2 плодов (9,1%) – отсутствовала.

Четырехкамерный срез сердца плода в ходе I ультразвукового скрининга оказался не оцененным либо «нечетким» в 9 из 22 случаев (40,9%); в 12 случаях



(54,5%) оценка проводилась, но особенностей среза обнаружено не было. Только в одном наблюдении (4,5%) отмечено увеличение размеров ПП на I скрининге, однако расширенной эхокардиографии не сделано, и диагноз АЭ был установлен окончательно лишь в 19 недель.

Сочетанные с АЭ кардиальные дефекты были обнаружены в сроках II-III триместров беременности у 12 плодов (54,5%). Среди сопутствующих ВПС преобладали гипоплазия/стеноз/атрезия ЛА (9 случаев) и ДМЖП (4 случая). Кроме того, был зарегистрирован 1 случай тетрады Фалло и 1 случай стеноза Ао. У 8 из 22 плодов (36,4%) АЭ оказалась изолированным пороком.

Сочетанная экстракардиальная патология (кистозная гигрома) выявлена у 1 плода (4,5%); хромосомная патология – также у 1 плода (синдром Дауна), но уже во II триместре беременности.

В качестве единичных находок у этой группы из 22 плодов с АЭ определялись укорочение бедренной кости (БК), ГЭФ в сердце, гиперэхогенный кишечник, единственная артерия пуповины, уплощенный профиль, сандалевидные щели на стопах, гипоплазия НК, гидроперикард, маловодие, ЗРП – всё во II и III триместрах беременности.

## **Глава 5. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ У ПЛОДОВ С АНОМАЛИЕЙ ЭБШТЕЙНА**

Возраст 27 женщин, беременность которых была пролонгирована до родов, находился в диапазоне от 18 до 37 лет. Первородящих было 10, повторнородящих – 17.

Пренатальный диагноз АЭ установлен 25 плодам, в 2 случаях диагноз поставлен в периоде новорожденности. До 14 нед гестации был выявлен 1 случай аномалии, в 18-22 нед – 2 случая, в 23-29 нед – 8, в 30-34 нед – 10, в 35 нед и позднее – 4 случая. Таким образом, 22 случая из 25 антенатально диагностированных были обнаружены уже после 22 недель и в III триместре беременности (88%).

Из общей анализируемой группы 27 плодов погибли 14 (51,8%) (*группа 1 погибших*) и выжили 13 (48,2%) (*группа 2 выживших*).

### **5.1. Характеристика 14 плодов группы 1 (погибших антенатально и до 1 года жизни)**

Из 14 погибших умерли антенатально - 4 (28,6%), умерли до 1 месяца жизни - 8 (57,1%) и до 1 года - 2 (14,3%).

Среди 14 погибших группы 1 кариотип определялся только у 1 плода – нормальный.

Плодов мужского пола было 7, женского – 6, в одном наблюдении пол плода не указан.

Патологоанатомические исследования проведены в 7 случаях (50%) – диагноз АЭ и сопутствующей патологии подтвержден; в 2 случаях аутопсия не сделана по просьбе родственников; в 5 случаях информации о вскрытиях не было.

Средний вес при рождении в группе 1 из 14 погибших антенатально и до 1 года составил 2865 г, причем 4 младенца были недоношенными и 5 маловесными и с замедлением роста (2700-2980 г) (64,3%).

Сопутствующих ВПС не отмечалось только в 5 случаях (35,7%); в 9 случаях зарегистрированы дополнительные кардиальные дефекты (64,3%). Среди сочетанных пороков сердца лидировали обструктивные поражения ЛА, обнаруженные у 6 из 9 плодов, т.е. в 66,6% случаев, в том числе 1 случай атрезии ЛА и 2 случая ретроградного потока на клапане ЛА. У 4 плодов (44,4%) выявлены ДМЖП; другая патология (ДОСПЖ) встретилась у 1 плода (11,1%). Нарушений сердечного ритма не регистрировалось.

Сопутствующих ВПР других органов и систем не было найдено ни у одного плода из группы погибших. В 6 случаях из 14 (42,8%) вообще не обнаружено какой-либо акушерской и/или экстракардиальной патологии. У остальных отмечены единичные случаи аномального количества вод, гиперэхогенный кишечник, утолщение плаценты, хроническая фетоплацентарная недостаточность, небольшой перикардиальный выпот. У 2 плодов из 4 (50%), умерших антенатально, выявлена водянка.

Измерение ИЦ проведено в 13 случаях. Диапазон ИЦ составил 0,97 – 1,9; среднее значение – 1,21. В 10 случаях (76,9%) ИЦ превысил пороговое значение 1,0, что соответствовало 3-4 ст. тяжести порока и высокому риску гибели новорожденного. В оставшихся 3 случаях (23,1%) ИЦ был равен 0,97, соответствовал 2 ст. тяжести АЭ и 10% риску ранней смерти. Значение ИЦ до 0,5 (1 ст. тяжести и 100% выживаемость) в группе погибших не встретилось ни разу; значение ИЦ  $\geq 1,5$  (4 ст. тяжести и 100% риск гибели) отмечено у 2 плодов. В 2 случаях была прослежена динамика внутриутробных изменений: ИЦ возрос от 0,97 до 1,0 и от 1,18 до 1,26 соответственно.

Измерение КТО выполнено в 11 случаях. Диапазон КТО-D составил 0,54-0,84; среднее значение – 0,64. У 7 (63,6%) плодов КТО-D было  $\geq 0,6$ , у 3 (27,2%)  $\geq 0,7$ . В одном случае прослеженной динамики показателей КТО-D увеличился с 0,67 до 0,76; во втором – уменьшился с 0,72 до 0,57. Диапазон КТО-S составил 0,23-

0,48; среднее значение – 0,37. КТО-S было больше пороговой величины 0,35 у 7 плодов из 11, т.е. в 63,6% случаев, больше или равен 0,4 – у 4 плодов, т.е. в 36,7%. Значений КТО-S более 0,5 не отмечалось. В динамике у 2 плодов КТО-S уменьшилось, хотя в обоих случаях оставалось  $> 0,35$ .

Соотношение ШПЖ/ШЛЖ оценено в 11 случаях. Диапазон – от 1,05 до 2,76; среднее значение – 1,61. В 6 случаях из 11 (54,5%) оно превышало границу 1,5. В 2 случаях, где соотношение оценивалось в динамике, отмечено его увеличение: от 2,01 до 2,62 и от 1,97 до 2,76.

Ось сердца (ОС) была измерена в 11 случаях и находилась в диапазоне от минимума  $33,9^\circ$  до максимума  $120,5^\circ$ , в среднем составив  $70,1^\circ$ . У 7 плодов (63,6%) ось сердца была больше пограничного норматива  $60^\circ$ . В двух случаях с зарегистрированной динамикой отмечена тенденция к еще большему смещению сердечной оси влево: с  $51,8^\circ$  до  $83,0^\circ$  и с  $81,5^\circ$  до  $120,5^\circ$ .

Соотношение ЛА/Ао вычислено у погибших в 12 наблюдениях. Диапазон – от 0,52 до 1,24; среднее значение – 0,90. Меньше пограничной величины 1,0 было 7 измерений (58,3%).

Смещение септальной створки ТК относительно септальной створки митрального клапана было обнаружено у всех 14 плодов из группы погибших, измерено у 10 плодов, у 4 оценено качественно. Диапазон смещения ТК был от 3,5 мм до 16 мм; среднее значение – 7,6 мм при сроках гестации от 20 до 39-40 недель.

## **5.2. Характеристика 4 плодов подгруппы 1а (погибших антенатально)**

В группе погибших 1 была выделена подгруппа 1а с самым плохим исходом – из 4 внутриутробно умерших плодов. Среди этой подгруппы эхокардиографические измерения были проведены в 3 случаях и проанализированы отдельно.

ИЦ находился в диапазоне 0,97-1,0, в среднем – 1,0;

КТО-D – в диапазоне 0,57-0,72, в среднем – 0,63; КТО-S - от 0,34 до 0,50, в среднем – 0,43; ШПЖ/ШЛЖ - от 1,29 до 2,62, среднее – 1,78;

ОС - от 49,6° до 86,5°, в среднем – 67,8°;

ЛА/Ао - от 0,63 до 1,03, среднее – 0,81;

смещение ТК - в среднем на 6,8 мм.

Не обнаружено сочетанных ВПС у 1 плода из 4 (в 25%), у 3 (75%) выявлены 2 обструкции ЛА (атрезий не было), в том числе в 1 случае ретроградный поток на клапане ЛА, 1 ДМЖП и 1 ДОСПЖ.

У 2 плодов была водянка (50%), у 2 других – хроническая фетоплацентарная недостаточность (50%).

Средний вес антенатально погибших плодов составил 2054 г.

### **5.3. Характеристика 13 плодов группы 2 (выживших за период наблюдения от 3 месяцев до 9 лет)**

Среди выживших было 6 мальчиков и 7 девочек. Из всех 13 выживших 1 пациент прослежен только до 3 месяцев; остальные 12 - от 1 года до 9 лет, средний период наблюдения у них составил 3,9 лет. Живы от 3 месяцев до 3 лет - 7 детей (53,8%), живы от 3 лет до 9 лет – 6 детей (46,2%).

Среди 13 выживших прооперированы 5 (38,5%), из них 3 до 1 года и 2 после 1 года. Из 5 оперированных детей у 3 было по одной операции, у одного – 2 операции, еще у одного – 5 операций; только 1 ребенку в 9 мес. выполнена конусная реконструкция ТК. Состояние ребенка после конусной реконструкции стабильное, прослежен до 1,5 лет. Именно у этого плода были явные признаки АЭ в 12-13 недель беременности. Отсроченное хирургическое лечение, в том числе повторное, запланировано в 7 случаях. Двое детей, достигшие 9-летнего возраста, имеют признаки недостаточности кровообращения и группу инвалидности.

Среди 13 выживших кариотип определялся у 2 плодов – нормальный.

Средний вес при рождении в группе 2 выживших составил 3103 г, при этом из 13 родов 1 были преждевременными, остальные 12 младенцев родились в срок. Маловесных детей и с замедлением роста было четверо (2789-2980 г), недоношенный -1 (2640 г), итого вес при рождении менее 3000 г встретился в 38,5% случаев.

Сопутствующих ВПС не отмечалось в 7 случаях (53,8%); в 6 случаях зарегистрированы дополнительные кардиальные дефекты (46,2%). Среди сочетанных пороков сердца преобладали обструктивные поражения ЛА. Они были обнаружены у 4 из 6 плодов, т.е. в 66,7% случаев, в том числе в 3 случаях на клапане ЛА был зафиксирован ретроградный поток. Случаев атрезии ЛА у выживших детей не было. У 2 плодов (33,3%) были выявлены ДМЖП. Другой кардиальной патологии, в том числе нарушений сердечного ритма, в группе выживших не отмечено.

Сопутствующих ВПР у выживших плодов также не было. В 12 случаях из 13 (92,3%) вообще не обнаружилось никакой акушерской или экстракардиальной патологии. У одного плода определялся небольшой перикардиальный выпот. Случаев аномального количества вод, а также водянки плода среди выживших не встретилось.

Измерение ИЦ проведено в 11 случаях. Диапазон ИЦ составил 0,47 – 1,36; среднее значение – 0,98. В 7 случаях (63,6%) ИЦ превысил пороговое значение 1,0, что соответствовало 3-4 ст. тяжести порока и высокому риску гибели новорожденного по шкале Selernajer. В 3 случаях ИЦ был от 0,5 до 0,99 и соответствовал 2 ст. тяжести АЭ и 10% риску ранней смерти. В 1 случае ИЦ был <0,5 и прогнозировал наиболее благоприятный исход. Значение ИЦ  $\geq 1,5$  (4 ст. тяжести и 100% смертность) в группе выживших не встретилось ни разу. В 1 случае была прослежена динамика внутриутробных изменений: ИЦ возрос от 0,55 в 12 нед 1 день до 1,36 в 30-31 неделю беременности.

Измерение КТО выполнено в 9 случаях. Диапазон КТО-D составил 0,54-0,72; среднее значение – 0,60. КТО-D  $\geq 0,6$  встретилось у 33,3% выживших, КТО-D  $\geq 0,7$  – у 11,1%. Диапазон КТО-S составил 0,24-0,37; среднее значение – 0,33. КТО-S

было больше порогового значения 0,35 у 3 плодов из 9, т.е. в 33,3% случаев. Значений КТО-S  $>0,5$  и  $>0,4$  в группе выживших не отмечено.

Соотношение ШПЖ/ШЛЖ оценено в 10 случаях. Диапазон – от 0,9 до 1,9; среднее значение – 1,49. В 6 случаях из 10 (60%) оно превышало границу 1,5; в 2 случаях превышало 1,7 (20%); значений более 1,9 среди выживших не было.

ОС была измерена в 11 случаях и находилась в диапазоне от минимума  $28,7^\circ$  до максимума  $85,0^\circ$ , в среднем составив  $54,5^\circ$ . У 4 плодов (36,4%) ось сердца была больше пограничного норматива  $60^\circ$ , у 7 (63,6%) – меньше  $60^\circ$ . ОС  $>90^\circ$  в группе выживших не отмечено.

Соотношение ЛА/Ао вычислено в 13 наблюдениях. Диапазон – от 0,7 до 1,43; среднее значение – 1,08. Меньше пограничного значения 1,0 было 5 измерений (38,5%), меньше 0,8 – 1 измерение (7,7%), меньше 0,7 измерений не было. 8 значений (61,5%) превышали 1,0.

Смещение септальной створки ТК было обнаружено у всех 13 плодов из группы выживших, измерено у 11 плодов, у 2 оценено качественно. Диапазон смещения ТК был от 4 мм до 10 мм; среднее значение – 6,7 мм при сроках гестации от 24-25 до 38-39 недель.

#### **5.4. Характеристика 8 плодов подгруппы 2а (не оперированных до 1 года жизни)**

В группе выживших 2 была выделена и проанализирована отдельно подгруппа 2а с наиболее благоприятными постнатальными исходами – из 8 пациентов, не подвергавшихся хирургическим вмешательствам до 1 года жизни.

Вес детей при рождении в подгруппе 2а составил в среднем 3080 г (от минимального 2789 г до максимального 3570 г).

Среди этой подгруппы эхокардиографические измерения проведены в 5-7 наблюдениях.

ИЦ находился в диапазоне от 0,47 до 1,09, в среднем составив 0,86, при этом у половины пациентов он не превышал 0,99 и соответствовал 1-2 ст. тяжести порока, предсказывая низкую неонатальную смертность - до 10%. У второй половины плодов ИЦ был от 1,0 до 1,49 (3 ст. тяжести) и предполагал смертность от 44 до 100%.

КТО-D колебался от 0,57 до 0,72, в среднем равняясь 0,62, превышая 0,5 у всех плодов и 0,6 у 2 плодов; КТО-S – от 0,30 до 0,37, в среднем – 0,34, превысив границу 0,35 у 1 плода.

Соотношение ШПЖ/ШЛЖ было от 0,9 до 1,74, в среднем – 1,38. Только в 2 случаях из 6 сделанных измерений (33,3%) это отношение превысило 1,5.

ОС отклонялась от сагиттального направления на 28,7- 85,0°, при среднем значении 47,6°; больше норматива 60° было только 1 значение из 7 (14,3%).

Соотношение ЛА/Ао было от 0,88 до 1,43 при среднем 1,16. ЛА/Ао менее 1,0 было в 2 наблюдениях из 7 (28,6%).

Смещение ТК зафиксировано от 4,5 до 10 мм при среднем значении 7,5 мм.

У 4 пациентов из этой подгруппы (50%) не отмечено какой-либо сочетанной патологии; у остальных 4 (50%) выявлены сопутствующие ВПС, а именно: 2 случая стеноза ЛА (в том числе 1 с наличием ретроградного потока в ЛА) и 2 случая ДМЖП.

