

На правах рукописи

Левченко Елена Григорьевна

**ОЦЕНКА БЛИЖАЙШИХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ
ЛЕЧЕНИЯ НОВОРΟЖДЁННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА
ЖИЗНИ С КРИТИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ
ПОРАЖЕНИЯМИ АОРТЫ**

14.01.05. – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва- 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, академик РАН, Леонид Антонович Бокерия
доктор медицинских наук, профессор, Маргарита Ролландовна Туманян

Официальные оппоненты:

Басаргина Елена Николаевна: доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова; руководитель кардиологического отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Орехова Екатерина Николаевна: доктор медицинских наук, руководитель отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь

Сухарева Галина Эриковна: доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2019 года в 14:00 на заседании Диссертационного совета Д001.015.01 при ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ по адресу 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, конференц-зал № 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ССХ хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ и на сайте www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019

Ученый секретарь

Диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Газизова Динара Шавкатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Обструктивные поражения аорты относятся к критическим порокам и являются самой частой причиной развития критического состояния и кардиогенного шока у новорожденных (Schultz A., 2008) с врожденными пороками сердца. Гемодинамическая нестабильность в первые дни жизни у детей с обструктивными поражениями аорты сопровождается высокой летальностью в результате быстрого развития полиорганной недостаточности (Bhat B., 2015; Bouzguenda I., 2009; Wren C., 2008; Zhao Q., 2017). Проблема усугубляется сложностями как пренатальной (Anuwutnavin S., 2016; Beattie M., 2017; Dijkema E., 2017; Peng D., 2016; Schena F., 2017; Quartermain M., 2018), так и своевременной постнатальной диагностики пороков развития аорты, связанными с низкой чувствительностью стандартных скрининговых программ к данной патологии (Diller C., 2018; Engel M., 2016; Liske M., 2006; Cloete E., 2019; de-Wahl Granelli A., 2009; Ewer A., 2016; Mawson I., 2018; Searle J., 2018; Schena F., 2017), неспецифичностью и динамичностью клинической картины в первые дни жизни. Достичь успеха в выхаживании детей с обструктивной патологией аорты возможно только объединив усилия неонатологов, кардиологов, реаниматологов и кардиохирургов на основании формирования стандартных программ диагностики, маршрутизации и хирургической помощи критическим новорожденным. Помимо непосредственных результатов, в мире растет настороженность относительно продолжительности и качества жизни пациентов, оперированных на аорте в раннем детстве (Choudhary P., 2015; Brown M., 2010; Roifman I., 2012; Nguyen D., 2015). Развитие реобструкции и аневризм аорты, артериальной

гипертензии, а также повышенный риск внезапной смерти диктуют необходимость пожизненного наблюдения таких пациентов со своевременной диагностикой и коррекцией патологии. Остаточная обструкция дуги аорты четко определена в качестве одного из доминирующих факторов риска гипертензии (Dijkema E., 2017; Hager A., 2007; Kenny D., 2011; Lee M., 2012; O'Sullivan J., 2014).

НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева в настоящее время обладает большим опытом лечения новорожденных и детей до одного года с обструктивными пороками дуги аорты. Разработанные алгоритмы (Алесян Б.Г., 2010-2012; Бартагова М.Н., 2015; Беришвили Д.О., 2009; Беспалова Е.Д., 2011; Бокерия Л.А., 2005, 2008-2009, 2014; Заргинава Г., 2013; Ильин В.Н., 2006; Рогова Т.В., 2005; Трунина И.И., 2012; Туманян М.Р., 2008-2009) позволяют своевременно диагностировать и проводить оперативное лечение ВПС. Тщательный анализ и обобщение многолетнего опыта лечения пациентов с этими пороками в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, оценки непосредственных и отдаленных результатов оперативного вмешательства, позволяют сформулировать принципы дифференцированного подхода к лечению этой группы больных и определить прогностические признаки исходов.

Цель исследования

Разработать оптимальную тактику квалифицированной помощи детям с критическими обструктивными поражениями аорты.

Задачи исследования

1. Оценить влияние исходного клинического состояния, анатомии порока и наличия сопутствующих ВПС, типов хирургических

операций на результаты лечения детей с обструктивными поражениями аорты.

2. Определить клинические факторы риска неблагоприятного исхода лечения детей первого года жизни с различными вариантами обструктивного поражения аорты.

3. Выявить анатомические факторы риска неблагоприятного исхода лечения детей первого года жизни с различными вариантами обструктивного поражения аорты.

4. Разработать оптимальный подход к хирургическому лечению детей первого года жизни с различными вариантами обструктивного поражения аорты.

5. Определить частоту развития рекоарктации и рестеноза клапана аорты в отдаленном периоде у детей, первично оперированных на первом году жизни по поводу обструктивных поражений аорты.

6. Определить факторы риска реопераций в отдаленном периоде.

7. Обосновать оптимальную тактику лечения рекоарктации аорты в отдаленном периоде наблюдения.

8. Стандартизировать оптимальную тактику квалифицированной помощи детям с критическими обструктивными поражениями аорты.

Научная новизна исследования

Впервые в нашей стране на большом (1794 ребенка) клиническом материале проведена оценка факторов риска кардиохирургического вмешательства у детей с обструктивной патологией аорты, показана роль клинического состояния пациентов на предоперационном этапе, как важнейшего фактора риска кардиохирургического лечения пациентов первого года жизни, обоснована важность раннего выявления патологии и неотложного начала терапии, направленной на своевременную стабилизацию

состояния. В работе определена значимость ассоциированного с патологией аорты сложного ВПС для исхода кардиохирургического вмешательства. В исследовании впервые выявлены факторы риска развития реобструкции аорты, наблюдаемые у ребенка уже при первичной госпитализации. Показана необходимость тщательного выбора хирургической тактики, как для непосредственных, так и для отдаленных результатов лечения. Полученные результаты позволили разработать алгоритмы действий для родовспомогательных учреждений, применение которых позволит оказать своевременную и эффективную помощь пациентам с критическими обструктивными поражениями аорты.

Научно-практическая значимость исследования

1. Впервые определена важность предотвращения развития критического состояния пациентов с обструктивной патологией аорты на различных этапах помощи.
2. Выявлена группа клинических и анатомических факторов риска летального исхода при различных вариантах обструктивной патологии аорты и предложены протоколы ведения новорожденных с обструктивной патологией аорты для улучшения результатов кардиохирургической помощи.
3. Обоснован подход к оценке тяжести состояния новорожденных с критическими обструктивными поражениями аорты на основании учета клинико-лабораторных данных.
4. Определены факторы риска развития реобструкции аорты при различных вариантах обструктивной патологии и обоснована необходимость пожизненного наблюдения таких пациентов.
5. Предложены подходы к оптимизации ведения новорожденных на уровне акушерских стационаров в аспекте раннего выявления

обструктивной патологии и предотвращения развития критического состояния у таких пациентов.

Внедрение в практику

Основные результаты исследования, научные выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику и используются в работе отделений НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, занимающихся диагностикой, хирургическим лечением и наблюдением детей с обструктивными поражениями аорты, а также могут быть использованы в кардиологических, кардиохирургических, перинатальных и родовспомогательных учреждениях страны.

Положения, выносимые на защиту

1. На результаты лечения детей с обструктивной патологией аорты достоверно влияют клиническое состояние пациентов перед операцией, анатомические особенности патологии аорты, тип хирургического вмешательства и ассоциация со сложной врожденной внутрисердечной патологией.
2. Важным фактором риска развития рекоарктации аорты является эндоваскулярная ангиопластика, особенно в первые 45 дней жизни. Баллонное вмешательство в этом возрасте должно рассматриваться как паллиативное и применяться только в жизнеугрожаемых случаях. В то же время, транслюминальная баллонная ангиопластика является эффективным и безопасным способом лечения рекоарктации аорты.
3. Эндоваскулярная вальвулопластика является эффективным и безопасным способом первичной помощи детям с критическим клапанным стенозом аорты.
4. Для раннего выявления критической обструктивной патологии аорты, предотвращения развития критического состояния и

профилактики развития рекоарктации и рестеноза клапана аорты важна стандартизация действий специалистов на различных этапах оказания помощи детям.

Апробация результатов исследования

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на XVI, XVII, XIX, XX Ежегодных сессиях НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (2012, 2013, 2015, 2016 гг., Москва); 50st Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (2016, Rome); XXIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (2017 г.); V Всероссийской конференции сердечно-сосудистых хирургов и детских кардиологов, посвящённой памяти профессора С.Г. Суханова (2018 г., Пермь); 26-м Конгрессе Азиатской Ассоциации сердечно-сосудистых и торакальных хирургов (ASCVTS; 2018 г., Москва); X Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2018», Москва.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 35 научных работ, в которых полностью отражено содержание диссертации, из них 30 в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 444 страницах печатного текста и состоит из оглавления, списка сокращений, введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 97 отечественных и 647 иностранных источника. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 65 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По медицинской базе данных MedWork был произведен ретроспективный анализ историй болезни (ИБ) всех пациентов с обструктивными поражениями аорты, за исключением детей с истинным синдромом гипоплазии левого сердца и перерывом дуги аорты, первично поступивших в НЦССХ им А.Н. Бакулева с 25.10.2004 по 25.08.2015 гг. Исследуемую группу составили 1794 пациента. По данным ИБ и амбулаторных карт выполнен анализ анамнеза, антропометрических данных, состояния пациентов на момент поступления, протоколов ЭХОкг и операций, течения послеоперационного периода, непосредственных и отдаленных результатов лечения. Определены 182 признака (27 количественных и 155 качественных), характеризующих как анатомические особенности порока, так и состояние ребенка от рождения до момента последнего обследования в поликлинике. В отдельных подгруппах количество признаков было расширено до 298. Количественные характеристики имели неправильное распределение, поэтому описаны при помощи медианы (Me) и интерквартильного размаха [25 %...75 %]. Данные анализированы при помощи программы IBM SPSS Statistics Version 22. Сравнение двух независимых переменных проводили при помощи критерия Манна-Уитни. Сравнительная оценка качественных величин проводилась при помощи критерия χ^2 . Наличие связи между количественными переменными оценивали при помощи корреляции Спирмена (ρ). Предсказательная ценность достоверно отличающихся переменных оценивалась путем построения ROC-кривых с определением точки разделения (cut-off) и последующей оценкой риска развития исследуемых событий со сравнительной оценкой

величин при помощи критерия χ^2 и построением бинарной логистической модели прогноза. Оценка свободы от рестеноза аорты проводилась по методу Каплана-Майера.

