

DEMOGRAPHIC AND BLOOD CIRCULATING MATERNAL FACTORS IN PREGNANT WOMEN WITH EARLY AND LATE PRE-ECLAMPSIA

Rasul – Zade Yu.G¹  Melieva D.A²  Arzikulov A.Sh² 

1. Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

2. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.

OPEN ACCESS
IJSP

Correspondence

Rasul-Zade Yu.G
Tashkent Pediatric Medical
Institute, Tashkent, Uzbekistan

e-mail: y_ras@mail.ru

Received: 06 January 2024

Revised: 12 January 2024

Accepted: 16 January 2024

Published: 31 January 2024

Funding source for publication:

Andijan state medical institute and
I-EDU GROUP LLC.

Publisher's Note: IJSP stays
neutral with regard to jurisdictional
claims in published maps and
institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the
authors. Licensee IJSP, Andijan,
Uzbekistan. This article is an open
access article distributed under
the terms and conditions of the
Creative Commons Attribution
(CC BY-NC-ND) license ([https://
creativecommons.org/licenses/by-
nc-nd/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Annotation. Preeclampsia, one of the “life-threatening obstetric syndromes,” complicates approximately 2–7% of pregnancies and is considered a leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. **Purpose of the study.** Comparison of the profile of circulating angiogenic (i.e., PIGF) and antiangiogenic (i.e., sVEGFR-1 and cardioplipin GPLC, phospholipid GPLF, and leptin GPLL) factors in patients with late-onset preeclampsia (LOPE) and in patients with severe early-onset preeclampsia (RNPE). **Material and methods.** A cross-sectional study was conducted by screening biological samples (n=116) from pregnant women. All examined patients were divided into the following groups: 1) patients with normal pregnancy (n=40); 2) severe RNPE (n=40); and 3) PNPE (n=36). **Results:** Studying the relationship in combinations involving leptin + antiplacental factor VEGFR-1 increases the diagnostic value of RNPE. In addition, the various ratios were not significantly associated with PE after adjusting for maternal age and gestational age at the time of blood collection. **Conclusions:** 1) At the time of diagnosis, the median concentrations of sVEGFR-1 and sVEGFR-1, leptin GPLL in maternal serum were significantly higher ($P>0.001$), and PIGF significantly lower ($P>0.001$) in patients with RNPE and PNPE than in women with a normal pregnancy; 2) Similarly, the ratios PIGF/sVEGFR-1, PLGF/ leptin GPLL, PLGF/(leptin GPLL × sVEGFR-1) and PLGF/(leptin GPLL + sVEGFR-1) were significantly lower in patients with RUPE and PNPE than in patients with normal pregnancy; 3) Median concentrations of leptin GPLL and the ratio PLGF/ leptin GPLL, PLGF/(leptin GPLL + sVEGFR-1) were significantly high in patients with RNPE ($P>0.001$) versus the indicators in patients with PNPE.

Преэклампсия, один из «жизнеугрожаемых акушерских синдромов», осложняет примерно 2–7% случаев беременности и является основным фактором материнской и неонатальной заболеваемости и смертности во всем мире [1,2].

В частности, пациентки с преэклампсией имеют более высокий уровень в циркулирующей крови концентрацию антиангиогенных факторов (т.е. растворимого фактора роста эндотелия сосудов рецептор-1 (sVEGFR-1, также называемый растворимой fms-подобной тирозинкиназой 1 (sFlt1)) и растворимый эндоглин (sEng)) и более низкая концентрация свободных веществ в крови матери ангиогенных факторов (т.е. фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и плацентарный фактор роста (PIGF)) [1–5], чем пациенты при нормальной беременности. Эти выводы были продемонстрированы как во время клинической диагностики преэклампсии, а также до клинических проявлений заболевания.

Роль активаторов эндотелия при преэклампсии могут выполнять различные субстанции, в том числе цитокины, эндотелиальные антитела, липиды и перекиси липидов, адгезивные молекулы, фрагменты ворсин синцитиотрофобласта, гомоцистеин [6].

Согласно данным литературы, оксидативный стресс в организме беременной при преэклампсии неотделим от процессов воспаления и тесно связан с изменениями липидного спектра [Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая., 2008; Shatzel J.J., Taylor J.A., 2017]. Липиды (полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов клеточных мембран) являются хорошим субстратом для перекисного окисления и, следовательно, способствуют формированию эндотелиальной дисфункции [1].

Кроме того, степень ангиогенного/антиангиогенного дисбаланса при преэклампсии имеет прогностическое значение и было связано с тяжестью заболевания. В своих исследованиях, Venkatesha и соавт (3, 5) сообщали, что концентрация сывороточного sEng были в три, пять и десять раз выше у лиц с легкой преэклампсией, тяжелой преэклампсией и HELLP (гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и низкий уровень тромбоцитов) синдроме, соответственно, по сравнению с контрольной группой того же гестационного возраста.

Насколько нам известно, данных относительно концентраций ангиогенных/антиангиогенных факторов в сыворотке пациентов с ранней и поздней преэклампсией, и зависимость тяжести преэклампсии от соотношения концентрации ангиогенных и антиангиогенных факторов с ранней преэклампсией нет.

Цель исследования. Сравнение профиля циркулирующих ангиогенных (т.е. PIGF) и антиангиогенных (т.е. sVEGFR-1 и кардиолипид GPLC, фосфолипид GPLF и лептин GPLL) факторов у пациентов с поздней начальной преэклампсией (ПНПЭ) и у пациентов с тяжелой формой ранней преэклампсии (РНПЭ).

Материал и методы. Поперечное исследование было проведено путем скрининга биологических образцов (n=116) беременных женщин. Все обследованные пациентки были распределены в следующие группы: 1) пациентки с нормальной беременностью (n=40); 2) тяжелая РНПЭ (n=40); и 3) ПНПЭ (n=36). Женщины с многоплодной беременностью, плоды с хромосомными и/или врожденными аномалиями, а также женщины с синдромом HELLP или у которых преэклампсия возникла после родов, были исключены.

Все участники предоставили письменное информированное согласие до взятия образцов крови. Сбор крови и ее использование в исследовательских целях были одобрены этической комиссией при Андижанском государственном медицинском институте.

Женщины с нормальной беременностью определялись как женщины без медицинского, акушерского или хирургических осложнений на момент исследования и беременности, соответствовал гестационному возрасту, в срок (≥ 37 недель беременности) (95) без неонатального осложнения.

Преэклампсию определяли как начало артериальной гипертензии (систолическое давление крови давление ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт.ст. как минимум в двух случаях, с разницей от 4 часов до 1 недели) после 20 недель беременности при протеинурии (≥ 300 мг в сутки) в сборе мочи или хотя бы одно измерение с помощью тест-полоски $\geq 2+$) (6, 96).

Тяжелая ранняя преэклампсия диагностировалась в соответствии с критериями, предложенными Американским колледжем акушеров и Комитетом гинекологов (ACOG (6)) (систолическое артериальное давление ≥ 160 мм рт. ст. и/или диастолическое кровяное давление ≥ 110 мм рт. ст. и/или протеинурия более 5 г за 24 часа или $\geq 3+$ белок на щупе или при наличии поражения нескольких органов (3,6). HELLP-синдром определялся как гемолиз (сывороточная ЛДГ > 600 МЕ/л; билирубин $> 1,2$ мг/дл; наличие шистоциты в периферической крови), повышение активности печеночных ферментов (сывороточная АЛТ и/или АСТ > 70 МЕ/л) и тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 100\ 000/\text{мм}^3$) (6,97).

Для детального анализа каждого случая - контроля была предпринята применять метод выявления межквартильного интервала (IQR). Методом можно определить как расстояние между верхним квартилем (Q3) и нижним квартилем (Q1) и медиану ($M=Q3-Q1$) этих двух показателей. Он также известен как метод выявления среднего разброса (Jiri Sonek., David Krantz., Jon Carmichael at all.2017).

Результаты и обсуждение.

Нами изучены демографические и клинические характеристики исследуемых групп в сравнительном аспекте.

Результаты представлены в табл.1

Таблица-1

Демографические и клинические характеристики исследуемой популяции

Показатели	нормальная беременность n=40	P	преэклампсия			
			ПНПЭ n=40	P	РНПЭ n=36	P
Возраст матери (лет)	20 (19-23)	0,1	23,5 (18-27)	0,2	17 (17-25)	0,01
Первично рожавшие	87(35)	0,005	57,5 (23)	0,3	75 (15)	0,3
ИМТ до беременности (кг/м ²)	25,8 (22,7-28,3)	0,3	27,6 (21,7-36,6)	0,8	25,5 (24,0-29,3)	0,6
ИМТ во время забора крови (кг/м ²)	30,7(27,6-35,2)	0,2	35,0 (27,6-44)	0,9	34,8(30,2-37,3)	0,3
Дельта ИМТ (кг/м ²)	4,8 (3,2-8,2)	0,1	5,1 (3,0-9,0)	0,2	7,9(5,1-2,2)	0,1

Максимальное систолическое АД (мм рт. ст.)	120 (110-130)	0,001	165 (151-180)	0,2	159 (150-174)	0,001
Максимальное диастолическое АД (мм рт.ст.)	68(60-72)	0,001	99 (88-104)	0,1	96(85-107)	0,001
Гестационный возраст на момент забора крови (недели)	38,6 (34,5-39,9)	0,1	37,5 (37,2-39,0)	0,6	34,7 (34,2-38,9)	0,2
Гестационный возраст во время родов (недели)	39,9(39,0-40,4)	0,001	36,8 (34,9-38,9)	0,1	34 (33,2-39,2)	0,001
Вес при рождении (грамм)	3400 (3122-3674)	0,001	2624 (2030-3062)	0,6	2569 (1546-3227)	0,001

Между исследуемыми группами были выявлены существенные различий в медианах по многим из показателей демографических характеристик, а также среднего гестационного возраста на момент взятия крови. У пациентов с тяжелой РНПЭ и/или ПНПЭ медианы были значительно выше максимального систолического и диастолического артериального давления и нижних медиан гестационного возраста при родов и веса новорожденного, чем у женщин с нормальной беременностью ($P>0,001$). Значительно различаются между пациентками с тяжелой ранней преэклампсией и пациентками с поздней преэклампсии в возрасте матерей и паритете родов ($P>0,001-0,01$).

Также достоверными были для РНПЭ различия в таких показателях как, гестационный возраст во время родов (недели) и веса при рождении с нормально протекающей беременностью ($P>0,001$). В этих же показателях относительно ПНПЭ и РНПЭ различия были минимальными. По остальным демографическим показателям существенных различий не выявлены.

Концентрация биогенных факторов как ангиогенный PIGF, антиангиогенный sVEGFR-1, кардиолипид GPLC, фосфолипид GPLF и лептин GPLL в материнской сыворотке у женщин с нормально протекающей беременностью и РНПЭ, ПНПЭ представлены в **Таблице 2**.

Таблица-2

Концентрация PIGF, sVEGFR-1, GPLC, GPLF и GPLL в материнской сыворотке у женщин с нормально протекающей беременностью и РНПЭ, ПНПЭ

Показатели (пг/мл)	Нормальная беременность N=30	ПНПЭ N=40	РНПЭ N=36	P1	P2
Ангиогенный фактор PIGF	349,20	82,4	42,4	>0,001	>0,001
Антиангиогенный фактор sVEGFR-1	7,252	22,630	25,080	>0,001	нд
Кардиолипид Ig G (GPLC)	1,4	1,3	1,1	нд	нд
Лептин (GPLL)	18.6	35.5	52.2	>0,001	>0,001
Фосфолипид Ig G(GPLF)	1,2	1,1	1,1	нд	нд

Фосфолипид Ig G(GPLF) 1,2 1,1 1,1 нд нд

Примечание: P1- нормальная беременность и РНПЭ/ПНПЭ, P2- РНПЭ и ПНПЭ

Средняя концентрация PIGF в материнской сыворотке было достоверно ниже у пациенток при ПНПЭ (82,4 пг/мл) и РНПЭ (42,4 пг/мл), чем у женщин с нормально протекающей беременностью (349,20 пг/мл) ($p<0,001$). У пациенток с РНПЭ и ПНПЭ регистрировались достоверно высокие показатели антиангиогенного фактора (sVEGFR-1), против показателя sVEGFR-1 женщин с нормально протекающей беременностью. Достоверных различий в средних концентрациях sVEGFR-1 между ПНПЭ и РНПЭ нами в наших исследованиях не обнаружены.

Связь между материнской сывороткой концентрации PIGF и ПНПЭ/ГНПЭ оставались незначительными и после поправки на материнскую возраст и срок беременности на момент взятия крови (ОШ 1,002, 95% ДИ 0,998–1,005; $p=0,37$). Также

следует отметить на высокую диагностическую значимость показателей биогенных белков при ПЭ. Липиды (полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов клеточных мембран) являются хорошим субстратом для перекисного окисления и, следовательно, способствуют формированию эндотелиальной дисфункции [Mol B.W.J., Roberts C.T., Thangaratinam S., 2016, Shatzel J.J., Taylor J.A., 2017].

Как видно из таблицы №2, концентрация биогенного амина в виде лептина (GPLL) были высоко достоверными для РНПЭ и достоверным для ПНПЭ ($P > 0,001-0,01$), против показателя GPLL при нормальной течения беременности. Также нами выявлена что, средняя концентрация GPLL были достоверно разными для РНПЭ и ПНПЭ ($P > 0,001$). В показателях кардиолипина (GPLC) и фосфолипида (GPLF) статистических достоверных отличий по изучаемым группам беременных женщин нами не обнаружены.

Учитывая выше изложенное, нами для детального анализа каждого случая - контроля была предпринята применять метод выявления межквартильного интервала (IQR). Методом можно определить как расстояние между верхним квартилем (Q3) и нижним квартилем (Q1) и медиану ($M = Q3 - Q1$) этих двух показателей. Он также известен как метод выявления среднего разброса (Jiri Sonek., David Krantz., Jon Carmichael at all.2017).

Средняя медиана PIGF в материнской сыворотке была достоверно ниже у пациенток при ПНПЭ (14,6 пг/мл, межквартильный размах (IQR) 11,0-25,0) и РНПЭ (30,0 пг/мл, IQR 44,9-145,9), чем у женщин с нормально протекающей беременностью (257,1 пг/мл, IQR 122,3-379,4; $p < 0,001$ для обоих сравнений) (табл 3).

Таблица-3

Показатели межквартильного интервала (IQR) плацентарного фактора (PIGF) у обследованных беременных (в пг/мл).

показатели IQR	Здоровые беременные	Беременность с РНПЭ	Беременность с ПНПЭ	P1	P2
Max	1215,0	93,0	45,0	>0,001	>0,001
Q1	122,3	28,0	11,0	>0,001	>0,001
Q2 mediane	257,1	30,1	14,6	>0,001	>0,001
Q3	379,4	58,1	25,0	>0,001	>0,001
Min	22,3	9,9	4,5	>0,001	>0,001

Примечание: P1- нормальная беременность и РНПЭ/ПНПЭ, P2- ГНПЭ и ПНПЭ

Средняя концентрация sVEGFR-1 в материнской сыворотке была выше у пациенток с тяжелым РНПЭ (45, 06 пг/мл, межквартильный размах (IQR) 15,0–60,45) и/или ПНПЭ (23, 52 пг/мл, IQR 18, 44–41, 19), чем у женщин с нормально протекающей беременностью. (4, 48 пг/мл, IQR 2,64–6,0; $p < 0,001$ для обоих сравнений). Медиана Концентрация sVEGFR-1 в материнской сыворотке существенно не отличалась между пациентками с тяжелой РНПЭ и с РНПЭ ($p = 0,2$). (табл 4).

