

**ПИТАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВІДКРИТОГО
ОВАЛЬНОГО ВІКНА ТА ВРОДЖЕНОЇ ВАДИ СЕРЦЯ – ВТОРИННОГО
ДЕФЕКТУ МІЖПЕРЕДСЕРДНОЇ ПЕРЕГОРОДКИ У
НОВОНАРОДЖЕНИХ У РАННІЙ НЕОНАТАЛЬНИЙ ПЕРІОД**

Гончарь М.О., Бойченко А.Д., Кондратова І.Ю.

Харківський національний медичний університет,
кафедра педіатрії № 1 та неонатології, Харків, Україна

Відкрите овальне вікно є найбільш поширеним міжпередсердним сполученням та присутнє більше ніж у 20-25% дорослих. Диференційна діагностика клінічних проявів, пов'язаних з дефектом міжпередсердної перегородки/відкритим овальним вікном (ВОВ) є актуальною не тільки в педіатрії, але й в терапії з неврологією та хірургією [1, 6, 13]. Пацієнти з ВОВ не мають специфічної симптоматики, тому ця особливість будови перегородки клінічно не виявляється. Найчастішим клінічним ускладненням відкритого овального вікна у дорослих вважається парадоксальна емболія судин головного мозку з розвитком ішемічних атак та інсульту, інфаркт міокарда та тромбоемболія легеневої артерії [2-6, 13]. Ступінь відкриття овального вікна, частота і обсяг шунтування крові на рівні дефекту залежить від декількох причин: розтяжності правого передсердя, градієнту тиску між передсердями, іншими порушеннями анатомії (розширення кореня аорти, підйом правого купола діафрагми та ін.) і, найбільшою мірою, від властивостей тканини міжпередсердної перегородки. При відносно щільній перегородці, потік спрямовано зліва направо; зміна напрямку шунтування справа наліво може виникнути тільки при сильній фізичній нарузі. Якщо первинно перегородка дуже тонка і еластична, або наявна аневризма міжпередсердної перегородки, то відкриття вікна може відбуватися спонтанно, поєднано з фазами серцевого або дихального циклів [7, 14]. Відомо, що аневризма міжпередсердної перегородки (МПП) асоціюється з

відкритим овальним вікном, адже близько 60% пацієнтів з анеризмою МПП мають ВОВ [8].

Сьогодні «Золотим стандартом» діагностики ВОВ у дорослих є черезстравохідна ехокардіографія з введенням контрасту або трансторакальна ехокардіографія при використанні контрасту і тканинної гармоніки [7, 13]. В педіатричній практиці першою лінією діагностики септальних дефектів залишається доплерехокардіографія.

Огляд існуючих в літературі досліджень показав, що немає специфічних остаточно визначених критеріїв диференційної діагностики ВОВ та дефекту міжпередсердної перегородки [17]. Вважаємо доцільним уточнити алгоритм диференційного діагнозу та динамічного спостереження ВОВ та вродженої вади серця (вторинного дефекту міжпередсердної перегородки), починаючи з неонатального періода.

Таким чином, **мета** даного дослідження передбачала доповнення критеріїв диференційного підходу до діагностики відкритого овального вікна та вродженої вади серця – вторинного дефекту міжпередсердної перегородки у новонароджених шляхом клініко-інструментального співставлення та виділення значущих факторів з урахуванням поліморфізму гена $\beta 1$ -адренорецептора (ADRB1).