## **5.5. Сравнительный анализ отдельных прогностических показателей между группами и подгруппами погибших и выживших**

*Количество плодов женского и мужского пола* в группах погибших 1 и выживших 2 оказалось практически одинаковым.

*Вес плода при рождении* в нашем исследовании был больше при лучших исходах и меньше – при худших, что соответствовало выводам предыдущих работ.



*Сопутствующих ВПР других органов и систем не было ни среди выживших, ни среди погибших пациентов, что согласуется с литературными данными о редкости таких сочетаний с АЭ.*

Другой значимой сопутствующей экстракардиальной патологией явились 2 случая водянки и 2 случая хронической фетоплацентарной недостаточности (установленной в ходе патологоанатомического исследования) в подгруппе 1а у 4 антенатально погибших плодов, которые, таким образом, встретились среди них в 50% наблюдений каждое. Среди остальных 23 плодов, родившихся живыми, водянки не встретилось ни разу. Таким образом, *наличие водянки в нашем исследовании однозначно предсказывало антенатальную гибель плода*, на что указывали и зарубежные авторы [44, 57, 59].

Общая частота сопутствующих ВПС оказалась выше в общей группе 1 погибших (64,3%) по сравнению с общей группой 2 выживших (46,2%); соответственно в группе выживших более чем в половине наблюдений (53,8%) АЭ была изолированным сердечным дефектом, в группе погибших АЭ была изолированной только в 35,7% случаев. С изолированной формой АЭ выжило 60,1% пациентов, 39,9% - погибли. При АЭ с сопутствующими ВПС выжило 41,8% и 58,2% погибли. Таким образом, *отсутствие сопутствующей кардиальной патологии при АЭ у плода было позитивным признаком, в 1,5 раза повышающим вероятность выживания ребенка, но не гарантирующим этого. И наоборот, наличие сочетанной кардиальной патологии лишь умеренно – в 1,4 раза - повышало риск младенческой смерти.*

*Среди сопутствующей сердечной патологии во всех группах преобладали обструктивные поражения ЛА, удельный вес которых составлял от 50 до 66,7%; второе место по частоте встречаемости заняли ДМЖП (от 25 до 50%), что соответствует литературным данным.*

Из 6 случаев обструкции ЛА у погибших атрезия ЛА была обнаружена в 1 наблюдении. Из 4 случаев обструкции ЛА у выживших атрезии ЛА не встретилось ни разу. В данном случае *наши результаты согласуются с мнением зарубежных коллег о плохом прогнозе для выживания при атрезии ЛА* [32, 34, 49, 56, 63, 97].

На высокую прогностическую значимость такого параметра как *двунаправленный или ретроградный поток на уровне клапана ЛА* указывали многие авторы [26, 44, 59, 69, 83]. Из 27 случаев, участвующих в сравнительном анализе, этот поток был зарегистрирован только у 5 плодов и только двумя специалистами. Из этих 5 плодов умерли 2 и выжили 3 ребенка (40 и 60% соответственно), что *не позволило нам однозначно отнести показатель к маркерам плохого исхода*. Кроме того, вполне вероятно, что на практике далеко не все врачи обращали и обращают внимание на этот признак, требующий к тому же хороших навыков в проведении доплерэхокардиографии плода.

В то же время диаметры ЛА и Ао были измерены специалистами количественно в 21 случае и охарактеризованы качественно как норма в 4 случаях, т.е. реально оценены в 25 случаях из 27 (в 92,6%). Это позволило в качестве прогностического критерия опробовать *соотношение ЛА/Ао*, уменьшение которого  $<1,0$  свидетельствовало о большей или меньшей степени обструкции ЛА.

**Таблица 7.** Распределение значений соотношения диаметров ЛА и Ао в группах погибших 1 и выживших 2, подгруппах погибших антенатально 1а и проживших 1 год без операции 2а.

Группы; количество измерений, n	Диапазон и среднее значение ЛА/Ао	ЛА/Ао менее 1,0	ЛА/Ао менее 0,9	ЛА/Ао менее 0,8	ЛА/Ао менее 0,7
1. Погибшие (n = 12)	0,52-1,24 (0,90)	7 / 58,3%	6 / 50%	4 / 33,3%	3 / 25%
1а. Погибшие антенатально (n = 3)	0,63-1,03 (0,81)	2 / 66,6%	2 / 66,6%	2 / 66,6%	1 / 33,3%
2. Выжившие (n = 13)	0,7-1,43 (1,08)	5 / 38,5%	3 / 23,1%	1 / 7,7%	- / 0%

2а. Неоперированные до 1 года (n = 7)	0,88-1,43 (1,16)	2 / 28,6%	1 / 14,3%	- / 0%	- / 0%
---------------------------------------	---------------------	-----------	-----------	--------	--------

Среднее значение соотношения диаметров ЛА и Ао было меньше 1,0 у погибших (0,90 в общей группе 1 и 0,81 в подгруппе 1а умерших антенатально) и больше 1,0 у выживших (1,08 в общей группе 2 и 1,16 в подгруппе 2а проживших в течение 1 года без операции). Диапазон значений ЛА/Ао в каждой из групп и подгрупп также отражал общую тенденцию: чем хуже прогноз, тем меньше ЛА/Ао, чем лучше прогноз, тем значение ЛА/Ао было больше. Соотношение ЛА/Ао <0,7 встретилось у 3 погибших (25%) и не встречалось у выживших (0%); ЛА/Ао <0,8 было у 4 погибших (33,3%) и 1 выжившего (7,7%).

В табл. 8 представлена чувствительность и специфичность разных значений соотношения ЛА/Ао в отношении плохого исхода.

**Таблица 8.** Чувствительность и специфичность значений соотношения диаметров ЛА и Ао (ЛА/Ао) у плодов с АЭ в прогнозировании плохого исхода.

	ЛА/Ао<1,0	ЛА/Ао<0,9	ЛА/Ао<0,8	ЛА/Ао<0,7
Чувствительность	60,2%	68,4%	81,2%	100%
Специфичность	61,5%	76,9%	92,3%	100%

Согласно проведенному исследованию значение ЛА/Ао <0,7 у плода соответствовало наибольшей вероятности гибели младенца с АЭ (100% чувствительность и 100% специфичность); значение ЛА/Ао <0,8 прогнозировало плохой исход с чувствительностью 81,2% и специфичностью 92,3%.

При анализе ИЦ у выживших и погибших отмечена общая тенденция к увеличению этого индекса при ухудшении прогноза, и наоборот, что наглядно показано в табл. 9, 10.

**Таблица 9.** Распределение значений ИЦ в группах погибших 1 и выживших 2, подгруппах погибших антенатально 1а и проживших 1 год без операции 2а.

Группы; количество измерений, n	ИЦ ≥ 0,7	ИЦ ≥ 0,8	ИЦ ≥ 0,9	ИЦ ≥ 1,0	ИЦ ≥ 1,1	ИЦ ≥ 1,2	ИЦ ≥ 1,3	ИЦ ≥ 1,5
1. Погибшие (n = 13)	13 / 100%	13 / 100%	13 / 100%	10 / 76,9%	7 / 53,8%	5 / 38,5%	2 / 15,4%	2 / 15,4%
1а. Погибшие антенатально (n = 3)	2 / 66,6%	1 / 33,3%	1 / 33,3%	1 / 33,3%	- / 0%	- / 0%	- / 0%	- / 0%
2. Выжившие (n = 11)	10 / 90,9%	8 / 72,7%	7 / 63,6%	7 / 63,6%	4 / 36,4%	2 / 18,2%	1 / 9,1%	- / 0%
2а. Неопериро- ванные до 1 года (n = 6)	5 / 83,3%	4 / 66,6%	3 / 50%	3 / 50%	- / 0%	- / 0%	- / 0%	- / 0%

**Таблица 10.** Значения ИЦ в группах погибших 1 и выживших 2, подгруппах погибших антенатально 1а и проживших 1 год без операции 2а (диапазон, среднее значение, распределение значений ИЦ по степени тяжести шкалы Selermajer).

Группы; количество измерений, n	Диапазон и среднее значение ИЦ	ИЦ < 0,5 (ст. 1)	ИЦ 0,5- 0,99 (ст. 2)	ИЦ 1,0- 1,49 (ст. 3)	ИЦ ≥ 1,5 (ст. 4)
1. Погибшие (n = 13)	0,97-1,9 (1,21)	- / 0%	3 / 23,1%	8 / 61,5%	2 / 15,4%
1а. Погибшие антенатально	0,97-1,06 (1,00)	- / 0%	2 / 66,6%	1 / 33,3%	- / 0%

(n = 3)					
2.Выжившие (n = 11)	0,47-1,36 (0,98)	1 / 9,1%	3 / 27,3%	7 / 63,6%	- / 0%
2а.Неоперированные до 1 года (n = 6)	0,47-1,09 (0,86)	1 / 16,6%	2 / 33,3%	3 / 50%	- / 0%

В группе погибших 1 ИЦ был  $\geq 1,0$  и соответствовал высокому риску гибели новорожденного в 10 (76,9%) случаев; в группе выживших 2 – в 7 (63,6%) случаев; в подгруппе 2а выживших до 1 года без операции – только в 50% случаев. При измеренном ИЦ  $\geq 1,2$  среди погибших было 5 плодов (38,5%), среди выживших – 2 плода (18,2%). При ИЦ  $\geq 1,3$  среди погибших было 2 плода (15,4%), среди выживших – 1 плод (9,1%). Показатель ИЦ  $\geq 1,4$  не встретился ни у одного выжившего, но встретился у двух погибших (15,4%). Показатель ИЦ  $< 0,5$  не встретился ни у одного погибшего, но встретился у 1 выжившего (9,1%).

В табл. 11 представлена чувствительность и специфичность разных значений ИЦ в отношении плохого исхода.

**Таблица 11.** Чувствительность и специфичность величины ИЦ у плодов с АЭ в прогнозировании плохого исхода.

	ИЦ $\geq$ 0,9	ИЦ $\geq$ 1,0	ИЦ $\geq$ 1,1	ИЦ $\geq$ 1,2	ИЦ $\geq$ 1,3	ИЦ $\geq$ 1,4
Чувствительность	61,1%	54,7%	59,6%	67,9%	62,8%	100%
Специфичность	36,4%	36,4%	63,6%	81,8%	90,9%	100%

Таким образом, согласно нашему анализу, с достаточной степенью уверенности можно утверждать, что ИЦ  $< 0,5$  предсказывает благоприятный прогноз для выживания младенца более 1 года, и напротив, ИЦ  $\geq 1,4$  прогнозирует

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%; ИЦ  $\geq 1,2$  свидетельствовал о плохом исходе с чувствительностью 67,9% и специфичностью 81,8%.

КТО-D во всех проведенных измерениях у всех плодов с АЭ, как выживших, так и погибших, было больше 0,5-0,6 и отражало наличие у всех плодов кардиомегалии с незначительной разницей средних значений между группами и подгруппами от 0,60 до 0,64 (табл. 12).

**Таблица 12.** Распределение значений КТО-D в группах погибших 1 и выживших 2, подгруппах погибших антенатально 1а и проживших 1 год без операции 2а.

Группы; количество измерений, n	Диапазон КТО-D и среднее значение	КТО-D 0,51-0,59	КТО-D 0,60-0,69	КТО-D 0,70-0,74	КТО-D $\geq 0,75$
1. Погибшие (n = 11)	0,54-0,84 (0,64)	4 / 36,4%	4 / 36,4%	1 / 9,0%	2 / 18,2%
1а. Погибшие антенатально (n = 3)	0,60-0,72 (0,63)	- / 0%	2 / 66,6%	1 / 33,3%	- / 0%
2. Выжившие (n = 9)	0,54-0,72 (0,60)	6 / 66,7%	2 / 22,2%	1 / 11,1%	- / 0%
2а. Прожившие 1 год без операции (n = 5)	0,57-0,72 (0,62)	2 / 40%	2 / 40%	1 / 20%	- / 0%

При сравнении показателей между общей группой погибших 1 и общей группой выживших 2 оказалось, что при КТО-D до 0,59 выживших было в 1,8 раза больше, чем погибших; при КТО-D от 0,6 и выше – погибло почти в 2 раза больше, чем выжило; при КТО-D  $\geq 0,7$  - погибло в 2,4 раза больше (71,1%); при КТО-D  $\geq 0,75$  было 2 погибших пациента (100%) и ни одного выжившего.

КТО-S (табл. 13) было выше порогового значения 0,35 в 63,6% случаев у погибших и в 33,3% - у выживших плодов, то есть при КТО-S  $>0,35$  погибло в 1,9 раза больше, чем выжило. В подгруппе 2а неоперированных в течение 1-го года жизни был только 1 плод (20%) с КТО-S  $>0,35$ . Средние значения КТО-S также были выше в группе погибших 1, чем в группе выживших 2 (0,37 и 0,33 соответственно), достигая 0,43 в подгруппе 1а погибших антенатально. КТО-S  $\geq 0,4$  отмечено у 4 погибших плодов и ни у кого из выживших. КТО-S  $>0,5$  не встретилось ни среди погибших, ни среди выживших.

**Таблица 13.** Распределение значений КТО-S в группах погибших 1 и выживших 2, подгруппах погибших антенатально 1а и проживших 1 год без операции 2а.

Группы; количество измерений, n	Диапазон КТО-S и среднее значение	КТО-S $>0,35$	КТО-S $\geq 0,4$	КТО-S $>0,5$
1.Погибшие (n = 11)	0,23-0,48 (0,37)	7 / 63,6%	4 / 36,4%	- / 0%
1а.Погибшие антенатально (n = 3)	0,34-0,50 (0,43)	2 / 66,6%	2 / 66,6%	- / 0%
2.Выжившие (n =9)	0,24-0,37 (0,33)	3 / 33,3%	- / 0%	- / 0%
2а.Прожившие 1	0,30-0,37	1 / 20%	- / 0%	- / 0%

год без операции (n = 5)	(0,34)			
-----------------------------	--------	--	--	--

Соотношение ШПЖ/ШЛЖ в целом отражало общую тенденцию усугубления диспропорций между правыми и левыми отделами сердца, прогрессивно увеличиваясь от наименьших значений в подгруппе 2а выживших в течение года без операции к наибольшим значениям в подгруппе 1а погибших антенатально (табл. 14).

**Таблица 14.** Распределение значений отношения ШПЖ/ШЛЖ в группах погибших 1 и выживших 2, подгруппах погибших антенатально 1а и проживших 1 год без операции 2а.

Группы; количество измерений, n	Диапазон и среднее значение ШПЖ/ШЛЖ	> 1,3	> 1,5	> 1,7	> 1,9
1. Погибшие (n = 11)	1,05-2,76 (1,61)	7 / 63,6%	6 / 54,5%	4 / 36,4%	3 / 27,3%
1а. Погибшие антенатально (n = 3)	1,29-2,62 (1,78)	2 / 66,6%	2 / 66,6%	2 / 66,6%	1 / 33,3%
2. Выжившие (n = 10)	0,9-1,9 (1,49)	8 / 80%	6 / 60%	2 / 20%	- / 0%
2а. Неопери- рованные до 1 года (n = 6)	0,9-1,74 (1,38)	4 / 66,6%	2 / 33,3%	1 / 16,6%	- / 0%



В общей группе погибших 1 показатель ШПЖ/ШЛЖ был больше верхней границы нормы 1,5 в 54,5% случаев, в общей группе выживших 2 – в 60%, тогда как в подгруппе 2а проживших 1-й год жизни без операции – уже только в 33,3% случаев. ШПЖ/ШЛЖ > 1,7 встретилось у 36,4% всех погибших группы 1 и только у 16,6% подгруппы проживших 1 год без операции 2а, то есть в 2,2 раза чаще. ШПЖ/ШЛЖ > 1,9 встретилось у 3 погибших и ни разу не зафиксировано у выживших.

В табл. 15 представлена полученная чувствительность и специфичность разных значений КТО-D, КТО-S и соотношения ШПЖ/ШЛЖ в отношении плохого исхода.

