

*На правах рукописи*

**Морозов Александр Александрович**

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТОТАЛЬНОГО АНОМАЛЬНОГО ДРЕНАЖА  
ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У ДЕТЕЙ С ДВУХЖЕЛУДОЧКОВОЙ ФИЗИОЛОГИЕЙ  
КРОВООБРАЩЕНИЯ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

**Мовсесян Рубен Рудольфович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

**Официальные оппоненты:**

**Свободов Андрей Андреевич** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, администрация, заместитель директора по научной работе.

**Иванов Алексей Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кардиохирургическое отделение № 2, заведующий отделением.

**Горбатиков Кирилл Викторович** – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница №1», кардиохирургическое отделение № 2 (детское), заведующий отделением.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Защита состоится 25 сентября 2023 года в 13:15 на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д.2, [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04)  
доктор медицинских наук, профессор

  
Недошивин Александр Олегович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ) является пятым по частоте встречаемости цианотическим врожденным пороком сердца. При естественном течении порока до 80% пациентов погибает к концу первого года жизни. Соответственно, единственным логичным путем решения этой проблемы является хирургическое лечение заболевания. С течением времени и накоплением опыта оперативного лечения порока достигнуто значительное снижение уровня госпитальной летальности, составляющее в настоящее время около 5% (P.M. Kirshbom, 2002).

Факторами риска госпитальной летальности в разные годы считался и продолжает считаться достаточно широкий спектр предоперационных характеристик, которые, по данным различных авторов, включают тип порока, в особенности инфракардиальный и смешанный, дооперационную обструкцию легочного венозного кровотока (E.S. Yee, 1987; K. Bando, 1996), пол пациента, дооперационную сердечную недостаточность (C.R. Lincoln, 1988), исходную гипоплазию легочных вен (K.J. Jenkins, 1993; K. Bando, 1996). Среди других факторов риска госпитальной летальности в работах разных авторов приводится время искусственного кровообращения, необходимость экстренного оперативного вмешательства (T. Karamlou, 2007; C.L. Wu, 2016).

Большое число факторов риска и их сочетаний приводит к различной трактовке значимости тех или иных факторов с точки зрения риска госпитальной летальности в литературе. Некоторые факторы имеют историческое значение, другие являются звеньями одной цепи, хотя и представляются по отдельности. Так, например, проявления выраженной дооперационной обструкции легочных вен после рождения неизбежно ассоциируются с ранним возрастом оперативного лечения, соответствующими показателями массы тела и исходной тяжести состояния за счет выраженных гемодинамических нарушений. В свою очередь, дооперационная обструкция легочного венозного кровотока ассоциируется с типом порока, превалируя при тех или иных анатомических формах. Исходя из вышеизложенного, уточнение факторов риска госпитальной летальности является актуальной задачей исследования.

Факторы риска отдаленной летальности также являются предметом обсуждений. Основной причиной, безусловно влияющей на летальность в отдаленном периоде,

является послеоперационная легочная венозная обструкция, выявляемая в 5-20% наблюдений. К факторам риска формирования послеоперационной легочной венозной обструкции, по данным литературы, относится большое количество предоперационных характеристик, среди которых тип порока (M. Ricci, 2003; G. Shi, 2016), гипоплазия или исходный стеноз легочных вен и отсутствие общего коллектора легочных вен (A.N. Seale, 2010; R.D. Vanderlaan, 2017), дооперационная легочная венозная обструкция (R.D. Vanderlaan, 2017). В работе M.S. Yong (M.S. Yong, 2011) к факторам риска, ассоциированным с послеоперационной легочной венозной обструкцией, относится масса тела пациента менее 2,5 кг, кризовое течение легочной гипертензии в послеоперационном периоде. Ранняя манифестация послеоперационной легочной венозной обструкции также является неблагоприятным прогностическим фактором отдаленной летальности (A.N. Seale, 2013).

Однако, при широком спектре известных факторов риска, вопрос собственно механизма формирования послеоперационной легочной венозной обструкции остается открытым и широко обсуждается в мировой литературе, поскольку далеко не во всех случаях ТАДЛВ с имеющимися вышеуказанными факторами реализуется риск формирования послеоперационной легочной венозной обструкции. F. Lacour-Gayet (2006) предположил, что развитие послеоперационной легочной венозной обструкции обусловлено хрупкостью тканей легочных вен при выделении легочных вен и их рассечении. Тем не менее, это обстоятельство также не является абсолютным, поскольку приводит к развитию послеоперационного стеноза легочных вен не у всех пациентов. Причиной возникновения послеоперационной легочной венозной обструкции, по мнению C.A. Caldarone (1998), может быть сочетание локального повреждения тканей легочных вен (линия шва, области манипуляций с тканями) и турбулентности в области анастомоза, что создает условия для последующего локального повреждения и дальнейшего прогрессирования обструкции легочных вен. Значимостью проблемы формирования послеоперационной обструкции легочных вен обусловлен поиск путей ее решения (в т.ч. медикаментозных, эндоваскулярных), а также совершенствование используемых и применение новых хирургических техник, направленных на снижение объема локального повреждения тканей легочных вен. К сожалению, в настоящее время применение медикаментозных протоколов в послеоперационном периоде не показало своей клинической эффективности, а внедрение “бесшовной” техники при первичном

оперативном вмешательстве полностью не устранило проблему послеоперационной легочной венозной обструкции, что свидетельствует о более сложных механизмах ее формирования.

Важным вопросом хирургического лечения пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен, требующим дополнительного изучения его вклада в госпитальную и отдаленную летальность, является состояние левого желудочка. Малые размеры, низкий, а нередко и критический объем левого желудочка перед операцией является предметом дискуссии с точки зрения гемодинамической состоятельности левых отделов сердца в поддержании самостоятельного системного выброса после обеспечения адекватной преднагрузки левых камер после коррекции порока. В свою очередь, исходная “гипоплазия” левого желудочка заставляет задуматься о его характеристиках в отдаленном послеоперационном периоде, с учетом имеющихся литературных данных о возможных изменениях систолической и диастолической функции левого желудочка с течением времени (L.D. Marcondes, 2014).

В настоящее время технический арсенал хирургических методик создания прямого вено-атриального анастомоза, применяемых для коррекции тотального аномального дренажа легочных вен, весьма разнообразен. Однако, ни одна из хирургических техник не может считаться “универсальной” или “идеальной”. В сочетании с имеющимися факторами риска госпитальной и отдаленной летальности, хирургическое лечение тотального аномального дренажа легочных вен становится похожим на шахматную партию, в которой нет единого или единственного решения для победы в этой партии, но существуют некие общие принципы для ее достижения. Учитывая всю сложность и многогранность проблемы хирургического лечения тотального аномального дренажа у детей, а также существование ряда значимых нерешенных вопросов, особый интерес представляет комплексное изучение данной проблемы, направленное на оптимизацию подходов и совершенствование как непосредственных, так и отдаленных, результатов хирургического лечения данного врожденного порока сердца. Эта работа была задумана как попытка взглянуть на проблему тотального аномального дренажа легочных вен не столько с привычной хирургической точки зрения. Новым подходом, примененным в данной работе, является объединение «хирургических», «кардиологических», «морфологических» и

«молекулярно-генетических» граней, что позволит расширить границы представления о тотальном аномальном дренаже легочных вен.

### **Цель исследования**

Оценить результаты хирургического лечения тотального аномального дренажа у детей с бивентрикулярной физиологией кровообращения, разработать подходы к оперативному лечению и стратегию наблюдения пациентов в послеоперационном периоде.

### **Задачи исследования**

1. Определить факторы риска госпитальной и отдаленной летальности при хирургическом лечении тотального аномального дренажа легочных вен и на их основе представить систему стратификации риска неблагоприятного исхода.
2. Обосновать выбор хирургической тактики лечения пациентов с критическим течением тотального аномального дренажа легочных вен.
3. Выявить диагностические предикторы формирования легочной венозной обструкции в послеоперационном периоде у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен.
4. Изучить морфологические особенности аномально дренируемых легочных вен у пациентов с различными анатомическими типами тотального аномального дренажа легочных вен.
5. Определить значение исходной “гипоплазии” левого желудочка в послеоперационном периоде у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен и оценить последующий ростовой потенциал и функциональное состояние исходно “гипоплазированного” левого желудочка после хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен.
6. Разработать алгоритм наблюдения пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен после хирургической коррекции порока.

### **Научная новизна исследования**

Получены новые данные о морфологической структуре легочных вен у пациентов с различными типами тотального аномального дренажа легочных вен, представлены их принципиальные отличия от нормальной структуры легочных вен в виде отсутствия

наружной миокардиальной муфты, что является объективным и независимым субстратом для формирования послеоперационной легочной венозной обструкции при всех анатомических типах порока и методах создания прямого вено-атриального анастомоза.

Выявлены предикторы тяжести течения раннего послеоперационного периода, а также факторы риска госпитальной и отдаленной летальности у пациентов с прямым вено-атриальным анастомозом.

Представлена новая система стратификации риска неблагоприятного исхода при хирургическом лечении пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен и бивентрикулярной физиологией кровообращения. Получены принципиально новые данные о предикторах отдаленной летальности и их пороговых значениях в виде скоростных показателей кровотока на легочных венах  $\geq 1,5 \text{ м}\backslash\text{s}$  после операции.

Доказана целесообразность первичной радикальной хирургической коррекции порока в условиях искусственного кровообращения у пациентов с критическими нарушениями гемодинамики.

Сформулирована морфо-гемодинамическая концепция формирования послеоперационной легочной венозной обструкции у пациентов после хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен.

Получены данные о функциональном состоянии миокарда левого желудочка у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен в отдаленном послеоперационном периоде с определением систолической и диастолической функции левого желудочка.

С помощью РНК-секвенирования охарактеризован транскрипционный профиль мезенхимальных клеток легочных вен при тотальном аномальном дренаже легочных вен и показано, что выявленные изменения профиля экспрессии генов оказывают влияние на процессы развития сердечно-сосудистой системы, морфогенез камер сердца, развитие кардиомиоцитов, формирование аритмий.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выполненная работа, основанная на анализе результатов мультицентрового исследования, вносит вклад в разработку проблемы хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен: выявлены ранние предикторы формирования

послеоперационной легочной венозной обструкции.

Научно обоснована стратегия послеоперационного ведения пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен в отдаленном периоде. Выявление скоростных параметров кровотока на вено-атриальном анастомозе на момент выписки более 1,5 м\с является фактором риска формирования послеоперационной легочной венозной обструкции, что, в свою очередь, является основной причиной послеоперационных осложнений и летальности в отдаленном периоде. Выявление данных показателей требует тщательного контроля в первые 6-12 месяцев после оперативного лечения порока в связи с высоким риском формирования послеоперационной легочной венозной обструкции.