Матеріали і методи досліджень. Проведено скринінгове обстеження 230 новонароджених, з них 125 передчасно народжених дітей (основна група) (хлопчики – 52%, дівчатка – 48%) з гестаційним віком 26-37 тижнів та 105 здорових доношених новонароджених (контрольна група) (хлопчики – 51,4%, дівчатка – 48,6%), з гестаційним віком 38-40 тижнів, середня маса тіла при народженні складала $3320,1 \pm 407,3$ г, зріст $50,2 \pm 1,6$ см, у яких ранній неонатальний період проходив без ускладнень. Передчасно народжені діти були розподілені на групи залежно від маси тіла при народженні: I група (n=29) – діти з екстремально низькою масою тіла (маса при народженні $779,5 \pm 63,4$ г), строк гестації 24-29 тижнів. Друга група (n=25) – новонароджені дуже низької маси тіла ($1296,1 \pm 115,6$ г) 30-34 тижнів гестації,

III група (n=34) - з низькою масою тіла ($1859,1 \pm 118,1$ г) 31-35 тижнів гестації;
IV група (n = 37) - новонароджені з СГ 34-37 тижнів, масою при народженні $2250,0 \pm 141,2$ г.

Пацієнти з вродженими вадами серця, важкими гемодинамічними розладами і іншою органічною патологією міокарда були виключені з дослідження.

Стан дітей у ранній неонатальний період оцінювали у сукупності з лабораторними та інструментальними методами дослідження (нейросонографії (НСГ), доплерехокардіографії (ДЕХОКГ), ультразвукового дослідження (УЗД) черевної порожнини). З метою визначення вагомих факторів на користь ВОВ проводився аналіз даних акушерського анамнезу у співставленні з клініко-лабораторними та інструментальними методами обстеження. У ранній неонатальний період доплерехокардіографічне дослідження проводилося з використанням ультразвукового сканера «MyLab25Gold» фірми «Esaote» (Італія), в катамнестичний період – Радмир Ultima PA (Україна) за стандартними методиками відповідно до Recommendations for neonatologist performed echocardiography in Europe: Consensus Statement endorsed by European Society for Pediatric Research (ESPR) and European Society for Neonatology (ESN) та запропонованими у посібниках з ехокардіографії, методи вимірювання узгоджуються з конвенціями Американського товариства ехокардіографії [9, 10]. Реєстрація ЕКГ здійснювалась на апараті Мідас-ЕК1Т (Україна) та проводилась у 12 загальноприйнятих відведеннях (стандартні, посилені відведення від кінцівок, грудні) з оцінкою показників, які характеризують функцію автоматизму, збудливості, провідності. Також проводилось дослідження поліморфізму гену $\beta 1$ -адренорецептора (ADRB1) в позиції Ser49Gly методом SNP на тест-системах «SPN-експрес» НПФ «Літех». Останні використовували у якості маркерів адекватності гемодинамічної адаптації серцево-судинної системи до нових умов кровообігу після

народження, адже ген ADRB1 програмує забезпечення регуляторних та компенсаторних механізмів симпато-адrenalової системи.

Після виписки з перинатального центру у віці до 12-16 місяців фактичного віку обстежено 93 дитини, з них 61 – основної групи і 32 дитини контрольної групи. Ці діти були оглянуті в динаміці спостереження: в інтервалі 1 місяць, 6 та 12-16 місяців фактичного віку. За наявності показань пацієнти були консультовані дитячим кардіологом, дитячим невропатологом.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням програми «Microsoft Excel 2010 for Windows». Цифрові дані оброблені методом варіаційної статистики з використанням непараметричного критерію Manna-Whitney. Відмінності вважали значущими, якщо ймовірність помилки була менше 5% ($p < 0,05$).

Результати досліджень та їх обговорення. При аналізі анамнезу дітей основної групи встановлено, що загроза передчасних пологів була у 80 (66,4%, $p < 0,05$) жінок, прееклампсія і гестоз – у 48 (38,4%), відшарування плаценти – у 38 (30,4%), багатоплідна вагітність – у 11 (8,8%) матерів. 39 (31,2%) народжених дітей народились від другої та наступних вагітностей. Пологи шляхом операції кесаревого розтину були у 41 (32,8%) жінки. На екстрагенітальну патологію (вроджена вада серця, гіпертонічна хвороба, хронічний пієлонефрит, варикозне розширення вен нижніх кінцівок, цукровий діабет, первинний гіпотиреоз, ожиріння та ін.) страждали 71 (56,8%, $p \leq 0,05$) породіль.

