

Мохаммад Ахлам Ахмадовна

**УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МАРКЕРЫ СОСТОЯНИЯ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ
РАННЕГО ВОЗРАСТА С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА**

14.01.08 - Педиатрия,
14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Часнык Вячеслав Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор

Синельникова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Образцова Галина Игоревна - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней, доцент

Сафонов Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра лучевой диагностики ФДПО, исполняющий обязанности заведующего.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «13» мая 2019г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.087.05 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу (194100, г.Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (195196, г. Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 16 и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpma.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Известно, что одним из наиболее частых осложнений врожденных пороков сердца является вовлечение в патологический процесс легких, как правило, сопровождающееся легочной гипертензией. К этому приводит как хроническая сердечная недостаточность с венозным застоем в малом круге кровообращения (венозная гипертензия), так и артериовенозное шунтирование с обогащением малого круга кровообращения (гиперкинетически-гиперволемическая или артериальная прекапиллярная легочная гипертензия).

Процесс формирования легочной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца с обогащением малого круга кровообращения начинается с гиперволемической фазы, переходит в смешанную и заканчивается склеротической фазой.

В отличие от необратимости легочной гипертензии в склеротическую фазу, легочная гипертензия в первые 2 фазы обратима. Ее ранняя диагностика лежит в основе принятия оптимальных планов коррекции порока и является, в значительной мере, гарантией благополучного исхода болезни (Бокерия Л.А. и соавт. 2015)

Возраст, в котором возникают необратимые изменения в легких, определяется видом порока и индивидуальными особенностями физиологии ребенка. При дефекте межжелудочковой перегородки эти изменения начинаются через несколько месяцев, при дефектах межпредсердной перегородки – через несколько лет (Агапитов Л.И. и соавт. 2009; Бобович А.А.; 2013).

Повышение давления в сосудах легких приводит к утолщению межальвеолярных перегородок и к диффузии жидкости в альвеолы – гемодинамическому отеку легких. Степень нарушения газообмена при этом чрезвычайно переменна и определяется как видом и характеристиками самого порока, так и индивидуальными свойствами организма ребенка.

Легочная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца, являясь комплексным заболеванием, характеризуемым широким спектром морфологических и гемодинамических нарушений различной степени выраженности, гетерогенна по своей природе, что затрудняет ее своевременную диагностику.

Несмотря на то, что «золотым стандартом» диагностики легочной гипертензии в настоящее время является прямое измерение давления в полостях сердца при его катетеризации, эхокардиография считается весьма информативным методом исследования, имеющим существенные преимущества перед катетеризацией, обусловленные простотой и отсутствием осложнений (Lang et al., 2012; Galie et al., 2015).

В последние годы все более широкое распространение приобретает ультразвуковое исследование легких, позволяющее, по мнению многих ис-

следователей, достаточно адекватно описать гемодинамические нарушения в легких в терминах ультразвуковых феноменов как у взрослых (Сафонов Д.В., 2003; Koh et al., 2002; Volpicelli, 2013; Touw et al., 2015), так и у детей (Luigi, 2013; Yousef, 2016, Дворяковский И.В. и др., 2010).

Использование ультразвукового исследования легких для выявления морфологических изменений могло бы дополнить известные в настоящее время методы диагностики легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца, обеспечив новые возможности для ранней диагностики и принятия решений для своевременной коррекции порока.

Цель исследования

Оценка информативности ультразвуковых феноменов легких у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца при диагностике патологии кардиореспираторной системы.

Задачи исследования

1. Оценить возможности использования ультразвукового исследования для описания состояния легких у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца.
2. Определить влияние случайных факторов на дисперсию значений ультразвуковых характеристик легких.
3. Выявить связь ультразвуковых феноменов легких с клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками ребенка.
4. Оценить возможности использования ультразвукового исследования для дифференциальной диагностики гемодинамического отека легких, возникшего вследствие наличия врожденного порока сердца, и прочих видов патологии легких у детей раннего возраста.

Научная новизна исследования

Впервые показана целесообразность использования ультразвуковых маркеров состояния легких для оценки кардиореспираторной системы у детей раннего возраста. При регрессионном моделировании доля объясненной дисперсии характеристики, отражающей интерстициальный синдром, достигает 76% при использовании в качестве управляющих переменных диаметра Легочной артерии, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания и массы тела при рождении, а доля объясненной дисперсии размера правого желудочка - 42% при использовании комплекса эхокардиографических характеристик и характеристик ультразвуковых феноменов легких в качестве управляющих переменных.

Впервые показана возможность диагностики легочной гипертензии при использовании комплекса ультразвуковых маркеров состояния легких у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца. Характеристики ультразвуковых феноменов легких в комплексе с лабораторными, эхокардиографическими и физикальными характеристиками ребенка обеспечивают

уровень ошибок гипер- и гиподиагностики легочной гипертензии в диапазоне 0 – 27% при информативности управляющих переменных, отражающих выраженность альвеолярной консолидации и интерстициального синдрома, 22 – 62 балла из 100 возможных.

Научно-практическая значимость работы

Научно-практическая значимость работы определяется тем, что доказана целесообразность использования ультразвукового исследования легких в комплексе методов оценки состояния системы «сердце-легкие» у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца.

Выбраны информативные характеристики ультразвуковых феноменов легких и показано их значение при диагностике гемодинамического отека легких у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца.

Показано, что ультразвуковые феномены не могут быть использованы для дифференциальной диагностики гемодинамических изменений в легких, ассоциированных с наличием порока сердца, и прочих – как инфекционных, так и неинфекционных - видов патологии легких у детей раннего возраста.

Внедрение результатов исследования

Полученные в ходе исследования результаты внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии и кафедры лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в лечебную работу Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Родильный дом №16».

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Интерстициальный отек и альвеолярная консолидация, описываемые в терминах трансторакальной ультразвуковой диагностики легких, целесообразно использовать как маркеры гемодинамических нарушений в малом круге кровообращения при врожденных пороках сердца у детей в раннем возрасте.
2. Характеристики интерстициального отека и альвеолярной консолидации достоверно связаны с клиническими, лабораторными и инструментальными признаками, обогащением малого круга кровообращения.
3. Диагностика легочной гипертензии при использовании ультразвуковых сонографических маркеров состояния легких у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца обеспечивает уровень ошибок гипер- и гиподиагностики в диапазоне 0 – 27% при информативности управляющих переменных, отражающих выраженность альвеолярной консолидации и интерстициального синдрома, 22 – 62 балла из 100 возможных.