Проведение дооперационной мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением позволяет объективно оценить анатомическую вариабельность путей дренирования легочных вен и снизить риск не распознавания атипичных анатомических вариантов в рамках «классических» типов порока.

Обоснована целесообразность проведения неотложного первичного оперативного вмешательства в условиях искусственного кровообращения у пациентов с критическими проявлениями порока как метода стабилизации состояния пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен.

На основании анализа течения отдаленного послеоперационного периода предложены рекомендации по обследованию и ведению пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен, включая рутинное проведение электрокардиограммы и суточного мониторирования электрокардиограммы вне зависимости от наличия жалоб или клинических проявлений нарушений ритма и проводимости.

### **Методология и методы исследования**

В исследование включено 164 пациента детского возраста с тотальным аномальным дренажом легочных вен и двухжелудочковой физиологией кровообращения, оперированные в период с 2001 по 2020 гг. в профильных отделениях сердечно-сосудистой хирургии пяти Центров Российской Федерации: «Научно-исследовательский институт – Краевая Клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар), ФГБУ

«Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Калининград), ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» г. Красноярск, СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» (г. Санкт-Петербург), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

Методы исследования включали общеклиническое обследование, пульсоксиметрию, электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию, мультиспиральную компьютерную томографию с контрастным усилением, зондирование камер сердца с диагностической ангиокардиографией. Дополнительно проводилось комплексное морфологическое исследование образцов тканей легочных вен, включавшее гистологическое и иммуногистохимическое, а также молекулярно-генетическое исследование с анализом дифференциальной экспрессии и последующим функциональным профилированием изменений экспрессии генов. В отдаленном послеоперационном периоде было прослежено 106 (64,6%) пациентов. В дальнейшем, в отдаленном послеоперационном периоде была сформирована группа пациентов, в которой было проведено углубленное обследование по кардиологическому профилю на базе Детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. При хирургическом лечении тотального аномального дренажа легочных вен непосредственная летальность ассоциирована с дооперационным состоянием пациентов (дооперационной искусственной вентиляцией легких, инотропной поддержкой, характером госпитализации, дооперационной обструкцией легочного венозного кровотока), а также зависит от продолжительности оперативного вмешательства. Методика хирургического формирования прямого вено-atriального анастомоза на госпитальную летальность влияния не оказывает.
2. Хирургическое лечение пациентов с изолированным тотальным аномальным дренажом легочных вен и бивентрикулярной физиологией кровообращения с критическим течением порока в условиях искусственного кровообращения является

эффективным и относительно безопасным подходом, исключающим необходимость выполнения дополнительных паллиативных процедур.

3. Отдаленная летальность обусловлена послеоперационной легочной венозной обструкцией, повышенный риск формирования которой у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен ассоциирован с морфологическими особенностями строения стенки легочных вен и не связан с методом формирования прямого вено-атриального анастомоза. Для формирования послеоперационной легочной венозной обструкции необходимы дополнительные повреждающие гемодинамические факторы в виде ускорения и турбулентности кровотока в зоне анастомоза, потенцирующие клеточные реакции в области повреждения легочных вен и способствующие дальнейшему каскадному их повреждению.

4. Дооперационная “гипоплазия” левого желудочка у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен имеет гемодинамическую природу и не является фактором риска госпитальной и отдаленной летальности. Левый желудочек у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен демонстрирует адекватный ростовой потенциал в соответствии с соматическим ростом пациентов, с сохранением нормальной sistолической и диастолической функции миокарда левого желудочка в отдаленном послеоперационном периоде.

5. Для пациентов с неосложненным послеоперационным течением порока не характерны проявления сердечной недостаточности. При благоприятном течении послеоперационного периода риск формирования послеоперационной легочной венозной обструкции в отдаленном периоде после операции не возрастает с течением времени, однако имеет место высокий риск возникновения дисфункции синусового узла.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Полученные результаты диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» МЗ РФ (г. Калининград), ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ (г. Красноярск), ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ (г. Челябинск),

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С. Г. Суханова» МЗ РФ (г. Пермь).

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на VI Международном конгрессе и школе для врачей «Кардиоторакальная радиология» (Санкт-Петербург, 2019 г.), научно-практической конференции «Каспийские встречи и Форум молодых кардиологов» (Астрахань, 2019 г.), X научных чтениях, посвященные памяти академика РАМН Е.Н. Мешалкина. (Новосибирск, 2019 г.), 5-м Международном медицинском конгрессе Армении (Ереван, 2019 г.), XXVI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2020 г.), Седьмой всероссийской конференция детских кардиохирургов и специалистов по врожденным порокам сердца с международным участием «Врожденные пороки сердца с патологией системных и легочных вен» (Санкт-Петербург, 2021 г.), 55<sup>th</sup> Annual Meeting of the Association for European paediatric and congenital cardiology (Geneva, Switzerland, 2022).

### **Публикации**

По теме работы всего опубликовано 16 научных работ (в том числе одна статья в зарубежном издании) в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

### **Личный вклад автора в исследование**

Автор принимал участие во всех этапах выполненного исследования. Автор лично проводил отбор пациентов, принимал участие в операциях и послеоперационном ведении, проводил обследование пациентов в послеоперационном периоде. Автором самостоятельно выбрано направление исследования, определены цели и задачи, проанализирована литература по теме диссертации. Самостоятельно сформирована база данных, проведен анализ клинических и инструментальных данных пациентов, включенных в диссертационное исследование, выполнена статистическая обработка, научное обоснование и анализ полученных результатов. Автору принадлежит ведущая роль в написании статей, выступлении на всероссийских и международных конгрессах по теме диссертационной работы.

## **Соответствие международным этическим нормам проведения медико-биологических исследований**

Тема, предмет, материал и методы исследования обсуждены и одобрены на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России № 10 – 19 от 14.10.2019 г., протокол № 18102019.

### **Структура и объем диссертации**

Текст диссертации изложен на 291 странице машинописного текста, состоит из оглавления, введения, обзора литературы, 4 глав основной части, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 230 источников. Работа иллюстрирована 38 таблицами, 79 рисунками.

### **Содержание работы**

#### **Материалы и методы исследования**

В исследование были включены 164 ребенка (107 (65,2%) – мальчики \ 57 (34,8%) – девочки) с диагнозом тотального аномального дренажа легочных вен с двухжелудочковой физиологией кровообращения, оперированные в период с 2001 по 2020 гг. в профильных отделениях сердечно-сосудистой хирургии 5-ти Центров Российской Федерации: «Научно-исследовательский институт – Краевая Клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар), ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Калининград), ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» г. Красноярск, СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» (г. Санкт-Петербург), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

Среди пациентов, включенных в исследование, были представлены все анатомические типы аномального дренирования легочных вен, из которых супракардиальный тип (I тип) определялся в 76 наблюдениях, кардиальный тип

(II тип) – в 46 наблюдениях, инфракардиальный тип (III тип) – в 32 наблюдениях и смешанный тип (IV тип) – в 10 наблюдениях.

В большинстве случаев возраст госпитализированных детей соответствовал первым трем месяцам жизни - 130 детей (79,3%), из которых 77 (46,9%) пациентов были новорожденными. Средняя масса тела детей составила  $4,4 \pm 3,1$  кг, уровень сатурации при поступлении -  $81 \pm 9\%$ . Среди пациентов исследования признаки обструкции легочного венозного кровотока были выявлены у 71 (43,3%) детей. В 86 (52,4%) наблюдениях пациенты госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии, из которых в 59 случаях требовалось проведение дооперационной искусственной вентиляции легких, 33 пациентам – дооперационной инотропной поддержки в связи с дооперационной нестабильностью гемодинамики и/или дыхательной недостаточностью, тяжелыми метаболическими нарушениями. Среди пациентов, не требовавших госпитализации в отделение реанимации ( $n=78$ ), выраженность порок-ассоциированной сердечной недостаточности по R.D. Ross соответствовала II и, преимущественно, III классу. Среди пациентов с обструктивным типом легочного венозного кровотока, необходимость госпитализации в реанимационное отделение, дооперационной искусственной вентиляции легких и инотропной поддержки была существенно выше в сравнении с пациентами без обструкции легочного венозного кровотока.

Всем пациентам ( $n=164$ ), включенным в исследование, была выполнена хирургическая коррекция ТАДЛВ в условиях искусственного кровообращения с использованием широкого спектра хирургических техник (верхний доступ по B.L. Tucker, биатриальный доступ по H.B. Shumacker, внутрипредсердный тоннель с переводом легочной вены (ЛВ) в левое предсердие (ЛП), ретрокардиальный доступ, трансатриальный-транссептальный доступ) при создании прямого вено-атриального анастомоза. У 16 (9,8%) пациентов в качестве первичного вмешательства с целью стабилизации состояния и предоперационной подготовки проводилась баллонная атриосептостомия. На основании сформированного массива данных проведена оценка интраоперационного и раннего послеоперационного периода с анализом результатов оперативного лечения порока и выявлением факторов риска летального исхода.

В работе проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование образцов легочных вен и левого предсердия, а также молекулярно-генетический анализ образцов аномально дренирующихся легочных вен с последующим РНК-

секвенированием и анализом дифференциальной экспрессии и функциональным профилированием изменений экспрессии генов.

В отдаленном периоде прослежено 106 (64,6%) пациентов, с медианой времени наблюдения после операции соответствующей 38,5 (16,8; 76,5) месяцам, на клинических базах центров, проводивших оперативное лечение пациентов и принимающих участие в исследовании. Проведен анализ отдаленных результатов оперативного лечения порока и определены факторы риска и предикторы отдаленной летальности.

В отдаленном послеоперационном проведено углубленное обследование группы пациентов ( $n=20$ ) по кардиологическому профилю на базе Детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России с оценкой состояния клинико-функционального статуса, сердечного ритма и проводимости, систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ).

Статистический анализ полученных клинических данных выполнен с использованием системы STATISTICA for Windows (версия 10.0) и проводился по 2 массивам данных непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения ТАДЛВ. Описательные статистики количественных показателей рассчитывались по традиционному набору характеристик: среднее значение, разброс данных, минимум, максимум, медиана и квартили. Для качественных параметров в изучаемых группах определяли абсолютные значения и процентные доли. Сравнение количественных параметров осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA. Сравнение частотных характеристик качественных показателей оценивались с помощью непараметрических методов  $\chi^2$  (с поправкой Йетса для малых групп), критерия Пирсона, М-Л  $\chi^2$ , критерия Фишера. Для выявления и оценки взаимосвязи между количественными показателями – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считалась величина  $p<0,05$ . Оценка динамики изучаемых количественных показателей проводилась с помощью критерия знаков и критерия Уилкоксона. Прогностическая значимость и пороговые критерии для факторов риска смертности определялись с помощью метода построения «деревьев классификации» (classification trees). Риск развития неблагоприятного исхода отношение риска госпитальной летальности (OR)

вычислялся по стандартным формулам доказательной медицины. При наличии в таблице нулевых значений для расчета использовалась поправка Халдейна.