Всі передчасно народжені діти проходили ДЕХОКГ-обстеження та НСГ в ранній неонатальний період. У 100% новонароджених було встановлено функціонування відкритого овального вікна: діаметр ВОВ у дітей I групи - $2,7 \pm 0,5$ мм, II і III груп - $3,5 \pm 0,3$ мм, в IV групі - $3,5 \pm 0,4$ мм; залежності діаметру ВОВ від маси тіла при народженні не встановлено.

У ранній неонатальний період у 84% малюків зареєстрована помірна дилатація правих камер та трикуспідальна регургітація I ст. за даними ДЕХОКГ. Отримана пряма кореляційна залежність між лінійним розміром

правого шлуночка, лівого передсердя та діаметром ВОВ ($r=+0,44$ та $r=+0,36$ відповідно), що можна пояснити фізіологічно підвищеним тиском у малому колі кровообігу. У новонароджених, у яких мало місце «широке» овальне вікно ($4,1\pm 0,1$ мм, ($p\leq 0,01$)), що викликало необхідність проведення диференційного діагнозу з дефектом міжпередсердної перегородки, висота правого шлуночка складала $22,1\pm 1,5$, ($p\leq 0,01$) мм у порівнянні з дітьми з «невеликим» відкритим овальним вікном ($3,2\pm 0,2$ мм) і була $13,9\pm 3,5$ мм. Це опосередковано свідчило про гемодинамічне перевантаження правого шлуночка та потребувало спостереження в динаміці.

Клінічно важливим вважали факт встановленої зворотної кореляційної залежності між пульсаційним індексом (PI) у магістральних судинах мозку (передня (ПМА) та/або середня мозкові артерії СМА)), як показником стану периферичного опору судин, та діаметром ВОВ ($r=-0,60$), що не дозволяє виключити можливість артеріовенозного шунтування при зниженні PI (норма $1,18\pm 0,35$ [20]). Таким чином, у тих випадках, коли питання диференційної діагностики між «широким» овальним вікном та вторинним дефектом перегородки є наявним, доцільно враховувати стан церебральної гемодинаміки. Чим нижче пульсаційний індекс та змінений церебральний кровоток у сукупності, тим вірогідніше наявність вродженої вади серця – дефекту міжпередсердної перегородки.

Тільки у однієї дитини з дефектом у ділянці овальної ямки діаметром 4,1 мм (строк гестації 30 тижнів, вага при народженні 1480 г) при проведенні ДЕХОКГ-обстеження встановлено наявність аневризми міжпередсердної перегородки. Оскільки дитина мала морфологічні зміни камер серця (збільшення лінійних розмірів правого шлуночка, трикуспідальна регургітація II ст., середній тиск у легеневій артерії 28 мм рт ст. протягом першого тижня життя та клапан ВОВ чітко не візуалізувався), було встановлено діагноз: вторинний дефект міжпередсердної перегородки та призначено динамічне спостереження дитячого кардіолога.

Виявлено, що гендерні відмінності, наявність відкритої артеріальної протоки, аневризми міжпередсердної перегородки, не мали значущого впливу на термін спонтанного закриття ВОВ ($p > 0,05$).

Щодо контрольної групи обстежених, під час аналізу анамнезу новонароджених встановлено, що 60 (57,1%, $p \leq 0,05$) дітей народжені від матерів з екстрагенітальною патологією. Пологи шляхом операції кесарева розтину відбулися у 34 (32,4%) жінок.

Під час обстеження у ранній неонатальний період у 76 (72,4%, $p \leq 0,05$) здорових новонароджених функціонувало ВОВ діаметром $3,6 \pm 0,4$ мм. У 29 (27,6%) обстежених діаметр ВОВ складав $4,2 \pm 0,3$ мм на фоні помірної дилатації правих камер, наявністю трикуспідальної регургітації I-II ст., що також потребувало проведення диференційного діагнозу в динаміці спостереження між ВОВ та вторинним дефектом міжпередсердної перегородки. На думку інших дослідників відносно цього питання, з огляду на відсутність значущого впливу на гемодинаміку і можливість спонтанного закриття, всі отвори в області овальної ямки розміром менше 5 мм пропонується позначати як відрите овальне вікно, тоді як отвори більше 6 мм як дефект міжпередсердної перегородки [11].

