

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ.  
В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

*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

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
Рубен Рудольфович Мовсесян  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

Санкт-Петербург – 2023

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	18
1.1 Определение понятий. Классификация тотального аномального дренажа легочных вен .....	18
1.2 Эмбриологические аспекты развития легочных вен .....	20
1.3 Генетические аспекты развития тотального аномального дренажа легочных вен .....	21
1.4 Особенности пренатальной и постнатальной ультразвуковой диагностики порока .....	22
1.5 Патофизиология, гемодинамика и клиническая картина тотального аномального дренажа легочных вен.....	25
1.6 Эволюция хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен .....	27
1.6.1 Традиционная техника хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен (прямой вено-атриальный анастомоз) .....	29
1.6.2 Атрио-перикардиальная (“бесшовная”) техника хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен.....	33
1.7 Выбор традиционной и атрио-перикардиальной техники коррекции тотального аномального дренажа легочных вен.....	37
1.8 Проблема обструкции легочного венозного кровотока .....	41
1.8.1 Дооперационная обструкция легочного венозного возврата .....	41
1.8.2 Послеоперационная обструкция легочного венозного возврата .....	44
1.8.3 Факторы риска формирования послеоперационной легочной венозной обструкции .....	46
1.8.4 Определение послеоперационной легочной венозной обструкции .....	48

1.8.5 Послеоперационная обструкция легочных вен: возможные механизмы и пути решения .....	50
1.9 Факторы риска госпитальной и отдаленной летальности .....	55
1.10 Адаптационные особенности гемодинамики у пациентов после хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен .....	58
1.10.1 Особенности состояния левых камер сердца у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен .....	59
1.10.2 Вертикальная вена и ее значение в структуре хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен.....	62
1.11 Проблема нарушений ритма и проводимости у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен .....	65
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>68</b>
2.1 Общая характеристика методов исследования .....	68
2.1.1 Электрокардиография и суточное мониторирование .....	68
2.1.2 Эхокардиография .....	69
2.1.3 Мультиспиральная компьютерная томография в ангиографическом режиме .....	71
2.1.4 Зондирование камер сердца с диагностической ангиокардиографией .....	72
2.1.5 Тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ).....	72
2.1.6 Проба с физической нагрузкой на тредмиле.....	73
2.2 Характеристика применяемых хирургических методик.....	73
2.3 Особенности перфузионного обеспечения оперативных вмешательств .....	83
2.4 Гистологическое и имmunогистохимическое исследование образцов легочных вен и левого предсердия .....	84
2.5 Методы молекулярно-генетического исследования .....	85
2.6 Статистические методы обработки данных .....	87
2.7 Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	88
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>101</b>

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ АСПЕКТОВ ТОТАЛЬНОГО АНОМАЛЬНОГО ДРЕНАЖА ЛЕГОЧНЫХ ВЕН..	101
3.1 Общая характеристика анатомических форм порока и выявленных особенностей дренирования легочных вен при различных типах тотального аномального дренажа легочных вен.....	101
3.2 Гистологическая характеристика легочных вен при нормальном и аномальном дренировании .....	110
3.2.1 Гистологическая структура нормальных легочных вен, впадающих в левое предсердие .....	110
3.2.2 Гистологическая структура аномально дренируемых легочных вен при тотальном аномальном дренаже легочных вен.....	117
3.2.3 Особенности гистологической структуры легочных вен при послеоперационном обструктивном поражении .....	121
3.3 Результаты молекулярно-генетического анализа. Оценка изменений профиля экспрессии генов при тотальном аномальном дренаже легочных вен.....	126
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТОТАЛЬНОГО АНОМАЛЬНОГО ДРЕНАЖА ЛЕГОЧНЫХ ВЕН.....	160
4.1 Непосредственные результаты хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен.....	160
4.1.1 Дооперационная характеристика пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен.....	160
4.1.2 Интраоперационная характеристика пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен.....	163
4.1.3 Особенности течения и выявленные осложнения раннего послеоперационного периода после хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен.....	169
4.1.4 Влияние дооперационных характеристик пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен на течение раннего послеоперационного периода после хирургической коррекции порока .....	171

4.1.5 Влияние интраоперационных характеристик пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен на течение раннего послеоперационного периода после хирургической коррекции порока .....	176
4.1.6 Выбор тактики оперативного лечения пациентов с критическими проявлениями тотального аномального дренажа легочных вен и его влияние на тяжесть течения раннего послеоперационного периода.....	177
4.1.7 Оценка факторов риска госпитальной летальности при хирургическом лечении тотального аномального дренажа легочных вен .....	180
4.2 Отдаленные результаты хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен.....	186
<b>ГЛАВА 5. ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ТОТАЛЬНЫМ АНОМАЛЬНЫМ ДРЕНАЖОМ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.....</b>	<b>196</b>
5.1 Оценка состояния левого желудочка в дооперационном и раннем послеоперационном периоде.....	196
5.2 Оценка ростового потенциала левого желудочка у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен в отдаленном периоде .....	203
5.3 Оценка функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен в отдаленном периоде.....	213
5.4 Оценка ритма и проводимости у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен .....	219
<b>ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>229</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>256</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>258</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....</b>	<b>260</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>261</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>264</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Понятие «аномальный дренаж легочных вен» может быть определено как неправильное, ненормальное дренирование легочного венозного возврата в системную венозную циркуляцию. Врожденная патология легочных вен составляет около 3% от всех врожденных заболеваний сердечно-сосудистой системы и является причиной 2% всех смертей от врожденных пороков сердца на первом году жизни [1,62]. Данная группа включает достаточно широкий спектр патологических состояний, среди которых наиболее распространеными являются аномалии соединения легочных вен, представленные частичным и полным аномальным соединением (дренированием) легочных вен.

Частичное аномальное соединение легочных вен характеризуется таким вариантом соединения, при котором часть легочных вен дренируется в системный венозный кровоток с сохранением у оставшихся легочных вен связи с левым предсердием. Данный вариант соединения легочных вен встречается в 0,4 — 0,7 % [38] и имеет благоприятное, нередко асимптомное, течение.

Полное или тотальное аномальное соединение легочных вен относится к критическим врожденным порокам сердца, и по разным данным составляет от 1,5% до 3% от всех ВПС [48,72]. Летальность среди симптомных пациентов достигает 80% к 1 году жизни [62].

Тотальный аномальный дренаж легочных вен встречается как изолированная патология, а также в сочетании с другими врожденными пороками сердца, среди которых описаны атрио-вентрикулярный канал, двойное отхождение магистральных сосудов из правого желудочка (ПЖ), двуприточный левый желудочек (ЛЖ), транспозиция магистральный артерий, атрезия легочной артерии.

По данным St. Louis et al. [188], 27% пациентов с тадлив имеют ассоциированную кардиальную патологию, включая функционально единственный желудочек, из которых у более половины пациентов выявляется синдром гетеротаксии. Более того, у 70% пациентов с правопредсердным изомеризмом диагностируются различные типы тотального аномального дренажа легочных вен

(ТАДЛВ). В подавляющем большинстве случаев ТАДЛВ возникает спорадически, лишь в 2,5% случаев возникновение ТАДЛВ носит семейный характер [153].

Для объективизации результатов хирургической коррекции ТАДЛВ у пациентов с различающейся внутрисердечной и системной гемодинамикой представляется необходимым проведение дифференцированного анализа данных. В связи с этим, выделение отдельной группы пациентов с изолированным тотальным аномальным дренажом легочных вен с двухжелудочковой физиологией кровообращения без отягощенного семейного анамнеза по патологии легочных вен для проведения углубленного изучения является логичным и обоснованным.

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

Тотальный аномальный дренаж легочных вен 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% [101].

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 [220,10], пол пациента, дооперационную сердечную недостаточность [121], исходную гипоплазию легочных вен [78,10]. Среди других факторов риска госпитальной летальности в работах разных авторов приводятся время искусственного кровообращения, необходимость экстренного оперативного вмешательства [94,216].

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, выявление 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 относятся существенное число предоперационных характеристик, среди которых тип порока [163,180], гипоплазия или исходный стеноз легочных вен и отсутствие общего коллектора легочных вен [174,202], дооперационная легочная венозная обструкция [202]. В работе M.S. Yong (2011) к факторам риска, ассоциированным с послеоперационной легочной венозной обструкции, относится вес пациента менее 2,5 кг, кризовое течение легочной гипертензии в послеоперационном периоде [221]. Ранняя манифестация послеоперационной легочной венозной обструкции также является неблагоприятным прогностическим фактором отдаленной летальности [173].

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 риска реализуется формирование 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 [110]. 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 С.А. 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 прогressирования стенозирования легочных вен [23]. Клиническое применение “бесшовной” техники оперативного лечения порока, уменьшающее объем интраоперационного повреждения стенки легочных вен, также не устранило проблему формирования послеоперационной легочной венозной обструкции полностью, что свидетельствует о более сложных механизмах формирования послеоперационной легочной венозной обструкции.

Одним из вопросов, требующих дополнительного изучения, является состояние левого желудочка у пациентов с ТАДЛВ. 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 sistолической и диастолической функции левого желудочка с течением времени [128].

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 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. Эта работа была задумана как попытка взглянуть на проблему тотального аномального дренажа легочных вен не с только 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-atriального 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**

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  $1,5 \text{ м}\backslash\text{s}$  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 электроэнцефалограммы вне зависимости от наличия жалоб или клинических проявлений нарушений ритма и проводимости.

## **Методология и методы исследования**

В диссертационное 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 РФ (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 кардиологическое обследование на базе Детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

### **Положения, выносимые на защиту**

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-атриального анастомоза на госпитальную летальность влияния не оказывает.

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.

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.

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 систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка в отдаленном послеоперационном периоде.

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 Всероссийской 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.), 55th Annual Meeting of the Association for European paediatric and congenital cardiology (Geneva, Switzerland, 2022).

## **Публикации**

По теме диссертации 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**

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, выступлений 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.

## **Объем и структура 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 и 79 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1 Определение понятий. Классификация тотального аномального дренажа легочных вен**

Тотальный аномальный дренаж легочных вен – врожденный порок сердца, при котором отсутствует прямая связь легочных вен с левым предсердием.

В соответствии с Международной Классификацией Болезней десятого пересмотра (МКБ-10), порок классифицирован как «тотальная аномалия соединения легочных вен - Q 26.2» в подразделе «Врожденные аномалии [пороки развития] системы кровообращения». В литературе представлены различные системы классификации порока, основанные на анатомических аспектах дренирования легочных вен в венозную систему, гемодинамических особенностях порока (обструктивный или необструктивный легочный венозный кровоток), а также изолированном характере патологии легочных вен или его сочетании с другими кардиальными мальформациями. Ряд классификаций, имеющих историческое и практическое значение, приведен ниже.

#### *Классификация C.A. Neill*

В рамках данной классификации порока, основанной на эмбриологическом принципе соединения легочных вен и сердца, выделяют следующие типы дренирования легочного кровотока [145]:

- а) правое предсердие
- б) система общих правых кардиальных вен (ВПВ или v. azygous)
- в) система общих левых кардиальных вен (левая безымянная вена, коронарный синус)
- г) система сосудов пуповины (портальная вена, венозный проток)

### *Классификация R.C. Darling*

Данная классификация, предложенная в 1957 году, является одной из наиболее распространенных и используемых классификаций порока, в которой выделено четыре типа в зависимости от уровня аномального впадения вен по отношению к предсердному уровню [35].

Тип I (супракардиальный тип): данный тип впадения легочных вен является наиболее часто встречающимся и выявляется в 45-55% случаев от всех ТАДЛВ. Впадение легочных вен в венозную систему осуществляется крациальнно по отношению к правому предсердию. Обычно, при данном типе ТАДЛВ конфлюэнтные легочные вены дренируются в безымянную, либо правую или левую верхнюю полую вену [94,169].

Тип II (кардиальный тип): кардиальный тип аномального впадения легочных вен выявляется в 20-30% случаев ТАДЛВ. Данный тип определяется в случаях, когда конфлюэнтные легочные вены дренируются в правое предсердие через коронарный синус или заднюю стенку правого предсердия.

Тип III (инфракардиальный тип): при данном типе впадения легочных вен, выявляемом в 13-25% случаев ТАДЛВ, легочные вены соединяются и формируют сосуд, направляющийся каудально и впадающий в портальную вену или ее ветви, такие как венозный проток, печеночные вены или нижнюю полую вену.

Тип IV (смешанный): при смешанном аномальном впадении легочных вен (менее 10% от всех случаев ТАДЛВ) дренирование правых и левых легочных вен осуществляется на двух и более различных уровнях [93].

### *Классификация B. Smith*

Данная классификация подразумевает разделение пациентов на две группы, в зависимости от отношения уровня аномального впадения легочных вен к диафрагме и наличию легочной венозной обструкции [185].

- супрадиафрагмальная с\без обструкции легочных вен,
- инфрадиафрагмальная с\без обструкции легочных вен.

Несмотря на то, что при супрадиафрагмальном дренировании ТАДЛВ легочной венозной обструкции, как правило, не отмечается, инфрадиафрагмальная форма всегда является обструктивной.

Среди других классификаций ТАДЛВ необходимо упомянуть классификацию Burroughs J.T. и Edwards J.E. (1960), которая основывается на прогностическом значении протяженности (длинный, промежуточный или короткий) аномально соединяющегося тоннеля [22]. Еще одной системой классификации ТАДЛВ является классификация, предложенная J.R. Herlong и соавт., в которой учитываются как анатомические, так и физиологические аспекты ТАДЛВ [67]

- уровень дренирования: супракардиальный, кардиальный, инфракардиальный и смешанный;
- наличие или отсутствие легочной венозной обструкции;
- причина обструкции: внешняя, внутренняя, обструкция межпредсердной коммуникации.

## **1.2 Эмбриологические аспекты развития легочных вен**

Развитие сердечно-сосудистой системы берет свое начало с 6 недели гестации. В настоящее время существуют две теории развития легочных вен. Согласно теории прямого соединения легочных вен с левым предсердием [7], одна эмбриональная общая легочная вена выпячивается от дорзальной стенки левого предсердия и развивается как отросток левого предсердия, примыкающего к первичной перегородке. Тем временем, зачатки легких, исходящие из легочной паренхимы, канализируются и постепенно соединяются напрямую с развивающимися легочными венами. По данным авторов, легочные вены, происходящие из медиастинального миокарда, являются анатомически и онтогенетически новой структурой, соединяясь с морфологически левым предсердием между правыми и левыми системными венозными притоками [7].

Другая теория предполагает соединение легочных вен через притоки венозного синуса [84]. Первично легочные зачатки опутаны висцеральным сплетением, которое дренируется в кардинальные и умбилико-вителиальные вены (системные вены) [125]. В дальнейшем, первичная общая легочная вена, происходящая из задней стенки левого предсердия, соединяется с легочной порцией висцерального сплетения и формирует легочное сплетение. В итоге, легочное сплетение отделяется от висцерального сплетения [145], объединенная легочная вена делится на четыре ветви (две левых и две правых), каждая из которых открывается устьем в заднюю стенку левого предсердия.

Определение эмбриологических механизмов формирования легочных вен имеет важное значение для эффективного представления причин возникновения различных форм ТАДЛВ. Представленные теории позволяют сформировать представление о нарушении дренирования легочных вен в левое предсердие и соединении их с системными венами.

### **1.3 Генетические аспекты развития тотального аномального дренажа легочных вен**

Тотальное аномальное дренирование легочных вен встречается как в структуре различных генетических синдромов (синдром Холта-Орама, синдром кошачего глаза, синдром Вильямса, краниофасциальная и скелетная дисморфия и др.) так и изолированно в виде кардиальной патологии как следствие мультифакториальных причин [33]. Развитие генетики и молекулярной биологии способствовало выявлению ряда генетических мальформаций, ассоциированных с формированием аномалий дренирования легочных вен, среди которых описаны нарушения регуляции генов ANKRD1, PDGFRA, SEMA3D, а также 4p13-q12, ACVRL1, SGCD, SMAD9 [120,210,113]. Внедрение современных молекулярно-генетических методик следующего поколения способствует дальнейшему

накоплению знаний в изучаемом направлении и расширению списка ассоциированных с ТАДЛВ генов (SNAI1, HMGA2, VAV2) [181].

#### **1.4 Особенности пренатальной и постнатальной ультразвуковой диагностики порока**

Постнатальная ультразвуковая диагностика ТАДЛВ является высокоэффективным диагностическим инструментом и основывается на выявлении прямых и косвенных ультразвуковых признаков порока, включая признаки перегрузки правых отделов сердца, отсутствие возможности проследить прямое впадение легочных вен в левое предсердие и ряде других [220]. В отличии от постнатальной диагностики, чувствительность и специфичность которой превышает 97%, возможности пренатального скрининга значительно ниже. По данным различных авторов, выявляемость ТАДЛВ *in utero* колеблется от 1,9 до 10% [172,115].

По мнению T. Tongsong (2016), для повышения эффективности пренатальной ультразвуковой диагностики необходимо соблюдение определенных правил при выполнении исследования. Предполагается использование правила больших и малых критериев оценки, когда большим критерием является отсутствие соединения между легочными венами и левым предсердием, тогда как к малым критериям относится (1) наличие сосудистого коллектора, расположенного позади предсердия, (2) аномальный сосудистый спектр при допплеровском исследовании легочных вен, (3) гладкая задняя стенка левого предсердия, (4) расширенное ретроатриальное пространство, (5) расширение коронарного синуса (для кардиальной формы порока), (6) расширение верхней полой или брахиоцефальной вены, (7) выявление дополнительного сосуда на трехсосудистом срезе\трехсосудистом срезе с трахеей или вертикальной нисходящей веной [197]. Диагностически значимым для диагностики ТАДЛВ автор считает сочетание большого критерия и, как минимум, одного малого критерия.

В 2013 году Международным ультразвуковым обществом в акушерстве и гинекологии были опубликованы обновленные рекомендации по проведению пренатальной ультразвуковой диагностики для выявления ТАДЛВ [24].

Одним из важных аспектов ультразвуковой оценки является определение *situs viscerum*. Являясь частью синдрома гетеротаксии как при правом, так и при левом изомеризме, ТАДЛВ выявляется у 50% пациентов с правым и 5% - с левым изомеризмом. Данный аспект характеризует важность контроля соединения легочных вен у пациентов с *situs ambiguous*.

При проведении ультразвукового анализа кардиальных структур, представлен ряд рекомендаций для оценки кардиальных структур, в которые включаются: (а) визуализация нормального соединения легочных вен с левым предсердием из четырехкамерной позиции [197,51].

По данным ряда авторов, невозможность визуализации нормального соединения легочных вен с левым предсердием является одним из первых признаков, позволяющих заподозрить ТАДЛВ. К дополнительным признакам можно отнести выявление гладкой задней стенки левого предсердия: (б) оценка ретрокардиального пространства.

В данном случае диагностическим маркером является увеличенное, по сравнению с обычным, расстояние между левым предсердием и аортой. Для оценки данного критерия был предложен индекс ретро-левопредсердного пространства, определяемый как отношение расстояния между левым предсердием и нисходящей аортой к диаметру нисходящей аорты. По данным Y. Kawazu и соавт. (2014) [97] выявлено, что у пациентов с ТАДЛВ данный индекс существенно выше (1.51(среднее) vs.  $0.71\pm0.23$ ): (в) выявление дополнительного «четвертого» сосуда — вертикальной вены — при использовании трехсосудистого среза (для супракардиального типа) [152]: (г) расширение верхней полой вены (для супракардиального типа) [206].

По данным S. Ganesan и соавт. (2014) [51], расширение верхней полой вены является более часто выявляемым ультразвуковым признаком по сравнению с визуализацией вертикальной вены при супракардиальном типе ТАДЛВ.

(д) выявление дополнительного сосуда между нижней полой веной и аортой (для инфракардиального типа)

При невозможности определения нормального соединения легочных вен с левым предсердием, необходимо визуализировать: (а) коллектор легочных вен, что удается выполнить в большинстве случаев [201]. Как правило, искомая сосудистая структура расположена между аортой и левым предсердием при I – III типах ТАДЛВ. В случае невозможности визуализации конфлюэнтных легочных вен необходимо обратить внимание на область коронарного синуса или рассмотреть возможность смешанного дренирования легочных вен [51,152]: (б) расширение коронарного синуса (для кардиального типа) [115]. (в) вертикальную вену (для супракардиального и инфракардиального типа) [201].

Использование цветного допплеровского картирования и анализа спектра потока позволяет повысить эффективность выявления порока при проведении пренатальной диагностики в большинстве случаев [197], выявить признаки обструкции легочного венозного кровотока, что имеет важнейшее прогностическое значение. Низкоскоростной монофазный спектр потока в вертикальной вене и высокоскоростной (более 0,5 м\с) поток в области ее впадения свидетельствует о наличии обструкции.

По данным S. Domadia и соавт. (2018), частота пренатальной диагностики ТАДЛВ составила 12%, дооперационная легочная венозная обструкция выявлена в 60%. Среди пациентов с пренатальным диагнозом ТАДЛВ, гетеротаксия диагностирована у 63% пациентов и являлась единственным независимым предиктором летальности. Пиковая скорость на вертикальной вене плода более 0,74 м\с, выявленная при допплеровском исследовании, является предиктором дооперационной легочной венозной обструкции, способствуя пренатальной диагностике обструктивного ТАДЛВ [39].

## **1.5 Патофизиология, гемодинамика и клиническая картина тотального аномального дренажа легочных вен**

В отсутствие обструкции легочного венозного кровотока, гемодинамика ТАДЛВ характеризуется объемной перегрузкой правых отделов сердца [70]. Сразу после рождения распределение крови между системным и легочным кровотоком приблизительно одинаковое, поскольку сопротивление обоих кругов кровообращения практически равное. Снижение легочного сосудистого сопротивления в течение первых недель жизни ведет к прогрессивному смешению большей части смешанной венозной крови в сторону легочной циркуляции, отмечается развитие дилатации и гипертрофии правого желудочка и дилатации легочной артерии. За счет легочной гиперциркуляции при адекватном смешивании в правом предсердии, сатурация в правом желудочке, легочной артерии, левом предсердии, левом желудочке и аорте может быть равной уровню сатурации в правом предсердии, достигая 90%. При нерестриктивном межпредсердном сообщении распределение смешанной венозной крови зависит от комплайнса предсердий и желудочков, а также легочного и системного сопротивления. Состояние межпредсердной коммуникации оказывает большое влияние на давление и сопротивление в легочной артерии. По мнению R.A. Jonas и соавт. (1987), при выявлении давления в правом желудочке менее 85% от системного давления наличие значимой легочной венозной обструкция является маловероятным [81]. При рестриктивном межпредсердном сообщении объем крови, попадающей в левое предсердие, ограничен, что оказывает прямое влияние на сердечный выброс.

При ТАДЛВ с обструкцией легочному венозному возврату, повышенное легочное венозное давление передается на легочные капилляры. Превышение гидростатического давления в капиллярах осмотического давления крови ведет к развитию отека легких. Рефлекторная констрикция легочных артериол ведет к снижению легочного кровотока, легочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка и, в конечном счете, правожелудочковой недостаточности. Перегрузка

правого желудочка объемом и давлением способствует смещению межжелудочковой перегородки влево, что в сочетании со сниженным притоком из левого предсердия, ведет к уменьшению объема левого желудочка. В результате низкого объема наполнения левого желудочка, как правило, имеет место малый системный выброс.

Объемная перегрузка малого круга кровообращения у пациентов с ТАДЛВ приводит к структурным изменениям сосудов. По данным S.G. Haworth (1977), как при супракардиальном, так и при инфракардиальном типе дренирования отмечается увеличение артериального мышечного слоя в виде утолщения сосудистой стенки и распространения мышечных клеток в более мелкие и периферические артерии по сравнению с нормой. Схожие изменения по типу “артериализации” вен определяются и в структуре венозной стенки [65]. Полученные результаты исследований нашли подтверждение в дальнейшем, выявив увеличение толщины медиального слоя артерий, пролиферацию интимы в преацинарных венах, а также аномально малый диаметр и утолщенную стенку экстрапульмональных вен. По мнению автора, выявленные изменения сосудистого русла, формирующиеся в периоперативном периоде способны предрасполагать к развитию венозной обструкции, несмотря на успешную хирургическую коррекцию порока [66].

Существует ряд специфических гемодинамических характеристик ТАДЛВ. Одной из таких особенностей является резкая отрицательная динамика при назначении простагландинов при обструктивном типе ТАДЛВ. Увеличение потока крови в легочные артерии через функционирующий артериальный проток в условиях существующей обструкции легочного венозного возврата ведет к тяжелому отеку легких и декомпенсации состояния пациента [50]. Другой особенностью гемодинамики ТАДЛВ является возможность формирования дифференцированного цианоза. У пациентов с инфракардиальным типом порока в сочетании с открытым артериальным протоком за счет преимущественного токаdeoоксигенированной крови из ВПВ через триkuspidальный клапан в правый

желудочек, легочную артерию и далее через открытый артериальный проток в нисходящую аорту, тогда как оксигенированная кровь из НПВ направляется в левые отделы и восходящую аорту. Результатом является более высокая сатурация на верхних конечностях и более низкая – на нижних. У пациентов с супракардиальным типом возможно формирование обратного дифференцированного цианоза, при котором сатурация на нижних конечностях будет выше сатурации на верхних [219].

Особенности гемодинамики порока являются определяющими с точки зрения клинической картины заболевания. У пациентов с обструкцией легочного венозного возврата отмечается быстрое развитие выраженного цианоза, тахипноэ в сочетании с тахикардией, гипотонии. При анализе газового состава крови у пациентов выявляется выраженная гипоксия с метаболическим ацидозом. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки демонстрирует сердечную тень нормальных или слегка расширенных размеров с признаками отека легких. Пациенты без обструкции могут иметь асимптомное течение, проявления минимального цианоза. Клинический статус таких пациентов будет определяться соотношением легочного и системного кровотока и степенью выраженности легочной гипертензии.

## **1.6 Эволюция хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен**

Первое описание аномального дренирования легочных вен датируется 1798 г. и принадлежит J. Wilson [214], который опубликовал результаты анатомического исследования, в ходе которого автором было выявлено атипичное впадение правых верхнедолевых легочных вен в верхнюю полую вену, то есть выявлен супракардиальный вариант частичного аномального дренажа правых легочных вен. В 1868 году Friedlowsky опубликовал первую работу, посвященную тотальному аномальному дренажу легочных вен [230]. В дальнейшем, в 1942 году H. Brody

представил ставшей в дальнейшем классической работу, в которой проанализировал 102 случая аномального дренирования легочных вен, опубликованные к тому времени в литературе, включая собственные наблюдения. Кроме того, Н. Brody представил собственную классификацию аномального дренирования легочных вен, разделив их на частичное и полное аномальное дренирование [16,29]. В последующим, в 1957 году была представлена классификация R.C. Darling, которая сохранила свою актуальность до настоящего времени.