### **Результаты комплексного морфологического и молекулярно-генетического исследования легочных вен при тотальном аномальном дренаже легочных вен**

В результате проведения комплексного морфологического исследования, включавшего гистологическое и иммуногистохимические методы, были выявлены существенные различия в строении вен, дренирующихся в левое предсердие (норма) и аномально впадающих легочных вен (ТАДЛВ). Структура нормальной стенки легочных вен была представлена сосудистой стенкой, сформированной тонким внутренним слоем интимы, медией, образованной SMA-позитивными гладкомышечными клетками на каркасе из упорядоченных эластических волокон, и адвентициальным слоем. С наружной поверхности сосудистая стенка окружена миокардиальной муфтой, представленной слоем кардиомиоцитов, которая хорошо визуализируется при использовании иммуногистохимического окрашивания с антителами к тропонину Т. В отличии от нормально дренирующихся легочных вен, не имеющих четкой гистологической демаркации с ЛП в области их впадения, аномально впадающие легочные вены не имеют наружного миокардиального слоя (миокардиальной муфты). Стенка аномально дренирующихся легочных вен была представлена только тремя слоями сосудистой стенки (слоем интимы, медией и адвентицией), что также было подтверждено результатами иммуногистохимического исследования с антителами к гладкомышечному актину, показавшему позитивную реакцию на миоцитах меди и негативной реакцией к миокарду с антителами к тропонину Т. Данное строение стенки легочной вены являлось идентичным и определялось вне зависимости от анатомического типа ТАДЛВ, характеризуясь четкой гистологической демаркацией по сравнению с нормой (рис. 1, а-и).

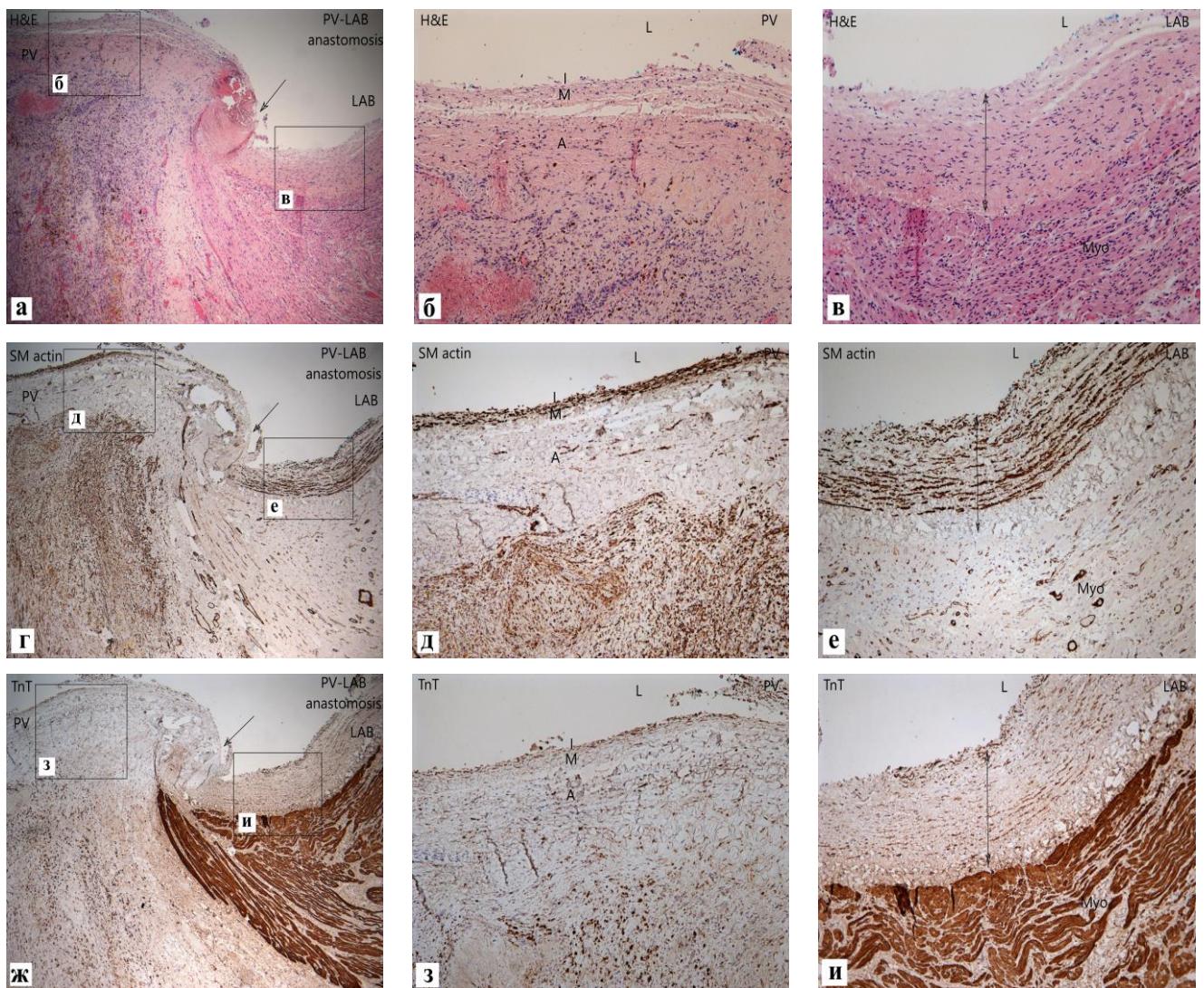


Рисунок 1 а-и – Гистологическая демаркация легочных вен и левого предсердия в области прямого анастомоза при хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен

Примечание: окраска: а, б, в - гематоксилин-эозин (H&E), увеличение x40 (а) и x100 (б, в); г, д, е - моноклональные антитела к SMA (SM actin), увеличение x40 (г) и x100 (д, е); ж, з, и - моноклональные антитела к ТропонинT (TnT), увеличение x40 (ж) и x100 (з, и). I – интима, М – медиа, А – адвентиция, PV – легочная вена, LAB – левое предсердие, L – полость левого предсердия, Myo – миокард

Выявленная особенность гистологического строения аномально дренирующих легочных вен является независимым и немодифицируемым фактором риска, который может рассматриваться как субстрат формирования послеоперационной легочной венозной обструкции у пациентов с ТАДЛВ вне зависимости от типа порока и типа оперативного вмешательства по созданию вено-атриального анастомоза.

Изучение гистологических характеристик прямого первичного анастомоза легочных вен со стенкой левого предсердия выявило неспецифическую реакцию стенки сосуда на механическое повреждение в виде умеренного утолщения интимы за счет умеренно выраженного фиброза, а также слабо выраженной неоинтимальной пролиферации гладкомышечных элементов с накоплением компонентов внеклеточного матрикса. Со стороны адвентиции в зоне анастомоза отмечались явления распространенного фиброза с обширной, преимущественно гистиоцитарной инфильтрацией, участками образования грануляционной ткани. Однако в формировании послеоперационной легочной венозной обструкции участвуют аналогичные клеточные процессы. В области анастомоза в просвете легочной вены со стороны интимы обнаруживается выраженное утолщение интимы, представленное неоинтимальной пролиферацией из миофибробластов, мигрировавших гладкомышечных клеток. С наружной стороны в зоне анастомоза определялось хроническое гранулематозное воспаление в области применения синтетического шовного материала.

Несмотря на имеющийся независимый и немодифицируемый фактор риска формирования послеоперационной легочной венозной обструкции в виде исходного гистологического строения легочных вен у пациентов с ТАДЛВ, данный фактор риска не имеет абсолютной клинической реализации в послеоперационном периоде и индуцируется и масштабируется сочетанием с другими факторами повреждения.

С учетом полученных данных в работе дополнительно было проведено молекулярно-генетическое исследование аномально дренируемых легочных вен с оценкой профиля экспрессии генов. Генетический профиль первичных клеточных культур мезенхимных клеток, полученных от пациентов с ТАДЛВ, был проанализирован с помощью секвенирования РНК. Проведенный анализ дифференциально экспрессируемых генов показал, что в первичных клеточных культурах мезензимных клеток, полученных от пациентов с ТАДЛВ, 84 гена были сверхэкспрессированы, а 111 генов, наоборот, были подавлены. Для оценки влияния выявленных дифференциально экспрессируемых генов на процессы развития было проведено функциональное профилирование дифференциально экспрессируемых генов (рис. 2).

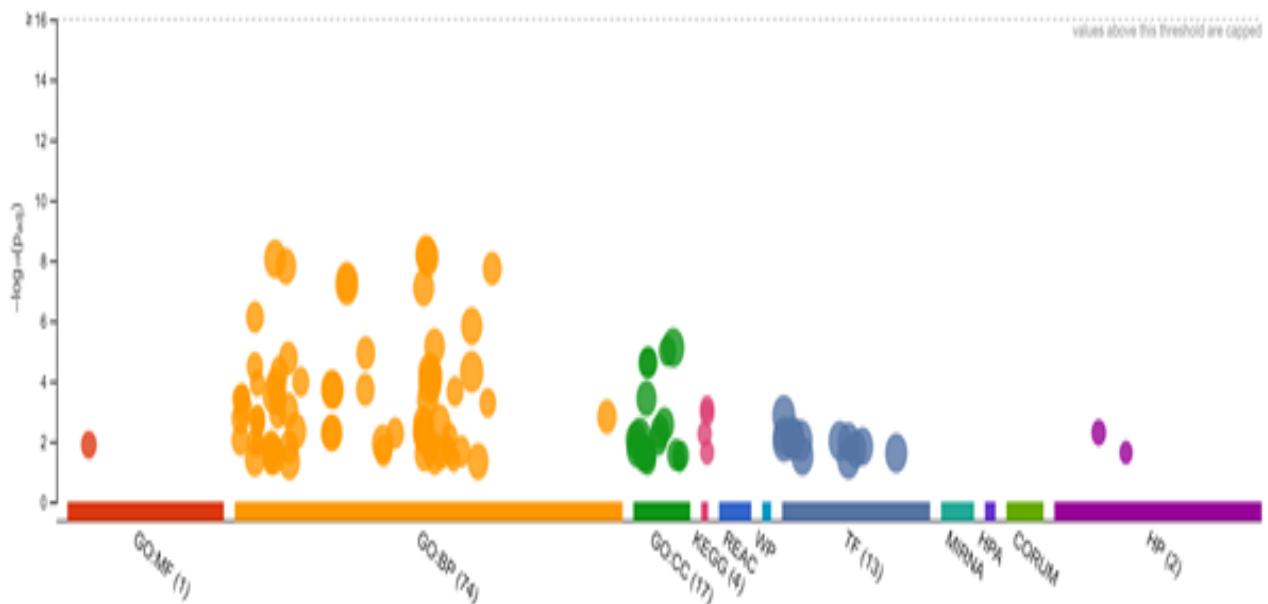


Рисунок 2 – Результаты функционального профилирования дифференциально экспрессированных генов при тотальном аномальном дренаже легочных вен

В результате проведенного функционального профилирования были выявлены изменения профиля экспрессии генов, влияющих на множественные процессы развития, включающие циркуляторную систему ( $P_{adj.} = 1,848 \times 10^{-8}$ ), развитие ( $P_{adj.} = 3,911 \times 10^{-4}$ ) и морфогенез камер сердца ( $P_{adj.} = 1,179 \times 10^{-4}$ ), развитие кардиомиоцитов ( $P_{adj.} = 2,429 \times 10^{-3}$ ), формирование суправентрикулярных аритмий ( $P_{adj.} = 5,053 \times 10^{-3}$ ).