**Таблица 15.** Чувствительность и специфичность значений КТО-D, КТО-S и соотношения ШПЖ/ШЛЖ у плодов с АЭ в прогнозировании плохого исхода.

	КТО-D $\geq$ 0,7	КТО-D $\geq$ 0,75	КТО-S > 0,35	КТО-S $\geq$ 0,4	ШПЖ/ШЛЖ > 1,7	ШПЖ/ШЛЖ > 1,9
Чувств.	71,1%	100%	65,6%	100%	64,5%	100%
Специф.	88,9%	100%	66,6%	100%	80%	100%

*Таким образом, согласно проведенному анализу, значения КТО-D  $\geq$  0,75, КТО-S  $\geq$  0,4 и ШПЖ/ШЛЖ > 1,9 у плода соответствовали наибольшей вероятности гибели младенца с АЭ (100% чувствительность и 100% специфичность); значение КТО-D  $\geq$  0,7 прогнозировало плохой исход с чувствительностью 71,1% и специфичностью 88,9%.*

Абсолютная величина смещения ТК среди групп и подгрупп выживших и погибших (табл. 16) в проведенном исследовании не продемонстрировала заметной разницы, особенно по среднему значению, в связи с чем этот признак мы не стали включать в анализ факторов риска младенческой смертности плодов с АЭ.

**Таблица 16.** Величина смещения ТК в группах погибших 1 и выживших 2, подгруппах погибших антенатально 1а и проживших 1 год без операции 2а.

	Среднее значение смещения ТК, мм	Диапазон значений смещения ТК, мм
1. Погибшие	7,5	3,5-16,0
1а. Погибшие антенатально	6,8	3,5-9,8
2. Выжившие	6,7	4,0-10,0
2а. Неоперированные до 1 года	7,5	4,5-10,0

Более ценным в прогностическом плане оказался такой эхокардиографический параметр, как *ось сердца* (табл. 17).

**Таблица 17.** Распределение значений оси сердца (ОС) в группах погибших 1 и выживших 2, подгруппах погибших антенатально 1а и проживших 1-й год жизни без операции 2а.

Группы, количество измерений, n	Диапазон и среднее значение ОС	ОС>60°	ОС>70°	ОС>80°	ОС>90°
1. Погибшие (n = 11)	33,9-120,5° (70,1°)	7 / 63,6%	5 / 45,4%	5 / 45,4%	2 / 18,2%
1а. Погибшие антенатально (n = 3)	49,6-86,5° (67,8)	2 / 66,6%	2 / 66,6%	2 / 66,6%	- / 0%
2. Выжившие (n = 11)	28,7-85,0° (54,5°)	4 / 36,4%	2 / 18,2%	2 / 18,2%	- / 0%

2а. Неоперированные до 1 года (n = 7)	28,7-85,0° (47,6)	1 / 14,3%	1 / 14,3%	1 / 14,3%	- / 0%

Измерение ОС у плода и включение ее в группу предикторов младенческой гибели в публикациях зарубежных авторов не встретилось. В нашем исследовании обнаружено заметное увеличение среднего значения кардиальной оси от 47,6° в подгруппе 2а выживших до 1 года без операции до 54,5° в общей группе выживших 2 и 70,1° в общей группе погибших 1. У большинства погибших (63,6%) ось сердца была больше 60°; среди выживших ось сердца превышала 60° только у 36,4%. ОС > 70° в общей группе погибших 1 встретилась в 2,5 раза чаще, чем в общей группе выживших 2 и в 3,2 раза чаще, чем в подгруппе 2а проживших 1 год без операции. Среди погибших 2 плода имели ось сердца > 90°; не было таковых среди выживших. В табл. 18 представлена чувствительность и специфичность разных значений ОС в отношении плохого исхода.

**Таблица 18.** Чувствительность и специфичность значений оси сердца (ОС) у плодов с АЭ в прогнозировании плохого исхода.

	ОС > 60°	ОС > 70°	ОС > 80°	ОС > 90°
Чувств.	63,6%	71,4%	71,4%	100%
Специф.	63,6%	81,8%	81,8%	100%

*Согласно проведенному анализу значение ОС > 90° у плода соответствует наибольшей вероятности гибели младенца с АЭ (100% чувствительность и 100% специфичность); значение ОС > 70° прогнозирует плохой исход с чувствительностью 71,4% и специфичностью 81,8%.*

## 5.6. Оценка статистической значимости обнаруженных различий параметров эхокардиографии

В таблицах 19-21 представлены рассчитанные t-критерии Стьюдента и оценка статистической значимости разницы показателей КТО-D, КТО-S, ШПЖ/ШЛЖ, ИЦ, ОС и ЛА/Ао между общей группой погибших 1 и общей группой выживших 2; общей группой погибших 1 и подгруппой 2а проживших более 1 года без операции; общей группой выживших 2 и подгруппой погибших антенатально 1а и их соответствие уровню значимости p-value. В данном исследовании мы приняли за высокую статистическую значимость наблюдаемых различий уровень значимости  $p < 0,05$ ; за удовлетворительную –  $p < 0,1$ ; сниженную –  $p < 0,3$  и низкую – при границе  $p$  больше 0,3.

**Таблица 19.** Рассчитанные t-критерии Стьюдента и оценка статистической значимости разницы показателей КТО-D, КТО-S, ШПЖ/ШЛЖ, ИЦ, ОС и ЛА/Ао между общей группой погибших 1 и общей группой выживших 2, их соответствие уровню значимости p-value.

p-value	КТО-D	КТО-S	ШПЖ/ ШЛЖ	ИЦ	ОС	ЛА/Ао
$p < 0,05$						
$p < 0,1$		1,818		2,035	1,758	1,956
$p < 0,3$	1,11					
Статистическая значимость	Снижена.	Удовл.	Низкая. $t = 0,723$	Удовл.	Удовл.	Удовл.

**Таблица 20.** Рассчитанные t-критерии Стьюдента и оценка значимости показателей КТО-D, КТО-S, ШПЖ/ШЛЖ, ИЦ, ОС и ЛА/Ао между общей группой

погибших 1 и подгруппой 2а проживших более 1 года без операции, их соответствие уровню значимости p-value.

	КТО-D	КТО-S	ШПЖ/ ШЛЖ	ИЦ	ОС	ЛА/Ао
p < 0,05				2,573	2,229	2,629
p < 0,1						
p < 0,3		1,345	1,204			
Статистическая значимость	Низкая t=0,472	Снижена	Снижена	Высокая	Высокая	Высокая

**Таблица 21.** Рассчитанные t-критерии Стьюдента и оценка значимости показателей КТО-D, КТО-S, ШПЖ/ШЛЖ, ИЦ, ОС и ЛА/Ао между общей группой выживших 2 и подгруппой 1а погибших антенатально, их соответствие уровню значимости p-value.

	КТО-D	КТО-S	ШПЖ/ ШЛЖ	ИЦ	ОС	ЛА/Ао
p < 0,05						
p < 0,1		1,960				1,776
p < 0,3						
Статистическая значимость	Низкая t = 1,064	Удовл.	Низкая t = 0,783	Низкая t = 0,235	Низкая t = 0,928	Удовл.

*Наибольшую статистическую значимость и достоверность в проведенных исследованиях продемонстрировали такие параметры эхокардиографии как ИЦ, ОС и ЛА/Ао, наименьшую – КТО-D, КТО-S и ШПЖ/ШЛЖ. Однако в подгруппе 2а антенатально погибших статистически значимых отличий в показателях*

эхокардиографии было значительно меньше, что связано, возможно, с малочисленностью случаев внутриутробной гибели.

### **5.7. Сравнительный анализ суммарного прогностического значения сочетаний эхокардиографических показателей между группами и подгруппами погибших и выживших**

Комплексный анализ суммарного влияния на витальный прогноз при АЭ у плода сочетаний показателей кардиомегалии и диспропорции сердечных камер (КТО, отношения ШПЖ/ШЛЖ, ИЦ) с величиной ОС и показателем степени обструкции ЛА (отношением ЛА/Ао), представлен в таблицах 22а, 22б, 23а, 23б. Проанализированы как триады показателей, включающие значения ОС, так и соответствующие им диады показателей без ОС. Оценен вклад значения ОС в триады показателей для повышения прогностической значимости сочетания.

**Таблица 22а.** Чувствительность и специфичность триады эхокардиографических показателей (КТО-D+ОС+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода.

	КТО-D $\geq$ 0,7+ ОС>60°+ ЛА/Ао<1,0	КТО-D $\geq$ 0,7+ ОС>70°+ ЛА/Ао<0,9	КТО-D $\geq$ 0,7+ ОС>70°+ ЛА/Ао<0,8
1. Погибшие (n = 11)	2 / 18,2%	1 / 9,1%	1 / 9,1%
2. Выжившие (n = 9)	- / 0%	- / 0%	- / 0%
Чувствительность	100%	100%	100%
Специфичность	100%	100%	100%

**Таблица 22б.** Чувствительность и специфичность триады эхокардиографических показателей (КТО-D+ОС+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода, продолжение.

	КТО-D $\geq$ 0,6+ ОС>60°+ ЛА/Ао<1,0	КТО-D $\geq$ 0,6+ ОС>60°+ ЛА/Ао<0,9	КТО-D $\geq$ 0,6+ ОС>60°+ ЛА/Ао<0,8
1. Погибшие (n = 11)	4 / 36,4%	4 / 36,4%	3 / 27,3%
2. Выжившие (n = 9)	- / 0%	- / 0%	- / 0%
Чувствительность	<b>100%</b>	100%	100%
Специфичность	<b>100%</b>	100%	100%

**Таблица 23а.** Чувствительность и специфичность диады эхокардиографических показателей (КТО-D+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода (без учета ОС).

	КТО-D $\geq$ 0,7+ ЛА/Ао<1,0	КТО-D $\geq$ 0,7+ ЛА/Ао<0,9	КТО-D $\geq$ 0,7+ ЛА/Ао<0,8
1. Погибшие (n = 11)	2 / 18,2%	2 / 18,2%	1 / 9,1%
2. Выжившие (n = 9)	- / 0%	- / 0%	- / 0%
Чувствительность	100%	100%	100%
Специфичность	100%	100%	100%

**Таблица 23б.** Чувствительность и специфичность диады эхокардиографических показателей (КТО-D+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода (без учета ОС), продолжение.

	КТО-D $\geq$ 0,6+	КТО-D $\geq$ 0,6+	КТО-D $\geq$ 0,6+

	ЛА/Ао<1,0	ЛА/Ао<0,9	ЛА/Ао<0,8
1. Погибшие (n = 11)	5 / 45,4%	4 / 36,4%	3 / 27,3%
2. Выжившие (n = 9)	2 / 22,2%	1 / 11,1%	- / 0%
Чувствительность	67,2%	76,6%	100%
Специфичность	77,7%	88,9%	100%

При сравнении чувствительности и специфичности триады эхокардиографических показателей (КТО-D+ОС+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода с чувствительностью и специфичностью диады показателей (КТО-D+ЛА/Ао) оказалось, что *максимальную 100% чувствительность и 100% специфичность в прогнозировании младенческой смертности в данном исследовании продемонстрировала триада показателей: КТО-D $\geq$ 0,6+ОС>60°+ЛА/Ао<1,0*, при которой было 4 умерших и ни одного выжившего ребенка. Чувствительность аналогичной диады КТО-D $\geq$ 0,6+ЛА/Ао<1,0 (без учета ОС) составила только 67,2%.

Триада показателей КТО-D $\geq$ 0,6+ОС>60°+ЛА/Ао<0,9 также продемонстрировала 100% чувствительность в отношении ранней гибели, но при исключении из нее ОС, т.е. при ориентации только на диаду КТО-D $\geq$ 0,6 + ЛА/Ао<0,9, чувствительность прогноза снизилась до 76,6%.

Оказалось также, что при сочетаниях КТО-D $\geq$ 0,7+ЛА/Ао<1,0 и КТО-D $\geq$ 0,6+ЛА/Ао<0,8 было соответственно двое и трое умерших и ни одного выжившего, и *эти диады показателей также с чувствительностью и специфичностью до 100% предсказывали плохой исход независимо от значения ОС*. Добавление значений ОС к этим сочетаниям степени чувствительности не изменило.



Таким образом, включение в состав прогностических эхокардиографических показателей помимо КТО-D и ЛА/Ао значения ОС как максимум повышает точность витального прогноза для новорожденного, как минимум – не меняет его.

В таблицах 24а, 24б, 25а, 25б представлено сравнение чувствительности и специфичности триады эхокардиографических показателей (КТО-S+ОС+ЛА/Ао; ШПЖ/ШЛЖ+ОС+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода с чувствительностью и специфичностью диады показателей, без включения ОС, (КТО-S+ЛА/Ао; ШПЖ/ШЛЖ+ЛА/Ао).

**Таблица 24а.** Чувствительность и специфичность триады эхокардиографических показателей (КТО-S+ОС+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода.

Группы; количество измерений, n	КТО-S>0,35+ ОС>60°+ ЛА/Ао<1,0	КТО-S>0,35+ ОС>60°+ ЛА/Ао<0,9	КТО-S>0,35+ ОС>60°+ ЛА/Ао<0,8
1.Погибшие (n = 11)	4 / 36,4%	4 / 36,4%	4 / 36,4%
2.Выжившие (n = 9)	1 / 11,1%	1 / 11,1%	- / 0%
Чувствительность	76,6%	76,6%	<b>100%</b>
Специфичность	88,9%	88,9%	100%

**Таблица 24б.** Чувствительность и специфичность диады эхокардиографических показателей (КТО-S+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода.

Группы; количество измерений, n	КТО-S>0,35+ ЛА/Ао<1,0	КТО-S>0,35+ ЛА/Ао<0,9	КТО-S>0,35+ ЛА/Ао<0,8
1.Погибшие	5 / 45,4%	4 / 36,4%	4 / 36,4%

(n = 11)			
2.Выжившие (n = 9)	1 / 11,1%	1 / 11,1%	- / 0%
Чувствительность	80,4%	76,6%	<b>100%</b>
Специфичность	88,9%	88,9%	100%

**Таблица 25а.** Чувствительность и специфичность триады эхокардиографических показателей (ШПЖ/ШЛЖ+ОС+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода.

Группы; количество измерений, n	ШПЖ/ШЛЖ>1,7+ ОС>60°+ ЛА/Ао<1,0	ШПЖ/ШЛЖ>1,7+ ОС>60°+ ЛА/Ао<0,9	ШПЖ/ШЛЖ>1,7+ ОС>60°+ ЛА/Ао<0,8
1.Погибшие (n = 11)	3 / 27,3%	3 / 27,3%	3 / 27,3%
2.Выжившие (n = 9)	1 / 11,1%	1 / 11,1%	- / 0%
Чувствит.	71,1%	71,1%	<b>100%</b>
Специф.	88,9%	88,9%	100%

**Таблица 25б.** Чувствительность и специфичность диады эхокардиографических показателей (ШПЖ/ШЛЖ+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода.

Группы; количество измерений, n	ШПЖ/ШЛЖ>1,7+ ЛА/Ао<1,0	ШПЖ/ШЛЖ>1,7+ ЛА/Ао<0,9	ШПЖ/ШЛЖ>1,7+ ЛА/Ао<0,8
1.Погибшие (n = 11)	4 / 36,4%	4 / 36,4%	4 / 36,4%
2.Выжившие (n = 9)	2 / 22,2%	2 / 22,2%	- / 0%

Чувствит.	62,2%	62,1%	<b>100%</b>
Специф.	77,7%	77,7%	100%

Максимальную 100% чувствительность и специфичность в прогнозировании младенческой смертности продемонстрировали диады показателей КТО-S $>0,35$ +ЛА/Ао $<0,8$  и ШПЖ/ШЛЖ $>1,7$ +ЛА/Ао $<0,8$ , не зависящие от величины ОС, а также аналогичные им триады, включающие ОС $>60^\circ$ . В этих группах было 4 и 3 умерших ребенка и не было выживших. Диада КТО-S $>0,35$ +ЛА/Ао $<1,0$  и соответствующая ей триада, включающая дополнительно ОС $>60^\circ$ , продемонстрировали чувствительность к неблагоприятному исходу 76,6-80,4% со специфичностью 88,9%. Триада ШПЖ/ШЛЖ $>1,7$ +ОС $>60^\circ$ +ЛА/Ао $<1,0$  проявила чувствительность 71,1% при специфичности 88,9%; соответствующая ей диада, не зависящая от ОС, - чувствительность 62,2% при специфичности 77,7%.