По мнению M.L. Engle (1972), история лечения тотального аномального дренажа легочных делится на 3 периода. Первый из них — эра определения и классификации порока [16,35], а также начальных попыток его коррекции [140,22]. Вторая эра (1960-1970 гг.) была ознаменована точной диагностикой, полной клинической, физиологической, гемодинамической и ангиографической оценкой [31]. Третья эра, берущая начало с 1970-х годов, характеризуется поступательным улучшением результатов хирургической коррекции порока [18,46]. Каждая эра в истории лечения ТАДЛВ является своеобразным фундаментом для построения последующей, что позволило пройти путь от простого описания порока до его радикальной коррекции. Аутопсийные исследования, проведенные A.Vass and J.K. Mack (1949) [204] и J.C. Smith (1951) [187] привнесли новые данные в изучение порока, а внедрение в клиническую практику ангиокардиографии и диагностического зондирования полостей сердца способствовало увеличению количества публикаций, посвященных прижизненной диагностике врожденной патологии сердечно-сосудистой системы, в том числе и аномалий легочного венозного возврата [79,40,55], таким образом окончательно переместив изучение проблемы аномального дренирования легочных вен из анатомической в клиническую плоскость.

### **1.6.1 Традиционная техника хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен (прямой вено-атриальный анастомоз)**

История хирургического лечения порока берет свое начало с 1951 года, когда W.H. Muller, Jr. представил случай успешного вмешательства у четырехлетней девочки с “полной транспозицией легочных вен”, в ходе которого был наложен анастомоз между ушком левого предсердия и легочными венами из левого торакотомного доступа. Результатом данной парциальной коррекции стало исчезновение цианоза и улучшение толерантности к физической нагрузке [140]. “Классическая” техника хирургической коррекции ТАДЛВ была описана J.W. Kirklin в 1953 году [100]: используя транссептальный доступ, выполнялось рассечение задней стенки левого предсердия, вскрывался просвет прилежащего коллектора легочных вен, с последующим наложением анастомоза между ними. Данная техника доказала свою безопасность и воспроизводимость, однако была ассоциирована с высокой частотой послеоперационных и отдаленных суправентрикулярных аритмий, поскольку для ее исполнения требовалось выполнение нескольких предсердных разрезов. Тем не менее, преимуществом данной хирургической методики была ее применимость при большинстве анатомических форм порока [176]. В 1956 году J.T. Burroughs и J.W. Kirklin выполнили коррекцию ТАДЛВ путем создания анастомоза между коллектором легочных вен и левым предсердием с закрытием межпредсердного сообщения в условиях искусственного кровообращения [14]. В том же году J. Lewis и соавт. представил данные о проведении хирургической коррекции порока в условиях глубокой гипотермии и окклюзии притока [119]. В 1957 году D. A. Cooley and A. Ochsner, Jr. опубликовали случай коррекции ТАДЛВ, при котором анастомоз между коллектором легочных вен и левым предсердием был наложен через правое предсердие из билатеральной поперечной торакотомии. Для экспозиции задней стенки левого предсердия и коллектора легочных вен авторы через правое предсердие отделяли латеральную часть предсердной перегородки [30]. Н.В.

Shumacker Jr и H. King в 1961 году представили модифицированный доступ D.A. Cooley, при выполнении которого правая поперечная атриотомия продолжалась на латеральную стенку левого предсердия. Это позволяло накладывать анастомоз между левым предсердием и коллектором легочных вен практически полностью внесердечно. По мнению авторов, это способствовало созданию анастомоза максимального размера [182]. W.T. Mustard и соавт. (1962) считали целесообразным проведение этапной коррекции супракардиальной формы ТАДЛВ. Авторы накладывали анастомоз между левым предсердием и коллектором легочных вен из левой передне-боковой торакотомии с пересечением грудины, сохраняя правую плевральную полость интактной. При этом, вертикальная вена или межпредсердное сообщение оставлялось открытым [141]. Метод экспозиции и соединения коллектора легочных вен с левым предсердием из срединной стернотомии, представленный G.R. Williams в 1964 году и обозначенный как ретрокардиальный доступ, предполагал элевацию верхушки сердца в направлении головы и вправо [213]. Недостатком данной методики можно назвать выполнение анастомоза между коллектором легочных вен и левым предсердием в вертикальной плоскости, что несет в себе риск перекручивания анастомоза при его переходе в горизонтальную плоскость. В 1970 году B.B. Roe опубликовал собственный опыт использования левой задне-боковой торакотомии при коррекции супракардиальной формы ТАДЛВ в условиях искусственного кровообращения [165].

В 1976 году B.L. Tucker и соавт. был предложен верхний доступ между верхней полой веной и восходящей аортой для экспозиции коллектора легочных вен и крыши левого предсердия через поперечный синус при коррекции супракардиального типа ТАДЛВ [200]. Данный доступ обеспечивает хорошую визуализацию соответствующих анатомических структур, однако отмечается пространственное ограничение при использовании данного доступа у маловесных грудных детей [176,86]. В дальнейшем, верхний доступ по B. L.Tucker стал основой для ряда модификаций. В 1998 году A. Serraf и соавт. предложили модифицированный верхний доступ ТАДЛВ [176], который дополнял

“классический” верхний доступ по В. L.Tucker пересечением восходящей аорты при коррекции супракардиального и смешанного типов. При смешанном типе порока с раздельным дренированием правых легочных вен в верхнюю полую вену, а левых — в v. innominate, модифицированный верхний доступ сочетался с техникой операции Warden [209]. К. R. Balakrishnan и соавт. (2005) предложили использование модифицированного верхне-сепタルного доступа для коррекции супракардиального типа ТАДЛВ [8]. В основе данного доступа лежит верхне-септальный доступ к митральному клапану [186], с модификацией разреза крыши левого предсердия таким образом, чтобы он соответствовал параллельному разрезу коллектора легочных вен. По мнению авторов, данный доступ обеспечивает оптимальную экспозицию кардиальных структур без их смещения. J.J. Nigro и соавт. (2007) использовали верхний доступ в сочетании с пересечением верхней полой вены, описав данный подход в двух случаях оперативного лечения пациентов взрослого возраста. Доступ обеспечил хорошую хирургическую визуализацию, а достаточный диаметр верхней полой вены позволил выполнить закрытие дефекта межпредсердной перегородки через устье пересеченной верхней полой вены без выполнения атриотомии с последующим восстановлением непрерывности магистрального сосуда [146]. Е. Le Bret и соавт. (2009) привел собственный опыт применения верхнего доступа, дополнив его пересечением восходящей аорты и легочной артерии для улучшения экспозиции [116] у 79 пациентов, из которых возраст более 70% детей составлял менее 1 месяца. Модификация верхнего анастомоза с использованием аутоперикардиальной заплаты была опубликована в 2012 году Ou-Yang W.-B. и соавт. Авторами был предложен L-образный разрез левого предсердия в сочетании с расширением правой части анастомоза (с латеральной стороны верхней полой вены) аутоперикардиальной заплатой для создания широкого анастомоза без натяжения, использованный у 32 пациентов с супракардиальным ТАДЛВ, возрастом от 2 дней до 8 месяцев [149].

Широкое распространение получил биатриальный доступ, описанный Н.В. Shumacker, Jr. и H. King в 1961 году. Одной из его модификаций является методика “*in situ*”, описанная R. Jonas (2006) для коррекции инфракардиального типа ТАДЛВ. При данной модификации разрез правого предсердия продолжается кзади через межпредсердную перегородку на уровне овальной ямки и далее на заднюю стенку левого предсердия. Дистальная часть разреза левого предсердия изгибается книзу таким образом, что располагается параллельно лигированному и пересеченному на уровне диафрагмы вертикальному коллектору легочных вен. После наложения анастомоза между левым предсердием и коллектором легочных вен, выполняется закрытие дефекта межпредсердной перегородки закрываясь с помощью заплаты из аутоперикарда. При формировании разреза левого предсердия необходимо контролировать положение митрального клапана и учитывать риск повреждения огибающей коронарной артерии [80]. В 2011 году C.-D. Kan и Y.-J. Yang представили модифицированный Т-образный разрез левого предсердия при коррекции инфракардиального типа ТАДЛВ биатриальным доступом. Согласно данной опубликованной методике, выполняется биатриальный доступ с формированием косого разреза левого предсердия, направленного к середине задней полуокружности митрального кольца, не доходя до него 3-4 мм. Разрез левого предсердия продолжается в обе стороны, с формированием Т-образного разреза, приблизительная длина которого составляет четверть окружности вертикальной вены. По мнению авторов, данная техника позволяет создать протяженный анастомоз между коллектором легочных вен и левым предсердием, нивелируя риск деформации или перекручивания анастомоза [90].

В 2014 году A. Kalangos и соавт. опубликовали результаты использования модифицированного трансептального доступа, применимого во всех возрастных группах. Первичный разрез правого предсердия выполнялся спереди назад вертикально через межпредсердную перегородку и латеральную стенку легочно предсердия, по направлению к соединению правых легочных вен. Далее разрез продолжался вдоль задней стенки левого предсердия в ушко левого предсердия,

параллельно середине передней поверхности коллектора легочных вен. Последний вскрывался параллельно разрезу левого предсердия и соответствовал как минимум размеру притока левого желудочка. По данным авторов, применение указанной методики позволило выполнить радикальное вмешательство в условиях нормотермии без использования циркуляторного ареста во всех 11 случаях необструктивного ТАДЛВ, обеспечив отличные результаты оперативного лечения [86].

### **1.6.2 Атрио-перикардиальная (“бесшовная”) техника хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен**

В 1996 году F. Lacour-Gayet и соавт. опубликовали случай успешной коррекции билатерального стеноза легочных вен у ребенка 2,5 лет после вмешательства по поводу ТАДЛВ в периоде новорожденности [111]. При выполнении данной операции была использована новая хирургическая техника, получившая название “бесшовной”, суть которой заключалась в туннелировании легочных вен в левое предсердие через аутоперикард *in situ*. В 1998 году Н.К. Najm и соавт. выполнили реконструкцию выраженного билатерального стеноза легочных вен у 2-х пациентов после коррекции ТАДЛВ с использованием бесшовной техники аутоперикардом *in situ* [142], а в 2002 году Н. Nishi и соавт. опубликовали случай использования бесшовной техники аутоперикардом *in situ* у пациента с рецидивирующей обструкцией легочных вен после устранения ТАДЛВ [147]. С течением времени и накоплением практического опыта, концепция “бесшовной” техники аутоперикардом *in situ* эволюционировала из метода устранения обструкции легочных вен как осложнения, возникшего после коррекции ТАДЛВ [112] в первичное хирургическое вмешательство [225].

Базовым принципом “бесшовной” техники является отсутствие травматизации стенки легочных вен и эндотелия с целью снижения риска возникновения стеноза анастомоза в последующем. В литературе представлен ряд

модификаций бесшовной хирургической техники, появление которых обусловлено адаптацией методики в качестве первичной хирургической коррекции порока у пациентов без спаечного процесса в полости перикарда после предшествующих вмешательств. T.J. Yun и соавт. (2005) в своей работе отмечают технических ряд нюансов при первичной хирургии ТАДЛВ с использованием “бесшовной” методики. Одним из них является риск кровотечения из левого предсердия в плевральную полость, что связано с повреждением плевры в области перехода париетальной и висцеральной плевры, покрывающей корень легкого при протяженном разрезе легочных вен до легочного корня [225]. Для решения данной задачи авторами предложена методика повторной внутриплевральной фиксации корня легкого (*intrapleural hilar reapproximation*), в ходе которой выполняется разделение плевры и перикарда на уровне диафрагмы спереди назад до диафрагmalного нерва. Сердце и плевра смещаются к середине, обнажая передний аспект корня легкого. Париетальная и висцеральная плевра могут быть фиксированы непрерывным швом для достижения гемостаза. Значение данной методики для профилактики внутриплеврального кровотечения, в особенности при использовании “бесшовной” техники у новорожденных без предшествующих вмешательств, также отмечена в работе I. E. Konstantinov (2006) [105]. При проведении первичной коррекции инфракардиального типа ТАДЛВ E. Buitrago и соавт. (2008) предложили формирование прямого анастомоза между левым предсердием и задней медиастинальной плеврой, окружающей коллектор легочных вен [19].

В 2012 году J.M. Hammel и соавт. опубликовали модификацию метода бесшовной коррекции ТАДЛВ, получившей название техники “закрытых вен” (“closed-vein” technique). После инициирования искусственного кровообращения и кардиоплегического ареста, выполнялась правая атриотомия, при необходимости увеличивалось межпредсердное сообщение. Под контролем зрения выполнялся поперечный разрез задней стенки левого предсердия от уровня ниже терминального гребня, продолжаясь или даже с заходом на основание ушка левого

предсердия. После ретракции сердца вверх и вправо, края левого предсердия анастомозировались с перикардом. После завершения анастомоза, коллектор легочных вен вскрывается продольным разрезом через межпредсердный дефект, при необходимости с заходом на отдельные вены в пределах линии предсердного шва и перикарда для предупреждения вскрытия плевральных полостей. Кратковременное снижение производительности АИК на данном этапе позволяет добиться адекватной визуализации операционного поля. Далее выполняется закрытие дефекта межпредсердной перегородки [58]. Модификация, представленная B. Alsoufi (2014) имеет концептуальное сходство с техникой “закрытых вен”, описанной J.M. Hammel (2012), однако содержит ряд технических отличий [6]. На первом этапе после ретракции сердца краинально и вправо, выполняется разрез левого предсердия от основания ушка левого предсердия до края межпредсердной перегородки, просвет коллектора легочных вен не вскрывается. После формирования разреза левого предсердия, накладывается анастомоз между задней стенкой левого предсердия и перикардом, покрывающим коллектор легочных вен. После завершения анастомоза, выполняется правая атриотомия, иссекается межпредсердная перегородка. Трансатриально вскрывается передняя стенка коллектора легочных вен с продолжением разреза коллектора в обе стороны. Контроль легочного венозного возврата и экспозиция операционного поля на этом этапе осуществляется с помощью коронарных отсосов и временного снижения потока аппарата искусственного кровообращения. Дефект межпредсердной перегородки закрывается заплатой из аутоперикарда. После снятия зажима с аорты лигируется вертикальная вена. Тем не менее, обе представленные модификации позволяют выполнить коррекцию порока в условиях полного потока АИК с нормотермией или умеренной гипотермией, избегая глубокой гипотермии и циркуляторного ареста или длительного искусственного кровообращения с редуцированным потоком.

В литературе представлены модификации бесшовной техники коррекции для различных типов порока. Методика перемещения задней стенки левого предсердия

и межпредсердной перегородки впереди была описана M. Yamagishi в 2002 году [217], однако эта методика может быть сложна для выполнения у маловесных новорожденных детей. В 2013 году H. Matsuhisa и соавт. опубликовали собственную модификацию бесшовной техники с передней транслокацией предсердной перегородки при кардиальном типе ТАДЛВ [130]. При данной модификации выполняется рассечение передней стенки коронарного синуса и правых легочных вен, разрез правых легочных вен продолжается на верхнюю и нижнюю ветви в сторону плевро-перикардиальной складки. После широкого иссечения задней стенки правого предсердия выше правых легочных вен, перикард справа анастомозируется с латеральной стенкой правого предсердия. Задняя часть межпредсердной перегородки удаляется, сформированный межпредсердный дефект закрывается заплатой из аутоперикарда, при этом задний край заплаты фиксируется неосредственно ниже терминальной борозды, с созданием большой необструктивной полости левого предсердия. К преимуществам данной модификации автор относит устранение риска компрессии правых легочных вен, создание большой полости левого предсердия, отсутствие анастомоза на небольших легочных венах, техническую возможность применения бесшовной техники.

Еще одной модификацией “бесшовной” техники является методика атрио-перикардиальной техники с использованием латерального доступа, предложенный S. Menon и соавт. (2017). Особенностью данной методики является латимированный разрез правого предсердия, формирование анастомоза между левым предсердием и перикардом вокруг закрытого коллектора легочных вен, за исключением правого латерального аспекта анастомоза. После завершения двух третей анастомоза для визуализации закрытого коллектора легочных вен в неолевое предсердие устанавливается гибкий ретрактор, затем вскрывается передняя стенка коллектора легочных вен. Дренирование легочного венозного возврата достигается через правое предсердие и межпредсердную перегородку. После завершения правого латерального аспекта анастомоза, дефект межпредсердной

перегородки закрывается с формированием фенестрации на уровне предсердий. Вертикальная вена лигируется после завершения искусственного кровообращения, за исключением, по мнению авторов, случаев инфракардиального типа ТАДЛВ. По мнению S. Menon и соавт., использование представленной модификации в особенности целесообразно при небольших обструктивных коллекторах легочных вен и смешанном типе ТАДЛВ [132].

### **1.7 Выбор традиционной и атрио-перикардиальной техники коррекции тотального аномального дренажа легочных вен**

Разработка и внедрение атрио-перикардиальной техники способствовало расширению показаний к ее использованию при коррекции ТАДЛВ, в том числе в качестве первичного вмешательства. Потенциальными преимуществами атрио-перикардиальной техники являются достижение анастомоза максимального размера, минимизация деформации анастомоза вследствие комплексной геометрии, нивелирование травматического повреждения легочных вен из-за прямого наложения швов, лимитированная реактивная пролиферация интимы, а также снижение технической сложности вмешательства при проведении радикальной коррекции порока [218,202].

К недостаткам данной методики относится тромбогенность открытой поверхности перикарда, риск воздушной эмболии, повреждение диафрагmalного нерва, риск разрыва мягких тканей (плевральный разрыв) с развитием атрио-плеврального кровотечения, формирование бронхо-атриальной фистулы [218,202].

По мнению T.-J. Yun и соавт. (2005), обоснованием к расширенному использованию атрио-перикардиальной техники у пациентов с небольшими легочными венами являются имеющиеся данные о риске формирования отсроченного стеноза легочных вен после коррекции порока с использованием традиционной хирургической техники в данной группе пациентов [225]. Показаниями для атрио-перикардиальной техники, по данным B. Yanagawa и соавт.

(2011), являются инфракардиальный тип порока, интракардиальный тип порока с признаками стеноза легочных вен. При коррекции супракардиального типа ТАДЛВ выбор методики определяется хирургом.

Существенный интерес представляют результаты сравнения размеров левого предсердия в послеоперационном периоде у пациентов с разными хирургическими техниками. По данным В. Yanagawa и соавт. (2011), предположение о потенциальном увеличении размеров левого предсердия при использовании атрио-перикардиального анастомоза не нашло подтверждения.

M. L. Rito и соавт. (2015) считают, что при инфракардиальном и смешанном типе ТАДЛВ, использование бесшовной техники дает существенные преимущества в выживаемости, редукции повторных вмешательств и предупреждению послеоперационной легочной венозной обструкции. Однако, в случае супракардиального или кардиального типа порока, отчетливых преимуществ выявлено не было, и результаты были сопоставимы. Целесообразность выполнения первичного вмешательства с использованием атрио-перикардиальной техники у пациентов стандартного риска без обструкции требует дальнейшего определения [123], что в дальнейшем нашло подтверждение в работе Y. Zhu и соавт. (2019). Сравнение результатов “бесшовной” и традиционной методик у пациентов с супракардиальным типом ТАДЛВ, проведенное авторами, не выявило различий в летальности, формировании послеоперационной легочной венозной обструкции и частоте реопераций между данными группами пациентов [229]. Данные, полученные C. Zhang и соавт. (2016) показали, что 30-ти дневная и годовая выживаемость и свобода от послеоперационной легочной венозной обструкции у пациентов с дооперационной легочной венозной обструкцией, составила 86,7% и 80,0% при использовании бесшовной техники, и 68,0% и 38,3% при использовании традиционной хирургической техники, соответственно. У пациентов без дооперационной легочной венозной обструкции, 30-ти дневная и годовая выживаемость и свобода от послеоперационной легочной венозной обструкции

составила 96,1% при использовании бесшовной техники и 94,1% и 86,7% при использовании традиционной хирургической техники [226].

Благоприятные результаты применения атрио-перикардиальной техники при устраниении легочной венозной обструкции после коррекции ТАДЛВ способствовали распространению показаний к ее использованию как первичного вмешательства у пациентов с дооперационной легочной венозной обструкцией или риском ее формирования после коррекции ТАДЛВ. Тем не менее, вопрос “профилактического” использования атрио-перикардиальной техники по-прежнему остается спорным. Проводимые в данном направлении исследования демонстрируют отличные непосредственные и отдаленные результаты и низкую частоту реопераций по поводу послеоперационной обструкции легочных вен у пациентов стандартного риска. N. Yoshimura и соавт. (2017) отмечают, что не смотря на положительные ранние и среднесрочные результаты проведения первичной “бесшовной” коррекции, отдаленные результаты данной техники все еще не ясны. Влияние несокращающейся перикардиальной ткани, позиционируемой между легочными венами и миокардом левого предсердия, на функцию предсердия также не определено. Авторы полагают, что применение атрио-перикардиальной техники наиболее целесообразно у пациентов с высоким риском, таким как смешанный тип ТАДЛВ, небольшой коллектор легочных вен, а также ТАДЛВ, ассоциированный с унивентрикулярной физиологией [223].

В результате, в настоящее время в литературе отсутствует однозначное мнение относительно предпочтительности одной или другой методики хирургического лечения ТАДЛВ. Исследование H.-J. Jung и соавт. (2016) продемонстрировало увеличение диаметра всех легочных вен после использования “бесшовной” коррекции ТАДЛВ по данным МСКТ (индекс легочных вен увеличился с  $215 \pm 55$  до  $402 \pm 117$  мм<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>), что позволило авторам сделать вывод о целесообразности использования “бесшовной” техники у пациентов с малыми размерами отдельных легочных вен [85]. В работе Y. Wu и соавт. (2018), была продемонстрирована более низкая частота возникновения послеоперационной

легочной венозной обструкции и реопераций при использовании “бесшовной” техники по сравнению с традиционной коррекцией. Однако, проведенный мета-анализ не выявил значимых различий в длительности госпитализации, послеоперационной летальности, а также длительности искусственного кровообращения и времени пережатия аорты между двумя хирургическими стратегиями [216].

Однако, в литературе представлена и другая точка зрения. Анализ ряда работ, опубликованных в последние годы, демонстрирует высокую эффективность применения традиционной хирургической техники при коррекции ТАДЛВ. По результатам исследования R. Liufu и соавт. (2018), включающее 198 пациентов, использование верхнего доступа с наложением прямого вено-атриального анастомоза при супракардиальном типе ТАДЛВ позволило достичь 97% выживаемости при 30-дневном, годовом и 12-летнем наблюдении, соответственно, при этом поздняя легочная венозная обструкция, требовавшая хирургического лечения, выявлена в 12,5% случаев [122]. Кроме того, данные, представленные K. Sugimoto и соавт. (2018) [192], демонстрируют отличные среднесрочные результаты использования традиционной хирургической техники в качестве первичной операции при различных типах порока без формирования легочной венозной обструкции в послеоперационном периоде по данным авторов, необходимо придерживаться ряда следующих правил:

- (1) маркировка линий разреза между двумя камерами для получения анатомически естественного положения;
- (2) наложение швов по типу “интима-к-интиме” с использованием монофиламентного шовного материала;
- (3) достижение адекватного размера анастомоза (более предполагаемого размера митрального клапана);
- (4) проведение повторного вмешательства при эхокардиографическом выявлении скорости кровотока более 1,5 м\с [198].

## **1.8 Проблема обструкции легочного венозного кровотока**

### **1.8.1 Дооперационная обструкция легочного венозного возврата**

Наличие дооперационной обструкции легочного венозного возврата у пациентов с ТАДЛВ (обstructивный тип ТАДЛВ) является значительным фактором риска высокой летальности. Нестабильность гемодинамики оказывает влияние на выживаемость пациентов [94], при этом возможности консервативного лечения, направленного на стабилизацию и предоперационную подготовку (назначение простагландинов, коррекция метаболических нарушений), имеют ограниченную эффективность. ТАДЛВ с обструкцией легочному венозному возврату является классическим примером экстренного хирургического вмешательства. Нередко пациенты доставляются в операционную с явлениями тяжелой легочной гипертензией и отеком легких. Частота дооперационной обструкции легочного венозного возврата, по данным разных авторов, составляет от 30 до 50% для пациентов с изолированным ТАДЛВ, тогда как среди пациентов с синдромом гетеротаксии частота составляет уже 45-80% [81,208,101,221].

Формирование дооперационной обструкции легочного венозного возврата может быть обусловлено различными причинами и зависит от типа ТАДЛВ. При супракардиальном типе ТАДЛВ легочные вены впадают в ретрокардиально расположенный коллектор, который дренируется в вертикальную вену и далее в v. innominate, менее часто — в верхнюю полую вену (атрио-кавальное устье) или v. azygos. У пациентов с супракардиальным типом обструкция оттока по легочным венам регистрируется в около 50% случаев и может локализоваться в области слияния коллектора легочных вен с восходящей вертикальной веной, впадения вертикальной вены в безымянную вену или безымянной вены в ВПВ. В случае прямого дренирования коллектора легочных вен в ВПВ, обструкция легочному венозному кровотоку выявляется приблизительно в 65% случаев. При дренировании легочного венозного возврата в v. azygos признаки обструкции выявляются практически во всех случаях. В большинстве случаев

супракардиального ТАДЛВ дренирование коллектора легочных вен обеспечивается через леворасположенную вертикальную вену, которая проходит в левом паравертебральном желобе и впадает левую брахиоцефальную вену. При расположении вертикальной вены кзади от левой легочной артерии возможно развитие компресии леворасположенной вертикальной вены между левой легочной артерией и бронхом, с формированием левостороннего “порочного круга”, при котором повышение давления в легочной артерии приводит к прогрессированию обструкции [69]. При формировании праворасположенной вертикальной вены (при доминировании правой общей кардиальной системы), коллектор легочных вен может дренироваться в ВПВ, атрио-кавальное устье или v. azygous. При расположении вертикальной вены между правой легочной артерией и бифуркацией трахеи возможно развитие правостороннего “порочного круга” [87]. При кардиальном типе порока дренирование легочного венозного возврата, как правило, осуществляется в коронарный синус, и реже напрямую в правое предсердие. Обструкция легочного венозного кровотока не типична для пациентов с кардиальным типом ТАДЛВ и выявляется в около 20% случаях. При инфракардиальном типе ТАДЛВ коллектор легочных вен дренируется в системные вены ниже уровня диафрагмы, чаще всего в венозный проток или, что наблюдается реже, в печеночные вены. При данном типе дренирования значимая обструкция легочному венозному кровотоку наблюдается практически у всех пациентов [224]. Исходя из этого, дооперационная обструкция легочного венозного возврата возможна за счет сужения внутреннего просвета венозного коллектора, соединяющего легочные вены с правым предсердием, внешней компрессии коллектора, обструкции на уровне печеночного капиллярного русла или рестрикции на межпредсердном сообщении [91,199].

Спектр инвазивных возможностей для стабилизации критических пациентов и их подготовки к оперативному лечению достаточно ограничен. Среди данных методов в литературе представлены различные рентген-эндоваскулярные методы, экстракорпоральная мембранный оксигенация (ЭКМО) и их сочетание.

Практическое применение рентген-эндоваскулярных методик обусловлено возможностью достижения дооперационной стабилизации пациентов за счет паллиативного устранения обструкции легочного венозного возврата у пациентов, находящихся в критическом состоянии, с крайне высоким риском проведения хирургического вмешательства, низким весом при рождении [21].