У 6 (5,7%) новонароджених, які мали аускультативну картину у вигляді «кляцання» на верхівці та короткого систолічного шуму у точці проєкції клапана легеневої артерії, що й стало показанням для проведення ДЕХОКГ, виявлена аневризма міжпередсердної перегородки з пролабуванням її у



порожнину правого та лівого передсердя залежно від фази серцевого циклу на 4-6 мм (рис. 1).

Рис. Новонароджений, 39 тижнів гестації, 2 доба життя. Аневризма міжпередсердної перегородки. Відкрите овальне вікно.

Пацієнтам, у яких були певні труднощі диференційної діагностики міжпередсердного дефекту, проводилось ЕКГ. Враховуючи неонатальний період, у 92 (87,7%, $p \leq 0,05$) новонароджених виявлена правограма, що є нормальним показником на етапі гемодинамічної адаптації. Діагностично значущим моментом було сполучення правограми та неповної блокади правої гілки пучка Гіса, що було діагностичним критерієм на користь дефекту міжпередсердної перегородки у двох пацієнтів.

У 2 (1,9%) випадках зареєстровано сполучення аневризми міжпередсердної перегородки та наявності сітки Chiari (гнучка пересувна структура у вигляді мережі ниток у правому передсерді, які мають походження з області євстахієвого клапану в отворі нижньої порожнистої вени з прикріпленням до верхньої стінці правого передсердя або передсердної перегородки). Частота зустрічальності сітки Chiari в популяції становить від 1,5% до 3,75% [15, 16].

В процесі динамічного спостереження виявлено різні варіанти визначення розміру міжпередсердного дефекту після ДЕХОКГ-дообстеження в режимі тканинного доплеру. Так, у двох асимптоматичних доношених дітей при народженні було виявлено міжпередсердне сполучення у проекції овальної ямки діаметром 4,7 та 5,5 мм відповідно, з ліво-правим шунтуванням крові, чіткістю контуру та відсутністю достовірної візуалізації клапана овального вікна на тлі дилатації правих відділів серця, трикуспідальної регургітації II ст., що дозволило встановити діагноз вродженої вади серця (дефект міжпередсердної перетинки). Через 6 місяців у однієї дитини була виявлена регресія дефекту до 3,7 мм, що дозволило перегляду діагнозу на користь ВОВ. Але, у другій ж дитини у подальшому при контрольному огляді у віці 9 місяців встановлено діаметр дефекту 7,8 мм, з ліво-правим шунтуванням, чітким контуром, явним дефіцитом тканин перегородки, наявністю трикуспідальної регургітації II ступеня, дилатації правих відділів серця, що підтвердило наявність вторинного дефекту міжпередсердної перегородки. Таким чином, використання тканинної

доплерографії допомогло уточнити наявність дефекту міжпередсердної перегородки або ВОВ.

Нашу увагу привернув той факт, що за результатами ряду наукових досліджень встановлено, що гомозиготи по Ser (генотип AA) мають більш низьку функціональну активність аденілатциклази у порівнянні з носіями алеля Gly (генотип GG), але є більш чутливими до стимуляції адреналіну. Висока чутливість до тривалої стимуляції катехоламінами проявляється у зменшенні кількості рецепторів і ослабленні їх реакції. Тому генотип GG поліморфізму гена β 1-рецепторів у дорослих був названий «кардіопротективним». У клінічних дослідженнях гомозиготи по Gly мають більш низьку ЧСС у спокої [18, 19]. Тому вважаємо клінічно важливим факт виявленої нами залежності розміру ВОВ від генотипів AA та GG поліморфізму генів β 1-адренорецептора (ADRB1) Ser49Gly $p=0,036$, що є своєрідним показником адекватності компенсації на етапах становлення кардіогемодинаміки. При індивідуальному аналізі встановлено, що наявність генотипу GG пов'язана з більш низькою частотою серцевих скорочень (ЧСС) (ЧСС $112,3 \pm 4,0$ уд/хв, в групі контролю ЧСС $124,7 \pm 8,6$ уд/хв) та розміром ВОВ $3,9 \pm 0,3$ мм, що потребувало динамічного спостереження.