Таким образом, добавление к диадам КТО-S+ЛА/Ао и ШПЖ/ШЛЖ+ЛА/Ао значения ОС практически не изменило точности витального прогноза для новорожденного (не увеличило ее, но и не уменьшило).

В таблицах 26а, 26б, 27а, 27б представлено сравнение чувствительности и специфичности триады эхокардиографических показателей (ИЦ+ОС+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода с чувствительностью и специфичностью диады показателей (ИЦ+ЛА/Ао).

**Таблица 26а.** Чувствительность и специфичность триады эхокардиографических показателей (ИЦ+ОС+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода.

Группы; количество измерений, n	ИЦ $\geq 0,9$ + ОС $>60^\circ$ + ЛА/Ао $<1,0$	ИЦ $\geq 0,9$ + ОС $>70^\circ$ + ЛА/Ао $<1,0$	ИЦ $\geq 1,0$ + ОС $>60^\circ$ + ЛА/Ао $<1,0$
1. Погибшие (n = 11)	5 / 45,4%	4 / 36,4%	4 / 36,4%

2.Выжившие (n = 11)	1 / 9,1%	- / 0%	1 / 9,1%
Чувствительность	83,3%	<b>100%</b>	80%
Специфичность	90,9%	<b>100%</b>	90,9%

**Таблица 26б.** Чувствительность и специфичность триады эхокардиографических показателей (ИЦ+ОС+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода, продолжение.

Группы; количество измерений, n	ИЦ $\geq$ 1,1+ ОС $>$ 60°+ ЛА/Ао $<$ 1,0	ИЦ $\geq$ 1,0+ ОС $>$ 70°+ ЛА/Ао $<$ 0,9	ИЦ $\geq$ 1,0+ ОС $>$ 70°+ ЛА/Ао $<$ 1,0
1.Погибшие (n = 11)	2 / 18,2%	4 / 36,4%	4 / 36,4%
2.Выжившие (n = 11)	1 / 9,1%	- / 0%	- / 0%
Чувствительность	66,6%	<b>100%</b>	<b>100%</b>
Специфичность	90,9%	<b>100%</b>	<b>100%</b>

**Таблица 27а.** Чувствительность и специфичность диады эхокардиографических показателей (ИЦ+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода.

Группы; количество измерений, n	ИЦ $\geq$ 0,9+ ЛА/Ао $<$ 1,0	ИЦ $\geq$ 0,9+ ЛА/Ао $<$ 1,0	ИЦ $\geq$ 1,0+ ЛА/Ао $<$ 1,0
1.Погибшие (n = 12)	6 / 50%	6 / 50%	5 / 41,6%
2.Выжившие	5 / 45,4%	5 / 45,4%	5 / 45,4%

(n = 11)			
Чувствительность	52,4%	52,4%	47,8%
Специфичность	54,5%	54,5%	54,5%

**Таблица 276.** Чувствительность и специфичность диады эхокардиографических показателей (ИЦ+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода, продолжение.

Группы; количество измерений, n	ИЦ $\geq$ 1,1+ ЛА/Ао $<$ 1,0	ИЦ $\geq$ 1,0+ ЛА/Ао $<$ 0,9	ИЦ $\geq$ 1,0+ ЛА/Ао $<$ 1,0
1.Погибшие (n = 12)	2 / 16,6%	4 / 33,3%	5 / 41,6%
2.Выжившие (n = 11)	3 / 27,3%	3 / 27,3%	5 / 45,4%
Чувствительность	37,8%	54,9%	47,8%
Специфичность	72,7%	72,7%	54,5%

Диада показателей ИЦ+ЛА/Ао в целом показала низкую чувствительность и низкую специфичность в отношении младенческой смертности для плодов с АЭ (чувствительность 37,8-54,9%, специфичность 54,5-72,7%). Триада показателей ИЦ+ОС+ЛА/Ао продемонстрировала в 2 раза более высокую чувствительность и специфичность, достигающие до 100%. *Максимальной 100% чувствительностью в отношении неблагоприятного витального прогноза обладала триада показателей ИЦ $\geq$ 0,9+ОС $>$ 70°+ЛА/Ао $<$ 1,0. Чувствительность 80% продемонстрировала триада ИЦ $\geq$ 1,0+ОС $>$ 60°+ЛА/Ао $<$ 1,0. Добавление значения ОС к диаде маркеров ИЦ+ЛА/Ао привело к значительному повышению чувствительности.*

## **5.8. Обобщение сравнительного анализа выявленных эхокардиографических маркеров плохого исхода у плодов группы 1 погибших и группы 2 выживших**

*В группе 1 погибших* (12 измерений) у 4 плодов (33,3%) не оказалось прогностически неблагоприятных эхокардиографических параметров, обладающих, согласно результатам нашего исследования, 100% чувствительностью. Однако один из этих плодов погиб антенатально в 24 нед гестации при наличии подтвержденной на аутопсии хронической плацентарной недостаточности, а остальные 3 плода имели ИЦ  $\geq 1,0$  (1,0; 1,16 и 1,35), что соответствовало 3 ст. тяжести аномалии и предвещало риск гибели новорожденного с вероятностью 44-100% по шкале Celermajer. ИЦ=1,35 согласно нашему исследованию прогнозировал риск ранней смерти с чувствительностью 62,8% и специфичностью 90,9%.

8 плодов группы погибших 1 (66,7%) имели от 1-2 до 4 выявленных в нашем исследовании 100% неблагоприятных эхокардиографических признаков (отдельных и в сочетаниях), а именно:

2 плода – по 4 100%-признака;

4 плода – по 2 100%-признака;

1 плод – 1 100%-отдельный признак КТО-S $\geq 0,4$ , а также признак ОС $>70^\circ$ , обладающий чувствительностью 71,4% и специфичностью 81,8% и признак ИЦ=1,23 с чувствительностью 67,9% и специфичностью 81,8%;

1 плод – 1 100%-признак в виде триады КТО-D $\geq 0,6$ +ОС $>60^\circ$ +ЛА/Ао $<1,0$ .

*В группе 2 выживших* (11 измерений) ни у одного плода (100%) не встретилось ни одного из прогностически неблагоприятных эхокардиографических параметров, обладающих 100% чувствительностью к плохому исходу.

У 1 плода диада признаков КТО-D $\geq 0,6$ +ЛА/Ао $<0,9$  прогнозировала плохой исход с чувствительностью 76,6% и специфичностью 88,9%. Ребенок жив 4 года 5 месяцев, не оперирован, состояние удовлетворительное.

У 1 плода триада признаков  $ИЦ \geq 1,0 + ОС > 60^\circ + ЛА/Ао < 1,0$  прогнозировала плохой исход с чувствительностью 80% и специфичностью 90,9%. Ребенок жив 7 лет, перенес 5 операций на сердце.

У 1 из выживших плодов ИЦ был менее 0,5 (100% выживаемость по шкале Celermajer). Ребенок жив 1 год 9 месяцев, без признаков сердечной недостаточности.

## **5.9. Прогностическая шкала перинатальной и младенческой смертности для плодов с аномалией Эбштейна**

Учитывая современные тенденции клинической медицины в сфере прогнозирования заболеваний, а также с целью простой и быстрой стратификации рисков у плодов с АЭ мы разработали для них собственную прогностическую шкалу перинатальной и младенческой смертности.

Для создания прогностической шкалы были отобраны 20 из 27 пролонгированных до наступления родов случаев фетальной АЭ, в которых имелись или были ретроспективно выполнены необходимые эхокардиографические (ЭхоКГ) измерения и расчеты.

В 10 случаях отмечался неблагоприятный исход с перинатальной смертностью позднее 22 недель гестации или смертностью до 1 года жизни. В 10 других случаях исход был относительно благоприятным с выживаемостью от 1 года до 7 лет.

Согласно результатам проведенного в работе сравнительного анализа групп и подгрупп погибших и выживших наименьшую статистическую значимость и достоверность показали такие параметры эхокардиографии как кардиоторакальное отношение по диаметру (КТО-D), кардиоторакальное отношение по площади (КТО-S) и соотношение ширины правого и левого желудочков (ШПЖ/ШЛЖ) -  $p < 0,3$ . Наибольшую статистическую значимость ( $p < 0,05$ ) продемонстрировали индекс Целермайера (ИЦ), ось сердца (ОС) и соотношение диаметров легочной

артерии и аорты (ЛА/Ао), отражающее в численном значении степень стеноза ЛА и ослабление потока в ней. В состав шкалы вошли наиболее значимые параметры ЭхоКГ: ИЦ, ЛА/Ао и ОС.

Кроме них в шкалу было решено внести несколько других прогностически значимых ЭхоКГ-показателей, а также дополнительные эхографические данные, оцениваемые качественно по принципу есть/нет: атрезию ЛА, дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) как часто сопутствующий АЭ, сочетанные значимые ВПС (кроме стеноза ЛА), перикардальный выпот, водянку/асцит, замедление роста плода (ЗРП), маркеры хромосомных аномалий (ХА) и сопутствующие врожденные пороки развития (ВПР).

Значение каждого показателя оценивалось в баллах от 0 до 3. При этом 0 баллов соответствовали нормальные значения показателя, 3 баллам – критические значения, приводящие к смерти практически во всех зарегистрированных случаях, 1-2 баллам – промежуточные значения показателей (табл. 28а). Количество баллов суммировалось.

**Таблица 28а.** Прогностическая шкала перинатальной и младенческой смертности для плодов с аномалией Эбштейна, балльная оценка показателей.

ЭхоКГ-параметры / дополнительные эхографические данные	Баллы			
	0	1	2	3
Индекс Целермайера	≤0,49	0,50–0,99	1,00-1,49	≥1,5
Соотношение ЛА/Ао	≥1,0	0,85-0,99	0,70-0,84	≤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

Среди 20 выбранных для анализа случаев АЭ у плода сроки ультразвуковой диагностики порока колебались от 22 до 39-40 недель при медианном значении 32 недели. Эхографические характеристики и балльная оценка риска для каждого случая среди 10 погибших и 10 выживших представлены в табл. 29а, 29б.

**Таблица 29а.** Эхографические характеристики и балльная оценка риска у 10 плодов, погибших перинатально или в течение 1 года после рождения.

Случай	Гестационный срок диагностики	ИЦ	ЛА/Ао	ОС, гр	Дополнительные эхографические данные	Сумма баллов по шкале
1	23-24 нед	0,97	0,77	70	Водянка	7
2	32-33 нед	1,06	0,63	86,5	Асцит	10
3	31-32 нед	0,97	0,81	61,4	Нет	4
4	23-24 нед	1,68	0,52	98,4	Атрезия ЛА и ДМЖП	13
5	23-24 нед	1,23	>1	86,4	Гиперэхогенный кишечник	5
6	25-26 нед	1	>1	33,9	ДМЖП	3
7	35-36 нед	1,9	1,05	68	Перикардальный выпот	5
8	34 нед	1,35	0,91	58,8	Нет	3
9	22 нед	1,18	0,67	95	Нет	8
10	39-40 нед	1,16	1,24	56,9	ДМЖП	3

**Таблица 29б.** Эхографические характеристики и балльная оценка риска у 10 плодов, проживших более 1 года после рождения.

Случай	Гестационный срок диагностики	ИЦ	ЛА/Ао	ОС, гр	Дополнительные эхографические данные	Сумма баллов по шкале
1	24-25 нед	1,06	0,88	41,5	Нет	3
2	38-39 нед	1,09	0,99	57,2	Замедление роста 1 ст.	4
3	33 нед	1,14	0,97	52,9	Нет	3
4	34 нед	1,24	0,8	61,6	Нет	5
5	30-31 нед	0,7	1,27	35	Нет	1
6	33-34 нед	0,47	1,16	28,7	Нет	0
7	26-27 нед	0,85	1,2	40,6	ДМЖП	2
8	30-31 нед	1,36	1,14	69,9	Нет	3
9	33 нед	0,74	1,12	82,1	Нет	3
10	35-36 нед	1	1,43	85	ДМЖП	5

При сумме баллов 0-1 умерших в перинатальном и младенческом периоде не было, что соответствовало 100% чувствительности и 100% специфичности этого значения к выживанию. При сумме баллов 2-3 погибло 37,5% детей, а вероятность выживания в 1,66 раза превышала вероятность смертности. При сумме баллов 4-5 вероятность смерти и выживания оказалась одинаковой. При сумме 6 и более погибли все пациенты, и это значение продемонстрировало 100% чувствительность и 100% специфичность в отношении смертности. В зависимости от суммы набранных баллов риска плохого исхода общее состояние плода было поделено на 4 степени тяжести. Итоговая балльная прогностическая шкала перинатальной и младенческой смертности для плодов с АЭ представлена в табл. 286.

**Таблица 286.** Прогностическая шкала перинатальной и младенческой смертности для плодов с аномалией Эбштейна, комплексная оценка тяжести состояния плода и риска смерти в зависимости от суммы баллов.

Степень тяжести	Сумма баллов	Риск смерти
-----------------	--------------	-------------

состояния плода		
1	0-1	0%
2	2-3	37,5%
3	4-5	50%
4	6 и более	100%

Статистическая оценка достоверности разработанной шкалы показала ее хорошую статистическую значимость ( $p = 0,020127$ , t-критерий Стьюдента: 2,56, число степеней свободы  $f = 18$ ).