Все пациенты ($n = 1\,794$) были разделены на 3 группы по уровню обструкции аорты.

I. Группа коарктации аорты (КоАо): 1324 пациента (73,8 %). Критерием включения в данную группу было наличие КоАо, отсутствие значимого сращения створок клапана Ао (КлАо) с градиентом систолического давления (ГСД) на нём, не превышающим 20 мм рт. ст.

II. Группа комбинированной обструкции аорты: 135 пациентов (7,5 %). В эту группу были включены дети с сочетанием КоАо (критерии включения аналогичны I группе) и клапанного стеноза Ао (критерии включения аналогичны III группе).

III. Группа клапанного стеноза аорты: 335 пациентов (18,7 %). Критерии включения: наличие клапанного стеноза со значимым сращением створок и/или гипоплазией кольца КлАо с антеградным заполнением восходящей аорты через клапан и отсутствием значимого сужения перешейка аорты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ РАБОТЫ

I группа. За указанный период времени в НЦ ССХ поступили 1324 ребёнка с КоАо в возрасте 50 [13...121] дней жизни (38,3 % новорожденных) с весом 3,89 [3,23...5,3] кг. У 225 (17 %) детей порок был заподозрен пренатально. До госпитализации в кардиохирургический (к/х) стационар на ИВЛ находился 171 (12,9 %) пациент, 67 (5,1 %) пациентов получали кардиотоническую поддержку (КТП) допамином. Некардиальные пороки развития (МВПР) были верифицированы у 102 (7,7 %) детей, генетическая

патология – у 71 (5,4 %) ребенка. На момент поступления общее клиническое состояние 98 (7,4 %) пациентов было расценено как среднетяжелое; 845 (63,8 %) – как тяжелое (минимальная одышка и тахикардия в покое, умеренная гепатомегалия); 339 (25,6 %) – как крайне тяжелое (выраженная одышка в покое; крепитирующие хрипы в легких; резкое снижение пульсации на нижних конечностях и ослабление перистальтики кишечника); 42 (3,2 %) пациентов – как критическое (гипотония, парез кишечника, олиго/анурия). К моменту операции критическое состояние перенесли 58 (4,4 %) детей. У 84 (6,3 %) детей была выявлена гипоплазия ($Z\text{-score} < -2,5$) структур левого сердца – пограничное левое сердце (ПЛС, классификация J. Kirklin, B. Barratt-Boyes). У 493 (37,2 %) пациентов КоАо была изолированной, допускалось наличие дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) размером до 3,5 мм и дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) до 4,7 мм, поскольку первичный статистический анализ показал отсутствие достоверного влияния таких дефектов на выживаемость. КоАо сопровождалась ДМЖП размером $>3,5$ мм у 405 (30,6 %), ДМПП $>4,7$ мм – у 132 (10,0 %), сложным ВПС – у 210 (15,9 %) пациентов (единственным желудочком сердца – у 73; аномалией Тауссиг-Бинга – 39; отхождением аорты и легочной артерии от правого желудочка – 27; общим открытым атриовентрикулярным каналом – 37; транспозицией магистральных артерий – 27).

КоАо была устранена у 1265 (95,5 %) детей: резекцией с расширенным анастомозом «конец-в-конец» – у 1077 (81,3 %); анастомозом «конец-в-бок» – у 26 (2 %) пациентов. Истмопластика выполнялась у 59 детей: левой подключичной артерией (ЛПКА) у 33 (2,5 %) и заплатами у 26 (2 %), Эндоваскулярная транслуминальная

баллонная ангиопластика (ТЛБАП) КоАо была использована у 103 (7,8 %) детей.

Осложнения с момента поступления до выписки из кардиохирургического стационара были отмечены у 770 (58,2 %) детей. Хирургические осложнения были редки (4,4 %), хотя к ним, помимо хилоторакса (1,1 %), кровотечения (0,6 %), тромбоза бедренной артерии (0,2 %) и других, были отнесены нарушение мозгового кровообращения (ОНМК; 1,8 %) и смерть на операционном столе (0,4 %). Из нехирургических осложнений (56,9 %) наиболее распространенными были острая сердечная недостаточность (ОСН; 49,3 %), пневмония (22,4 %) и язвенно-некротический энтероколит (ЯНЭК; 7,9 %). Общая летальность составила 14,4 % ($n = 191$). В литературе обычно анализируется лишь послеоперационная летальность при патологии аорты, составляющая 2,5-17,1 % (O'Brien S., 2009; Ungerleider R., 2013) и зависящая от возраста, веса и других факторов риска (Bouzguenda I., 2009; Quartermain M., 2018). Сопоставить результаты наших исследований крайне сложно, поскольку, с учетом поставленной цели, мы учитывали все летальные исходы, стремясь выделить группы детей, нуждающихся в дополнительном внимании кардиологов на любом этапе оказания помощи, без деления на стандартные группы по распространенным классификациям. Необходимо отметить, что в НЦССХ традиционно концентрировались наиболее «сложные» пациенты, зачастую перенесшие до госпитализации длительную транспортировку.

Был проведен поиск факторов риска летального исхода у пациентов с КоАо. Предсказательная ценность достоверно отличающихся 14 количественных переменных была оценена путем построения ROC-кривых. Статистический анализ качественных

признаков показал достоверное отличие умерших от выписанных пациентов по 107 показателям, 16 из которых снижали (например, наличие изолированной КоАо, $p = 0,000$), а 91 – повышали ($p \leq 0,019$) риск летального исхода, в том числе: недоношенность, МВПР, КТП на догоспитальном этапе, генетический синдром, истмопластика заплатыми, гибридные вмешательства. Путём мультифакторного анализа выделенных в исследовании качественных и количественных факторов были найдены 7 достоверных ($p \leq 0,001$) факторов риска летального исхода у детей первого года жизни с КоАо: сочетание КоАо со сложным ВПС (ОШ 13,2; 95% ДИ 9,3-18,7); критическое состояние, перенесенное до операции (ОШ 9,3; 95% ДИ 5,4-16,0); вес ниже 4 кг (ОШ 7,8; 95% ДИ 5-12,2); возраст менее 13,5 дней жизни (дн.ж.; ОШ 5,1; 95% ДИ 3,7-7,0); размер ОАП больше 3,5 мм (ОШ 4,1; 95% ДИ 0,2-0,3); Z-score дистальной дуги аорты ниже -1,9 (ОШ 3,5; 95% ДИ 2,5-4,8); Z-score перешейка аорты больше -4,8 (ОШ 2,1; 95% ДИ 0,3-0,6).

При *сочетании КоАо со сложным ВПС* ($n = 210$) общая госпитальная летальность составила 51,4 % ($n = 108$), что достоверно выше, чем у пациентов без сложного ВПС (7,5 %; $p = 0,000$). Пациенты со сложным ВПС достоверно ($p < 0,05$) отличались по ряду признаков, ведущими из которых являлись ранний возраст (*Me* 23,3 дн.ж.); анатомия дуги (Z-score дистальной дуги 1,49 [2,78...0,14] против -0,28 [-1,46...0,0]) и перешейка Ао (4 [5,78...2,69] против -5,1 [-6,53...-3,9]); наличие генетического синдрома (11,9 %); перенесённое до операции критическое состояние ($n = 17$; 8,1 %) с достоверно ($p = 0,000$) худшим его исходом в виде 82,4 % ($n = 14/17$) летальности. У пациентов со сложным ВПС крайне высока летальность без операции (4,3 %) и риск развития осложнений (94,8 %), в том числе, ЯНЭК (13,8 %; $n = 29$),

приведший к летальному исходу в 86,4 % случаев ($n = 25/29$), а у детей без сложной внутрисердечной патологии – в 48 % ($n = 36/75$, $p = 0,000$).

Сравнительная оценка анатомии дуги и внутрисердечной патологии позволила с высокой достоверностью ($p = 0,000$) констатировать, что, чем сложнее ВПС, тем уже дистальная дуга (Z-score при изолированной КоАо 0 [-0,8...0]; при сложном ВПС -1,5 [-2,8...-0,1]), шире перешеек аорты (5,2 [6,6...-4]; -4 [-5,8...-2,7]) и меньше ГСД на нём (65 [50...78]; 25 [15...40], соответственно).

Критическое состояние развивали пациенты при сочетании КоАо со сложным ВПС в 8,1 % случаев; с ДМЖП – в 6,4 % случаев; при изолированной КоАо – в 1,4 %. Среди детей, развивших критическое состояние ($n = 58$), дооперационная летальность составила 17,2 %, общая – 56,9 %, а среди пациентов, состояние которых не ухудшалось дальше крайне тяжелого – 0,8 и 12,5 %, соответственно. Критическое состояние развивали дети в возрасте 11 [6...21] дн.ж. с меньшими ($p = 0,000$) размерами дуги аорты (*Me* Z-score проксимальной дуги -0,83, а в противоположной группе – 0; дистальной – -1,42 и -0,4, соответственно). Критическое состояние по сути является декомпенсированной стадией кардиогенного шока (Bronicki R., 2016), риск развития которого возрастает при поздней диагностике, наличии сопутствующих ВПС и транспортировке из других центров (Bouzguenda I., 2009). Даже при полной стабилизации состояния послеоперационная летальность таких пациентов остаётся высокой (Mastropietro C., 2008; McGuinness J., 2010).

Вес менее 4 кг. Летальность среди 700 детей с весом менее 4 кг составила 23,9 % ($n = 167$), а при большем весе – 3,8 % ($n = 24$). Из 700 детей выраженную гипотрофию имели 164 ребёнка (23,4 %), 77 (11 %) родились недоношенными, у 60 (8,6 %) были диагностированы МВПР

и у 46 (6,6 %) генетические синдромы. У 162 пациентов (23,1 %) этой группы КоАо сопровождалась сложным ВПС. В критическом состоянии перед операцией находились 53 (7,6 %) ребёнка.

Возраст при поступлении $\leq 13,5$ дней жизни. Летальность в данной группе составила 32 % ($n = 106/331$), а у детей старшего возраста – 8,5 %. У младших детей достоверно ($p = 0,000$) реже КоАо была изолированной (14,8 %), чаще сочеталась с ДМЖП (39,3 %) и сложным ВПС (25,4 %). Среди умерших пациентов в возрасте $\leq 13,5$ дн.ж. чаще ($p = 0,001$) встречались дети с МВПР (15,1 %) и генетическими синдромами (12,3 %). Летальность детей первых двух недель жизни без операции составила 3,9 % ($p = 0,000$).