Під час катамнестичного спостереження була проведена тканинна доплерографія з метою оцінки поздовжньої скоротливої функції міокарда та діастолічної функції шлуночків серця та візуалізації безперервності контурів камер серця і клапанних структур. Під час використання колірною двомірною режимом тканинної доплерографії, який характеризується найкращою просторовою роздільною здатністю, відзначено більш чітка візуалізація контурів міжпередсердної перегородки, встановлена наявність або відсутність/дефіцит тканини клапану на рівні ВОВ. При проведенні аналізу залежності швидкісних показників руху міжшлуночкової перегородки та латеральних відділів шлуночків серця кореляційної залежності від розміру відкритого овального вікна не встановлено.

Вік спонтанного закриття відкритого овального вікна у дітей досліджуваних груп під час катamnестичного спостереження представлено у табл. 1.

Таблиця 1

Частота спонтанного закриття відкритого овального вікна в залежності від віку у дітей досліджуваних груп під час катamnестичного спостереження

	Основна група (n=61)				Контрольна група(n=32)			
	1 міс.	6 міс.	12-16 міс.	Всього	1 міс.	6 міс.	12-16 міс.	Всього
Кількість спостережень спонтанного закриття ВОВ	0 (0%)	3 (4,9%)	18 (29,5%)	21 (34,4%)	3 (9,3%)	7 (21,9%)	12 (37,5%)	22 (68,7%)*
Діаметр ВОВ за даними ДЕХОКГ (M±m), мм	3,4±0,3	2,3±0,8	2,2±0,6		3,5±0,4	2,4±0,9	2,2±0,5	

*- вірогідність відзнак між групами.

Таким чином, у 1/3 доношених новонароджених спонтанне закриття ВОВ відбувається до 6 місяців життя та 1/3 дітей – до 1 року; функціонування ВОВ зберігається після 1 року життя у вірогідно меншій частині дітей у порівнянні з передчасно народженими дітьми. У першому півріччі тільки у 4,9% недоношених дітей ВОВ не реєструвалося. Анатомічне закриття ВОВ у більшій частині передчасно народжених дітей відбувається на протязі другого року життя. Встановлено, що розмір ВОВ не залежить від статі, ваги при народженні, строку гестації. За даними інших авторів, у 50% здорових дітей ВОВ продовжує функціонувати до одного року життя, анатомічне закриття у більшості настає на другому році життя [12].

Таким чином, з урахуванням клініко-інструментальних даних (розмір дефекту у ділянці овальної ямки, морфологічні зміни камер серця, наявність трикуспідальної регургітації II ст., змін церебральної гемодинаміки), тенденції до брадикардії з урахуванням наявності генотипу GG поліморфізму гену β 1-адренорецептора, гемодинамічний розвиток дефекту можна прогнозувати з раннього неонатального періоду.

Висновки.

1. Після першого року життя у доношених новонароджених частота спонтанного закриття ВОВ складає 68,7%, у передчасно народжених дітей – 34,4%.
2. Анатомічне закриття ВОВ у доношених дітей відбувається на першому році життя ($9,5 \pm 3,6$, $p \leq 0,05$ місяців); у більшій частини передчасно народжених дітей – на протязі другого року життя ($14,3 \pm 2,6$ місяців).
3. Генотип GG поліморфізму гену $\beta 1$ -адренорецептора у поєднанні з брадікардією може бути додатковим фактором прогнозування наявності у дитини вродженої вади серця (дефекту міжпередсердної перегородки).
4. У ранній неонатальний період зниження пульсаційного індексу у магістральних судинах мозку (передньої мозкової та/або середньої мозкової артерій) може бути додатковим критерієм диференційної діагностики між відкритим овальним вікном та дефектом міжпередсердної перегородки.