4. Ультразвуковые феномены легких не могут быть использованы для дифференциальной диагностики гемодинамических изменений в легких, ассоциированных с наличием порока сердца, и прочих – как инфекционных, так и неинфекционных - видов патологии легких у детей раннего возраста

Апробация результатов исследования

Основные результаты исследования доложены на Всероссийском научном форуме студентов и молодых ученых «Студенческая наука — 2018», г. Санкт-Петербург, 2018 год; на межрегиональной научно-практической конференции «VII Апрельские чтения памяти профессора М.В. Пиккель», проходившей 3-4 апреля 2018 года в г. Архангельске; на XVII международной научно-практической конференции «Инновационные подходы в современной науке», март 2018 года, г. Москва; на XII международной научно-практической конференции «Научный форум: Инновационная наука», проходившей в марте 2018 года; на IX международной научно-практической конференции, проходившей также в марте 2018 года.

Публикации

По материалам диссертации имеется 11 научных публикаций, из них 3 в ведущих рецензируемых журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки Российской Федерации.

Структура диссертационной работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 139 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц, 31 рисунок. Список литературы включает 200 источников, из них 80 отечественных и 120 зарубежных. Все материалы, представленные в диссертации, обработаны и проанализированы лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отделения реанимации новорожденных, в неонатальных отделениях и в педиатрическом отделении № 3 Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с 2015 по 2017 годы.

Всего в исследовании приняло участие 131 ребенок в возрасте от 1 до 246-го дня, которым было проведено 241 исследование (таблица 1).

Общая характеристика обследованных представлена в таблице 2.

Распределение детей с патологией сердца по основным диагнозам представлено в таблице 3.

Таблица 1- Общее количество обследованных детей и их распределение по группам диагнозов

Наименование группы	Группа 1	Группа 2	
Основной диагноз	Дети с ВПС	Дети с прочей патологией	Из них дети с прочей патологией и ООС
Количество детей, человек	47	84	51
Возраст, дни	2-246	1-130	5-97
Количество исследований, шт.	74	91	76

Таблица 2-Общая характеристика обследованных

Показатель	Ед. измер.	Среднее значение	Средняя ошибка	Миним. значение	Максим. значение
Срок гестации при рождении	недели	33,4	0,3	24	42
Длина тела при рождении	см	43,6	0,5	28	59
Масса тела при рождении	грамм	2054	64	640	4650
Апгар1	баллы	7	-	1	9
Апгар5	баллы	7	-	1	9
Масса тела в день обследования	грамм	2656	76	650	5790

Все исследования проведены при соблюдении действующих регламентов и требований. Объем и порядок обследования в части, верифицирующей диагноз и состояние ребенка, проводился в соответствии с действующими клиническими рекомендациями (Педиатрическая гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2015, 34 с.).

Ультразвуковое исследование сердца и легких проводили с использованием ультразвуковых сканеров LOGIQ E фирмы GE и HD11 фирмы Philips с использованием линейного, конвексного и секторного датчиков с частотами 7–12, 3–5 и 1,7–4,0 МГц соответственно.

Таблица 3-Распределение детей с патологией сердца по основным диагнозам

Дефект	Возраст на момент обследования (дни)	Кол-во детей	Кол-во исследований	Размеры (мм)	
				Max	Min
только ООО	1-166	57	79	3,7	1,0
ООО в комплексе с др. патологией	5-246	30	49	4,2	1,0
ОАП в комплексе	2-104	20	36	4,5	1,0
из них закрывшихся в периоде наблюдения	25-97	2	7	2,0	= >0,0
Только ДМПП	9-73	7	8	8,0	2,0
ДМПП в комплексе	9-159	9	14	8,0	3,0
Только ДМЖП	20-124	8	9	10,0	2,0
ДМЖП в комплексе	2-246	25	38	10,0	1,0
СЛА в комплексе	10-86	3	7	-	-
АДЛВ в комплексе	2-125	2	3	-	-
Только ОАП	8-39	5	8	3,0	1,0

Примечание: ООО - открытое овальное окно; ОАП – открытый артериальный проток; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; СЛА – стеноз легочной артерии; АДЛВ – аномальный дренаж легочных вен.

Стандартные диагностические программы были расширены в части углубленного описания состояния легких в терминах ультразвукового исследования.

Дополнительно к действующим протоколам исследования с помощью УЗИ визуализировали консолидированные участки легких. Определяли количество В-линий в верхних и нижних отделах легких спереди, сзади и латерально, амплитуду движения диафрагмы и легких, а также их соотношение.

Регистрировали следующие ультразвуковые характеристики легких (Lichtenstein et al., 2004; Picano et al., 2006):

- 1) суммарную по всем сегментам площадь консолидированных участков легких в мм² (AirLessTotal);
- 2) суммарное по всем сегментам легких количество В-линий в единицах (SDtot);
- 3) амплитуду движения диафрагмы в мм (DiafMove);

- 4) амплитуду движения легких в мм (LungMove);
- 5) отношение амплитуд движения диафрагмы и легких в единицах, расчетная величина (DiafLung).

Поскольку в настоящем исследовании учитывали наличие любой анатомической возможности обмена кровью между малым и большим кругом кровообращения, функционирующие открытое овальное окно и открытый артериальный проток считали дефектом в любом возрасте.

Ведение баз данных и статистическая обработка материала проведены с использованием штатных программных средств коммерческих пакетов Excel 2010, SPSS Statistics Base 22.0, Statistica for Windows, ver. 10.

С учетом известной многосвязности изучаемых явлений наряду с параметрическими и непараметрическими методами описательной статистики использованы корреляционный анализ, регрессионный анализ и построение классификационных деревьев.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Задача выбора информативных для диагностики патологии легких ультразвуковых характеристик решалась в 3 этапа:

1. Поиск связи между характеристиками в ходе корреляционного анализа для их учета при построении многофакторных математических моделей;
2. Регрессионное моделирование и оценка доли объясненной дисперсии при использовании параметрических характеристик;
3. Мультивариантный анализ с оценкой уровня ошибок гипо- и гипердиагностики.

На первом и втором этапах использованы только параметрические характеристики. После выявления среди множества параметрических характеристик, наиболее информативных, было использовано построение классификационных деревьев с использованием как выбранных ранее параметрических, так вновь привлеченных непараметрических характеристик, выступавших в качестве управляющих по отношению к легочной гипертензии.