Таблица-4

Показатели межквартильного интервала (IQR) антиплацентарного фактора (sVEGFR-1) у обследованных беременных (в пг/мл)

показатели IQR	Здоровые беременные	Беременность с РНПЭ	Беременность с ПНПЭ	P1	P2
Max	16,0	100,0	100,0	>0,001	Нд
Q1	2,64	15,0	18,44	>0,001	Нд
Q2 mediane	4,48	45,060	23,52	>0,001	>0,01
Q3	6,0	60,45	41,19	>0,001	Нд
Min	1,0	8,0	10,78	>0,001	нд

Примечание: P1- нормальная беременность и РНПЭ/ПНПЭ, P2- ГНПЭ и ПНПЭ

Средняя концентрация GPLL в материнской сыворотке была выше у пациенток с РНПЭ (23,1 пг/мл, межквартильный размах (IQR) 25,5-48,6) и/или ПНПЭ (33,6 пг/мл, IQR 23,1-56,7), чем у женщин с нормально протекающей беременностью (6,25 пг/мл, IQR 7,6-13,85; $p < 0,001$ для обоих сравнений) (табл 5). Средняя концентрация в сыворотке матери GPLL существенно отличался между пациентками с РНПЭ и теми пациентками, у кого с ПНПЭ ($p = 0,2$). Прослеживается связь между концентрациями GPLL в материнской сыворотке (пг/мл) и ранним началом ПЭ.

На такую связь указывают разность минимальных показателей межквартильного интервала лептина (GPLL) пациенток с РНПЭ и ПНПЭ (11,5 и 23,1>0,001).

Показатели межквартильного интервала (IQR) биогенного амина лептин (GPLL) у обследованных беременных (в пг/мл).

Таблица-5

Показатели межквартильного интервала (IQR) антиплацентарного фактора (sVEGFR-1) у обследованных беременных (в пг/мл)

Показатели IQR	Здоровые беременные	Беременность с РНПЭ	Беременность с ПНПЭ	P1	P2
Max	37,0	75,1	82,3	>0,001	Нд
Q1	7,6	25,5	23,1	>0,001	Нд
Q2 mediane	6,25	23,1	33,6	>0,001	>0,001
Q3	13,85	48,6	56,7	>0,001	Нд
Min	5,9	11,5	23,1	>0,001	>0,001

Примечание: P1- нормальная беременность и РНПЭ/ПНПЭ, P2- ГНПЭ и ПНПЭ

В современной литературе, приводятся данные о диагностической ценности соотношения циркулирующих биогенных аминов в плане ранней диагностики преэклампсии (86). Учитывая выше изложенное нами изучены диагностические возможности соотношения между PIGF, VEGFR-1 и GPLL у женщин с нормально протекающей беременностью, с РНПЭ и ПНПЭ.

Данные приведены в **таблице 6**

Таблица-6

Сравнение соотношений PIGF, VEGFR-1 и GPLL у женщин с нормально протекающей беременностью, с РНПЭ и ПНПЭ

показатели	Нормальная беременность	P1	РНПЭ	P2	ПНПЭ	P3
PIGF/sVEGFR-1	57,39 (46,32-63,2)	0,001	2,01 (1,86-0,96)	Нд	0,6207 (0,596-0,606)	0,001
PIGF/ GPLL	41,136 (16,09-27,39)	0,001	1,3 (1,09-1,19)	>0,001	0,434 (0,476-0,440)	0,001
PIGF/(GPLL X VEGFR-1)	9,1 (6,095-4,543)	0,001	0,029 (0,073-0,019)	Нд	0,185 (0,026-0,011)	0,001
PIGF/(GPLL +VEGFR-1)	23,95 (11,94-19,85)	0,001	1,79 (0,691-0,532)	>0,01	0,255 (0,265-0,255)	0,001

Примечание: P1- нормальная беременность и РНПЭ; P2- ПНПЭ и РНПЭ; P3 –нормальная беременность и ПНПЭ.

Соотношения PIGF/sVEGFR-1, PIGF/ GPLL, PIGF/(GPLL X VEGFR-1) и PIGF/(GPLL +VEGFR-1) (68) были значительно ниже у пациентов с РНПЭ и ПНПЭ, чем у пациенток с нормально протекавшей беременностью ($p < 0,001$ для всех сравнений. (табл. 6). Однако, соотношения PIGF/ GPLL и PIGF/(GPLL +VEGFR-1) существенно отличались между пациентками с РНПЭ и с теми пациентками, у кого ПНПЭ (табл. 6). Таким образом, изучение соотношения в комбинациях где фигурируют лептин +антиплацентарный фактор VEGFR-1 повышают диагностическую ценность РНПЭ. Кроме того, различные соотношения не были существенно связаны с ПЭ после поправки на возраст матери и срок беременности на момент взятия крови.

Эти данные поддерживают нашу идею о том, что дисбаланс между ангиогенным и антиангиогенными факторами +лептин в кровообращении матери могут играть решающую роль в патогенезе раннего преэклампсии.

Таким образом, похоже, что другие факторы, а не материнские циркулирующая концентрация ангиогенных и антиангиогенных факторов может быть вовлечена к предрасположению женщин к РНПЭ. Для детального изучения могут потребоваться дальнейшие исследования с охватом большой выборки, а также с продольным дизайном, чтобы определить, является ли один (GPLL) или несколько материнских факторов (биогенные и биофизические) прогностическую ценность для диагностики раннего начала преэклампсии и играют ли роль в патофизиологии преэклампсии.

Выводы:

1) На момент постановки диагноза медианные концентрации sVEGFR-1 и VEGFR-1, лептин GPLL в материнской сыворотке были значительно выше ($P > 0,001$), а PIGF значительно ниже ($P > 0,001$) у пациентов с РНПЭ и ПНПЭ, чем у

женщин с нормально протекающей беременностью;

2) Аналогично соотношения PIGF/sVEGFR-1, PLGF/ лептин GPLL, PLGF/(лептин GPLL × sVEGFR-1) и PLGF/(лептин GPLL + sVEGFR-1) были значительно ниже у пациенток с РНПЭ и ПНПЭ, чем у пациенток с нормальной беременностью;

3) Медианные концентрации лептина GPLL и соотношение PLGF/ лептин GPLL, PLGF/(лептин GPLL + sVEGFR-1) были достоверно высокими у пациенток с РНПЭ ($P > 0,001$) против показателей пациенток с ПНПЭ.

4) Степень ангиогенного/антиангиогенного дисбаланса сама по себе не является существенной связанной с началом ранней преэклампсией.

LIST OF REFERENCES

[1] Rasul – Zadeh Y., Melieva D., & Arzikulov A. CIRCULATING PROGNOSTIC BIOMARKERS OF PRE-ECLAMPSIA. International Journal of Scientific Pediatrics n.d.;2:223–8. <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2023-2-6-223-228>.

[2] Melieva D.A., Rasul-Zade Yu.G., & Arzikulov A.Sh. Features of the clinical course of preeclampsia in women in modern conditions. New Day in Medicine 2023;9:114–27.

[3] Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. Erratum to “The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention” [Int J Gynecol Obstet 145 Suppl. 1 (2019) 1-33]. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet 2019;146:390–1. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12892>.

[4] Poon LC, McIntyre HD, Hyett JA, da Fonseca EB, Hod M. FIGO Pregnancy and NCD Committee. The first-trimester of pregnancy - A window of opportunity for prediction and prevention of pregnancy complications and future life. Diabetes Res Clin Pract 2018;14:20-30.

[5] Roubalov L, Vojtěch J, Feyereisl J, Krofta L, Skřivánek A, Markovč I, Lošan P, Pilka R, Lubuška M. First-trimester screening for preeclampsia. Ceska Gynekol Summer 2019;84:361–70.

[6] Aylamazyan, E.K. Emergency care for extreme conditions in obstetric practice: hand. 4th ed, reprint and an additional one St Petersburg :SpecLit 2016:397.

RESULTS AND BENEFITS OF ULTRASOUND EXAMINATION IN ACUTE SCROTAL SYNDROME

Karimov D.K¹  Mirzakarimov B.Kh¹  Yulchiev K.S¹ 

1. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan

OPEN ACCESS
IJSP

Correspondence

D.K Karimov Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan
e-mail: karimovdonierbek212@gmail.com

Received: 07 January 2024

Revised: 13 January 2024

Accepted: 17 January 2024

Published: 31 January 2024

Funding source for publication: Andijan state medical institute and I-EDU GROUP LLC.

Publisher's Note: IJSP stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee IJSP, Andijan, Uzbekistan. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract. The goal of the study was optimization noninvasive methods of diagnosis in acute scrotum syndrome in children. **Material:** the results of treatment of children aged 1 to 18 years with acute scrotal syndrome were studied. Of these, 124 (61.4%) patients had torsion of the testicular hydatid, 57 (28.2%) had testicular torsion, and 21 (10.0%) had inflammation of the testicle and its elements. **Research method:** ultrasound results of patients with acute scrotal syndrome were used. **Result of the study:** in 41% of patients with uncomplicated hydatid torsion, minimal changes in the organs of the scrotum were detected by ultrasound; in 56.1% of patients with testicular torsion, there was a violation of the adjacent skin of the testicular vagina, in the structures of the spermatic cord of its part of the scrotum. **Conclusion:** with testicular torsion, the ultrasound criterion is an increase in blood flow in the internal organs by 2-4 times, an increase in the size of the testicle, heterogeneity of composition, and with hydatid torsion, the blood flow increases to 10% of normal significant (>20%) enlargement of the testicle. An average enlargement of the testicle with a moderate increase in blood flow (up to 10%) is regarded as acute epididymitis, and an increase in testicular size with an increase in blood flow up to 10% of the norm is considered an ultrasound criterion for acute orchitis.

Key words: testicle, hydatid, orchitis, acute scrotum.

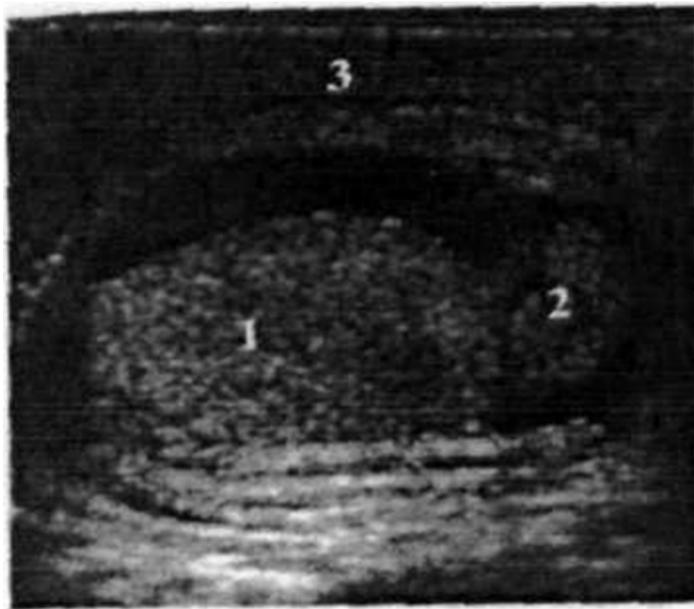
Relevance of the problem: Since the 90s of the last century, almost all pediatric surgeons have switched to active surgical tactics for acute testicular diseases in children, the use of ultrasound and Doppler ultrasound both during the acute disease and in the chronic stage, which has led to more accurate diagnosis and successful treatment of the results[1–3]. However, in the local literature, issues of hormonal and spermatogenic function in adult men who have suffered acute testicular disease (ATD) in early childhood have been practically not studied. Of particular importance are the optimization of surgical treatment and therapeutic and diagnostic measures in the acute period of the disease, as well as the development of pathogenetic approaches to the postoperative treatment of patients in this contingent[2,4–6].

Purpose of the research: Optimization of non-invasive diagnostic methods for acute inflammatory testicular diseases in children.

Materials and methods of research: Based on a retrospective analysis, the results of treatment of 202 patients who were treated with a diagnosis of ATD in the emergency surgery and urology departments of the Andijan Regional Children's Multidisciplinary Medical Center for 2015-2022 were studied. The clinical material of the study consisted of children aged from 3 months to 18 years. Patients were divided into 3 groups using modern clinical and statistical classification (ICD-10). According to these data, torsion of the hydatid (epididymitis) of the testicle was observed in 124 (61.4%), testicular torsion - in 57 (28.2%), epididymitis, orchiepididymitis, orchitis - in 21 (10.0%) children. The results of ultrasound and Doppler examination of patients were retrospectively studied. The results of ultrasound examination of 32 scrotums performed for diagnostic purposes at ATD. The echo graphic picture of acute testicular diseases was characterized by a number of signs and was divided into 2 main groups: specific signs and nonspecific or secondary echo symptoms characteristic of each disease. The nonspecific echo graphic criteria for acute testicular disease included the following extra testicular changes: 1. Thickening and layering of the testicular mucosa on the affected side compared with the contralateral side; 2. increased blood flow in testicular tunica albuginea; 3. accumulation of free fluid in the vaginal cavity. (1-picture).

Picture-1

Nonspecific changes in the scrotum: thickening and separation of the testicle, hydrocele. 1) testicle; 2) head of the epididymis; 3) testicular membrane.



Nonspecific ultrasound signs were secondary inflammatory changes against the background of scrotal swelling-hyperemia syndrome. In our study, nonspecific ultrasound symptoms were identified as a clear clinical picture of the disease in complications of hydatid torsion, testicular torsion, epididymitis and epididymorchitis.

In uncomplicated hydatid torsion and subclinical orchitis, no secondary inflammatory changes were detected. Nonspecific echo symptoms in traumatic injuries were found only in the case of hematoma of the testicular tunica albuginea and testicular rupture. Ultrasound data of 15 patients with hydatid torsion were studied. When the testicle or epididymis is tyrosinated, the duration of the echo graphic picture in children depended on the severity of clinical changes in the organs of the scrotum.

Depending on the picture of ultrasound changes, patients with hydatid torsion can be divided into 2 groups: 1) uncomplicated; 2) with complications. In patients of the first group, the testicular tunica albuginea membrane of the testicle is symmetrical, not thickened, the size, contours, echo structure of the testicle are not changed on both sides, the linear dimensions of the head of the epididymis are increased slightly, the blood flow in its parenchyma has increased slightly. In patients of the second group (complicated course of the disease), there is an accumulation of free fluid in the mucous membranes of the testicles, their thickening on the affected side compared to the contralateral side (nonspecific, secondary extra testicular echo symptoms). An increase in the linear dimensions of the head of the epididymis and a heterogeneous echo structure were noted. Ultrasound revealed increased blood flow in the epididymis and mucous membrane. In all patients, an additional echogenic formation of a round or oval shape was observed between the upper pole of the testicle and the head of the epididymis. The location, shape, and size of the hydatid varied with some changes. In some patients, hydatid was detected as a heterogeneous oval-shaped hyperechoic formation against the background of the epididymis. Polypositional scanning of the upper half of the scrotum when visualizing the hydatid is difficult makes it possible to determine the "pocket depth" between the upper pole of the testicle and the epididymis. Large-sized cystic-changed hydatids were very clearly visible against the background of free fluid accumulated in the cavity of the vaginal mucous membrane of the testicle. Polypositional scanning of the upper half of the scrotum at complications with visualization of hydatid allows to determine the "pocket depth" between the upper pole of the testicle and the epididymis. Large-sized cystic-changed hydatides were very clearly visible against the background of free fluid accumulated in the cavity of the vaginal mucous membrane of the testicle. Cystic-changed hydatid was defined as a hyperechoic flange, hypoechoic or anechoic round formation. The technical characteristics of diagnostic equipment have become of great importance in the diagnosis of hydatid. Although the echostructure of the epididymis was heterogeneous when using 5 MHz sensors, in the same patient it was possible to see an additional hyperechoic round formation against the background of the head of the epididymis when examined with 13 MHz sensors. Hypersensitivity has also been noted with Doppler's sensor in torsion of hydatid.

