



CONSENSUS STATEMENT

Консенсусное заявление ISUOG о современном понимании взаимосвязи между задержкой психомоторного развития и наличием врожденных пороков сердца у детей: влияние на пренатальное консультирование

Уже давно было установлено, что между наличием врожденного порока сердца и задержкой психомоторного развития (*neurodevelopmental delay*) ребенка существует определенная взаимосвязь, но какая взаимосвязь, до сих пор еще не совсем понятно. Однако однозначно то, что данная взаимос-

вязь имеет мультифакторную природу происхождения [1–8]. В литературе уже был описан целый ряд патологических признаков, выявляемых при магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной спектроскопии и ультразвуковом исследовании у плодов и новорожденных с некото-

Оригинальный текст консенсусного заявления “ISUOG consensus statement on current understanding of the association of neurodevelopmental delay and congenital heart disease: impact on prenatal counseling” опубликован в журнале “Ultrasound in Obstetrics & Gynecology” (2017. V. 49. No. 2. P. 287–288. Doi: 10.1002/uog.17324) и на сайте <http://www.isuog.org>

Disclaimer: *These consensus statement may have been translated, from the originals published by ISUOG, by recognized experts in the field and have been independently verified by reviewers with a relevant first language. Although all reasonable endeavors have been made to ensure that no fundamental meaning has been changed the process of translation may naturally result in small variations in words or terminology and so ISUOG makes no claim that translated consensus statement can be considered to be an exact copy of the original and accepts no liability for the consequence of any variations. The consensus statement is only officially approved by the ISUOG in their English published form.*

Примечание: данное консенсусное заявление является переводом оригинальной версии, опубликованной ISUOG. Перевод был выполнен экспертами в этой области и отредактирован независимыми рецензентами, владеющими соответствующим языком. Несмотря на то что сделано все возможное, чтобы не допустить искажения основного смысла, процесс перевода мог привести к небольшим вариациям смысловых оттенков при использовании некоторых слов или терминов. Таким образом, ISUOG подчеркивает, что переведенное консенсусное заявление не может рассматриваться как абсолютно точная копия оригинала, и не несет ответственности за какие-либо несоответствия, поскольку текст консенсусного заявления прошел процедуру официального одобрения ISUOG только в его оригинальной печатной версии на английском языке.

рыми видами врожденных пороков сердца. К таким признакам относятся прежде всего аномальное формирование или задержка формирования борозд головного мозга (сулькация), уменьшение биометрических показателей и объема головного мозга, а также изменения в биохимических исследованиях [9–17]. Предполагается, что некоторые генетические факторы [3] и окружающая среда в дородовой период имеют большое значение в определении психомоторного развития малыша в постнатальный период, в противовес традиционной концепции, что нарушения психомоторного развития у ребенка возникают из-за перинатальной гипоксии или повреждений, возникших в результате кардиохирургического вмешательства. Кроме того, некоторые большие когортные исследования продемонстрировали, что дети и подростки с уни-вентрикулярной (одножелудочковой) циркуляцией находятся в группе повышенного риска задержки психомоторного развития, аналогичный риск имеется также и при наличии транспозиции магистральных сосудов, но в меньшей степени [14, 18–21]. Появление все новых доказательств в данной области привело к тому, что Американская кардиологическая ассоциация (*American Heart Association*) [22] опубликовала официальное заявление, основным выводом которого является следующий. “Дети с врожденными пороками сердца находятся в группе высокого риска нарушения развития или инвалидизации или задержки развития”, и поэтому “...наблюдение, скрининговая оценка и динамический мониторинг в детский период жизни” рекомендованы для своевременной диагностики и, если возможно, лечения различных аспектов этих нарушений развития.