При обструкции легочного венозного возврата, обусловленного рестрикцией на уровне межпредсердной коммуникации, баллонная атриосептостомия является эффективной паллиативной процедурой [135,177]. Для устранения обструкции путей дренирования коллектора легочных вен в литературе представлены данные об использовании баллонной дилатации или стентирования. Ряд авторов опубликовали результаты выполнения транслюминальной баллонной ангиопластики стеноза вертикальной вены у пациентов с супракардиальным типом ТАДЛВ [12,20,161]. A. Kilgore (2006) и S. M. Lo-A-Njoe (2006) представили опыт стентирования вертикальной вены при супракардиальном типе ТАДЛВ с использованием феморального венозного доступа [98,124], A. Rothman (2011) использовал трансумбиликальный доступ при стентировании венозного протока у трех пациентов с инфракардиальным ТАДЛВ [167], M. Kitano (2009) описал комбинированный доступ через левую внутреннюю яремную и бедренную вену при стентировании венозного протока и вертикальной вены у пациента со смешанным типом порока [102].

Вено-артериальное ЭКМО является еще одним возможным путем гемодинамической стабилизации критических новорожденных с ТАДЛВ в дооперационном периоде [75]. По мнению K. Ishino и соавт. (1999), дооперационное использование ЭКМО у критических пациентов с ТАДЛВ является жизнестойкой процедурой и эффективным способом компенсации дооперационного состояния пациента. Однако, по данным J.P. Kyser и соавт. (2006), у пациентов, которым требовалась дооперационная ЭКМО поддержка, отмечается крайне высокая летальность, достигающая 60-70% [109].

В литературе представлены данные об использовании гибридного подхода, включающего ЭКМО как метод первичной стабилизации пациента с последующим стентированием зоны обструкции [131,109].

### **1.8.2 Послеоперационная обструкция легочного венозного возврата**

Формирование послеоперационной легочной венозной обструкции отмечается в 5-20% случаев после коррекции ТАДЛВ [74,163,221,224,173,202].

В настоящее время выделяются два основных типа послеоперационной легочной венозной обструкции в зависимости от уровня стенотического поражения: анастомотический тип - формирование обструкции уровне анастомоза между легочными венами и левым предсердием, и остиальный тип — вовлеченность отдельных легочных вен, в т.ч. устьев. В зависимости от типа послеоперационной легочной венозной обструкции варьируются сроки манифестации, тяжесть клинических проявлений, а также прогноз.

Возникновение стеноза анастомоза может быть связано с распространением фиброзирования, с вовлечением большей части или всего венозного анастомоза. Существенное значение имеет вовлечение отдельных легочных вен, однако причины распространения рубцовой ткани за пределы анастомоза на окружающие ткани не ясны. Патологический процесс может распространяться ретроградно вглубь легкого за пределы легочного корня, приводя к протяженному стенозированию, сегментарной гипоплазии или даже атрезии [224].

M. Ricci и соавт. (2003) [163] в своей работе отмечали возможность формирования послеоперационной легочной венозной обструкции как у пациентов с анатомическими предпосылками после устранения ТАДЛВ (с минимальными обструктивными изменениями после операции, которые в дальнейшем прогрессировали до уровня легочной венозной обструкции), так и среди пациентов без признаков обструкции в послеоперационном периоде. У пациентов с диффузным поражением отдельных легочных вен отмечается тенденция к более

быстрому прогрессированию заболевания [23]. J.A. Hyde и соавт. (1999) также выявили более раннюю необходимость интервенции среди пациентов со стенозами отдельных легочных вен по сравнению с изолированной обструкцией на уровне анастомоза [74]. По данным M.S. Yong (2011), проведение повторных вмешательств в связи с послеоперационной легочной венозной обструкцией, сформированной за счет обструкции вне зоны анастомоза ассоциировано с более высокой летальностью, по сравнению со стенозом вено-атриального анастомоза [221].

По мнению С.А. Caldarone и соавт. (1998), в ряде случаев, при создании вено-атриального анастомоза, возможно формирование зон локальной турбулентности. Линия шва, шовный материал или манипуляции с венозными тканями также являются зонами острого повреждения. Сочетание локального повреждения и турбулентности в зоне анастомоза создает условия для прогрессивного восходящего стенозирования, усиления турбулентности и последующего локального повреждения [23]. J.A. Hawkins и соавт. (1995) опубликовали сравнительные результаты применения непрерывного шва с использованием рассасывающегося (полидиоксанон) и не рассасывающегося (полипропилен) шовного материала для создания вено-атриального анастомоза. По данным авторов, использование рассасывающегося шовного материала позволило снизить частоту послеоперационной легочной венозной обструкции с 17% (полипропилен) до 3,2% (полидиоксанон). Авторы считают, что использование непрерывного, не рассасывающегося шва может ограничивать рост анастомоза, в особенности с низким давлением, как в случае ТАДЛВ [64]. F. Lacour-Gayet (2006) полагает развитие легочной венозной обструкции после операции возможно вследствие хрупкости тканей легочных вен у новорожденных [110]. Основываясь на данном умозаключении, автор предлагает технику “no touch”, которая включает использование циркуляторного ареста, минимальное выделение и рассечение легочных вен. Практическое применение, по данным автора, может способствовать снижению частоты легочной венозной обструкции среди новорожденных с

ТАДЛВ. Исследование, проведенное Y.L. Douglas и соавт. (2008), выявило гистопатологические изменения в структуре стенки ЛП и легочных вен, что в свою очередь может предрасполагать к формированию стеноза легочных вен. У пациентов с ТАДЛВ выявлена гипоплазия миокардиального слоя и отсутствие тканей сосудистой стенки в левом предсердии. Кроме того, отмечается отсутствие миокардиальной муфты, окружающей аномально дренирующиеся легочные вены. Авторы полагают, что отсутствие миокардиализации легочных вен (промежуточного слоя миокарда, защищающего легочные вены), различие в толщине стенок и сократительных свойствах клеток в области перехода легочных вен в ЛП способствует усилинию предрасположенности легочных вен к формированию стенозов при наложении прямого анастомоза между легочными венами и ЛП [42]. Значение утолщения медиального слоя легочных вен и возникновения послеоперационной легочной венозной обструкции также обсуждалась в литературе. По мнению G. Michielon и соавт. (1993), повышенная толщина меди может предрасполагать к развитию послеоперационной легочной венозной обструкции [133], тогда как M. Endo и соавт. (2002) в своей экспериментальной работе представили данные, демонстрирующие вторичность толщины медиального слоя к возникновению послеоперационной легочной венозной обструкции [45].

### **1.8.3 Факторы риска формирования послеоперационной легочной венозной обструкции**

Послеоперационная легочная венозная обструкция является одной из важнейших детерминант, оказывающих прямое влияние на результаты оперативного лечения порока. По данным A.N. Seale (2013), оценка 30-ти дневной, годовой и трехлетней выживаемости среди пациентов с послеоперационной легочной венозной обструкцией составила 95,8%, 62,0% и 58,7%, соответственно, что значимо ниже показателей среди пациентов без послеоперационной легочной

венозной обструкции за аналогичные интервалы (94%, 91,2% и 91,2%, соответственно) [173]. С учетом представленных данных, выявление факторов риска, влияющих на возникновение легочной венозной обструкции в послеоперационном периоде, является одним из важнейших аспектов хирургического лечения пациентов с ТАДЛВ.

M. Ricci и соавт. (2003) в своей работе описали преобладание легочной венозной обструкции у пациентов после коррекции обструктивного инфракардиального и кардиального ТАДЛВ. Данное наблюдение авторы объясняют специфическим риском развития послеоперационной легочной венозной обструкции вследствие аккумулирования неоинтимальной ткани в области внутрисердечного вмешательства при коррекции интракардиального дренирования в коронарный синус [163]. Однако, по мнению K. Bando и соавт. (1996), по истечению календарного года после коррекции анатомический тип порока не является потенциальным фактором риска [10]. Исследование A.N. Seale и соавт. (2010) показало, что факторы риска послеоперационной легочной венозной обструкции включают предоперационно выявленные гипоплазированные или стенозированные легочные вены и отсутствие общего коллектора легочных вен [174]. Полученные результаты соответствуют данным R.D. Vanderlaan and C.A. Caldarone (2017), которые считают факторами риска послеоперационной обструкции легочных вен дооперационную легочную венозную обструкцию и коллектор легочных вен малых размеров [202]. Статистический анализ, проведенный M.S. Yong (2011) и соавт., выявил, что прогностическими факторами риска является масса тела пациента  $\leq 2,5$  кг, а так же, как минимум, один эпизод криза легочной гипертензии в послеоперационном периоде. G. Shi и соавт. (2017) провели анализ 111 случаев послеоперационной легочной венозной обструкции. По данным авторов, дооперационная обструкция легочных вен, инфракардиальный и смешанный тип порока, а также пролонгированное время искусственного кровообращения являются факторами риска, ассоциированными с развитием обструктивного поражения легочных вен в послеоперационном периоде [180].

Похожие данные были представлены и B.R. White и соавт. (2019), отмечавшие значимость смешанного типа порока и дооперационной обструкции легочных вен в качестве факторов формирования послеоперационной легочной венозной обструкции [212]. По мнению T. Harada и соавт. (2019) к факторам риска формирования послеоперационной легочной венозной обструкции относятся ранний возраст, низкая масса тела, а также экстренный характер госпитализации [60]. В исследовании, опубликованном S.A. Husain и соавт. (2012), отмечается значение среднего градиента на коллекторе легочных вен, измеряемого интраоперационно при помощи чрезпищеводной эхокардиографии. По данным авторов, выявление среднего градиента на коллекторе легочных вен  $\geq 2$  мм рт.ст. статистически достоверно ассоциируется с послеоперационной обструкцией легочных вен, требующей реинтervении [73].

#### **1.8.4 Определение послеоперационной легочной венозной обструкции**

Для выявления признаков и оценки тяжести обструкции легочного венозного кровотока после коррекции ТАДЛВ может быть использован ряд диагностических методов и расчетных систем.

Определение легочной венозной обструкции при эхокардиографии базируется на детекции стенозированного сегмента на пути легочного венозного возврата на изображениях в поперечном сечении и регистрации монофазного допплеровского спектра легочного венозного потока. Оценка легочного венозного потока заключается в идентификации отдельных легочных вен, измерении скорости венозного потока ( $\text{м}\backslash\text{с}$ ) и наличии или отсутствии динамических изменений кривой потока в ответ на сердечные и дыхательные циклы. По данным ряда авторов, диагноз обструктивного поражения легочных вен может быть установлен при выявлении скорости легочного венозного потока более 2 м/с при допплеровском исследовании [184,94,173]. По мнению N. Yoshimura (2012), повторное вмешательство после коррекции ТАДЛВ показано пациентам при

выявлении постоянного потока без возврата к базисному уровню со скоростью легочного венозного потока равного или более 1,7 м/с [224].

При ангиокардиографической исследовании диагноз легочной венозной обструкции может быть установлен на основании левограммы при контрастировании легочной артерии или путем прямого контрастирования отдельных легочных вен. Обструкция легочных вен подтверждалась, если диаметр легочных вен редуцирован на 50% или более от наибольшего измеренного размера. Гемодинамическим критерием легочной венозной обструкции является средний градиент на сужении равном 4 мм. рт. ст. и более [59].

Для определения тяжести обструктивного поражения легочных вен в литературе предложены различные системы оценки. T.-J. Yun и соавт. (2005) представили систему оценки стенозов легочных вен, при которой степень стенозирования каждой легочной вены варьируется и выражается в баллах: 0 — стеноз отсутствует, 1 — умеренный стеноз, 2 — выраженный стеноз, 3 — окклюзия. Сумма баллов (от 0 до 12) определялась как PVS score. По данным авторов, чем больше сумма баллов PVS score, тем выше риск реоперации или летального исхода [225]. B. Yanagawa и соавт. (2011) также использовали систему баллов с учетом среднего градиента: 0 — стеноз отсутствует (средний градиент < 2 мм рт. ст.), 1 — умеренный стеноз (средний градиент 2,0 — 6,9 мм рт. ст.), 2 — выраженный стеноз (средний градиент > 7 мм рт. ст.), 3 — окклюзия. Система оценки, предложенная F. Lacour-Gayet (2006), включает следующие критерии оценки обструкции легочных вен: 1) стеноз анастомоза между коллектором легочных вен и левым предсердием без стенозирования отдельных легочных вен, 2) устьевой стеноз правых легочных вен, включающий верхнедолевую и/или нижнедолевую вену, 3) устьевой стеноз левых легочных вен, включающий верхнедолевую и/или нижнедолевую вену, 4) билатеральный стеноз легочных вен, включающий два и более устья отдельных легочных вен, 5) диффузная гипоплазия одной или нескольких легочных вен, 6) тотальная устьевая атрезия нескольких легочных вен [110].

D. Kalfa и соавт. (2017) опубликовали систему оценки тяжести послеоперационной легочной венозной обструкции, основанную на значимости стеноза (по данным измерения градиента давления, измеренного эхокардиографически на уровне вено-атриального соединения), характере стеноза (локальный/диффузный) и распространенности поражения (односторонний/двусторонний процесс) [88]. Отсутствие стеноза легочных вен определялось как отсутствие сужения легочных вен, двухфазный характер кровотока по легочным венам и средний градиент менее 2 мм рт.ст. При среднем градиенте 2-4 мм рт.ст. стеноз трактовался как небольшой, при среднем градиенте 5-7 мм. рт.ст. - умеренный, более 7 мм. рт.ст. - выраженный. При вовлечении короткого участка легочной вены в сочетании с восходящим ее расширением, стеноз расценивался как локальный, при вовлечении протяженного участка легочной вены без восходящей дилатации — диффузный. На основании представленных критериев для каждой легочной вены рассчитывалась сумма баллов, исходя из следующих расчетов: 0 — стеноз отсутствует, 1 — небольшой локальный стеноз, 1.5 — небольшой диффузный стеноз, 2 — умеренный локальный стеноз, 2.5 — умеренный диффузный стеноз, 3 — выраженный локальный стеноз, 3.5 — выраженный диффузный стеноз, 4 — атрезия/окклюзия. Общее число баллов для каждой легочной вены варьируется от 0 до 4, общая сумма баллов — от 0 до 18, так как билатеральный характер поражения добавляет 2 балла [89]. Высокий послеоперационный балл при оценке легочной венозной обструкции является независимым фактором риска рестеноза легочных вен ( $> 8.5$ ), повторных вмешательств ( $> 9.0$ ) и летального исхода [89].

### **1.8.5 Послеоперационная обструкция легочных вен: возможные механизмы и пути решения**

Послеоперационная легочная венозная обструкция у пациентов после первичной коррекции ТАДЛВ является тяжелым осложнением, крайне негативно

влияющим на выживаемость [173,202]. Несмотря на большой арсенал подходов и хирургических техник, используемых для устранения послеоперационного стеноза легочных вен, результаты данных вмешательств далеки от идеальных и требуют дальнейшего совершенствования.

Частота выявления послеоперационной легочной венозной обструкции варьируется по данным различных авторов. По данным F. Lacour-Gayet и соавт. (1999), послеоперационная обструкция легочных вен возникла у 9% пациентов после коррекции ТАДЛВ в пределах 4 месяцев после первичного вмешательства, J.A. Hyde и соавт. (1999), опубликовали данные об 11 %, R.D Vanderlaan и соавт. (2017) говорят о 10-15% в первые 6-12 месяцев после коррекции ТАДЛВ. Формирование послеоперационной легочной венозной обструкции характеризуется низкой пятилетней выживаемостью пациентов и высокой оперативной летальностью, которая составляет 27%-44% [112,74,163], при этом у детей с манифестацией в первые 3 месяца после первичной коррекции ТАДЛВ данный показатель достигал 80% [163].

Говоря о послеоперационном стенозе легочных вен, M. Ricci и соавт. (2003) выделяли “анастомотический” тип рестрикции, при котором в патологический процесс вовлечен анастомоз между коллектором легочных вен и левым предсердием и “остиальный” тип, при котором вовлечены отдельные легочные вены и\или их устья. Кроме того, авторы дополнительно выделяли “резидуальный” послеоперационный стеноз легочных вен на основании предшествующих эхокардиографических данных раннего послеоперационного периода (скорость легочного венозного кровотока 1,2-1,6 м\с, с двухфазным или околодвухфазным характером) и послеоперационный стеноз легочных вен без предшествующих признаков рестрикции [163].

E.J. Hickey и C.A.Caldarone (2011) в своей работе характеризовали три патологических варианта послеоперационного стенотического поражения легочных вен. Одним из них является локальный стеноз на уровне анастомоза легочных вен левого предсердия, причинами возникновения которого могут быть

эффект кисетного шва при создании анастомоза, использование не рассасывающегося шовного материала, инверсия линии шва, а также использование синтетических гемостатических материалов. Другим вариантом является стеноз анастомоза с вовлечением легочных вен за счет распространения фиброза на уровне медиастинального слияния легочных вен. Еще одним вариантом послеоперационного стенотического поражения легочных вен является ретроградное распространение патологического процесса вглубь корня легкого, что приводит к формированию протяженного суженного, гипоплазированного или даже атрезированного сегмента. По мнению авторов, в данных обстоятельствах единственной возможной стратегией является трансплантация комплекса сердце-легкие [68].

Большое количество исследований посвящено изучению механизмов, ответственных за формирование и прогрессирование стеноза легочных вен. Исследование гистологических аспектов данной проблемы выявило проявления инерстициальной фибромускулярной пролиферации интимы и медии, в сочетании с фиброзным смещением мышечных пучков венозной стенки. Данный патологический процесс приводит к окклюзии просвета легочных вен. Наиболее часто утолщение интимы отмечается в области соединения легочных вен с левым предсердием, с распространением в направлении корня легкого [173].

По данным I. M. Sadr и соавт. (2000), у пациентов с первичным стенозом легочных вен и нормальным дренированием выявлена пролиферация миофибробластов, что позволило сделать вывод об эффективности применения таких агентов как облучение, химиотерапия или гамма-интерферон, которые оказывают влияние на неопролиферативные процессы [168]. W.F. Riedlinger и соавт. (2006) в своем исследовании продемонстрировали, что экспрессия различных рецепторов тирозин киназы и некоторых лиганд повышают возможность аутокринной и паракринной роли данных белков в патогенезе интимального окклюзионного поражения, наблюдавшегося при стенозах легочных вен [164]. Полученные данные способствовали попыткам ведения пациентов с

прогрессирующим интракоронарным стенозом легочных вен с применением химиотерапевтических протоколов [162,158], однако успех их применения был весьма ограничен.

По данным M. Lo Rito и соавт. (2015) [123], у пациентов с традиционной хирургической коррекцией механизм возможного формирования центральной обструкции легочных вен включает эффект кисетного шва, воспалительный ответ, фиброзирование тканей легочных вен. Результаты исследований на животных выявили утолщение интимы вышележащих легочных вен как результат эндотелиально- мезенхимального перехода [95], вовлеченные легочные вены уменьшают экспрессию эндотелиальных и увеличивают экспрессию мезенхимальных маркеров, что частично обратимо при устраниении легочной венозной обструкции. Полученные экспериментальные данные подтверждались авторами выявлением диффузных изменений вовлеченных легочных вен у 40% у пациентов после традиционной хирургической коррекции. Механизм возможного формирования обструкции легочных вен при использовании бесшовной техники включает воспалительный ответ или фиброз линии шва между задним отделом перикарда и ЛП, который может распространяться на отдельные легочные вены, а также эффект кисетного шва, потенциально способный деформировать геометрию легочных вен [123]. Кроме того, проводимые N. Kato и соавторами исследования выявили экспрессию TGF- $\beta$  суженными в эксперименте легочными венами, который является главным катализатором эндотелиально-мезенхимального перехода. J. Zhu и соавторы (2014) предположили, что лозартан способен ингибировать эффект TGF- $\beta$  и таким образом, оказывать свое модифицирующее воздействие на прогрессирование стеноза дистальных легочных вен. Авторы продемонстрировали уменьшение выраженности интимальной гиперплазии, однако механизм остается неизвестным, поскольку уровень TGF- $\beta$  не отличался от контрольной группы, не получавшей лозартан [228]. Полученные данные являются предметом дискуссии, поскольку подобные исследования имеют ряд

существенных ограничений, и требуют дальнейшего изучения для понимания перспектив клинического применения [26].

Таким образом, хирургическое лечение послеоперационного стеноза легочных вен является базовым способом устранения возникающей обструкции и представлено большим количеством различных техник, в зависимости от имеющейся картины обструктивного поражения легочных вен.

При формировании стеноза легочных вен на уровне анастомоза расширение анастомоза может быть достигнуто за счет собственных тканей левого предсердия, ушка левого предсердия, выполнения пластики зоны стеноза с применением заплат [163,37]. E.J. Devaney и соавт. (2006) выполняли ревизию анастомоза, с рассечением и частичным иссечением его краев. Классической хирургической методикой считается техника “left atrioplasty”, описанная A.D. Pacifico и соавторами [150], при которой открытое ушко левого предсердия анастомозируется с легочной веной вне стенозированного участка для формирования двух альтернативных путей венозного дренажа. Другим путем является методика прямой аугментации стенозированного сегмента заплатой, с использованием предсердного лоскута или аутоперикарда, а также различных материалов, однако при данном подходе заплата напрямую фиксируется к рассеченной легочной вене, вне зависимости от использованного материала [68].

Важнейшим методом хирургического лечения обструкции легочных вен является атрио-перикардиальная (“бесшовная”) техника с использованием перикарда *in situ* (Najm H.K., 1998) или левого предсердия [68]. Разновидностью “бесшовной” техники является методика “Snap Back”, описанная F. Lacour-Gayet для коррекции проксимального стеноза легочных вен [110]. По данным D. Kalfa и соавт. (2018), общая частота рестенозов легочных вен, реинтervенций и летальность соответствовала 56%, 49% и 27%. Хирургическое лечение послеоперационного стеноза легочных вен с использованием бесшовной техники ассоциировано с меньшей частотой рестенозов (40% vs. 67%) и реинтervенций (31% vs 61%), а также с более низкой летальностью (20% vs. 33%) [89].

Результаты применения транскатетерных технологий не позволяют рекомендовать их как самостоятельное вмешательство. При баллонной ангиопластике дистретного стеноза легочных вен, частота реинтervенций соответствует 50% в 1 год и 70% к 2 годам после процедуры [159,157]. Результаты стентирования легочных вен также неудовлетворительные. Несмотря на хороший непосредственный результат, гиперплазия нео-интимы и рестеноз и тромбоз стента приводит к ранним неблагоприятным результатам [196]. По данным S. Balasubramanian и соавт. (2012), свобода от реинтervенций составляет 62% в первые 6 месяцев и 42% к первому году. Авторы отмечают, что имплантация стента диаметром более 7 мм сопряжена с большей свободой от реинтervенций и значимого стент-ассоциированного стеноза [9]. Таким образом, применение данных технологий целесообразно рассматривать в качестве первого этапа паллиативной помощи, а также при рецидивирующих стенозах легочных вен, рефрактерных к хирургическому лечению [222].

## **1.9 Факторы риска госпитальной и отдаленной летальности**

Становление хирургической техники, снижение летальности, накопление опыта коррекции порока, дало возможность проведения анализа результатов хирургического лечения, как непосредственных, так и отдаленных, а следовательно и выявления факторов, оказывающих влияние на эти результаты. По данным D.R. Clarke (1977), операционная летальность при проведении коррекции ТАДЛВ у детей раннего возраста снизилась с 68% (1963 – 1970 гг.) до 36% (1971-1975 гг.) [28]. Автор связывает двукратное снижение летальности с несколькими факторами: (1) раннее выявление и госпитализация, (2) агрессивный подход к диагностике, включая диагностическую катетеризацию камер сердца и ангиокардиографию, (3) интенсивная дооперационная подготовка, (4) ранняя радикальная коррекция, включая создание протяженного анастомоза и увеличение левого предсердия по показаниям, (5) интенсивное послеоперационное ведение с уделением особого

внимания балансу жидкости и лечению легочных осложнений. В работе T. Stegmann и соавт. (1981), в которой приведен опыт 35 операций, выполненных с 1973 по 1980 гг., также отмечается снижение операционной летальности с 71% в начале (1973 – 1975 гг.) до 18% в последние 5 лет исследования [190]. J.A. Hawkins и соавт. (1983) опубликовали результаты коррекции ТАДЛВ с 1972 по 1983 гг. По данным авторов, операционная летальность до 1976 года составила 57%, тогда как в более поздние годы — 8% [63]. Сопоставимые результаты по уровню летальности представлены E.S. Yee и соавт. (1987), по данным которых операционная летальность составила 9,3% [220].

Дальнейшее совершенствование хирургического лечения пациентов с ТАДЛВ позволило достичь значительного улучшения результатов. Начиная с 1995 года, по данным P.M. Kirshbom (2002), операционная летальность при коррекции ТАДЛВ не превышает 5% в независимости от возрастной группы пациентов [101]. Пятилетняя выживаемость, согласно результатам T. Karamlou и соавт. (2007), соответствует 97% для пациентов, оперированных после 2000 года [94].

Прогрессивное снижение непосредственной и отдаленной летальности неразрывно связано с тщательным анализом и выявлением факторов, влияющих на результаты. E.S. Yee и соавт. (1987) рассматривали в качестве факторов риска, определяющих уровень операционной летальности тип ТАДЛВ (III и IV тип) и сопутствующую дооперационную тяжелую обструкцию легочных вен. Причинами отдаленной летальности, соответствовавшей 6,7%, авторы называли остаточную венозную легочную обструкцию, а также сопутствующую внутрисердечную патологию [220]. Схожие данные анализа факторов риска были представлены C.R. Lincoln и соавт. (1988), согласно которым факторами риска госпитальной летальности являлись тип порока (инфрадиафрагмальный) и кризы легочной гипертензии, а также год операции, пол пациента, дооперационная сердечная недостаточность [121]. K.J. Jenkins и соавт. (1993) представили результаты исследования, согласно которым сумма диаметров отдельных легочных вен является независимым предиктором выживаемости у пациентов с ТАДЛВ, в том

числе у пациентов с синдромом гетеротаксии, при этом сумма диаметров отдельных легочных вен у пациентов с синдромом гетеротаксии был меньше по сравнению с пациентами без синдрома гетеротаксии ( $53.3 \pm 16.6$  vs.  $68.7 \pm 12.9$  мм/м<sup>2</sup>) [78]. В 1996 году K. Bando и соавт. опубликовали результаты оперативного лечения ТАДЛВ за 30-ти летний период (с 1966 по 1995 гг). По данным авторов, дооперационная легочная гипертензия и обструкция легочных вен являются факторами риска ранней летальности, однако значение этих факторов со временем уменьшается. Независимым фактором риска непосредственной и отдаленной летальности, а также необходимости выполнения повторных вмешательств, является малый размер коллектора легочных вен, сопряженный с диффузным стенозом легочных вен, тогда как тип ТАДЛВ, по данным K. Bando и соавт., не является существенным фактором риска. Предупреждение поздней обструкции легочных вен остается краеугольным камнем успешной коррекции порока [10]. J.A. Hyde и соавт. (1999) также полагают, что тип порока не влияет на исход [74].