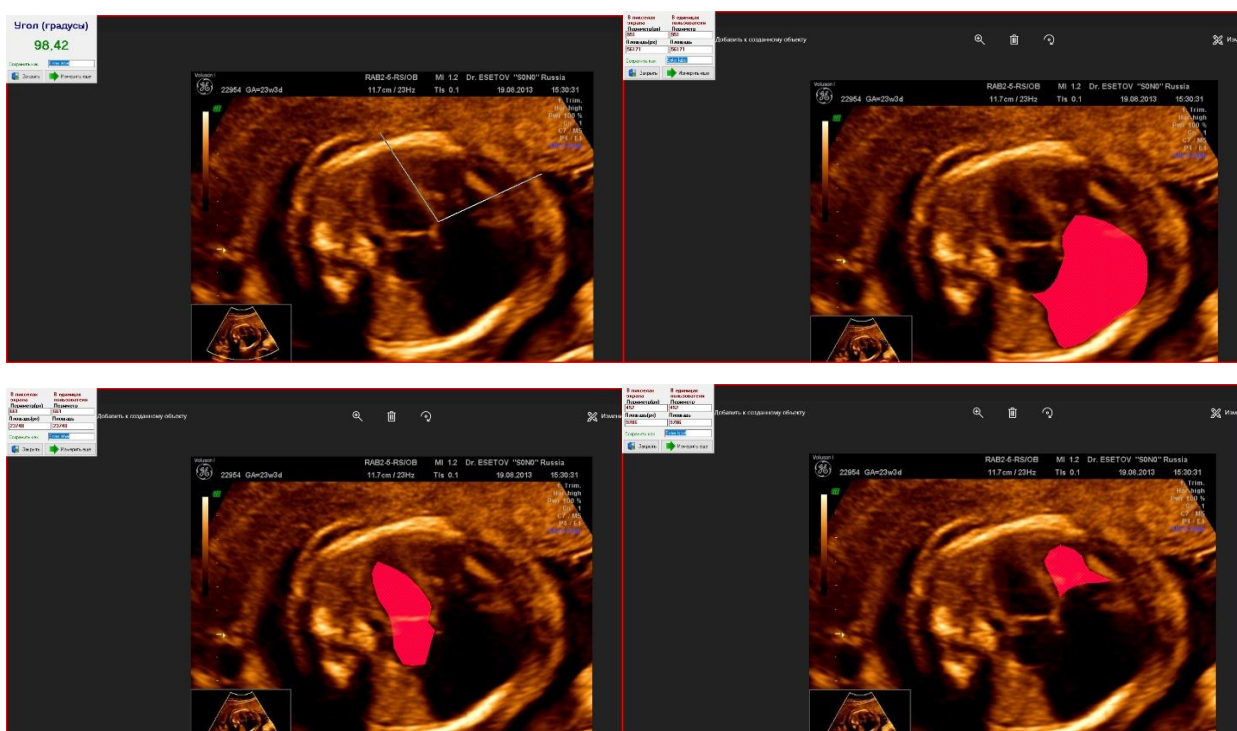
*Сумма баллов по шкале 4 и более соответствовала 70% чувствительности к гибели и такой же специфичности, при этом вероятность летального исхода в 1,75 раза превышала вероятность выживания. Сумма баллов 5 и более соответствовала 75% чувствительности к гибели при 80% специфичности, а вероятность смерти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

*Таким образом, согласно нашей шкале, с высоким риском перинатальной и младенческой смертности при АЭ у плода ассоциировалась сумма  $\geq 5$  баллов.*

Разработанная прогностическая шкала перинатальной и младенческой смертности при фетальной АЭ объединила эхокардиографические параметры и другие эхографические данные, значимо влияющие на исход. Чтобы рассчитать индекс Целермайера и измерить отклонение кардиальной оси от сагиттального направления требуется всего лишь получить корректный четырехкамерный срез сердца. Для вычисления отношения диаметров легочной артерии и аорты достаточно получения среза через три сосуда и трахею. Остальные показатели шкалы также представляются не сложными для выявления в ходе ультразвукового исследования. *Предложенная шкала дает возможность быстрого, простого и достоверного прогнозирования исхода как при изолированных формах порока, так и в случаях сочетания с другой сердечной или внесердечной патологией.*

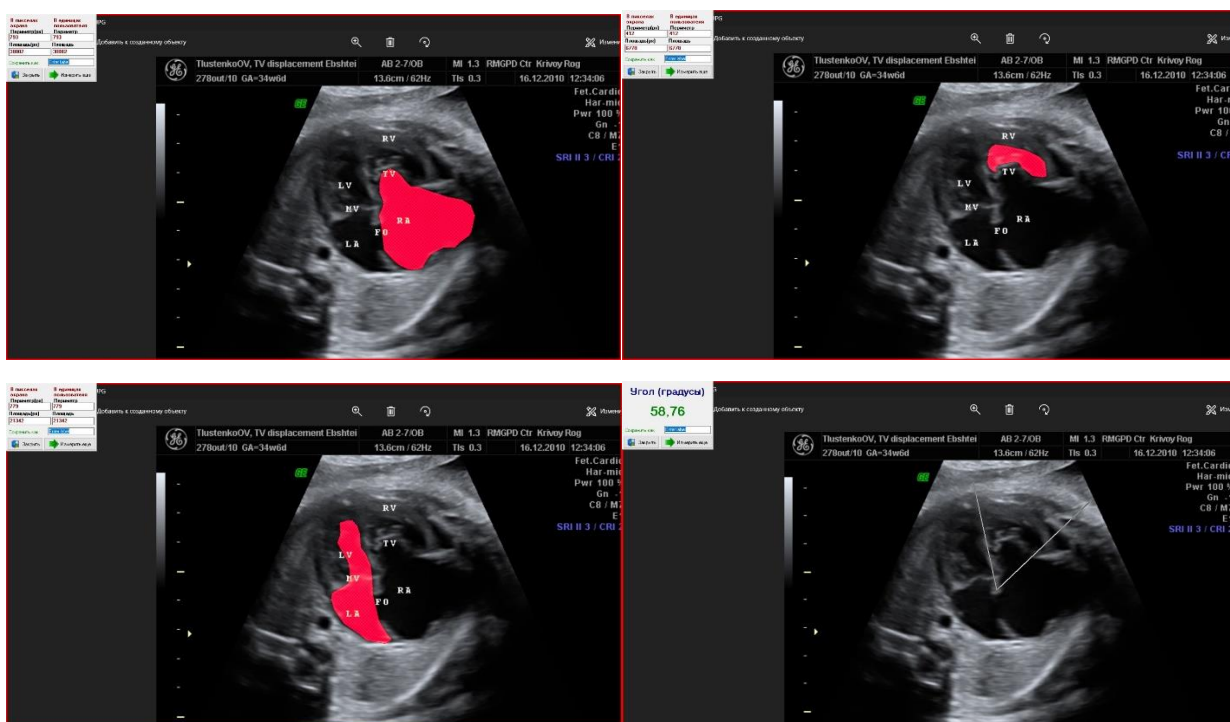
## 5.10. Примеры клинических наблюдений аномалии Эбштейна у плодов с неблагоприятным и относительно благоприятным исходом

**Наблюдение 1.** Беременная К., 19 лет, первородящая. Диагноз АЭ установлен плоду в 23 нед 3 дня гестации. Показатели эхокардиографии были следующими: КТО-D – 0,59; КТО-S – 0,37; ШПЖ/ШЛЖ – 2,0; ИЦ – 1,68; ОС – 98,4°; ЛА/Ао – 0,52. Значения четырех из них (ШПЖ/ШЛЖ, ИЦ, ОС и ЛА/Ао) соответствовали риску ранней смерти с чувствительностью и специфичностью 100%. Обнаруженные дополнительные аномалии: стеноз ЛА и ДМЖП. Оценка по разработанной прогностической шкале перинатальной и младенческой смертности - 13 баллов с риском гибели 100%. Родившаяся девочка весом 3300 г умерла через 20 минут.



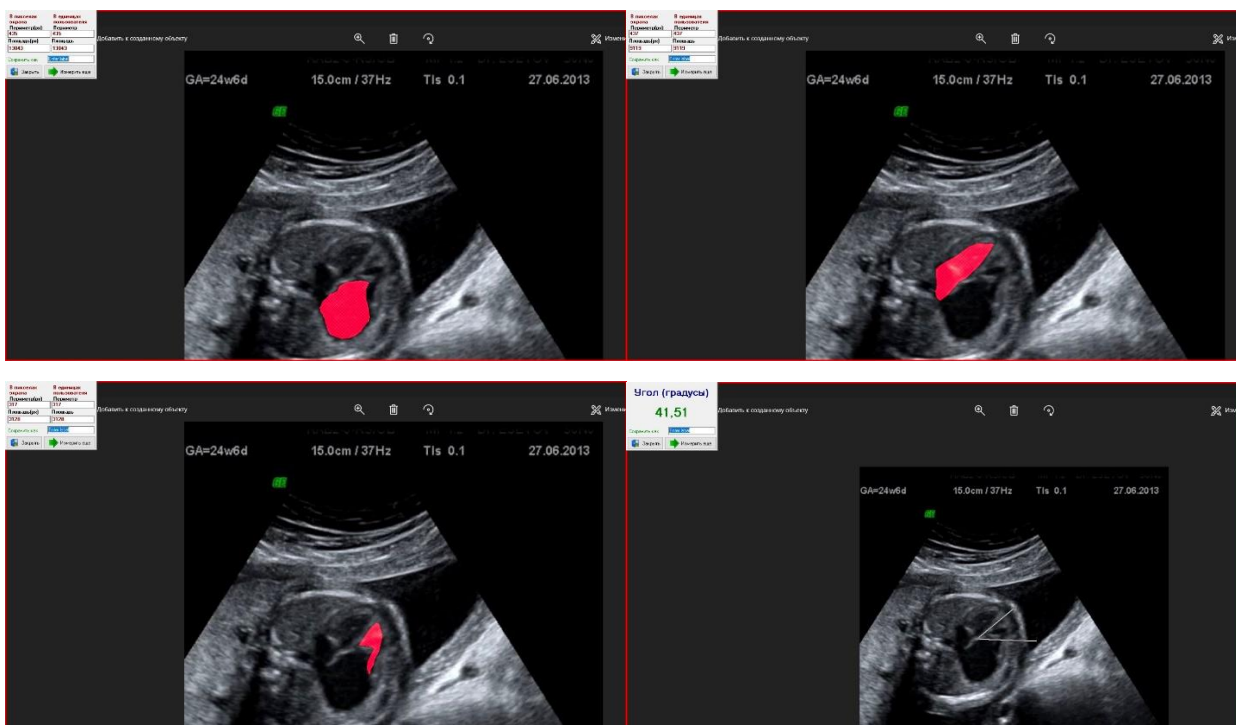
**Рисунок 23.** Четырехкамерный срез сердца плода. Измерения площадей камер сердца для вычисления ИЦ и оси сердца.

**Наблюдение 2.** Беременная Т., 25 лет, первородящая. Диагноз АЭ установлен плоду в 34 нед гестации. Показатели эхокардиографии были следующими: КТО-D – 0,6; КТО-S – 0,37; ШПЖ/ШЛЖ – 1,42; ИЦ – 1,35; ОС – 58,8°; ЛА/Ао – 0,91. ИЦ, превышающий 1,3, соответствовал 3 ст. тяжести и риску смерти новорожденного 44-100% по шкале Selernajer и риску смерти в грудном возрасте 62,8% при 9,1% ложноположительных результатов согласно нашему исследованию. Триада показателей  $\text{КТО-D} \geq 0,6 + \text{ОС} > 60^\circ + \text{ЛА/Ао} < 1,0$  прогнозировала раннюю смертность с чувствительностью и специфичностью 100%. Триада  $\text{ИЦ} \geq 1,0 + \text{ОС} > 60^\circ + \text{ЛА/Ао} < 1,0$  прогнозировала раннюю смертность с чувствительностью 80% и специфичностью 90,9%. Дополнительных аномалий не обнаружено. Оценка по разработанной прогностической шкале перинатальной и младенческой смертности - 3 балла с риском гибели 37,5%. Родившийся мальчик весом 3450 г умер на 6-е сутки.



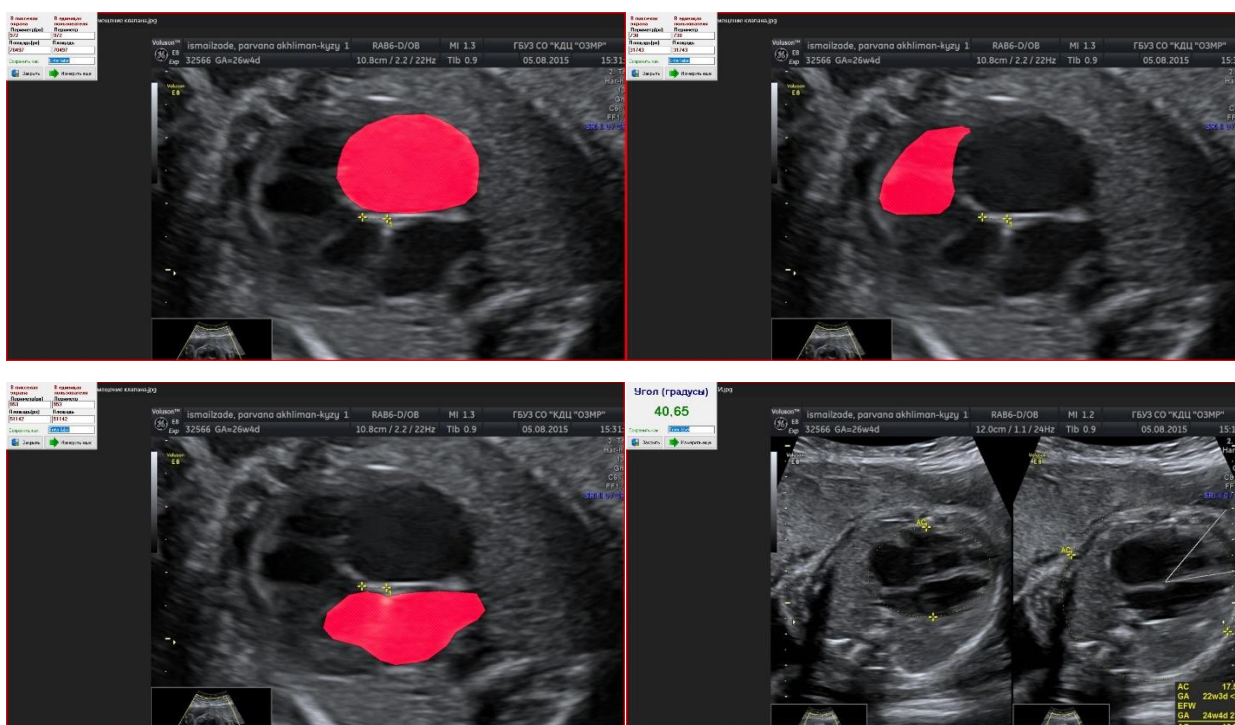
**Рисунок 24.** Четырехкамерный срез сердца плода. Измерения площадей камер сердца для вычисления ИЦ и оси сердца.

**Наблюдение 3.** Беременная Н., 18 лет, первородящая. Диагноз АЭ установлен плоду в 24 нед 6 дней гестации. Получены следующие эхокардиографические параметры: КТО-D – 0,6; КТО-S – 0,34; ШПЖ/ШЛЖ – 1,74; ИЦ – 1,06; ОС – 41,5°; ЛА/Ао – 0,88. ИЦ, превышающий 1,0, соответствовал 3 ст. тяжести и риску смерти новорожденного 44-100% по шкале Selertmajer. По нашим результатам ИЦ $\geq$ 1,0 сам по себе не прогнозировал ранней смертности, обладая чувствительностью 54,7% и специфичностью 36,4%. Ось сердца была абсолютно нормальной. Диада показателей КТО-D $\geq$ 0,6+ЛА/Ао $<$ 0,9 прогнозировала раннюю смертность с чувствительностью 76,6% и специфичностью 88,9%. Обнаруженные дополнительные аномалии: стеноз ЛА. Оценка по разработанной прогностической шкале перинатальной и младенческой смертности - 3 балла с риском гибели 37,5%. Родившаяся девочка весом 2800 г жива 4 года 5 месяцев, получает лекарственную терапию, состояние удовлетворительное, ожидает операцию.



**Рисунок 25.** Четырехкамерный срез сердца плода. Измерения площадей камер сердца для вычисления ИЦ и оси сердца.

**Наблюдение 4.** Беременная И., 22 лет, повторнородящая. Диагноз АЭ установлен плоду в 26-27 нед гестации. Получены следующие эхокардиографические параметры: КТО-D – 0,59; КТО-S – 0,3; ШПЖ/ШЛЖ – 1,44; ИЦ – 0,85; ОС – 40,6°; ЛА/Ао – 1,2. ИЦ=0,85, соответствовал 2 ст. тяжести и риску смерти новорожденного до 10% по шкале Celermajer. Согласно нашим результатам, у этого плода также не было плохих прогностических признаков. Обнаруженные дополнительные аномалии: ДМЖП. Оценка по разработанной прогностической шкале перинатальной и младенческой смертности - 2 балла с риском гибели 37,5%. Родившаяся девочка весом 3570 г жива 2 года 6 месяцев, недостаточности кровообращения нет, назначено отсроченное хирургическое лечение.



**Рисунок 26.** Четырехкамерный срез сердца плода. Измерения площадей камер сердца для вычисления ИЦ и оси сердца.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Обсуждение полученных результатов

На основании результатов проведенных нами исследований представляется необходимым обсудить следующие основные положения:

- современные диагностические возможности пренатальной эхокардиографии при аномалии Эбштейна у плода;
- сроки выявления аномалии Эбштейна у плода и возможности ранней диагностики порока;
- эхографические особенности и репрезентативность маркеров хромосомных аномалий при аномалии Эбштейна у плода в 11-14 недель гестации;
- частоту и спектр сопутствующей кардиальной и экстракардиальной патологии;
- исходы в случаях антенатального выявления порока;
- эхографические факторы высокого и низкого риска перинатальной и младенческой смертности при аномалии Эбштейна у плода.