Практический опыт в интерпретации полученных данных при исследовании различными методами визуальной диагностики имеет первостепенное значение в оценке возможностей данного метода исследования в диагностике заболевания и, следовательно, в оценке его клинического значения. Этот опыт может быть приобретен только в условиях хорошо спланированных научных исследований. Более того, весь диапазон

клинически важных проявлений задержки психомоторного развития не может проявиться и быть выявлен в первые годы жизни ребенка, поэтому необходим адекватный динамический мониторинг на протяжении более долгого периода жизни. В настоящее время недостаточное количество таких исследований является причиной возрастающих опасений и беспокойств по поводу того, что дискуссии о возможных неблагоприятных психомоторных последствиях, связанных с врожденными пороками сердца, могут привести к тому, что родители будут предпочитать прерывание беременности даже в случае выявления изолированного врожденного порока сердца, обычно ассоциированного с низким уровнем смертности и заболеваемости в дальнейшем (например, транспозиция магистральных сосудов). Однако имеющиеся доказательства предполагают, что неправильно и неэтично игнорировать этот риск во время пренатального консультирования [14, 17, 23].

Недавнее исследование, проведенное рабочей группой *ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology)* (Международное общество ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии) для оценки подхода и понимания специалистами ведущих мировых кардиологических клиник, занимающихся пренатальной диагностикой и лечением врожденных пороков сердца, выявило значительные различия в проведении пренатального консультирования, особенно между северо-американскими и европейскими медицинскими центрами [24].

ISUOG составило следующее консенсусное заявление, которое будет регулярно обновляться с учетом новых исследований, проводимых в этой области.

– Учитывая данные появляющихся публикаций [1–3], мы утверждаем, что матричная сравнительная геномная гибридизация* (*array comparative genomic hybridi-*

* В России на сегодняшний день аналогичный вид анализа представлен в виде хромосомного микроматричного анализа. – *Примечание редакторов перевода.*

zation (array CGH)) является более подходящим генетическим исследованием плодов с врожденными пороками сердца, чем общепринятое стандартное кариотипирование, для исключения или подтверждения генетических аномалий, которые потенциально могут быть причиной задержки психомоторного развития.

– Плоды (новорожденные) с синдромом гипоплазии левых отделов сердца и другими пороками, приводящими к унивентрикулярной (одножелудочковой) циркуляции в системе кровообращения после рождения, имеют повышенный риск (>40% согласно данным некоторых исследований [14, 18, 21]) возникновения как морфометрических аномалий мозга, выявленных при пренатальных магнитно-резонансной томографии и ультразвуковом исследовании, так и развития задержки психомоторного развития независимо от хирургического вмешательства. Во время пренатального консультирования при выявлении таких видов врожденных пороков сердца плода мы рекомендуем информировать родителей о том, что имеется повышенный риск задержки психомоторного развития ребенка. В отдельном пункте (см. ниже) указано, как описать данный риск.

– Что касается пренатального консультирования при выявлении других видов врожденных пороков сердца, включая транспозицию магистральных артерий, мы полагаем, что прежде чем проводить аналогичное дородовое консультирование (как при врожденных пороках сердца с унивентрикулярной (одножелудочковой) циркуляцией) современные утверждения должны быть подтверждены дальнейшими научными исследованиями, включающими обследование детей с пренатальной диагностикой врожденных пороков сердца и их ведением в перинатальном периоде.

– На сегодняшний день нет убедительных данных (только предварительные результаты), указывающих на то, что морфометрические аномалии головного мозга, сочетающиеся с задержкой психомоторного развития новорожденного, могут быть диагностированы у плода [15], то есть в пренатальный период. Поэтому, прежде чем

включить детальное исследование головного мозга плода в протокол рутинного пренатального обследования плодов с врожденными пороками сердца, необходимы новые доказательства, базирующиеся на данных анатомических и метаболических научных исследований (ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная спектроскопия). На сегодняшний день показанием для проведения пренатальной визуализации мозга плода является выявление сочетанных пороков развития плода или проведение научного исследования.

– При проведении пренатального консультирования очень важно учитывать культурные, религиозные и юридические аспекты конкретно в каждой стране. ISUOG считает, что следующие утверждения могут быть полезными при проведении пренатального консультирования: “...большинство плодов (новорожденных) с врожденными пороками сердца плода имеют благоприятный прогноз. Тем не менее есть доказательства, что у некоторых плодов (новорожденных) может отмечаться задержка психомоторного развития, которую невозможно предсказать в антенатальный период. Степень задержки психомоторного развития индивидуальна. Распространенность задержки психомоторного развития зависит от вида врожденного порока сердца, будучи наивысшей (до 40–45% согласно данным некоторых исследований) при таких унивентрикулярных (одножелудочковых) пороках, как гипоплазия левых отделов сердца. Мы рекомендуем пройти генетическое исследование, включающее матричную сравнительную геномную гибридизацию (*array comparative genomic hybridization (array CGH)*), для исключения хромосомных аномалий и синдромальных форм врожденных пороков сердца.”