Перспективність дослідження. Провести кореляції між клініко-інструментальними показниками стану серцево-судинної системи новонароджених з групи перинатального ризику в ранній неонатальний період та в катамнезі до 3 років зі строками спонтанного закриття відкритого овального вікна, його розміром.

Література:

1. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. Frank E. Silvestry, Chair, Meryl S. Cohen, Co-Chair, Laurie B. Armsby, Nitin J. Burkule, Craig E. Fleishman, Ziyad M. Hijazi, Roberto M. Lang, Jonathan J. Rome, Yan Wang. // J Am Soc Echocardiogr 2015;28:910-58.
2. Shan Guo. Paradoxical embolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism in a patient with patent foramen ovale: a case report. / Shan Guo, Ingram Roberts, Jose Missri. // J Med Case Reports. 2007; 1: 104. doi: 10.1186/1752-1947-1-104.

3. Ramineni R. Association of a patent foramen ovale with myocardial infarction and pulmonary emboli in a peripartum woman. / Ramineni R, Daniel GK. / *Am J Med Sci.* 2010 Oct;340(4):326-8. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181e732b2.
4. DeSimone CV. Cardioembolic stroke in patients with patent foramen ovale and implanted cardiac leads. / DeSimone CV, DeSimone DC, Hagler DJ, Friedman PA, Asirvatham SJ. // *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36:50.
5. Thaler DE. Recurrent stroke predictors differ in medically treated patients with pathogenic vs. other PFOs. / Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Di Angelantonio E, Papetti F, Homma S, Mattle HP, Nedeltchev K, Mono ML, Jaigobin C, Michel P, Elkind MS, Di Tullio MR, Lutz JS, Griffith J, Kent DM. // *Neurology* 2014; 83:221.
6. Oh Young Banga. Patent Foramen Ovale and Stroke—Current Status. / Oh Young Banga, Mi Ji Leea, Sookyung Ryooa, Suk Jae Kima, Ji Won Kim. // *Journal of Stroke* 2015;17(3):229-237. DOI: <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.3.229>.
7. Кужель Д. А. Вопросы диагностики открытого овального окна. / Кужель Д. А., Матюшин Г.В., Савченко Е.А. // *Сибирское медицинское обозрение*, 2014, 1. – С. 70-75.
8. Shunichi Homma. Patent Foramen Ovale and Stroke. Contemporary reviews in cardiovascular medicine. / Shunichi Homma, Ralph L. Sacco. // *Circulation.* 2005;112:1063-1072. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524371>.
9. Willem P. de Boode. Recommendations for neonatologist performed echocardiography in Europe: Consensus Statement endorsed by European Society for Paediatric Research (ESPR) and European Society for Neonatology (ESN). / Willem P. de Boode, Yogen Singh, Samir Gupta, Topun Austin, Kajsa Bohlin, Eugene Dempsey, Alan Groves, Beate Horsberg Eriksen, David van Laere, Zoltan Molnar, Eirik Nestaas, Sheryle Rogerson, Ulf Schubert, Cécile Tissot, Robin van der Lee, Bart van Overmeire, Afif El-Khuffash. // *Pediatric Research.* – 2016. – Vol. 80. - № 4. – P. 465-471.