Проведенные нами исследования убедительно продемонстрировали, что пренатальная диагностика АЭ в современных условиях может быть успешно осуществлена не только во втором и третьем триместрах беременности, но и на первом ультразвуковом скрининге, то есть в 11-14 недель. В наших исследованиях пренатально было диагностировано 54 случая АЭ, из которых 46,3% - до 22 нед, 29,6% - после 30 нед, 14,8% - в 11-14 нед. Средний срок внутриутробного выявления порока составил 24,3 нед с диапазоном 11 нед 6 дней - 39-40 нед. Аналогичные результаты были получены при обобщении многоцентрового опыта 76 случаев АЭ у плодов в Германии (2017 г.): средний гестационный возраст при постановке диагноза составил 25,0 нед с диапазоном 13-35 нед [44]. В 2003 г. средний срок обнаружения аномалии отечественными специалистами равнялся 29,5 нед, с диапазоном 18-37 нед [16].



Таким образом, АЭ способна манифестировать очень рано и принципиально доступна для ультразвуковой диагностики на аппаратуре экспертного уровня, начиная с конца первого триместра беременности.

В то же время анализ показал, что обнаружить АЭ у плода не просто: 53,7% случаев удалось выявить только после 22 нед, а 2 случая из 56 (3,6%) в нашем исследовании остались пренатально не диагностированными. Успешность диагностики АЭ в 11-14 нед составила только 26,7%. 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. В обзоре израильских специалистов 2012 года, посвященном выявлению АЭ в 14-16 нед беременности, доложено в том числе об 1 пропущенном случае, связанном, по мнению авторов, с неиспользованием доплеровских методик [101]. Наш анализ показал, что среди 22 случаев АЭ, пропущенных в ходе скринингового ультразвукового исследования в 11-14 нед беременности, 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 АЭ на уровне четырехкамерного среза сердца плода были зарегистрированы характерные эхокардиографические маркеры порока, а именно: патологическое апикальное смещение септальной створки трикуспидального клапана и трикуспидальная регургитация. Величина смещения створки ТК колебалась в широком диапазоне от 1,9 мм в 12-13 нед до 16 мм в 35-36 нед гестации. ТР носила преимущественно голосистолический характер и имела 4-ю степень выраженности (достигала верхней стенки ПП). Таким образом, наше исследование еще раз показало, что эти

два одновременно присутствующих признака (смещение ТК и ТР) патогномичны для АЭ, отражают ее морфофункциональную сущность и представляют собой необходимое и достаточное условие для ультразвуковой диагностики порока у плода на любом сроке беременности.

Изолированные формы АЭ, без сопутствующей кардиальной патологии, встретились в 46,4% всех 56 наблюдений. Среди выживших детей изолированная форма АЭ наблюдалась в 1,5 раза чаще, чем среди погибших. В группе сочетанных ВПС преобладали обструктивные поражения ЛА (стеноз, гипоплазия, атрезия, ретроградный/двунаправленный поток на клапане ЛА) и ДМЖП, что соответствует литературным данным. ДМПП или открытое овальное окно, встречающиеся при АЭ с частотой до 90%, в нашем исследовании антенатально не диагностировались, поскольку функционирующее овальное окно является нормальной фетальной коммуникацией. Также в нашем исследовании ни у одного из 56 плодов не было зарегистрировано каких-либо нарушений сердечного ритма.

Перикардальный выпот зафиксирован в 6 случаях прерывания беременности и у 1 выжившего плода (12,5%).

Дополнительные внесердечные пороки развития обнаружены у 6 из 56 плодов (10,7% случаев), в том числе 1 случай сочетания АЭ с синдромом Дауна, что соответствует опубликованной информации о редкости таких ассоциаций.

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).

У 8 плодов с успешно диагностированной АЭ в 11-14 недель беременности КТО-D только в 25% случаев превысило пограничные 0,5. КТО-S оставалось

нормальным практически во всех случаях и составило в среднем 0,27. Соотношение ШПЖ/ШЛЖ на малых сроках было более значимым для диагностики кардиальных диспропорций (среднее значение 1,75), превышая допустимую границу 1,5 в 62,5% случаев. ИЦ в среднем равнялся 1,08 и соответствовал 3-4 ст. тяжести порока и высокому риску смерти новорожденного в 50% случаев. В то же время ОС у 87,5% из этих плодов была значительно отклонена влево – на 70-115° (в среднем на 83°), являясь действительно хорошим ранним маркером сердечного неблагополучия.

Анализируя далее особенности проявлений АЭ в 11-14 недель беременности, мы пришли к заключению, что традиционный «сторожевой» маркер ВПС - увеличение ТВП - при АЭ также «не срабатывает». 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 как «+». Реальную значимость характера кривых скоростей кровотока в ВП и величины PI в ВП при АЭ объективно определить не удалось в связи с тем, что этот показатель у 21 плода (70% случаев) специалистами не оценивался.

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%), 13 детей остались живы за период наблюдения от 3 месяцев до 9 лет (56,5%). Общие потери при АЭ у плода и новорожденного (включая прерывание беременности по медицинским показаниям, антенатальную гибель и смерть в периоде новорожденности и младенчества) составили 74,5%.

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.

Таким образом, согласно нашему исследованию, плоды с АЭ имели примерно равные шансы умереть в возрасте до 1 года или прожить больше 1 года. Выживание больше 1 года, по литературным данным, свидетельствует как правило об относительно благоприятном витальном прогнозе в дальнейшем, что также нашло свое подтверждение в сделанном нами анализе.

Для выявления факторов риска младенческой смертности у плодов с АЭ проведено сравнение показателей эхокардиографии между группами погибших и выживших: кардиоторакального отношения, отношения ширины ПЖ к ширине ЛЖ, индекса правой предсердной области (индекса Целермайера), оси сердца, отношения диаметра ЛА к диаметру Ао - по отдельности и в сочетаниях. Проанализировано влияние на исходы пола плода, массы тела при рождении, наличия и характера сопутствующей кардиальной и экстракардиальной патологии. Главным результатом работы явились разработанные прогностические факторы и прогностическая шкала, свидетельствующие о риске ранней смерти или отсутствии такового с высокой чувствительностью и специфичностью, которые могут стать доказательной базой для пренатального консультирования.

## 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**

1. С целью успешной диагностики аномалии Эбштейна в пренатальном периоде считаем необходимым 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

«сгух»), 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.

2. 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.

3. 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.

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

**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
- ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
- ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
- ДОСПЖ – двойное отхождение сосудов от правого желудочка
- КТР – копчико-теменной размер
- ТВП – толщина воротникового пространства
- НК – носовая кость
- PI – пульсационный индекс
- ВП – венозный проток
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ТК – трехстворчатый (трикуспидальный) клапан
- ТР – трикуспидальная регургитация
- ЦДК – цветное доплеровское картирование
- ХА – хромосомная аномалия
- ЗРП – замедление роста плода
- КТО – кардиоторакальное отношение
- 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)

ЛА/Ао – соотношение диаметров легочной артерии и аорты

ШПЖ/ШЛЖ – соотношение ширины правого и левого желудочков



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алтынник, Н.А. Пренатальная ультразвуковая диагностика аномалии Эбштейна до 12 нед беременности / Н.А. Алтынник // Пренат. Диагн. - 2018. - Т. 17. - № 2. - С. 152 - 154.
2. Бокерия, Л.А. Аномалия Эбштейна / Л.А. Бокерия, В.П. Подзолков, Б.Н. Сабиров. - М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2005. – 240 с.
3. Беспалова, Е.Д. Диагностика и лечение кардиальной патологии у плода / Е.Д. Беспалова, О.Г. Суратова, Е.Л. Бокерия, М.Н. Бартагова, Р.М. Гасанова, А.И. Тюменева. Под ред. Л.А. Бокерия. - М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2015. - 244 с.
4. Белоконов, Н.А. Врожденные пороки сердца / Н.А. Белоконов, В.П. Позолков. - М.: Медицина, 1990. - 352 с.
5. Болсуновский, В.А. Аномалия Эбштейна: операция конусной реконструкции – первый опыт анатомической коррекции [Электронный ресурс] / В.А. Болсуновский и др. // Лечащий врач. – 2017. - №1. – Режим доступа: <https://www.lvrach.ru>.
6. Деменюк, Ю.А. Ранняя пренатальная диагностика аномалии Эбштейна / Ю.А. Деменюк // Пренат. Диагн. - 2009. - Т. 8. - № 1. - С. 41 - 43.
7. Дергачев, А.В. Клинико-морфологические аспекты хирургического лечения аномалии Эбштейна / А.В. Дергачев // Медицинские новости. - 2012. - № 2. - С. 56 - 59.
8. Жерешты, А.Ю. Пренатальная диагностика аномалии Эбштейна с двойным выходом главных артерий из правого желудочка, синдромом отсутствия клапана легочной артерии и дивертикулом левого желудочка у плода-реципиента при фето-фетальном трансфузионном синдроме / А.Ю. Жерешты // Пренат. Диагн. - 2012. - Т. 11. - № 3. - С. 244 - 248.
9. Жерешты, А.Ю. Пренатальная диагностика частичного аномального дренажа легочных вен при правом трехпредсердном сердце у плода с аномалией

- Эбштейна и атрезией легочной артерии / А.Ю. Жерешты // Пренат. Диагн. - 2013. - Т. 12. - № 1. - С. 74 - 78.
10. Затикян, Е.П. Кардиология плода и новорожденного / Е.П. Затикян. - М.: Инфо-Медиа, 1996. Научное издание. - 184 с.
  11. Зубарев, Р.П. Аномалия Эбштейна / Р.П. Зубарев. - М.: Медицина, 1975. - 112 с.
  12. Ионова, С.Г. Аномалия Эбштейна: проблемы пренатальной диагностики / С.Г. Ионова, И.П. Цымбалова, А.В. Сидорова // Пренат. Диагн. - 2005. - Т. 4. - № 1. - С. 43 - 46.
  13. Кириллова, И.А. Тератология человека. Руководство для врачей / И.А. Кириллова, Г.И. Кравцова, Г.В. Кручинский [и др.]. Под ред. Г.И. Лазюка. - М.: Медицина, 1991. - 480 с.
  14. Медведев, М.В. Антенатальная эхокардиографическая диагностика синдрома Эбштейна / М.В. Медведев, В.Л. Серебряный, Е.А. Мачинская // Педиатрия. - 1986. - № 11. - С. 69.
  15. Медведев, М.В. Эхокардиография плода / М.В. Медведев. - М.: Реальное Время, 2000. - 144 с.
  16. Медведев, М.В. Перинатальные исходы при врожденных пороках развития. IX. Аномалия Эбштейна / М.В. Медведев, Е.В. Юдина, В.А. Левченко и др. // Пренат. Диагн. - 2003. - Т. 2. - № 4. - С. 288 - 292.
  17. Медведев, М.В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз. 3-е изд., доп., перер. / М.В. Медведев. - М.: Реал Тайм, 2012. - 464 с.
  18. Муромкина, А.В. Врожденный порок сердца (аномалия Эбштейна), впервые диагностированный в пожилом возрасте / А.В. Муромкина, Е.А. Шутемова, М.В. Келеш, О.А. Васильева, Н.В. Задворнова // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2013. Т. 18. - № 4. - С. 45 - 50.
  19. Потолова, Е.В. Пренатальная диагностика аномалии Эбштейна: случай сочетания с тетрадой Фалло и опыт выявления за 6 лет / Е.В. Потолова, Н.В. Мостова // Пренат. Диагн. - 2016. - Т. 15. - № 3. - С. 206 - 212.

20. Шарыкин, А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. 2 изд. / А.С. Шарыкин. - М.: Издательство БИНОМ, 2009. - 384 с.
21. Abramian, A. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve in association with tetralogy of fallot and absent pulmonary valve syndrome / A. Abramian, U. Gembruch, A.M. Muller, B. Baier, C. Berg // *Fetal Diagn Ther.* - 2011. - V. 30. - № 2. - P. 153 - 156.
22. Anderson, K.R. Morphologic spectrum of Ebstein's anomaly of the heart: a review / K.R. Anderson, J.R. Zuberbuhler, R.H. Anderson, A.E. Becker, J.T. Lie // *Mayo Clin Proc.* - 1979. - V. 54. - № 3. - P. 174 - 180.
23. Anderson, H.N. Cone reconstruction in children with Ebstein anomaly: the Mayo Clinic experience / H.N. Anderson, J.A. Dearani, S.M. Said, M.D. Norris, K.N. Pundi, A.R. Miller, M.L. Cetta, B.W. Eidem, P.W. O'Leary, F. Cetta // *Congenit Heart Dis.* - 2014. - V. 9. - № 3. - P. 266 - 271.
24. Armengol Rofes, A.J. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. Apropos 35 cases / A.J. Armengol Rofes, M. Serrano Durán, D.C. Albert Brotons, C. Sánchez López, J. Casaldàliga Ferrer, J.M. Girona Comas // *An Esp Pediatr.* - 1996. - V. 44. - № 2. - P. 139 - 144.
25. Barbara, D.W. Surgical pathology of 104 tricuspid valves (2000-2005) with classic right-sided Ebstein's malformation / D.W. Barbara, W.D. Edwards, H.M. Connolly, J.A. Dearani // *Cardiovasc Pathol.* - 2008. - V. 17. - № 3. - P. 166 - 171.
26. Barre, E. Ebstein's anomaly and tricuspid valve dysplasia: prognosis after diagnosis in utero / E. Barre, I. Durand, T. Hazelzet, N. David // *Pediatr Cardiol.* - 2012. - V. 33. - № 8. - P. 1391 - 1396.
27. Bauk, L. Ebstein's malformation in the setting of Down's syndrome / L. Bauk, N. Espinola-Zavaleta, L. Muñoz-Castellanos // *Cardiol Young.* - 2003. - V. 13. - № 4. - P. 370 - 372.
28. Bettinelli, A.L. Familial ebstein anomaly, left ventricular hypertrabeculation, and ventricular septal defect associated with a MYH7 mutation / A.L. Bettinelli, T.J. Mulder, B.H. Funke, K.A. Lafferty, S.A. Longo, D.M. Niyazov // *Am J Med Genet A.* - 2013 - V. 161A. - № 12. - P. 3187 - 3190.

29. Celermajer, D.S. Outcome in neonates with Ebstein's anomaly / D.S. Celermajer, S. Cullen, I.D. Sullivan, D.J. Spiegelhalter, R.K. Wyse, J.E. Deafield // *J Am Coll Cardiol.* – 1992. - V. 19. - № 5. - P. 1041 - 1046.
30. Celermajer, D.S. Ebstein's anomaly: presentation and outcome from fetus to adult / D.S. Celermajer, C. Bull, J.A. Till, S. Cullen, V.P. Vassilikos, I.D. Sullivan, L. Allan, P. Nihoyannopoulos, J. Somerville, J.E. Deanfield // *J Am Coll Cardiol.* – 1994. - V. 23. - № 1. - P. 170 - 176.
31. Chan, K.C. Surgical correction of tetralogy of Fallot in the presence of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve / K.C. Chan, D.R. Walker, J.L. Gibbs // *Int J Cardiol.* – 1989. - V. 25. - № 2. - P. 242 - 243.
32. Chang, Y.M. Clinical spectrum and long-term outcome of Ebstein's anomaly based on a 26-year experience in an Asian cohort / Y.M. Chang, J.K. Wang, S.N. Chiu, M.T. Lin, E.T. Wu, C.A. Chen, S.C. Huang, Y.S. Chen, C.I. Chang, I.S. Chiu, J.L. Lin, L.P. Lai, M.H. Wu // *Eur J Pediatr.* – 2009. - V. 168. - № 6. - P. 685 - 690.
33. Chopra, S. Ebstein's anomaly in pregnancy: maternal and neonatal outcomes / S. Chopra, V. Suri, N. Aggarwal, M. Rohilla, R. Vijayvergiya, A. Keepanasseril // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2010. - V. 36. - № 2. - P. 278 - 283.
34. Christopher, J. Surgical Decision Making in Neonatal Ebstein's Anomaly. An Algorithmic Approach Based on 48 Consecutive Neonates / J. Christopher, Knott-Craig, P. Steven, Goldberg, Jean A. Ballweg // *Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery.* First Published January 11. - 2012. - Research Article.
35. Connolly, H.M. Ebstein's anomaly: outcome of pregnancy / H.M. Connolly, C.A. Warnes // *J Am Coll Cardiol.* – 1994. - V. 23. № 5. - P. 1194 - 1198.
36. Crépin, D. Factors predictive of mortality in Ebstein's anomaly / D. Crépin, M. Jimenez, J.B. Thambo, R. Girardot, A. Choussat // *Arch Mal Coeur Vaiss.* – 2004. - V. 97. № 5. - P. 535 - 539.
37. Cyrus, C. Down syndrome with tandem 21; 21 rearrangement and Ebstein's anomaly--a case report / C. Cyrus, E. Cyril, K.M. Cherian, S. Kulkarni, C. Nallathambi // *Int J Cardiol.* – 2007. - V. 115. - № 1. - P. 58 - 60.