Учитывая вышесказанное, настоятельно рекомендуется при выявлении врожденных пороков сердца у плода осуществлять родоразрешение в специализированных медицинских учреждениях с развитой мультидисциплинарной неонатальной службой.

Что касается сроков и показаний для проведения постнатальных нейросоногра-

фии, магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной спектроскопии и оценки психомоторного развития, то эти вопросы не были включены в данное консенсусное заявление. Мы рекомендуем разработать национальные практические руководства для того, чтобы обеспечить соответствующее обследование детей и подростков с врожденными пороками сердца.

СПИСОК АВТОРОВ

Paladini D.¹, Alfirevic Z.², Carvalho J.S.^{3,4}, Khalil A.³, Malinger G.⁵, Martinez J.M.⁶, Rychik J.⁷, Ville Y.⁸, Gardiner H.⁹; ISUOG Clinical Standards Committee

¹ Fetal Medicine & Surgery Unit, Istituto G. Gaslini, Genoa, Italy

² Department of Women's and Children's Health, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK

³ Fetal Medicine Unit, St. George's Hospital and St. George's University of London, London, UK

⁴ Centre for Fetal Cardiology, Royal Brompton Hospital, London, UK

⁵ OB-GYN Ultrasound Unit, Lis Maternity Hospital, Tel Aviv Sourasky Medical Center and Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

⁶ Fetal Medicine, Barcelona Center for Maternal Fetal and Neonatal Medicine, Hospital Clinic and Sant Joan de Deu, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

⁷ Fetal Heart Program, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA

⁸ Maternite, Hopital Universitaire Necker-Enfants Malades, Universite Paris Descartes, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris, France

⁹ The Fetal Center, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX, USA

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, Ma L, Jiang J, Overton JD, Romano-Adesman A, Bjornson RD, Breitbart RE, Brown KK, Carrierio NJ, Cheung YH, Deanfield J, DePalma S, Fakhro KA, Glessner J, Hakonarson H, Italia MJ, Kaltman JR, Kaski J, Kim R, Kline JK, Lee T, Leipzig J, Lopez A,

Mane SM, Mitchell LE, Newburger JW, Parfenov M, Pe'er I, Porter G, Roberts AE, Sachidanandam R, Sanders SJ, Seiden HS, State MW, Subramanian S, Tikhonova IR, Wang W, Warburton D, White PS, Williams IA, Zhao H, Seidman JG, Brueckner M, Chung WK, Gelb BD, Goldmuntz E, Seidman CE, Lifton RP. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature* 2013; 498: 220-223.

2. Homsy J, Zaidi S, Shen Y, Ware JS, Samocha KE, Karczewski KJ, DePalma SR, McKean D, Wakimoto H, Gorham J, Jin SC, Deaniield J, Giardini A, Porter GA Jr, Kim R, Bilguvar K, Lopez-Giraldez F, Tikhonova I, Mane S, Romano-Adesman A, Qi H, Vardarajan B, Ma L, Daly M. De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies. *Science* 2015; 350: 1262-1266.
3. Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, Haak MC. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 27-35.
4. Hovels-Gurich HH, Seghaye MC, Schnitker R, Wiesner M, Huber W, Minkenberg R, Kotlarek F, Messmer BJ, von Bernuth G. Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 448-458.
5. Bellinger DC, Wypij D, Rivkin MJ, DeMaso DR, Robertson RL Jr, Dunbar-Masterson C, Rappaport LA, Wernovsky G, Jonas RA, Newburger JW. Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation* 2011; 124: 1361-1369.
6. Mitchell ME, Ittenbach RF, Gaynor JW, Wernovsky G, Nicolson S, Spray TL. Intermediate outcomes after the Fontan procedure in the current era. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 172-180.
7. Shillingford A, Glanzman MM, Ittenbach RF, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics* 2008; 121: 759-767.
8. Gaynor JW, Wernovsky G, Jarvik GP, Bernbaum J, Gerdes M, Zackai E, Nord AS, Clancy RR, Nicolson SC, Spray TL. Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1344-1353, 1353.e1-3.
9. Kaltman JR, Di H, Tian Z, Rychik J. Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 32-36.
10. Sun L, Macgowan CK, Sled JG, Yoo SJ, Manlhiot C, Porayette P, Grosse-Wortmann L, Jaeggi E, McCrindle BW, Kingdom J, Hickey E, Miller S, Seed M. Reduced fetal cerebral oxygen consump-