В работе M.S. Yong и соавт. (2011) были продемонстрированы ряд факторов риска госпитальной и отдаленной летальности. Пролонгированное время искусственного кровообращения (> 65 минут), являясь фактором госпитальной летальности, отражает в большей степени интраоперационные сложности, тогда как выраженная обструкция легочного венозного возврата (как следствие — вмешательство в экстренном порядке) остается фактором риска госпитальной летальности при коррекции ТАДЛВ у новорожденных. Мнение авторов относительно значимости экстренного оперативного вмешательства как фактора госпитальной летальности разделилось. Ряд авторов полагает, что данный фактор является актуальным фактором риска госпитальной летальности среди новорожденных с ТАДЛВ [94,221,215], тогда как в литературе представлена и обратная точка зрения [171].

M. Ricci и соавт. (2003) считают, что ранняя манифестация (< 6 месяцев) и персистирующая легочная гипертензия в послеоперационном периоде являются факторами летального исхода [163], при этом сроки манифестации не связаны с

типов (анастомотическим или остиальным) послеоперационной легочной венозной обструкции. A.N. Seale и соавт. (2013) опубликовали данные, согласно которым у 83% пациентов диагноз послеоперационной легочной венозной обструкции ставился в первые 6 месяцев после устранения ТАДЛВ. Авторы отмечают значение временного интервала между первичной коррекцией ТАДЛВ и манифестацией послеоперационной легочной венозной обструкции. Более позднее проявление послеоперационной легочной венозной обструкции является более благоприятным, что подтверждается отсутствием летальности среди пациентов с манифестацией обструктивного поражения легочных вен позднее, чем через 6 месяцев после первичной операции. Наряду с коротким временным интервалом между первичной коррекцией ТАДЛВ и манифестацией обструкции легочного венозного возврата, диффузно узкие легочные вены на момент выявления послеоперационной обструкции также является фактором риска летального исхода [173]. Значение размеров интрапаренхимальных легочных вен как фактора риска также отмечено в работе R. D. Vanderlaan и C.A. Caldarone [202].

Послеоперационный криз легочной гипертензии также является одним из предикторов отдаленной летальности. S.G. Haworth и соавт. (1977) опубликовали результаты, согласно которым отмечается увеличение толщины стенки артерий за счет мышечного компонента и периферического распространения мышечных клеток, утолщение стенок вен с явлениями “атриализации” [65]. Криз легочной гипертензии является индикатором тяжелых структурных изменений легочных сосудов [221]. K. Bando и соавт. (1996) отмечают повышенный риск отдаленного летального исхода у пациентов после послеоперационного криза или персистирующей легочной гипертензии [10].

### **1.10 Адаптационные особенности гемодинамики у пациентов после хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен**

После устранения ТАДЛВ гемодинамика пациентов претерпевает существенные изменения. Несмотря на длительную историю хирургии ТАДЛВ, данный вопрос сохранил свою актуальность до настоящего времени.

### **1.10.1 Особенности состояния левых камер сердца у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен**

Одним из важных вопросов гемодинамической адаптации пациентов после коррекции ТАДЛВ является состояние левых камер сердца. Размеры левых камер сердца у пациентов с ТАДЛВ являются одним из обсуждаемых в литературе вопросов. Проведенные морфометрические исследования продемонстрировали уменьшенные размеры левого предсердия и левого желудочка [92,211,148]. Изучение объемных характеристик левых камер сердца [54] показало снижение конечно-диастолического объема ЛЖ (менее 67% от нормы у трети пациентов) и sistолического выброса ЛЖ (75% от нормы). Определение максимального объема левого предсердия также продемонстрировало существенное снижение данного показателя (55% от нормы) [54]. Небольшие размеры левого предсердия у пациентов с ТАДЛВ, по данным D.A. Goor и соавт. (1976), напрямую связаны с низким сердечным выбросом [53]. Снижение объема предсердия более, чем на 50% ведет к значимому снижению сердечного выброса, тогда как сердечная производительность существенно улучшается при повышении предсердного комплайнса в условиях постоянной желудочковой контракtilности [99,198]. С этой точки зрения, желание ряда хирургов интраоперационно увеличить размеры левого предсердия в ходе коррекции порока выглядит вполне логичным шагом. Одним из таких способов хирургического увеличения объема левого предсердия, представленных в литературе, является техника “double-patch”, адаптированная A. Corno и соавт. (1990) для пациентов с супра- и инфракардиальным типом порока за счет реконструкции межпредсердной перегородки и смещением ее вправо [34]. Однако, результаты исследования, опубликованные G. Michielon и соавт. (2002), продемонстрировали отсутствие статистически достоверных различий актуарной выживаемости в отдаленном послеоперационном периоде при сравнении техники “double-patch” и верхнего анастомоза по Такеру, использованных для коррекции супракардиальной формы ТАДЛВ. Более того, использование техники “double-

patch” ассоциировано с высоким риском развития предсердных аритмий (17,2%), по сравнению с 3,4% и 8,3% при применении верхнего анастомоза по Такеру и расширения коронарного синуса, соответственно [134].

Существует иной взгляд на проблему размеров левого предсердия. Исследование, проведенное R. Mathew и соавт. (1977), также показало, что объем левого предсердия составил лишь 53% от прогнозируемой нормы с ушком левого предсердия нормальных размеров. Левое предсердие было охарактеризовано авторами как редуцированный резервуар, в большей степени выполняющий роль канала между правым предсердием и левым желудочком. При этом, у пациентов с обструктивным ТАДЛВ, размеры левого предсердия меньше, чем при необструктивной форме порока. Однако, по мнению авторов, размер левого предсердия не является критической позицией при хирургическом лечении ТАДЛВ [129].

Изучению состояния левого желудочка у пациентов с ТАДЛВ посвящено значительное количество исследований. У пациентов раннего возраста с ТАДЛВ масса миокарда ЛЖ соответствует норме, однако полость ЛЖ скомпрометирована левосторонним смещением межжелудочковой перегородки вследствие перегрузки правых отделов сердца объемом и давлением. Выраженное смещение перегородки сопряжено с изменениями архитектуры миокарда в области септального прикрепления свободной стенки ЛЖ. Кроме того, по мнению авторов, смещение перегородки и лево-правый шунт ограничивает развитие окружности аортального клапана [15]. Морфометрические данные, опубликованные G.C. Rosenquist и соавт. (1985), продемонстрировали уплощение или выпуклость левого контура межжелудочковой перегородки, при этом собственно межжелудочковая перегородка была длиннее и шире в средней части по сравнению с нормой. Однако, длина окружности колец митрального и аортального клапанов находилась в пределах нормальных значений. Таким образом, авторы посчитали, что объем ЛЖ не уменьшается, несмотря на изменение формы желудочка [166]. По данным N. Misumi и соавт. (1993), отмечается увеличение конечно-диастолического

размера ЛЖ непосредственно после коррекции порока (с  $1,16 \pm 0,4$  см до  $1,62 \pm 0,28$  см) и через месяц после операции ( $1,79 \pm 0,34$  см). Фракция укорочения ЛЖ непосредственно после операции снизилась с 38% до 35%, однако в дальнейшем сохранялись нормальные значения данного показателя. Соотношение давления в правом и левом желудочке уменьшилось с 1.0 до 0.69 непосредственно и до 0,39 через месяц после операции. Основываясь на полученных данных, авторы полагают, что дооперационное снижение конечно-диастолического объема ЛЖ у пациентов с ТАДЛВ обусловлено не столько снижением преднагрузки ЛЖ, сколько девиацией межжелудочковой перегородки кпереди за счет высокого давления в ПЖ. По мнению авторов, малый размер ЛЖ не влияет на результаты хирургической коррекции ТАДЛВ [136]. С. K. L. Phoon и соавт. (1997) показали, что не смотря на небольшой истинный дооперационный объем желудочка, в большинстве случаев определяются достаточные размеры аортального и митрального клапана, что, в свою очередь, говорит об отсутствии “хронической” гипоплазии ЛЖ. Авторы считают, что внутриутробно объем ЛЖ является нормальным или близким к норме, тогда как правожелудочковая перегрузка с компрессией ЛЖ происходит лишь постнатально. Таким образом, у пациентов с перегрузкой ПЖ, так называемая “гипоплазия” ЛЖ определяется не столько компрессией, сколько недостаточным наполнением желудочка [154]. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о возможности выполнения бивентрикулярной (радикальной) коррекции порока у пациентов с ТАДЛВ, не смотря на небольшие размеры левых камер сердца.

Однако, несмотря на хорошие непосредственные и отдаленные хирургические результаты, существует ряд актуальных вопросов, связанных с функцией ЛЖ у пациентов после коррекции ТАДЛВ. Исследование функциональных возможностей пациентов после коррекции ТАДЛВ выявило ухудшение переносимости физических нагрузок, в том числе у асимптомных пациентов. Оценка кардио-респираторной производительности в покое и при нагрузке выявило невыраженное снижение аэробной емкости, ухудшение

хронотропного ответа, а также умеренные рестрективные изменения легких, не влияющие на переносимость физических нагрузок [151]. Ухудшение переносимости физической нагрузки у пациентов с нормальной систолической функцией после коррекции ТАДЛВ, по данным L.D. Marcondes и соавт. (2014), связано с диастолической дисфункцией ЛЖ в отдаленном периоде. Авторы полагают, что диастолическая дисфункция является следствием относительной недогруженности ЛЖ *in utero* и в раннем постнатальном периоде. По данным исследования при сравнении с контрольной группой (норма), выявлено уменьшение конечно-диастолического объема ЛЖ ( $50 \text{ мл}/\text{м}^2$  — ТАДЛВ;  $67 \text{ мл}/\text{м}^2$  — норма), увеличение соотношения пика E/A трансмитрального потока (2,7 — ТАДЛВ; 2,1 — норма), уменьшение времени изоволюмического расслабления (50 мсек — ТАДЛВ; 70 мсек — норма), а также более низкие поздне-диастолические и систолические скоростные показатели тканевого допплера и высокое соотношение E/e' [128]. Выявленная диастолическая дисфункция ЛЖ в отдаленном периоде у асимптомных пациентов является основанием для более внимательного подхода в ведении данной группы пациентов.

### **1.10.2 Вертикальная вена и ее значение в структуре хирургического лечения тотального аномального дренажа легочных вен**

Вопрос оценки состояния левых отделов сердца у пациентов с ТАДЛВ неразрывно связан с вопросом сохранения проходимости вертикальной вены в послеоперационном периоде. Необходимость и целесообразность лигирования вертикальной вены в ходе радикальной коррекции ТАДЛВ является дискуссионной. Измененная преднагрузка левого желудочка *in utero*, оказывает влияние не только на объем желудочка, но и пролиферацию кардиомиоцитов и экспрессию миозина. По мнению ряда авторов, сохранение проходимости вертикальной вены может обеспечить временную декомпрессию легочного венозного русла для предупреждения компрометирования сердечного выброса в

послеоперационном периоде как результата сниженного комплайнса левых камер сердца [25,27,104]. С другой стороны, лево-правый шунт через вертикальную вену в правые камеры и затем в левое предсердие, сводит на нет потенциальный декомпрессионный эффект вертикальной вены [108,27].

J.T. Соре и соавт. (1997) полагают, что у пациентов с малыми размерами левых камер лигирование вертикальной вены не является рутинной необходимостью и может быть нежелательным у пациентов с дооперационной обструкцией [32]. J. Caspi и соавт. (2001) также считают, что относительно небольшой размер и неподатливость левого предсердия и левого желудочка могут быть причиной низкого сердечного выброса в послеоперационном периоде. Однако, лигирование вертикальной вены привело к значительному снижению давления в левом предсердии (с  $19\pm2$  до  $12\pm2$  мм рт.ст.) и среднего давления в легочной артерии (с  $42\pm6$  до  $35\pm3$  мм рт.ст.) , а также непосредственному повышению среднего системного артериального давления (с  $46\pm3$  до  $60\pm4$  мм рт.ст.) у пациентов с различными типами ТАДЛВ с обструкцией. Исходя из полученных данных, авторы сделали вывод о целесообразности сохранения проходимости вертикальной вены в отдельных случаях у пациентов с инфракардиальным типом ТАДЛВ [25].

Литературные данные о возможном развитии печеночной ишемии после лигирования вертикальной вены, дренирующейся в систему v. portae [17] могут быть дополнительным обстоятельством в пользу выборочного сохранения проходимости вертикальной вены у пациентов с инфракардиальным ТАДЛВ [96]. В работе W. Jegier и соавт. (1967) было показано, что высокорезистивность печеночной паренхимы ведет в итоге к прекращению тока крови через венозный шунт низкого давления [77].

Тем не менее, разгрузочная функция вертикальной вены при сохранении ее проходимости также является предметом обсуждения. По мнению J.T. Соре и соавт. (1997), вертикальная вена закрывается спонтанно при адекватности анастомоза между коллектором легочных вен и левым предсердием [32]. Однако,

по данным R.N.S. Kumar и соавт. (2001), спонтанное закрытие вертикальной вены происходит не во всех случаях, при этом выявить предикторы спонтанного закрытия вертикальной вены не удалось. Результаты исследования продемонстрировали возможность сохранения проходимости вертикальной вены у пациента с адекватным анастомозом и низким давлением в коллекторе легочных вен, а также отсутствие потока в вертикальной вене у пациента с поздним стенозом анастомоза и высоким давлением в коллекторе легочных вен. Полученные данные позволили сделать выводы о том, что спонтанное закрытие не перевязанной вертикальной вены не должно восприниматься как должное. В соответствии с этим, авторы считают, что в случае сохранения проходимости вертикальной вены в ходе коррекции ТАДЛВ, пациенту показан регулярный эхокардиографический контроль до тех пор, пока не будет выявлено полное отсутствие тока по вертикальной вене. При сохранении проходимости вертикальной вены необходима оценка адекватности анастомоза. При выявлении рестрикции на уровне анастомоза ее необходимо устраниć с лигированием вертикальной вены. При подтверждении адекватности анастомоза вертикальная вена должна быть закрыта хирургически или интервенционно [108,178,104]. M.J. Shah и соавт. (2000) считают, что сохранение проходимости вертикальной вены во время коррекции супракардиального ТАДЛВ может способствовать более гладкому течению послеоперационного периода у пациентов с низким левопредсердным комплайнсом, однако данное преимущество носит транзиторный характер. Значимое повышение давления в легочной артерии и левом предсердии при лигировании вертикальной вены после наложения адекватного анастомоза является важным индикатором сниженного левопредсердного комплайнса. В данном случае пациентам показан тщательный контроль лево-правого шунта на вертикальной вене. Данный резидуальный шunt в последствии может быть безопасно устранен без неблагоприятных гемодинамических последствий [178].

По мнению J. Caspi (2001), решение относительно сохранения проходимости

вертикальной вены должно приниматься в конце операции на основании гемодинамического статуса для конкретного пациента [25].

### **1.11 Проблема нарушений ритма и проводимости у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен**

Одним из ключевых вопросов оценки непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с ТАДЛВ являются нарушения ритма сердца в послеоперационном периоде. В данном вопросе условно можно условно выделить два аспекта. Одним из них являются особенности гистоархитектоники, обусловленные отсутствием прямого соединения легочных вен и левого предсердия. Другой составляющей является объемная хирургическая реконструкция на уровне предсердий, направленная на восстановление прямого соединения левого предсердия и легочных вен. Продолжение разреза через межпредсердную перегородку на заднюю стенку левого предсердия является возможной причиной повреждения автономных ганглиев, расположенных в жировых подушках задней предсердной стенки, травмы атрио-вентрикулярной борозды, нарушения кровоснабжения атриальной стенки, в том числе синусового узла [122].

Проводимые исследования выявили существенные различия гистологической структуры тканей легочных вен и левого предсердия у пациентов с ТАДЛВ. В отличие от “миокардиализованных” легочных вен и внутренней сосудистой выстилки левого предсердия в норме, у пациентов с ТАДЛВ выявлено отсутствие компонентов сосудистой стенки и гипоплазия миокардиального слоя левого предсердия [138,43]. Кроме того, выявлено отсутствие миокардиальной “муфты” вокруг легочных вен, дренирующих аномально. Отсутствие миокардиального слоя, покрывающего легочные вены, по всей видимости, усиливает восприимчивость легочных вен к стенозированию, однако препятствует возникновению нарушений ритма, исходящих из зоны легочных вен. По данным

некоторых авторов, миокард, окружающий легочные вены, связан с частью проводящей системы сердца [52,137], что подтверждается экспрессией молекулярных маркеров, таких как ННК1 и CCS-lacZ, выявляемых в миокардиальной муфте легочных вен [13,83]. Исходя из результатов проводимых исследований, миокардиальные клетки, окружающие легочные вены, могут обладать проводимостью, отвечая, вместе с зонами миокардиального разрыва, за повышенную восприимчивость к нарушениям ритма, возникающим в области легочных вен и дорзальной стенки левого предсердия [84,57]. Y.L. Douglas и соавт. считают, что отсутствие миокардиальной муфты вокруг легочных вен может объяснять низкую частоту возникновения нарушений ритма, наблюдавшуюся у пациентов с ТАДЛВ [42]

В оценке послеоперационного аритмологического статуса пациентов необходимо учитывать как последствия оперативного лечения, так и предсуществующие нарушения. A.Saxena и соавт. (1991) изучили результаты холтеровского мониторирования в отдаленном периоде у 16 асимптомных пациентов после хирургического лечения ТАДЛВ без нарушений ритма на рутинной ЭКГ в покое. В результате анализа у 6 из 16 пациентов были выявлены значимые нарушения ритма, включавшие суправентрикулярную тахикардию, брадиаритмию, синдром слабости синусового узла, предсердную и желудочковую экстрасистолию, а также нарушения хронотропного ответа [170]. A.Bhan и соавт. (2000) провели аналогичное исследование у 25 асимптомных пациентов, выявив значимые нарушения ритма в 21 случае. Авторы не выявили корреляции между развитием нарушений ритма и возрастом выполнения коррекции, типом порока или хирургической техникой. Исходя из полученных результатов, авторы считают необходимым наблюдение пациентов в отдаленном периоде даже при отсутствии симптомов [11]. Исследование R.E. Tanel и соавт. (2007) показало, что для пациентов после коррекции ТАДЛВ наблюдается высокий уровень возникновения дисфункции синусового узла и низкий уровень атриовентрикулярных блокад в отдаленном периоде наблюдения. При проведении электрофизиологического

исследования у 29 пациентов после коррекции ТАДЛВ синусовая брадикардия была выявлена в 37,9% случаев, “ускользающий” сердечный ритм — в 44,8% случаев, синусовые паузы более 2 секунд — в 6,9% случаев, тогда как атриовентрикулярная блокада — в 3,4% случаев [195]. По данным T. Harada и соавт. (2019), нарушения ритма выявлены у 5,5% (14/256) пациентов после хирургического лечения ТАДЛВ. В 9 случаях нарушения ритма были представлены синдромом слабости синусового узла, двум пациентам потребовалась имплантация системы постоянной электрокардиостимуляции, в 3 случаях выявлено трепетание предсердий, синдром удлиненного QT и WPW-синдром - по одному случаю. В целом, свобода от нарушений ритма после хирургического лечения ТАДЛВ составила 95% (95% CI 89–99%), 94% (95% CI 86–98%) в течение 1,5 и 20 лет наблюдения, соответственно [60].

Исходя из результатов проведенных исследований, целесообразность наблюдения и контроля аритмологического статуса пациентов после коррекции ТАДЛВ в отдаленные сроки не вызывает сомнений, в том числе у асимптомных пациентов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика методов исследования

Для определения диагноза и тактики оперативного лечения всем пациентам проводилось комплексное обследование, включавшее выполнение общеклинического минимума, электрокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки, пульсоксиметрии, эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии в ангиорежиме, зондирование камер сердца с диагностической ангиокардиографией.

Для определения переносимости физической нагрузки у пациентов в отдаленном периоде после хирургической коррекции ТАДЛВ использовался тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), проба с физической нагрузкой на тредмиле.

Общеклинический минимум, рентгенографическое исследование органов грудной клетки проводилось по стандартным протоколам лечебного учреждения. Измерение уровня сатурации (пульсоксиметрия) выполнялось с использованием стационарных прикроватных или портативных пульсоксиметров.

#### 2.1.1 Электрокардиография и суточное мониторирование

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) и суточное мониторирование ЭКГ (СМ- ЭКГ) проводилась в рамках комплексного обследования для выявления нарушений ритма и проводимости на дооперационном и различных этапах послеоперационного периода. Регистрация ЭКГ выполнялась в 12 стандартных отведениях, с использованием систем суточного мониторирования Кардиотехника-4000 (Инкарт, Санкт-Петербург).

## 2.1.2 Эхокардиография

Трансторакальное эхокардиографическое исследование проводилось в М- и В- режимах с использованием парастернальной, супрастернальной, субкостальной, апикальной и ряда нестандартных ультразвуковых позиций, с учетом рекомендаций по проведению эхокardiографии у детей Американской ассоциации эхокардиографии [56]. Исследование проводилось с применением ультразвуковых систем «Acuson Sequoia C 256», «Phillips iE-33», «Siemens Acuson X300», «GE Vivid 7 Dimention» с использованием фазово-электронного сканирующего датчика с частотой 3.5, 5.0 и 7.0 МГц с возможностью цветного доплеровского картирования и импульсной и непрерывной спектральной доплерографии.

При проведении эхокардиографии определялось наличие патологии легочных вен, при ее выявлении - область и пути дренирования легочных вен, признаки нарушения легочного венозного кровотока и сопутствующие аномалии сердца и сосудов. В ходе комплексного эхокардиографического обследования (первичного и в послеоперационном периоде) производилась оценка правых и левых камер и их соотношения, межпредсердной перегородки, коронарного синуса, верхней и нижней полой вен, дополнительных сосудистых образований (вертикальная вена) с анализом спектра и скорости кровотока на полых и легочных венах (рис. 1 а, б).

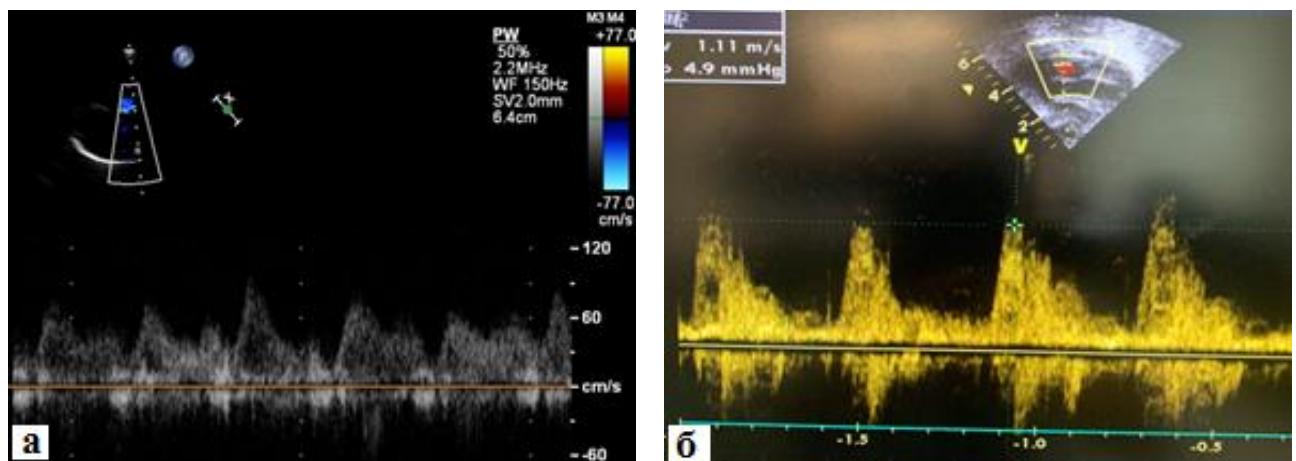


Рисунок 1 а, б – Нормальный низкоскоростной двухфазный кровоток на легочных венах

Легочный венозный кровоток характеризовался как обструктивный при увеличении скорости кровотока более 1,8 м\с и отсутствия нормального двухфазного спектра потока [122] (рис. 2 а, б).

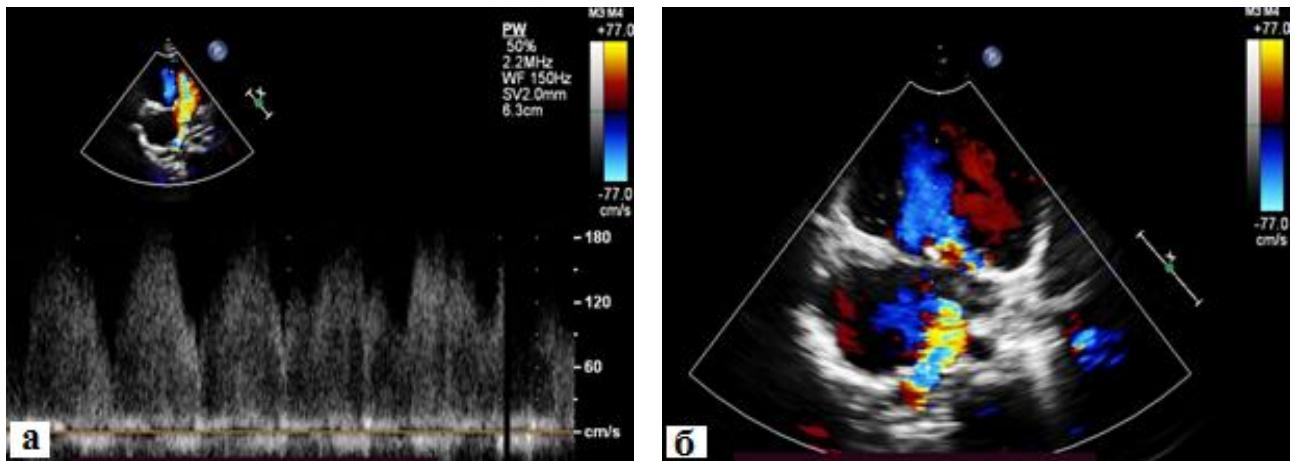


Рисунок 2 а, б – Обструктивный кровоток на легочных венах при допплеровской спектроскопии (а) и цветном допплеровском картировании в 2D режиме (б)

Полученные данные измерений конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) выражались в виде Z-score КДР ЛЖ с использованием Boston Children's Hospital z-score system (BCH Z-Score calculator), конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ) – для выражения индексированного к площади поверхности тела конечно-диастолического объема левого желудочка (иКДО ЛЖ). Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) рассчитывалась как отношение ударного объема левого желудочка к КДО и выражалась в процентах.

Для оценки диастолической функции левого желудочка использовалась стандартная методика определения трансмитрального допплеровского потока, в ходе которого оценивалась максимальная скорость раннего быстрого наполнения ЛЖ (пик E), максимальная скорость позднего предсердного наполнения ЛЖ (пик A), соотношение пиков E/A, время замедления раннего диастолического наполнения (DT), ранняя диастолическая скорость движения латеральной части митрального кольца ( $e'$  lat), отношение ранней диастолической скорости трансмитрального кровотока и ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца ( $E/e'$  lat) в соответствии с которыми

определялось наличие и тип нарушений диастолической функции ЛЖ. Для индексации полученных данных и последующего сравнения результатов у пациентов различного возраста расчитывался Z-score указанных эхокардиографических параметров с использованием Boston Children's Hospital z-score system (BCH Z-Score calculator).