38. D'Andrea, A. An atypical assessment of Ebstein's anomaly in an 86-year-old man / A. D'Andrea, G. Scognamiglio, F. Giordano, S. Cuomo, M.G. Russo, G. Rinaldi, R. Calabro // *Monaldi Arch Chest Dis.* – 2011. - V. 76. - № 2. - P. 104 - 105.
39. Da Silva, J.P. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: the cone repair / J.P. da Silva, L. da Fonseca da Silva // *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* -2012. – V. 15. - № 1. – P. 38 – 45.
40. Digilio, M.C. Ebstein anomaly: Genetic heterogeneity and association with microdeletions 1p36 and 8p23.1 / M.C. Digilio, L. Bernardini, F. Lepri, M.G. Giuffrida, V. Guida, A. Baban, P. Versacci, R. Capolino, B. Torres, A. De Luca, A. Novelli, B. Marino, B. Dallapiccola // *Am J Med Genet A.* – 2011. - V. 155 A. - № 9. - P. 2196 - 2202.
41. Flores Arizmendi, A. The clinical profile of Ebstein's malformation as seen from the fetus to the adult in 52 patients / A. Flores Arizmendi, L. Fernández Pineda, C. Quero Jiménez, M.J. Maître Azcárate, I. Herráiz Sarachaga, E. Urroz, J. Pérez de León, J. Luis Moya, M. Quero Jiménez // *Cardiol Young.* – 2004. - V. 14. - № 1. - P. 55 - 63.
42. Freeman, A. Ebstein Anomaly and Sudden Childhood Death / A. Freeman, R.W. Byard // *J Forensic Sci.* – 2017. - Sep 20.
43. Geerdink, L.M. Surgical outcome in pediatric patients with Ebstein's anomaly: A multicenter, long-term study / L.M. Geerdink, G.J. du Marchie Sarvaas, et al. // *Congenit Heart Dis.* – 2017. - V. 12. - № 1. - P. 32 - 39.
44. Gottschalk, I. Ebstein's Anomaly of the Tricuspid Valve in the Fetus - A Multicenter Experience / I. Gottschalk, L. Gottschalk, R. Stressig, J. Ritgen, U. Herberg, J. Breuer, R. Oberhoffer, A. Willruth, B. Strizek, A. Geipel, U. Gembruch, C. Berg // *Ultraschall Med.* – 2017. - V. 38. - № 4. - P. 427 - 436.
45. Hansen, J.F. The prognosis in Ebstein's disease of the heart. Long-term follow-up of 22 patients / J.F. Hansen, A. Leth, S. Dorph, A. Wennevold // *Acta Med Scand.* - 1977. - V. 201. - № 4. - P. 331 - 335.
46. Hong, Y.M. Ebstein's anomaly: a long-term study of survival / Y.M. Hong, J.H. Moller // *Am Heart J.* – 1993. - V. 125. - № 5Pt1. - P. 1419 - 1424.

47. Houser, L. Transcatheter closure of atrial septal communication during pregnancy in women with Ebstein's anomaly of the tricuspid valve and cyanosis / L. Houser, E. Zaragoza-Macias, T.K. Jones, J. Aboulhosn // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2015. - V. 85. - № 5. - P. 842 - 846.
48. Huang, S.C. Surgical Strategy Toward Biventricular Repair for Severe Ebstein Anomaly in Neonates and Infancy / S.C. Huang, E.T. Wu, S.J. Chen, C.H. Huang, J.C. Shih, H.W. Chou, C.I. Chang, I.S. Chiu, Y.S. Chen // *Ann Thorac Surg.* – 2017. - V. 104. - № 3. - P. 917 - 925.
49. Irving L. Kron. Management of Ebstein's anomaly / Irving L. Kron, Mark Elliot Roeser // *Ann Cardiothorac Surg.* – 2017. - V. 6. - № 3. - P. 266 – 269.
50. Jadaon, J.E. Evaluation of normal fetal atrio-ventricular septum dimensions during pregnancy / J.E. Jadaon, S. Haddad, M. Mukary, I. Ben-Shlomo, M. Ben-Ami // *Prenat Diagn.* – 2011. - V. 31. - № 2. - P. 167 - 170.
51. Jaquiss, R.D. Management of Ebstein's anomaly and pure tricuspid insufficiency in the neonate /R.D. Jaquiss, M. Imamura // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* – 2007. - V. 19. - № 3. - P. 258 - 263.
52. Johnson, C.D. Ebstein's anomaly in a patient with Down's syndrome / C.D. Johnson, P.M. Ortiz-Colom, H. Sainz de la Peña, E. Barroso // *Bol Asoc Med P R.* – 1989. - V. 81. - № 6. - P. 221 - 222.
53. Kawase, I. Repair of Ebstein's anomaly in an elderly patient; report of a case / I. Kawase, S. Ozaki, M. Kawada // *Kyobu Geka.* – 2008. - V. 61. - № 10. - P. 887 - 890.
54. Khositseth, A. Factors affecting mortality in Ebstein's anomaly of the tricuspid valve / A. Khositseth, P. Khowsathit // *J Med Assoc Thai.* – 1999. - V. 82. - Suppl 1. - P. 10 - 15.
55. Knott-Craig, C.J. Repair of Ebstein's anomaly in the symptomatic neonate: an evolution of technique with 7-year follow-up / C.J. Knott-Craig, E.D. Overholt, K.E. Ward, J.M. Ringewald, S.S. Baker, J.D. Razook // *Ann Thorac Surg.* – 2002. - V. 73. - № 6. - P. 1786 - 1793.

56. Knott-Craig, C.J. Surgical management of symptomatic neonates with Ebstein's anomaly: choice of operation / C.J. Knott-Craig, T.K. Kumar, A.R. Arevalo, V.M. Joshi // *Cardiol Young*. – 2015. - V. 25. - № 6. - P. 1119 - 1123.
57. Lasa, J.J. Perinatal course of Ebstein's anomaly and tricuspid valve dysplasia in the fetus / J.J. Lasa, Z.Y. Tian, R. Guo, J. Rychik // *Prenat Diagn*. – 2012. - V. 32. - № 3. - P. 245 - 251.
58. Leite Mde, F. Intrauterine detection of Ebstein's anomaly and Down's syndrome. Prenatal diagnosis of a rare combination / F. LeiteMde, R.B. Gianisella, P. Zielinsky // *Arq Bras Cardiol*. – 2004. - V. 82. - № 4. - P. 390 - 395.
59. Lindsay R. Freud. Outcomes and predictors of perinatal mortality in fetuses with Ebstein anomaly or tricuspid valve dysplasia in the current era. A multicenter study [Электронный ресурс] / Lindsay R. Freud, Maria C. Escobar-Dias, Brian T. Kalish et al. // *Circulation*. - 2015. - V. 132. - P. 481 - 489. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015839>.
60. de Lonlay-Debeney, P. Ebstein anomaly associated with rearrangements of chromosomal region 11q / P. de Lonlay-Debeney, M.C. de Blois, D. Bonnet, J. Amiel, V. Abadie, M. Picq, S. Lyonnet, D. Sidi, A. Munnich, M. Vekemans, V. Cormier-Daire // *Am J Med Genet*. – 1998. - V. 80. - № 2. - P. 157 - 159.
61. Luis-Miranda, R.S. Fetal diagnosis and prognosis of Ebstein's anomaly / R.S. Luis-Miranda, L.G. Arias-Monroy, M.A. Alcantar-Mendoza, C.C. Arroyo, E.M. Reyes, S.C. Jarer // *Ginecol Obstet Mex*. – 2013. - V. 81. - № 5. - P. 221 - 230.
62. Luu, Q. Ebstein's anomaly in those surviving to adult life - a single centre experience / Q. Luu, P. Choudhary, D. Jackson, C. Canniffe, M. McGuire, R. Chard, D.S. Celermajer // *Heart Lung Circ*. – 2015. - V. 24. - № 10. - P. 996 - 1001.
63. Luxford, J.C. Neonatal Ebstein Anomaly: A 30-year Institutional Review / J.C. Luxford, N. Arora, J.G. Ayer, C.E. Verrall, A.D. Cole, Y. Orr, Y. d'Udekem, G.F. Sholler, D.S. Winlaw // *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. – 2017. - V. 29. - № 2. - P. 206 - 212.

64. Maas Enriquez, M. Ebstein's anomaly in infants / M. Maas Enriquez, F. Attie, L. Muñoz Castellanos, J. Vargas Barrón, D. Zavaleta // Arch Inst Cardiol Mex. – 1986. - V. 56. - № 5. - P. 417 - 420.
65. Mair, D.D. Ebstein's anomaly: natural history and management / D.D. Mair / J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. - V. 19. - № 5. - P. 1047 - 1048.
66. Makhmudov, M.M. Natural course of Ebstein's anomaly / M.M. Makhmudov // Kardiologiya. – 1985. - V. 25. - № 7. - P. 49 - 53.
67. Malvindi, P.G. Ebstein's anomaly: diagnosis and surgical treatment / P.G. Malvindi, N. Viola // G Ital Cardiol (Rome). – 2015. - V. 16. - № 3. - P. 175 - 185.
68. Mazurak, M. The two anomalies of Wilhelm Ebstein / M. Mazurak, J. Kusa // Tex Heart Inst J. – 2017. - V. 44. - № 3. - P. 198 - 201.
69. McElhinney, D.B. Improving outcomes in fetuses and neonates with congenital displacement (Ebstein's malformation) or dysplasia of the tricuspid valve / D.B. McElhinney, J.W. Salvin, S.D. Colan, R. Thiagarajan, E.C. Crawford, E.N. Marcus, P.J. del Nido, W. Tworetzky // Am J Cardiol. – 2005. - V. 96. - № 4. - P. 582 - 586.
70. Miller, M.S. Ebstein anomaly and duplication of the distal arm of chromosome 15: report of two patients / M.S. Miller, P.N. Rao, R.N. Dudovitz, R.E. Falk // Am J Med Genet A. – 2005. - V. 139A. - № 2. - P. 141 - 145.
71. Moradi, B. Complex Ebstein's anomaly in an 86-year-old Iranian man: a case report / B. Moradi, F. Roshanali // J Tehran Heart Cent. – 2017. - V. 12. - № 1. - P. 39 - 41.
72. Nakagawa, M. Ebstein's anomaly associated with trisomy 9p / M. Nakagawa, H. Kato, H. Aotani, M. Kondo // Clin Genet. – 1999. - V. 55. - № 5. - P. 383 - 385.
73. Nataloni, M. , Ebstein's anomaly and pregnancy: a case report / M. Nataloni, R. Mocchegiani // Ital Heart J. – 2004. - V. 5. - № 9. - P. 707 - 710.
74. O'Connor, R. Pure duplication of the distal long arm of chromosome 15 with ebstein anomaly and clavicular anomaly / R. O'Connor, A. Al-Murrani, S. Aftimos, P. Asquith, R. Mazzaschi, D. Eyrolle-Guignot, A.M. George, D.R. Love // Case Rep Genet. - 2011. - P. 898706.



75. Oxenius, A. Management and outcome of Ebstein's anomaly in children / A. Oxenius, C.H. Attenhofer Jost, R. Prêtre, H. Dave, U. Bauersfeld, O. Kretschmar, B. Seifert, C. Balmer, E.R. Valsangiacomo Buechel // *Cardiol Young*. – 2013. - V. 23. - № 1. - P. 27 - 34.
76. Patiño Bahena, E. Ebstein's anomaly and interventricular communication, a rare association / E. Patiño Bahena, M. Yabur Espitia, L. Muñoz Castellanos, J. Calderón Colmenero, A. Buendía Hernández // *Arch Cardiol Mex*. – 2009. - V. 79. - № 1. - P. 41 - 45.
77. Pavlova, M. Factors affecting the prognosis of Ebstein's anomaly during fetal life / M. Pavlova, J.C. Fouron, S.P. Drblik, N.H. van Doesburg, J.L. Bigras, J. Smallhorn, J. Harder, M. Robertson // *Am Heart J*. – 1998. - V. 135. - № 6 Pt 1. - P. 1081 - 1085.
78. Pepeta, L. Ebstein's anomaly and Down's syndrome / L. Pepeta, S.A. Clur // *Cardiovasc J Afr*. – 2013. - V. 24. - № 9-10. - P. 382 - 384.
79. Presbitero, P. Ebstein's anomaly in adults / P. Presbitero, E. Aruta, F. Orzan, P. Savant-Levet, S. Zaninetti, B. Forni, L. Mangiardi, A. Brusca // *Cardiologia*. – 1989. - V. 34. - № 3. - P. 259 - 263.
80. Radford, D.J. Diagnosis and natural history of Ebstein's anomaly / D.J. Radford, R.F. Graff, G.H. Neilson // *Br Heart J*. – 1985. - V. 54. - № 5. - P. 517 - 522.
81. Reemtsen, B.L. Current surgical therapy for Ebstein anomaly in neonates / B.L. Reemtsen, B.T. Fagan, W.J. Wells, V.A. Starnes // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2006. - V. 132. - № 6. - P. 1285 - 1290.
82. Roberson, D.A. Ebstein's anomaly: echocardiographic and clinical features in the fetus and neonate / D.A. Roberson, N.H. Silverman // *J Am Coll Cardiol*. – 1989. - V. 14. - № 5. - P. 1300 - 1307.
83. Selamet Tierney, E.S. Assessment of Progressive Pathophysiology After Early Prenatal Diagnosis of the Ebstein Anomaly or Tricuspid Valve Dysplasia / E.S. Selamet Tierney, D.B. McElhinney, L.R. Freud, W. Tworetzky, B.F. Cuneo, M.C. Escobar-Diaz, C. Ikemba, B.T. Kalish, R. Komarlu, S.M. Lévasseur, M.D. Puchalski, G.M. Satou, N.H. Silverman, A.J. Moon-Grady // *Am J Cardiol*. – 2017. - V. 119. - № 1. - P. 106 - 111.