Высокая доля объясненной дисперсии среднего давления в легочной артерии для регрессионных моделей и низкий уровень ошибок гипер- и гиподиагностики легочной гипертензии для классификационных деревьев являлись решающими факторами для выбора ультразвуковых маркеров состояния легких у детей с врожденными пороками сердца.

Регрессионные модели, построенные без использования ультразвуковых характеристик легких, обеспечивали долю объясненной дисперсии давления в легочной артерии у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца на уровне 42 – 60% . Эти данные подтверждают общеизвестную рекомендацию использования катетеризации с прямым измерением давления в полостях сердца в качестве «золотого

стандарта» диагностики легочной гипертензии и являются основанием для попытки улучшить диагностические возможности за счет включения в комплекс маркеров легочной гипертензии ультразвуковых феноменов легких.

Оценка целесообразности использования этих феноменов для ранней диагностики патологии легких у новорожденных с пороками сердца проведена в 3 этапа.

На первом этапе были проведены попарные сравнения характеристик, описывающих ультразвуковые феномены «альвеолярная консолидация» и «интерстициальный синдром» у детей, имеющих и не имеющих дефектов структуры или функции сердца, априорно известные, как влияющие на наполнение малого круга кровообращения.

На втором этапе было проведено построение регрессионных моделей с учетом уже имеющегося опыта и с привлечением характеристик, описывающих ультразвуковые феномены «альвеолярная консолидация» и «интерстициальный синдром».

На третьем этапе в ходе построения классификационных деревьев с привлечением характеристик этих феноменов были определены уровни ошибок гипо- и гипердиагностики легочной гипертензии у новорожденных с пороками сердца.

В таблице 4 представлены некоторые результаты, косым жирным шрифтом выделена достоверно различающаяся характеристика (критерий Стьюдента).

Таблица 4 - Значение характеристик, описывающих интерстициальный синдром и альвеолярную консолидацию, а также характеристик правых отделов сердца, в терминах ультразвуковой сонографии у детей с открытым овальным окном и неполным дренажом легочных вен

Вид дефекта	Характеристики	Среднее значение		Т	Р =
		0*	1*		
Открытое овальное окно без прочих дефектов	AirlessTotal	96.88000	64.97468	1.15164	0.250829
	SDtot	10.70400	9.94937	0.77272	0.440593
	LA	10.53660	10.57568	-0.10054	0.920032
	RV	9.71099	10.10000	-0.64921	0.517238
	PA	7.90408	8.55541	-1.02932	0.304793
	PAVmax	1.30029	1.13615	1.06965	0.286201
	PAP	25.77027	23.11087	1.18104	0.239960
Неполный дренаж легочных вен в комплексе прочих дефектов	AirlessTotal	78.44000	299.0000	-2.02040	0.044669
	SDtot	10.40000	13.0000	-0.65700	0.511934
	LA	10.53472	12.1500	-0.88738	0.376072
	RV	9.84056	10.6667	-0.40327	0.687348
	PA	8.18343	8.2333	-0.02079	0.983440
	PAVmax	1.22556	1.5167	-0.48593	0.627602
	PAP	24.90254	15.8000	1.06322	0.289851

*Примечание: 0 – нет дефекта, 1 – есть дефект.

Обозначения:

LA - диаметр левого предсердия (мм)

RV – диаметр правого желудочка (мм)

РА – диаметр легочной артерии (мм)

RAVmax – максимальная скорость кровотока в легочной артерии (м/с)

РАР – среднее давление в легочной артерии (мм рт. ст.)

Как следует из данных, представленных в таблице 4, в случае функционирующего овального окна различий между группами детей, имеющих его и не имеющих его, не выявлено ни по одной из зарегистрированных характеристик, несмотря на то, что размер окна у значительной части детей был достаточно большим. При неполном дренаже легочных вен зарегистрировано достоверное увеличение площади альвеолярной консолидации (AirLessTotal) в 3.8 раза ($p=0.045$) при отсутствии различий размеров левого предсердия, правого желудочка, диаметра легочной артерии, максимальной скорости кровотока и среднего давления в легочной артерии вследствие наличия компенсирующих дефектов.

С учетом наличия в выборке большого количества сложных пороков было проведено линейное множественное регрессионное моделирование (пошаговое включение) с предварительным выбором факторов на уровне взаимосвязанности не выше 0,4. Всего было построено 19 моделей с достигнутым уровнем объясненной дисперсии 35 – 82% с включением характеристик AirLessTotal, SDtot, LungMove и DiafMove вместе и порознь.

Некоторые результаты моделирования с использованием характеристики общего количества В-линий по обоим полям легких (SDtot) в качестве управляемой, а физикальных и лабораторных характеристик а также характеристик состояния правых отделов сердца и легких в терминах ультразвуковой сонографии – в качестве управляющих переменных, представлены в таблице 5. Косым жирным шрифтом выделены существенные характеристики.

Уравнение регрессии с коэффициентами, представленными в таблице 5, при незначительной взаимосвязи признаков (коэффициент корреляции 0.26 Durbin-Watson) обеспечивают 76% объясненной дисперсии значения характеристики SDtot, отражающей выраженность интерстициального синдрома. Интерес представляют, в частности, отрицательные коэффициенты при статистически значимых характеристиках *m*, CardRate и РА, свидетельствующий о том, что значение SDtot больше у детей, рожденных с малой массой тела, имеющих брадикардию при малом диаметре легочной артерии в момент осмотра. В совокупности с положительными коэффициентами при характеристиках AirLessTotal и RespRate модель достаточно корректно описывает известные фундаментальные закономерности, причем, значения коэффициентов указывают на закономерно больший вклад в формирование интерстициального синдрома диаметра легочной артерии по сравнению с вкладом массы тела при рождении.