Для оценки систолической функции левого желудочка проводилась оценка фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), дополнительно оценивалась систолическая скорость движения латеральной части митрального кольца ( $S'$  lat). Для индексации полученных данных и последующего сравнения результатов у пациентов различного возраста расчитывался Z-score указанных эхокардиографических параметров с использованием Boston Children's Hospital z-score system (BCH Z-Score calculator).

Для углубленного изучения систолической функции ЛЖ использовалась оценка деформации миокарда методом анализа смещений speckles - вкраплений (перемещения дифракционных пятен) на эхокардиографических 2D изображениях (speckle tracking-based strain). После записи стандартных эхокардиографических изображений проводилась по стандартной методике с помощью программного обеспечения CMQ Stress (Phillips Ultrasound, Inc. США).

### **2.1.3 Мультиспиральная компьютерная томография в ангиографическом режиме**

МСКТ-ангиография грудной клетки с захватом верхнего этажа брюшной полости выполнялась на мультидетекторном 64-х срезовом компьютерном томографе Siemens Somatom Definition AS 64 (Siemens, Германия) с толщиной среза 3 мм, инкрементом реконструкции 0,6 мм, последующей постпроцессорной обработкой в MIP, MinIP режимах и построением MPR, 3D реформаций. Использовались низкодозные педиатрические протоколы сканирования с мощностью 40-80 кВт и силой тока 40-47 мА в зависимости от возрастной группы

пациентов. Всем пациентам исследование проводилось с ЭКГ-синхронизацией, в условиях седации с целью нивелирования рисков двигательных артефатов и артефактов от ЧСС. Все МСКТ-ангиографии проводились с внутривенным болясным введением контрастного вещества из расчёта 1-2мл/кг веса с помощью автоматического шприца-инжектора со скоростью от 1,5-4,5 мл/сек. Использовалось низкоосмолярное контрастное вещество с концентрацией йода 300мг/мл.

#### **2.1.4 Зондирование камер сердца с диагностической ангиокардиографией**

Ангиокардиография с катетеризацией полостей сердца выполнялись на ангиокардиографической установке фирмы Toshiba (модель CAS-10A), ангиографическом комплексе «Innova» (модель 2121) фирмы General Electric, ангиографических системах «Optima IGS 330» (General Electric), «Artis Zee» (Siemens) в биплановом режиме с использованием контрастных препаратов «Омнипак» или «Ультравист». Трансфеморальным венозным доступом производилась катетеризация правых отделов сердца с выполнением неселективной и селективной ангиопульмонографии с оценкой артериальной и венозной фазы легочного кровотока, дополняемая нижней и верхней кава-графией по показаниям.

#### **2.1.5 Тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ)**

Тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) проводился по стандартной методике. Результат теста выражался в процентах от должной величины ТШХ, рассчитанной в соответствии с формулой P.L. Enright и D. Sherrill [47]:

Для мальчиков:  $\text{ДТШХ (м)} = 1140 \text{ м} - (5,61 \times \text{ИМТ в кг}\backslash\text{м}^2) - (6, 94 \times \text{возраст})$ . Для определения нижней границы нормы из полученных значений вычитали 153 м.

Для девочек: ДТШХ (м) = 1017 – (6,24 х ИМТ в кг\м<sup>2</sup>) – (5,83 х возраст). Для определения нижней границы нормы из полученных значений вычитали 139 м.

### **2.1.6 Проба с физической нагрузкой на тредмиле**

Проба с физической нагрузкой на тредмиле проводилась с использованием системы GE Healthcare T2100, с программным обеспечением GE case v6.73 по протоколу BRUCE.

## **2.2 Характеристика применяемых хирургических методик**

### *Верхний доступ (по B.L. Tucker)*

Коррекция тотального аномального дренажа легочных вен с использованием верхнего анастомоза по Такеру (рис. 3 а-в) выполнялась из срединного доступа в условиях искусственного кровообращения и умеренной гипотермии.

После подключения аппарата искусственного кровообращения по бикавальной методике, инициации искусственного кровообращения, во время охлаждения выделялся ретрокардиальный коллектор легочных вен с идентификацией всех легочных вен, вертикальная вена. При обструкции легочного венозного кровотока коллектор легочных вен вскрывался для декомпрессии. После пережатия аорты, проведения сеанса кардиоплегии в корень аорты, вскрывался просвет правого предсердия, ревизовалась межпредсердная перегородка. В пространстве между верхней полой веной и восходящей аортой продольно вскрывался коллектор легочных вен с последующим лигированием вертикальной вены. Разрезом, параллельным разрезу коллектора легочных вен вскрывалась крыша левого предсердия, накладывался прямой вено-атриальный анастомоз между коллектором легочных вен и левым предсердием с использованием непрерывного шва. После закрытия дефекта межпредсердной перегородки (прямого ушивания или пластики с использованием заплаты из аутоперикарда),

выполнения профилактики воздушной эмболии, снимался зажим с восходящей аорты, ушивался разрез правого предсердия. После реперфузии, восстановления самостоятельной эффективной гемодинамики, согревания – окончание искусственного кровообращения, типичное завершение оперативного вмешательства.

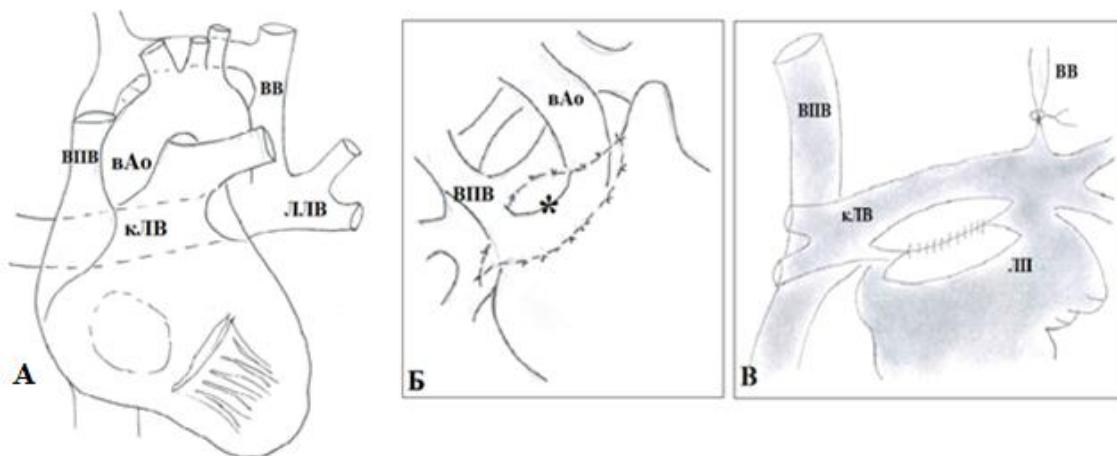


Рисунок 3 а-в – Верхний доступ по Такеру при коррекции супракардиального типа тотального аномального дренажа легочных вен (ТАДЛВ)

Примечание: дренирование коллектора ЛВ через леволежащую восходящую вертикальную вену в левый венозный угол - а, б – зона анастомоза (обозначена \*) коллектора ЛВ с крышей левого предсердия в пространстве между восходящей аортой и верхней полой веной, в – формирование анастомоза между коллектором легочных вен и крышей левого предсердия. вAo – восходящая аорта, ВПВ – верхняя полая вена, ВВ – вертикальная вена, кЛВ – коллектор легочных вен, ЛП – левое предсердие, ЛЛВ – левые легочные вены

#### *Биатриальный доступ (по H.B. Shumacher и H. King)*

Коррекция тотального аномального дренажа легочных вен с использованием биатриального доступа (рис. 4 а-д) выполнялась из срединного доступа в условиях искусственного кровообращения и умеренной гипотермии. После подключения аппарата искусственного кровообращения по бикавальной методике, инициации искусственного кровообращения, во время охлаждения выделялся ретрокардиальный коллектор легочных вен с идентификацией всех легочных вен, вертикальная вена. После пережатия аорты, проведения сеанса кардиоплегии в корень аорты, поперечным разрезом вскрывался просвет правого предсердия вне

области синусового узла, ревизовалась межпредсердная перегородка. Разрез правого предсердия продолжен через межпредсердную перегородку и далее на заднюю стенку левого предсердия с обязательным контролем положения митрального клапана. Параллельным разрезом вскрывался коллектор легочных вен, лигировалась вертикальная вена. Между коллектором легочных вен и левым предсердием наложен прямой вено-атриальный анастомоз непрерывным швом. После закрытия дефекта межпредсердной перегородки заплатой из аутоперикарда, выполнения профилактики воздушной эмболии, снимался зажим с восходящей аорты, ушивался разрез правого предсердия. После реперфузии, восстановления самостоятельной эффективной гемодинамики, согревания – окончание искусственного кровообращения, типичное завершение оперативного вмешательства.

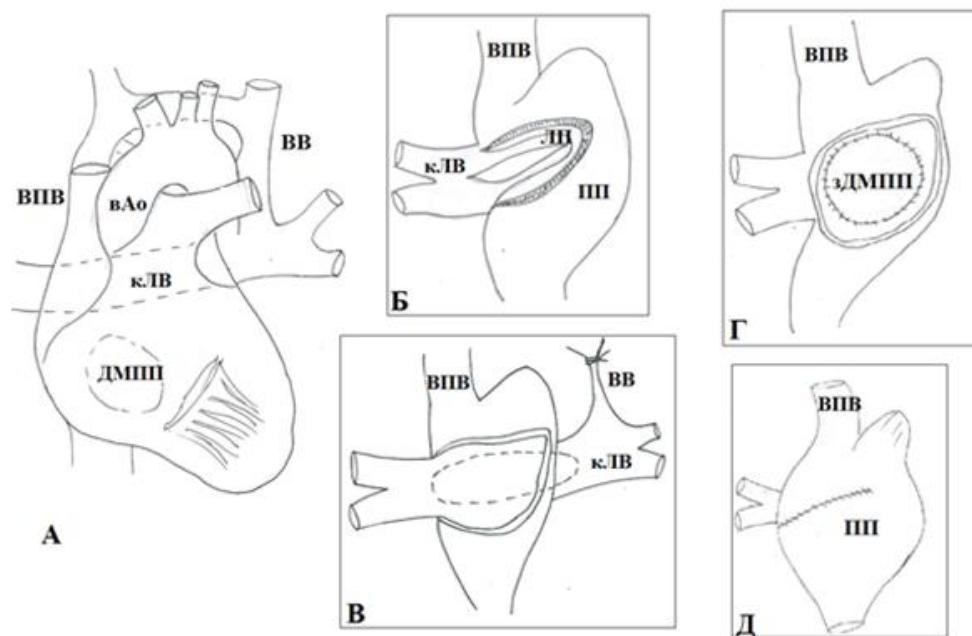
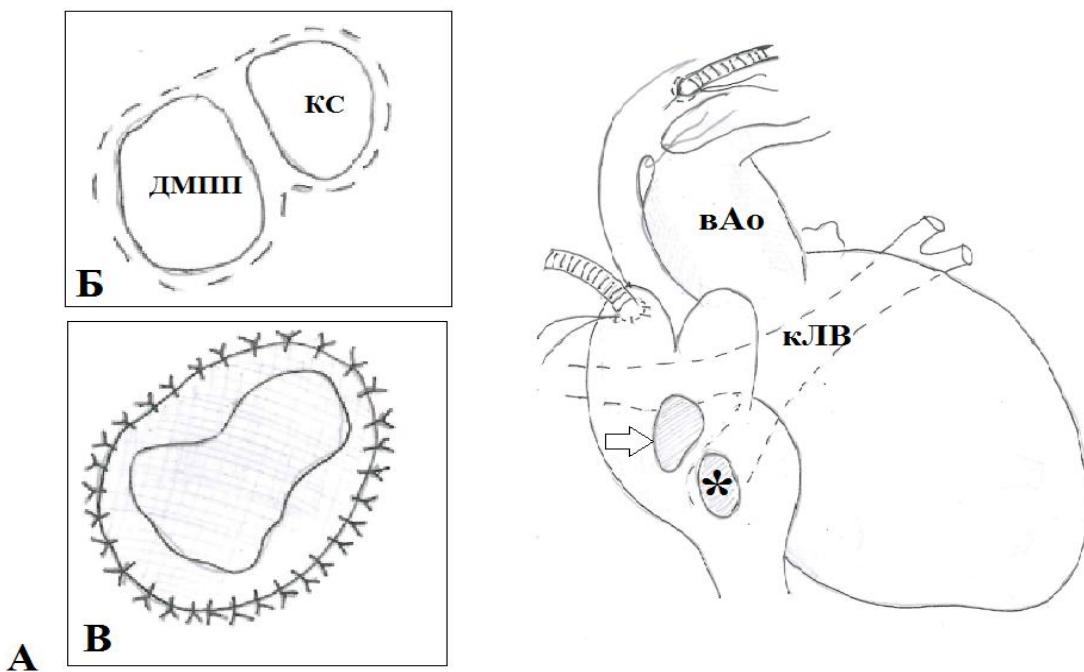


Рисунок 4 а-д – Биатриальный доступ при коррекции супракардиального типа ТАДЛВ

Примечание : а дренирование коллектора легочных вен через леволежащую вертикальную вену, б – вертикальный разрез правого предсердия с переходом на левое предсердие, разрез передней стенки коллектора, параллельно предсердному разрезу, в – формирование анастомоза коллектора легочных вен с левым предсердием, вертикальная вена лигирована, г – пластика ДМПП заплатой, д – шов правого предсердия. ВПВ – верхняя полая вена, ЛП – правое предсердие, ЛН – левое предсердие, кЛВ – коллектор легочных вен, ВВ – вертикальная вена, зДМПП – заплата на дефекте межпредсердной перегородки

*Внутрипредсердный тоннель при дренировании легочных вен в коронарный синус*

Коррекция тотального аномального дренажа легочных вен с созданием внутрипредсердного тоннеля (рис. 5 а-в) выполнялась из срединного доступа в условиях искусственного кровообращения и умеренной гипотермии. После подключения аппарата искусственного кровообращения по бикавальной методике, инициации искусственного кровообращения, пережималась восходящая аорта, проводился сеанс кардиоплегии в корень аорты. Разрез правого предсердия выполнялся параллельно атрио-вентрикулярной борозде, проводилась ревизия коронарного синуса с идентификацией впадения легочных вен (при необходимости стенка между коронарным синусом и предсердием рассекалась), межпредсердной перегородки (при необходимости дефект межпредсердной перегородки расширялся). С помощью заплаты из аутоперикарда устье коронарного синуса объединялось с межпредсердным дефектом с переводом легочного венозного кровотока в левое предсердие. После ушивания правого предсердия, выполнения профилактики воздушной эмболии, снимался зажим с восходящей аорты. После реперфузии, восстановления самостоятельной эффективной гемодинамики, согревания – окончание искусственного кровообращения, типичное завершение оперативного вмешательства.

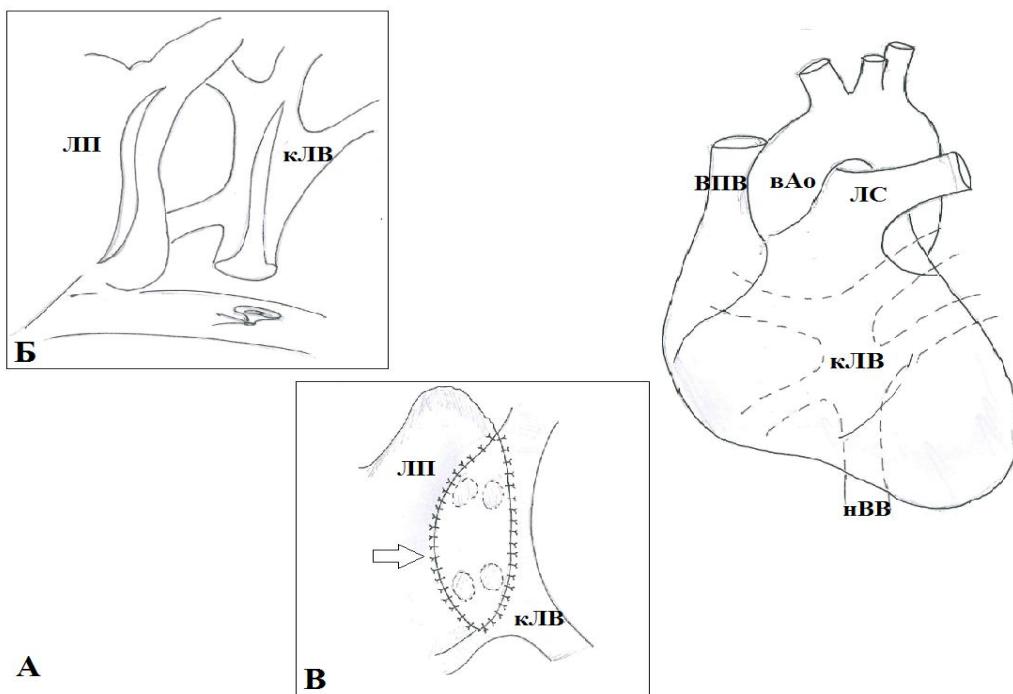


Примечание: А – дренирование коллектора легочных вен в коронарный сунус (обозначен \*) с дефектом межпредсердной перегородки (обозначен объемной стрелкой), Б – расширен дефект межпредсердной перегородки, пунктиром обозначена линия фиксации заплаты, В – рассечение крыши коронарного синуса с иссечением перемычки с левым предсердием, фиксация заплаты из аутперикарда с переводом кровотока из легочных вен в левое предсердие. вAo – восходящая аорта, кЛВ – коллектор легочных вен, КС – коронарный синус, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

*Анастомоз коллектора легочных вен с левым предсердием при инфракардиальном типе тотального аномального дренажа легочных вен*

Коррекция инфракардиального тотального аномального дренажа легочных (рис. 6 а-в) выполнялась из срединного доступа в условиях искусственного кровообращения и глубокой гипотермии. После подключения аппарата искусственного кровообращения по бикавальной методике, инициации искусственного кровообращения, во время охлаждения выделялся коллектор легочных вен с идентификацией всех легочных вен, нисходящая вертикальная вена, расположенная левее нижней полой вены. После достижения целевой температуры коллектор легочных вен лигировался, отсекался на уровне диафрагмы. На восходящую аорту накладывался зажим, проводился сеанс

кардиоплегии в корень аорты. После проведения кардиоплегии вскрывался просвет правого предсердия, ревизовалась межпредсердная перегородка. Коллектор легочных вен рассекался вверх на всю его длину до уровня устьев легочных вен, параллельным разрезом вскрывается просвет левого предсердия по задней его стенке. Между коллектором легочных вен и левым предсердием формируется прямой вено-атриальный анастомоз с использованием непрерывного шва. Дефект межпредсердной перегородки закрывается заплатой из аутоперикарда, выполняется профилактика воздушной эмболии, снятие зажим с восходящей аорты. После ушивания правого предсердия, реперфузии, восстановления самостоятельной эффективной гемодинамики, согревания – окончание искусственного кровообращения, типичное завершение оперативного вмешательства.



Примечание: А – дренирование ретрокардиального коллектора легочных вен в поддиафрагмальное пространство, Б – коллектор легочных вен отсечен выше диафрагмы, рассечен по передней поверхности, сформирован параллельный разрез левого предсердия, В – анастомоз коллектора легочных вен и левого предсердия (обозначен объемной стрелкой). вAo – восходящая аорта, клВ – коллектор легочных вен, вПВ – верхняя полая вена, нПВ – нижняя полая вена, ЛС – легочный ствол, ЛП – левое предсердие

*Ретрокардиальный доступ*

Коррекция тотального аномального дренажа легочных с использованием ретрокардиального доступа (рис. 7 а-в) выполнялась из срединного доступа в условиях искусственного кровообращения и глубокой гипотермии. После подключения аппарата искусственного кровообращения по бикавальной методике, инициации искусственного кровообращения и достижения целевой температуры, на восходящую аорту накладывался зажим, проводился сеанс кардиоплегии в корень аорты. Циркуляторный арест. Верхушка левого желудочка смещалась вверх и вправо, за левым предсердием выделялся коллектор легочных вен. Просвет коллектора легочных вен вскрывался продольным разрезом, формировался конфлюэнтный разрез левого предсердия. Между коллектором легочных вен и левым предсердием накладывался анастомоз с использованием непрерывного шва. Через правое предсердие выполнялось закрытие межпредсердной коммуникации. Возобновление искусственного кровообращения. Профилактика воздушной эмболии, снятие зажима с восходящей аорты. После ушивания правого предсердия, реперфузии, восстановления самостоятельной эффективной гемодинамики, согревания – окончание искусственного кровообращения, типичное завершение оперативного вмешательства.

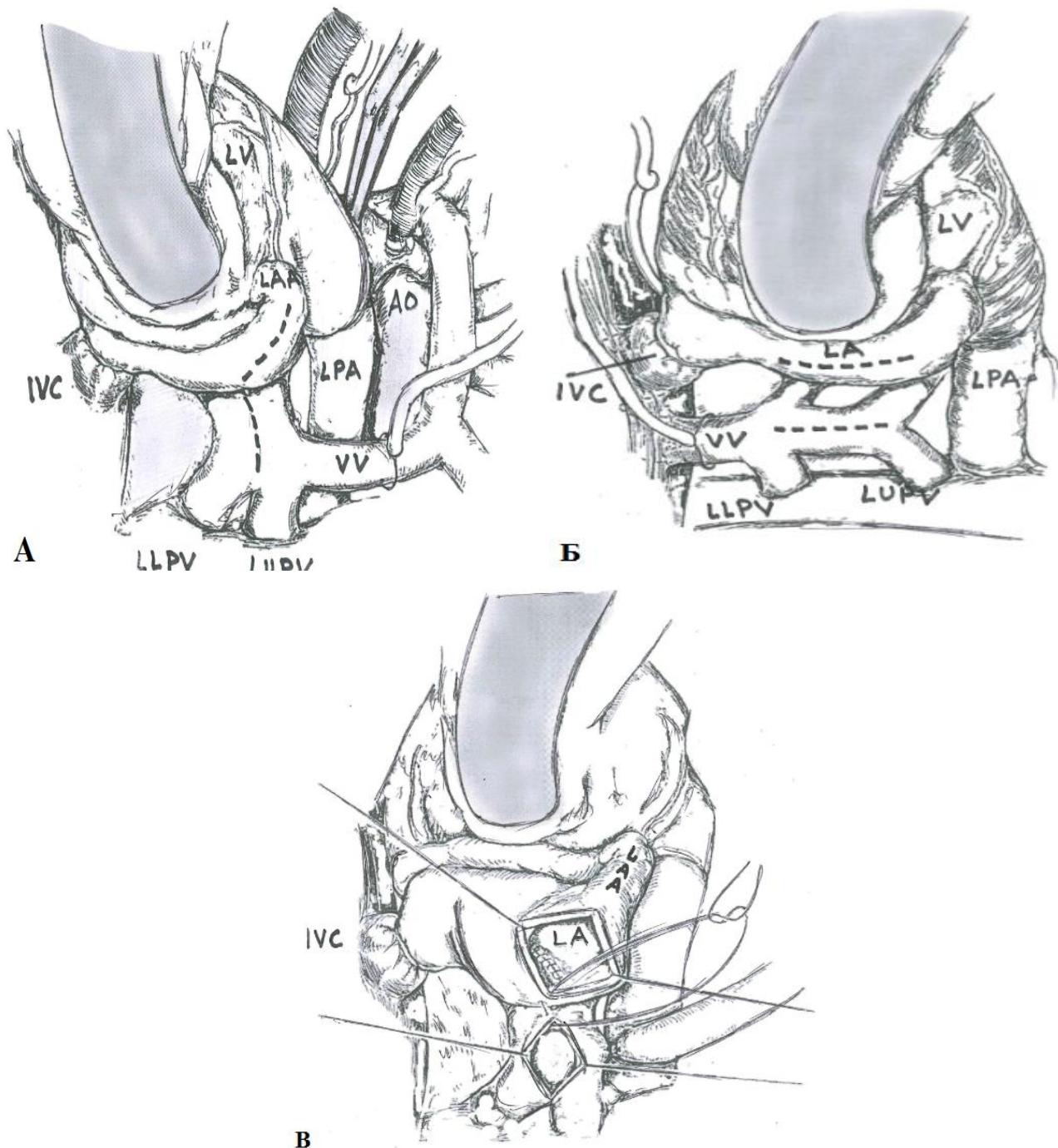


Рисунок 7 а-в – Ретрокардиальный доступ при коррекции ТАДЛВ с девиацией верхушки левого желудочка вверх и вправо

Примечание: А – супракардиальный тип (пунктирной линией обозначена линия разреза на коллекторе легочных вен и левом предсердии), Б - инфракардиальный тип (пунктирной линией обозначена линия разреза на коллекторе легочных вен и левом предсердии), В – формирование анастомоза между коллектором легочных вен и левым предсердием. Ao – аорта, LV – левый желудочек, LPA – левая легочная артерия, LA – левое предсердие, LAA – ушко левого предсердия, IVC – нижняя полая вена, VV – вертикальная вена, LUPV – левая верхняя легочная вена, LLPV – левая нижняя легочная вена

*Комбинированный доступ при сложных и атипичных анатомических вариантах дренирования легочных вен*

Коррекция сложных и атипичных вариантов тотального аномального дренажа легочных вен выполнялась из срединного доступа в условиях искусственного кровообращения и гипотермии. При высоком уровне дренирования легочных вен в ВПВ или их дренировании на разном уровне использовались реконструктивные вмешательства, включая операцию Warden (рис. 8, а-в) [209], методики одно- и двухзаплатного формирования тоннеля ВПВ и правого предсердия (рис. 9 а, б). При изолированном дренировании левых легочных вен (отсутствие единого коллектора легочных вен, смешанный тип) через вертикальную вену, последняя отсекалась и анастомозировалась с ушком левого предсердия (рис. 10 а, б). Сочетание различных уровней дренирования легочных вен требовало сочетанного использования различных хирургических техник у одного и того же пациента.