Very obvious inflammatory changes in the scrotal organs were detected when the hydatid was torsionated to a large extent. Damage to the hydatid with a diameter of 8–10–12 mm caused reactive inflammation of not only the epididymis, the testicular membrane, but also the testicle itself. At this time, the rounded shape of the testicle, an increase in the size of the epididymis, and visualization of the body of the epididymis and its tail were noted. Obvious secondary nonspecific echo symptoms were revealed. According to ultrasound data, increased blood flow in the projection of the testicle, epididymis, and testicular membrane was accompanied by a lack of blood flow in the hydatid itself. Echo graphic images of significant torsion of the hydatid resemble those of testicular torsion. The ultrasound mode allowed us to differentiate this disease. In contrast to the sharp decrease in blood flow with testicular torsion, hydatid torsion was accompanied by a marked increase in blood flow in the membrane, epididymis and testicle. The echo graphic picture of hydatid torsion in different subgroups is presented in **table-1**

Table-1

Echosymptoms of hydatid torsion

Structural unit	Echomarks	Uncomplicated course	Complicated course
Stromas	thickness	Not accelerated	enlarged
	Blood flow on ultrasound	Not accelerated	increased
Testicles	Dimensions	Age appropriate	Age appropriate
	Echo structure	Usual	Usual
	Blood flow on ultrasound	Not changed	Not changed
Epididymis	Dimensions	raising $2\leq$	raising $4\leq$
	Echo structure	Usual	different
	Blood flow on ultrasound	Slightly accelerated	increased
Additional formation (hydatid)	Dimensions	4–6 mm	8–12 mm
	Echo structure	same	different
	Blood flow on ultrasound	Not identified	Not identified

The table shows that the main difference between the complicated and uncomplicated course of the disease is noted in the identification of secondary inflammatory changes in the membrane of the testicle and epididymis. It is worth noting that the complicated course of the disease was determined mainly in small torsion of hydatid 4–6 mm in size. Thus, during ultrasound examination of patients with uncomplicated hydatid torsion, minimal changes in the scrotal organs were observed. In patients with a complicated course of the disease, very pronounced echo graphic symptoms were characterized by secondary inflammatory changes in the scrotum.

Considering that clinical signs of testicular torsion indicated urgent surgical intervention and in some cases (during the evening and night shifts) it was not possible to perform ultrasound, 27 (47.3%) patients in the main observation group for testicular torsion underwent ultrasound before surgery. In case of testicular torsion, regardless of the duration of the disease, nonspecific ultrasound signs of acute testicular disease were detected in all cases. When testicular torsion lasts 24 hours or more, ultrasound reveals thickening and layering of the testicular membrane, increased blood flow in the stroma. The echographic picture of testicular torsion was clearly differentiated (**Table 2**).

Table-2

Echosymptoms at testicular torsion

Structural Unit	Echomarks	Testicular torsion
Stroma	Thickness	enlarged
	Blood flow on ultrasound	increased
free fluid	accumulation	identified
	Dispers suspensions	identified
Testicular	Dimensions	increased
	Echogenicity	decreased
	Blood flow on ultrasound	Decreased or not
Epididymis,head	Dimensions	increased
	Echogenicity	decreased
	Blood flow on ultrasound	Decreased or not

Seminal system	Linear process	impaired
	Blood flow on ultrasound	separately, raised up

In 32 (56.1%) boys aged 11-18 years, disturbances were detected in the vaginal stroma of the testicle and in the scrotum, in the structure of the seminal system. In them it was not possible to observe linear processes in the structure of the seminal system from the distal surface to the inguinal ring. At the same time, the flow in the inguinal canal of the elements of the spermatic cord did not change. From the data presented in the table, we can conclude that obvious echographic changes during testicular torsion were detected in all elements of the scrotum. When characterizing the testicles, changes were found in all echo marks. Also, if it is possible to see this formation due to the normal relative position of the scrotal organs, changes in the epididymis, in the hydatid, are detected. All patients showed an average amount of free fluid accumulation in the intrinsic vaginal stroma, while in all cases there was a diffuse solution in the fluid. This characteristic of free fluid distinguishes testicular torsion from other acute conditions (with the exception of the collection of blood seen with hematoceles in some traumatic scrotal injuries). Against the background of accumulation of free fluid with a dispersed solution, a round-shaped testicle with a clear flat contour and slightly enlarged dimensions was revealed. The echogenicity of the testicular parenchyma is reduced, the exostructure is homogeneous or diffusely heterogeneous during long periods of the disease.

There was a disturbance in the functioning of the scrotal organs - the testicle was torsionated, the head of the epididymis could not be determined in its place. Polypositional scanning revealed a significant increase in the linear dimensions of the testicles. The echogenicity of the epididymis was very low compared to the echogenicity of the testicular parenchyma with a heterogeneous echostructure.

Data comparing the diagnostic value of the main clinical and ultrasound symptoms depending on the presence or absence of inflammatory changes in the scrotal organs are presented in **Table 3**.

Table-3
Sensitivity and specificity of the main clinical and ultrasound symptoms of acute testicular diseases at different stages of the disease.

		Sensitivity (Se)		Specificity (Sp)	
		No	yes	no	yes
Testicular torsion					
Clinics	Prehn symptom	100%	12%	94%	90%
	Horizontal position of the testicle	100%	4%	100%	100%
Ultrasound	Testicle enlargement >20%	0	66,6%	85,7%	75%
	Heterogeneity of the testis and epididymis	100%	100%	83,3%	85,7%
Hydatid torsion					
Clinics	Pain in the epididymis	100%	38%	64%	96%
	Detection of formation by palpation at the upper pole	100%	13%	73%	96%
Ultrasound	Epididymal enlargement >20%	66,6%	66,6%	80%	80%
	Isolated testicular heterogeneity	100%	100%	75%	100%

In diseases of testicular torsion and of hydatid, as can be seen from the table, the sensitivity of clinical symptoms before the onset of swollen and hyperemic scrotum syndrome is high (100%), ultrasound symptoms show slightly less sensitivity (66.6–100%). However, with the appearance of local inflammatory reactions, the sensitivity of clinical symptoms decreases dramatically (4-38%), while the diagnostic value of ultrasound signs remains unchanged (Se = 66.6-100%). The specificity of clinical and ultrasound

symptoms remains highly stable regardless of the stage of the disease.

We could not see the hydatid separately from the epididymis. However, indirect signs, such as testicular enlargement by more than 20% and its unequal composition, indicate obvious damage to the epididymis. Significant (>20%) enlargement of the epididymis on ultrasound is due to a combination of the size of the epididymis itself and the damaged, sharply enlarged scrotum. To visualize the hydatid and epididymis separately, a 10.51–4.5 MHz sensor is required. The heterogeneity of the testicles on ultrasound, in our opinion, is associated with the visualization of a disrupted hydatid. The average increase in arterial and venous blood flow (up to 10%) reflects secondary inflammatory processes in the epididymis. Acute epididymitis is characterized by a moderate increase in the size of the epididymis and homogeneity of its composition. A moderate increase (up to 10%) in arterial and venous blood flow in the vessels of the internal organs of the testicle indicates inflammation.

It should be noted that during this study, ultrasound criteria for acute orchitis were divided. These included: an increase in the size of the testicles, homogeneity of the echo structure of the gonads with normal blood flow in the internal organs. Clinically (without surgical exploration) it was not possible to differentiate between orchitis and epididymitis. We encountered certain difficulties in the ultrasound diagnosis of testicular torsion.

In all children with torsion of the gonads, we found that the size of the damaged testicle was increased, the echo structure was heterogeneous, and its contours were unclear compared to the contralateral organs. Most patients experienced a sharp decrease in blood flow to the internal organs (up to its disappearance). In observations during this study, with testicular torsion, the linear velocity of arterial blood flow increased by 2 times, and venous blood flow by 5 times. According to the law of hydraulics, fluid flow (volume) depends on flow speed and area. It follows that without changing other parameters, a decrease in the diameter of the vessel leads to an increase in the fluid flow rate. The increase in arterial and venous blood flow velocity observed in this study may indicate a sharp obstructive incomplete reduction in vascular diameter during testicular torsion. An increase in venous linear blood flow velocity is a sign of indirect compression on the outside of a vessel significantly larger than the artery. The reason for this phenomenon is in the anatomical structure of the walls of arterial and venous vessels.

Thus, when the testicle is twisted, the blood flow in the internal organs sharply decreases (even disappearing) or increases 2–4 times along with an increase in the size of the testicle and the heterogeneity of its composition. Ultrasound examination criteria were calculated. Ultrasound criteria for hydatid torsion were significant (>20%) enlargement of the epididymis with an increase in blood flow to 10% of normal and its heterogeneity. Ultrasound criteria for acute epididymitis are a moderate increase in blood flow (up to 10%) and testicular homogeneity. Ultrasound criteria for acute orchitis include an increase in testicular size, heterogeneity of its composition and disturbance of blood flow up to 10% above normal.

LIST OF REFERENCES

- [1] Tsap N.A. Ways to create a register of reproductive health of boys and adolescents in a constituent entity of the Russian Federation. Fifth Russian Congress “Modern technologies in pediatrics and pediatric surgery” – M 2016:544.
- [2] Sharov A.N. Rehabilitation of children operated on the organs of the reproductive system. Sixth Russian Congress “Modern technologies in pediatrics and pediatric surgery” – M 2017:386.
- [3] Karadeniz T. Prospective comparison of colour Doppler ultrasonography and testicular scintigraphy in acute scrotum. *Int Urol Nephrol* 2016;28:543–8.
- [4] Averchenko M. V. Ultrasound diagnostics of volumetric fluid formations of the scrotal organs in children. Ninth Russian Congress “Innovative technologies in pediatrics and pediatric surgery” - M, 2010:332.
- [5] Bolotov Yu. N. Interpretation of the results of ultrasound Dopplerography of the testicles in the complex diagnosis of acute testicular diseases in children. Fifth Russian Congress “Modern technologies in pediatrics and children’s surgery» - M 2006:508.
- [6] Sato N. Clinical study on 16 cases of testicular torsion. *Hinyokika Kiyo* 2019;35:1877–80.

QUALITY OF LIFE AS A CRITERION FOR THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT AND PREVENTION OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH OBESITY

G.A.Mamatkhuzhaeva¹  M. A. Umarova¹  A.S. Saliyev¹ 

1. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.

OPEN ACCESS
IJSP

Correspondence

Mamatkhuzhaeva G.A. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.

e-mail: dr_mgulhoyo94@mail.ru

Received: 08 January 2024

Revised: 14 January 2024

Accepted: 18 January 2024

Published: 31 January 2024

Funding source for publication:

Andijan state medical institute and I-EDU GROUP LLC.

Publisher's Note: IJSP stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee IJSP, Andijan, Uzbekistan. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract: In recent years, evidence has emerged of a strong relationship between obesity and mental illness, which affects all aspects of a person's quality of life. **The purpose of** this work was to study the quality of life of children and adolescents before and after treatment. **Material and methods:** In our study, the quality of life was assessed in 120 children and adolescents from 7 to 17 years old with idiopathic obesity (60 girls and 60 boys) and 120 practically healthy children with normal body weight. The average age of the subjects was 14.45 ± 0.16 years. The survey was conducted after the study procedure was explained to children and parents. The pediatric quality of life questionnaire PedsQL 4.0 was used in this work. **Results:** In obese children, with a decrease in body weight, there is a significant improvement in all indicators of quality of life except school functioning. Losing body weight improves appearance, which increases the emotional level, and children gain self-confidence. **Conclusions:** Data from the work conducted indicate the feasibility of an integrated approach to assessing the health indicators of obese children. Assessing the child's quality of life before, during and after treatment can help improve the medical care system for children with obesity.

Key words: children, obesity, quality of life, healthy lifestyle.

Kirish: Semirib ketish ham kattalar, ham bolalar uchun stigmatizatsiyalovchi kasallikdir[1]. Semirib ketgan bolalar ko'pincha ijtimoiy moslashuvning buzilishi, o'zini o'zi belgilash, o'zini ifoda etish va tengdoshlari bilan muloqot qilish, depressiya va hatto o'z joniga qasd qilish bilan bog'liq muammolarga duch keladilar[2,3]. Bunday bemorlar, ayniqsa o'smirlar, ko'pincha hayotning ko'plab sohalarida kamsitishlarga duch kelishadi[4]. Normal vaznli bolalar bilan solishtirganda, semiz bolalar kamida uch marta ko'proq masxara qilinadi va ko'pincha dangasa yoki пассив интеллектлии sifatida qabul qilinadi[5]. So'nggi yillarda semirish va ruhiy kasalliklar o'rtasidagi kuchli bog'liqlik haqida dalillar paydo bo'ldi, bu insonning hayot sifatining barcha jabhalariga ta'sir qiladi[6,7]. Hayot sifatini baholash tadqiqotchilarga semizlik muammosini nafaqat jismoniy komponent (masalan, BVI) nuqtai nazaridan, balki hissiy, kognitiv va ijtimoiy sohalar nuqtai nazaridan ham kengroq ko'rib chiqishga imkon beradi[8,9]. Semizlik bilan og'rigan bolalarda hayot sifatini o'rganishga bag'ishlangan tadqiqotlar doimiy ravishda o'sib borishiga qaramay, mutlaq raqamlarda ularning soni unchalik katta emas[10].

Tadqiqot maqsadi: davolash paytida semirib ketgan bolalar va o'smirlarning hayot sifati dinamikasini o'rganish.

Material va usullar: Bizning tadqiqotimizda idiopatik semizlik bilan og'rigan 7 yoshdan 17 yoshgacha bo'lgan 127 nafar bolalar va o'smirlar (62 qiz va 65 o'g'il bolalar) va normal tana vazniga ega 120 amalda sog'lom bolalarda hayot sifati baholandi. Taqqoslash guruhiga bolalarni kiritish mezoni edi semizlik yoki ortiqcha vaznning yo'qligi, shuningdek, o'tkir kasalliklar, surunkali kasalliklarning kuchayishi. Bemorlarning o'rtacha yoshi $14,45 \pm 0,16$ yoshni tashkil etdi. So'rov bolalar va ota-onalarga o'rganish tartibi tushuntirilgandan so'ng o'tkazildi. Ushbu ishda PedsQL 4.0 (Pediatric Quality of Life Questionnaire) pediatrik hayot sifatini baholash anketasi ishlatilga, ota onalar uchun PedsQL 4.0-Parent суровнома вариантдан фойдаланилди.