Таблица 5 - Результаты регрессионного моделирования значение характеристики SDtot

Regression Summary for Dependent Variable: SDtot

$R = .93244324$ $R^2 = .86945039$ $Adjusted\ R^2 = .76263707$

$F(9, 11) = 8.1399$ $p < .00099$ $Std.Error\ of\ estimate: 2.4241$

$Durbin-Watson\ d = 1.472474$, $Serial\ Corr. 0.263094$

	BETA	Std. Err. of BETA	B	Std. Err. of BETA	p-level
Intercept			100.0492	19.64767	0.000348
m	-0.856598	0.259351	-0.0041	0.00125	0.007042
CardRate	-0.992885	0.167861	-0.6257	0.10579	0.000101
AirLessTotal	0.316251	0.130543	0.0523	0.02160	0.033851
PAVmax	-0.237113	0.130261	-7.3759	4.05203	0.096003
pO2	-0.107595	0.141044	-0.0469	0.06149	0.461603
PA	-0.659042	0.233702	-2.9361	1.04117	0.016667
RespRate	0.405810	0.161775	0.6498	0.25902	0.029065
DiafLung	0.280194	0.133050	2.0494	0.97313	0.058991
mass	0.425926	0.321814	0.0022	0.00163	0.212513

Обозначения:

m – масса тела при рождении (г)

CardRate – частота сердечных сокращений в момент исследования (1/мин)

AirLessTotal – суммарная по всем сегментам площадь консолидированных участков легких (кв. мм)

PAVmax - максимальная скорость кровотока в легочной артерии (м/с),

pO2 – напряжение кислорода в плазме крови в момент исследования (мм Hg),

PA – диаметр легочной артерии (мм)

RespRate – частота дыханий в момент исследования (1/мин)

DiafLung - отношение амплитуд движения диафрагмы и легких в единицах

mass – масса тела в момент исследования (г)

В таблице 6 представлены результаты регрессионного моделирования для размера правого желудочка (RV) в качестве управляемой, а физических и лабораторных характеристик а также характеристик состояния правых отделов сердца и легких в терминах ультразвуковой сонографии – в качестве управляющих переменных. В соответствии с классическими представлениями физиологии предполагалось, что интерстициальный синдром и альвеолярная консолидация при их достаточной выраженности и длительности будут влиять на размер правого желудочка наравне, например, с влиянием размера перегородочных дефектов.

Представленные в таблице 6 коэффициенты уравнения регрессии при умеренной взаимосвязи признаков (коэффициент корреляции 0.37 Durbin-

Watson) обеспечивают 42% объясненной дисперсии значения характеристики RV.

Таблица 6 - Результаты регрессионного моделирования значения характеристики RV

Regression Summary for Dependent Variable: RV

$R = .69223739$ $R^2 = .47919260$ $Adjusted\ R^2 = .41932968$

$F(10, 87) = 8.0048$ $p < .00000$ $Std. Error\ of\ estimate: 2.1761$

$Durbin-Watson\ d = 1.263156$, $Serial\ Corr. 0.3680869$

	BETA	Std. Err. of BETA	B	Std. Err. of BETA	p-level
Intercept			1.230303	1.595912	0.442850
<i>m</i>	<i>0.238464</i>	<i>0.099291</i>	<i>0.000708</i>	<i>0.000295</i>	<i>0.018449</i>
<i>PAP</i>	<i>0.312879</i>	<i>0.085093</i>	<i>0.093431</i>	<i>0.025410</i>	<i>0.000408</i>
<i>LA</i>	<i>0.272323</i>	<i>0.094498</i>	<i>0.300839</i>	<i>0.104394</i>	<i>0.004980</i>
<i>SDtot</i>	<i>0.316294</i>	<i>0.105903</i>	<i>0.146247</i>	<i>0.048967</i>	<i>0.003664</i>
<i>OAD</i>	<i>-0.200700</i>	<i>0.084468</i>	<i>-0.618692</i>	<i>0.260388</i>	<i>0.019695</i>
<i>OOO</i>	<i>0.245074</i>	<i>0.086941</i>	<i>0.572891</i>	<i>0.203234</i>	<i>0.005966</i>
<i>DMPP</i>	<i>0.189365</i>	<i>0.089900</i>	<i>0.430067</i>	<i>0.204173</i>	<i>0.038051</i>
<i>PA</i>	<i>-0.158417</i>	<i>0.080136</i>	<i>-0.087918</i>	<i>0.044474</i>	<i>0.050225</i>
<i>AirLessTotal</i>	<i>-0.202964</i>	<i>0.099895</i>	<i>-0.003599</i>	<i>0.001771</i>	<i>0.045227</i>
Days	0.167797	0.092230	0.013347	0.007337	0.072302

Обозначения:

m – масса тела при рождении (г)

PAP – среднее давление в легочной артерии (мм рт. ст.)

LA - диаметр левого предсердия (мм)

SDtot - суммарное по всем сегментам легких количество В-линий в единицах

OAD – диаметр функционирующего артериального протока (мм),

OOO – диаметр функционирующего овального окна в комплексе дефектов (мм),

DMPP – диаметр дефекта межпредсердной перегородки (мм)

PA – диаметр легочной артерии (мм)

AirLessTotal – суммарная по всем сегментам площадь консолидированных участков легких (кв. мм)

Days – день жизни на момент обследования

Как видно, сонографические характеристики, отражающие интерстициальный синдром и альвеолярную консолидацию вполне удовлетворительно определяют размер правого желудочка.

Отрицательные коэффициенты при характеристике *OAD* объясняется тем, что значительное количество открытых артериальных протоков - 7 из 12 без учета комплекса с открытым овальным окном входили в сложные пороки, для которых уменьшение сброса по протоку приводит к увеличению крово-

тока по другому дефекту. Этим же объясняется и влияние диаметра овального окна. Отрицательный коэффициент при характеристике РА закономерен, а отрицательный коэффициент при характеристике AirLessTotal не имеет объяснения и нуждается в дополнительном исследовании с привлечением детального измерения давлений в камерах сердца.

Для оценки информативности ультразвуковых характеристик легких при диагностике легочной гипертензии было построено 48 классификационных деревьев моделей для легочной гипертензии в качестве управляемой, а комплекса ультразвуковых характеристик сердца, лабораторных и анамнестических характеристик ребенка – в качестве управляющих переменных. Характеристики SDtot и AirLessTotal включались практически во все модели, а их информативность колебалась в диапазоне от 22 до 62 баллов. Одна из наиболее удачных моделей с точки зрения минимальных ошибок гипо- и гипердиагностики представлена ниже в таблицах 7-8 и на рисунке 1. Априорная вероятность распределения детей на имеющих легочную гипертензию (класс 1) и не имеющих легочной гипертензии (класс 0) представлена в таблице 7.

Таблица 7- Априорная вероятность классификации

Класс	Априорная вероятность (%)	Количество детей в классе
0	48.3	29
1	51.7	31

Как видно, в обучающей выборке числилось 60 детей. Из них, легочная гипертензия была зарегистрирована у 31 ребенка (класс 1). Априорная вероятность выявления легочной гипертензии составляла 48.3%.

Результаты моделирования представлены в таблице 8.

