

И.В. Вахлова, Е.В. Саперова

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

Прогностическая роль мозгового натрийуретического пептида у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца: проспективное когортное исследование

Контактная информация:

Саперова Екатерина Валерьевна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: +7 (343) 272-91-05, e-mail: vev12345@gmail.com

Статья поступила: 17.02.2020, принята к публикации: 27.04.2020.

Обоснование. Врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее распространенными пороками развития у детей. В настоящее время большое значение приобретает ранняя диагностика хронической сердечной недостаточности (ХСН) и патологических состояний, связанных с развитием ХСН, для оптимизации протоколов наблюдения за детьми в условиях первичного звена оказания медицинской помощи. **Цель исследования:** определить прогностическую роль мозгового натрийуретического пептида (BNP) в качестве маркера прогрессирования ХСН и развития патологических состояний, ассоциированных с течением ХСН, у детей первого года жизни с ВПС. **Методы.** Проведено когортное проспективное исследование, включавшее наблюдение 114 детей первого года жизни. Основную группу исследования составил 61 ребенок с подтвержденным диагнозом ВПС. Контрольную группу — 53 ребенка без ВПС с I-IIA группами здоровья. **Результаты.** Определена диагностическая роль повышения уровня BNP > 30 пг/мл: риск формирования 2А стадии ХСН увеличивался в 7 раз (OR7,5 [1,8–31,5]), риск формирования 2 функционального класса (ФК) ХСН — почти в 5 раз (OR4,6 [1,3–16,0]), а 3 ФК ХСН — в 9 раз (OR9,2 [2,3–36,1]). Продемонстрировано, что уровень BNP можно использовать в клинической практике для определения вероятности персистенции на первом году жизни симптомов перинатального поражения ЦНС (OR7,6 [1,7–34,5]) и белково-энергетической недостаточности (OR9,5 [2,5–35,5]) у детей с ВПС.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, дети первого года жизни, мозговой натрийуретический пептид, BNP, хроническая сердечная недостаточность, перинатальное поражение головного мозга, белково-энергетическая недостаточность

Для цитирования: Вахлова И.В., Саперова Е.В. Прогностическая роль мозгового натрийуретического пептида у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца: проспективное когортное исследование. *Российский педиатрический журнал.* 2020; 1(2): 10–17. doi: 10.15690/rpj.v1i2.2088

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденные пороки сердца (ВПС) имеют большую распространенность и высокую летальность среди детского населения в сравнении с другими пороками развития [1, 2]. Формирование сердечной недостаточности при ВПС является фактором, определяющим клиническое течение, качество и продолжительность жизни у детей с данной патологией [3, 4]. С целью ранней диагностики и прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) в настоящее время используют определение уровня натрийуретического пептида типа В (B-type natriuretic peptide; BNP), который имеет возрастные различия [3]. Иметь объективный инструмент оценки степени поражения сердечно-сосудистой системы особенно важно у детей раннего возраста, когда имеет место малосимптомность клинических проявлений ХСН и субъективность интерпретации разными специалистами [5]. Кроме того, имеются

лишь единичные данные о важной роли BNP в оценке наличия и ранней диагностике патологических состояний, связанных с развитием ХСН, и определении возможности их прогнозирования [3, 6].

Цель исследования

Целью настоящего исследования было определить прогностическую роль BNP в качестве маркера прогрессирования ХСН и развития патологических состояний, ассоциированных с течением ХСН, у детей первого года жизни с ВПС.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено когортное проспективное исследование. В основную группу вошли пациенты с подтвержденным диагнозом ВПС, в контрольную группу — дети без ВПС с I-IIA группами здоровья. У детей основной и контроль-

ной групп анализировались данные перинатального анамнеза, проводилась оценка клинического статуса. Наличие белково-энергетической недостаточности (БЭН) оценивалось по классификации Е.В. Неудахина (2001), определение стадии ХСН — по классификации Н.А. Белоконов (1987), определение функционального класса (ФК) ХСН — по классификации R.D. Ross (1987). Концентрация BNP определялась методом иммуноферментного анализа в плазме крови на анализаторе Abbott Diagnostic Division, ARCHITECT платформа (США). Аналитическая чувствительность прибора для определения BNP составляла 10 пг/мл. Обследование детей основной группы проводилось в динамике в течение первого года жизни: в 3–5, 6–8 и 10–12 мес.

Условия проведения исследования

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии (зав. кафедрой д.м.н., проф. И.В. Вахлова) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Набор клинического материала, проведение лабораторного комплекса исследований осуществлялся на базе ГАУЗ СО ОДКБ г. Екатеринбурга (главный врач — О.Ю. Аверьянов).

Критерии соответствия

Критериями включения в основную группу являлись: возраст детей 0–12 мес жизни, наличие установленного диагноза ВПС, согласие родителей на исследование. Критериями исключения являлись: возраст детей старше 1 года, наличие экстракардиальной патологии в стадии декомпенсации, дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, дети от многоплодной беременности, отказ родителей от участия в исследовании.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Требуемый объем выборки рассчитан на основании частоты встречаемости неблагоприятных исходов у детей с тяжелыми ВПС (программа OpenEpi.com).