#### **Непосредственные результаты хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен**

Оперативное лечение порока было проведено в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегического ареста с использованием различных хирургических техник формирования вено-атриального анастомоза, включавшие верхний доступ по B.L. Tucker, биатриальный доступ по H.B. Shumacker, формирование внутрипредсердного тоннеля с переводом ЛВ в ЛП, ретрокардиальный доступ, трансатриальный-транссепタルный доступ, реконструкция бассейна верхней полой вены (ВПВ), а также комбинированная хирургическая техника (таблица 1).

Таблица 1 – Хирургические методики, использованные при коррекции тотального аномального дренажа легочных вен

Тип оперативного вмешательства	N	%
Верхний доступ (по B.L. Tucker)	29	17,7
Биатриальный доступ (по H.B. Shumacker)	40	24,4
Внутрипредсердный тоннель с переводом ЛВ в ЛП	45	27,4
Ретрокардиальный доступ	13	7,9
Трансатриальный-транссептальный доступ	19	11,6
Реконструкция бассейна ВПВ без \ с рассечением атрио-кавального устья, в т.ч. операция Warden	6	3,7
Комбинированная хирургическая техника	12	7,3

Примечание: ЛВ – легочные вены, ЛП – левое предсердие, ВПВ – верхняя полая вена

Глубокая гипотермия с циркуляторным арестом была использована в 40 (24,4%) случаях. В подавляющем большинстве наблюдений (95,7%) вертикальная вена (при ее наличии) лигировалась, герметичность межпредсердной перегородки восстанавливалась, у 14% пациентов – с формированием фистулы. Общие данные интраоперационного периода представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Общие интраоперационные данные пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен

Интраоперационный параметр	Mean±SD	Me (LQ; UQ)	Min÷Max
Длительность оперативного вмешательства (мин.)	171,63±53,04	159,5 (130; 200)	90÷340
Продолжительность ЭКК (мин.)	86,13±33,89	79 (58; 106)	26÷202
Время пережатия аорты, (мин.)	42,29±20,71	38 (25; 56)	16÷115
Гипотермия (° С)	25,94±6,35	28 (18;32)	18÷35

Примечание: ЭКК – экстракорпоральное (искусственное) кровообращение

Проведение оценки значения дооперационных количественных и качественных характеристик на ранний послеоперационный период продемонстрировало их влияние, характер которого представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Влияние дооперационных количественных и качественных факторов на послеоперационный период

Показатель	ИВЛ	Инотропная поддержка	ICU	Общая госпитализация
Количественные дооперационные факторы				
-	ρ\p	ρ\p	ρ\p	ρ\p
Возраст	-0,38 \ <0,001	-0,39 \ <0,001	-0,41 \ < 0,001	-0,06 \ 0,42
Масса тела	-0,42 \ <0,001	-0,43 \ <0,001	-0,44 \ < 0,001	-0,07 \ 0,37
Качественные дооперационные факторы				
-	p	p	p	p
Обструкция ЛВ д\о	0,008	0,006	0,01	0,25
Экстренная госпитализация	<0,001	<0,001	0,001	0,11
ИВЛ д\о	<0,001	0,002	<0,001	0,02
Инотропная поддержка д\о	0,03	0,04	0,005	0,36

Примечание: ЛВ – легочные вены, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ICU – пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, д\о – до операции, ρ – коэффициент корреляции Спирмена

Проведенный дальнейший анализ влияния интраоперационных параметров на течение послеоперационного периода показал, что использование циркуляторного ареста во время хирургической коррекции порока достоверно пролонгирует длительность искусственной вентиляции легких ( $p=0,005$ ), инотропной поддержки ( $p = 0,05$ ), пребывания в реанимационном отделении ( $p=0,01$ ) в раннем послеоперационном периоде и общую длительность госпитализации ( $p=0,01$ ). Кроме того, использование циркуляторного ареста достоверно увеличивает необходимость отсроченного закрытия грудной клетки у пациентов (27/40,  $p < 0,0001$ ), увеличивая при этом риск отсроченного закрытия грудной клетки в 6,5 раз ( $OR = 6,5$ ; 95% CI 2,9 ÷ 14,2).

В ходе дальнейшего математического анализа было выявлено статистически достоверное влияние длительности оперативного вмешательства ( $p < 0,0001$ ) и времени пережатия аорты ( $p < 0,0001$ ) на необходимость отсроченного закрытия грудной клетки. Превышение продолжительности оперативного вмешательства более 195 минут и пережатия аорты более 36 минут повышала риск необходимости оставления грудной

клетки открытой в 6,8 (OR = 6,8; 95% CI 3,2 ÷ 14,6) и 4,3 (OR = 4,3; 95% CI 2,1 ÷ 8,9) раза, соответственно.

Уровень госпитальной летальности составил 3,65%. Для определения факторов риска госпитальной летальности (до 30 дней) при хирургическом лечении ТАДЛВ был проведен анализ дооперационных и интраоперационных характеристик пациентов. Дополнительно в качестве факторов риска была выделена низкая масса тела (< 3 кг) и неонатальный возраст (< 30 дней жизни), а также анатомический тип порока и тип оперативного вмешательства. При изучении дооперационных и интраоперационных факторов было выявлено, что дооперационная обструкция легочного венозного кровотока, экстренная госпитализация пациента, необходимость дооперационной ИВЛ и инотропной поддержки, а также длительность оперативного вмешательства более 195 минут достоверно влияют на уровень госпитальной летальности. Для всех выявленных факторов, влияющих на госпитальную летальность, было определено отношение риска (OR) госпитальной летальности, для определения увеличения риска госпитальной летальности. OR для всех представленных показателей значительно больше 2, что свидетельствует об их принципиальной значимости (таблица 4).

Таблица 4 – Отношение риска (OR) госпитальной летальности для выявленных дооперационных и интраоперационных факторов

Показатель	OR	95% ДИ
Дооперационная обструкция	18,56	1,03 ÷ 335,17
Характер госпитализации	12,68	0,70 ÷ 228,84
Дооперационная ИВЛ	25,64	1,42 ÷ 463,69
Дооперационная инотропная поддержка	8,90	4,0 ÷ 50,92
Длительность оперативного вмешательства	11,12	1,21 ÷ 102,43

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких

При оценке массы тела, возраста на момент операции, а также анатомического типа порока и типа оперативного вмешательства в качестве факторов, влияющих на летальность, достоверных различий в уровне госпитальной летальности при изолированном учете данных факторов получено не было ( $p>>0,05$ ).

При определении OR для веса и возраста, были получены значения OR >2, однако нижняя граница CI была очень низкой, демонстрируя, что данные показатели

принципиального влияния на летальность не имеют. Для анатомического типа порока и типа оперативного вмешательства как фактора риска госпитальной летальности отсутствие самостоятельного влияния на госпитальную летальность проявляется еще более значимо (таблица 5).

Таблица 5 – Отношения риска госпитальной летальности для выбранных факторов

Показатель	OR	95% CI
Масса тела	3,22	0,51 ÷ 20,34
Возраст	6,72	0,77 ÷ 58,84
Анатомический тип порока	0,92	0,05 ÷ 17,45
Тип оперативного вмешательства	1,71	0,09 ÷ 31,64

В результате для проведения комплексного анализа было отобрано 5 статистически достоверных показателей, принципиально важных для оценки риска госпитальной летальности (дооперационная обструкция легочного венозного кровотока, характер госпитализации, дооперационная ИВЛ, дооперационная инотропная поддержка, длительность оперативного вмешательства). OR для всех представленных показателей существенно  $> 2$ , что свидетельствует об их принципиальной значимости. При анализе различных сочетаний выявленных факторов были получены следующие результаты. В случае, когда дооперационная обструкция, экстренная госпитализация и дооперационная ИВЛ одновременно не сочетаются, летальность отсутствовала, тогда как при их одновременном сочетании, но в отсутствие двух других факторов был 1 летальный исход. Уровень летальности при данной комбинации факторов риска составил 8,3%.

При сочетании 3-х указанных факторов с длительностью оперативного вмешательства более 195 минут был 1 летальный исход. Уровень летальности при данной комбинации факторов риска составил 11,1%.

В случае сочетания 3-х указанных факторов с фактором дооперационной инотропной поддержкой летальность отсутствовала.

Исходя из полученных данных, наличие дооперационной обструкции, экстренная госпитализация, дооперационная ИВЛ, а также длительность оперативного вмешательства  $> 195$  минут достоверно увеличивают долю летальных исходов ( $p=0,012$ ),  $OR=33,46$  (95% CI 1,55 ÷ 723,33).

Сочетание всех 5 факторов является наиболее неблагоприятным, при котором доля летальных исходов максимальна (4 летальных исхода) и составила 30,8% при общей летальности 3,65%, с достоверным увеличением доли умерших ( $p<0,001$ ),  $OR=123,63$  (95% CI  $6,19 \div 2471,1$ ).

Анализ госпитальной летальности с учетом массы тела, возраста на момент операции, а также анатомического типа порока и типа оперативного вмешательства в комплексе с 5-ю ключевыми факторами показал, что они не имеют самостоятельного значения, уровень госпитальной летальности с учетом значений этих показателей распределяется по уже описанным выше комбинациям факторов.

### **Выбор тактики оперативного лечения пациентов с критическим течением тотального аномального дренажа легочных вен**

Для определения оптимальной тактики для этой группы пациентов была выполнена сравнительная оценка результатов оперативного лечения пациентов с ТАДЛВ, находящихся в критическом состоянии, с формированием 2-х подгрупп: А ( $n=34$ ) – первичная хирургическая коррекция порока в условиях искусственного кровообращения в первые сутки после госпитализации в профильный стационар, Б ( $n=12$ ) – первичная баллонная атриосептостомия как метод предоперационной подготовки и стабилизации пациентов с последующей коррекцией порока в условиях искусственного кровообращения. Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным дооперационным характеристикам (таблица 6).