Anketa quyidagi shkalalarga birlashtirilgan 23 savoldan iborat edi: jismoniy faoliyat, hissiy faoliyat, ijtimoiy faoliyat, rol (aqliy) faoliyat. Hayot sifatining psixo-ijtimoiy komponentining umumiy balli baholandi (hissiy, ijtimoiy, aqliy tarozilarning xususiyatlari ishlash), jismoniy faoliyat va umumiy ball anketaning barcha shkalalari. Ballarning umumiy soni 100 balllik tizimda hisoblab chiqilgan: Umumiy qiymat qanchalik yuqori bo'lsa, bolaning hayot sifati shunchalik yaxshi bo'ladi. Asosiy ma'lumotlar bazasini yaratishda muharrir MS Excel 2016 elektron jadvallari ishlatilgan. Statistik ma'lumotlarni qayta ishlash Statistica 10 dastur paketlari yordamida amalga oshirildi, SAS JMP 10, Biostatistika. Biz foydalangan o'zgaruvchilarni aniqlash uchun quyidagi ko'rsatkichlar: kuzatishlar soni (n), o'rtacha qiymat (M), standart xato (t), standart og'ish (a). Ikki guruhdagi belgilar qiymatlaridagi farqlarning statistik ahamiyati Parametrik bo'lmagan

Mann-Whitney testi yordamida aniqlangan. Kategorik o'zgaruvchilarni taqqoslashda, farqning ahamiyatini baholash nisbatlar Pearson chi-kvadrat testi (χ^2) yordamida amalga oshirildi. O'zgaruvchan orasidagi munosabatlarni aniqlash uchun Spirmenning daraja korrelyatsiyasi (r) koeffitsient ishlatilgan. Baholash mezonlari: 0,3 yoki undan kam - zaif ulanish ko'rsatkichlari; qiymatlar 0,4 dan ortiq, lekin 0,7 dan kam - ulanishning o'rtacha yaqinlik ko'rsatkichlari va 0,7 yoki undan ortiq qiymatlar ko'rsatkichlardir yuqori bog'liqlik zichligi. Tarqalishi ma'lumotlarini tavsiflashda normaldan farq qilgan, median (Me) va kvartillar (25%); 75%) foydalanildi. Oddiy ma'lumotlarni taqsimlash gipotezasini tekshirish Shapiro-Uilkning moslik testi yordamida amalga oshirildi. Normal taqsimotda ma'lumotlar o'rtacha standart og'ish ($M \pm a$) sifatida taqdim etiladi. Farqlar statistik jihatdan baholandi $p < 0,05$ da sezilarli deb olindi. Kasallikning rivojlanish xavfini hisoblash uchun ishonch oraliqlarini hisoblash bilan nisbati (OR) hisoblangan (95% II).

Natijalar va munozaralar: Nazorat guruhiga nisbatan semirib ketgan bolalar va o'smirlarning hayot sifati ko'rsatkichlari 1- jadvalda keltirilgan.

Jadval-1

Semirish bor bemorlarda hayot sifati ko'rsatkichlarini baholash

Hayot sifati parametrlari	Semirib ketgan bolalar, n =127	Sog'lom bolalar, n =120	R
Jismoniy faoliyat	68,7 \pm 1,25	86,16 \pm 1,23	0,015
Hissiy faoliyat	54,16 \pm 1,38	76,46 \pm 1,46	0,374
Ijtimoiy faoliyat	59,29 \pm 1,85	84,82 \pm 1,22	0,001
Maktab faoliyati	67,1 \pm 1,84	76,64 \pm 1,41	0,008
Psixo-ijtimoiy salomatlik	68,04 \pm 1,11	76,41 \pm 1,14	0,031
Hayot sifatining umumiy ko'rsatkichi	74,56 \pm 1,12	78,24 \pm 1,14	0,029

1-jadvaldan ko'rinib turibdiki, semirib ketgan bolalarda hayot sifatining umumiy ko'rsatkichlari normal vaznli bolalarga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada past. Eng katta farqlar «Ijtimoiy faoliyat» shkalasida topilgan. Semirib ketgan bolalarda jismoniy faoliyat ko'rsatkichlari ham sog'lom tengdoshlariga qaraganda ancha past. Semirib ketgan bolalar tez charchashini, nafas qisilishi va mushaklarning og'rig'i jismoniy mashqlar paytida paydo bo'lishini, jismoniy mashqlarni yomon bajarishlarini va sport o'yinlarida kamroq qatnashishlarini ta'kidladilar. Bemorlarning ikkala guruhida ham hissiy faoliyat ko'rsatkichlari past edi; guruhlar o'rtasida sezilarli farqlar topilmadi.

Semizlik mavjud o'g'il bolalar va qizlar uchun hayot sifati ko'rsatkichlaridagi gender farqlari o'rganildi. Semizlik mavjud qizlar va o'g'il bolalar uchun hayot sifati natijalar shuni ko'rsatadiki, qizlarning hayot sifati ko'rsatkichlari o'g'il bolalarnikiga qaraganda pastroq edi, ammo statistik jihatdan sezilarli farqlar faqat hissiy faoliyatda ($P = 0,034$) olingan. Ko'rinishidan, qizlar ortiqcha vazn bilan bog'liq tashqi ko'rinishdagi nuqsonlarga ko'proq sezgir.

Biz semirib ketgan bolalar va ularning ota-onalari o'rtasida so'rovnomma o'tkazdik.

Ota-onalar farzandlarining hayot sifatini bolalarning o'zlariga qaraganda pastroq baholaydilar. Istisno - bu hissiy faoliyat, bu erda ota-onalarning reytinglari statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori. Ehtimol, ota-onalar o'z farzandlarining muloqot muammolarini kam baholagan.

Shunday qilib, deyarli barcha ko'rsatkichlar bo'yicha semiz bolalarning hayot sifati normal tana vazniga ega tengdoshlariga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada past bo'lib, bu bolaning psixo-emotsional holatida (o'ziga bo'lgan ishonchsizlikning shakllanishi, tashvish va depressiya bilan o'zlariga nisbatan salbiy munosabatdan keyingi tashvish va depressiya aks etadi).

Asoratsiz semirib ketgan bolalar (85 kishi) va metabolik sindromli bolalar (42 bola) hayot sifati ko'rsatkichlari solishtirildi. Asoratlarsiz semirib ketgan bolalarda hayot sifatining umumiy ko'rsatkichi 74,49 \pm 1,31 ballni, metabolik sindromli bolalarda - 58,17 \pm 1,65 ($p = 0,384$) ni tashkil etdi. Asoratlarsiz semirib ketgan bolalarda jismoniy faoliyat - 68,7 \pm 1,56; metabolik sindromli bolalarda - 69,86 \pm 8,68 ($p = 0,019$). Hissiy faoliyat ko'rsatkichlari mos ravishda 54,18 \pm 1,24 va 58,45 \pm 2,29 ($p = 0,029$) edi. Asoratlarsiz semirib ketgan bolalarda ijtimoiy faoliyat 69,29 \pm 19,4, MS bilan kasallangan bolalarda - 70,3 \pm 16,9, $p = 0,047$. Maktab (aqliy) faoliyati mos ravishda 70,05 \pm 20,19 va 64,9 \pm 20,19, $p = 0,129$.

Metabolik sindrom bilan tshxislangan bolalarda asoratlanmagan semizlik bilan og'rig'an bolalarlarga qaraganda jismoniy, hissiy va ijtimoiy faoliyat darajasiga statistik jihatdan sezilarli darajada past.

Asoratlangan semizlik bilan og'riqan 17 bolada metabolik sindromning tarkibiy qismlaridan biri arterial gipertenziya mavjud edi. Arterial gipertenziya mavjud bo'lgan metabolik sindromli bolalarda hayot sifatining umumiy ko'rsatkichi arterial gipertenziya aniqlanmagan bolalarga qaraganda sezilarli darajada past ($60,28 \pm 4,87$) ($72,05 \pm 2,65$) ($p = 0,021$).

Uglevod va yog 'almashinuvi buzilgan bolalarning hayot sifatini solishtirganda, statistik jihatdan muhim farq olinmadi.

Ma'lumki, davolanish natijalari hayot sifati ko'rsatkichi asosida baholanadi. Bemorning hayot sifatini yaxshilashga olib kelmaydigan davolanishni qoniqarli deb atash mumkin emas[2].

Terapiya samaradorligini baholash uchun semirishni davolashda ijobiy ta'sir ko'rsatadigan bemorlarda hayot sifati ko'rsatkichlari dinamikasi tahlil qilindi (BVI pasaysa metabolik jarayonlar yaxshilanadi). **2-jadvalda** bolalar va o'smirlarning tekshiruv boshida va terapiya boshlanganidan bir yil o'tgach olingan so'rov natijalari keltirilgan.

Jadval-2

Bolalar va o'smirlarning tekshiruv boshida va terapiya boshlanganidan bir yil o'tgach olingan so'rov natijalari

Hayot sifati parametrlari	So'rov boshida n=78	Terapiya boshlanganidan bir yil keyin, n = 45	R
Jismoniy faoliyat	69,9 ± 1,78	78,7 ± 1,43	0,023
Hissiy faoliyat	63,6 ± 1,34	69,5 ± 1,56	0,041
Ijtimoiy faoliyat	67,5 ± 1,46	86,3 ± 1,44	0,015
Maktab faoliyat ko'rsatmoqda	67,9 ± 1,56	70,9 ± 1,49	0,12
Psixosozial salomatlik	68,9 ± 1,62	75,2 ± 1,35	0,045
hayot sifatining umumiy ko'rsatkichi	69,7 ± 1,78	76,3 ± 1,48	0,032

Semirib ketgan bolalarda tana vaznining pasayishi bilan maktab faoliyatidan tashqari hayot sifatining barcha ko'rsatkichlarida sezilarli yaxshilanish kuzatiladi. Tana vaznini yo'qotish tashqi ko'rinishni yaxshilaydi, bu emotsional holatni oshiradi va bolalarni o'zlariga bo'lgan ishonchi oshadi. Bemorlarning ta'kidlashicha, ularning tengdoshlari bilan munosabatlari yaxshilangan va jismoniy faollik oshgan. Biroq, hayot sifati ko'rsatkichi sezilarli darajada yaxshilanganiga qaramay, u hali ham semirib ketgan tengdoshlariga qaraganda past bo'lib qoldi.

Olingan natijalar boshqa tadqiqotchilarning[4–6] ma'lumotlari bilan taqqoslanadi, ular ham semizlikdan aziyat chekadigan bolalar va o'smirlarning semirishi bo'lmagan tengdoshlariga qaraganda jismoniy, ijtimoiy va aqliy faoliyat uchun hayot sifati ko'rsatkichlari sezilarli darajada past ekanligini ta'kidladilar.

Amalga oshirilgan ishlar ma'lumotlari semirib ketgan bolalarning sog'ligi ko'rsatkichlarini baholashga kompleks yondashuvning maqsadga muvofiqligini ko'rsatadi. Davolanishdan oldin, davolash paytida va undan keyin bolaning hayot sifatini baholash semirishdan aziyat chekadigan bolalarga tibbiy yordam ko'rsatish tizimini yaxshilashga yordam beradi.

LIST OF REFERENCES

- [1] Martynova I.N., Vinyarskaya I.V., Terletskeya R.N. Changes in the quality of life in obese children. Russian Journal of Pediatrics 2018.
- [2] Denisov M.Yu., Kovarenko M.A., Petrusenko O.I., Shvedkina E.Yu. Assessment of the relationship between some risk factors for the development of obesity in young children. Newsletter of Novosibirsk State University Series: Biology, clinical medicine 2012;10:115–21.
- [3] Gurova M.M. Epidemiology of obesity in children at the present stage. Questions about the children's diet. 2014;12:36–45.
- [4] Rakočević L.V. Exogenous factors of obesity in children in Montenegro. Modern problems of Science and education 2011:47.
- [5] Baranov A.A., Albitsky V.Yu., Vinyarskaya I.V. The study of the quality of life in Pediatrics. M; Union of Pediatricians of Russia 2010:11.
- [6] Akhmedova R.M., Sofronova L.V., Vladimirova K.N. Assessment of the quality of life of adolescents with endocrine disorders. Pediatrician 2016;7:16–21.
- [7] Postnikova E.V., Smirnov I.E., Maslova O.I., Namazova, Baranova L.S. Clinical

and pathogenetic significance of endothelial dysfunction in the development of obesity in children. *Russian Journal of Pediatrics* 2013:36–40.

[8] Samoilova Yu.G., Kravets E.B., Semke V.Ya., Belokrylova M.F. Clinical and psychological characteristics and quality of life levels of children and adolescents with constitutional exogenous obesity. *Mother and child in Kuzbass* 2006:20–5.

[9] Aleshina E.I., Novikova V.P., Guryeva V.A., Komissarova M.Yu. Nutrition and eating behavior of children with II-III obesity and chronic gastroduodenitis. *Preventive and clinical medicine* 2012:7–10.

[10] Andreeva O.V., Odintsova V.V., Fesyun A.D., Gurevich K.G., Gorchakova N.M. Awareness of the emotional well-being of health schools and patients in the clinic. *Problems of standardization in health care* 2015:3:8–15.

MODERN APPROACHES TO PREVENTION AND CORRECTION OF DISORDERS OF AUTONOMIC REGULATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS.

Arzikulov A.Sh¹ Saliev A.S¹ *1. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.*OPEN ACCESS
*IJSP***Correspondence**

Arzikulov A.SH, Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.

e-mail: pediatr60@mail.ru**Received:** 9 January 2024**Revised:** 15 January 2024**Accepted:** 19 January 2024**Published:** 31 January 2024**Funding source for publication:**

Andijan state medical institute and I-EDU GROUP LLC.

Publisher's Note: IJSP stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee IJSP, Andijan, Uzbekistan. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract: The health status of children worsens over the years of schooling; the creation of health and rehabilitation programs for students remains especially relevant. This review article is devoted to one of the pressing problems of pediatrics - the prevention of autonomic dystonia in children and adolescents. Vegetative dystonia, being a premorbid background for a number of somatic diseases in children, is widespread throughout the world and covers all age periods of children and adolescents. The autonomic nervous system plays a large role in the occurrence of many diseases of the cardiovascular system, therefore, in-depth vegetological diagnostics is necessary with subsequent correction of nervous influences on the heart and blood vessels in cases of pronounced deviations.

Key words: vegetative dystonia, children and adolescents, prevention

Одной из главных задач современной педиатрии является совершенствование профилактики заболеваний и оздоровления детей [1,2]. В программе охраны здоровья подрастающего поколения особое место должны занимать школьники - самый большой по численности контингент, составляющий около 1/6 всего населения страны [2–6]. В этой связи очень важной представляется проблема исследования особенностей развития детей с целью выявления самых начальных отклонений и своевременной их коррекции. Учитывая, что состояние здоровья детей ухудшается за годы обучения в школе, особенно сохраняется актуальность создания оздоровительных и реабилитационных программ для учащихся.

Во всех развитых странах мира профилактика сердечно - сосудистых заболеваний является приоритетным направлением здравоохранения [2,5,7–10]. Для того, чтобы осуществлять лечебные и реабилитационные мероприятия для детей и подростков с сердечно -сосудистыми заболеваниями, мы должны знать, в какой форме эти заболевания проявляются у детей в повседневной жизни, в школе, в семье [1].