Статистические методы

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Gretl-2016d и Microsoft Excel 2010. Применялись методы параметрического и непараметрического анализа описательной статистики ($M \pm \sigma$, медиана — Me). Сравнительный анализ количественных данных осуществлялся с использованием t -критерия Стьюдента при их нормальном распределении или U -критерия Манна – Уитни — при ненормальном распределении. Анализ качественных признаков проводился при помощи расчета хи-квадрата (χ^2), двустороннего критерия Фишера. Различия при $p < 0,05$ считались значимыми. Оценка взаимосвязи параметров представлена с помощью показателей эпидемиологического анализа: отношения шансов (OR) и этиологической фракции (AP%) с расчетом 95%-ных доверительных интервалов (ДИ). Для проведения однофакторного анализа зависимостей использовалась линейная корреляция Пирсона и ранговая корреляция Спирмена; для многофакторного анализа применялся логистический анализ.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, протокол № 3 от 17.03.2017.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки (групп) исследования

Основную группу исследования составил 61 ребенок с подтвержденным диагнозом ВПС, контрольную группу — 53 ребенка без ВПС с I–IIA группами здоровья.

Структура ВПС была представлена ВПС с дуктус-зависимым и дуктус-независимым кровообращением — 34,4% ($n = 21$) и 65,6%, ($n = 40$) соответственно. Среди дуктус-зависимых ВПС были ВПС с дуктус-зависимым обеспечением легочного кровотока (35,0%): синдром гипоплазии правого сердца (20,0%, $n = 4$) и транспо-

Irina V. Vakhlova, Ekaterina V. Saperova

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg, Russia

Prognostic role of brain natriuretic peptide in children of the first year of life with congenital heart defects: a prospective cohort study

Background. Congenital heart defects (CHD) are the most common type of developmental anomalies in children. At present the early diagnosis of congestive heart failure (CHF) and CHF-associated pathologic conditions is becoming increasingly important for optimization of protocols for following up pediatric patients in the primary health care settings. **Objective.** The study aimed at determining the prognostic role of brain natriuretic peptide (BNP) as a diagnostic marker of CHF progression and development of CHF-associated pathological conditions in babies with CHD during the first year of life. **Methods.** A prospective cohort study was carried out in a total of 114 children of the first year of life. The main study group was comprised of 61 children with confirmed diagnosis of CHD, and the control group of 53 health status group I–IIA children without CHD. **Results.** Diagnostic role of BNP elevation > 30 pg/mL was determined. At this BNP level the risk for developing stage 2A CHF increased 7-fold (OR 7.5 [1.8–31.5]), for developing functional class (FC) 2 CHF — nearly 5-fold (OR 4.6 [1.3–16.0]), and for FC 3 CHF such risk increased 9-fold (OR 9.2 [2.3–36.1]). Our results demonstrated that the BNP level measurements can be used in clinical practice to determine the likelihood of persistence of symptoms of perinatal CNS injuries during the first year of life (OR 7.6 [1.7–34.5]) and protein and energy deficit (PED) (OR 9.5 [2.5–35.5]) in children with CHD.

Key words: congenital heart defects, children of the first year of life, brain natriuretic peptide, BNP, congestive heart failure, perinatal brain injury, protein and energy deficit

For citation: Vakhlova Irina V., Saperova Ekaterina V. Prognostic role of brain natriuretic peptide in children of the first year of life with congenital heart defects: a prospective cohort study. *Rossiiskij pediatrijskij zurnal — Russian Pediatric Journal*. 2020; 1(2): 10–17. doi: 10.15690/rpj.v1i2.2088

зияция магистральных сосудов (15,0%, $n = 3$) и с дуктус-зависимым обеспечением системного кровотока (65,0%): коарктация аорты (55,0%, $n = 11$), критический стеноз аортального клапана (10,0%, $n = 2$). Дуктус-независимые ВПС были представлены дефектами межжелудочковой перегородки (24,4%, $n = 10$), дефектами межпредсердной перегородки (24,4%, $n = 10$), тетрадой Фалло (17,1%, $n = 7$), атриовентрикулярным каналом (12,2%, $n = 5$), аномалией Эбштейна (7,3%, $n = 3$), общим артериальным стволом (2,5%, $n = 1$), открытым артериальным протоком (2,5%, $n = 1$), двойным отхождением сосудов от правого желудочка (2,5%, $n = 1$), пороком развития трикуспидального клапана (2,5%, $n = 1$), стенозом легочной артерии (2,5%, $n = 1$). У одного ребенка (2,5%) был диагностирован тотальный аномальный дренаж легочных вен.

Основная группа исследования была разделена на подгруппы в зависимости от факта проведения оперативного вмешательства и тяжести нарушений гемодинамики. В первом случае основная группа разделилась на 2 подгруппы: первую составили дети, требовавшие проведения оперативного вмешательства по поводу ВПС на первом году жизни ($n = 34$, 55,7%), во вторую вошли дети, которым оперативное вмешательство не проводилось ($n = 27$, 44,3%). Почти у половины детей первой подгруппы ($n = 25$, 41,0%) объем операции изначально был радикальным. Два этапа оперативной коррекции было проведено 6 детям, из них у 4 оперативное вмешательство после 2-го этапа имело радикальный характер. Средний возраст оперативной коррекции составил $66,4 \pm 80,1$ дня (min 5 дней, max 270 дней (9 мес), Me 30 дней). При дуктус-зависимых ВПС возраст оперативной коррекции был достоверно меньше, чем при дуктус-независимых ВПС — $45,1 \pm 67,3$ дня (min 5, max 240, Me 24) и $103,6 \pm 89,2$ дней (min 13, max 270, Me 90), $p < 0,05$.