Таблица 8- Результаты классификации

		Истинная численность классов	
		0	1
Полученные классы	0	21	0
	1	8	31
	ИТОГО	29	31

Представленные в таблице 8 данные свидетельствуют о том, что из 29 детей, не имеющих легочной гипертензии, правильно был классифицирован 21 ребенок, а 8 детей были ошибочно классифицированы, как имеющие легочную гипертензию. Ошибка гипердиагностики легочной гипертензии со-

ставила 27.6%. Из 31 ребенка, имеющего легочную гипертензию, правильно были классифицированы все 31. Ошибка гиподиагностики составила 0%.

Наиболее информативные для классификации характеристики представлены на рисунке 1.

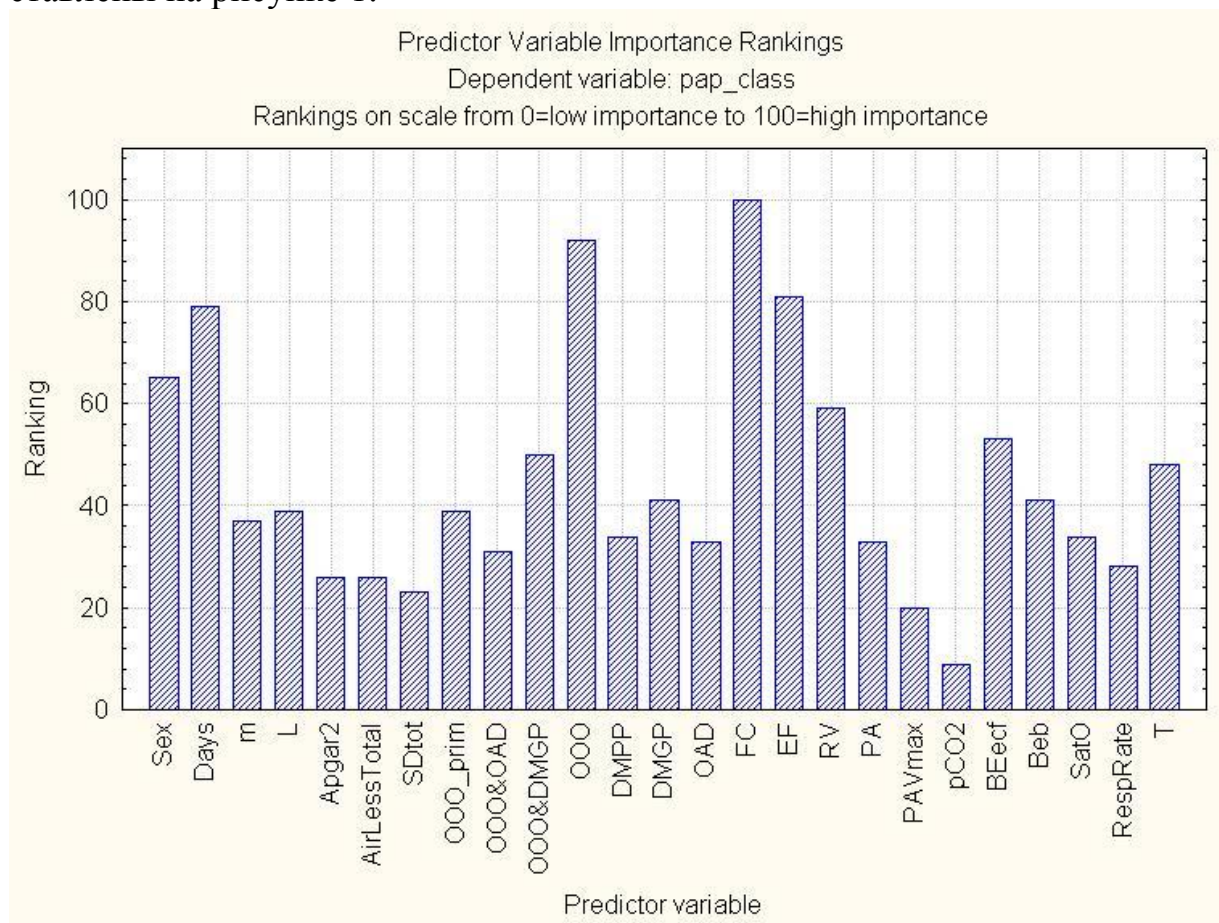


Рисунок 1- Информативность признаков, использованных в качестве управляющих переменных

Как видно на рисунке, наиболее информативными характеристиками явились значение фракции укорочения миокарда, наличие открытого овального окна, фракция эжекции, день жизни, пол ребенка, размер правого желудочка. Характеристики ультразвуковых феноменов легких (AirLessTotal, SDtot) не относились к наиболее информативным показателям. Их информативность ниже, например, факта наличия изолированного открытого овального окна (OOO-prim), открытого овального окна и открытого артериального протока (OOO&OAD), открытого овального окна и дефекта межжелудочковой перегородки (OOO&DMGP). Однако, их информативность оказалась на уровне информативности частоты дыхания.

С целью оценки возможности использования ультразвуковых феноменов в комплексе дифференциальной диагностики кардиогенной и некардиогенной составляющих патологии легких у новорожденных с пороками сердца было проведено мультивариантное математическое моделирование.

Исследование проведено в 2 этапа:

1. Попытка выявить характеристики, перспективные для дифференциальной диагностики неинфекционных поражений легких у детей с пороками сердца;
2. Попытка выявить характеристики, перспективные для дифференциальной диагностики инфекционных поражений легких у детей с пороками сердца.

На первом этапе была сформирована обучающая выборка, включающая в себя детей с пороками сердца (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток) с сопутствующими диагнозами: бронхолегочная дисплазия (n=5), респираторный дистресс-синдром новорожденных (n=15) и дети (n=31) с теми же пороками, но не имеющих диагнозов «бронхолегочная дисплазия» и «респираторный дистресс-синдром новорожденных».

Априорная вероятность классификации наличия патологии легких представлена в таблице 9. Априорная вероятность выявления детей с сопутствующей патологией легких составляла 39,2%.

Результаты классификации представлены в таблице 10.

Таблица 9- Априорная вероятность классификации

Класс	Априорная вероятность (%)	Количество детей в классе
0	60.8	31
1	39.2	20

Представленные в таблице 10 данные свидетельствуют о том, что из 31 ребенка, не имеющего патологии легких, правильно были классифицированы 26 детей, а 5 детей были ошибочно классифицированы, как имеющие патологию легких. Ошибка гипердиагностики патологии легких составила 16.2%. Из 20 детей, имеющих патологию легких, правильно были классифицированы 13, а 7 детей были ошибочно классифицированы как не имеющие патологии легких. Ошибка гиподиагностики составила 35%. Очевидно, что уровень ошибок неприемлемо высок.