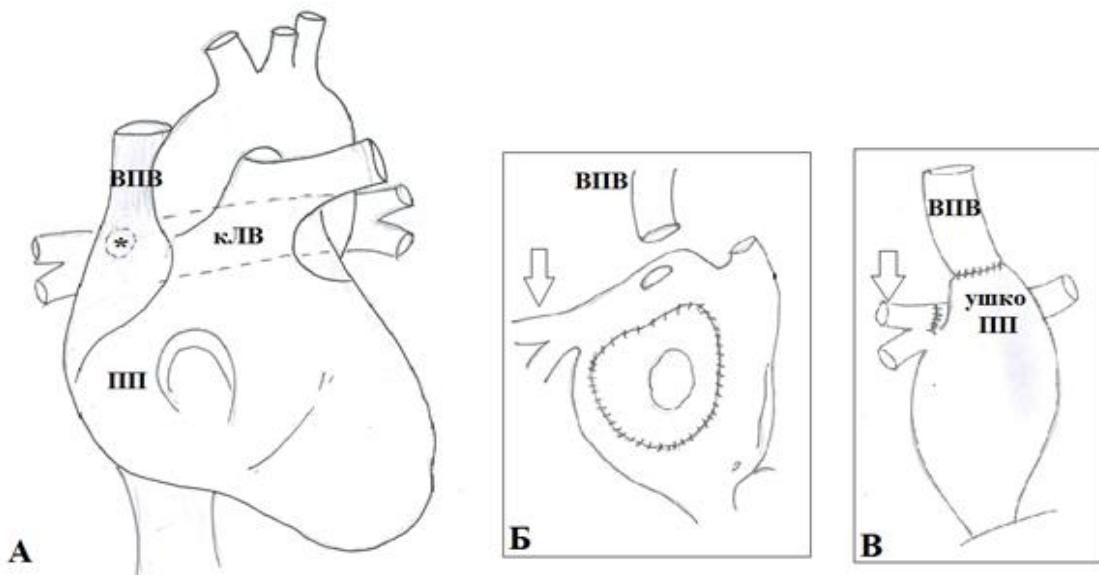
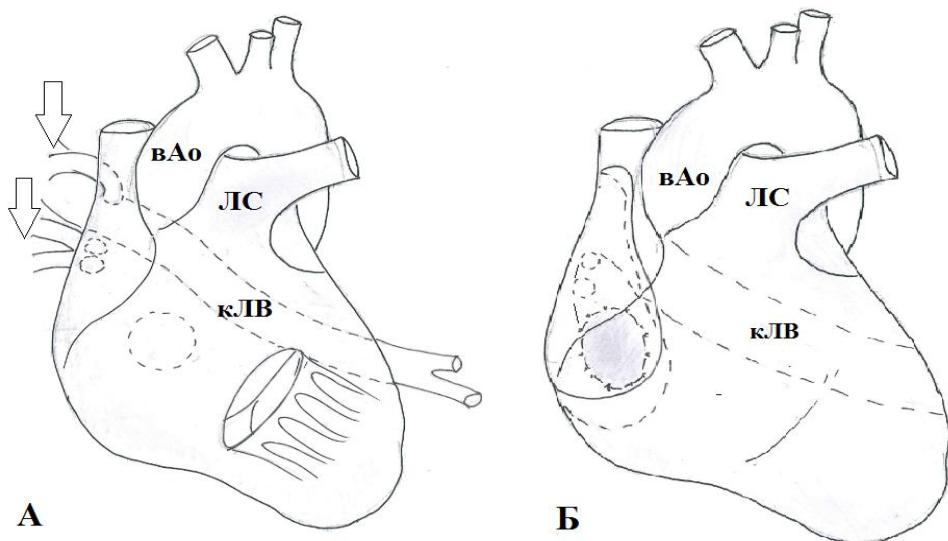
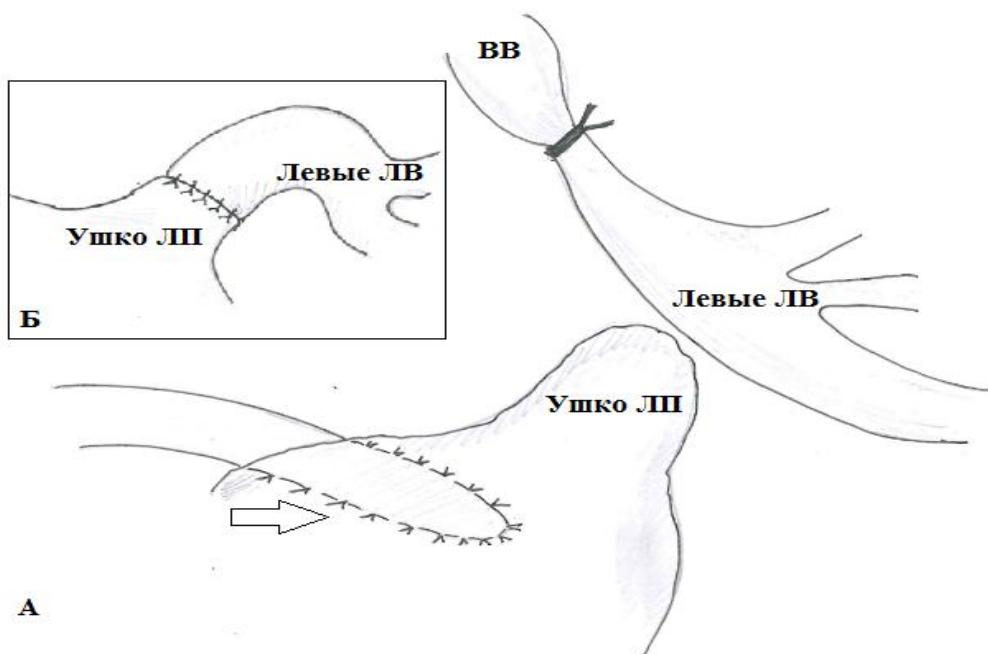


Рисунок 8 а-в – Коррекция ТАДЛВ общим коллектором в верхней полой вене (ВПВ)

Примечание: А – дренирование коллектора легочных вен в верхнюю полую вену (обозначено \*), Б – ВПВ пересечена выше уровня впадения аномальных легочных вен (обозначены объемной стрелкой), устье ВПВ трансатриально переведено в левое предсердие с использованием аутоперикардиальной заплаты, В – реанастомоз ВПВ с ушком ПП. ВПВ – верхняя полая вена, ПП – правое предсердие, к.ЛВ – коллектор легочных вен



Примечание: А – впадение аномальных легочных вен в ВПВ на ее разных уровнях (обозначено объемными стрелками) с дренированием отдельными устьями, Б – 2x заплатная реконструктивная техника с переводом легочных вен в левое предсердие и пластикой ВПВ. вАо – восходящая аорта, кЛВ – коллектор легочных вен, ЛС – легочный ствол



Примечание: А – дренирование левых легочных вен через вертикальную вену в левый венозный угол, вертикальная вена лигирована, правые легочные вены анастомозированы с левым предсердием (обозначено объемной стрелкой), Б – анастомоз отсеченной вертикальной вены и левых легочных вен с ушком левого предсердия

## 2.3 Особенности перфузионного обеспечения оперативных вмешательств

Оперативное лечение тотального аномального дренажа легочных вен выполнялось в условиях искусственного кровообращения в гипотермическом режиме и кардиоплегического ареста. Заполнение перфузионного контура (жесткий венозный резервуар, полноволоконный мембранный оксигенатор, магистральные трубы) осуществлялось и использованием гемокомпонентов, для создания непульсирующего потока 150-200 мл/кг массы тела пациента (в зависимости от веса ребенка) использовались роликовые насосные системы (Stokert S2, Stokert S5, Yostra HL 20). После обеспечения хирургического доступа (срединная стернотомия) выполнялась канюляция магистральных сосудов, которая осуществлялась по схеме «аорта-правое предсердие» или «аорта-полые вены». Канюляция восходящей аорты выполнялась напрямую (по стандартной методике) или через предварительно подшитый к брахиоцефальному стволу сосудистый протез. Выбор предсердной или бикавальной канюляции для обеспечения системного венозного дренажа определялся типом порока, предполагаемым использованием циркуляторного ареста, исходным состоянием пациента. После подготовки перфузионного контура выполнялось соединение канюль с перфузионным контуром, инициировалось искусственное кровообращение с пассивным венозным дренажом, системное охлаждение пациента с использованием терморегулирующего устройства аппарата искусственного кровообращения, дополнительных водяных матрасов, контролем температуры воздуха в операционной с применением систем кондиционирования. При достижении уровня гипотермии 26° С и дальнейшем охлаждении использовался режим pH-stat с добавлением в газовый блендер углекислого газа (95% - кислород, 5% - углекислый газ), ганглиоблокаторов. После достижения целевой температуры и пережатия аорты, электромеханический арест и интраоперационная защита миокарда достигалась проведением холодовой белково-кристаллоидной кардиоплегии в корень аорты. Во время основного этапа при необходимости улучшения визуализации операционного поля использовалась редукция (от 1\2 до

3\4) объемной скорости перфузии (с переходом в a-stat режим с высокой концентрацией кислорода). В ряде случаев применялась методика циркуляторного ареста (deep hypothermic circulatory arrest, DHCA). После выполнения основного этапа, снятия зажима с аорты, согревание пациента проводилось в a-stat режиме. После достижения нормальной температуры, восстановления самостоятельной эффективной гемодинамики искусственное кровообращение останавливалось. После окончания искусственного кровообращения проводилась модифицированная ультрафильтрация, деканюляция по стандартной методике.

## **2.4 Гистологическое и иммуногистохимическое исследование образцов легочных вен и левого предсердия**

Материалом для морфологического исследования явились образцы тканей легочных вен и левого предсердия новорожденных с тотальным аномальным дренированием легочных вен, полученные в результате интраоперационной биопсии или аутопсии ( $n=11$ ). Для сравнения использовались секционные образцы тканей легочных вен и левого предсердия, полученные при посмертном исследовании новорожденных с нормальным дренированием легочных вен в левое предсердие, умерших от внекардиальных причин. Образцы тканей, размерами 0,1-0,2 см, представленные фрагментами стенки коллектора легочных вен и задней стенки левого предсердия, предварительно маркировались (край образца, соответствующий легочной вене отмечался гистологическим маркировочным красителем). Все образцы, отобранные для исследования, помещались в гистологические кассеты, фиксировались в 10% растворе нейтрального забуференного формалина на протяжении 24 часов, обезвоживались в спиртах восходящей концентрации, после чего заливались в парафин. Серийные срезы зафиксированных в парафине образцов выполнялись ротационным микротомом Leica RM 2125RT с получением парафиновых срезов толщиной 2-3 мкм по 1 срезу на одном предметном стекле (для секционных образцов), 6-16 срезов (для

интраоперационных образцов). Полученные срезы окрашивали гематоксилином-эозином, а также гистохимической окраской Вейгерт-Ван-Гизон для обнаружения эластических волокон и окраской по Массону для обнаружения соединительной ткани (фиброза), согласно методикам, описанным в соответствующих руководствах.

На полученных серийных парафиновых срезах выполнялось иммуногистохимическое исследование с использованием панели первичных антител: Smooth Muscle actin (1:400; pH 6,0; Dako), Troponin T (RTU-Anti-Cardiac Troponin T antibody; pH 9,0; Abcam). Проводилась депарафинизация срезов, после чего производили демаскировку антигенов в буферах pH 6,0 при 95-97 градусах с использованием водяной бани в течение 30 минут, блокировали эндогенную пероксидазу с образцами с помощью 3% раствора перекиси водорода в течение 5 минут при комнатной температуре. В дальнейшем проводили инкубацию с первичными антителами, с промыванием после каждого этапа в двух порциях трисбуфера. Визуальный контроль проводился с использованием системы вторичной визуализации (Diagnostic BioSystems), с выявлением антигена добавлением диамиnobензидина. В качестве докраски использовали гематоксилин Майера. Проводилась качественная оценка результатов иммуногистохимических реакций.

Готовые гистологические препараты изучались с помощью световой микроскопии на микроскопе Leica DM 4000 (Oxford Instruments Analytical, Германия). Микрофотографии были получены с помощью камеры Leica DFC 490 (Oxford Instruments Analytical, Германия).

## **2.5 Методы молекулярно-генетического исследования**

### *Получение первичных культур мезенхимных клеток*

Мезенхимные клетки получали путём ферментативной диссоциации ткани с использованием коллагеназы второго типа (2 мг/мл, Worthington) в течение 60 минут в инкубаторе (37°C, 5% CO<sub>2</sub>, влажность 99%). Суспензию клеток центрифугировали при 300g в течение 5 минут при комнатной температуре, клетки

ресуспенсировали в питательной среде и культивировали в инкубаторе ( $37^{\circ}\text{C}$ , 5% CO<sub>2</sub>, влажность 99%). Среда для культивирования первичных культур мезенхимных клеток содержит: 70% DMEM/F12 (Invitrogen, США), 20% ECM (Invitrogen, США), 10% фетальной бычьей сыворотки (HyClone), 100 мкМ раствора аминокислот МЕМ NEAA (Gibco, США), 2 мМ L-глутамин (Gibco, США), смесь пенициллина (100 ед/мл) и стрептомицина (100 мкг/мл) (Gibco, США). В течение следующих трех дней мы заменяли ее свежей питательной средой один раз в день. На третий день мы удалили крупные остатки ткани, а затем продолжили культивирование до конфлюэнтного состояния (~ 2 недели). В полученной культуре клеточная популяция была гомогенной. В этом исследовании мы использовали клетки между 1 и 2 пассажами.

#### *Подготовка библиотек для секвенирования РНК*

Общую суммарную РНК выделяли из первичных культур мезенхимных клеток при помощи ExtractRNA (Евроген, Россия), согласно протоколу производителя. Качество и количество полученной РНК проверяли на спектрофотометре NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific) и биоанализаторе Agilent 2100 (Agilent Technologies). 1 мкг тотальной РНК использовали для создания библиотек с использованием набора для подготовки образцов TruSeq RNA (Illumina) в соответствии с протоколом для образцов с низким содержанием РНК (LS). Запуск производили на оборудовании Illumina NextSeq.

#### *Дифференциальный анализ экспрессии генов*

Полученные данные прочтений были выровнены с помощью STAR 2.604a относительно первичной сборки генома человека GRCh38.p13 (GCA\_000001405.28) и аннотаций транскриптов (выпуск 33). Анализ дифференциальной экспрессии проводили с помощью пакета DESeq2 Bioconductor. Гены со скорректированным значением p-value равным 0,05 или меньше

назывались дифференциально экспрессируемыми генами. Сравнения были сделаны между образцами, полученными от пациентов с ТАДЛВ против пациентов с ДМЖП. Анализ и визуализация данных (PCA Plot) выполнялись с помощью Phantasus (версия: 1.7.3, сборка: master-709). Функциональное профилирование дифференциально экспрессируемых генов проводилось с помощью программного пакета G:profiler с использованием баз данных Gene ontology (GO), KEGG, Reactom.

## **2.6 Статистические методы обработки данных**

Оценка степени достаточности наблюдений была выполнена с учетом распространенности порока в популяции в соответствии с формулой:

$$N = t^2 \times P * (1 - P) / \delta^2, \text{ где} \quad (1)$$

$t$  – значение критерия Стьюдента – 3,18,

$P$  – доля изучаемой патологии в популяции,

$\delta$  – искомая точность – 0,05.

Исходя из распространенности порока в популяции, соответствующей по данным мировой литературы в среднем трём процентам (3%), минимальным общим числом наблюдений в работе является 118 пациентов. Исходя из проведенных расчетов, количество наблюдений в настоящей работе ( $n=164$ ) является достаточным для получения статистически обоснованных выводов.

Статистический анализ полученных клинических данных выполнен с использованием системы STATISTICA for Windows (версия 10.0).

Статистический анализ проводился по 2 массивам данных непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения ТАДЛВ. Описательные статистики количественных показателей расчитывались 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.

Проверка нормальности распределения количественных показателей (возраст, масса тела, сатурация) проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, которое не соответствовало нормальному. 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, M-L  $\chi^2$ , 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 (OR) вычислялся по стандартным формулам доказательной медицины. При наличии в таблице нулевых значений для расчета использовалась поправка Халдейна.

## **2.7 Характеристика пациентов, включенных в исследование**

Всего настоящее мультицентровое клиническое неинтервенциональное исследование вошли 164 пациента детского возраста (0 – 18 лет) с диагнозом тотального аномального дренажа легочных вен, оперированные в период с 2001 по 2020 гг. В исследование были включены пациенты, оперированные в профильных отделениях сердечно-сосудистой хирургии 5-ти Центров Российской Федерации:



Рисунок 11 – Центры сердечно-сосудистой хирургии Российской Федерации, вошедшие в исследование

«Научно-исследовательский институт – Краевая Клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар);

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения РФ (г. Калининград);

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии" г. Красноярск;

СПб ГБУЗ "Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий" (г. Санкт-Петербург);

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

Основными критериями включения пациентов в исследование являлось выявление тотального аномального дренажа легочных вен при двухжелудочковой физиологии кровообращения. Пациенты с другой врожденной патологией

легочных вен, среди которых частичный аномальный дренаж легочных вен, сложные унивентрикулярные ВПС, имеющие в своей структуре ТАДЛВ, имеющие сопутствующую внутрисердечную патологию, в том числе синдром гетеротаксии – в исследование не включались (рис. 12).



Рисунок 12 – Общая схема дизайна исследования. ЭКК – экстракорпоральное кровообращение

Всем пациентам проводился лабораторно-инструментальный диагностический комплекс, включавший стандартный общеклинический минимум, а также ряд инструментальных исследований (ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ, МСКТ-АГ). Трансторакальная эхокардиография с цветным допплеровским картированием являлась базовым диагностическим инструментом и проводилась всем пациентам в дооперационном и послеоперационном периоде. При необходимости получения дополнительных диагностических данных использовалась ангиокардиография (АКГ) с контрастным усилением, в дальнейшем (с 2010 г. – н.в.) с внедрением современных неинвазивных лучевых методик кардиовизуализации приоритет был отдан выполнению

мультиспиральной компьютерной томографии в ангиографическом режиме (МСКТ-АГ), тогда как АКГ сохранила свою актуальность в случае недостаточной информативности МСКТ-АГ или при необходимости выполнения баллонной атриосептостомии.

Распределение первичных пациентов в зависимости от типа дренирования легочного венозного кровотока проводилось в соответствии с общепринятой классификацией R.G. Darling (1957). Среди пациентов, включенных в исследование, супракардиальный тип (I тип) порока определялся в 76 случаях, кардиальный тип (II тип) – в 46 случаях, инфракардиальный тип (III тип) – в 32 случаях и смешанный тип (IV тип) – в 10 случаях (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов в соответствии с анатомическим типом тотального аномального дренажа легочных вен (ТАДЛВ)

Тип ТАДЛВ	N	%
I	76	46,3
II	46	28,1
III	32	19,5
IV	10	6,1
Всего	164	100

Наиболее часто встречающейся анатомической формой супракардиального (I) типа ТАДЛВ являлся вариант дренирования ретрокардиального коллектора легочных вен через восходящую вертикальную вену в левый венозный угол, образованный слиянием подключичной и внутренней яремной вен слева – 56 (73,7%) наблюдений (рис. 1), непосредственно в верхнюю полую вену (ВПВ) - 19 (25%) наблюдений (рис. 2) и, значительно реже, сочетанием дренирования в ВПВ и левый венозный угол – 1 (1,3%) наблюдения.

Среди пациентов с кардиальным (II) типом дренирования ТАДЛВ в подавляющем большинстве наблюдений отмечалось дренирование ретрокардиального коллектора легочных вен в кардиальный синус – 44 (95,6%)

случаев, тогда как дренирование ЛВ в правое предсердие было выявлено лишь в 2 (4,4%) случаях.

В большинстве случаев инфракардиального (III) типа ТАДЛВ дренирование коллектора легочных вен осуществлялось через нисходящую вертикальную вену в систему v. portae – 27 (84,4%) наблюдений, существенно реже непосредственно в нижнюю полую вену – 5 (15,6%) наблюдений.

Смешанный (IV) тип ТАДЛВ относился к наиболее анатомически вариабельным типам порока и представлен сочетанием двух и более уровней дренирования легочных вен. Среди пациентов, включенных в исследование, в 7 (70%) случаях определялось сочетание супракардиального и кардиального уровня дренирования ЛВ (рис. 6), в 3 (30%) случаях – сочетание супракардиального и инфракардиального уровня.

Средний возраст первичных пациентов, включенных в исследование, составил  $109,7 \pm 422,1$  дней. Среди детей, госпитализированных с диагнозом ТАДЛВ, были представлены пациенты всех возрастных групп (новорожденные; до 1 года; старше 1 года), однако в большинстве случаев сроки госпитализации больных соответствовали первым трем месяцам жизни – 130 детей (79,3%), из которых 77 (46,9%) пациентов – новорожденные, что соответствует ранней манифестации нарушений гемодинамики при данном ВПС (табл. 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов с ТАДЛВ по возрасту

Возраст пациентов	N	%
Новорожденные	77	46,9%
от 1 месяца до 1 года, из них:	82	
- от 1 до 3 месяцев	53	50%
- от 3 до 6 месяцев	17	
- от 6 месяцев до 1 года	12	
Старше 1 года	5	3,1%

Средняя масса тела пациентов составила  $4,4 \pm 3,1$  кг, уровень сатурации при поступлении –  $81 \pm 9\%$ . Распределение пациентов по гендерному признаку (мальчики\девочки) соответствовало 107 (65,2%) \ 57 (34,8%). Общие дооперационные данные приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Общая дооперационная характеристика пациентов с ТАДЛВ

	Mean±SD	Min÷Max	Mediana (LQ; UQ)
Возраст (дни)	$109,7 \pm 422,1$	1÷4901	34 (14; 83)
Масса тела (кг)	$4,4 \pm 3,1$	2,4÷35	3,8 (3,3; 4,7)
Сатурация (%)	$81 \pm 9$	45÷98	82 (77; 86)

Среди госпитализируемых пациентов с ТАДЛВ, признаки обструкции легочного венозного кровотока (см. Методы исследования) были выявлены у 71 (43,3%) детей (табл. 4).

Таблица 4 – Распределение пациентов с обструкцией легочного венозного кровотока в соответствии с типом ТАДЛВ

Тип ТАДЛВ	N пациентов	(%) от всех пациентов с обструкцией ЛВК	(%) от всех пациентов с данным типом порока
I	29	40,8	38,1
II	15	21,1	32,6
III	25	35,2	78,1
IV	2	2,8	20

Примечание: ЛВК – легочный венозный кровоток

Как видно из представленной таблицы, наиболее часто обструкция легочного венозного кровотока определялась у пациентов с инфракардиальным (III) типом порока и составила 78,1% наблюдений при данном типе, тогда как в общей структуре пациентов с обструктивным легочным венозным кровотоком наибольшее число пациентов относилось к супракардиальному (I) типу ТАДЛВ – 40,8%.

В 86 (52,4%) случаях пациенты с ТАДЛВ госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии, из них 59 пациентам требовалось проведение

дооперационной искусственной вентиляции легких, 33 пациентам – дооперационной инотропной поддержки в связи с дооперационной нестабильностью гемодинамики и\или дыхательной недостаточностью, тяжелыми метаболическими нарушениями, 13 пациентам при поступлении проводилась инфузия препаратов простагландинов Е<sub>1</sub>. Данные дооперационного статуса пациентов с ТАДЛВ с учетом характера легочного венозного кровотока представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Дооперационный статус пациентов с ТАДЛВ с учетом характера легочного венозного кровотока

Пациенты с ТАДЛВ (n=86), госпитализируемые в отделение реанимации		
	Обструктивный ЛВК	Необструктивный ЛВК
ICU д\о	61	25
ИВЛ д\о	50	9
Инотропная поддержка д\о	29	4

Примечание: ЛВК – легочный венозный кровоток, ICU – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, д\о – до операции

Представленные в таблице данные наглядно демонстрируют влияние дооперационного обструктивного характера легочного венозного кровотока на распределение потребностей экстренно госпитализируемых пациентов в наблюдении в реанимационном отделении, необходимости дооперационной ИВЛ и инотропной поддержки.

Среди пациентов (n=78), не требовавших госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, наиболее часто выявляемыми проявлениями порока являлись одышка (76,9%), гепатомегалия (73,1%) цианоз (69,2%), тахикардия (12,8%), а также систолический шум, выявленный аускультативно (60,2%).

Для объективной характеристики тяжести состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов, дооперационные показатели ЧСС и ЧД данных больных были выражены в перцентелях [49] и представлены на рисунке 13 а, б.

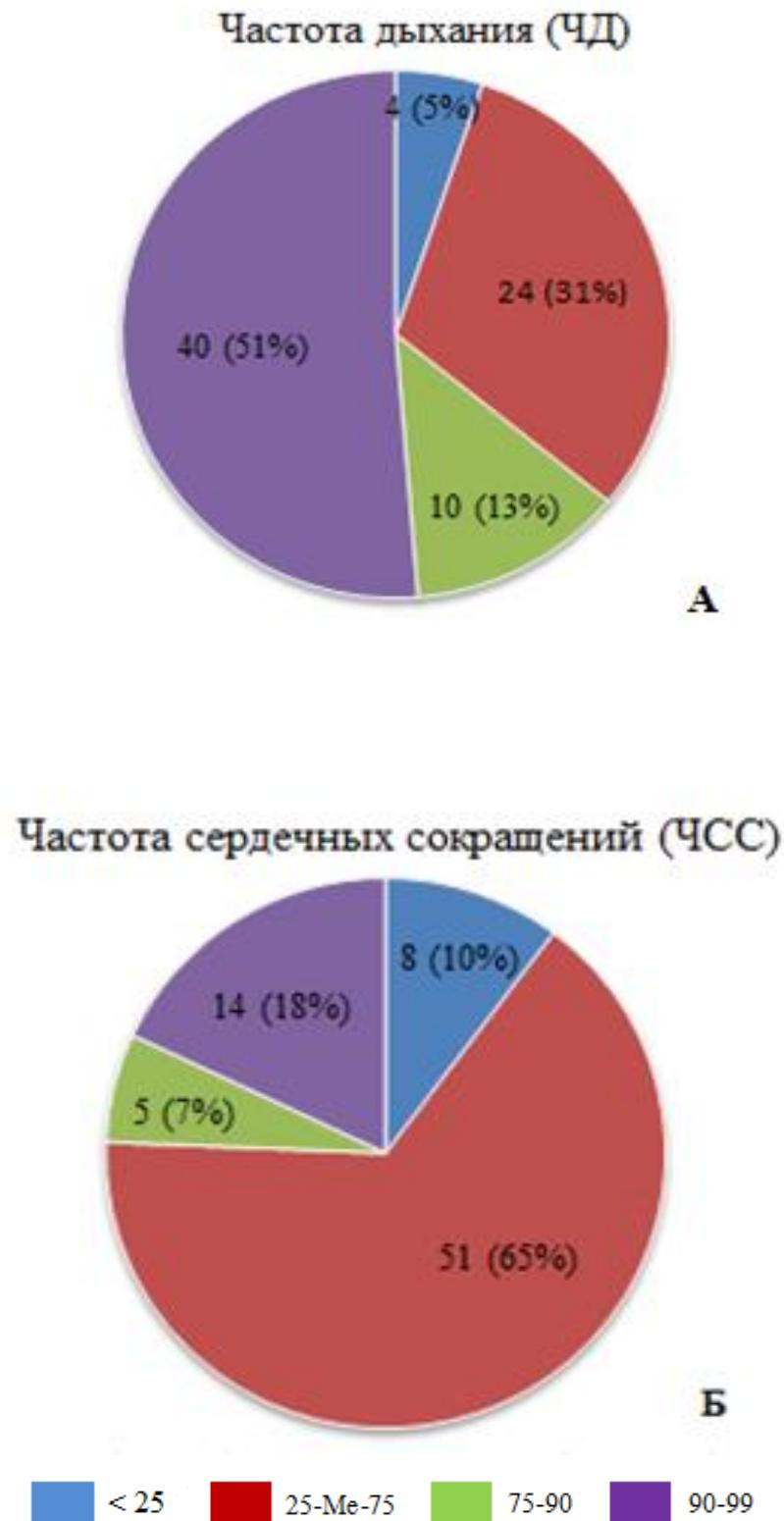


Рисунок 13 а, б – Показатели ЧД (А) и ЧСС (Б) при поступлении у пациентов с ТАДЛВ

На основании выявленной клинической картины у пациентов, не требовавших госпитализации в реанимационное отделение ( $n=78$ ), была проведена стратификация выраженности сердечной недостаточности с использованием классификации сердечной недостаточности у детей по R.D. Ross (1987) (табл.6).