Тяжесть нарушений гемодинамики при ВПС оценивалась по классификации Hoffman J.I.E. (2002). На основании классификационных критериев основная группа была разделена на 3 подгруппы: первую составили дети с цианотическими ВПС, сопровождаемыми тяжелыми нарушениями гемодинамики ($n = 20$, 32,8%), вторую — дети с ацианотическими ВПС, сопровождаемыми тяжелыми нарушениями гемодинамики ($n = 21$, 34,4%) и третью подгруппу — дети, имевшие ВПС с нарушениями гемодинамики средней и легкой степени тяжести ($n = 20$, 32,8%). Оперативное вмешательство на первом году жизни было проведено у 34 детей (55,7%): 16 (80%) — первой и 18 (85,7%) — второй подгруппы. Сроки оперативной коррекции в подгруппах не отличались. Детям третьей подгруппы оперативное вмешательство не требовалось.

Основные результаты исследования

Средний уровень BNP у детей первого года жизни с ВПС составил $23,5 \pm 34,9$ пг/мл (min 10 пг/мл, max 305 пг/мл, Me 10,7 пг/мл) и был достоверно больше показателей группы контроля — $11,2 \pm 2,6$ пг/мл (min 10 пг/мл, max 19,4 пг/мл, Me 10,0), $p < 0,01$. В динамике у детей с ВПС в возрасте 3–4 мес жизни уровень BNP был максимальный — $30,4 \pm 53,4$ пг/мл (Me 11,6 пг/мл), к 6–8 мес снижался практически в 2 раза — до $17,0 \pm 13,3$ пг/мл (Me 10 пг/мл) и в 10–12 мес незначительно возрастал до $22,1 \pm 16,6$ пг/мл (Me 12 пг/мл). У детей группы контроля уровень BNP был $11,9 \pm 3,3$ пг/мл (Me 10 пг/мл), $10,0 \pm 0,0$ пг/мл (Me 10 пг/мл), и $10,7 \pm 0,9$ пг/мл (Me 10 пг/мл) соответственно. В возрасте 3–4 и 10–12 мес жизни уровень BNP в основной группе был достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

У детей, перенесших оперативное вмешательство на первом году жизни, уровень BNP составил $33,3 \pm 45,6$ пг/мл, что было достоверно выше показателей BNP неоперированных детей — $12,3 \pm 6,1$ пг/мл ($p < 0,001$) и группы контроля — $11,2 \pm 2,6$ пг/мл ($p < 0,001$) (табл. 1). В подгруппе прооперированных детей максимальный уровень BNP определялся в 3–4 мес — $51,3 \pm 72,6$ пг/мл с почти 2-кратным снижением этого показателя к концу первого года жизни до $25,9 \pm 17,6$ пг/мл. У детей с неоперированными ВПС уровень BNP в течение года практически не изменялся. Выявлены достоверные отличия уровня BNP между оперированными и неоперированными детьми в возрасте 3 мес жизни ($p < 0,02$).

Анализ показателей BNP у детей с ВПС различной степени тяжести показал, что наибольшие показатели BNP на первом году жизни отмечались среди детей с тяжелыми ВПС — $30,1 \pm 41,8$ пг/мл и были достоверно выше, чем в контроле — $11,2 \pm 2$ пг/мл ($p < 0,001$) (табл. 2).

У детей с цианотическими и ацианотическими ВПС с тяжелыми нарушениями гемодинамики уровень BNP был также выше, чем в группе контроля ($31,4 \pm 29,1$ пг/мл, $29,1 \pm 49,6$ пг/мл и $11,2 \pm 2,6$ пг/мл, $p < 0,01$), и выше, чем у детей, имевших ВПС с нарушениями гемодинамики легкой и средней степени тяжести ($p < 0,01$). Показатели BNP в подгруппе детей с ВПС легкой и средней степени тяжести практически не отличались от группы контроля на протяжении всего года. У детей с тяжелыми ВПС уровень BNP был максимален в возрасте 3–4 мес — $41,1 \pm 64,0$ пг/мл и к году уменьшался практически в 2 раза до уровня $26,9 \pm 17,6$ пг/мл.

В подгруппе детей с тяжелыми цианотическими ВПС уровень BNP был выше нормы на протяжении всего первого года жизни и в возрасте 3–4 и 10–12 мес жизни ($34,3 \pm 40,4$ пг/мл и $34,6 \pm 8,6$ пг/мл соответ-

Таблица 1. Уровни BNP у наблюдаемых детей в зависимости от наличия/отсутствия хирургического вмешательства (в пг/мл)
Table 1. BNP levels in observed children depending on the presence/absence of surgical intervention (in pg/mL)

Возраст, мес	Оперированные ВПС		Неоперированные ВПС		Контрольная группа		p (Манна – Уитни)
	n	M ± σ; Me	n	M ± σ; Me	n	M ± σ; Me	
	1		2		3		
3–12	55	33,3 ± 45,6; 16,0	50	12,3 ± 6,1; 10,0	23	11,2 ± 2,6; 10,0	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$
3–4	19	51,3 ± 72,6; 24,0	21	11,4 ± 2,5; 10,0	13	11,9 ± 3,3; 10,0	$p_{1-2} < 0,02$
6–8	18	22,8 ± 16,9; 12,5	19	11,7 ± 5,3; 10,0	5	10,0 ± 0,0; 10,0	–
10–12	18	25,9 ± 17,6; 20,0	10	15,4 ± 11,0; 11,0	5	10,7 ± 0,9; 10,0	–
	$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,05$		