10. Рыбакова М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. / Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. / Изд. 2-е, испр. и доп. М.: Издательский дом Видар– М, 2008. – 512 с.
11. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца / Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. – 2 изд. – М.: изд-во БИНОМ, 2009. – С. 111-122.
12. Мутафьян, О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков: уч.метод. пособие /О.А. Мутафьян. – СПб., 2005. – 93 с.
13. Stefan Buchholz. Diagnosis and management of patent foramen ovale. / Stefan Buchholz, Ayesha Shakil, Gemma A Figtree, Peter S Hansen, Ravinay Bhindi. // Postgrad Med J. 2012. 88: p. 217-225. DOI: 10.1136/postgradmedj-2011-130368.
14. Gianluca Rigatelli. Should we consider patent foramen ovale and secundum atrial septal defect as different steps of a single anatomico-clinical continuum? // J Geriatr Cardiol. 2014 Sep; 11(3): 177–179. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2014.03.004.
15. Shivadeep S. Chiari Network: An Embryological Remnant - A Case Report and Review. / Shivadeep S., Anandaraja S. Devi Jansirani D. // Int J Clin Cardiol 2015, 2:3
16. Devi Jansirani D. Anatomical Study of Chiari Network and the Remnant of Left Venous Valve in the Interior of Right Atrium. / Devi Jansirani D., Shiva Deep S., Anandaraja S. // Anat Res Int. 2015; 2015: 247680. doi: 10.1155/2015/247680.
17. Ali Yildirim. Echocardiographic Follow-Up of Patent Foramen Ovale and the Factors Affecting Spontaneous Closure. / Ali Yildirim, Alperen Aydin, Tevfik Demir, Fatma Aydin, Birsen Ucar, Zubeyir Kilic. // Acta Cardiol Sin. 2016 Nov; 32(6): 731–737. doi: 10.6515/ACS20160205A.
18. Nieminen T et al. Effects of polymorphisms in β 1-adrenoceptor and α -subunit of G protein on heart rate and blood pressure during exercise test. The Finnish Cardiovascular Study. Journal of Applied Physiology. 2006;100(2):507-511.

19. Бабенко А.Ю. Вклад распространенных однонуклеотидных полиморфизмов гена $\beta 1$ -адренорецептора в изменения, происходящие в сердечно-сосудистой системе при тиреотоксикозе. / Бабенко А.Ю., Костарева А.А., Гринева Е.Н., Савицкая Д.А., Солнцев В.Н. // Клиническая и экспериментальная тиреология, 2014. – Т.10, №2. – С. 22-31. DOI: 10.14341/ket2014222-31.
20. Vasiljević B. Normal values of cerebral blood flow velocities in neonates. / Vasiljević B, Gojnić M, Maglajlić-Djukić S, Antonović O. // Srp Arh Celok Lek. 2010 Mar-Apr; 138(3-4):186-91.

**ОТКРЫТЫЕ ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К
ДИАГНОСТИКЕ ОТКРЫТОГО ОВАЛЬНОГО ОКНА И ФАКТОРОВ
РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА –
ВТОРИЧНОГО ДЕФЕКТА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ**

Гончарь М.А., Бойченко А.Д., Кондратова И.Ю., Бучнева О.В¹.

Харьковский национальный медицинский университет,

кафедра педиатрии № 1 и неонатологии, Харьков,

¹Харківський науково-дослідницький інститут

общей и неотложной хирургии, Украина

Ключевые слова: дефект межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, новорожденные.

**ВІДКРИТІ ПИТАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОГО ПІДХОДУ
ДО ДІАГНОСТИКИ ВІДКРИТОГО ОВАЛЬНОГО ВІКНА ТА
ФАКТОРІВ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ ВРОДЖЕНОЇ ВАДИ СЕРЦЯ –
ВТОРИННОГО ДЕФЕКТУ МІЖПЕРЕДСЕРДНОЇ ПЕРЕТИНКИ**

Гончарь М.О., Бойченко А.Д., Кондратова І.Ю., Бучнева О.В.¹.

Харківський національний медичний університет,

кафедра педіатрії № 1 та неонатології, Харків,

¹Харківський науково-дослідний інститут

загальної та невідкладної хірургії, Україна

Ключові слова: дефект міжпередсердної перегородки, відкрите овальне вікно, новонароджені.