Таблица 6 – Дооперационные характеристики пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен подгрупп А и Б

Показатель	-	Подгруппа А	Подгруппа Б	P
Возраст (дни)	Ме (LQ;UQ)	18 (7; 43)	25 (2; 61)	$p>0,05$
Масса тела (кг)	Ме (LQ;UQ)	3,5 (3,2; 4)	3,6 (3,5; 4,2)	$p>0,05$
Сатурация (%)	Ме (LQ;UQ)	76,5 (72; 85)	78 (69,5; 87)	$p>0,05$
КДР ЛЖ (см)	Ме (LQ;UQ)	1,2 (1,1; 1,5)	1,3 (1,2; 1,6)	$p>0,05$
Z-score ЛЖ	Ме (LQ;UQ)	-3,93 (-4,89 ; -2,93)	-4,38 (-5,1; -2,93)	$p>0,05$
иКДО ЛЖ ( $\text{мл}\cdot\text{м}^2$ )	Ме (LQ;UQ)	17,6 (11,4; 25,4)	17,1 (11,4; 28,2)	$p>0,05$

Примечание: КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, иКДО ЛЖ – индексированный конечно-диастолический объем левого желудочка

При проведении первичной баллонной атриосептостомии только в 5 (41,6%) из 12 наблюдений ее проведение позволило отсрочить выполнение оперативного вмешательства в условиях искусственного кровообращения более чем на 1 сутки. В остальных случаях, хирургическая коррекция порока в условиях искусственного кровообращения была проведена в те же сутки, что и баллонная атриосептостомия в связи с гемодинамической нестабильностью пациентов. Проведение дальнейшего анализа интраоперационного и раннего послеоперационного периода продемонстрировало статистически достоверную сопоставимость основных оцениваемых характеристик обеих подгрупп, при этом у пациентов подгруппы А отмечена меньшая длительность искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде, а также общая длительность госпитализации (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительная оценка интраоперационного и раннего послеоперационного этапа у пациентов подгрупп А и Б

Показатель	-	Подгруппа А	Подгруппа Б	P
Длительность операции (мин.)	Me (LQ;UQ)	160 (140; 205)	155 (130;184)	p > 0,05
Время ИК (мин.)	Me (LQ;UQ)	90 (64; 109)	90 (66; 105)	p > 0,05
ACC (мин.)	Me (LQ;UQ)	44 (25; 58)	37 (27; 47)	p > 0,05
ИВЛ п\о (часы)	Me (LQ;UQ)	120 (57; 211)	147,5 (141; 336)	p > 0,05
Инотропная поддержка п\о (часы)	Me (LQ;UQ)	137 (76; 192)	244 (190; 288)	p = 0,009
Длительность ICU (часы)	Me (LQ;UQ)	204 (140; 333)	289 (214; 528)	p > 0,05
Длительность госпитализации п\о (сут.)	Me (LQ;UQ)	15 (12; 21)	23 (16; 38)	p > 0,05
Общая длительность госпитализации (сут.)	Me (LQ;UQ)	16 (13; 21)	32 (19; 39)	p = 0,014

Примечание: ИК – искусственное кровообращение, ACC – время пережатия аорты, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ICU - пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии

Пролонгирование предоперационной подготовки у пациентов в критическом состоянии и соответствующая отсрочка хирургического лечения приводит к усугублению отека легочной паренхимы и гемодинамической нестабильности. При клинической манифестации обструкции легочного венозного кровотока целесообразна быстрая стабилизация состояния пациента с проведением оперативного

вмешательства в условиях искусственного кровообращения в течение 24 часов при сопоставимости результатов в сравнении с двухэтапной тактикой с использованием баллонной атриосептостомии как метода предоперационной подготовки.

### **Отдаленные результаты хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен**

В отдаленном периоде было прослежено 106 (64,6%) пациента с медианным временем наблюдения, соответствовавшим 38,5 (16,8; 76,5) мес. В 17 (16%) наблюдениях была выявлена послеоперационная легочная венозная обструкция. Уровень летальности в отдаленном послеоперационном периоде составил 9,4%.

При анализе полученного массива данных послеоперационного периода было показано, что формирование послеоперационной легочной венозной обструкции у пациентов с ТАДЛВ достоверно ассоциируется с неблагоприятным исходом в отдаленном послеоперационном периоде ( $p<0,001$ ). Летальность среди пациентов без формирования легочной венозной обструкции в отдаленном послеоперационном периоде отсутствовала, тогда, как при формировании послеоперационной легочной венозной обструкции уровень летальности в отдаленном послеоперационном периоде составил 58,8% (рис. 3).

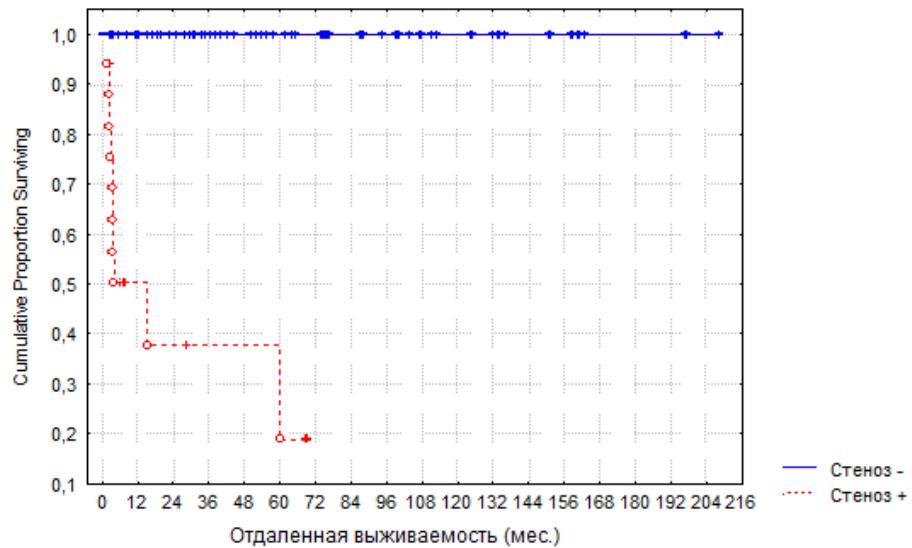


Рисунок 3 – Отдаленная выживаемость пациентов после хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен в зависимости от формирования послеоперационной легочной венозной обструкции

При дальнейшем анализе полученных данных выявлена статистически достоверная взаимосвязь между скоростью кровотока на легочных венах при выписке из стационара и формированием послеоперационного стеноза легочных вен ( $p = 0,004$ ), а также отдаленной летальностью ( $p = 0,02$ ). Взаимосвязь других количественных факторов на обе конечные точки исследования не достигала статистически достоверного уровня. Анализ качественных показателей дооперационного, интраоперационного и раннего послеоперационного периода, включая тип порока, дооперационную легочную венозную обструкцию, тип оперативного вмешательства статистически достоверного влияния на формирование послеоперационной легочной венозной обструкции в отдаленном периоде не выявил ( $p > 0,05$ ).

Оценка пороговых значений скорости кровотока на легочных венах с использованием метода построения классификационных деревьев показала, что пороговое значение данного показателя соответствует скорости кровотока на легочных венах более  $1,5 \text{ м}\backslash\text{s}$ . Выявление скорости кровотока на легочных венах более  $1,5 \text{ м}\backslash\text{s}$  при выписке увеличивало риск формирования послеоперационной легочной венозной обструкции у пациентов в отдаленном периоде в 9,75 (OR = 9,75; 95% CI 1,4 ÷ 65,7) раз, а также повышало риск неблагоприятного исхода в отдаленном периоде в 9,3 (OR = 9,3; 95% CI 1,2 ÷ 69,3) раза (рис. 4).

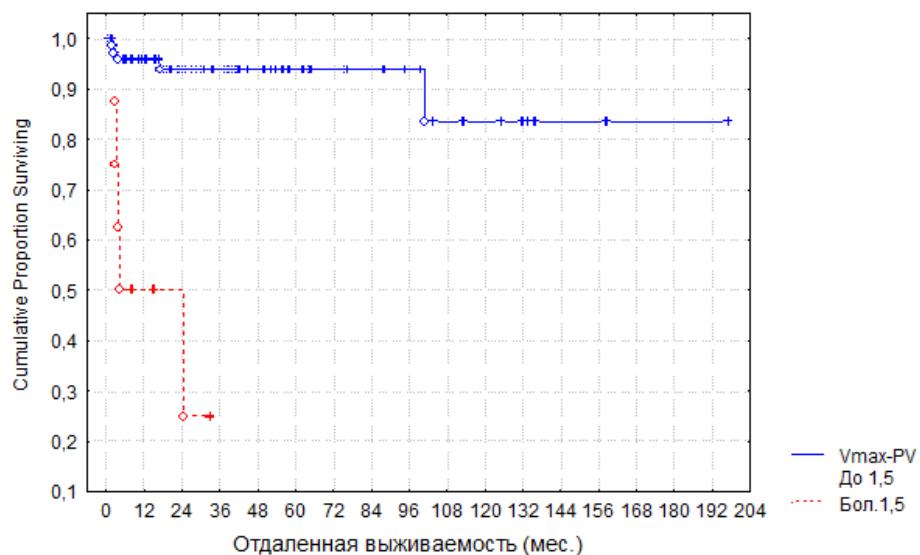


Рисунок 4 – Выживаемость пациентов в отдаленном периоде после хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен в зависимости от скорости кровотока на легочных венах на момент выписки

При комплексной оценке значимости пороговой скорости кровотока на легочных венах при выписке и ее влияния на уровень летальности в отдаленном послеоперационном периоде было выявлено, что при скорости кровотока на легочных венах на момент выписки до 1,5 м\с и последующим формированием обструктивного поражения легочных вен уровень летальности соответствовал 45,4%, тогда как при уровне данного показателя более 1,5 м\с на момент выписки с последующим выявлением обструктивного поражения легочных вен в отдаленном послеоперационном периоде летальность составила 83,3%. Риск летального исхода у таких пациентов повышался в 18,3 (OR = 18,3; 95% CI 0,5 ÷ 627, 2) раза.

Оценка сроков манифестации послеоперационной легочной венозной обструкции и отдаленной выживаемости пациентов продемонстрировала, что наиболее часто формирование послеоперационной легочной венозной обструкции происходит в первые 6-12 месяцев после операции, при этом данный временной интервал соответствует наибольшему числу неблагоприятных исходов, наблюдавшихся в отдаленном послеоперационном периоде.

### **Результаты оценки гемодинамической адаптации левого желудочка у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен после хирургической коррекции порока**

#### ***Относительная «гипоплазия» левого желудочка у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен***

Прямыми следствием непрямой (опосредованной через межпредсердное сообщение) преднагрузки для левых отделов сердца является постнатальная «гипоплазия» левого желудочка, проявляющаяся уменьшением размера и объема ЛЖ у пациентов с ТАДЛВ. Обеспечение прямой преднагрузки ЛЖ после формирования вено-атриального анастомоза ведет к нормализации его размеров и объема ( $p<0,05$ ), обеспечивая “гемодинамическую реабилитацию” ЛЖ (таблица 8).