Таблица 2. Уровни BNP у наблюдаемых детей в зависимости от тяжести нарушений гемодинамики, пг/мл
Table 2. BNP levels in observed children depending on severity of hemodynamic disorders, pg/mL

Возраст, мес	Тяжелые ВПС		Тяжелые цианотические ВПС		Тяжелые ацианотические ВПС		ВПС легкой и средней степени тяжести		Контрольная группа		p (Манна – Уитни)
	M ± σ; Me	n	M ± σ; Me	n	M ± σ; Me	n	M ± σ; Me	n	M ± σ; Me	n	
	1		2		3		4		5		
3–12	30,1 ± 41,8; 14,9	68	31,4 ± 29,1; 24,5	30	29,1 ± 49,6; 11,4	38	11,3 ± 4,3; 10,0	37	11,2 ± 2,6; 10,0	23	p ₁₋₅ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,01 p ₃₋₅ < 0,01 p ₂₋₄ < 0,01 p ₃₋₄ < 0,01
3–4	41,1 ± 64,0; 15,4	26	34,3 ± 40,4; 20,4	15	50,4 ± 88,3; 12,9	11	10,4 ± 1,0; 10,0	14	11,9 ± 3,3; 10,0	13	p ₂₋₄ < 0,05 p ₂₋₅ < 0,05
6–12	20,4 ± 15,6; 11,2	23	23,1 ± 14,5; 19,0	8	18,9 ± 16,4; 10,0	15	11,8 ± 6,1; 10,0	14	10,0 ± 0,0; 10,0	5	–
10–12	26,9 ± 17,6; 25,0	19	34,6 ± 8,6; 33,0	7	22,4 ± 20,3; 11,8	12	12,2 ± 4,3; 10,0	9	10,7 ± 0,9; 10,0	5	p ₁₋₄ < 0,05 p ₁₋₅ < 0,05 p ₂₋₅ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,05

Таблица 3. Риск персистенции симптомов ПП ЦНС у детей первого года жизни при уровне BNP > 30 пг/мл
Table 3. Risk of perinatal CNS injuries in a child at BNP level > 30 pg/mL

Признак	ПП ЦНС		χ ² ; p	Крит. Фишера	OR95% ДИ	RR95% ДИ	AP%
	n	%					
BNP > 30, n = 19	17	89,5	8,9; p < 0,003	0,003; p < 0,05	7,6 1,7 ÷ 34,5	1,7 1,3 ÷ 2,1	41,2
BNP < 30, n = 106	56	52,8					

ственно) и был достоверно выше, чем в группе контроля и у детей, имевших ВПС с нарушениями гемодинамики легкой и средней степени тяжести. Дети с тяжелыми ацианотическими ВПС имели значения BNP большие, чем в группе контроля и у детей, имевших ВПС с нарушениями гемодинамики легкой и средней степени тяжести, однако достоверных различий получено не было. Для детей с тяжелыми ацианотическими ВПС значения BNP были максимальны в возрасте 3–4 мес (50,4 ± 88,3 пг/мл) с почти 2-кратным снижением к концу первого года жизни (22,4 ± 20,3 пг/мл). Показатели BNP у детей, имевших ВПС легкой и средней степени тяжести, на протяжении всего года не отличались от группы контроля.

По литературным данным, у детей уровень BNP при отсутствии ХСН составляет менее 30 пг/мл [7, 8]. В исследуемой когорте повышение BNP > 30 пг/мл было зарегистрировано только у 20,2% (n = 21) детей основной группы (0% детей группы контроля, p < 0,03). Продемонстрировано, что повышение уровня BNP > 30 пг/мл наблюдалось достоверно чаще у детей, перенесших оперативное вмешательство на первом году жизни, чем у неоперированных детей (36,4%, n = 20 и 2%, n = 1, p < 0,001), и достоверно чаще в подгруппе детей, имевших ВПС с нарушениями гемодинамики тяжелой степени, чем с ВПС с нарушениями гемодинамики легкой и средней степени тяжести — 30,9%, n = 21 и 0% соответственно, p < 0,001.

В первую очередь был проведен анализ наличия взаимосвязи между уровнем BNP и данными интра- и постнатального периода. Определена связь BNP с тяжестью состояния при рождении (r^s = 0,28, p < 0,002), с ухудшением общего состояния ребенка в течение первых суток жизни (r^s = 0,50, p < 0,0001), баллом по шкале APGAR на первой минуте жизни (r^s = 0,19, p < 0,03).

Среди параметров анамнеза жизни выявлена связь BNP с перинатальным поражением центральной нервной системы (ПП ЦНС) (r^s = 0,39, p < 0,0001).

Повышение уровня BNP > 30 пг/мл также было связано с наличием факта ухудшения состояния ребенка в течение первых суток жизни (r^s = 0,49, p < 0,0001) и наличием ПП ЦНС (r^s = 0,28, p < 0,005) в постнатальном периоде. При повышении уровня BNP > 30 пг/мл риск персистенции симптомов ПП ЦНС на первом году жизни увеличивался в 7 раз (OR7,6 [1,7–34,5]) (табл. 3). Расчет этиологической фракции показал, что почти у половины детей (41,2%) наличие ПП ЦНС было изолированно связано с повышенным уровнем BNP > 30 пг/мл, то есть с наличием у них ХСН.