В различных клиниках мира (McGuinness J., 2010; Fesseha A., 2005; Bouzguenda I., 2009) до трети новорожденных пациентов поступают в критическом состоянии. Лучшее состояние наших детей при поступлении является некоторым самообманом, основанным на плохой диагностике ранних симптомов кардиогенного шока, в том числе по причине отсутствия тотального контроля клинико-лабораторных данных. Подробный анализ с оценкой лабораторных показателей у 123 детей до 13,5 дн.ж., показал, что при поступлении капиллярная проба была набрана у 80 % детей; КЩС из поллой вены – у 29 %; уровень креатинина был определен у 93 %, фибриногена – у 40 % детей. Отсутствие лабораторных данных у всех детей в момент госпитализации, а также экстренный перевод в реанимацию 12,8 % из них через 7 часов (Me) с момента госпитализации с летальностью 50 % в данной подгруппе, свидетельствуют о невозможности адекватной оценки состояния только по клиническим признакам.

Операция была начата через 25 [16...64] часов с момента поступления в стационар, время пережатия Ао составило 18 [14,5...22]

минут. Сравнительный анализ результатов лабораторных данных показал, что умершие пациенты, помимо газового состава крови, взаимосвязанного с наличием ассоциированного ВПС, достоверно ($p < 0,002$) отличались от выживших повышенным уровнем креатинина сыворотки при поступлении в стационар (80 [58...102] против 60 [49...84]), перед началом операции (82 [61...99] и 60 [45...77]), сразу после выезда из операционной (82 [67...102] и 58 [47...82]) и через 48 часов после операции (87 [72...147] и 64 [48...92] мкмоль/л, соответственно), а также пониженным уровнем тромбоцитов (214 [159...295] и 273 [203...327]* 10^9 , $p = 0,000$) при поступлении в стационар. Оценка показала достоверную ($p = 0,000$) связь между уровнем креатинина на последующих этапах с его уровнем при поступлении с высоким коэффициентом ($r \geq 0,69$) корреляции. Достоверной зависимости уровня креатинина при выезде из операционной от времени пережатия Ао получено не было ($p = 0,327$), и лишь через 48 часов после выезда появлялась достоверная ($p = 0,033$) корреляционная связь со слабой значимостью ($p = 0,24$) коэффициента. Полученные данные свидетельствуют, что уровень креатинина не был снижен в период от госпитализации до третьих суток после операции, напрямую зависел от его уровня при поступлении и практически не зависел от времени пережатия аорты. Предполагая, что устранение КоАо разрешит формирующуюся полиорганную недостаточность, мы старались безотлагательно оперировать таких пациентов. Тем не менее, нарушение функции почек на фоне гипоперфузии значительно снижает выживаемость пациентов с КоАо, и повышенный уровень креатинина является одним из самых значимых факторов риска (Wu J., 1995) неблагоприятного исхода, в связи с чем операцию можно начинать только после

терапевтической нормализации функции органов и лабораторных показателей (Bouzguenda I., 2009; Brissaud O., 2016; Bronicki R., 2016; Fesseha A., 2005).

У детей с **ОАП размером более 3,5 мм** летальность составила 28,3 % ($n = 107/378$), у пациентов с меньшими размерами протока – 8,9 %. Дети с большим ОАП отличались меньшим возрастом и весом; КоАо была изолированной у 20,1 % пациентов, у 26,5 % сопровождалась сложным ВПС. В критическом состоянии перед операцией находились 4,8 % детей. Умершие пациенты данной группы отличались достоверно ($p < 0,05$) меньшим возрастом и весом, наличием сложного ВПС.

У пациентов с **Z-score дистальной дуги Ао $\leq -1,9$** летальность составила 28,7 % ($n = 85/296$), а с нормальной дугой аорты – 8,5 %. У 25 % детей данной группы КоАо сопровождалась сложным ВПС. Умерли дети достоверно ($p < 0,05$) меньшего веса и возраста, со сложным ВПС ($n = 50$) и ДМЖП ($n = 28$). При сочетании КоАо с гипоплазией дистальной дуги и ДМЖП применялись различные тактики с достоверно одинаковой ($p > 0,05$) летальностью: только устранение КоАо (летальность 25,4 %); одномоментное суживание ЛА (20,7 %) или пластика дефекта (30 %).

Летальность среди детей с **Z-score перешейка $> -4,8$** ($-3,6 [-4,14 \dots -2,9]$) составила 19,3 % ($n = 119/616$), в то время как среди пациентов с более узким перешейком – 10,2 %. Дети с «широким» перешейком, в отличие от пациентов противоположной группы, имели размеры клапанов левого сердца и всей дуги Ао ближе к норме ($p = 0,000$). Тем не менее, именно в этой группе сосредоточено большинство детей с ДМЖП ($n = 222$; 36 %) и сложным ВПС ($n = 134$, 21,8 %). Среди умерших практически отсутствовали дети с

изолированной КоАо ($n = 10$; 8,4 %), чаще встречались дети со сложными ВПС ($n = 70$; 58,8 %; $p = 0,000$). Таким образом, даже некритичное сужение перешейка у пациентов со сложным ВПС значительно увеличивало смертность. Летальность при развитии критического состояния у пациентов с Z-score перешейка $>-4,8$ достигла 80 % ($n = 20/25$). Большинство пациентов, умерших без операции (70 %), принадлежали к группе «широкого» перешейка.

Среди пациентов с *диагностированной пренатально* ($n = 225$) патологией сердечно-сосудистой системы летальность (25,3 %; $n = 57$) была достоверно ($p = 0,000$) выше, чем у детей с КоАо, выявленной после рождения (летальность 12,2 %): ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,7-3,5. Пренатально диагностированные пациенты достоверно ($p = 0,000$) поступали раньше (7 [1,5...41] против 61 [21...137] дн.ж.), имели меньшие относительные размеры левого сердца и дуги аорты; чаще – ассоциированные сложные ВПС (28 % против 13,4 %) и ДМЖП (59,6 и 42,7 %), реже – изолированную КоАо (19,1 и 40,9 %). Из 210 пациентов со сложным ВПС пренатально были выявлены 63 (30 %), из 405 с ДМЖП $>3,5$ мм – 74 (18,3 %) ребенка, а из 493 детей с изолированной КоАо – 42 (8,5 %). По результатам нашего исследования мы видим низкую пренатальную выявляемость обструктивных поражений аорты (Quartermain M., 2018).

Проблема своевременной диагностики пропущенных пренатально случаев обструктивных поражений дуги аорты актуальна во всем мире (Dijkema E., 2017; Kondo M., 2018; Peterson C., 2015; Plana M., 2018; Schena F., 2017). При подробной оценке анамнеза 499 первично поступивших новорожденных с КоАо, было обнаружено, что патология сердечно-сосудистой системы была заподозрена у 33,5 % ($n = 167$) детей на 30 [24...32] неделе гестации и 92,2 % из них

родились в территориальных центрах III уровня. Парадоксально, но дети с невыявленной патологией чаще ($p < 0,005$) были рождены матерями с осложненным семейным анамнезом (3,6 против 0,6 %) и гестозом (22,9 против 12 %). По нашему мнению, учитывая растущие возможности пренатальной визуализации, необходимо внимательнее относиться к наличию семейных и материнских факторов риска развития пороков, с более широким использованием экспертных центров пренатальной диагностики. Дети с пренатальным подозрением на ВПС получали меньшие баллы по шкале Апгар, у них достоверно раньше ($p = 0,000$), уже на 1 [1...1] (в противоположной группе – на 3 [2...5]) сут.ж., обнаруживали первые клинические проявления порока (шум в области сердца – у 99,4 %, одышку – у 51 %), бледность или «серость» кожных покровов – у 42 %, вялость – у 37 %, снижение аппетита – у 30 %, центральный цианоз – у 28 %, срыгивания – у 1,2 %, снижение пульсации бедренных артерий – у 58 % пациентов) и на 3 [1...8] сутки жизни они были переведены в к/х стационар. У детей с постнатально выявленным пороком, госпитализированных в к/х стационар на 12 [6...19] сут.ж. ($p = 0,000$), до перевода к нам реже ($p = 0,000$) обнаруживались снижение пульсации бедренных артерий (в 16,3 % случаев), центральный цианоз (9,3 %) и шум в области сердца (43 %), а такие клинические проявления, как одышка (89,5 %), «серость» кожных покровов (88 %), снижение аппетита (75 %), вялость (63,3 %) и срыгивания (8,4 %), отмечались достоверно ($p < 0,001$) чаще. Полученные результаты косвенно подтверждают выводы о большей возможности раннего выявления и своевременной оценки клинических признаков медицинским персоналом центров III уровня (Schena F., 2017). До поступления в к/х стационар пренатально пропущенные пациенты