Таблица 8 – Динамика анализируемых характеристик левого желудочка до и после операции

	<b>До операции</b>		<b>После операции</b>	
	<b>Z score КДР ЛЖ</b>	<b>иКДО ЛЖ</b>	<b>Z score КДР ЛЖ</b>	<b>иКДО ЛЖ</b>
Mean±SD	-3,54±1,32	23,5±11,3	-1,08±1,07	47,83±14,03

*Продолжение таблицы 8*

	До операции		После операции	
	Z score КДР ЛЖ	иКДО ЛЖ	Z score КДР ЛЖ	иКДО ЛЖ
Mediana	-3,67	20,5	-1,11	45
LQ	-4,38	16,3	-1,73	39,3
UQ	-2,78	29,2	-0,65	52,6

Примечание: КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, иКДО ЛЖ – индексированный конечно-диастолический объем левого желудочка

Необходимо отметить, что у пациентов с обструктивным типом легочного кровотока дооперационные значения Z-score конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ и индексированный конечно-диастолический объем (иКДО) ЛЖ были достоверно ниже, по сравнению с пациентами без дооперационной обструкции легочного венозного кровотока ( $p<0,05$ ), тогда как в послеоперационном периоде значение этого фактора относительно послеоперационных значений Z-score КДР ЛЖ и иКДО ЛЖ нивелировалось ( $p>0,05$ ).

Таблица 9 – Дооперационные характеристики левого желудочка в зависимости от обструкции легочного венозного кровотока

Показатель	Тип ЛВВ	Mean±SD	Median	LQ	UQ
Pre Z-score КДР ЛЖ	без обструкции	-3,32±1,19	-3,28	-4,02	-2,65
	с обструкцией	-3,85±1,44	-3,76	-5,08	-3,11
Post Z-score КДР ЛЖ	без обструкции	-1,06±1,01	-1,02	-1,64	-0,6
	с обструкцией	-1,11±1,15	-1,2	-1,84	-0,69
Pre иКДО ЛЖ (мл\м <sup>2</sup> )	без обструкции	26,01±11,02	25	18,6	30,4
	с обструкцией	20,06±10,87	18,8	11,4	24,7
Post иКДО ЛЖ (мл\м <sup>2</sup> )	без обструкции	48,8±12,96	47,37	39,9	54,1
	с обструкцией	46,64±15,29	44,5	37	49,7

Примечание: ЛВВ – легочный венозный возврат, pre – дооперационный, post – послеоперационный, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ, иКДО ЛЖ – индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ; в заштрихованных ячейках значения с  $p<0,05$

Дополнительным фактом, отражающим относительность дооперационной «гипоплазии» ЛЖ у пациентов с ТАДЛВ и ее взаимосвязь с неадекватной преднагрузкой левых камер, является статистически значимая прямая корреляция между Z-score КДР ЛЖ и иКДО ЛЖ и размерами межпредсердного сообщения до операции, т.е. у пациентов с

большим размером межпредсердного сообщения отмечалась менее выраженная дооперационная «гипоплазия» ЛЖ (рис. 5 а, б).

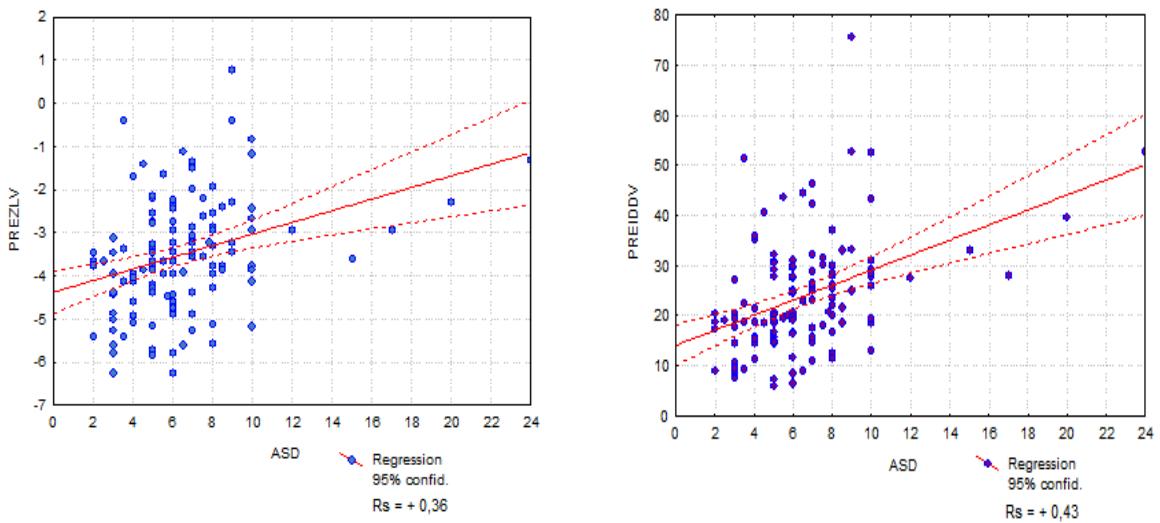


Рисунок 5 а, б – Взаимосвязь размеров дефекта межпредсердной перегородки с Z-score конечно-диастолического размера левого желудочка (а) и индексированного конечно-диастолического объема левого желудочка (б) до операции

В послеоперационном периоде после восстановления адекватной преднагрузки левых камер сердца фракция выброса ЛЖ составила  $66,5 \pm 5,2\%$ , и не коррелировала с дооперационным Z-score КДР ЛЖ ( $\rho = 0,062$ ) и иКДО ЛЖ ( $\rho=0,076$ ). Статистически достоверной взаимосвязи дооперационных значений Z-score КДР ЛЖ и иКДО ЛЖ и течения раннего послеоперационного периода выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

### **Оценка ростового потенциала левого желудочка у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен в отдаленном периоде**

В отдаленном послеоперационном периоде в 86 наблюдениях была проведена оценка анализируемых характеристик левого желудочка (Z-score КДР ЛЖ, иКДО ЛЖ, фракции выброса (ФВ) ЛЖ) с медианой времени наблюдения в отдаленном послеоперационном периоде (операция – контроль) 40,5 (18,2; 76,6) месяца. Полученные эхокардиографические данные были сопоставлены с аналогичными дооперационными данными и данными раннего послеоперационного периода (табл. 10).

Таблица 10 – Динамика характеристик левого желудочка на различных этапах оценки

Показатель	До операции	Ранний по период	Отдаленный по период
Z-score КДР ЛЖ	-3,49 (-4,6; -2,74)	-1,11 (-1,84; -0,72)	-1,12 (-1,94; 0,04)
иКДО ЛЖ	20,4 (15,7; 29,2)	45,3 (37,8; 51,4)	52,7 (44,9; 67,4)

*Продолжение таблицы 10*

Показатель	До операции	Ранний по период	Отдаленный по период
ФВ ЛЖ	-	68 (65; 70)	69 (67; 72)

Примечание: КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, иКДО ЛЖ – индексированный конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

При сравнительном анализе характеристик ЛЖ на разных этапах оценки выявлена статистически достоверная разница межэтапных характеристик ЛЖ: Z-score КДР ЛЖ достоверно отличался между дооперационным этапом и в раннем послеоперационном периоде ( $p<0,0001$ ), тогда как данные раннего и отдаленного послеоперационного периода по данному показателю были сопоставимы ( $p>0,05$ ); уровень иКДО ЛЖ различался как между дооперационным и ранним послеоперационным периодом ( $p<0,0001$ ), так и между ранним и отдаленным послеоперационным периодом ( $p=0,002$ ). Фракция выброса ЛЖ также была несколько выше в отдаленном периоде по сравнению с уровнем данного показателя в раннем послеоперационном периоде ( $p=0,004$ ).

В результате дальнейшей оценки потенциала роста ЛЖ в отдаленном периоде показано, что ЛЖ характеризуется адекватным развитием в соответствии с соматическим ростом детей, находясь в пределах нормальных возрастных референсных значений 5-95% (рис. 6).

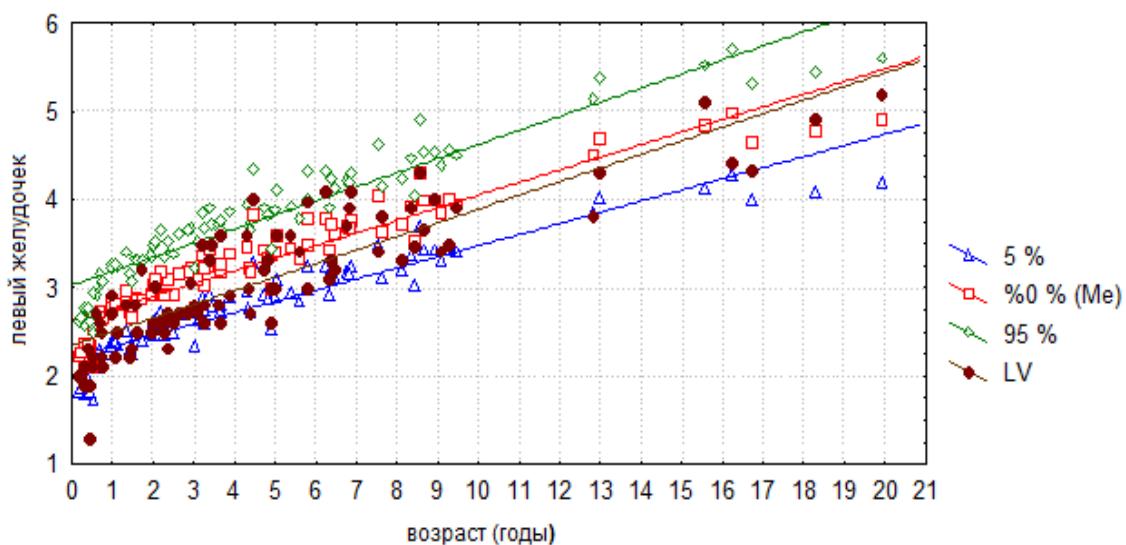


Рисунок 6 – Рост и развитие левого желудочка в отдаленном послеоперационном периоде в соответствии с нормальными возрастными значениями

Примечание: Me-95% - нормальные значения в соответствии с возрастом пациентов, LV – показатели ЛЖ, полученные в исследовании

Более того, необходимо отметить, что по мере взросления пациентов с ТАДЛВ наблюдается статистически достоверное изменение распределения показателей ЛЖ внутри самих референсных пределов в виде расширения уровня 50-95% и уменьшения 5%-й планки (рис. 7).