Таблица 6 – Стратификация класса сердечной недостаточности у дооперационных пациентов с ТАДЛВ, не требовавших госпитализации в отделение реанимации

Класс СН	Интерпретация	Количество пациентов (n=78)	(%)
I	Нет симптомов	-	-
II	Небольшое тахипное или потливость при кормлении у грудных детей. Диспnoe при нагрузке у старших детей.	28	35,9
III	Выраженные тахипное или потливость при кормлении у грудных детей. Удлиненное время кормления, задержка роста вследствие сердечной недостаточности. Выраженное диспnoe при нагрузке у старших детей.	50	64,1
IV	В покое имеются такие симптомы как тахипное, втяжение мышц, «хрюканье», потливость.	-	-

Как видно из таблицы 6, среди пациентов, не требовавших госпитализации в реанимационное отделение, у 64,1% пациентов класс сердечной недостаточности по R.D. Ross соответствовал III классу, у 35,9% – II классу.

При обследовании пациентов с ТАДЛВ, у 47 (28,6%) пациентов была выявлена сопутствующая вненервная патология, представленная различными нозологическими единицами, включая их сочетание у одного и того же пациента. Структура выявленной сопутствующей вненервной патологии у пациентов с ТАДЛВ представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Выявленная сопутствующая внекардиальная патология у пациентов с ТАДЛВ

Сопутствующая патология	N	% от всех сопутствующих заболеваний
Кефалогематома теменной области справа\слева	4	8,5
Пневмония (одно\двухсторонняя, полисегментарная)	16	34
Перинатальное поражение ЦНС	16	34
Недоношенность	11	23,4
Патология мочевыделительной системы, включая: - пиелоэктазия, односторонняя - гидронефроз - мегауретер - мультикистоз - гипоплазия почки, односторонняя, в т.ч. с тазовой дистопией	8 2 2 1 1 2	17
Водянка оболочек яичка	3	6,4
Лимфангиома шеи	1	2,1
Атрезия пищевода	1	2,1
Атрезия пищевода с нижним ТПС, гипоплазия правой почки, нарушение формирования Th1-3 позвоночного столба (VACTER – ассоциация)	1	2,1
Атрезия ануса и прямой кишки с промежностным свищем	1	2,1
Киста яичника, односторонняя	1	2,1
Эпилепсия симптоматическая	1	2,1
ГБН по АВО	1	2,1
Расщелина неба полная, двусторонняя	1	2,1
Гидроторакс (односторонний, двусторонний)	2	4,3
Омфалит	2	4,3

*Продолжение таблицы 7*

Сопутствующая патология	N	% от всех сопутствующих заболеваний
Постскабиозный дерматит	1	2,1
Асимметрия плечевых костей	1	2,1
Недоразвитие наружной ушной раковины, одностороннее	1	2,1
Диабетическая эмбриофетопатия	1	2,1

Примечание: ТПС – нижний трахео-пищеводный свищ, ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных

Всем пациентам (n=164), включенным в исследование, была выполнена радикальная хирургическая коррекция ТАДЛВ в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегического ареста, в соответствии с ранее описанными хирургическими методиками (см. “Характеристика применяемых хирургических методик”). У 16 (9,8%) пациентов в качестве первичного вмешательства с целью стабилизации состояния и предоперационной подготовки была выполнена баллонная атриосептостомия (БАС, операция Рашкинда) с последующим проведением оперативного лечения в условиях искусственного кровообращения (ИК), при этом в 12 (7,3%) случаях оба вмешательства были выполнены в пределах одной госпитализации. Распределение пациентов по типам хирургических методик при выполнении оперативного вмешательства представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение пациентов по типам хирургических методик при проведении оперативного вмешательства на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения

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

*Продолжение таблицы 8*

Тип оперативного вмешательства	N	%
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
Всего	164	100

При анализе интраоперационного периода оценивалась длительность пережатия аорты, искусственного кровообращения, общее время операции, уровень итраоперационной гипотермии, частота и длительность циркуляторного ареста.

В раннем послеоперационном периоде оценивались исход оперативного вмешательства, длительность искусственной вентиляции легких, инотропной поддержки, общего пребывания в отделении реанимации интенсивной терапии, состояние ритма и проводимости в раннем по\о периоде, частота и длительность открытой грудной клетки. Также проводилась оценка КДР ЛЖ, иКДО ЛЖ, ФВ ЛЖ, скоростных допплерографических показателей кровотока на вено-атриальном анастомозе, общее время госпитализации в стационаре, а также выявленные послеоперационные осложнения.

В отдаленном послеоперационном периоде было прослежено 106 (64,6%) пациентов, с медианным временем наблюдения, соответствовавшим 38,5 (16,8; 76,5) месяцам. Контроль состояния пациентов в отдаленном послеоперационном периоде проводился на клинических базах центров, проводивших оперативное лечение пациентов и участвующих в настоящем исследовании посредством очного контроля результатов оперативного лечения порока, осуществляющего путем оценки данных трансторакальной эхокардиографии, при необходимости – МСКТ сердца и магистральных сосудов с контрастным усилением, а также заочного (по медицинским документам) контроля результатов оперативного лечения порока, проводимого в амбулаторных условиях, в том числе полученных по электронной

почте или путем телефонного опроса. Дополнительно были проанализированы медицинские карты стационарного больного у пациентов, перенесших повторные вмешательства (реоперации) на легочных венах.

С целью углубленного обследования по кардиологическому профилю в отдаленном периоде после хирургического лечения ТАДЛВ дополнительно была сформирована группа пациентов ( $n=20$ ), из числа ранее включенных в исследование. Обследование выполнено на базе отделения кардиологии Детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург). В структуру углубленного обследования были включены общеклинический лабораторный минимум, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ (СМ-ЭКГ), стандартное эхокардиографическое исследование, дополнительная эхокардиографическая оценка систолической и диастолической функции ЛЖ, тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), проба с физической нагрузкой на тредмиле.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ АСПЕКТОВ ТОТАЛЬНОГО АНОМАЛЬНОГО ДРЕНАЖА ЛЕГОЧНЫХ ВЕН**

#### **3.1 Общая характеристика анатомических форм порока и выявленных особенностей дренирования легочных вен при различных типах тотального аномального дренажа легочных вен**

Для оценки вариабельности анатомических форм и особенностей дренирования легочных вен были изучены дооперационные данные инструментальных кардиовизуализирующих методов (ЭхоКГ, МСКТ, АКГ), а также интраоперационной анатомической картины дренирования легочных вен с точки зрения “классических” принципов деления на типы ТАДЛВ в зависимости от уровня дренирования легочных вен в системные венозные бассейны.

Среди 164 пациентов, включенных в исследование, супракардиальный тип порока определялся в 76 случаях, кардиальный тип – в 46 случаях, инфракардиальный тип – в 32 случаях и смешанный тип – в 10 случаях.

Супракардиальный тип ТАДЛВ, характеризующийся дренированием легочного венозного возврата в систему верхней полой вены, был выявлен в 76 наблюдениях. В нашем исследовании были выявлены следующие анатомические варианты супракардиального дренирования легочных вен: а) дренирование единого ретрокардиального коллектора ЛВ через леворасположенную восходящую вертикальную вену в левый венозный угол, б) дренирование единого ретрокардиального коллектора ЛВ в ВПВ непосредственно или через вертикальную вену, в т.ч. праворасположенную, в) раздельное дренирование правых и левых легочных вен в ВПВ, г) раздельное дренирование ЛВ в разные сегменты бассейна ВПВ.

Наиболее частым анатомическим вариантом дренирования легочного венозного возврата при супракардиальном типе ТАДЛВ, по нашим данным,

является дренирование единого ретрокардиального коллектора ЛВ через леворасположенную восходящую вертикальную вену в левый венозный угол. Данный анатомический вариант был выявлен у 56 (73,7%) пациентов с I типом порока (рис. 14 а, б).

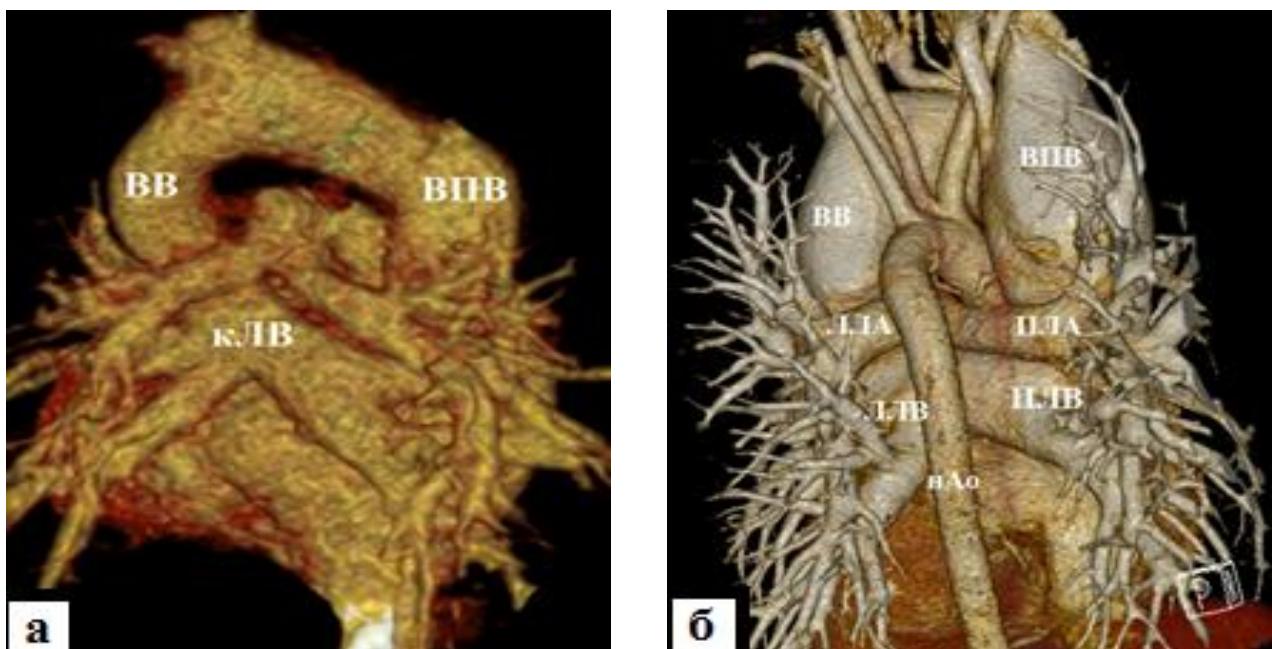


Рисунок 14 а, б – Супракардиальный тип ТАДЛВ с дренированием коллектора легочных вен через восходящую вертикальную вену в левый венозный угол

Примечание: а – формирование коллектора легочных вен (аорта удалена), б – взаиморасположение легочных артерий и легочных вен. ВПВ – верхняя полая вена, ВВ – вертикальная вена, кЛВ – коллектор легочных вен, ПЛА – правая легочная артерия, ЛЛА – левая легочная артерия, ПЛВ – правые легочные вены, ЛЛВ – левые легочные вены, нАо – нисходящая аорта

Среди пациентов с дренированием ЛВ через левую ВВ в левый венозный угол, в 2 (3,6%) наблюдениях были выявлены особенности впадения левых ЛВ, представленные дренированием указанных вен в восходящую ВВ на разных ее уровнях (рис. 15 а, б), что необходимо учитывать при выборе уровня лигирования вертикальной вены.

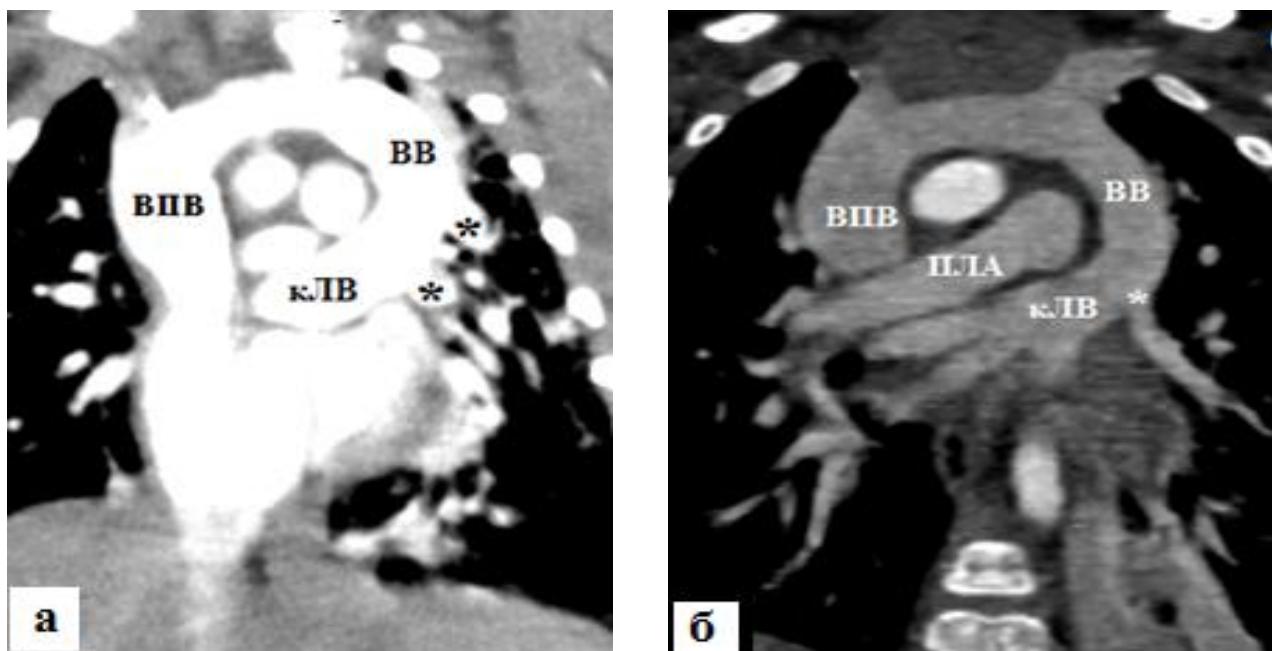


Рисунок 15 а, б – Дренирование коллектора легочных вен через восходящую вертикальную вену в левый венозный угол

Примечание: а – высокое впадение левых верхне- и нижнедолевых легочных вен в восходящую вертикальную вену, б – высокое впадение левой верхнедолевой легочной вены в восходящую вертикальную вену. Устья левых легочных вен обозначены (\*). ВПВ – верхняя полая вена, ВВ – вертикальная вена, кЛВ – коллектор легочных вен, ПЛА – правая легочная артерия

Вторым по частоте встречаемости анатомическим вариантом супракардиального дренирования легочных вен в нашем исследовании является дренирование единого ретрокардиального коллектора ЛВ в ВПВ, который был выявлен у 19 (25%) пациентов (рис. 16 а-г).

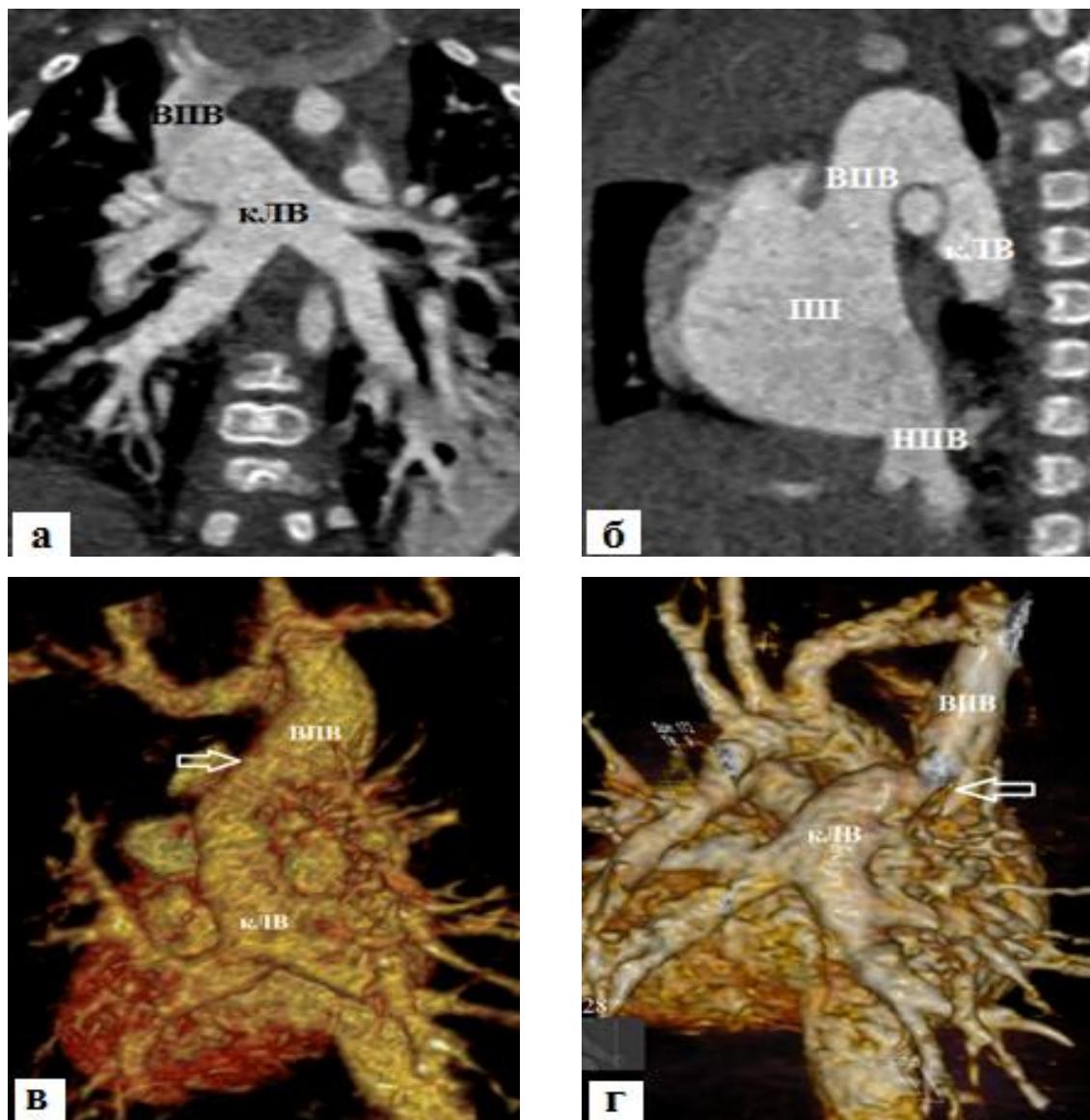


Рисунок 16 а-г – Дренирование коллектора легочных вен в верхней полой вене

Применение: а – дренирование коллектора ЛВ через праволежащую восходящую вертикальную вену, б - дренирование коллектора ЛВ в средний сегмент ВПВ, в, г – дренирование коллектора легочных вен в проксимальный сегмент ВПВ (обозначено объемной стрелкой). ВПВ – верхняя полая вена, кЛВ – коллектор легочных вен, ПП – правое предсердие, НПВ – нижняя полая вена

В 5 (6,6%) наблюдениях супракардиального типа ТАДЛВ было выявлено раздельное дренирование правых и левых легочных вен в ВПВ, анатомические особенности которых представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Анатомические варианты супракардиального типа ТАДЛВ с раздельным дренированием легочной вены (ЛВ) в верхней полой вене (ВПВ)

Анатомические варианты супракардиального типа ТАДЛВ с раздельным дренированием ЛВ в ВПВ	N
Дренирование правых и левых ЛВ в ВПВ 2-мя отдельными коллекторами	2
Дренирование правых ЛВ в ВПВ отдельными устьями, левых ЛВ в ВПВ – единым коллектором	1
Дренирование части правых ЛВ в ВПВ отдельными устьями, левых ЛВ и части правых ЛВ единым коллектором в ВПВ	2

Раздельное дренирование ЛВ в разные сегменты бассейна ВПВ в нашем исследовании представлено единственным наблюдением (1,3%), которое характеризовалось дренированием правых ЛВ в ВПВ отдельными устьями, левых ЛВ – через восходящую ВВ в левый венозный угол без формирования общего коллектора между правыми и левыми ЛВ.

При кардиальном типе дренирования легочных вен ( $n= 46$ ) в подавляющем большинстве случаев ( $> 95\%$ ) дренирование легочного венозного возврата осуществлялось в коронарный синус, путем впадения ретрокардиального коллектора, сформированного правыми и левыми легочными венами (рис. 17 а-в).

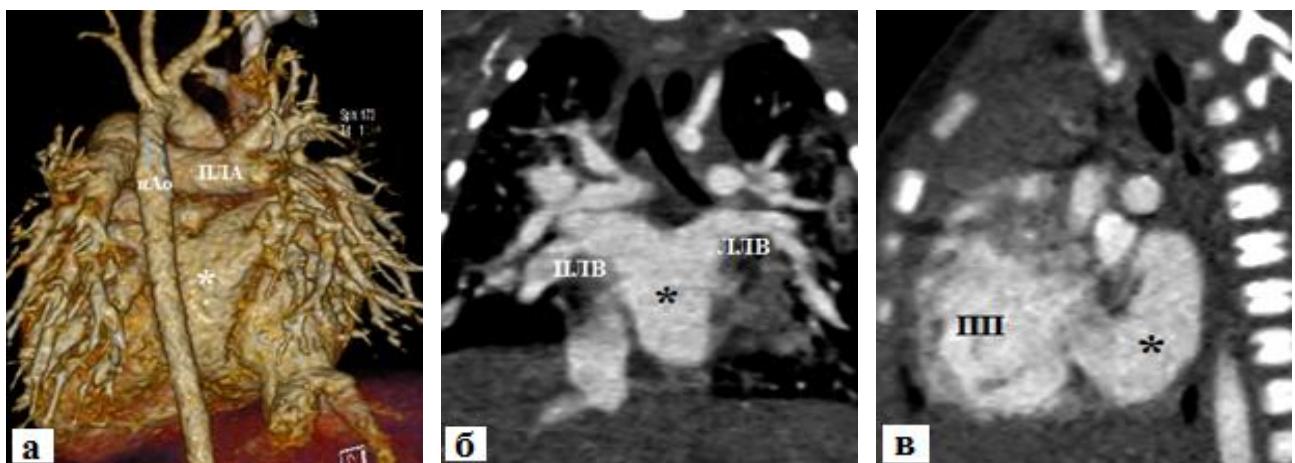


Рисунок 17 а-в – Дренирование коллектора легочных вен в коронарный синус

Примечание: а – трехмерная реконструкция МСКТ-данных при дренировании коллектора ЛВ (\*) в КС, б – дренирование коллектора ЛВ (\*) в КС, фронтальная плоскость, в – дренирование коллектора ЛВ (\*) в КС, сагиттальная плоскость; ПЛА – правая легочная артерия, нАо – нисходящая аорта, ПЛВ – правые легочные вены, ЛЛВ – левые легочные вены, ПП – правое предсердие

Лишь в 2 (4,3%) случаях кардиального типа ТАДЛВ, дренирование легочных вен осуществлялось непосредственно в правое предсердие без вовлечения КС. В обоих случаях впадение легочных вен отмечалось непосредственно ниже устья ВПВ в области дефекта венозного синуса, в одном случае единственным устьем коллектора ЛВ, в другом – двумя отдельными устьями для правых и левых ЛВ (рис. 18).



Рисунок 18 – Дренирование ЛВ в ПП раздельными устьями

Примечание: ВПВ – верхняя полая вена. Легочные вены обозначены (\*)

Инфракардиальный тип ТАДЛВ характеризуется поддиафрагмальным дренированием ретрокардиального коллектора легочных вен через нисходящую вертикальную вену. Наиболее часто встречающимся анатомическим вариантом инфракардиального типа ТАДЛВ является дренирование легочного венозного возврата в систему v. portae, выявленное у 27 (84,4%) пациентов (рис. 19 а, б), реже – непосредственно в нижнюю полую вену – 5 (15,6%) наблюдений.



Рисунок 19 а, б – Инфракардиальный тип ТАДЛВ с дренированием коллектора ЛВ (обозначен \*) в систему v.portae с выраженной обструкцией (обозначено объемной стрелкой)

Примечание: а – впадение коллектора ЛВ в расширенный венозный проток (DV), б – коллектор ЛВ (обозначен \*), дренирующийся через нисходящую вертикальную вену в поддиафрагмальное пространство

Ретрокардиальный коллектор легочных вен может быть сформирован как симметрично, так и асимметрично за счет впадения правых и левых легочных вен на разном уровне относительно друг друга (рис. 20 а, б). Коллектор легочных вен, который характеризуется правильным (симметричным) дренированием верхне- и нижнедолевых легочных вен с обеих сторон относительно друг друга, определялся у 22 (68,7%) пациентов с инфракардиальным типом порока. В остальных 12 (31,3%) случаях определялось асимметричное дренирование легочных вен в коллектор, среди которых впадение легочных вен в ретрокардиальный коллектор ЛВ единственным устьем с одной стороны, впадение легочных вен в ретрокардиальный коллектор отдельными устьями на разных уровнях асимметрично относительно друг друга, низкое дренирование легочных вен в коллектор с одной стороны, дренирование части легочных вен вне общего коллектора легочных вен.