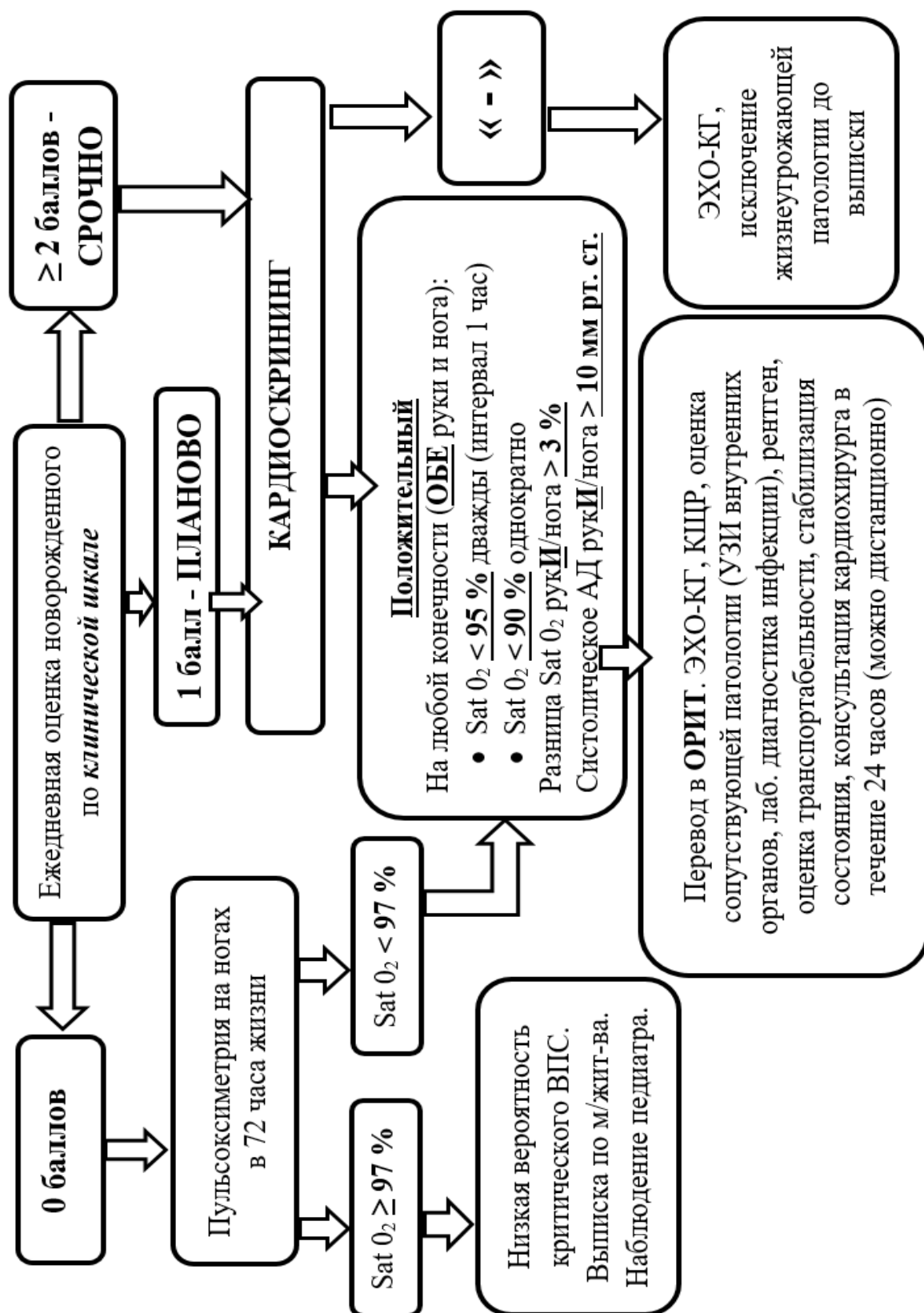
реже ($p \leq 0,017$) получали терапию простагландинами – в 33,4 % случаев (в противоположной – в 57,5 %), чаще находились на ИВЛ (22,9 против 12,6 %). При поступлении в НЦ ССХ у детей с пренатальной диагностикой разница систолического АД между руками и ногами составила 30 [10...50] мм рт. ст. и у 9 детей (2,7 %) в возрасте 13 [8...16] часов жизни ещё не было обнаружено никаких клинических проявлений порока. В противоположной группе у всех детей были клинические проявления КоАо, разница АД между конечностями составила 50 [24...88] мм рт. ст. ($p = 0,000$), но у 29 (8,7 %) новорожденных со сложным ВПС или ДМЖП она не превышала 10 мм рт. ст. Крепитирующие хрипы в легких были обнаружены у 12 % детей с пренатальной диагностикой и у 20,5 % детей с постнатальной, $p = 0,018$. У новорожденных с пренатальной диагностикой был выше ($p \leq 0,003$) уровень креатинина (75 [54...100] против 55 [40...77] мкмоль/л, меньше относительные размеры структур левого сердца и дуги аорты, ниже ГСД на перешейке (20 [10...40] против 40 [20...55] мм рт. ст.), реже ($p \leq 0,011$) КоАо была изолированной (24 против 35,2 %), чаще сопровождалась сложным ВПС (у 30,5 против 18,1 %).

Полученные результаты, а также данные литературы (Oster M., 2016; Plana M., 2018; Diller C., 2018; Engel M., 2016; Ewer A., 2016; Mawson I., 2018), свидетельствующие о низкой чувствительности стандартного пульсоксиметрического скрининга к обструктивным поражениям аорты и важности внимательного клинического осмотра новорожденного (Dawson A. 2013; Johnson L., 2014; Kondo M., 2018; Schena F., 2017), привели нас к созданию шкалы оценки клинических проявлений у новорожденного. Ребенку присваивается 1 балл при наличии шума над областью сердца; врожденного порока развития

любой системы органов; множественных стигм дисэмбриогенеза; материнских (семейных) факторов риска; вялости, плохого сосания; недоношенности; госпитализации в отделение реанимации. При наличии разницы в пульсации магистральных артерий конечностей; центрального или дифференцированного цианоза; $100 > ЧСС > 180$ или аритмии; низком среднем АД; серости или бледности кожных покровов; низкого диуреза, отеков, гепатоспленомегалии; снижения капиллярного наполнения; одышки; ослаблении перистальтики кишечника и пренатальной диагностике любого ВПС ребенку присваивается 2 балла. После ответа на вопросы баллы необходимо суммировать и далее действовать согласно предлагаемому алгоритму (рис. 1), который достаточно прост в использовании, и, на наш взгляд, позволит снизить количество пропущенных случаев, ускорить диагностику критических ВПС, оптимизировать тактику ведения таких новорожденных.

Отдаленные результаты устранения КоАо. После устранения КоАо наблюдались в катамнезе 869 (77,9 %) детей в течение 3,5 [2,1...6,3] лет. По поводу реКоАо были оперированы 111 (12,7 %) детей. Свобода от реоперации на перешейке Ао к 1 году жизни составила 87 %, к 6,5 годам – 85 %, к 12 годам – 79,5 %. Изначально нативная КоАо была устранена при помощи ТЛБАП у 77 детей, 36 (46,8 %) из которых были оперированы по поводу реКоАо через 79 [9...157] дней после первичной коррекции. У 792 детей хирургической группы реКоАо формировалась достоверно ($p = 0,000$) реже, в 9,5 % случаев и медленнее - через 210 [150...305] дней.

Рисунок 1. Алгоритм скрининга критических врожденных пороков сердца и аорты в родовспомогательных учреждениях



В хирургической группе, к первому году после устранения нативной КоАо, свобода от реоперации составляла 90 % и далее, к 13 годам наблюдения, находилась на уровне выше 85 %. Статистическая оценка всех доступных при первичной коррекции признаков с последующим мультифакторным анализом позволила выделить 5 факторов риска развития реКоАо ($p \leq 0,022$) в катамнезе после первичного хирургического устранения КоАо: начинающий хирург (ОШ 6,1; 95 % ДИ 2,0-18,2); истмопластика заплатой (ОШ 4,8; 95 % ДИ 1,2-18,9); вес $\leq 3,8$ кг (ОШ 2,8; 95 % ДИ 1,6-4,8); возраст ≤ 45 дн.ж. (ОШ 2,5; 95 % ДИ 1,5-4,1); ГСД в области первичной операции на Ао при выписке из стационара $>22,5$ мм рт. ст. (ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,3-3,7).

Начинающий хирург. Большинство (98 %) операций выполнялись хирургами со стажем практической деятельности более 10 лет, а несколько ($n = 16$) вмешательств были проведены менее опытными хирургами. В первом случае реКоАо формировалась у 6,9 % детей, во втором – в 31,3 % ($n = 5$), $p = 0,001$.

При резекции КоАо с расширенным анастомозом «конец-в-конец» частота развития реКоАо составила 8,4 % ($n = 62/740$), при анастомозе «конец-в-бок» – 28,6 % ($n = 4/14$), при истмопластике ЛПКА – 16,7 % ($n = 4/24$), **при истмопластике заплатой** – 35,7 % ($n = 5/14$), $p \leq 0,022$.

Вес менее 3,8 кг на момент первичной операции также явился фактором риска, частота реКоАо при котором составила 15,4 % ($n = 53/345$) против 4,9 % ($n = 22/447$) у детей с большим весом ($p = 0,000$).

Среди пациентов, которым **порок устранялся в первые 45 дн.ж.**, реКоАо развивалась в 15,7 % ($n = 37/235$) случаев, а у старших – в 6,8 %, $p = 0,000$. У детей, оперированных до 45 дн.ж., уже к 1 году

наблюдения свобода от реоперации составляла 85 %, в то время как у оперированных в старшем возрасте – 90 % к 12 годам наблюдения.

Среди детей, выписанных после первичного устранения КоАо с *ГСД на перешейке Ао, превышающим 22,5 мм рт. ст.*, реоперированы были 14 % ($n = 30/215$), в то время как у выписанных с меньшим градиентом – 7,8 % ($n = 45/577$), $p = 0,004$.

По данным литературы, реКоАо (Nguyen D., 2015), формируется у 3-31 % пациентов и определяется типом хирургического вмешательства на нативной КоАо, возрастом на момент первичной операции и опытом хирурга. Факторами риска повторного стеноза также являются гипоплазия аорты, малый вес на момент первичной операции и выполнение ТЛБАП, которая у новорождённых рассматривается как способ стабилизации состояния (Bouzguenda I., 2009; Fiore C., 2005). Результаты нашего исследования подтверждают значение возраста первичной коррекции для развития реобструкции, в свою очередь, анатомические особенности и размеры дуги аорты, а также сопутствующие ВПС не имели, по нашим данным, статистической значимости в развитии реКоАо.

У 54 (7,5 %) пациентов из 717 детей хирургической группы, свободных от повторных вмешательств на аорте, было выявлено стойкое повышение АД. Поиск факторов риска гипертензии обнаружил хорошее предсказательное значение остаточного градиента давления на аорте по данным тЭХОкг в отдалённом периоде наблюдения. У пациентов с $ГСД \leq 25$ мм рт. ст. гипертензия развивалась в 3,8 % ($n = 21/546$) случаев, в то время как при $ГСД > 25$ мм рт. ст. – уже в 19,3 % ($n = 33/171$) случаев ($p < 0,000$). В то же время остаточный ГСД менее 25 мм рт. ст. у 21 ребенка с выявленной гипертензией свидетельствует о наличии и других механизмов развития

артериальной гипертензии в катамнезе. Развитие поздней гипертензии зависит от возраста первичного устранения КоАо (Vonder Muhll I., 2016; Dijkema, 2017; Pedersen T., 2015): она возникает более чем у 25 % пациентов, оперированных в детском возрасте, и менее чем у 5 % оперированных в младенчестве (Krieger E., 2010). Последние сообщения (Høimyr H., 2006; Rakhra S., 2013) возродили страх и выявили, что гипертоническая болезнь может быть гораздо более распространенной, чем изначально предполагалось. Остаточная обструкция дуги аорты четко определена в качестве одного из доминирующих факторов риска гипертензии (Dijkema E., 2017; O'Sullivan J., 2014; Rinnström D., 2016).