Для выявления взаимосвязи уровня BNP с параметрами клинического статуса был проведен анализ соотношения уровня BNP со стадией ХСН. Закономерно, что дети основной группы имели достоверно более высокие

Таблица 4. Средние уровни BNP у детей с ВПС при различных стадиях ХСН

Table 4. Mean BNP levels in children with CHD and different stages of CHF

Признак	Уровень BNP, пг/мл	
	n	M ± σ (Me)
1 0 стадия ХСН	49	15,0 ± 11,7 (10,0)
2 1 стадия ХСН	40	20,1 ± 16,5 (12,0)
3 2А стадия ХСН	15	59,9 ± 78,9 (31,3)
p ₁₋₃ < 0,0003, p ₂₋₃ < 0,004		

Таблица 5. Риск формирования ХСН 2А у ребенка с ВПС при BNP > 30 пг/мл
Table 5. Risk for development of CHF 2A in a child with CHD at BNP level > 30 pg/mL

Признак	ХСН 2А		$\chi^2; p$	Крит. Фишера	OR95% ДИ	RR95% ДИ	AP%
	n	%					
BNP > 30, n = 11	6	36,4	9,1; p < 0,003	0,007; p < 0,05	7,5 1,8 ÷ 31,5	4,0 1,7 ÷ 9,5	75,0
BNP < 30, n = 51	7	8,4					

Таблица 6. Средние уровни BNP у детей с ВПС при различных ФК ХСН

Table 6. Mean BNP levels in children with CHD and different FC of CHF

Признак	Уровень BNP, пг/мл	
	n	M ± σ (Me)
1 1 ФК	71	15,0 ± 10,7 (10,0)
2 2 ФК	19	27,1 ± 20,4 (20,4)
3 3 ФК	13	65,8 ± 83,4 (31,3)
$p_{1-2} < 0,0004, p_{1-3} < 0,0001$		

уровни BNP в сравнении с контролем. У детей с ВПС установлено нарастание значений BNP при увеличении стадии ХСН: при 0 стадии ХСН средний уровень BNP был достоверно меньше, чем при 2А стадии ХСН (15,0 ± 11,7 пг/мл и 59,9 ± 78,9 пг/мл, p < 0,0003), при 1 стадии ХСН достоверно меньше, чем при 2А (20,1 ± 16,5 пг/мл и 59,9 ± 78,9 пг/мл, p < 0,004) (табл. 4).

При 0 стадии ХСН повышение уровня BNP > 30 пг/мл выявлялось у 10,2% (n = 5) детей, при ХСН 1 стадии — у 25% (n = 8), при 2А стадии — у половины детей — 46,2% (n = 6). Повышение уровня BNP достоверно чаще регистрировалось при ХСН 2А стадии, чем при ХСН 0 стадии (p < 0,001).

Уровень BNP > 30 пг/мл также был связан со стадией ХСН (r^s = 0,37, p < 0,0001). Так, риск формирования ХСН 2А стадии повышался в 7 раз (OR7,5 [1,8–31,5]) в сравнении с ХСН 0 стадии (табл. 5).

Прослежена связь между ФК ХСН и уровнем BNP: при 1 ФК ХСН средний уровень BNP был достоверно ниже, чем при 2 ФК и 3 ФК ХСН (15,0 ± 10,7 пг/мл и 27,1 ± 20,4 пг/мл, p < 0,0004; 15,0 ± 10,7 пг/мл и 65,8 ± 83,4 пг/мл, p < 0,0001 соответственно) (табл. 6).

Определено, что при 1 ФК ХСН повышение уровня BNP > 30 пг/мл встречалось у 9,9% (n = 7) детей, при 2 ФК ХСН — у 33,3% (n = 6), а при 3 ФК ХСН — у 50,0% (n = 6) детей. Таким образом, при 2 и 3 ФК ХСН достоверно чаще регистрировалось повышение уровня BNP, чем при 1 ФК ХСН (p < 0,002 и p < 0,001 соответственно).

Выявлена взаимосвязь уровня BNP с ФК ХСН (r^s = 0,43, p < 0,0001). Риск формирования 2 ФК ХСН повышался почти в 5 раз при уровне BNP > 30 пг/мл (OR4,6 [1,3–16,0]), а 3 ФК ХСН — в 9 раз (OR9,2 [2,3–36,1]) в сравнении с 1 ФК ХСН (табл. 7).

Также было установлено наличие корреляции между уровнем BNP и степенью БЭН (r^s = 0,48, p < 0,0001). Признаки БЭН в целом на первом году жизни встречались у 44,4% (n = 63) детей с ВПС, что было достоверно чаще, чем у детей контрольной группы — 11,6% (n = 10), p < 0,001. Из них 1 степень БЭН имели 25,4% (n = 36) детей основной и 9,3% (n = 8) детей группы контроля, (p < 0,01), 2 степень — 14,8% (n = 21) и 2,3% (n = 2) (p < 0,01). БЭН 3 степени встречалась только у детей с ВПС — 4,2% (n = 6). В динамике к 12 мес жизни у детей как основной, так и контрольной группы отмечалось увеличение доли детей с признаками БЭН: с 39% (n = 21) до 55% (n = 22) в основной и с 4,8% (n = 2) до 25% (n = 4) в контрольной группе. Отмечено, что на протяжении всего первого года жизни сохранялось превалирование частоты БЭН у детей с ВПС в сравнении с контролем: 39% (n = 21) и 4,8% (n = 2), p < 0,001 — в возрасте 3–4 мес жизни, 41,7% (n = 20) и 16% (n = 4), p < 0,003 — в 6–8 мес и 55% (n = 22) и 25% (n = 4), p < 0,006 — в 10–12 мес жизни.