Таблица10- Результаты классификации

		Истинная численность классов	
		0	1
Полученные классы	0	26	7
	1	5	13
	ИТОГО	31	20

Информативность признаков, использованных для классификации, представлена на рисунке 2.

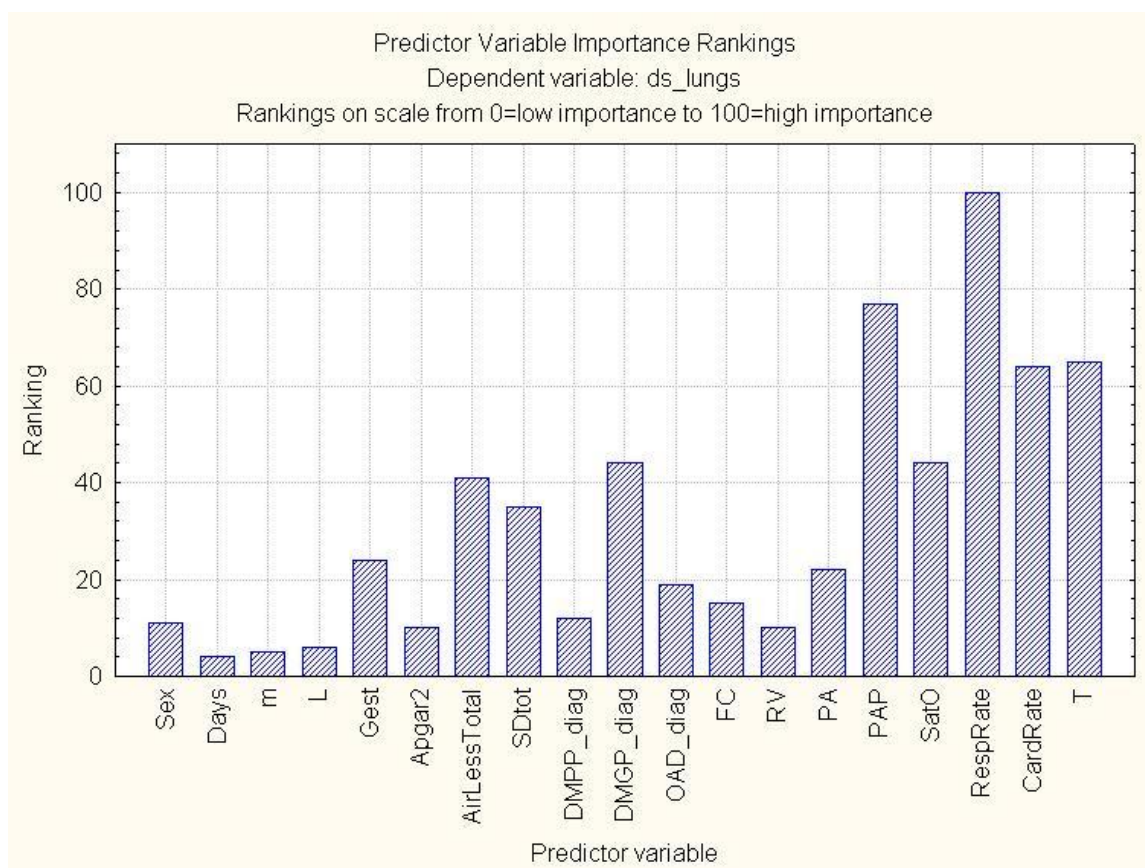


Рисунок 2 - Информативность признаков, использованных в качестве управляющих переменных

Сравнительный анализ диаграмм, представляющих наиболее информативные для классификации характеристики для случаев гемодинамического отека легких (Рисунок 1) и некардиогенной патологии (Рисунок 2), приводит к следующим выводам:

1. Паттерны информативности характеристик для этих состояний визуально различаются: при некардиогенной патологии наибольшей значимостью обладают признаки дыхательной недостаточности (ранг 44 – 100) и температура тела (ранг 65), а наличие сердечных дефектов не столь значимы (ранг 10-18);
2. Давление в легочной артерии входит в число наиболее информативных характеристик (ранг 78 баллов);
3. Существенное значение в дифференциальной диагностике может играть наличие дефекта межжелудочковой перегородки (ранг 44);
4. Характеристики ультразвуковых феноменов достаточно информативны (ранг 36-40).

Вместе с тем, абсолютно неприемлемый уровень ошибок гипо- и гипердиагностики при дифференцировке кардиогенной и некардиогенной патологии легких позволяет считать эти выводы спекулятивными до проведения дополнительных детальных исследований.

На втором этапе была сформирована обучающая выборка, включающая в себя детей с пороками сердца (дефект межжелудочковой перегородки, де-

фект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток и открытое овальное окно в структуре сложного порока) с сопутствующими диагнозами: врожденная пневмония (n=9), аспирационная пневмония (n=7), вентиляторассоциированная инфекция (n=11) и детей (n=37) с теми же пороками, но не имеющими сопутствующих диагнозов.

Априорная вероятность классификации наличия патологии легких представлена в таблице 11. Как видно, вероятность выявления детей с сопутствующей патологией легких составляла 42,2%.

Таблица 11- Априорная вероятность классификации

Класс	Априорная вероятность (%)	Количество детей в классе
0	57.8	37
1	42.2	27

Результаты классификации представлены в таблице 12.

Таблица 12- Результаты классификации

		Истинная численность классов	
		0	1
Полученные классы	0	33	13
	1	4	14
	ИТОГО	37	27

Представленные в таблице 12 данные свидетельствуют о том, что из 37 детей, не имеющих патологии легких, правильно были классифицированы 33 ребенка, а 4 ребенка были ошибочно классифицированы, как имеющие патологию легких. Ошибка гипердиагностики патологии легких составила 10.8%. Из 27 детей, имеющих патологию легких, правильно были классифицированы 14, а 13 детей были ошибочно классифицированы как не имеющие патологии легких. Ошибка гиподиагностики составила 48.1%. Очевидно, что уровень ошибок – особенно ошибки гиподиагностики – также неприемлемо высок.

Информативность использованных для классификации признаков представлена на рисунке 3.