В эндоваскулярной группе свобода от реоперации на перешейке Ао к 1 году жизни составила 50 %, к 3,5 годам – 40 % и оставалась на том же уровне до 12 лет. При мультифакторном анализе выявлен единственный достоверный ($p = 0,000$) независимый фактор риска развития реКоАо – возраст при первичной операции моложе 45 дн.ж. (ОШ 7,5, $p = 0,000$). У детей, которым ТЛБАП нативной КоАо выполнялась в первые 45 дн.ж., свобода от операции по поводу реКоАо составляла 18 % к 1 году и 16 % к 2 годам; а у оперированных в более старшем возрасте – 62 % к 1 году и 55 % к 3 годам жизни.

РеКоАо у 111 детей устранялась различными способами: 78 пациентов были оперированы при помощи ТЛБАП и 33 – хирургически. Ангиопластика реКоАо сопровождалась осложнениями в 6,4 % ($n = 5/78$) случаев, резекция – в 33,3 % ($n = 11/33$), $p = 0,001$. На развитие летального исхода ($n = 3$) не влиял тип повторного вмешательства, но достоверно ($p = 0,032$) влиял тип первичной операции – в группе ТЛБАП нативной КоАо устранение реКоАо сопровождалось 8,3 % летальностью ($n = 3/36$), в

хирургической группе – 0 %. ТЛБАП реКоАо привела к достоверному ($p = 0,000$) снижению ГСД на перешейке во всех случаях: ГСД при прямом измерении до операции составлял 40 [30...60] мм рт. ст., после операции – 6 [3...12] мм рт. ст.

Во *II группе* были включены 135 пациентов (7,5 %), возраст которых составил 62 [15...152] дн.ж., вес – 4,28 [3,22...6,41] кг. В периоде новорожденности находились 35,6 % детей, из которых 10,4 % родились недоношенными. До госпитализации в Центр на ИВЛ находились 11,1 % пациентов, получали допамин – 3,0 %, у 14,8 % были диагностированы пневмония и/или энтероколит и начато их лечение. МВПР были выявлены у 11 % детей, генетический синдром – у 3 %. На момент поступления общее клиническое состояние 5,9 % детей было расценено как среднетяжелое; 56,3 % – как тяжелое, 31,9 % – как крайне тяжелое и 5,9 % – как критическое. К моменту операции критическое состояние развили 8,1 % детей. Патология аорты сопровождалась ДМПП размером $>4,7$ мм у 14,1 %, ДМЖП $>3,5$ мм – у 21,5 % и сложным ВПС – у 4,4 %. Патология митрального клапана (МК) была диагностирована у 48,1 % пациентов, в том числе «парашютообразный» – у 5,2 %. Z-score ФК МК -0,43 [-1,06...+0,21], аортального клапана (АоКл) – +0,4 [-0,88...+1,47]. При поступлении ГСД на АоКл (ЭХОкг) составил 40 [24...64] мм рт. ст. Траслюминальная баллонная вальвулопластика (ТЛБВП) аорты, одновременно с устранением КоАо, была выполнена у 5 (307 %) детей со снижением интраоперационного ГСД на клапане с 53 [40...70] до 15 [10...25] мм рт. ст. ($p = 0,000$). Z-score проксимальной дуги – 0 [-0,67...0,0], дистальной – -0,1 [-1,12...0,0], перешейка – -4,1 [-5,75...-3,04]. ГСД на перешейке Ао (ЭХОкг) составил 48 [25...65] мм рт. ст. ТЛБАП перешейка аорты была выполнена 32,6 % детей ($n = 44$)

и сопровождалась интраоперационным снижением ГСД на перешейке с 40 [29...50] до 5 [0...11] мм рт. ст., $p = 0,000$. Мембрана в ВОЛЖ была выявлена у 10,4 % детей, ПЛС было обнаружено у 5,9 % детей II группы. Без операции, на фоне прогрессирующего ухудшения состояния, умерли 4,4 % ($n = 6$). Из 129 оперированных детей КоАо была устранена резекцией с анастомозом «конец-в-конец» у 46,7 %, «конец-в-бок» – у 2,2 %; истмопластикой ЛПкА – у 1,5 %, ТЛБАП – у 32,6 % детей. Только ТЛБВП аорты была выполнена 5,6 % детей, гибридное стентирование ОАП и суживание ветвей легочной артерии было – 6,7 % детей. Всего осложнения развились у 51,1 % детей: хирургические – у 5,2 %; нехирургические – у 49,6 %, в том числе – ЯНЭК у 9,6 %. Общая госпитальная летальность составила 20,0 % ($n = 27$). Мультифакторный анализ качественных и количественных факторов выделил 3 независимых фактора риска летального исхода ($p \leq 0,018$): ГСД на перешейке аорты ≤ 25 мм рт. ст. (ОШ 10,8; 95 % ДИ 3,5-33,5); критическое состояние перед операцией (ОШ 10,6; 95 % ДИ 1,46-75,7); Z-score дистальной дуги аорты $\leq -0,8$ (ОШ 4,4; 95 % ДИ 1,4-13,5).

ГСД на перешейке аорты ≤ 25 мм рт. ст. по данным ЭХОкг был выявлен при поступлении у 34 детей, летальность среди которых составила 47,1 %, а при ГСД выше – 10,9 %. Дети с меньшим ГСД на перешейке достоверно ($p < 0,035$) отличались от противоположной группы меньшими относительными размерами левых отделов сердца и дуги аорты; большим Z-score перешейка Ао и размером ДМПП. В данной группе сосредоточено 50 % всех новорожденных ($n = 24/48$) и 83,3 % ($n = 5/6$) умерших без операции. У детей с низким ГСД на перешейке реже ($p \leq 0,001$) устранялась КоАо (52,9 и 93,1 %,.) и чаще выполнялись гибридные операции (17,6 и 3 %) или только ТЛБВП

(14,7 и 3 %). У 91,2 % детей с ГСД ниже 25 мм рт. ст. развились осложнения, в том числе нехирургические – у 88,2 %, в частности, ЯНЕК у 26,5 % (n = 9).

Дети, развившие **критическое состояние** до коррекции порока, умирали достоверно ($p = 0,000$) чаще, в 72,7 % случаев (n = 8/11), чем те, которые находились в стабильном клиническом состоянии (15,3 %). Критическое состояние развивали дети с достоверно ($p = 0,000$) меньшим весом и возрастом (90,9 % находились в периоде новорожденности). Из 11 детей, ухудшивших клиническое состояние до критического, 3 (27,3 %) родились недоношенными, 5 (45,5 %) были инфицированы, 5 находились на ИВЛ, но кардиотоническую поддержку на момент поступления в Центр получал только 1 (9,1 %) ребенок. Умерли без операции 18,2 % (n = 2/11) детей данной группы.

Дети с **Z-score дистальной дуги аорты $\leq -0,8$** (n = 46) умирали достоверно ($p = 0,000$) чаще, в 32,6 % случаев, чем дети с более широкой дистальной дугой аорты, летальность у которых составила 13,5 %. Низкий Z-score дистальной дуги аорты имели дети достоверно ($p \leq 0,003$) меньшего возраста и веса. В данной группе ($p \leq 0,035$) шире распространена патология развития МК (63 %) и выше градиент давления на нем; ниже относительные размеры АоКл. Худшему развитию дистальной дуги соответствовали меньшие размеры проксимальной дуги аорты, Z-score которой составил -0,6 [-1,96...0] и 0 [0...0], $p = 0,000$, соответственно. Дооперационная летальность у детей с Z-score дистальной дуги аорты $\leq -0,8$ составила 6,5 % (n = 3/46). 43 ребенка были оперированы. Осложнения развились у 32 пациентов, самым распространенным из которых была ОШН.

II группа, отдалённые результаты. Из 82 детей с устраненной КоАо и стенозом клапана, чье состояние было оценено после выписки,

20 (24,4 %) детей были оперированы по поводу *реКоАо*. Срок наблюдения в катамнезе составил 4,2 [2,4...7,2] года. Свобода от реоперации на перешейке Ао у пациентов II группы к 1 году жизни составляла 58 % и сохранялась на этом уровне в дальнейшем. У всех 20 детей, сформировавших в катамнезе *реКоАо*, нативная КоАо устранялась эндоваскулярно с частотой развития *реКоАо* в группе ТЛБАП 54,1 % ($n = 20/37$). Впервые *реКоАо* была устранена детям через 161 [16...120] день после первичного вмешательства: 6 (30 %) – при помощи повторной ТЛБАП (из которых двоим потребовалась резекция или стентирование перешейка аорты в последующем), а 14 (70 %) детям была выполнена резекция *реКоАо*, причем, двоим из них через 1-2 года была необходима ТЛБАП повторной *реКоАо*. Таким образом, у 8 (21,6 %) детей II группы использовался повторный артериальный доступ через бедренную артерию. Все дети успешно перенесли устранение *реКоАо*.

По поводу *рестеноза клапана аорты* были оперированы 14 (17,1 %) наблюдаемых в катамнезе детей II группы, большинству ($n = 12$) из которых была выполнена 1 повторная операция на клапане, 2 детям – 2 операции. Свобода от реоперации на клапане Ао к 3 годам жизни составила 90 %, к 5 годам – 75 %, к 8 – 58 %. На момент выписки после первичной ТЛБВП, у пациентов с рестенозом в катамнезе ГСД на клапане аорты был достоверно выше, чем у детей без рестеноза (36 [22...48] и 22 [3...32] мм рт. ст., соответственно, $p = 0,007$). Факторов риска рестеноза аорты в данной группе выделить не удалось. Повторная операция на клапане заключалась в повторной ТЛБВП у 3 детей (21,4 %), открытой вальвулотомии – у 8 (57,1 %) с последующим протезированием клапана у двоих; первичном

протезировании клапана аорты – у 2 (14,3 %), и операции Ross-Konno с использованием легочного аутографта у 1 (7,1 %) ребенка.