Вегетативная нервная система играет большую роль в возникновении многих заболеваний сердечно - сосудистой системы, поэтому необходима углубленная вегетологическая диагностика с последующей коррекцией нервных влияний на сердце и сосуды в случаях выраженных отклонений. Это должно лечь в основу ранней и действенной профилактики сердечно -сосудистых заболеваний. Для подтверждения ВСД необходимо провести ряд обследований. Несмотря на сравнительно мягкую симптоматику, отсутствие органического статуса, благоприятное течение ВСД представляет немалые трудности для диагностики. ВСД диагностируют методом исключения, т.е. необходимо быть уверенным в отсутствии первичной патологии в различных органах [4,9,11,12]. В диагностике ВСД особое внимание уделяется субъективному статусу больных, которым определяются основные симптомы заболевания. Важное место в клиническом исследовании принадлежит опросу, его полноте, направленности, уточнению значения многообразных факторов, влияющих на состояние и самочувствие больных. Для уточнения степени и характера вегетативно-сосудистых нарушений у больных ВСД изучаются показатели вегетативного тонуса, вегетативной реактивности, вегетативного обеспечения [4,11,12].

Диагностика вегетативной дисфункции очень сложна, она строится из программы минимум и максимум с углубленным обследованием в стационарных условиях детей с выраженным течением вегетососудистой дистонии. Учитывая высокую частоту возникновения вегетативной дисфункции у школьников, возникает необходимость в разработке скрининг подходов для выявления группы детей с начальными проявлениями нарушений вегетативной регуляции. Именно такой подход позволит отбирать детей для дальнейшего проведения корригирующих мероприятий в условиях общеобразовательных учреждений. При наличии различных симптомов нельзя лечить один из них, терапия ВСД должна быть комплексной, и в то же время индивидуализированной, воздействующей на основные звенья патологического процесса.

Лечение детей с ВСД представляет трудную и в значительной степени нерешенную задачу. Оно требует большого внимания, опыта и настойчивости врача и родителей. ВСД и связанные с ней отклонения в различных органах и системах являются выражением общего состояния организма: «одно во всем, все в одном»[1,3,9]. Основные виды терапии ВСД включают комплекс немедикаментозных и медикаментозных мероприятий. Детям с незначительными проявлениями показана немедикаментозная коррекция вегетативной дисфункции, и только в случаях выраженных и длительно существующих проявлений прибегают к лекарственным препаратам[2,5,11,13,14]. В процесс лечения надо вовлекать не только ребенка, но и его родителей, членов семьи, учителей[2,11,13].

Гигиенические предпосылки устранения перегрузки учащихся заключаются в организации режима дня, оптимизации учебной и воспитательной работы в школе, организации дифференцированного подхода в зависимости от биологического возраста детей и влияния различных факторов среды[2,3,13,15].

Знание возрастных особенностей формирования вегетативных функций и психических особенностей организма человека, выяснение критических периодов развития является необходимым условием для оптимизации учебной и воспитательной работы. Для сохранения здоровья учащихся, их успешного обучения в школе и творческого развития большое значение имеет соблюдение режима дня (оптимальная учебная нагрузка, расписание уроков). При организации режима дня в детских учреждениях важно соблюдать требования, обеспечивающие профилактику утомления детей при длительном пребывании в условиях большого коллектива: поддержание оптимальной работоспособности на протяжении всего периода бодрствования, особенно во время учебных занятий; обеспечение достаточной двигательной активности; развитие индивидуальных способностей и отдыха по интересам; формирование положительного эмоционального настроения[12].

В настоящее время повсеместно повышается умственная и снижается физическая нагрузка. Естественная потребность школьников в движении не удовлетворяется, что негативно влияет на интеллектуальную и физическую работоспособность[1,3]. Во время учебного дня необходимо предусмотреть возможность для двигательной «разрядки», занятие физическим трудом, спортивные упражнения[1,3,4].

Доказана эффективность профилактики невротических расстройств использованием в режиме урока «динамической паузы»[11,12,14]. Дозированные физические нагрузки у детей с гипотензивной и кардиальной формами НЦД способствуют купированию клинических симптомов, нормализации гемодинамики и вегетативной регуляции, восстановлению физической работоспособности. Эффективность дозированных физических нагрузок связана с устранением детренированности у больных НЦД, повышение адаптации больных к физическим нагрузкам и восстановлению альтернативного равновесия в системе вегетативной регуляции. Продолжительное воздействие черно-белого книжного фона ускоряет наступление зрительно-вегетативного и зрительно-психогенного утомления учащихся, в связи с этим наиболее эффективным поддержанием зрительно-рабочей дистанции является организованное выполнение зрительно-координаторных физкультурминут.

Для повышения общей резистентности организма рекомендуется использовать фитотерапию, закаливающие процедуры, в том числе и оздоровительный бег на открытом воздухе, массаж биологически активных точек. Значительное положительное влияние на детей с ВСД оказывают водные процедуры. Определенное значение в лечении и профилактике ВСД имеет питание, достаточный по глубине и продолжительности сон. Получены многочисленные данные об использовании медикаментозной коррекции ВСД с целью нормализации общей и регионарной гемодинамики, воздействие на вегетативный тонус. Нормализация гомеостаза у больных ВСД предполагает регуляцию адекватных биоритмов, в частности, времени и количества сна, приема пищи, умение рационально распределять рабочую нагрузку. Функциональные расстройства нервной системы, невротические реакции, возникающие на фоне эмоционального стресса, в дальнейшем могут явиться причиной соматовегетативных и психосоматических заболеваний[13].

Для их предупреждения главное значение, кроме правильной организации учебного процесса с целью избежать чрезмерного утомления, имеет создание в школе для учащихся эмоционального комфорта с помощью доброжелательного отношения педагога[1,3], игровых форм, оформление класса, обучение детей мето-

дам снятия эмоционального напряжения, работа с семьей[7].

Мощное антистрессовое действие на организм ребенка оказывает психотерапия[5], функциональная музыка[1], нервно-мышечная релаксация и аутогенная тренировка[6]. Необходимы мероприятия по коррекции воспитательного подхода, мягкое и ровное отношение к ребенку, удовлетворение его потребностей в эмоциональной теплоте[5,13].

По наблюдениям Л.А. Ждановой (1990), дифференцированное проведение корректирующих оздоровительных мероприятий, включающих в себя общегигиенические меры (нормализация режима дня, питания, психопрофилактика), занятий в специализированных кабинетах (ЛФК, охраны зрения, психотерапии), медикаментозной коррекции с применением препаратов, положительно влияющих при эмоциональном стрессе на изменение исследуемых уровней функциональной системы адаптации, способствовало быстрому снижению напряжения вегетативной регуляции, о чем свидетельствовало уменьшение ИН уже на 3 неделе, после чего данный показатель был ниже, чем в контрольной группе, почти до конца месяца. Весь период наблюдения при проведении оздоровления было менее выраженным напряжением системы «гипофиз- надпочечники». Однако улучшение наблюдалось не у всех детей. Поэтому возникает необходимость дальнейшего поиска реабилитационных мероприятий для оздоровления школьников с вегетативной дисфункцией, как в условиях школы, так и в центрах реабилитации без отрыва от учебного процесса.

Состояние здоровья и развитие современных школьников не может не вызывать тревоги. Учебный процесс вызывает напряжение многих систем организма, быстрое развитие утомления и даже переутомления. Возрастающий объем знаний в связи с введением углубленных форм обучения в школах требует интенсификации умственной работы, что создает дополнительную опасность возникновения дезадаптации и нарушения здоровья учащихся. В этих условиях приобретает важное значение создание в школе оптимальных условий для обучения, всестороннего развития, сохранение и укрепление здоровья молодежи[3,12,13]. Представленная картина показывает необходимость активного участия в охране здоровья школьников всего общества, а не только органов здравоохранения и просвещения. В складывающейся на сегодняшний день ситуации совершенно необходима медико – социальная программа защиты здоровья подрастающего поколения, где бы вопросы медико-психолого-педагогической профилактики и коррекции рассматривались в контексте с мерами, направленными на социальную поддержку семьи.

Таким образом, несмотря на разносторонние подходы к проблеме, вегетативная дисфункция у детей остается еще недостаточно изученной, что связано с малочисленностью лонгитудинальных наблюдений.

LIST OF REFERENCES

- [1] Baranov, A. A. Medical and social adaptation of modern adolescents to the conditions of education, training and work: a guide for doctors / Baranov A. A., Kuchma V. R., Sukhareva L. M.. - M.: Geotar - honey, 2006. - 350 p.
- [2] Baranov, A. A. Assessment of the health status of children. New approaches to prevention and health work in educational institutions: a guide for doctors / Baranov A. A., Kuchma V. R., Sukhareva L. M.. - M.: 2006. - 412 p.
- [3] Autonomic dystonia in children: a guide for doctors / Korovina N. A. [et al.]. - M.: medical practice - M 2, 2007 - 68 p.
- [4] Guryeva, E. N. The role of autonomic disorders in the formation of primary arterial hypertension in children / E. N. Guryeva et al. // Bulletin of the All-Russian Scientific Center with the Russian Academy of Medical Sciences. V All-Russian Seminar dedicated to the memory of Professor N.A. Belokon. - 2007. - No. 3 (55). — P. 72-73.
- [5] Itsenko, E. N. Health indicators in adolescents with increased educational load // Issues of modern pediatrics. - 2007.- T. 6, No. 1. - P. 264.
- [6] Kalmykova, A. S. Social adaptation and vegetative stability of schoolgirls of final classes // Issues of modern pediatrics. - 2006. - T. 5, No. 1.-P.237.
- [7] Katz, L. S. Cortixin in complex therapy of the mixed form of autonomic dysfunction syndrome // Issues of modern pediatrics. - 2006. - T. 5, No. 1. - P. 252.
- [8] Kuchma, V.R. New opportunities for preventive medicine in solving health problems of children and adolescents in Russia / V. R. Kuchma, Zh. Yu. Gorelova, B. T. Velichkovsky // Issues of modern pediatrics. - 2006. - T. 5, No. 1. - P. 319.
- [9] Kushnir, S. M. Autonomic dysfunction and vegetative dystonia: monograph / S.

M. Kushnir, L. K. Antonova. – Tver: scientific publication, 2007. - 215 p.

[10] Kushnir, S. M. Semiotics of vegetative dystonia syndrome // Children's vegetology: a practical guide to childhood diseases / ed. V. F. Kokolina, A. G. Rummyantsev, ed. R.R. Shilyaeva and E.V. Neudakhina. - M.: Publishing House Med. practice, 2008. - XI volume. Chapter 11. -P. 148-158. 52

[11] Tsaregorodtseva, L.V. Current issues of autonomic dystonia syndrome in children and adolescents: (review) / L.V. Tsaregorodtseva // Reproductive health of children and adolescents. - 2005. - No. 4. - P. 8.12.

[12] Secular trends in height and weight among children and adolescents of the Seychelles, 1956-2006 / P. Marques-Vidal [and others] // BMC Publ. Health. - 2008. - V.8. - P. 166.

[13] Accent method of voice therapy for treatment of severe muscle tension dysphonia / K. H. Malki [and others] // Saudi Med. J. - 2008. -V. 29, N. 4 . - P . 610-613.

[14] Basic hemodynamic and vegetative regulatory indices in adolescents healthy and sick with arterial hypertension / N. N. Chkuaseli // Georg. Med. News. - 24. - V.148 - 149. - P. 58 - 62.

[15] Bhidayasiri, R. «Dystonic» body perception in childhood dystonia / R. Bhidayasiri, D. D. Truong // Clin. Neurol. Neurosurg.- 2007. - V. 109, N. 5. - P . 446-447. Hum. Biol. - 2008. - V. 20, N. 3. - P. 270 - 277.

[16] Chartier, M. J. Childhood abuse, adult health, and health care utilization: results from a representative community sample / M. J. Chartier, J. R. Walker, B. Naimark // Am. J. Epidemiol. - 2007. - V. 165, N. 9 . - P . 1031-1038.

[17] Cultural attitudes toward weight, diet, and physical activity among overweight African American girls / J. E. Boyington [and others] // Prev. Chronic Dis. - 2008. - V.5, N. 2. - P. 36.

[18] Deep brain stimulation in childhood: an effective treatment for early onset idiopathic generalised dystonia / J. R. Pan- [and others] // Arch. Dis. Child. - 2007. - V. 92, N. 8. - P. 708 - 711 .

[19] French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie Study Group. Acute deep-brain stimulation of the internal and external globus pallidus in primary dystonia: functional mapping of the pallidum / Houeto J. L. [and others] // Arch. Neurol. - 2007. - V. 64, N. 9. - P. 1281 - 1286.

[20] Sanger, T. D. Abnormalities of tactile sensory function in children with dystonic and diplegic cerebral palsy / T. D Sanger, S. N. Kukke // J. Child. Neurol. - 2007. - V. 22, N. 3. - P. 289 - 293. 168

[21] The environment and urban adolescents' use of recreational facilities for physical activity: a qualitative study / A. V. Ries [and others] // Am. J. Health Promot. - 2008. - V. 23, N. 1. - P. 43 - 50.

[22] Vignerova, J. Long-term changes in body weight, BMI, and adiposity rebound among children and adolescents in the Czech Republic / J. Vignerova [and others] // Econ. Hum. Biol. - 2007. - V. 5, N. 3. - P. 409 - 425.

CONGENITAL HEART DEFECTS IN CHILDREN: PREVALENCE, DEVELOPMENT FACTORS, PRINCIPLES OF PREVENTION AND SCREENING

Akhmedova D.I.¹ Sotvoldieva M.Sh.² 

1. Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

2. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.

OPEN ACCESS
*IJSP***Correspondence**Akhmedova D.I., Tashkent
Pediatric Medical Institute,
Tashkent, Uzbekistan.e-mail: [diloromahmedova@
mail.ru](mailto:diloromahmedova@mail.ru)**Received:** 10 January 2024**Revised:** 16 January 2024**Accepted:** 20 January 2024**Published:** 31 January 2024**Funding source for publication:**Andijan state medical institute and
I-EDU GROUP LLC.**Publisher's Note:** IJSP stays
neutral with regard to jurisdictional
claims in published maps and
institutional affiliations.**Copyright:** © 2022 by the
authors. Licensee IJSP, Andijan,
Uzbekistan. This article is an open
access article distributed under
the terms and conditions of the
Creative Commons Attribution
(CC BY-NC-ND) license ([https://
creativecommons.org/licenses/by-
nc-nd/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Annotation. This review article is devoted to the current problem of pediatric and adolescent cardiology - congenital heart defects in children. Based on extensive modern domestic and foreign literature, issues of epidemiology, developmental risk factors, problems of somatic health, cognitive development and psycho-social status of children with congenital heart disease, methods of early diagnosis, principles of prevention and rehabilitation are analyzed. Modern molecular genetic aspects of the pathogenesis of congenital heart disease are covered. The importance of socio-biological, socio-economic and environmental factors in the development and prognosis of congenital heart disease is presented. The summary points to the value of screening women of childbearing age, fetus and newborn (ultrasound, biochemical) for the presence of placental markers that help predict the risk of developing chromosomal abnormalities, etc. The importance and need for neonatal screening for critical congenital heart defects, as well as a team approach, is noted with the participation of all specialists in the development of personalized methods of treatment and rehabilitation of children with congenital heart disease, which will allow the correct organization of appropriate assistance to children of this contingent in the early stages and after surgical treatment and will lead to a reduction in child mortality and morbidity.