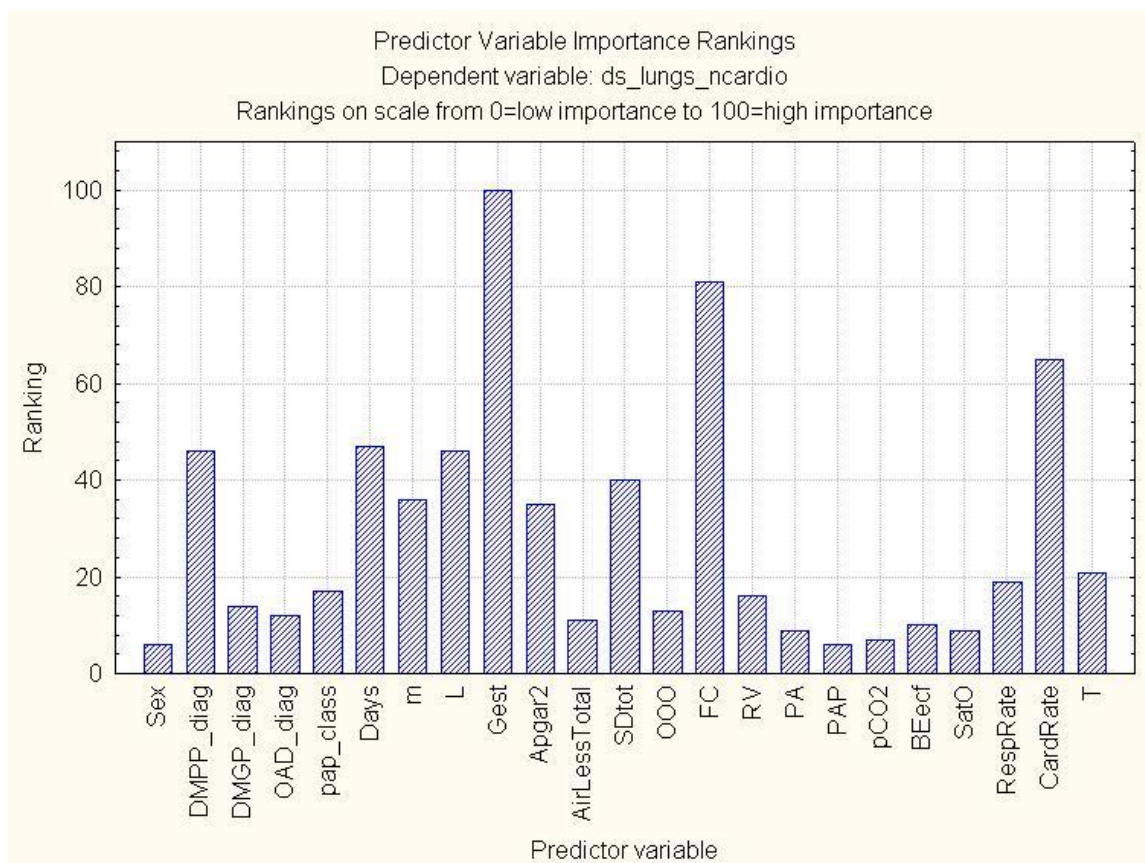


Рисунок 3- Информативность признаков, использованных в качестве управляющих переменных

Сравнительный анализ диаграмм, представляющих наиболее информативные для классификации характеристики для случаев гемодинамического отека легких (Рис. 1) и некардиогенной патологии (Рисунок-. 2, 3), приводит к следующим выводам:

1. Паттерн информативности характеристик визуально сходен с паттернами новорожденных с неосложненными пороками сердца, что и имеет следствием очень высокий уровень ошибок;
2. Характеристика SDtot достаточно информативна (ранг 40);
3. Очень высокой информативностью обладает характеристика gest (срок гестации при родах); ее информативность значительно выше, чем в случае неинфекционной патологии легких в сочетании с пороками сердца.

Абсолютно неприемлемый уровень ошибок гипо- и гипердиагностики не позволяет считать возможным в настоящее время сформировать решающие правила для дифференцировки кардиогенной и некардиогенной составляющих патологии легких в случае их сочетания.

В соответствии с действующими в Российской Федерации клиническими рекомендациями (Педиатрическая гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2015, 34 с.), диагноз педиатрической гипертензионной сосудистой болезни легких, ассоциированной с врожденными пороками сердца, рекомендуется

проводить обязательно с использованием двухмерной трансторакальной эхокардиографии. Ультразвуковая диагностика легких в список обязательных методов исследования не включена, что, собственно, и явилось основанием для проведения данной работы. В качестве скрининг-исследования при постановке диагноза «легочная гипертензия» используют доплерэхокардиографию, но «золотым стандартом» диагностики является катетеризация правых отделов сердца и прямое измерение давления (Galiè et al., 2009; Легочная гипертензия. Консенсус АСС/АНА, 2009). Разработаны алгоритмы диагностики педиатрической легочной гипертензии, основанные на первичном эхокардиографическом исследовании детей с клиническими симптомами или из групп риска (Агапитов Л.И., 2014), не предполагающие описание ультразвуковых феноменов альвеолярной консолидации и интерстициального синдрома.

Полученные нами результаты подтверждают целесообразность использования описаний интерстициального синдрома и альвеолярной консолидации в терминах ультразвуковой сонографии для оценки выраженности гемодинамического отека легких у детей раннего возраста с пороками сердца.

ВЫВОДЫ

1. Ультразвуковое исследование легких у детей раннего возраста в значительной мере дополняет рекомендованные в настоящее время программы диагностики гипертензионной сосудистой болезни легких, ассоциированной с врожденными пороками сердца, позволяя описать морфологические изменения на ранних стадиях развития патологического процесса.
2. Уровень обусловленности характеристик «альвеолярная консолидация» и «интерстициальный синдром» факторами, не связанными с гемодинамическими нарушениями вследствие наличия порока сердца, достаточно низок, что позволяет формулировать решающие правила для диагностики легочной гипертензии с ошибкой гипо- и гипердиагностики на уровне 0 – 27% при информативности этих характеристик в диапазоне 22 – 62 балла из 100 возможных.
3. Характеристики интерстициального отека и альвеолярной консолидации достоверно связаны с диаметром легочной артерии, средним давлением в легочной артерии, размером правого желудочка и левого предсердия, частотой сердечных сокращений, частотой дыхания и массой тела при рождении, что позволяет использовать их в комплексах маркеров состояния системы «сердце-легкие».
4. При описании состояния легких в терминах ультразвуковой диагностики интерстициальный отек является более информативным, чем альвеолярная консолидация, что обусловлено техническими сложностями вычисления площади консолидации, приводящими к большей ошибке.
5. Ультразвуковые феномены «альвеолярная консолидация» и «интерстициальный синдром» неспецифичны и не могут быть использованы для дифференциальной диагностики гемодинамических нарушений в легких, возник-

ших вследствие наличия врожденного порока сердца, и прочих видов патологии легких у детей раннего возраста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке состояния детей раннего возраста с врожденными пороками сердца ультразвуковое исследование легких целесообразно включать в дополнение к рекомендованным программам диагностики гипертензионной сосудистой болезни легких.