Установлено, что наличие ВПС увеличивало риск формирования БЭН на первом году жизни в целом в 6 раз (OR6,1 [2,9–12,7]), 1 степени БЭН — в 4,5 раза (OR4,5 [1,8–11,3]), 2 степени БЭН — в 7 раз (OR7,3 [1,7–31,9]). Выявлена сильная причинная значимость ВПС в развитии БЭН, что демонстрировала высокая атрибутивная фракция для БЭН (72,2–84,4%) (табл. 8).

Подтверждено наличие прямой связи между частотой БЭН и стадией ХСН. Так, при 0 стадии ХСН БЭН присутствовала у 34,5% детей, при 2А стадии ХСН — у 73,9% (p < 0,002) (табл. 9).

Выявлено наличие корреляции между уровнем BNP > 30 пг/мл и степенью БЭН (r^s = 0,40, p < 0,0001). БЭН 1 степени встречалась на первом году жизни почти у половины детей с ВПС (43,5%), однако только у четверти (30,0%) определялось повышение уровня BNP > 30 пг/мл. БЭН 2 степени встречалась у 39,1% детей, повышение уровня BNP > 30 пг/мл — у 50,0%. БЭН 3 степени встре-

Таблица 7. Риск 2 и 3 ФК ХСН у детей с ВПС при BNP > 30 пг/мл
Table 7. Risk of developing FC 2 and 3 CHF in children with CHD at BNP level > 30 pg/mL

Признак	2 и 3 ФК ХСН		$\chi^2; p$	Крит. Фишера	OR95% ДИ	RR95% ДИ	AP%
	n	%					
2 ФК ХСН							
BNP > 30, n = 13	6	46,2	6,3; p < 0,02	0,03; p < 0,05	4,6 1,3 ÷ 16,0	3,4 1,3 ÷ 8,8	70,5
BNP < 30, n = 76	12	15,8					
3 ФК ХСН							
BNP > 30, n = 13	6	46,2	12,5; p < 0,001	0,003; p < 0,05	9,2 2,3 ÷ 36,1	9,3 4,6 ÷ 18,9	89,2
BNP < 30, n = 70	6	8,6					

Таблица 8. Связь между развитием БЭН и наличием ВПС на первом году жизни
Table 8. Relationship between the development of PED and presence of CHD during the first year of life

Признак	n	%	AP%	$\chi^2; p$	OR95% ДИ	RR95% ДИ	AP%
БЭН							
ВПС+, n = 142	63	44,4	32,8	26,4; p < 0,001	6,1 2,9 ÷ 12,7	3,8 2,1 ÷ 7,0	73,7
ВПС-, n = 86	10	11,6					
1 степень БЭН							
ВПС+, n = 142	36	25,4	16,4	12,0; p < 0,001	4,5 1,8 ÷ 11,3	3,6 1,6 ÷ 8,3	72,2
ВПС-, n = 86	6	9,3					
2 степень БЭН							
ВПС+, n = 142	21	14,8	12,5	9,2; p < 0,003	7,3 1,7 ÷ 31,9	6,4 1,5 ÷ 26,5	84,4
ВПС-, n = 86	2	2,3					

Таблица 9. Частота БЭН при различных стадиях ХСН у детей с ВПС
Table 9. Frequency of PED at different stages of CHF in children with CHD

№	Стадия ХСН	БЭН+, n = 63		БЭН-, n = 79	
		n	%	n	%
1	ХСН 0 стадия, n = 58 (40,8%)	20	34,5	38	65,5
2	ХСН 1 стадия, n = 61 (43,0%)	26	42,6	35	57,4
3	ХСН 2А стадия, n = 23 (16,2%)	17	73,9	6	26,1
$p_{1-3} < 0,002, p_{2-3} < 0,02$					

Таблица 10. Частота повышения уровня BNP у детей с ВПС при различных степенях гипотрофии
Table 10. Frequency of BNP elevation in children with CHD and different degrees of hypotrophy

№	Признак	Уровень BNP			
		BNP > 30 пг/мл		BNP < 30 пг/мл	
		n	%	n	%
1	БЭН-, n = 59 (46,7%)	5	9,3	54	90,7
2	БЭН+, n = 46 (53,3%)	17	37	29	63
3	- БЭН, 1 степень, n = 20 (43,5%)	6	30	16	70
4	- БЭН, 2 степень, n = 18 (39,1%)	9	50	10	50
5	- БЭН, 3 степень, n = 5 (17,4%)	2	40	3	60
$p_{1-2} < 0,001$					

Таблица 11. Риск БЭН у детей первого года жизни при уровне BNP > 30 пг/мл
Table 11. Risk of PED in children of the first year of life at BNP level > 30 pg/mL

Признак	БЭН		$\chi^2; p$	Крит. Фишера	OR95% ДИ	RR95% ДИ	AP%
	n	%					
BNP > 30, n = 18	15	83,3	14,3; p < 0,001	0,0002; p < 0,05	9,5 2,5 ÷ 35,5	2,4 1,7 ÷ 3,5	58,4
BNP < 30, n = 81	28	34,6					

чалась у 17,4% детей, повышение уровня BNP отмечено у 40,0% из них (табл. 10). Таким образом, БЭН достоверно чаще наблюдалась у детей, имевших повышение уровня BNP > 30 пг/мл ($p < 0,001$), что еще раз подтверждает зависимость БЭН от наличия ХСН.