Key words: congenital heart defects, prevalence, development factors, screening, prevention.

Врожденные заболевания, являясь причиной большого количества эмбриональных и плодовых смертей, занимают лидирующие позиции в структуре детской заболеваемости, инвалидности и смертности и представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему во всех странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «... от врожденных заболеваний в течение первых 28 дней жизни ежегодно умирают 240 000 новорожденных детей, а также 170 000 детей в возрасте от одного месяца до пяти лет. Данные заболевания могут приводить к длительной инвалидности, что оказывает значительное воздействие как на отдельных людей, их семьи, так и на системы здравоохранения и общество. По мере снижения уровня смертности новорожденных и детей в возрасте до пяти лет доля врожденных заболеваний среди причин смерти новорожденных и детей в возрасте до пяти лет возрастает. К наиболее тяжелым врожденным заболеваниям относятся пороки сердца, дефекты нервной трубки и синдром Дауна» [78].

Врожденные пороки сердца (ВПС) — это обширная нозологически разнообразная группа врожденных аномалий, развитие которых определяется комплексным взаимодействием средовых и генетических факторов. ВПС являются важной медико-социальной проблемой детской и подростковой кардиологии. По частоте встречаемости они занимают третье место после врожденных пороков опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы [5]. Среди всех пороков развития ВПС (с учетом случаев внутриутробной смерти плода и ранних выкидышей) составляют 40 % [20]. За последнее столетие в мире наблюдался рост распространенности ВПС с 0,6 в 1930–1934 гг. до 8–9,1 случаев на 1000 живорожденных после 1995 г. [4], а по опубликованным в 2021 году данным Европейского регистра врожденных пороков развития EUROCAT, частота ВПС составляет около 2,5 % от всех новорожденных [68]. В США, Японии, Швеции, России ежегодно рождается в среднем 0,7-0,8% детей с ВПС. В Северной Америке ВПС являются причиной смерти у 37% младенцев, в Западной Европе – у 45%. По данным рандомизированных исследований, проведенных в США и Великобритании, при естественном течении ВПС к концу 1 года жизни погибают более 70% детей, в первые недели жизни – 20%, в первый месяц – до 27% [36]. Большинство ВПС, особенно множественных и тяжелых, приводит к ранней инвалидизации и смерти детей. В связи с этим, для своевременного планирования хирургической коррекции порока и лечеб-

но-профилактических мероприятий большое значение имеет мониторинг динамики показателей, а также анализ тенденций роста или снижения распространенности и заболеваемости ВПС у детей на региональном уровне.

По разным данным, показатели распространенности ВПС у детей в начале 2000 годов значительно варьировали и составляли от 4 до 50 случаев на 1000 живорожденных [49], что объясняется разными критериями их оценки. Частота ВПС средней тяжести и тяжелых форм среди детей США составляла около 6 случаев на 1000 живорожденных и увеличивалась до 19/1000 при включении детей с двустворчатый аортальным клапаном и до 75/1000 - при учете точечных мышечных дефектов межжелудочковой перегородки (ДМЖП) [49]. В течение последних лет отмечается некоторая стабилизация значений этого показателя, и в мире ежегодно рождается около 1,5 млн. детей с ВПС [8]. По данным EUROCAT, в период 2010–2014 гг. распространенность всех ВПС составляла 8,1, в т. ч. тяжелых проявлений — 2,2 на 1000 новорожденных [38]. Распространенность тяжелых ВПС с течением времени также увеличивалась, что, вероятно, связано с улучшением методов диагностики ВПС и предотвращением случаев антенатальной и младенческой смертности. Так, результаты исследования, охватывающего период 1985–2000 гг., показали увеличение доли тяжелых ВПС в детской популяции на 22% [59]. Аналогичная тенденция наблюдалась и в последующие годы (данные 2014 года) [10]. Имеются географические различия распространенности ВПС среди живорожденных в мире, самая высокая наблюдалась в странах Азии и составляла 9,3/1000 [76]. В Китае распространенность ВПС, по данным на 2009 г., составляла 8,2/1000 человек, из них среди живорожденных — 6,7, а среди мертворожденных — до 168,8 [80]. Наиболее частыми ВПС были дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), открытый аортальный проток (ОАП) и дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), которые составили соответственно - 34%, 24% и 11% [80]. В Индии в 2014 г. распространенность ВПС была 19/1000 новорожденных, в т. ч. ДМЖП (33%), ДМПП (19%), тетрада Фалло (16%) [28]. В Саудовской Аравии (по данным 1993–2003 гг.) распространенность ВПС составляла 2,1 до 10,7/1000, среди которых наиболее часто отмечались ДМЖП (30–40%), ДМПП (9–18%) и стеноз клапана легочной артерии (6–12%). В целом частота тяжелых ВПС составляла приблизительно 5,4/1000 живорожденных в год [24]. В Европе распространенность ВПС на 2011 г. составляла 6,9/1000 живорожденных, в странах Северной Америки — 8,2/1000 живорожденных [76]. Наиболее распространенными ВПС у детей являлись ДМЖП, ДМПП, пороки клапана легочной артерии и ОАП [65].

Прогнозируется дальнейший рост распространенности ВПС, что может быть обусловлено также совершенствованием диагностических методик, повышением квалификации специалистов ультразвуковой диагностики и высокотехнологичных визуализирующих технологий [46]. Так, в докладе Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) было отмечено, что в США в 2017 г. ожидалось рождение минимум 40 000 детей с ВПС, что составляет 1% новорожденных. Из них около 25% живорожденных, или 2,4/1000 с тяжелыми ВПС, которым будут необходимы инвазивные методы лечения в течение первого года жизни [65]. Увеличению доли детей с ВПС способствуют и современные методики оперативного лечения, которые обеспечивают выживание детей практически со всеми дефектами [46] и, как следствие, увеличение подростков и взрослых с оперированными ВПС [55].

Имеется большое количество национальных регистров по учету случаев заболеваемости врожденными аномалиями развития, в т. ч. ВПС. В настоящее время имеются две международные системы мониторинга регистров по наблюдению и исследованию врожденных дефектов: The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research ICBDSR or Clearinghouse и EUROCAT. В состав ICBDSM входят 47 региональных регистров из 36 стран Европы, Азии, Америки и Африки [52]; EUROCAT объединяет 35 региональных регистров из 21 страны Европы [38].

Результаты 20-летнего (2000–2020) мониторинга динамики ВПС у детей г. Челябинска в Российской Федерации показали, что в структуре диспансерной кардиологической группы отмечается стабильный рост распространенности и первичной заболеваемости ВПС, увеличение абсолютного числа детей с ВПС почти в 3 раза, особенно первого года жизни (более чем в 9 раз). В структуре всех ВПС лидирующие позиции занимают септальные дефекты и ОАП. Увеличение числа ранних оперативных вмешательств, особенно в течение первого года жизни, с 11 % в 2000

г. до 31 % в 2020 г. способствовало уменьшению инвалидности в эти годы с 15,7 % до 4,8 %. Данные этих исследований свидетельствуют, что регулярный мониторинг является необходимым механизмом на региональном уровне для динамической оценки ситуации по ВПС, для планирования объема и характера хирургических вмешательств, контроля эффективности лечения [12].

Факторы развития

На развитие и прогноз ВПС влияет множество факторов, среди которых важное значение имеют: наличие экстракардиальных заболеваний у детей с ВПС, питание и кормление детей; генетические факторы, социально-экономические и социально-биологические факторы, факторы окружающей среды.

ВПС могут быть в изолированной форме, а также являться частью комплекса множественных врожденных пороков развития. Так, по данным Miller et al., (2011г.) в 71 % случаев ВПС были изолированными, у 13,5% детей с ВПС имелись множественные врожденные пороки развития [62], в 13% выявлена ассоциация ВПС с генетическими синдромами [14; 62]. При множественных врожденных аномалиях наиболее часто встречались ДМПП (18,5%) и конотрункальные дефекты (16%). Лидирующими экстракардиальными нарушениями при множественных врожденных пороках развития были аномалии опорно-двигательного аппарата (до 35%), желудочно-кишечного тракта (25%) и мочеполовой системы (23%). По данным исследований 2013 г., почти 40% детей имели комбинированные ВПС (сочетание 2-х и более ВПС у одного ребенка). Множественные ВПС имели 30% детей с ВПС: у 8% - с аномалией костно-мышечной системы, у 8% — с черепно-лицевым диморфизмом, у 5% — с аномалиями желудочно-кишечного тракта, у 4% — с аномалиями мочевыводящей системы, у 3% — с гемангиомами и патологией глаз, у 2% — с пороками легких [51]. Наиболее частая ассоциация с пороками других органов и систем наблюдалась в случаях атриовентрикулярного канала, коарктации аорты, функционально единого желудочка, стеноза легочной артерии, а также при синдроме гипоплазии правых камер сердца, двойном отхождении сосудов от правого желудочка, транспозиции магистральных сосудов [45].

У новорожденных с ВПС до и после операции существует повышенный риск трудностей с кормлением, частота дисфагии у детей данной группы составляет от 14 % до 51 % [67]. Дети с ВПС различных возрастных групп имеют больше трудностей, связанных с энтеральным вскармливанием, чем их здоровые сверстники [72]. Проблемы с кормлением приводят к серьезным нарушениям качества жизни детей с ВПС и их семей, так как они влияют на краткосрочное и долгосрочное развитие нервной системы, связанное с ростом и питанием, сенсорной регуляцией и социально-эмоциональной связью с родителями и другими лицами, осуществляющими уход [54]. Новорожденным с ВПС требуется персонифицированный подход к энтеральному вскармливанию в зависимости от видов перенесенных кардиохирургических вмешательств [7].

Выявлено, что дети с ВПС имеют поведенческие проблемы. Дети, рожденные с генетическими синдромами, имеют значительно более высокий риск когнитивных расстройств. Взаимодействия между возбудителями и клетками мозга также важны для развития мозга [66]. Мозг доношенных детей с ВПС был меньше по сравнению с мозгом детей без ВПС, рожденных раньше срока в течение 35 недель. Это две трети размера, который должен быть в у плода в 40 недель. Это означает, что дети, рожденные с ВПС, отстают в развитии мозга примерно на месяц и таким образом, отстают от самого рождения [3]. У детей с более выраженным ВПС более серьезные когнитивные нарушения [31]. Выявлено, что дети с ВПС могут испытывать задержки во всем спектре нервно-психического развития, включая моторную, когнитивную, языковую и поведенческую сферы [6; 22]. Американская ассоциация сердца и Американская академия педиатрии рекомендуют рутинное наблюдение, скрининг и оценку этой популяции детей высокого риска с целью раннего выявления и вмешательства для предотвращения задержки нервно-психического развития [50].

Несмотря на существенные достижения в диагностике и хирургической коррекции пороков, молекулярно-генетические аспекты патогенеза ВПС до сих пор остаются не до конца изученными. По данным ряда исследований, в 8–15% случаев ВПС связаны с генетическими синдромами [14; 40; 47]. Например, в период 1994–2005 гг. в США было проведено большое многоцентровое исследование по определению частоты хромосомных аномалий среди живо- и мертворожденных с

ВПС. Проведено ряд исследований по изучению геномного дисбаланса на ДНК-чипах и малых некодирующих РНК (микроРНК) в патогенезе ВПС. Установлено, что микроРНК координируют развитие сердца и стимулируют патологические процессы в нем, а также являются биомаркерами послеоперационных осложнений хирургической коррекции ВПС [21; 82]. По данным российских ученых [19], детерминирование ВПС связано с генами иммунной регуляции. В частности, особое значение имеет миссен-мутация TLR6 rs5743810, которая была предиктором врожденных пороков клапанов сердца. Формирование врожденных пороков клапанов сердца и коарктации аорты детерминировано межгенными взаимодействиями TLR2 rs5743708 с TLR6 rs5743810 и TLR2 rs5743708 с TLR6 rs3775073 соответственно. Для врожденных пороков клапанов сердца такими полиморфными участками генов были IL6 rs2069827, IL6R rs2229238 и IL8 rs4073, а для коарктации аорты – IL6R rs2228145, IL8 rs4073. Формирование септальных врожденных пороков сердца связано с общим вкладом в детерминирование данной патологии полиморфных вариантов генов TLR и цитокинов [19]. Получены статистически значимые различия по распределению генотипов полиморфных вариантов rs2234246 и rs4711668 в группах пациентов с дуктус-зависимыми ВПС [18].

Одно из быстро развивающихся направлений исследований в области этиологии ВПС посвящено роли CNV в развитии заболеваний с нарушением латерализации. К этой группе относят болезни с нарушением лево-правой асимметрии, например, гетеротаксия с изменением положения и структуры сердца и других органов [15]. Китайскими учеными на основе анализа редких вариантов числа копий идентифицированы новые гены-кандидаты DANH10 и RNF115у пациентов с синдромом гетеротаксии, которые по мнению авторов должны быть изучены более подробно в отношении их роли в патогенезе дефектов формирования паттерна LR* [58].

По данным ВОЗ, социально-экономические факторы, в том числе «низкий уровень дохода, могут быть косвенным фактором развития врожденных заболеваний, которые более распространены в малообеспеченных семьях и странах, испытывающих дефицит ресурсов. Согласно оценкам, около 94% случаев серьезных врожденных заболеваний приходится на долю стран с низким или средним уровнем дохода. Являясь косвенной детерминантой, этот более высокий уровень риска связан с возможным отсутствием доступа беременных женщин к продуктам с достаточным содержанием питательных веществ, повышенным воздействием таких факторов, как инфекция и алкоголь, или более ограниченным доступом к медицинскому обслуживанию и проведению обследований» [78].

Имеется множество исследований, в которых представлена значимость социально-биологических факторов в развитии и прогнозе ВПС. Выявлено увеличение риска развития тяжелых ВПС у детей, возраст матерей которых старше 35 лет. Для конотрункальных дефектов отношение рисков составило 1,3, для транспозиции магистральных сосудов — 1,7, для коарктации аорты — 1,54, для ДМЖП — 1,20, для ДМПП — 1,36 [62]. Возраст отца старше 45 лет также способствовал увеличению риска формирования ОАП в 1,7 раза [75], а также ДМЖП, ОАП и тетрады Фалло [39].

Выявлена взаимосвязь отягощенного акушерского анамнеза матери и формирования ВПС у детей: мертворождения в анамнезе способствовали увеличению формирования у плода атриовентрикулярного канала в 5 раз; наличие выкидышей на ранних сроках беременности - риск тетрады Фалло в 1,5 раза, аномалии Эбштейна — в 3 раза; преждевременные роды в анамнезе увеличивали вероятность формирования ДМПП в 2 раза; стресс во время беременности повышает риск формирования конотрункальных пороков сердца в 2 раза [43; 53].

Результаты большого многоцентрового исследования, включающего более чем 1,7 млн. участников (из них более 18 тыс. с ВПС) свидетельствовали, что в среднем только у 2,2% детей с ВПС имелась отягощенность по ВПС у родственников первой линии родства. Так, отягощенная наследственность по ВПС увеличивала риск формирования ДМПП более чем в 3 раза, обструкции выходного отдела правого желудочка — почти в 50 раз, а риск гетеротаксии — почти в 80 раз [71]. Риск ВПС увеличивается на 63% при многоплодной беременности по сравнению с одноплодной. Так, наблюдается трехкратное увеличение риска развития открытого артериального протока и коарктации аорты [48].