84. Sharf, M. Prenatal echocardiographic diagnosis of Ebstein's anomaly with pulmonary atresia / M. Sharf, E.G. Abinader, I. Shapiro, T. Rosenfeld, I. Eibschitz // *Am J Obstet Gynecol.* – 1983. - V. 147. - № 3. - P. 300 - 303.
85. Shimamura, S. Ebstein anomaly in the Tsushima leopard cat (*Prionailurus Bengalensis Euptilurus*) / S. Shimamura, Y. Shiota, N. Takagi, T. Habara, S. Hibara, H. Tani, T. Shimada // *J Zoo Wildl Med.* – 2017. - V. 48. - № 2. - P. 586 - 589.
86. Sicko, R.J. Genetic Variants in Isolated Ebstein Anomaly Implicated in Myocardial Development Pathways / R.J. Sicko, M.L. Browne, S.L. Rigler, C.M. Druschel, G. Liu, R. Fan, P.A. Romitti, M. Caggana, D.M. Kay, L.C. Brody, J.L. Mills // *PLoS One.* – 2016. - V. 11. - № 10. - P. 0165174.
87. Siebert, J.R. Ebstein's anomaly and extracardiac defects / J.R. Siebert, M. Jr. Barr, J.C. Jackson, D.R. Benjamin // *Am J Dis Child.* – 1989. - V. 143. - № 5. - P. 570 - 572.
88. Silva, S.R. Prenatal diagnosis of Down's syndrome in the presence of isolated Ebstein's anomaly / S.R. Silva, J.P. Bruner, C.A. Moore // *Fetal Diagn Ther.* – 1999. - V. 14. - № 3. - P. 149 - 151.
89. Sliwa, J. Ebstein's malformation in the fetus with cardiomegaly. To treat or to observe?--a case report / J. Sliwa, M. Respondek-Liberska, I. Maroszyńska, G. Krasomski // *Ginekol Pol.* – 2010. - V. 81. - № 2. - P. 135 - 139.
90. Tuzcu, E.M. Ebstein's anomaly: natural and unnatural history / E.M. Tuzcu, D.S. Moodie, F. Ghazi, R. Sterba, C.C. Gill, R. Stewart, A. Kovacs, D. Farmer // *Cleve Clin J Med.* – 1989. – V. 56. - № 6. - P. 614 - 618.
91. Ukoh, V.A. Complex Ebstein's anomaly in a 80 year old Nigerian woman / V.A. Ukoh, A.A. Adesanya // *Niger J Clin Pract.* – 2007. - V. 10. - № 3. - P. 255 - 258.
92. Uyan, C. Ebstein's anomaly in siblings: an original observation / C. Uyan, M. Yazici, A.P. Uyan, R. Akdemir, N. Imirzalioglu, B. Dokumaci // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2002. - V. 18. - № 6. - P. 435 - 438.
93. van Trier, D.C. Cardiac anomalies in individuals with the 18q deletion syndrome; report of a child with Ebstein anomaly and review of the literature / D.C. van Trier, I.

- Feenstra, P. Bot, N. de Leeuw, J.M. Draaisma // *Eur J Med Genet.* – 2013. - V. 56. - № 8. - P. 426 - 431.
94. Venturini, E. Ebstein's tricuspid anomaly and Down's syndrome. A clinical case report / E. Venturini, L. Musaiò, R. Strazzeri, F. Baroni // *Recenti Prog Med.* – 1992. - V. 83. - № 10. - P. 556 - 558.
95. Werho, D.K. Biventricular Badness: rare images of Ebstein anomaly of the tricuspid valve in a patient with hypoplastic left heart syndrome / D.K. Werho, T. Thorsson, S.T. Owens, C. Fifer // *Pediatr Cardiol.* – 2015. - V. 36. - № 6. - P. 1310 - 1311.
96. Wright, N.L. Noonan's syndrome and Ebstein's malformation of the tricuspid valve / N.L. Wright, R.L. Summitt, L.E. Ainger // *Am J Dis Child.* – 1968. - V. 116. - № 4. - P. 367 - 372.
97. Yetman, A.T. . Outcome in cyanotic neonates with Ebstein's anomaly / A.T. Yetman, R.M. Freedom, B.W. McCrindle // *Am J Cardiol.* – 1998. - V. 81. - № 6. - P. 749-754.
98. Yu, J.J. Outcome of neonates with Ebstein's anomaly in the current era / J.J. Yu, T.J. Yun, H.S. Won, Y.M. Im, B.S. Lee, S.Y. Kang, H.K. Ko, C.S. Park, J.J. Park, M. Gwak, E.A. Kim, Y.H. Kim, J.K. Ko // *Pediatr Cardiol.* – 2013. - V. 34. - № 7. - P. 1590 - 1596.
99. Zhao, W. Pregnancy outcomes in women with Ebstein's anomaly / W. Zhao, H. Liu, R. Feng, J. Lin // *Arch Gynecol Obstet.* – 2012. - V. 286. - № 4. - P. 881 - 888.
100. Zielinsky, P. Ebstein's anomaly with imperforate tricuspid valve. Prenatal diagnosis / P. Zielinsky, C.B. Pilla // *Arq Bras Cardiol.* – 2000. - V. 75. - № 1. - P. 59 - 64.
101. Zimmer, E.Z. Fetal Ebstein's anomaly: early and late appearance / E.Z. Zimmer, S. Blazer, A. Lorber, I. Solt, S. Egenburg, M. Bronshtein // *Prenat Diagn.* – 2012. - V. 32. - № 3. - P. 228 - 233.
102. The Fetal Medicine Foundation [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://fetalmedicine.org/education/fetal-echocardiography-1>.

- 103.** Европейский регистр врожденных и наследственных заболеваний  
[Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.eurocat-network.eu/>.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

<b>Рисунок 1.</b> Схематические изображения сердца в четырехкамерной проекции при аномалии Эбштейна (справа) в сравнении с нормальным сердцем (слева).....	18
<b>Рисунок 2.</b> Схематическое изображение сердца при аномалии Эбштейна в проекции выходного тракта правого желудочка [4].....	18
<b>Рисунок 3.</b> Фетальная эхокардиография при АЭ, 2D-режим, 31-32 недели гестации, четырехкамерный срез сердца.....	20
<b>Рисунок 4.</b> Фетальная эхокардиография при АЭ, 32-33 недели гестации, трикуспидальная регургитация в режиме ЦДК.....	20
<b>Рисунок 5.</b> Вильгельм Эбштейн (1836-1912 гг.) [67].....	21
<b>Рисунок 6.</b> Методика вычисления индекса Целермайера у плода.....	34
<b>Рисунок 7.</b> Индекс Celermajer и прогностическая шкала смертности новорожденных Celermajer-GOSE (Great Ormond Street Echo, Великобритания), учитывающая площади камер сердца и наличие/отсутствие цианоза [30, 50].....	36
<b>Рисунок 8а.</b> Пример измерения суммы площадей ПП и атриализованной части ПЖ (RA+aRV) в программе UDR для вычисления ИЦ.....	41
<b>Рисунок 8б.</b> Пример измерения площади функциональной части ПЖ (fRV) в программе UDR для вычисления ИЦ.....	41
<b>Рисунок 8в.</b> Пример измерения суммы площадей ЛП и ЛЖ (LA+LV) в программе UDR для вычисления ИЦ.....	42
<b>Рисунок 9а.</b> Пример измерения поперечного диаметра сердца в программе UDR для вычисления КТО-D.....	42
<b>Рисунок 9б.</b> Пример измерения поперечного диаметра грудной клетки в программе UDR для вычисления КТО-D.....	43
<b>Рисунок 10а.</b> Пример измерения площади сердца в программе UDR для вычисления КТО-S.....	43

<b>Рисунок 10б.</b> Пример измерения площади грудной клетки в программе UDR для вычисления КТО-S.....	44
<b>Рисунок 11а.</b> Пример измерения ширины ПЖ (ШПЖ) в программе UDR для вычисления соотношения ШПЖ/ШЛЖ.....	44
<b>Рисунок 11б.</b> Пример измерения ширины ЛЖ (ШЛЖ) в программе UDR для вычисления соотношения ШПЖ/ШЛЖ.....	45
<b>Рисунок 12.</b> Пример измерения оси сердца (ОС) в программе UDR.....	45
<b>Рисунок 13.</b> Сроки диагностики аномалии Эбштейна у плода.....	49
<b>Рисунок 14.</b> Исходы при аномалии Эбштейна у плода.....	50
<b>Рисунок 15.</b> Примеры измерения степени смещения септальной створки ТК относительно септальной створки митрального клапана при АЭ у плодов 22-23 нед (слева) и 27-28 нед (справа).....	51
<b>Рисунок 16.</b> Примеры регистрации трикуспидальной регургитации в режиме ЦДК при АЭ у плодов 22-23 нед (слева) и 20-21 нед (справа).....	52
<b>Рисунок 17.</b> Доля изолированной формы АЭ (без сочетанной кардиальной патологии) в общей когорте 56 плодов и в группах выживших и погибших.....	53
<b>Рисунок 18.</b> Спектр сопутствующей кардиальной патологии в общей когорте 56 плодов с АЭ.....	54
<b>Рисунок 19.</b> Частота встречаемости экстракардиальных ВПР у плодов с АЭ.....	54
<b>Рисунок 20.</b> Эхограммы четырехкамерного среза сердца плода 12 нед 6 дней гестации в 2D-режиме (слева) и режиме ЦДК (справа).....	60
<b>Рисунок 21а.</b> Пример измерения суммы площадей ПП и атриализованной части ПЖ (RA+aRV) в программе UDR для вычисления ИЦ у плода в I триместре беременности.....	61
<b>Рисунок 21б.</b> Пример измерения площади функциональной части ПЖ (fRV) в программе UDR для вычисления ИЦ у плода в I триместре беременности.....	62
<b>Рисунок 21в.</b> Пример измерения суммы площадей ЛП и ЛЖ (LA+LV) в программе UDR для вычисления ИЦ у плода в I триместре беременности.....	62
<b>Рисунок 22.</b> Пример измерения ОС в программе UDR у плода в I триместре беременности.....	63

<b>Рисунок 23.</b> Четырехкамерный срез сердца плода. Измерения площадей камер сердца для вычисления ИЦ и оси сердца.....	100
<b>Рисунок 24.</b> Четырехкамерный срез сердца плода. Измерения площадей камер сердца для вычисления ИЦ и оси сердца.....	101
<b>Рисунок 25.</b> Четырехкамерный срез сердца плода. Измерения площадей камер сердца для вычисления ИЦ и оси сердца.....	102
<b>Рисунок 26.</b> Четырехкамерный срез сердца плода. Измерения площадей камер сердца для вычисления ИЦ и оси сердца.....	103
<b>Таблица 1.</b> Средние сроки диагностики АЭ у плода.....	30
<b>Таблица 2.</b> Индекс Selermajer и прогностическая шкала смертности новорожденных с АЭ, учитывающая площади камер сердца [29].....	35
<b>Таблица 3.</b> Значения КТО-D у плодов с АЭ в зависимости от сроков гестации.....	55
<b>Таблица 4.</b> Распределение значений КТО-D в группах погибших и выживших....	56
<b>Таблица 5.</b> Значения КТО-S у плодов с АЭ в зависимости от сроков гестации.....	56
<b>Таблица 6.</b> Распределение значений КТО-S в группах погибших и выживших....	57
<b>Таблица 7.</b> Распределение значений соотношения диаметров ЛА и Ао в группах погибших 1 и выживших 2, подгруппах погибших антенатально 1а и проживших 1 год без операции 2а.....	74
<b>Таблица 8.</b> Чувствительность и специфичность значений соотношения диаметров ЛА и Ао (ЛА/Ао) у плодов с АЭ в прогнозировании плохого исхода.....	75
<b>Таблица 9.</b> Распределение значений ИЦ в группах погибших 1 и выживших 2, подгруппах погибших антенатально 1а и проживших 1 год без операции 2а.....	76
<b>Таблица 10.</b> Значения ИЦ в группах погибших 1 и выживших 2, подгруппах погибших антенатально 1а и проживших 1 год без операции 2а (диапазон, среднее значение, распределение значений ИЦ по степени тяжести шкалы Selermajer).....	76
<b>Таблица 11.</b> Чувствительность и специфичность величины ИЦ у плодов с АЭ в прогнозировании плохого исхода.....	77

- Таблица 12.** Распределение значений КТО-D в группах погибших 1 и выживших 2, подгруппах погибших антенатально 1а и проживших 1 год без операции 2а.....78
- Таблица 13.** Распределение значений КТО-S в группах погибших 1 и выживших 2, подгруппах погибших антенатально 1а и проживших 1 год без операции 2а.....79
- Таблица 14.** Распределение значений отношения ШПЖ/ШЛЖ в группах погибших 1 и выживших 2, подгруппах погибших антенатально 1а и проживших 1 год без операции 2а.....80
- Таблица 15.** Чувствительность и специфичность значений КТО-D, КТО-S и соотношения ШПЖ/ШЛЖ у плодов с АЭ в прогнозировании плохого исхода.....81
- Таблица 16.** Величина смещения ТК в группах погибших 1 и выживших 2, подгруппах погибших антенатально 1а и проживших 1 год без операции 2а.....82
- Таблица 17.** Распределение значений оси сердца (ОС) в группах погибших 1 и выживших 2, подгруппах погибших антенатально 1а и проживших 1-й год жизни без операции 2а.....82
- Таблица 18.** Чувствительность и специфичность значений оси сердца (ОС) у плодов с АЭ в прогнозировании плохого исхода.....83
- Таблица 19.** Рассчитанные t-критерии Стьюдента и оценка статистической значимости разницы показателей КТО-D, КТО-S, ШПЖ/ШЛЖ, ИЦ, ОС и ЛА/Ао между общей группой погибших 1 и общей группой выживших 2, их соответствие уровню значимости p-value.....84
- Таблица 20.** Рассчитанные t-критерии Стьюдента и оценка значимости показателей КТО-D, КТО-S, ШПЖ/ШЛЖ, ИЦ, ОС и ЛА/Ао между общей группой погибших 1 и подгруппой 2а проживших более 1 года без операции, их соответствие уровню значимости p-value.....84
- Таблица 21.** Рассчитанные t-критерии Стьюдента и оценка значимости показателей КТО-D, КТО-S, ШПЖ/ШЛЖ, ИЦ, ОС и ЛА/Ао между общей группой выживших 2 и подгруппой 1а погибших антенатально, их соответствие уровню значимости p-value.....85



<b>Таблица 22а.</b> Чувствительность и специфичность триады эхокардиографических показателей (КТО-D+ОС+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода.....	86
<b>Таблица 22б.</b> Чувствительность и специфичность триады эхокардиографических показателей (КТО-D+ОС+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода, продолжение.....	87
<b>Таблица 23а.</b> Чувствительность и специфичность диады эхокардиографических показателей (КТО-D+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода (без учета ОС).....	87
<b>Таблица 23б.</b> Чувствительность и специфичность диады эхокардиографических показателей (КТО-D+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода (без учета ОС), продолжение.....	87
<b>Таблица 24а.</b> Чувствительность и специфичность триады эхокардиографических показателей (КТО-S+ОС+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода.....	89
<b>Таблица 24б.</b> Чувствительность и специфичность диады эхокардиографических показателей (КТО-S+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода.....	89
<b>Таблица 25а.</b> Чувствительность и специфичность триады эхокардиографических показателей (ШПЖ/ШЛЖ+ОС+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода.....	90
<b>Таблица 25б.</b> Чувствительность и специфичность диады эхокардиографических показателей (ШПЖ/ШЛЖ+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода.....	90
<b>Таблица 26а.</b> Чувствительность и специфичность триады эхокардиографических показателей (ИЦ+ОС+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода.....	91
<b>Таблица 26б.</b> Чувствительность и специфичность триады эхокардиографических показателей (ИЦ+ОС+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода, продолжение.....	92

<b>Таблица 27а.</b> Чувствительность и специфичность диады эхокардиографических показателей (ИЦ+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода.....	92
<b>Таблица 27б.</b> Чувствительность и специфичность диады эхокардиографических показателей (ИЦ+ЛА/Ао) в прогнозировании плохого исхода при АЭ у плода, продолжение.....	93
<b>Таблица 28а.</b> Прогностическая шкала перинатальной и младенческой смертности для плодов с аномалией Эбштейна, балльная оценка показателей.....	96
<b>Таблица 28б.</b> Прогностическая шкала перинатальной и младенческой смертности для плодов с аномалией Эбштейна, комплексная оценка тяжести состояния плода и риска смерти в зависимости от суммы баллов.....	98
<b>Таблица 29а.</b> Эхографические характеристики и балльная оценка риска у 10 плодов, погибших перинатально или в течение 1 года после рождения.....	97
<b>Таблица 29б.</b> Эхографические характеристики и балльная оценка риска у 10 плодов, проживших более 1 года после рождения.....	97