Учитывая выявленные закономерности, было проведено определение связи между уровнем BNP и степенью БЭН. Выявлено, что повышение уровня BNP > 30 пг/мл увеличивало риск формирования БЭН у детей с ВПС в 9 раз (OR9,5 [2,5–35,5]). У 58% детей с ВПС наличие БЭН было изолированно связано с повышением уровня BNP > 30 пг/мл, то есть с наличием у них ХСН (табл. 11).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Риск формирования ХСН 2А стадии у детей с ВПС повышался в 7 раз (OR7,5 [1,8–31,5]) при уровне BNP > 30 пг/мл в сравнении с формированием ХСН 0 стадии; риск формирования 2 ФК ХСН повышался почти в 5 раз (OR4,6 [1,3–16,0]), а 3 ФК ХСН — в 9 раз (OR9,2 [2,3–36,1]). Выявлена связь между значениями BNP и периодом ранней неонатальной адаптации: тяжестью состояния при рождении ($r^s = 0,28, p < 0,002$), ухудшением состояния в течение первых суток ($r^s = 0,50, p < 0,0001$), низким баллом по шкале APGAR ($r^s = 0,19, p < 0,03$). Риск пер-

систенции ПП ЦНС на первом году жизни увеличивался в 7 раз (OR7,6 [1,7–34,5]), а риск БЭН — в 9 раз (OR9,5 [2,5–35,5]) при уровне BNP > 30 пг/мл.

Интерпретация результатов исследования

Средний уровень BNP у детей с ВПС на первом году жизни составил $23,5 \pm 34,9$ пг/мл, у детей с оперированными ВПС — $33,3 \pm 45,6$ пг/мл, у детей с ВПС с тяжелыми нарушениями гемодинамики — $30,1 \pm 41,8$ пг/мл, что было достоверно больше показателей группы контроля. Интересен тот факт, что к концу первого года жизни, несмотря на проведенное оперативное вмешательство, значения BNP у детей с оперированными пороками были выше значений у неоперированных детей. По литературным данным, повышенный уровень BNP в позднем послеоперационном периоде свидетельствует о медленном восстановлении «нормальной» гемодинамики у пациентов с корригированными ВПС [9, 10] и вероятном наличии мутаций в генах, ассоциирующихся с аномалиями самих кардиомиоцитов, препятствующих полному восстановлению сердца даже после радикальной коррекции [11].

Было продемонстрировано, что BNP можно применять с целью оценки прогноза ХСН. Так, при уровне BNP > 30 пг/мл риск формирования ХСН 2А стадии повышался в 7 раз (OR7,5 [1,8–31,5]), риск формирования 2 ФК ХСН — почти в 5 раз (OR4,6 [1,3–16,0]), а 3 ФК ХСН — в 9 раз (OR9,2 [2,3–36,1]).

Выявлена связь BNP с данными неонатального периода, а именно с тяжестью состояния при рождении ($r^s = 0,28$, $p < 0,002$), ухудшением состояния в течение первых суток жизни ($r^s = 0,50$, $p < 0,0001$), низким баллом по шкале APGAR ($r^s = 0,19$, $p < 0,03$), что можно использовать с целью выявления детей, входящих в группу риска по развитию ХСН.

Определена прогностическая роль BNP в качестве маркера ПП ЦНС. Риск персистенции симптомов ПП ЦНС на протяжении первого года жизни увеличивался в 7 раз (OR7,6 [1,7–34,5]) при уровне BNP > 30 пг/мл. Ассоциацию между ВПС и ПП ЦНС можно объяснить вероятным наличием врожденной патологии головного мозга у детей с ВПС, а также негативным влиянием острой и хронической гипоксии, обусловленной наличием аномального церебрального кровотока как на этапе внутриутробного развития, так и в постнатальной жизни [12, 13]. Кроме того, несомненно, оперативное вмешательство при ВПС также подразумевает воздействие на организм таких агрессивных факторов, как искусственное кровообращение, искусственная вентиляция легких, которые на фоне раннего возраста и морфологической незрелости ЦНС создают предпосылки к развитию гипоксической энцефалопатии [14, 15].

Определена прогностическая роль BNP в качестве маркера белково-энергетической недостаточности. Так, при BNP > 30 пг/мл риск формирования БЭН увеличивался в 9 раз (OR9,5 [2,5–35,5]). Причиной этого может

выступать развитие застойной энтеропатии, являющейся следствием гемодинамических, гипоксических, нейрогуморальных нарушений и проявляющейся отложением коллагена в стенке кишки, утолщением стенки кишки, атрофией ворсин, приводящих к нарушениям всасывания основных питательных веществ и развитию диспепсии [16]. Второй механизм формирования БЭН при ВПС связан с наличием повышенных энергетических затрат на фоне имеющейся ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, была продемонстрирована клиническая и прогностическая роль BNP у детей первого года жизни с ВПС. Показано, что уже при уровне BNP < 30 пг/мл возможно появление клинических симптомов ХСН. Установлено прогностическое значение BNP в оценке тяжести ХСН; показана связь между BNP и наличием ПП ЦНС, формированием БЭН.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Вахлова, Е.В. Саперова — концепция и дизайн исследования.