- tion is associated with smaller brain size in fetuses with congenital heart disease. *Circulation* 2015; 131: 1313-1323.
11. Clouchoux C, du Plessis AJ, Bouyssi-Kobar M, Tworetzky W, McElhinney DB, Brown DW, Gholipour A, Kudelski D, Wariield SK, McCarter RJ, Robertson RL Jr, Evans AC, Newburger JW, Limperopoulos C. Delayed cortical development in fetuses with complex congenital heart disease. *Cereb Cortex* 2012; 23: 2932-2943.
 12. Limperopoulos C, Tworetzky W, McElhinney DB, Newburger JW, Brown DW, Robertson RL Jr, Guizard N, McGrath E, Geva J, Annese D, Dunbar-Masterson C, Trainor B, Laussen PC, du Plessis AJ. Brain volume and metabolism in foetuses with congenital heart disease: evaluation with quantitative magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Circulation* 2010; 121: 26-33.
 13. Mlczoch E, Brugger P, Ulm B, Novak A, Frantal S, Prayer D, Salzer-Muhar U. Structural congenital brain disease in congenital heart disease: results from a fetal MRI program. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17: 153-160.
 14. Donofrio MT, Duplessis AJ, Limperopoulos C. Impact of congenital heart disease on fetal brain development and injury. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 502-511.
 15. Masoller N, Sanz-Cortes M, Crispi F, Gomez O, Bennasar M, Egafia-Ugrinovic G, Bargallo N, Martinez JM, Gratacos E. Mid-gestation brain Doppler and head biometry in fetuses with congenital heart disease predict abnormal brain development at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 65-73.
 16. Schellen C, Ernst S, Gruber GM, Mlczoch E, Weber M, Brugger PC, Ulm B, Langs G, Salzer-Muhar U, Prayer D, Kasprian G. Fetal MRI detects early alterations of brain development in tetralogy of Fallot. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 392.
 17. Khalil A, Bennet S, Thilaganathan B, Paladini D, Griffiths P, Carvalho JC. Prevalence of prenatal brain abnormalities in fetuses with congenital heart disease: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 296-307.
 18. Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, Wernovsky G, Montenegro LM, Nicolson SC, Zimmerman RA, Spray TL, Gaynor JW, Vossough A. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 529-536.
 19. Shillingford AJ, Ittenbach RF, Marino BS, Rychik J, Clancy RR, Spray TL, Gaynor JW, Wernovsky G. Aortic morphometry and microcephaly in hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young* 2007; 17: 189-195.
 20. Miller S, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, Karl T, Azakie A, Ferriero DM, Barkovich AJ, Vigneron DB. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1928-1938.
 21. Sarajuuri A, Joniken E, Mildh L, Tujulin AM, Mattila I, Valanne L, Lonnqvist T. Neurodevelopmental burden at age 5 years in patients with univentricular heart. *Pediatrics* 2012; 130: e1636-1646.
 22. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 126: 1143-1172.
 23. Khalil A, Suff N, Thilaganathan B, Hurrell A, Cooper D, Carvalho JS. Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 14-24.
 24. Paladini D, Alirevic Z, Carvalho J, Khalil A, Malinger G, Martinez JM, Rychik J, Gardiner H. Prenatal counseling for neurodevelopmental delay in congenital heart disease: results of a worldwide survey of experts' attitudes advise caution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 667-671.

Translation into Russian: **Dr. Ekaterina Turgeneva**

Review of the Russian translation: **Dr. Roza Bataeva, Dr. Fred Ushakov**

Автор перевода на русский язык: **Е.Ю. Тургенева**

Редакторы перевода на русский язык: **Р.С. Батаева, Ф. Ушаков**