Выявлено, что близкородственность усиливает значение основных генетиче-

ских факторов риска. Близкое родство, особенно между двоюродными братьями и сестрами, является дополнительным фактором риска для этих семей, особенно в обществах, где оно считается обычной культурной практикой, что подтверждено исследованиями, проведенными в Саудовской Аравии и других странах [23].

Заболевания беременной женщины также представляют большой риском по формированию ВПС. У плода женщин с некорригированной фенилкетонурией в 6 раз увеличивается риск формирования ВПС у плода [53]. При этом, наиболее часто определяются тетрада Фалло, ДМЖП, ОАП, морфологически единый желудочек сердца. При соблюдении диеты матерью до беременности и приеме необходимых лекарственных препаратов во время беременности данный риск редуцируется [53]. Наличие у матери сахарного диабета до и вовремя беременности увеличивает риск развития транспозиции магистральных сосудов, атриовентрикулярного канала, ДМЖП, синдрома гипоплазии правых/левых камер сердца, ОАП [53]. Эти данные (2007г.) подтверждены также результатами исследований 2016 года, а также установлено, что тип сахарного диабета значения не имеет [35]. Инфекционные заболевания, протекающие с подъемом температуры в первом триместре беременности, увеличивают риск формирования ВПС в 2–3 раза [29; 53]. Инфекции мочевыводящих путей у беременной женщины чаще обуславливали формирование ВПС (обструкция правых камер сердца); и, наоборот, респираторные инфекции в большинстве случаев протекали без формирования ВПС [29]. Перенесенная краснуха на ранних сроках беременности часто является высоким риском формирования аномалий легочной артерии, ДМЖП [53]. Ожирение у матери (индекс массы тела > 30 кг/м²) увеличивает риск появления конотрункальных дефектов у плода в 1,3 раза, ДМПП — в 1,2 раза, ДМЖП — в 1,4 раза [30]. Доказана прогностически неблагоприятная роль эпилепсии у матери в рождении детей с ВПС, но при этом надо дифференцированность с тератогенным действием противосудорожной терапии, которая нарушает функцию фолатного цикла [53].

По данным узбекских ученых, за период 2019–2020 гг. наиболее часто встречающимся пороком сердца у детей в Хорезмской области Республики Узбекистан являлся ДМЖП. При этом фактически во всех случаях был отягощенный акушерский анамнез у матерей (самопроизвольные выкидыши - у 25% матерей, фетоплацентарная недостаточность - у 54,6%, угроза прерывания беременности - у 56,2%), а также перенесенные острые вирусные заболевания в I триместре беременности (у 59,3% матерей) и лабораторно подтвержденное носительство высоких титров IgG к таким ToRCH-инфекциям, как герпес, токсоплазмоз и цитомегаловирус у 48,4% матерей, вероятно повлияли на формирование врожденных пороков сердца у детей [1]. Анализ структуры ВПС в Самаркандской области показал, что ДМЖП выявлен у 40,7% больных, ДМЖП в сочетании с другими формами ВПС - у 8,3%, ДМПП - у 31,2% и в сочетании с другими формами ВПС - у 5,6%; тетрада Фалло - у 6,2%, ОАП - у 3,4%, стеноз легочной артерии - у 1,2%, атрезия трикуспидального клапана - у 0,6%, недостаточность трикуспидального клапана - у 1,2% наблюдаемых новорожденных. Фактически у всех матерей был отягощенный анамнез [13].

Результаты ряда исследований продемонстрировали значимость и влияние семейного анамнеза на клиническое и социально-психологическое благополучие детей, оперированных по поводу ВПС, а также большое значение динамического комплексного дифференцированного наблюдения за пациентами с ВПС с учетом особенностей семьи ребенка и течения заболевания, а также наличия и тяжести поражения других органов и систем у ребенка. Полученные результаты показали, что не только детский кардиолог и педиатр важны при наблюдении за пациентом, оперированным по поводу ВПС, они нуждаются в наблюдении социальных работников, психологов и при необходимости других специалистов [2; 6; 50].

Большое значение в развитии ВПС имеют лекарственные препараты, применяемые во время и в ряде случаев до беременности. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) разработана классификация лекарственных средств по безопасности их использования во время беременности [41]. Согласно этой классификации выделено 5 категорий риска для плода. Разрешенными к использованию во время беременности считаются препараты, относящиеся к категории А (при условии четкого указания в инструкции к препарату). Препараты категорий В и С можно использовать только при крайней необходимости. При приеме во время беременности препаратов категории D женщина должна быть проинформирована о

потенциальной опасности для плода. Препараты, относящиеся к категории X, противопоказаны во время беременности [57].

Тератогенным эффектом обладают ряд препаратов: применение талидомида обуславливает формирование у плода от простых ДМПП и ДМЖП до сложных комбинированных конотрункальных пороков (FDA, категория X) [53]; применение ретиноидов (производных витамина А) во время беременности может привести к формированию не только ВПС, но ВПР других органов и систем (аномалии головного мозга, микрогнатия, аномалии лицевого отдела черепа, глаз, тимуса) (FDA, категория X), доказана также возможность развития данных эффектов при прекращении терапии за 45 мес. до зачатия (для этретината) [44]; применение кломифена (антиэстрогена), включенного в протоколы экстракорпорального оплодотворения (FDA, категория X); фенитоина (FDA, категория D) и барбитурата амобарбитала (FDA, категория D) [53]; препаратов ангиотензинпревращающего фермента (FDA, категория D) [32]; флуконазола (FDA, категория C) [33]; сульфаниламидных препаратов (FDA, категория C) []; сульфасалазина (FDA, категория B) или других ингибиторов дигидрофолатредуктаз (например, метотрексата). Прием метронидазола беременной женщиной увеличивает риск формирования аномалии выводящих отделов желудочно-кишечного тракта в 6 раз [43]. Данные риски снижались при дополнительном назначении матерям фолиевой кислоты [53]. Выявлено также, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов на ранних сроках беременности приводило почти к двукратному увеличению вероятности формирования ВПС у плода [37].

На развитие ВПС влияют такие вредные привычки, как алкоголь, наркотики и табакокурение. Согласно результатам метаанализа (2015г.), выявлена ассоциация пренатального приема алкоголя с увеличением вероятности конотрункальных дефектов в 1,24 раза и транспозиции магистральных сосудов в 1,64 раза [80]. По данным K.D. Meuer (2010), воздействие кокаина на плод не вызывает формирования грубых пороков развития, но повышает риск сердечно-сосудистых катастроф в зрелом возрасте у потомства в несколько раз [61]. Но при этом, результаты исследований 1991 года показывают, что употребление матерью кокаина во время беременности увеличивает вероятность развития ВПС у плода в 11 раз [74], гетеротаксии — в 4 раза [56], мембранозных ДМЖП — в 2,5 раза [43]. Выявлено двукратное увеличение риска развития мембранозных ДМЖП при употреблении матерью во время беременности марихуаны (FDA, категория C). Риск формирования ВПС увеличивался и в случае курения марихуаны отцом [79]. Выявлена также связь формирования аномалии Эбштейна у ребенка при использовании марихуаны матерью во время беременности [43]. В исследовании C. J. Alverson и соавт. была выявлена ассоциация между табакокурением матери в первом триместре беременности и увеличением риска ДМПП в 1,4 раза, аномалий выводящего отдела правого желудочка - в 1,3 раза, стенозом легочной артерии - в 1,4 раза, ОАС - в 1,9 раза и транспозицией магистральных сосудов - в 1,8 раза [25].

Влияние факторов окружающей среды на формирование ВПС очевидно. Врожденные заболевания могут также быть связаны с такими факторами окружающей среды, как воздействие радиации, некоторые загрязнители, недостаточность питания матери (например, йод, дефицит фолиевой кислоты) другие [78]. Выявлена связь между воздействием органических красителей на женщину во время беременности и увеличением риска развития у плода синдрома гипоплазии левых камер сердца, коарктации аорты, стеноза легочной артерии, транспозиции магистральных сосудов, тетрады Фалло, тотального аномального дренажа легочных вен, септальных дефектов и аномалии Эбштейна [43; 53].

Дефицит фолиевой кислоты является одним из значимых факторов формирования врожденных заболеваний, в том числе и ВПС. Выявлена взаимосвязь дефицита фолиевой кислоты с увеличением риска формирования ДМЖП и конотрункальных дефектов.]. Результаты исследований подтверждают, что прием фолиевой кислоты во время беременности снижает риск ВПС на 28–39% [34; 42].

Вопросы профилактики и скрининга

На основании анализа литературных данных можно заключить, что ВПС по распространенности у детей сохраняет ведущие позиции во всем мире. Но при этом отрадно отметить, что большинство факторов, влияющих на формирование ВПС у плода, являются управляемыми. Профилактические меры в области общественного здравоохранения способствуют снижению частоты возникновения ВПС путем устранения факторов риска или усиления защитных факторов. По рекомендации

ВОЗ [78], к числу важных мер и действий относятся: обеспечение здорового питания девочек-подростков и матерей; обеспечение надлежащего потребления витаминов и минералов, особенно фолиевой кислоты, девочками-подростками и матерями; предупреждение употребления со стороны матерей вредных веществ, особенно алкоголя и табака; предупреждение контакта с инфекциями, приводящими к развитию врожденных заболеваний; сокращение и устранение воздействия неблагоприятных опасных факторов окружающей среды во время беременности; предупреждение диабета до и во время беременности; обеспечение того, чтобы любое воздействие на организм беременной женщины лекарственных средств или облучения в медицинских целях было оправданным и было основано на тщательном анализе рисков и пользы для здоровья; вакцинации детей и женщин, особенно против вируса краснухи; расширение и повышение уровня подготовки медицинского персонала и других лиц, занимающихся вопросами профилактики врожденных заболеваний; проведение скрининга на инфекционные заболевания, особенно краснуху, ветряную оспу и сифилис, а также рассмотрение возможности лечения этих заболеваний [78].

Важное значение имеет целевой скрининг. Скрининг рекомендуется проводить в течение трех периодов [78]. Медицинская помощь до зачатия и в период зачатия (скрининг в предзачаточном и околозачаточном периодах) включает основные меры по охране репродуктивного здоровья, а также медицинский генетический скрининг и консультирование родителей. Скрининг в предзачаточный период имеет особенно важное значение в странах, где широко распространены кровнородственные браки. Скрининг в околозачаточный период включает проведение скрининга матерей репродуктивного возраста, скрининг на употребление алкоголя, табака и наличие других рисков. Большое значение имеет скрининг (УЗИ биохимический) на наличие плацентарных маркеров, позволяющих прогнозировать риск развития хромосомных аномалий, дефектов нервной трубки и др. Скрининг новорожденных способствует выявлению риска развития ВПР, организации соответствующей помощи детям, что обусловит снижение детской смертности и заболеваемости, связанных с ВПР [78].

С учетом высокой частоты летальных исходов, обусловленной поздней диагностикой критических форм ВПС, в настоящее время все большее внимание уделяется внедрению неонатального скрининга на выявление указанных видов пороков [9; 20]. В 2009 г. консенсусом Американской ассоциации кардиологов была представлена высокая эффективность двухзонного пульсоксиметрического скрининга для выявления критических бессимптомных ВПС у новорожденных и опубликован протокол проведения скрининга [35]. Систематический обзор специалистов Кохрейновского общества в 2018 г. подтвердил необходимость введения двухзонного пульсоксиметрического скрининга у новорожденных [73]. В большинстве североамериканских штатов, в Дании, Финляндии, Швеции и Норвегии пульсоксиметрический скрининг на критические ВПС периода новорожденности введен на национальном уровне.

Установлено, что более 90% младенцев с врожденными пороками сердца (ВПС) доживают до зрелого возраста [64]. В мировой литературе все больше внимания уделяют оценке отдаленных результатов перенесенных операций по поводу ВПС [10; 26; 69]. Многие выжившие после коррекции впоследствии сталкиваются с целым рядом ограничений, нуждаются в сложных вмешательствах и нуждаются в повторных госпитализациях, что создает большую нагрузку на систему здравоохранения [11; 70]. Данные пациенты подвержены риску значительных осложнений по мере взросления, включая сердечную недостаточность, нарушения ритма сердца, инсульты, отставание в физическом и нервно-психическом развитии, специфические проблемы, связанные с пороком [17; 26].

Таким образом, благодаря прогрессу, который был достигнут за счет совершенствования диагностических и оперативных методик, наблюдается существенное снижение показателей смертности детей с ВПС. Повышается выживаемость детей с оперированными ВПС. Все это требует комплексного командного подхода по дальнейшему решению проблем детей с ВПС с взаимодействием таких специалистов, как акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, детских кардиологов, детских кардиохирургов, психологов. Создавая программу лечения и реабилитации для детей с ВПС, особенно перенесших кардиохирургическое вмешательство, необходимо учитывать все компоненты здоровья, в том числе когнитивное разви-

тие и психосоциальное функционирование ребенка, а также факторы влияющие на них. Все это определяет необходимость расширения научных исследований по разработке персонифицированного подхода в лечении и реабилитации детей, обеспечивающего увеличение продолжительности и повышение качества жизни детей с врожденными пороками сердца.