Пациенты **III группы** составили 18,7 % исследуемых детей ($n = 335$). Их возраст на момент поступления в НЦССХ составил 71 [15...133] дн.ж., вес – 5,07 [3,62...6,73] кг. В периоде новорожденности находились 31,9 % детей, 3,7 % из которых родились недоношенными. Мальчики составили 78,5 % детей. До госпитализации в к/х стационар находились на ИВЛ 4,8 % пациентов, получали КТП 3,9 % детей, у 6,6 % были диагностированы пневмония и/или энтероколит и начато их лечение. МВПР были диагностированы у 1,5 % пациентов, генетический синдром – у 1,2 %.

Патология МК была диагностирована у 28,4 % пациентов, в том числе «парашютообразный» – у 0,6 %. Z-score AoКл +0,91 [+0,23...+1,56]; у 17,6 % клапан был трехстворчатый, у 33,1% – функционально двустворчатый. Недостаточность аортального клапана при поступлении ≥ 2 степени была верифицирована у 1 ребенка. ГСД на AoКл при поступлении (ЭХОкг) составил 78 [68...90] мм рт. ст. (средний – 42 [35...48] мм рт. ст.); диаметр открытия AoКл – 4 [3,5...4,8] мм - $23,4 \pm 10,1$ % от площади AoКл. На момент поступления общее клиническое состояние 14,9 % было расценено как среднетяжелое; 65,4 % – как тяжелое, 16,7 % – как крайне тяжелое и 3,0 % – как критическое. К моменту операции критическое состояние перенесли 3,3 % детей. Дооперационная летальность отсутствовала. Всем детям была выполнена ТЛБВП, в результате которой, согласно прямому измерению, ГСД снизился с 70 [60...85] до 20 [12...25] мм рт. ст. В послеоперационном периоде осложнения развились у 18,8 % детей: хирургические у 2,4 % ($n = 8$), в том числе, тромбоз бедренной артерии – у 4 (1,2 %), травма МК – у 1 (0,3 %), кровотечение – у 2

(0,6 %). Нехирургические осложнения были отмечены у 17,6 % детей ($n = 59$), в том числе ЯНЭК – у 1,8 % ($n = 6$). Послеоперационная летальность составила 4,5 % ($n = 15$). Смерть наступила на 8 [3...12,5] сутки после операции. Путём мультифакторного анализа качественных и количественных переменных были найдены 6 факторов риска летального исхода детей первого года жизни с клапанным стенозом аорты после ТЛБВП ($p \leq 0,001$): критическое состояние на дооперационном этапе (ОШ 21,3; 95% ДИ 12,7-219,7); возраст ≤ 18 дн.ж. (ОШ 20,9; 95 % ДИ 4,6-94,5); ГСД на АоКл ≤ 51 мм рт. ст. (ОШ 20,7; 95 % ДИ 6,2-69,3); открытие АоКл ≤ 3 мм (ОШ 15,5; 95 % ДИ 3,0-80,0); вес $\leq 3,3$ кг (ОШ 10,5; 95 % ДИ 3,5-31,1), Z-score ФК АоКл $\leq +0,3$ (ОШ 5,9; 95 % ДИ 2,0-16,9).

Летальность пациентов, перенесших на дооперационном этапе **критическое состояние** ($n = 11$), составила 63,6 %, а в противоположной группе – 2,5 %. Критическое состояние развивали дети достоверно ($p < 0,05$) меньшего возраста и веса, 72,7 % из них были новорожденными, в том числе, в возрасте до 18 дн.ж. – 8 пациентов; с весом ниже 3,3 кг – 27,3 % детей. У пациентов данной группы были достоверно ($p < 0,05$) ниже Z-score ФК ($Me -1,02$) и диаметр открытия ($Me 2,85$ мм) АоКл, ФВ ЛЖ ($Me 32$ %), ГСД на АоКл по ЭХОкг ($Me 60$ мм рт. ст.) и систолическое АД ($Me 46$ мм рт. ст.) при поступлении. В 36,4 % случаев дети нуждались в ИВЛ и КТП на догоспитальном этапе; в 27,3 % случаев у них была диагностирована бактериальная инфекция. У всех детей была достигнута относительная стабилизация клинического состояния и выполнена ТЛБВП аорты, однако на послеоперационном этапе у всех развились нехирургические осложнения, в частности, ОШ – у всех 11 пациентов, ЯНЭК – у 3 (27,3 %), пневмония – у 6 (54,5 %).

В группе детей **до 18 дн.ж.** ($n = 89$; 26,6 %) послеоперационная летальность составила 14,6 %, при 0,8 % ($n = 2/246$) летальности в более старшей группе. Помимо антропометрических данных, младшие пациенты отличались достоверно ($p = 0,000$) меньшими относительными размерами ЛЖ ($Me -0,36$ против $+0,27$) и АоКл ($0,3 [-0,48...0,9]$ против $1,11 [0,5...1,68]$).

ГСД на АоКл (ЭХОк2) при поступлении ≤ 51 мм рт. ст. у пациентов с выраженным сращением створок клапана, достоверно ($p = 0,000$) увеличивал вероятность летального исхода в 21 раз (летальность 37,5 %). Эта группа немногочисленна и представлена 16 пациентами (4,8 %), госпитализированными в возрасте 10,5 [3...42] дн.ж. Низкий ГСД на клапане (45 [40,3...50] мм рт. ст.) сопровождался достоверно ($p \leq 0,001$) низкой ФВ ЛЖ (32 [28...38] %) и большими размерами межпредсердного дефекта (3,6 [3,0...5,4] мм). У 37,5 % этих детей при поступлении отмечалась тотальная недостаточность МК. 31,3 % ($n = 5$) детей на догоспитальном этапе нуждались в ИВЛ и КТП и на момент поступления клиническое состояние 37,5 % из них было расценено как крайне тяжелое, а 31,3 % – как критическое. В послеоперационном периоде ОСН наблюдалась в 81,3 %, а в группе детей с более высоким ГСД – в 14,1 % случаев.

Летальность в группе детей с **открытием АоКл в систолу ≤ 3 мм** составила 15 % ($n = 6/40$), а в группе с большим открытием – 3,1 %. Дети с маленьким открытием клапана достоверно ($p \leq 0,045$) чаще на догоспитальном этапе нуждались в ИВЛ (12,5 %) и КТП (10 %); отличались меньшим весом, возрастом, размером и ФВ ЛЖ, абсолютным и относительным размером АоКл, а также ГСД на нём. Эти пациенты поступали в достоверно ($p = 0,000$) более тяжелом состоянии, в частности, в крайне тяжелом находились 40 % и в

критическом 12,5 %, а в противоположной группе – в 13,6 % и 1,7 %, соответственно. У половины из них ($n = 20/40$) развились осложнения в послеоперационном периоде.

Летальность пациентов с *весом до 3,3 кг* составила 18,4 % ($n = 9/49$), детей с большим весом – 2,1 %. Помимо антропометрических характеристик и возраста, дети с меньшим весом отличались ($p < 0,002$) низкими относительными размерами ЛЖ и АоКл.

Летальность в группе детей с *Z-score ФК Ао $\leq +0,3$* ($n = 91$) составила 13,2 %, в противоположной – 1,2 %. Группа детей с меньшим относительным размером клапана отличалась от противоположной группы не только возрастом и весом, но и меньшими размерами ЛЖ, а также более широким распространением остальных выявленных факторов риска летального исхода, в частности, в критическом состоянии до операции находились 9,9 % детей, в возрасте ≤ 18 дней жизни – 13,4 %, с весом $\leq 3,3$ кг – 24,2 %; ГСД на АоКл был ≤ 51 мм рт. ст. – у 11,0 % и открытие АоКл ≤ 3 мм – у 33,9 % детей.

Оптимальная тактика ведения критического аортального стеноза в мире не определена по сей день – и ТЛБВП, и открытая вальвулотомия являются адекватными методами первичного паллиативного вмешательства с удовлетворительными показателями выживаемости, но при ТЛБВП риск развития прогрессирующей недостаточности клапана и необходимость его ранней замены выше. При ТЛБВП аорты у критических новорожденных, по данным литературы, ранняя летальность составляет 9-14 % (Brown D., 2010; Ewert P., 2011; Han R., 2007; McElhinney D., 2005), которая обычно связывается с гипоплазией структур ЛС и распространенностью фиброэластоза; у 15-33 % (Lofland G., 2001; Reich O., 2004)

развивается недостаточность АоКл средней или тяжелой степени. По нашим данным, 320 (95,5 %) детей были выписаны из стационара на 3 [3...5] сутки после операции; недостаточность АоКл ≥ 2 степени была отмечена у 10,9 % ($n = 35$) детей.

III группа, отдаленные результаты. Из 247 детей, выписанных из к/х стационара после ТЛБВП, срок наблюдения за которыми составил 4,0 [2,5...6,9] года, 39 (15,9 %), были повторно оперированы, в том числе 37 детей (15,0 %) – по поводу рестеноза АоКл. Повторно ТЛБВП Ао была выполнена 11 пациентам через 163 [95...218] дня после первичной операции, из которых, в последующем, двоим была выполнена операция Ross с заменой АоКл легочным аутографтом и одному – вальвулотомия в условиях искусственного кровообращения. Открытая вальвулотомия выполнялась 9 детям в возрасте 39 [19...58] месяцев жизни, операция Ross – 14 детям в 24,5 [17,3...43] месяца жизни. Клапан был протезирован механическим протезом шести пациентам в возрасте 28 [25...100] месяцев жизни, в том числе, в сочетании с операцией Konno-Rastan у 4 детей. Оперированы на МК были 5 (2,0 %) пациентов, иссечение субаортальной мембраны в катамнезе потребовалось 4 (1,6 %) детям. Свобода от операции по поводу рестеноза АоКл к 1 году жизни составила 95 %, к 3 годам – 89 %, к 5 годам – 85 %, к 8 годам – 80 %, к 10 – 70 %. Путем мультифакторного анализа были выделены 2 достоверных ($p \leq 0,007$) независимых фактора риска развития рестеноза АоКл у детей, оперированных путем ТЛБВП аорты на первом году жизни: ГСД на АоКл при выписке после первичной ТЛБВП выше 44 мм рт. ст. (ОШ 7,5; 95 % ДИ 0,07-0,31); Z-score ФК АоКл при поступлении на первичную ТЛБВП $< +0,3$ (ОШ 3,1; 95 % ДИ 1,5- 7,6).