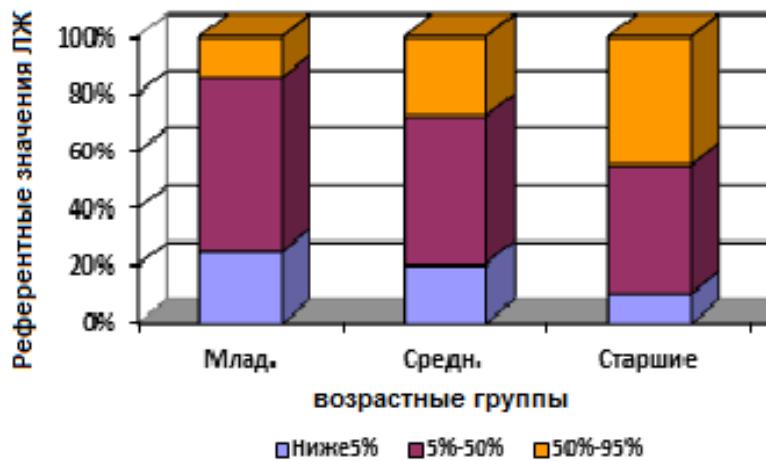


Рисунок 7 – Изменения структуры нормальных показателей левого желудочка в соответствии с увеличением возраста пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен

С учетом полученных ранее данных о значимости влияния обструктивного легочного венозного кровотока на дооперационные значения Z-score КДР ЛЖ и иКДО ЛЖ, была проведена дополнительная оценка анализируемых характеристик ЛЖ в динамике с учетом исходной обструкции легочного венозного кровотока (рис. 8 а-в).

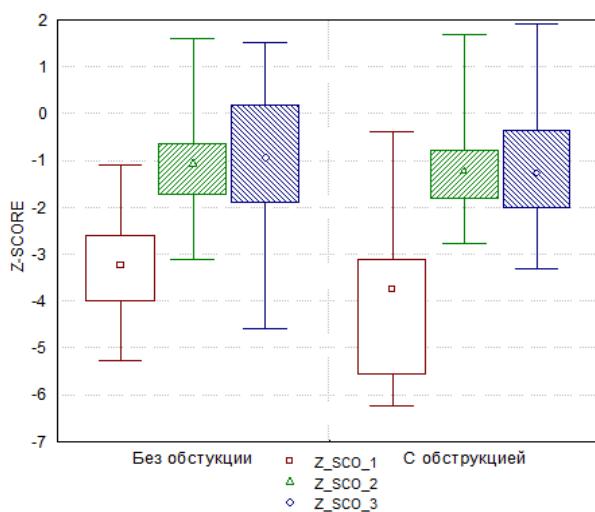


Рисунок 8 а – Z-score конечно-диастолического размера левого желудочка пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен до операции (Z-score 1), в раннем (Z-score 2) и отдаленном (Z-score 3) послеоперационном периоде в зависимости от наличия или отсутствия обструкции легочного венозного кровотока до операции

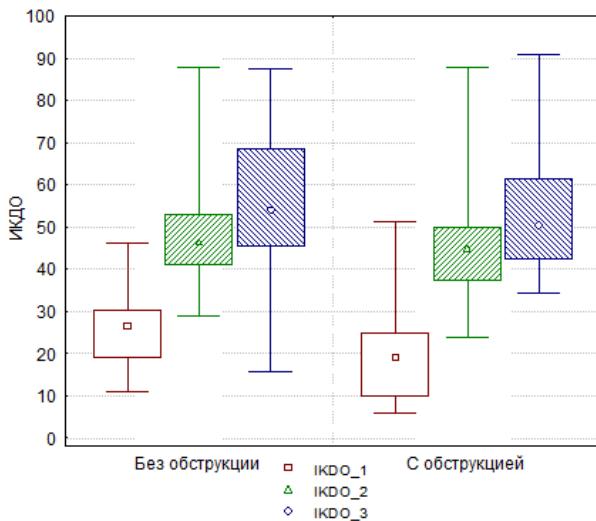


Рисунок 8 б – иКДО левого желудочка пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен до операции (IKDO 1), в раннем (IKDO 2) и отдаленном (IKDO 3) послеоперационном периоде в зависимости от наличия или отсутствия обструкции легочного венозного кровотока до операции

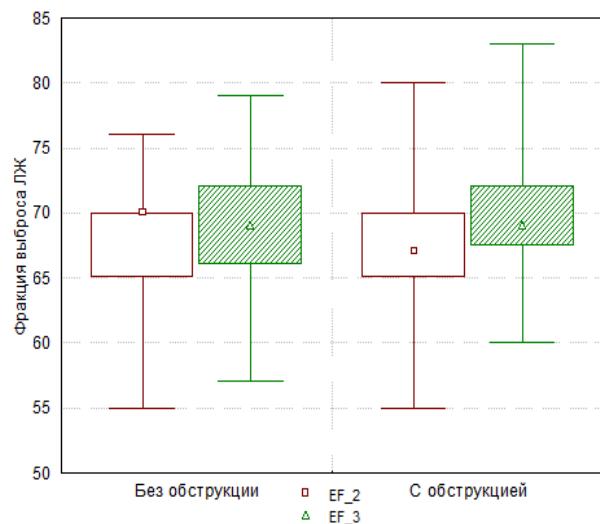


Рисунок 8 в – Фракция выброса левого желудочка пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен в раннем (EF 2) и отдаленном (EF 3) послеоперационном периоде в зависимости от наличия или отсутствия обструкции легочного венозного кровотока до операции

При анализе изменений изучаемых характеристик ЛЖ в зависимости от дооперационной обструкции легочного венозного кровотока выявлено, что динамика Z-score КДР ЛЖ и иКДО ЛЖ не зависела от обструкции легочного венозного кровотока до операции, при этом изменение фракции выброса ЛЖ в раннем и отдаленном периоде отмечалось за счет пациентов с обструкцией легочного венозного кровотока до операции

( $p=0,016$ ), тогда как среди пациентов без обструкции легочного венозного кровотока уровень фракции выброса ЛЖ оставался стабильным.

### **Результаты оценки функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен**

Углубленная оценка функционального состояния миокарда ЛЖ была проведена 20-ти пациентам через 7 (от 1,9 до 19,3) лет после перенесенной хирургической коррекции ТАДЛВ в возрасте от 2 до 19,6 лет. Для этого была изучена систолическая и диастолическая функция ЛЖ. Для комплексной оценки систолической функции ЛЖ, дополнительно проведена оценка и индексирование фракции укорочения волокон среднего слоя стенки ЛЖ, массы миокарда ЛЖ, изучена систолическая скорость движения латеральной части митрального кольца, а также продольная деформация миокарда методом анализа смещений speckles - вкраплений (speckle tracking-based strain).

Таблица 11 – Показатели состояния систолической функции левого желудочка у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен в отдаленном периоде после операции

<b>Показатель</b>	<b>Ме</b>	<b>LQ</b>	<b>UQ</b>
Z-score фракции укорочения волокон среднего слоя стенки ЛЖ (FS)	0,65	-0,75	1,56
ИММ ЛЖ ( $\text{г}\backslash\text{м}^2$ )	67,4	58,2	76,5
Z-score массы миокарда ЛЖ	-0,73	-1,38	0,4
Z-score систолической скорости движения латеральной части митрального кольца (S' lat)	0,05	-0,27	0,6
Продольная деформация миокарда ЛЖ (GLS)	- 20	-21	-18,5

Примечание: ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

Для оценки диастолической функции ЛЖ была проведена эхокардиографическая оценка ряда показателей, включая раннюю диастолическую скорость движения латеральной части митрального кольца ( $E'$  lat), результаты, измерения которых были индексированы и представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Показатели состояния диастолической функции у пациентов после хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен в отдаленном периоде

<b>Показатель</b>	<b>Ме</b>	<b>LQ</b>	<b>UQ</b>
E/A	1,6	1,5	1,85
Z score E/A	-0,82	-1,06	-0,51
DT	151	141	173
Z score DT	0,62	-0,44	1,1
E' lat	17,3	14	19,4
Z score E' lat	-0,09	-1,32	0,57
E/E'	6,4	5,1	8,2
Z score E/E'	0,49	-0,08	1,75
индекс ЛП	18,3	15,4	23,2

Примечание: Е – максимальная скорость раннего быстрого наполнения ЛЖ, А – максимальная скорость позднего предсердного наполнения ЛЖ, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, E' lat - ранняя диастолическая скорость движения латеральной части митрального кольца, ЛП – левое предсердие

Оценка влияния дооперационной обструкции легочного венозного кровотока на систолическую и диастолическую функцию ЛЖ продемонстрировала отсутствие влияния данного дооперационного фактора на изучаемые характеристики систолической и диастолической функции ЛЖ, за исключением показателя Z E/e', который имел пограничную статистическую достоверность ( $p = 0,05$ ) различий при наличии и отсутствии дооперационной легочной венозной обструкции, находясь при этом в пределах нормальных значений Z-score для данного показателя как при наличии дооперационной легочной венозной обструкции, так и без нее. Среди пациентов группы углубленного кардиологического обследования данных за послеоперационную обструкцию легочного венозного кровотока получено не было.

Проведение теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) выявило высокую толерантность к физической нагрузке на уровне 440 (от 390 до 540) метров, что соответствует референсным значениям результатов теста у детей, а также соотносится с I функциональным классом сердечной недостаточности по Нью-Йорской кардиологической ассоциации (NYHA).

## Результаты оценки состояния ритма и проводимости у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен

Проведенная оценка состояния ритма и проводимости у пациентов с ТАДЛВ в дооперационном периоде не выявила специфических нарушений, отражая проявления патологической гемодинамики порока в виде перегрузки правых отделов сердца объемом и давлением. Среди нарушений ритма и проводимости непосредственно после оперативного вмешательства на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения в 15 (9,1%) случаях регистрировалась синусовая брадикардия, требовавшая проведения временной электрокардиостимуляции, еще 34 (20,7%) пациента поступали в отделение реанимации с не синусовым ритмом (таблица 13).

Таблица 13 – Общая структура острых нарушений ритма и проводимости после оперативного лечения порока

<b>Тип нарушений ритма и проводимости</b>	<b>Количество (n)</b>	<b>% от всех выявленных НРС и проводимости</b>	<b>% от всех пациентов</b>
Синусовая брадикардия, ВЭКС	15	-	9,1
Узловой ритм	18	52,9	11
Атрио-вентрикулярная блокада 2-3 ст.	12	35,3	7,3
Предсердный ритм	4	11,7	2,4

Примечание: ВЭКС – временная электрокардиостимуляция

В дальнейшем, в подавляющем большинстве случаев у пациентов с острыми послеоперационными нарушениями ритма и проводимости было зарегистрировано восстановление синусового ритма (в 1 наблюдении имплантирован постоянный электрокардиостимулятор (ПЭКС) в связи с атрио-вентрикулярной блокадой (АВБ) 3 ст.).