LIST OF REFERENCES

- [1] Agzamova Sh.A., Khasanova G.M., Babadzhanova F.R. Chastota vstrechaemosti i faktori riska formirovaniya vrojdennyx porokov serdtsa u detey Khorezmskoy oblasti Respubliki Uzbekistan//Materialy VI Natsionalnogo kongresa s mejdunarodnym uchastem «Zdorovye deti — budushchee strany». Tashkent, 2022. S. 28-29.
- [2] Anikeenko A.A., Igisheva L.N., Danilchenko Ya.V., Avdyushkina T.V. Sotsialno-psychologicheskie osobennosti detey posle radicalnoy korektsii rojdennoogo poroka serdtsa. Siberian journal of clinical and experimental medicine. 2020;35(3):59–66. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-59-66>.
- [3] Bokeria L.A., Samorodskaya I.V., Nurkeev B.A. Sochetannaya pathology u vzroslyx s rojdennymi porokami serdtsa, hospitalizirovannyx v kardiohirurgichesky stationary. Children's diseases serdtsa i sosudov. 2018; 2:19-26., 2
- [4] Bokeria L.A., Stupakov I.N., Milievskaya E.B., Krupyanko S.M., Nevedrova M.N. Analiz koechnogo fonda dlya okazaniya meditsinskoj pomoshchi detyam s rojdennymi porokami serdtsa v Rossijskoi Federatsii. Yuzhno-Ural. Med. j. 2017; (3): 4–11., 4;
- [5] Children's cardiology: textbook. Ed. P.V. Shumilov, N.P. Kotlukova. M.: MEDpress-inform, 2019. 584 p
- [6] Igisheva L. N. , Anikeenko A. A., Shmulevich S. A., Sizova I. N. K voprosu kompleksnoy otsenke zdorovya detey, operirovannyx po povodu rozhdennyx porokov serdtsa. 2019;8(4S):42-50. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4S-42-50
- [7] Kaplina A.V., Chugreeva O.N., Zaretskaya Yu.B., Treskina N.A., Pervunina T.M., Petrova N.A. Enteralnoe vskarmliwanie novorojdennyx s rojdennymi porokami serdtsa posle kardiokhirurgicheskogo lecheniya — analysis vozmojnostey. Russian journal of personalized medicine. 2023; 3(2):7-22. DOI: 10.18705/2782 3806-2023-3-2-7-22.)
- [8] Cardiology in children's age / Pod editor. Tsaregorodtseva A.D., Belozerova Yu.M., Bregel L.V. — M.: GEOTAR-Media; 2014. -784 p.
- [9] Karpova A.L., Bokeria E.L., Nikolaeva T.N., Spivak E.M., Mostovoy A.V., Marasina A.V. Screening technologies for the detection of congenital malformations in newborns. Neonatology: novosti, mneniya, obuchenie 2016; 2: 40–49.
- [10] Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu detey s rojdennymi porokami serdtsa / Pod ed. Bokeria L.A. — M.: NTsSSX im. A.N. Bakuleva; 2014. — 342 p. [Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu detei s vrozhdennymi porokami serdtsa. Ed by Bokeria L.A. Moscow: NCSH im. A.N. Bakuleva; 2014. 342 p. (In Russ).]
- [11] Lazarkov P.V., Shekhmametev R.M., Vronsky A.S., Sinelnikov Yu.S. Otdalennye rezultaty khirurgicheskogo lecheniya vrozhdennyx porokov serdtsa i vozmozhnye mekhanizny ix uluchsheniya. Complex problems of heart and blood vessels. 2022;11(2): 174-183. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-2-174-183.
- [12] Levashova O.A., Levashov S.Yu. Birth defects serdtsa u detey g. Chelyabinsk: regional aspects of the 20-year monitoring. Siberian scientific medical journal. 2022;42(1):79–85. doi: 10.18699/SSMJ20220109).
- [13] Lim M.V., Volodin N.N., Shavazi N.M., Lim W. I. The spread of the structure of congenital porokov serdtsa u novorozhdennyx detey v Samarkand region. Journal of hepato-gastroenterological research 2021, #3 VOLUME 2, S.42-45.
- [14] Saperova E. V., Vakhlova I. V. Birth defects serdtsa u detey: rasprostranennost, faktori riska, smertnost. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2017; 16 (2): 126–133. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1713 (PDF) Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality. Available from: https://www.researchgate.net/publication/318789955_Congenital_Heart_Diseases_in_Children_Incidence_Risk_Factors_Mortality [accessed Feb 16 2024].
- [15] Slepukhina A. A. 1, Lebedev I. N.2, Lifshitz G. I. Variatsii chisla copy dna v etiologii vrozhdennyx porokov serdtsa. Russian Journal of Cardiology 2018; 23 (10):119-125.
- [16] Tairova S.B., Muhamadieva L.A. Diagnostics of congenital septal defects in children with comorbid pathology (literary review) // journal of biomedicine and practice. -2022. -T. 7. -No. 2

- [17] Khairtadinova T.B., Khabibullina A.R., Shaybakova L.R., Onegov D.V., Khabibullin I.M. Nervno-psychicheskoe i fi zicheskoe razvitie detey rannego vozrasta postle hirugi cheskoy korrektsii vrojdennyx septalnyx porokov serdtsa. *Pediatrics. Journal im. G. N. Speranskogo*. 2012; 94(2):23-26
- [18] Tsepokina A.V., Khutornaya M.V., Shabaldin A.V. i dr. Osobennosti raspredeleniya genotipov polymorphykh variantov rs2234246 i rs4711668 TREM-1 u detey s ductus-zavisimimy rojdennymi serdtsa serdtsa. *Translational medicine*. 2019;6(4):5–12.
- [19] Shabaldin A.V., Sinitskaya A.V., Shmulevich S.A. Rol genov cytokinov i toll-podobnyx reseptorov v pathogenesis vrozhdennyx porokov serdtsa // *Meditinskaya immunologiya* 2022, T. 24, No. 3, str. 605-616 © 2022, SPb RO RAAKI
- [20] Shkolnikova M.A., Bokeria E.A., Degtyareva E.A., Ilin V.I., Sharykin A.S. Neonatal screening with tselyu rannego vyavleniya kriticheskikh vrojdennykh porokov serdtsa. *Methodological recommendations*. M., 2012. 37 p. Abu-Halima M., Poryo M., Ludwig N., Mark J., Marsollek I., Giebels C., Petersen J., Schäfers H.J., Grundmann U., Pickardt T., Keller A., Meese E., Abdul-Khaliq H. Differential expression of microRNAs following cardiopulmonary bypass in children with congenital heart diseases. *Journal of translational medicine*. 2017; 15 (1): 117. doi: 10.1186/s12967-017-1213-9.
- [21] Adam R. Cassidy, Dawn Iardi, Susan R. Bowen, Lyla E. Hampton, Kimberley P. Heinrich, Michelle M. Loman, Jacqueline H. Sanz & Kelly R. Wolfe. Congenital heart disease: A primer for the pediatric neuropsychologist *Child Neuropsychology*, Volume 24, 2018 -Issue 7. Pages 859-902.
- [22] Albeshir Nour, Massadeh Salam, Sabah M. Hassan, Alaamery Manal. Consanguinity and Congenital Heart Disease Susceptibility: Insights into Rare Genetic Variations in Saudi Arabia. *Genes (Basel)*. 2022 Feb; 13(2): 354.
- [23] Alenezi AM, Albawardi NM, Ali A, et al. The epidemiology of congenital heart diseases in Saudi Arabia: a systematic review. *J Pub Health Epidemiol*. 2015;7(7):232–240. doi: 10.5897/JPHE2015.0723.
- [24] Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, Correa A. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *J Pediatr*. 2011;127(3):e647–e653. doi: 10.1542/peds.2010–1399.
- [25] Amedro, P., Dorka, R., Moniotte, S., Guillaumont, S., Fraisse, A., Kreitmann, B., et al. (2015). Quality of life of children with congenital heart diseases: A multicenter controlled cross-sectional study. *Pediatric cardiology*, 36(8), 1588–1601. doi: 10.1007/s00246-015-1201-x
- [26] Asim A, Agarwal S, Panigrahi I. Frequency of congenital heart defects in indian children with down syndrome. *Austin J Genet Genomic Res*. 2016;3(1):1–3.
- [27] Bhardwaj R, Rai SK, Yadav AK, et al. Epidemiology of congenital heart disease in India. *Congenit Heart Dis*. 2015;10(5):437–446. doi: 10.1111/chd.12220.
- [28] Botto L, Panichello JD, Browne ML, et al. Congenital heart defects after maternal fever. *Am J Obstetrics Gynecology*. 2014;210(4):359. e1–359.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.880.
- [29] Brite J, Laughon SK, Troendle J, Mills J. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects in offspring. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(6):878–882. doi: 10.1038/ijo.2013.244.
- [30] Cassidy, A., White, M., DeMaso, D., Newburger, J., & Bellinger, D. (2015). Executive Function in Children and Adolescents with Critical Cyanotic Congenital Heart Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(1), 34-49.
- [31] Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2443–2451. doi: 10.1056/NEJMoa055202
- [32] Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol*. 2001;15(6):637–646. doi:10.1016/s0890-6238(01)00178-2.
- [33] Czeizel AE, Dudas I, Vereczkay A, Banhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013;5(11):4760-4775. doi: 10.3390/nu5114760.
- [34] Dawson A.L., Cassell C.H., Riehle-Colarusso T., Grosse S.D., Tanner J.P., Kirby R.S. et al. Factors Associated With Late Detection of Critical Congenital Heart Disease in Newborns. *Pediatrics* 2013; 132(3): e 604–611. DOI: 10.1542/peds.2013–1002
- [35] Egbe A. Prevalence of congenital anomalies in newborns with congenital heart disease diagnosis /A. Egbe, S. Lee, D. Ho // *Ann. Pediatr. Cardiol.* – 2014. – №7 (2). – R.

91;

[36] Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2001;15(4):371–375. doi: 10.1016/s0890-6238(01)00137-x.

[37] eurocat-network.eu [Internet]. Cases and prevalence (per 10,000 births) for all full member registries from 2010 to 2014 [cited 2017 Apr 19]. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.

[38] Ewing CK, Loffredo CA, Beaty TH. Paternal risk factors for isolated membranous ventricular septal defects. *Am J Med Genet.* 1997;71(1):42–46. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19970711)71:1<42::aid-ajmg8>3.3.co;2-a.

[39] Fahed A.C., Gelb B.D., Seidman J.G., Seidman C.E. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ. Res.*, 2013, Vol. 112, no. 4, pp. 707-720.

[40] fda.gov [Internet]. The pregnancy and lactation labeling rule. [cited 2017 Apr 22]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/workingatfda/fellowshipinternshipgraduate_facultyprograms/pharmacystudentexperientialprogramcder/ucm495961.pdf.

[41] Feng Y, Wang S, Chen R, et al. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *Sci Rep.* 2015;5:8506. doi: 10.1038/srep08506.

[42] Ferencz C, Correa-Villasenor A, Loffredo CA, Wilson PD. Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: the Baltimore-Washington Infant Study: 1981–1989. Armonk, NY: Futura Publishing Co Inc.; 1998. 463 p.

[43] Geiger JM, Baudin M, Saurat JH. Teratogenic risk with etretinate and acitretin treatment. *Dermatology.* 1994;189(2):109–116. doi:10.1159/000246811.

[44] Guser S, Ince T, Kale G, et al. Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. *Turk J Pediatr.* 2005;47(2):159–166.

[45] Heart Disease and Stroke Statistics 2016 Update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go et al. //Circulation. – 2016. – №133(4): e38 360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350

[46] Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, et al. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(8):1147–1157. doi: 10.1007/s00246-011-0034-5.

[47] Herskind AM, Almind Pedersen D, 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.

[48] Hoffman JI, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J.* 2004;147(3):425–439. doi: 10.1016/j.ahj.2003.05.003.

[49] Howell H.B., Zaccario M., Kazmi S.H., Desai P., Sklamberg F.E., Mally P. Neurodevelopmental outcomes of children with congenital heart disease: A review. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2019;49(10):100685. doi: 10.1016/j.cpped.2019.100685.)

[50] Hrusca A, Cainap S, Rachisan AL, et al. Congenital heart defects and associated comorbidities — 5 years of experience. *HVM Bioflux.* 2013;5(2):62–65.

[51] icbdsr.org [Internet]. The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research [cited 2017 Apr 19]. Available from: <https://www.icbdsr.org>.

[52] Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2007;115(23):2995–3014. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183216.

[53] Jones CE, Desai H, Fogel JL, et al. Disruptions in the development of feeding for infants with congenital heart disease. *Cardiology in the Young.* 2021;31(4):589-596. DOI:10.1017/S1047951120004382.

[54] Krasuski RA, Bashore TM. 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.,

[55] Kuehl KS, Loffredo C. Risk factors for heart disease associated with abnormal sidedness. *Teratology.* 2002;66(5):242–248. doi: 10.1002/tera.10099.

[56] Law R, Bozzo P, Koren G, Einarson A. FDA pregnancy risk categories and the CPS: do they help or are they a hindrance? *Can Fam Physician.* 2010;56(3):239–241.

- [57] Liu C, Cao R, Xu Y, et al. Rare copy number variants analysis identifies novel candidate genes in heterotaxy syndrome patients with congenital heart defects. *Genome Med.* 2018;10(1):40. doi:10.1186/s13073-018-0549-y
- [58] Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Iltu R et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007;115(2):163–172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224.
- [59] Meberg A, Hals J, Thaulow E. Congenital heart defects — chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations. *Acta Paediatr.* 2007;96(8):1142–1145. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00381.x.
- [60] Meyer KD, Zhang L. Short- and long-term adverse effects of cocaine abuse during pregnancy on the heart development. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009;3(1):7–16. doi: 10.1177/1753944708099877.
- [61] Miller A, Riehle-Colarusso T, Siffel C, et al. Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(9):2137–2145. doi: 10.1002/ajmg.a.34130.
- [62] Molgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2013;369(9):830–839. doi: 10.1056/NEJMoa1301066.
- [63] Moons P., Bovijn L., Budts W., Belmans A., Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation.* 2010;122(22):2264–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946343.
- [64] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- [65] Mueller AS, McDonald DM, Singh HS, Ginns JN. Heart failure in adult congenital heart disease: tetralogy of Fallot. *Heart Fail Rev.* 2020.
- [66] Norman V, Zühlke L, Murray K, Morrow B. Prevalence of feeding and swallowing disorders in congenital heart disease: a scoping review. *Frontiers in Pediatrics* 2022;10:843023. DOI:10.3389/fped.2022.843023.].
- [67] Oliván-Gonzalvo G., Gracia-Balaguer J. Prevalence of congenital heart defects in assigned children for intercountry adoption. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021;zwab022, doi: 10.1093/eurjpc/zwab022
- [68] Opic, P., Roos-Hesselink, J. W., Cuypers, J. A., Witsenburg, M., van den Bosch, A., van Domburg, R. T., et al. (2016). Longitudinal development of psychopathology and subjective health status in CHD adults: A 30- to 43-year follow up in a unique cohort. *Cardiology in the Young*, 26, 547–555. doi: 10.1017/S1047951115000700
- [69] Opatowsky, A.R., Siddiqi O.K., Webb G.D., Trends in hospitalizations for adults with congenital heart disease in the U.S. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54 (2009) 460–467. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.037
- [70] Oyen N, Diaz LJ, Leirgul E, et al. Prepregnancy diabetes and offspring risk of congenital heart disease: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2016;133(23):2243–2253. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017465.
- [71] Pados BF. Symptoms of problematic feeding in children with CHD compared to healthy peers. *Cardiology in the Young.* 2019;29(2):152–61. DOI:10.1017/S1047951118001981
- [72] Plana M.N., Zamora J., Suresh G., Fernandez-Pineda L., Thangaratinam S., Ewer A.K. Diagnostic accuracy of pulseoximetry screening for critical congenital heart defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD011912. DOI:10.1002/14651858.
- [73] Shaw GM, Malcoe LH, Lammer EJ, Swan SH. Maternal use of cocaine during pregnancy and congenital cardiac anomalies. *J Pediatr.* 1991;118(1):167–168. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81888-8.
- [74] Su XJ, Yuan W, Huang GY, et al. Paternal age and offspring congenital heart defects: a national cohort study. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121030. doi: 10.1371/journal.pone.0121030
- [75] Van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., Witsenburg M., Helbing W.A., Takkenberg J.J.M., Roos-Hesselink J.W. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58(21):2241–2247. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.025
- [76] Van Gelder MHJ, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective

cohort study. PLoS One. 2011;6(7):e22174. doi: 10.1371/journal.pone.0022174.

[77] WHO, 2023. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>

[78] Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2004;70:59–64. doi: 10.1002/bdra.10145.

[79] Yang XY, Li XF, Lu XD, Liu YL. Incidence of congenital heart disease in Beijing, China. Chin Med J (Engl). 2009;122(10):1128–1132.

[80] Yang J, Qiu H, Qu P, et al. Prenatal alcohol exposure and congenital heart defects: a meta-analysis. PLoS One. 2015;10(6):e0130681. doi: 10.1371/journal.pone.0130681.

[81] Zloto K., Tirosh-Wagner T., Bolkier Y., Bar-Yosef O., Vardi A., Mishali D., Nevo-Caspi Y., Paret G. MiRNA-208a as a Sensitive Early Biomarker for the Postoperative Course Following Congenital Heart Defect Surgery. Pediatr Cardiol. 2018; 39(8):1565-1571. doi: 10.1007/s00246-018-1931-7