2. При оценке состояния легких у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца рекомендовано использовать ультразвуковые феномены «альвеолярная консолидация» и «интерстициальный синдром».

3. При диагностике гемодинамических нарушений в легких у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца рекомендовано использовать комплекс характеристик, включающий в себя описание альвеолярной консолидации и интерстициального синдрома в терминах ультразвуковой диагностики, возраст ребенка (дни жизни), показатель сократимости миокарда, значение фракции эжекции левого желудочка, диаметр овального окна, размер правого желудочка, уровень насыщения крови кислородом, частоту дыхания, частоту сердечных сокращений, обеспечивающий минимальную ошибку гиподиагностики при ошибке гипердиагностики на уровне 22 – 27%.

4. У детей раннего возраста ультразвуковые феномены легких нецелесообразно использовать для дифференциальной диагностики гемодинамических изменений в легких, ассоциированных с наличием порока сердца, и прочих – как инфекционных, так и неинфекционных - видов патологии легких.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Основные публикации автора по теме диссертации

1. Акиншин, И.И. Сравнительный анализ информативности ультразвукового и рентгенологического методов исследования в диагностике патологии легких у детей раннего возраста. / И.И. Акиншин, Е.В. Синельникова, **А.А. Мохаммад**, и др. // **Педиатр.** -2016. Т. 7. -№ 4. - С. 37-44.

2. Мохаммад А.А. Интерстициальный синдром и альвеолярная консолидация как сонографические маркеры гемодинамического отека легких у детей раннего возраста. / **А.А. Мохаммад**, И.И. Акиншин, Е.В. Синельникова, и др. // **Педиатр.** – 2017. –Т. 8. -№ 3. - С. 32-40.

3. Акиншин И.И. Возможности ультразвукового метода исследования легких у детей раннего возраста в качестве альтернативы классической рентгенографии. / И.И. Акиншин, **А.А. Мохаммад**, Е. В. Синельникова // Материалы межрегиональной научно - практической конференции с международным участием, посвященной памяти проф. Пиккеля М.В. «Апрельские чтения» - 2018. - С. 245-246.

4. Мохаммад А.А. Открытый артериальный проток у новорожденного. Лечить или не лечить? / **А.А. Мохаммад**, И.И. Акиншин // Инновационные подходы в современной науке, сб. ст. по материалам XVII международной научно – практической конференции. Москва. – М., Изд. «Интернаука». - 2018. - № 5 (17). - С. 27-32.
5. Мохаммад А.А. Легочная гипертензия как одна из главных проблем современной неонатологии. / **А.А. Мохаммад** // Сб. ст. по материалам XII международная научно-практическая конференция. Москва. - 2018. - № 3(12). - С. 15-19.
6. Мохаммад А.А. Результаты работы по прогнозам и диагностики давления в малом круге кровообращения. / **А.А. Мохаммад** // Сборник статей по материалам IX международной научно-практической конференции. Москва. – 2018. № 3 (8). - С. 39-43.
7. Мохаммад А.А. Сонографическая оценка давления в малом круге кровообращения у новорожденных детей. / **А.А. Мохаммад**, И.И. Акиншин, Е.В. Синельникова, В.Г. Часнык // **Журнал Современная наука: актуальные проблемы теории и практики**. Серия: Естественные и технические науки - 2018. - № 1. - С. 100-104.
8. Мохаммад А.А. Ультразвуковая сонография в диагностике патологии легких у новорожденных. / И.И. Акиншин, **А.А. Мохаммад**, Конгресс с международным участием (Здоровые дети - будущее страны). СПб. - 24-25 мая 2018 г.- С. 16.
9. Мохаммад А.А. Интерстициальный синдром и альвеолярная консолидация как сонографические маркеры гемодинамического отека легких при пороках сердца у детей раннего возраста / И.И.Акиншин, **А.А. Мохаммад**, А.А. Лясковик // Конгресс с международным участием (Здоровые дети - будущее страны). 24-25 мая 2018 г. - С. 12.
10. Акиншин И.И. Трансторакальная сонография как метод выбора с международным участием «Алмазовские чтения при исследовании легких у новорожденных детей. / И.И.Акиншин, **А.А. Мохаммад** // Всероссийская молодежная медицинская конференция». 16-18 мая 2018 г. С. 503.
11. Акиншин И.И. Оценка и клиническое значение реверберационных артефактов при ультразвуковом сканировании легких у новорожденных. / И.И. Акиншин, **А.А. Мохаммад** // Материалы Всероссийского научного форума студентов и молодых ученых «Студенческая наука». – 2018.- С. 113.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ООО – открытое овальное окно
ОАП – открытый артериальный проток
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
СЛА – стеноз легочной артерии
АДЛВ – аномальный дренаж легочных вен
ЦНС – центральная нервная система
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
КДР – конечный диастолический размер
ЭХОКГ – эхокардиография
ПЛГН – первичной легочной гипертензии новорожденных
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
LA - диаметр левого предсердия (мм)
RV – диаметр правого желудочка (мм)
РА – диаметр легочной артерии (мм)
PAVmax – максимальная скорость кровотока в легочной артерии (м/с)
РАР – среднее давление в легочной артерии (мм рт. ст.)
m – масса тела при рождении (г)
CardRate – частота сердечных сокращений в момент исследования (1/мин)
AirLessTotal – суммарную по всем сегментам площадь консолидированных участков легких (кв. мм)
PAVmax - максимальная скорость кровотока в легочной артерии (м/с),
pO₂ – напряжение кислорода в плазме крови в момент исследования (мм Hg)
RespRate – частота дыханий в момент исследования (1/мин)
DiafLung - отношение амплитуд движения диафрагмы и легких в единицах
mass – масса тела в момент исследования (г)
РАР – среднее давление в легочной артерии (мм рт. ст.)
SDtot - суммарное по всем сегментам легких количество В-линий в единицах
OAD – диаметр функционирующего артериального протока (мм)
DMPP – диаметр дефекта межпредсердной перегородки (мм)
Days – день жизни на момент обследования