В дальнейшем была проведена оценка основных электрокардиограмм (ЭКГ) характеристик в отдаленном послеоперационном периоде (~ 2 лет после операции). По результатам обследования в динамике в целом по группе было установлено, что в 72,7% наблюдений имели место проявления дисфункции синусового узла (ДСУ) в виде регистрации синусовой брадикардии и\или миграции водителя ритма у 68, 2%, эпизодов эктопического предсердного ритма - у 27, 3%, и ритма из АВ соединения.

Проведенный анализ течения послеоперационного периода и его особенностей позволил сформулировать и представить алгоритм послеоперационного наблюдения пациентов с ТАДЛВ, использование которого направлено на своевременное выявление причин развития послеоперационных осложнений и летальности с учетом полученных значений диагностических предикторов и характера течения послеоперационного периода (рис. 9).



Рисунок 9 – Алгоритм наблюдения пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен в послеоперационном периоде

## Выводы

1. Дооперационная обструкция легочного венозного кровотока, экстренная госпитализация в стационар, необходимость дооперационной искусственной вентиляции легких и инотропной поддержки, а также длительность оперативного вмешательства более 195 минут ассоциированы с затяжным течением раннего послеоперационного периода и оказывают прямое влияние на госпитальную летальность, повышая ее уровень, тогда как возраст и масса тела пациентов не оказывают прямого влияния на непосредственные результаты оперативного лечения порока вне зависимости от используемой хирургической методики.
2. Первичная радикальная хирургическая коррекция порока в условиях искусственного кровообращения является эффективной и целесообразной тактикой

лечения пациентов с критическим течением порока по сравнению с двухэтапным подходом.

3. Морфологическая структура легочных вен у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен имеет принципиальные отличия от нормально дренирующихся легочных вен, что является независимым и немодифицируемым фактором возникновения обструктивного поражения легочных вен. Для формирования послеоперационной легочной венозной обструкции необходимы дополнительные гемодинамические факторы повреждения с последующим каскадным усугублением стеноза легочных вен.

4. Летальность в отдаленном периоде обусловлена формированием послеоперационной легочной венозной обструкции. Превышение пороговых значений скоростных параметров кровотока на легочных венах на момент выписки более 1,5 м\с увеличивает риск выявления послеоперационной легочной венозной обструкции в 9,7 раза и летального исхода в отдаленном периоде в 9,3 раза.

5. Дооперационные параметры левого желудочка не являются отражением «истинной» гипоплазии левого желудочка, носят функциональный гемодинамический характер и не являются противопоказанием к выполнению бивентрикулярной коррекции порока. В отдаленном послеоперационном периоде наблюдается адекватный ростовой потенциал левого желудочка, соответствующий соматическому росту пациентов с нормальной систолической и диастолической функцией миокарда левого желудочка.

6. Пациентам с тотальным аномальным дренажом легочных вен в послеоперационном периоде показано регулярное наблюдение для своевременной диагностики осложнений в виде формирования послеоперационной обструкции легочного венозного кровотока, а также выявления нарушений ритма и проводимости, среди которых превалирует дисфункция синусового узла, определяемая у 72,7% пациентов после хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен вне зависимости от типа оперативного вмешательства.

7. Выявленные изменения экспрессии профиля генов у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен оказывают влияние на множественные процессы формирования сердечно-сосудистой системы, морфогенез камер сердца, развитие кардиомиоцитов и проводящей системы сердца.

### **Практические рекомендации**

1. Выполнение мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием является целесообразным диагностическим исследованием у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен при первичной дооперационной диагностике.
2. Для эффективной и безопасной коррекции порока необходима точная дооперационная визуализация всех легочных вен для исключения атипичных вариантов впадения, в особенности при отсутствии общего коллектора легочных вен.
3. Модификация выявленных факторов риска госпитальной летальности, в особенности пренатальной диагностики, способствует дальнейшему снижению уровня госпитальной летальности.
4. У пациентов с критическим течением порока, в особенности с внесердечным механизмом обструкции легочного венозного кровотока, проведение двухэтапного лечения не является целесообразным.
5. При выполнении хирургического лечения у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен необходимо создание нерестриктивного вено-атриального анастомоза размерами не менее диаметра митрального клапана.
6. При проведении хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен необходимо избегать использования циркуляторного ареста.
7. Лигирование вертикальной вены у пациентов с нерестриктивным вено-атриальным анастомозом способствует формированию адекватной и безопасной преднагрузки для левого желудочка.
8. Пациентам со скоростными параметрами кровотока на легочных венах при выписке более 1,5 м\с показано тщательное динамическое наблюдение в динамике в первые 6-12 месяцев после операции ввиду высокого риска обструкции легочного венозного кровотока в послеоперационном периоде, с выполнением эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием по показаниям.
9. Всем пациентам после хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен в отдаленном периоде показано рутинное проведение электрокардиограммы и суточного мониторирования электрокардиограммы вне зависимости от наличия жалоб или клинических проявлений нарушений ритма и проводимости.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Изучение послеоперационного течения врожденной патологии легочных вен является одной из актуальных тем. Необходимым является продолжение изучения проблемы тотального аномального дренажа легочных вен у детей с целью дальнейшего улучшения непосредственных результатов хирургического лечения порока с возможным последующим проведением сравнения классической и бесшовной концепций хирургического лечения порока в отдаленной перспективе, а также выявления ключевых молекулярно-генетических механизмов формирования послеоперационной обструкции легочных вен с последующей разработкой методов (в том числе, медикаментозных) возможной профилактики и лечения возникающих послеоперационных патологических внутрисосудистых изменений.

Актуальным является более детальное обследование пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен в отдаленном послеоперационном периоде с использованием современных методов диагностики, которые позволяют изучить в том числе «внедиагностические» аспекты отдаленного послеоперационного периода у детей с учетом современных представлений о развитии проводящей системы сердца.

### **Список основных работ, опубликованных по теме диссертации**

- 1. Морозов А. А. Особенности легочного кровотока и системной гемодинамики у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен / А.А. Морозов, Р.Р. Мовсесян // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – №1. – С.24-30.**
- 2. Морозов А.А. Особенности гистологического строения лёгочных вен у пациентов с тотальным аномальным дренажем лёгочных вен как морфологический субстрат для формирования послеоперационной лёгочной венозной обструкции / А.А. Морозов, Р.Р. Мовсесян, А.К. Латыпов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. – №11. – С.651-655.**
- 3. Морозов А.А. Гемодинамическая реабилитация» левого желудочка у детей в ранние сроки после хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен / А. А. Морозов, Р. Р. Мовсесян, Н. В. Федорова [и др.] // Креативная кардиология. – 2019. – Т. 13. – № 4. – С 320–327.**
- 4. Мовсесян Р.Р. Роль мультиспиральной компьютерно-томографической**

- ангиографии в диагностике различных анатомических вариантов дренирования легочных вен у детей с тотальным аномальным дренажом легочных вен / Р.Р. Мовсесян, А.А. Морозов, М.В. Голубева, Н.В. Федорова // Детские болезни сердца и сосудов. – 2019. – Т. 16. – № 4. – С.254-258.**
5. Морозов А.А. Анализ результатов и осложнений хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен с поддиафрагмальным дренированием легочного венозного кровотока / А.А. Морозов, Р.Р. Мовсесян, Н.В. Федорова [ и др. ] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2020. – Т. 21. – № 1. – С.66-71.
  6. Морозов А.А. Доступ в межаортокавальном пространстве при хирургическом лечении тотального аномального дренажа легочных вен: возможности применения и результаты / А.А. Морозов, Р.Р. Мовсесян, А.А. Шихранов [ и др. ] // Детские болезни сердца и сосудов. – 2020. – Т. 4. – № 17. – С. 275-282.
  7. Морозов А.А. Эволюция техник хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен / А.А. Морозов, Р.Р. Мовсесян, М.В. Борисков [ и др. ] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9. – № 3. Приложение. – С. 21-25.
  8. Борисков М.В. Пятнадцатилетний опыт хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен: от первых операций до настоящего времени / М.В. Борисков, Н.Б. Карабалис, И.А. Ткаченко // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9. – № 3. – Приложение. – С.26-32.
  9. Теплов П.В. Сравнение прямого анастомоза и "бесшовной техники" при радикальной коррекции тотального аномального дренажа легочных вен / П.В. Теплов, А.М. Титов, А.Ю. Миллер [ и др. ] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9. – № 3. – Приложение. – С. 33-36.
  10. Морозов А.А. Выбор тактики оказания экстренной хирургической помощи детям с тотальным аномальным дренажом легочных вен / А.А. Морозов, Р.Р. Мовсесян, М.В. Борисков [ и др. ] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9. – № 3. – Приложение. – С. 58-63.

- 11. Морозов А.А Хирургическое лечение изолированного тотального аномального дренажа легочных вен у новорожденных: анализ факторов риска и непосредственных результатов / А.А. Морозов, Р.Р. Мовсесян, Т.М Первунина [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9. – № 3. – С. 82-89.**
- 12. Морозов А.А. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения изолированной формы тотального аномального дренажа легочных вен / А.А. Морозов, Р.Р. Мовсесян, М.В. Борисков // Детские болезни сердца и сосудов. – 2022. – Т. 3. – № 19.– С. 222-228.**
- 13. Морозов А.А. Результаты эхокардиографической оценки систолической и диастолической функции левого желудочка у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен в отдаленном послеоперационном периоде / А.А. Морозов, Р.Р. Мовсесян, Т.Л. Вершинина // Детские болезни сердца и сосудов. – 2022. – Т. 4. – № 19. – С. 312-317.**
- 14. Морозов А.А. Результаты хирургического лечения изолированной формы тотального аномального дренажа легочных вен / А.А. Морозов, Р.Р. Мовсесян, М.В. Борисков [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2023. – Т.11. – №1.– С. 86-91.**

#### **Список сокращений и условных обозначений**

ТАДЛВ – Тотальный аномальный дренаж легочных вен

ЛЖ – левый желудочек

ЭКГ – электрокардиограмма

ЛВ – легочная вена

ЛП – левое предсердие

ОР – отношение риска госпитальной летальности

ВПВ – верхняя полая вена

ЭКК – экстракорпоральное кровообращение

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ICU – отделение реанимации и интенсивной терапии

КДР – конечно-диастолический размер

ИКДО – индексированный конечно-диастолический объем

ACC – время пережатия аорты

КДД – конечно-диастолический диаметр

ФВ – фракция выброса

ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой

NYHA – Нью-Йорская кардиологическая ассоциация

ПЭКС – постоянный электрокардиостимулятор

АВБ – атрио-вентрикулярная блокада

ЭКГ – электрокардиограмма

ДСУ – дисфункция синусового узла

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

СМ-ЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ВЭКС – временная электрокардиостимуляция