Е.В. Саперова — сбор и обработка материала.

Е.В. Саперова — статистическая обработка.

И.В. Вахлова, Е.В. Саперова — написание текста.

И.В. Вахлова, Е.В. Саперова — редактирование.

CONTRIBUTION OF AUTHORS

I.V. Vakhlova, E.V. Saperova — concept, research design development.

E.V. Saperova — collection and processing of primary data.

E.V. Saperova — statistical processing.

I.V. Vakhlova, E.V. Saperova — writing an article.

I.V. Vakhlova, E.V. Saperova — editing an article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

И.В. Вахлова

<https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Е.В. Саперова

<https://orcid.org/0000-0002-0813-0868>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135: e423–e434. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485
2. Krasuski R.A., Bashore T.M. Congenital heart disease epidemiology in the United States: blindly feeling for the charging elephant. *Circulation*. 2016;134(2):110–113. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023370
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность у детей [Электронный

- ресурс]. М., 2016. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_hsn.pdf. [Баранов, А.А., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., et al. Chronic heart failure in children [Electronic resource]. Moscow; 2016. Access by: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_hsn.pdf. (In Russ.)]
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Бокерия Е.Л., Басаргина Е.Н. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с врожденными пороками сердца [Электронный ресурс]. М., 2015. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vps.pdf.

pdf. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Bokeriya E.L., Basargina E.N.. Federal Clinical Guidelines for Providing Medical Assistance to Children with Congenital Heart Defects [Electronic resource]. Moscow; 2015. Access by: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vps.pdf. (In Russ.)]

5. Желев В.А., Погудина А.С., Филиппов Г.П. и др. Клинико-метаболическая адаптация новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы в сочетании с врожденными пороками сердца // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2015. — Т. 61, № 2. — С. 74–78. [Zhelev V.A., Pogudina A.S., Filippov G.P., et al. Clinical and metabolic adaptation of newborns with hypoxic damage to the central nervous system in combination with congenital heart defects. *Mother and child in Kuzbass*. 2015; 61 (2): 74–78. (In Russ.)]

6. Fernandes B.A., Maher K.O., Deshpande S.R. Cardiac biomarkers in pediatric heart disease: A state of art review. *World J. Cardiol.* 2016;8(12):719–727. doi: 10.4330/wjc.v8.i12.719

7. Ross R. The Ross Classification for Heart Failure in Children After 25 Years: A Review and an Age-Stratified Revision. *Pediatr. Cardiol.* 2012;33 (8):1295–1300. doi: 10.1007/s00246-012-0306-8

8. Srisawasdi P, Vanavanan S., Charoenpanichkit C., Kroll M.H. The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP, and their ratio. *Am J. Clin. Pathol.* 2010;133:14–23. doi: 10.1309/AJCP60HTPGIGFCNK

9. Herskind A.M., Pedersen D.A., Christensen K. Increased prevalence of congenital heart defects in monozygotic and dizygotic twins. *Circulation.* 2013;128(11):1182–1188. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002453

10. Khairy P, Poirier N., Mercier L.A. Univentricular heart. *Circulation.* 2007;115(6):800–812.

11. Wall K., Oddsson H., Ternstedt B.M., et al. Thirty-year electrocardiographic follow-up after repair of tetralogy of Fallot or atrial septal defect. *J Electrocardiol.* 2007;40:214–217.

12. Ruiz A., Cruz-Lemini M., Masoller N., et al. Longitudinal changes in fetal biometry and cerebroplacental hemodynamics in fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:379–386. doi: 10.1002/uog.15970

13. Gaynor J.W., Stopp C., Wypij D., et al. Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics.* 2017; 135:816–825. doi: 10.1542/peds.2014–3825

14. Bean Jaworski J.L., Flynn T., Burnham N., et al. Rates of autism and potential risk factors in children with congenital heart defects. *Congenit Heart Dis.* 2017;12(4):421–429. doi: 10.1111/chd.12461

15. Mussatto K.A., Hoffmann R., Hoffman G., et al. Risk factors for abnormal developmental trajectories in young children with congenital heart disease. *Circulation.* 2015;132:755–762.

16. Гандаева Л.А., Боровик Т.Э., Басаргина Е.Н. и др. Актуальность оценки нутритивного статуса у детей с хронической сердечной недостаточностью // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14, № 6. — С. 699–705. [Gandaeva L.A., Borovik T.E., Basargina E.N., Zvonkova N.G., Skvortsova V.A., Semenova N.N. The relevance of assessing nutritional status in children with chronic heart failure. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current pediatrics*. 2015;14(6):699–705. (In Russ.)]

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ. Методические рекомендации

М.: ПедиатрЪ, 2020. — 52 с.

В издании приведены основополагающие принципы проведения вакцинации детей, рожденных раньше срока, применяемые в практике здравоохранения ведущих стран мира. На основании результатов клинических исследований определены особенности схемы иммунизации против отдельных инфекций, описаны характерные признаки течения поствакцинального периода. Подробно разъяснен алгоритм действий при проведении активной иммунопрофилактики различного вида инфекций в зависимости от имеющей место патологии и проводимой терапии. Рекомендации разработаны профессиональными ассоциациями — Союзом педиатров России и Общественной организацией «Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины».

Издание предназначено для неонатологов, педиатров и врачей смежных специальностей.