С ГСД на клапане Ао после первичной ТЛБВП >44 мм рт. ст.

были выписаны 46 детей, 18 (39,1 %) из которых в последующем были оперированы повторно, а в группе с меньшим градиентом ($n = 201$) – 19 (9,5 %) детей. Дети, выписанные с высоким градиентом, уже исходно отличались большим ГСД на АоКл, как по данным ЭХОкг, так и прямого измерения, а также распространенностью патологии МК ($p < 0,002$). В данной группе чаще развивались нехирургические осложнения, в частности ОСН. Только детям, выписанным после первичной ТЛБВП с ГСД >44 мм рт. ст., выполнялась в катамнезе миоэктомия по Morrow ($n = 2$; 4,3 %). Оба ребенка, умерших после операции в катамнезе, находились в данной группе.

Из 60 детей с ***Z-score АоКл на момент первичной коррекции $\leq 0,3$*** повторно были оперированы 25,0 %, в то время, как среди 187 пациентов с большими относительными размерами клапана – 11,8 %. Меньшие размеры АоКл были у детей меньшего возраста и веса; 46,7 % из них находились в периоде новорожденности; у таких детей достоверно чаще ($p = 0,021$) развивались нехирургические осложнения, в частности, ОСН (21,7 %) и пневмония (6,7 %).

Таким образом, в результате выполненного исследования, были выявлены факторы, влияющие на исход лечения детей с обструктивной патологией аорты, ведущим из которых оказалось критическое состояние, перенесенное ребенком до операции и увеличивающее вероятность летального исхода в 9-21 раз при различных видах патологии, особенно у детей первых недель жизни. В литературе активно обсуждаются факторы риска у детей при кардиохирургических вмешательствах, ранняя диагностика которых и тщательное дооперационное ведение детей, способны значительно снизить вероятность развития критического состояния, являющегося

мощнейшим фактором риска. Исследования (Mattos S., 2006; Dijkema E., 2017) показали, что наличие 2 или более связанных с ВПС факторов риска, не редко встречающихся у пациентов с показаниями к экстренной хирургии и определяющих не только сложность, но и риск хирургического вмешательства, приводят к увеличению летальности до 55 %. В зарубежных отчётах мы видим высокую выявляемость сопутствующей педиатрической патологии на догоспитальном этапе (Patel A., 2016; Ungerleider R., 2017), достигающей 31 % пациентов. В наших данных мы видим крайне низкую диагностику у детей признаков, во всем мире признанных факторами риска летального исхода, что объясняет отсутствие возможности проведения адекватных мер профилактики осложнений и, соответственно, хороших хирургических результатов (Cuturilo G., 2017). Полученные результаты диктуют расширение усилий, направленных на предотвращение развития критического состояния, особенно у детей первых недель жизни. Учитывая плохую, по данным литературы (Anuwutnavin S., 2016; Beattie M., 2017; Dijkema E., 2017; Peng D., 2016; Schena F., 2017; Quartermain M., 2018), пренатальную выявляемость обструктивных поражений аорты, приоритетным кажется введение стандартных алгоритмов действий в родовспомогательных учреждениях, ориентированных на внимание к клиническим проявлениям, со своевременной инструментальной оценкой признаков, возможностями неотложной консультации кардиохирургов, ранним началом терапии.

Высокая потребность оперированных на первом году жизни на аорте детей в повторных операциях в результате развития реКоАо, сформировавшейся у 12,7 % детей I и у 24,4 % II группы, а также рестеноза клапана аорты, по поводу которого были реоперированы

17,1 % II и 15 % III группы, во-первых, свидетельствует о необходимости адекватного пожизненного наблюдения таких детей с возможностями своевременной коррекции реобструкции аорты и артериальной гипертензии, формированием программ реабилитации. Кроме того, высокая скорость и частота реКоАо у детей после баллонной ангиопластики (46,8 % в I группе и 54,1 % во II), особенно выполненной в первые 45 дн.ж. ребенка, ограничивают применение метода у этой возрастной группы в качестве паллиативной помощи при терапевтически некурабельном состоянии пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Результат лечения детей с обструктивной патологией аорты достоверно ухудшают критическое клиническое состояние пациентов перед операцией, анатомические особенности патологии аорты, тип хирургического вмешательства и наличие ассоциированных сложных ВПС.
2. При различных вариантах обструктивной патологии аорты достоверным фактором риска неблагоприятного исхода у детей первого года жизни явилось критическое состояние до операции, а также, у детей с коарктацией аорты (КоАо) – вес менее 4 кг и возраст до 13,5 дней жизни; у детей с клапанным стенозом аорты – возраст до 18 дней жизни и вес ниже 3,3 кг.
3. Анатомическими факторами риска неблагоприятного исхода у детей первого года жизни с КоАо являются ассоциированный сложный ВПС, размер открытого артериального протока (ОАП) более 3,5 мм, Z-score дистальной дуги аорты $\leq -1,9$, Z-score перешейка аорты $> -4,8$; у детей с комбинированной обструкцией аорты – ГСД на перешейке аорты ≤ 25 мм рт. ст., Z-score дистальной дуги аорты $\leq -0,8$;

у пациентов с клапанным стенозом аорты – ГСД на клапане аорты ≤ 51 мм рт. ст., открытие аортального клапана до 3 мм и Z-score фиброзного кольца аортального клапана (AoКл) $\leq +0,3$.

4. Оптимальным методом лечения KoAo у детей первого года жизни следует считать хирургическую резекцию обструктивного участка с расширенным анастомозом «конец-в-конец». В случаях медикаментозно некурабельного критического состояния пациентов с KoAo допустимо применение эндоваскулярного подхода как метода паллиативной помощи. Эндоваскулярная баллонная вальвулопластика (ТЛБВП) аорты является эффективным методом первичного устранения критического клапанного стеноза аорты у детей первого года жизни.

5. В отдаленном периоде реKoAo сформировалась у детей с KoAo в 12,7 % случаев, а в группе пациентов с комбинированной обструкцией аорты – в 24,4 % случаев. Свобода от реоперации на перешейке Ao к 1 году жизни составляет 87 %, к 6,5 годам – 85 %, к 12 годам – 79,5 %. Рестеноз клапана аорты был диагностирован в группе детей с комбинированной обструкцией аорты в 17,1 % случаев, а в группе с изолированным клапанным стенозом аорты – в 15,0 %. Свобода от операции по поводу рестеноза аортального клапана к 1 году жизни составила 95 %, к 3 годам – 89 %, к 5 годам – 85 %, к 8 годам – 80 %, к 10 – 70 %.

6. Первично выполненное эндоваскулярное вмешательство, особенно в первые 45 дней жизни ребенка, приводит к формированию реобструкции аорты в 47-54 % случаев. У детей, оперированных в возрасте до 45 дней жизни, свобода от операции по поводу реKoAo составляла к 1 году – 18 %, к 2 годам 16 %; у оперированных в более

старшем возрасте свобода от реоперации составляла к 1 году 62 %, к 3 годам 55 %.

7. Факторами риска развития реКоАо у детей с хирургически устраненной КоАо на 1 году жизни явились: начинающий хирург, истмопластика заплатой, вес менее 3,8 кг на момент первичной операции, возраст менее 45 дней жизни на момент первичной операции, градиент систолического давления (ГСД) на аорте в области первичной операции при выписке из стационара больше 22,5 мм рт. ст.

8. Фактором риска развития рестеноза клапана аорты у детей, оперированных путем транслюминальной баллонной вальвулопластики на 1 году жизни, является ГСД на клапане Ао при выписке после первичной операции более 44 мм рт. ст. и Z-score фиброзного кольца клапана аорты при поступлении на первичную операцию $< +0,3$.

9. Оптимальной тактикой лечения рекоарктации аорты следует считать эндоваскулярное вмешательство, с учетом его эффективности и безопасности.

10. Оптимальной тактикой ведения новорожденных пациентов с обструктивной патологией аорты является соблюдение специалистами, на различных этапах оказания квалифицированной помощи детям, действий, направленных на раннее (пренатальное и постнатальное) выявление патологии, предотвращение развития критического состояния, соблюдение правил транспортировки, своевременная госпитализация в кардиохирургический стационар, полное клинико-лабораторное обследование и адекватная подготовка ребенка к хирургическому вмешательству.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с тем, что КоАо является труднодиагностируемой пренатально патологией, а также, с учетом быстрого развития критического состояния в раннем неонатальном периоде, к каждому «здоровому» новорожденному следует относиться как к ребенку, угрожаемому по формированию обструктивной патологии дуги аорты, что требует убедительного постнатального заключения об отсутствии обструктивного поражения дуги аорты к моменту выписки из родильного дома. Внедрение скрининговых программ в родовспомогательных учреждениях способно значительно улучшить диагностику критических ВПС у новорожденных.
2. На этапе родовспомогательных учреждений у ребенка с обструктивным поражением аорты крайне важно диагностировать сопутствующую некардиальную патологию.
3. При поступлении новорожденных, особенно с сочетанием КоАо и внутрисердечной патологии, маловесных, с аортальным стенозом и сниженной сократимостью левого желудочка, необходимо выполнять контроль клинико-лабораторных данных в динамике с целью своевременного предотвращения ухудшения состояния пациентов и проведения адекватной подготовки к хирургическому вмешательству. Хирургическое вмешательство следует осуществлять по достижению полной нормализации клинико-лабораторных показателей.
4. Наличие у детей со сложным ВПС даже умеренной обструкции дуги аорты утяжеляет их состояние на всех этапах лечения, что требует тщательного расчета Z-score всех сегментов дуги аорты и расширения показаний к неотложному устранению умеренных сужений.

5. Эндоваскулярная баллонная ангиопластика КоАо является способом паллиативного лечения с высокой частотой развития реобструкции и должна применяться только в случае необходимости экстренной помощи в комплексе мер, направленных на стабилизацию клинико-лабораторных данных пациента. Методом выбора устранения КоАо является резекция КоАо с расширенным анастомозом «конец-в-конец».
6. Траслюминальную баллонную пластику следует рассматривать как эффективный и безопасный метод лечения детей с критическим клапанным стенозом аорты и рекоарктацией аорты, сформировавшейся после первичного хирургического вмешательства.
7. При выписке пациентов после хирургического устранения КоАо с ГСД в области операции, превышающим 22 мм рт. ст., в течение года необходимы регулярные, не реже, чем каждые 3 месяца, контрольные обследования ребенка для оценки характера трансаортального кровотока и определения оптимальных сроков повторного вмешательства, в случае необходимости.
8. При выписке пациентов после ТЛБВП аорты с ГСД на клапане, превышающим 44 мм рт. ст., в связи с высоким риском развития реобструкции, необходимо также в течение года проводить регулярную контрольную диагностику с определением сроков и тактики повторного вмешательства.
9. В связи с высоким риском развития реобструкции аорты, а также угрозой формирования артериальной гипертензии в молодом возрасте у пациентов, перенесших операцию по устранению КоАо, следует амбулаторно осуществлять пожизненное наблюдение с контролем ЭКГ, ЭХОкг, функции миокарда ЛЖ, суточным мониторингом АД,

УЗДГ. При наличии негативной динамики показано безотлагательное направление пациента в кардиохирургический стационар.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Разумовский В.С., Свободов А.А., Гуласарян Р.С., Левченко Е.Г. Двойная дуга аорты со сбалансированным типом аортальных дуг у новорожденного // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2018; 5(19): 731-735
2. Туманян М.Р., Свободов А.А., Левченко Е.Г., Андерсон А.Г., Макаренко М.В. Кардиологические проблемы в отдаленном периоде у детей, с устраненной на первом году жизни коарктацией аорты // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; 3(97): 24-28.
3. Левченко Е.Г., Свободов А.А., Котов С.А., Туманян М.Р., Андерсон А.Г. Непосредственные результаты лечения коарктации аорты у новорожденных и детей до года // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; 3(97): 16-23
4. Левченко Е.Г., Туманян М.Р. Коарктация аорты у новорожденных: особенности гемодинамики и тактики дооперационного ведения (обзор литературы) // Детские болезни сердца и сосудов. 2018; 2 (15): 76-84
5. Свободов А.А., Левченко Е.Г. Резекция коарктации аорты у детей: проблемы в отдаленном периоде // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2018; 3(19): 271-279
6. Zubkova S.A., Levchenko E.G., Svobodov A.A., Tumanyan M.R. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty in patients the age of 1 year of

life // The 26th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery. Conference proceedings. Moscow, 2018: 199

7. Levchenko E.G., Svobodov A.A., Tumanyan M.R. Long-term results of aortic coarctation repair in children 1 year of life. // The 26th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery. Conference proceedings. Moscow, 2018: 200

8. Левченко Е.Г., Свободов А.А., Андерсон А.Г., Туманян М.Р., Зубкова С.А. Влияние синдромальной патологии на течение раннего послеоперационного периода у пациентов первого года жизни с коарктацией аорты // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2017; S3(18): 145

9. Андерсон А.Г., Левченко Е.Г., Туманян М.Р., Свободов А.А., Макаренко М. В. Пути повышения эффективности первичной диагностики коарктации аорты у новорожденных // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2017; S6 (18): 28

10. Левченко Е.Г., Свободов А.А., Андерсон А.Г., Туманян М.Р., Зубкова С.А. Оценка ближайших результатов лечения новорожденных и детей первого года жизни с критическими обструктивными поражениями аорты. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2017; S6 (18): 28

11. Левченко Е.Г., Свободов А.А., Андерсон А.Г., Туманян М.Р. Хирургическое лечение коарктации аорты в сочетании с пограничными левыми структурами сердца у новорожденных и детей 1 года жизни // Детские болезни сердца и сосудов. 2017; 2 (14): 101-8

12. Свободов А.А., Левченко Е.Г., Андерсон А.Г., Туманян М.Р., Пурсанов М.Г. Коарктация аорты у детей первого года жизни:

резекция или эндоваскулярная ангиопластика? // Детские болезни сердца и сосудов. 2017; 3(14): 149-155

13. Pursanov M.G., Svobodov A.A., Levchenko E.G., Atayanov U.U. A new approach for hybrid stenting of the aortic arch in low weight children. Journal of Structural Heart Disease. 2017; 5(3): 147-51

14. Андерсон А.Г., Туманян М.Р., Левченко Е.Г., Филаретова О.В. География новорождённых с коарктацией аорты, поступивших в НЦССХ в период с 2005 по 2015 годы // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2016; S3(17): 122

15. Армаганова А.А., Левченко Е.Г., Туманян М.Р., Григорьян А.М., Свободов А.А., Котов С.А. Наш опыт лечения врождённого клапанного стеноза аорты в сочетании с коарктацией аорты // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2016; S3(17): 123

16. Левченко Е.Г., Свободов А.А., Андерсон А.Г., Туманян М.Р., Бутрим Ю.В., Неталиева Г.С. Непосредственные результаты лечения коарктации аорты с пограничными размерами левых отделов сердца // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2016; S3(17): 5

17. Левченко Е.Г., Свободов А.А., Андерсон А.Г., Туманян М.Р., Ким А.И., Беришвили Д.О., Григорьян А.М., Чувараян Г.А. Коарктация аорты у детей до 1 года: резекция или баллонная ангиопластика? Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2016; S3(17): 71

18. Левченко Е.Г., Свободов А.А., Андерсон А.Г., Туманян М.Р., Неталиева Г.С., Алекян Б.Г., Абрамян М.А., Котов С.А., Армаганова А.А. Факторы риска госпитальной летальности детей первого года

жизни с коарктацией аорты (анализ 853 историй болезни) // Детские болезни сердца и сосудов. 2016; 3(13): 140-50

19. Makarenko V.N., Zubkova S.A., Kotova A.N., Butrim Yu.V., Levchenko E.G., Filaretova O.V., Tumanyan M.R. Necrotizing enterocolitis in newborns before and after critical congenital heart diseases repair: our treatment approaches and outcomes. *Cardiology in the Young*. 2016; S1(26): 103

20. Levchenko E.G., Svobodov A.A., Anderson A.G., Tumanyan M.R., Trunina I.I. Short-term results of surgical treatment of coarctation of the aorta with small left ventricle. *Cardiology in the Young*. 2016; S1(26): 166

21. Левченко Е.Г., Котов С.А., Свободов А.А., Туманян М.Р. Результаты коррекции коарктации аорты в сочетании с пограничными размерами левых отделов сердца в периоде новорожденности // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2015; S6 (16): 19

22. Зубкова С.А., Левченко Е.Г., Бутрим Ю.В., Котова А.Н., Туманян М.Р. Язвенно-некротический энтероколит у новорожденных с "критическими" ВПС // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2015; S6(16): 224

23. Козлова Ю.О., Забненкова В.В., Шилова Н.В., Миньженкова М.Е., Антоненко В.Г., Котлукова Н.П., Симонова Л.В., Казанцева И.А., Левченко Е.Г., Бомбардирова Т.Д., Золотухина Т.В., Поляков А.В. Генетическая и клиническая характеристики синдрома делеции 22q11.2 // Генетика. 2014; 5 (50): 602-610

24. Свободов А.А., Левченко Е.Г., Чвамания А.А., Ворисов А.А. Раздельное суживание легочных артерий и создание анастомоза между стволом легочной артерии и нисходящей аортой у ребенка с

- выраженной гипоплазией дуги аорты, находящегося в критическом состоянии // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2014; 6: 40-43
25. Андерсон А.Г., Туманян М.Р., Левченко Е.Г., Котова А.Н., Чечнева В.В. Структура патологии при первичном кардиологическом обследовании новорожденных первой недели жизни с подозрением на ВПС // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2014; S6(15): 256
26. Левченко Е.Г., Туманян М.Р., Идрисова М.А., Филаретова О.В., Есаян А.А., Андерсон А.Г., Армаганова А.А. Хирургическая коррекция коарктации аорты в сочетании с маленьким левым желудочком у новорожденных и детей первого года жизни // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2013; S3(14): 126
27. Акатов Д.С., Левченко Е.Г., Туманян М.Р., Котов С.А. Случай коррекции послеоперационного хилоторакса с применением химического плевродеза у маловесного ребенка. Детские болезни сердца и сосудов. 2013; 1: 51-53
28. Левченко Е.Г., Туманян М.Р., Бутрим Е.В., Есаян А.А., Трунина И.И., Абрамян М.А., Лобачева Г.В. Оценка ближайших результатов лечения новорожденных и детей первого года жизни с критическими обструктивными поражениями аорты // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2012; S3(13): 14
29. Андерсон А.Г., Туманян М.Р., Ефремов С.О., Левченко Е.Г., Чечнева В.В., Филаретова О.В. Первичная диагностика и тактика ведения новорожденных с ВПС // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2012; S3(13): 14
30. Армаганова А.А., Левченко Е.Г., Григорьян А.М. Критический врожденный клапанный стеноз аорты в периоде новорожденности //

Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2012; S6(13): 248

31. Бокерия Л.А., Туманян М.Р., Филаретова О.В., Трунина И.И., Левченко Е.Г., Андерсон А.Г., Бутрим Ю.В., Ефремов С.О. Педиатрические аспекты в неонатальной кардиохирургии // Детские болезни сердца и сосудов. 2012; 1: 35-45

32. Андерсон А.Г., Туманян М.Р., Абрамян М.А., Ефремов С.О., Левченко Е.Г. Структура патологии при первичной диагностике ВПС в периоде новорожденности // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2010; S3(11): 173

33. Белобородова Н.В., Туманян М.Р., Черневская Е.А., Попов Д.А., Ефремов С.О., Левченко Е.Г., Трунина И.И. Современные биомаркеры инфекции в кардиохирургии новорожденных // Детские болезни сердца и сосудов. 2009; 1: 48-56

34. Бокерия Л.А., Туманян М.Р., Андерсон А.Г., Ефремов С.О., Бутрим Е.В., Чечнева В.В., Левченко Е.Г., Беспалова Е.Д., Лобачева Г.В. Лечебно-диагностические алгоритмы критических врожденных пороков сердца // Детские болезни сердца и сосудов. 2008; 2:20 8

35. Бокерия Л.А., Туманян М.Р., Милиевская Е.Б., Чечнева В.В., Абрамян М.А., Левченко Е.Г., Андерсон А.Г., Трунина И.И., Ефремов С.О., Корнеева Г.В., Задко Т.И., Бутрим Е.В. Возможности информационной поддержки родителей пациентов с врожденными пороками сердца первого года жизни в кардиохирургическом стационаре // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2007; S6(8): 266