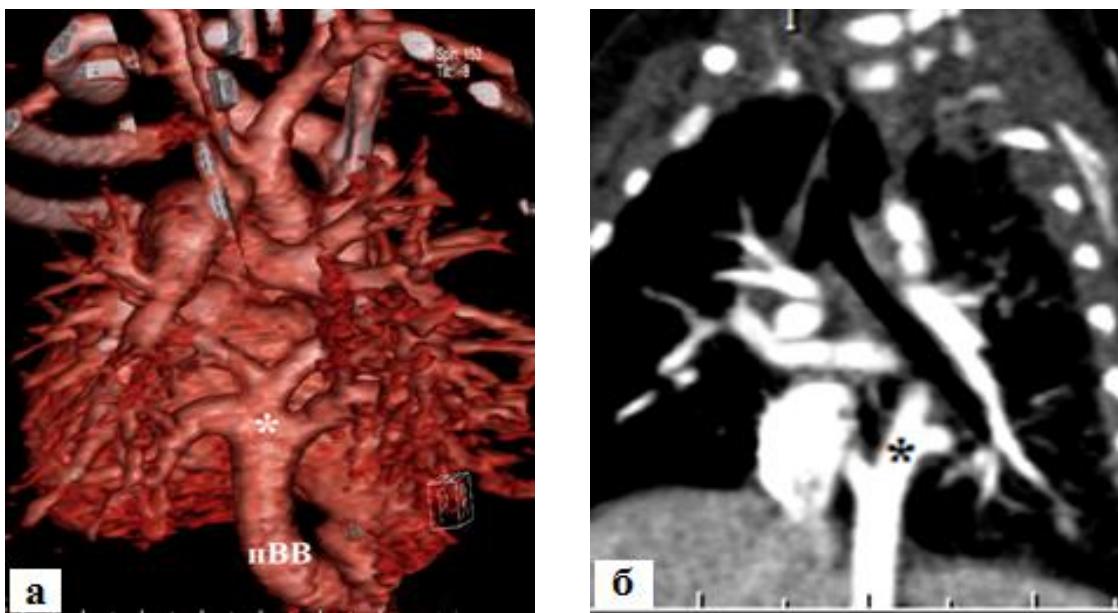


Рисунок 20 а, б – Симметричное (а) и ассиметричное (б) дренирование легочных вен в ретрокардиальный коллектор ЛВ (обозначен \*)

Примечание: нBV – нисходящая вертикальная вена

Смешанный тип ТАДЛВ, представленный в нашем исследовании 10 наблюдениями, характеризуется дренированием легочных вен на разных уровнях системного венозного возврата, анатомические варианты которого отражены в таблице 10.

Таблица 10 – Анатомические варианты дренирования ЛВ при смешанном типе ТАДЛВ

Тип дренирования легочных вен	N	%
I + II	7	70
I+ III	3	30
II + III	0	0

Сочетание I и II типов дренирования легочных вен было выявлено у 7 (70%) пациентов со смешанным типом порока. Среди данных пациентов со смешанным типом ТАДЛВ, в 4 случаях было выявлено сочетание дренирования ЛВ через восходящую вертикальную вену в левый венозный угол и коронарный синус (рис.

21 а, б), в 2 случаях – в ВПВ и непосредственно правое предсердие, в одном случае – сочетание ВПВ и коронарного синуса.

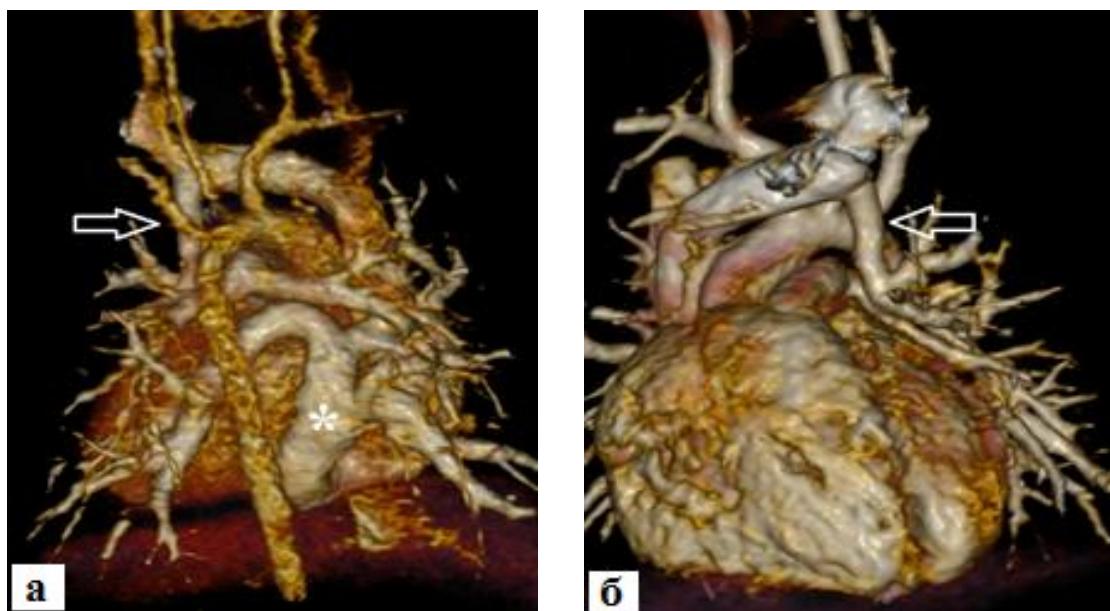


Рисунок 21 а, б – Смешанный тип ТАДЛВ (I + II)

Примечание: а – дренирование всех правых и нижнедолевых левых ЛВ в КС с формированием коллектора ЛВ (обозначен \*), восходящая вертикальная вена обозначена объемной стрелкой, б – дренирование верхнедолевых ЛВ через восходящую вертикальную вену (обозначена объемной стрелкой) в левый венозный угол

Необходимо отметить, что у 3 пациентов с сочетанием I и II типов дренирования все правые и нижнедолевая левая ЛВ дренировались в КС, левые верхнедолевые ЛВ – в левый венозный угол (как представлен на рисунке 21 а, б), в одном случае все левые и нижнедолевая правая ЛВ дренировались в ПП, правые верхне- и среднедолевые ЛВ – в ВПВ. Еще в 3 наблюдениях сочетания I и II типов дренирования, легочные вены от правого и левого легкого дренировались без формирования коллектора легочных вен, в двух случаях правые ЛВ впадали в коронарный синус, левые – в левый венозный угол, в одном случае – правые ЛВ дренировались в ВПВ, левые – в правое предсердие.

Сочетание I и III типов дренирования легочных вен, выявленное у 3 (30%) пациентов со смешанным типом порока. Во всех наблюдениях правые легочные вены дренировались инфракардиально в v. portae, левые легочные вены – в левый венозный угол через восходящую вертикальную вену (рис. 22). Сочетание II и III

типов дренирования легочного венозного кровотока в нашем исследовании не встречалось.

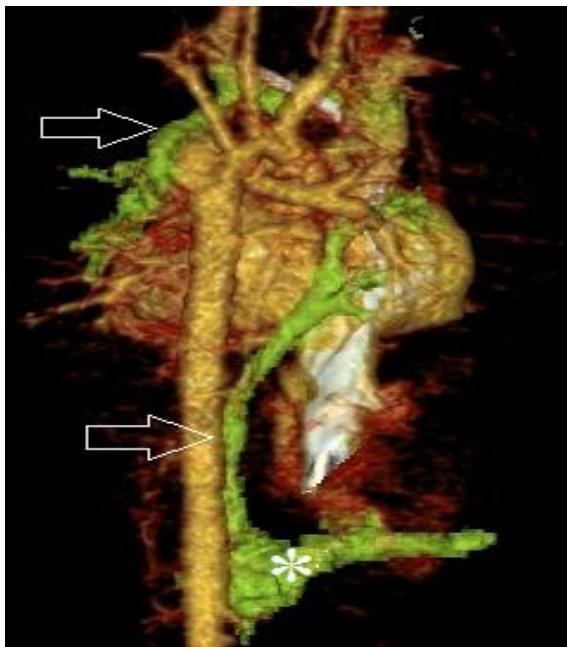


Рисунок 22 – Смешанный тип ТАДЛВ (I + III) без формирования общего коллектора легочных вен (правые и левые легочные вены полностью разделены)

Примечание: дренирование правых ЛВ через нисходящую вертикальную вену (обозначена нижней объемной стрелкой) в систему v. portae (обозначена \*), дренирование левых легочных вен через восходящую вертикальную вену (обозначена верхней объемной стрелкой) в левый венозный угол. Пути дренирования легочного венозного кровотока выделены зеленым цветом

### **3.2 Гистологическая характеристика легочных вен при нормальном и аномальном дренировании**

#### **3.2.1 Гистологическая структура нормальных легочных вен, впадающих в левое предсердие**

В норме процессы инкорпорации легочных вен в стенку левого предсердия с последующими процессами миграции и дифференцировки кардиомиоцитов и гладкомышечных элементов под действием сигнальных молекул обеспечивают практически полную идентичность строения стенки легочных вен и левого предсердия, в которое они впадают в норме.

На рисунке 23 представлена макроскопическая картина нормально впадающих легочных вен (рис. 23 а, б).

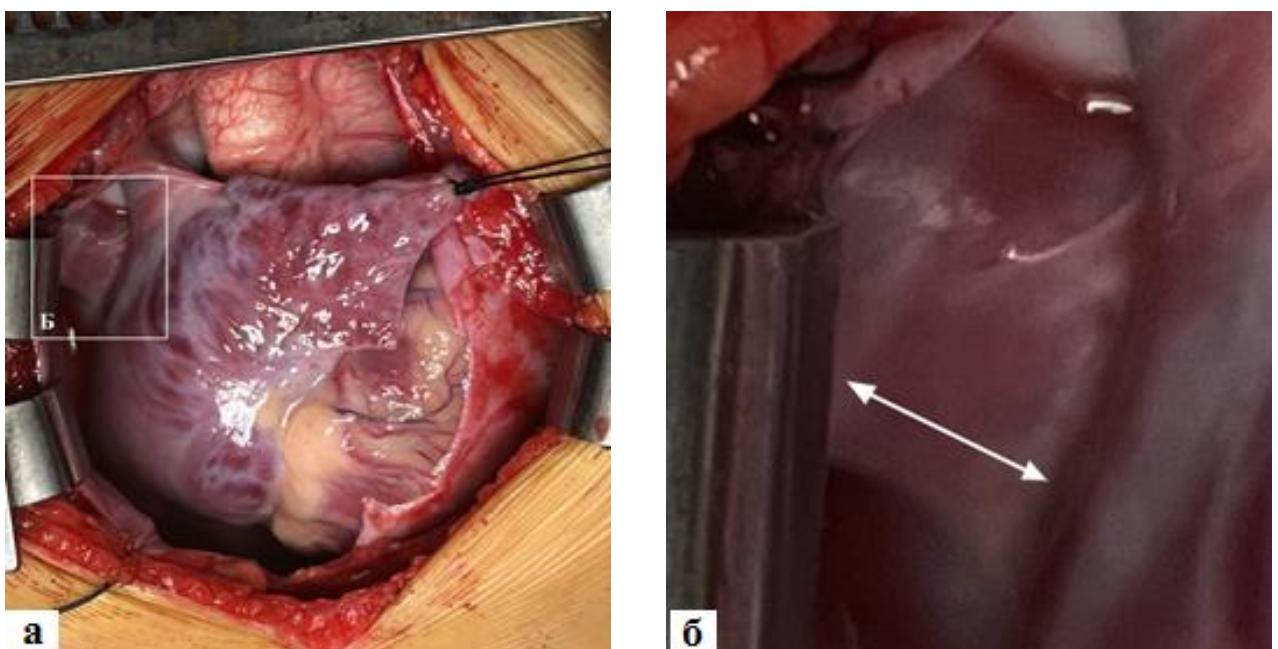


Рисунок 23 а, б – Нормально дренирующиеся легочные вены

Примечание: а – впадение правых легочных вен в левое предсердие, б – наружная миокардиальная муфта (обозначена двойной стрелкой)

При макроскопической оценке нормально впадающих легочных вен обращает на себя внимание наличие циркулярного мышечного слоя, окутывающего легочную вену снаружи, в области вено-артериального соединения, а также имеющей дистальное распространение (рис. 23, б).

При проведении морфологического и иммуногистохимического исследования нормально дренирующих легочных вен в левое предсердие были получены результаты, отражающие отсутствие гистологической демаркации между легочными венами и левым предсердием в норме (рис. 24 - 27).

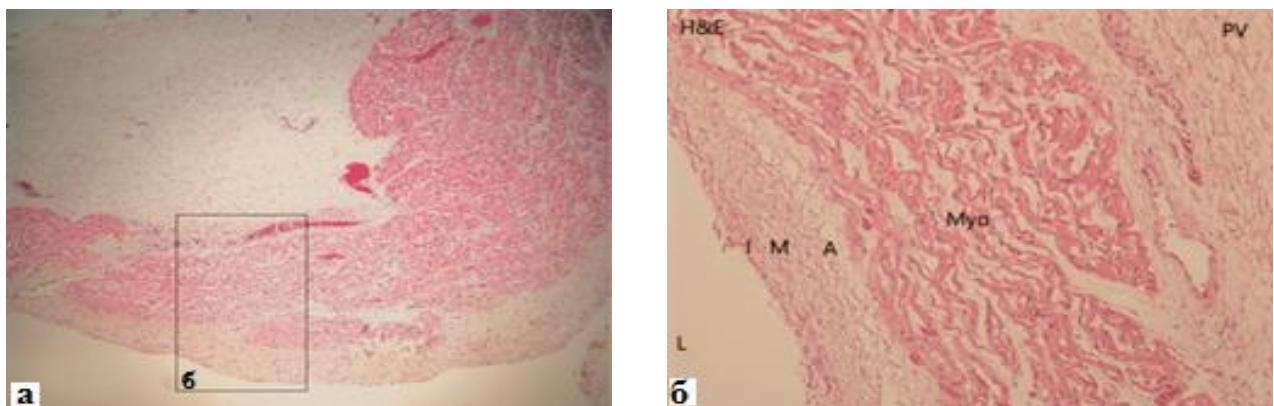


Рисунок 24 а, б – Нормально впадающая легочная вена, окраска гематоксилин-эозин

Примечание: увеличение x40 (а), x100 (б): I – интима, М – медиа, А – адвентиция, Myo – миокард, L – просвет сосуда, PV – легочная вена, H&E – гематоксилин-эозин

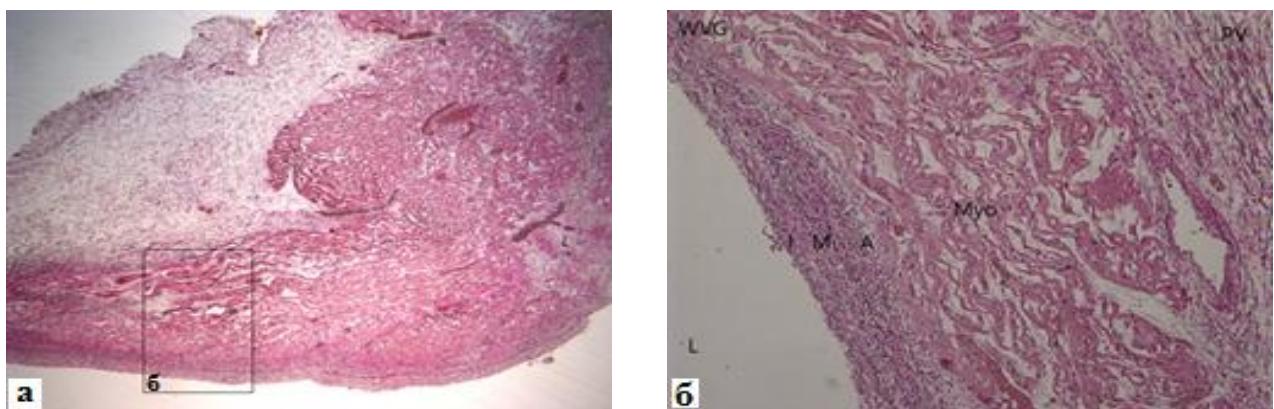


Рисунок 25 а, б – Нормально впадающая легочная вена, окраска по Вейгерт-Ван-Гизон

Примечание: увеличение x40: I – интима, М – медиа, А – адвентиция, Myo – миокард, L – просвет сосуда, PV – легочная вена, WVG – Вейгерт-Ван-Гизон

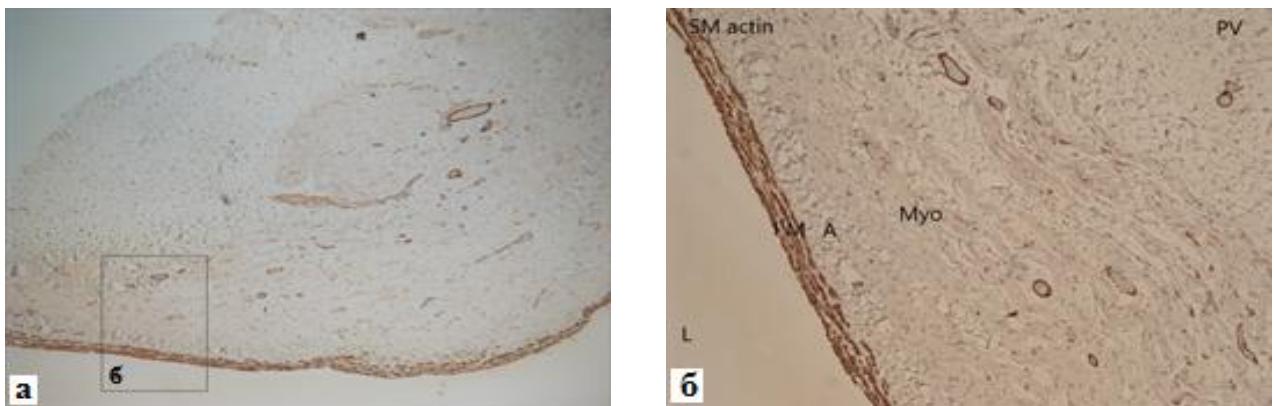


Рисунок 26 – Нормально впадающая легочная вена, окраска – моноклональные антитела к SMA

Примечание: увеличение x40: I – интима, М – медиа, А – адвентиция, Myo – миокард, L – просвет сосуда, PV – легочная вена, SM actin (SMA) – гладкомышечный актин

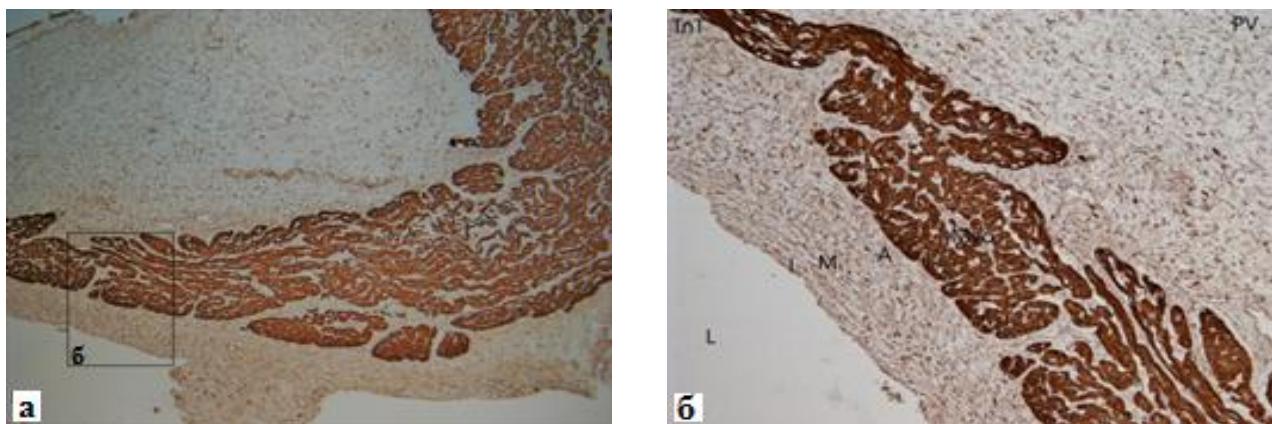


Рисунок 27 – Нормально впадающая легочная вена, окраска – моноклональные антитела к Troponin T

Примечание: увеличение х40: И – интима, М – медиа, А – адвентиция, Муо – миокард, Л – просвет сосуда, РВ – легочная вена, ТнТ – тропонин Т

Анализ результатов морфологического исследования образцов тканей нормально дренирующих легочных вен (увеличение х40) показал, что структура стенки легочных вен, представленная сосудистой стенкой, которая была сформирована 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. Дополнительное увеличение (х100) позволяет хорошо визуализировать внутренний сосудистый слой легочной вены, представленный слоем интимы, каркасом упорядоченных эластических волокон, подчеркнутых окраской Вейгерт-Ван-Гизон (б), с расположенными в нем гладкими миоцитами меди, дающими позитивную реакцию с антителами к SMA (в). С наружной поверхности, отделяясь тонким адвентициальным слоем, легочную вену окружает тонкая миокардиальная муфта, представленная кардиомиоцитами с позитивной реакцией с антителами к TroponinT (г).

Стенка левого предсердия у пациентов с нормально дренирующимися легочными венами имела аналогичное строение и была представлена более толстым

слоем миокарда, выстланного изнутри слоем, аналогичным по строению сосудистой стенке, представленной слоем интимы, меди и тонким адвентициальным слоем (рис. 28 а-в).

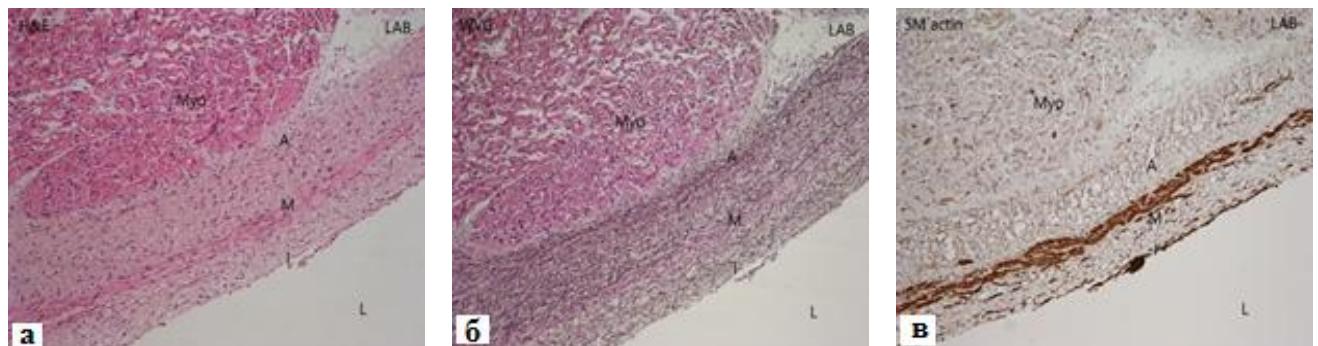


Рисунок 28 а-в – Структура стенки левого предсердия в норме

Примечание: (окраска: а) гематоксилин-эозин (H&E), увеличение х100, б) окраска по Вейгерт-Ван-Гизон (WVG), увеличение х100, в) SMA (SM actin), увеличение х100). I – интима, M – медиа, A – адвентиция, Myo – миокард, L – просвет сосуда, LAB – левое предсердие (left atrial body)

При анализе результатов морфологического исследования образцов тканей левого предсердия в норме визуализирован миокард, выстланный изнутри сосудистой выстилкой, представленной тонким слоем интимы, каркасом из эластических волокон, подчеркнутых при окраске Вейгерт-Ван-Гизон (б) с расположенными в нем гладкими миоцитами меди, дающими позитивную реакцию с антителами к SMA (в), а также тонким адвентициальным слоем.

При изучении стенки нормально дренирующейся легочной вены было показано дистальное распространение миокардиального слоя вне вено-атриального соединения в пределах внутриперикардиального сегмента (рис. 29 а-з).

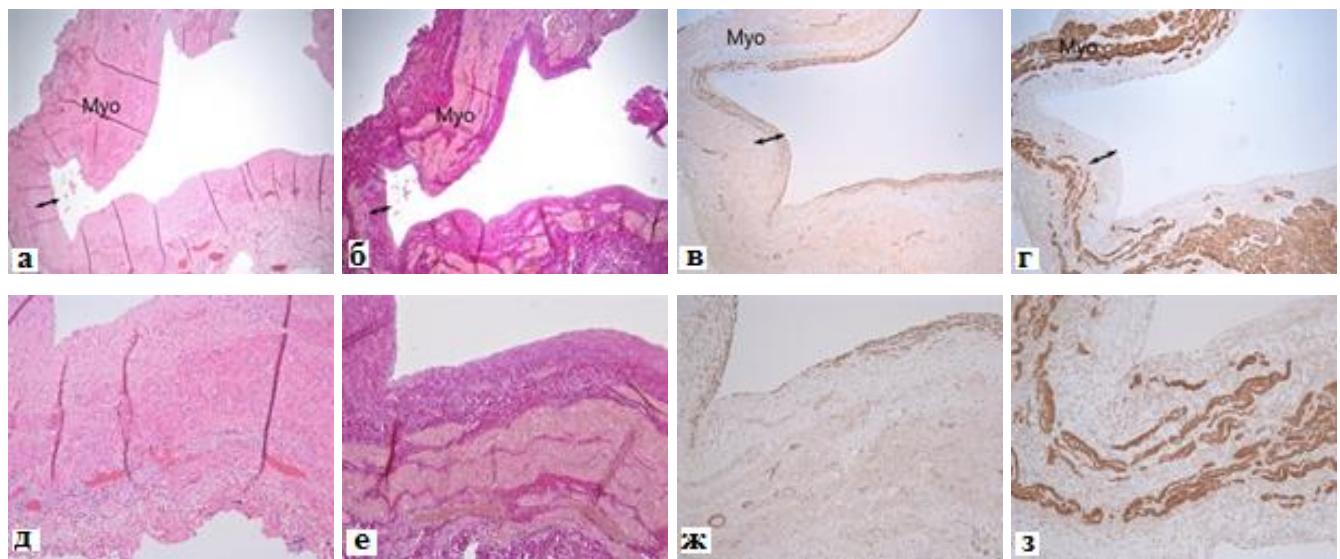


Рисунок 29 а-з – Дистальное распространение наружного миокардиального слоя.  
Участок стенки легочной вены в норме дистальнее вено-атриального соединения  
(поперечный срез)

Примечание: Окраска: а) гематоксилин-эозин, увеличение х40, б) окраска по Вейгерт-Ван-Гизон, увеличение х40, в) SMA, увеличение х40, г) TroponinT, увеличение х40. Муо – миокард; д) гематоксилин-эозин, увеличение х100, е) окраска по Вейгерт-Ван-Гизон, увеличение х100, ж) SMA, увеличение х100, з) TroponinT, увеличение х100. Муо – миокард. Двойной стрелкой на рисунках а-г обозначена сосудистая выстилка

На поперечном срезе нормальной легочной вены дистальнее вено-атриального соединения визуализируется циркулярный тонкий миокардиальный слой, образованный кардиомиоцитами с позитивной реакцией с антителами к TroponinT (г). С внутренней поверхности миокард выстлан сосудистым слоем (двойная стрелка), представленным тонким слоем интимы, каркасом из эластических волокон, подчеркнутых при окраске Вейгерт-Ван-Гизон (б) с расположенными в нем гладкими миоцитами меди, дающими позитивную реакцию с антителами к SMA (в), а также тонким адвенциальным слоем.

На продольном срезе легочной вены визуализируется непрерывный внутренний сосудистый слой (двойная стрелка), представленный тонким слоем интимы, каркасом из эластических волокон, подчеркнутых при окраске Вейгерт-Ван-Гизон (б) с расположенными в нем гладкими миоцитами меди, дающими позитивную реакцию с антителами к SMA (в), а также тонким адвенциальным

слоем. Отмечается потеря наружной миокардиальной выстилки на уровне дистальной части внутривенозного сегмента легочной вены, что хорошо визуализируется при проведении иммуногистохимической реакции с антителами к Troponin T (одинарная стрелка) (рис. 30 а-г).

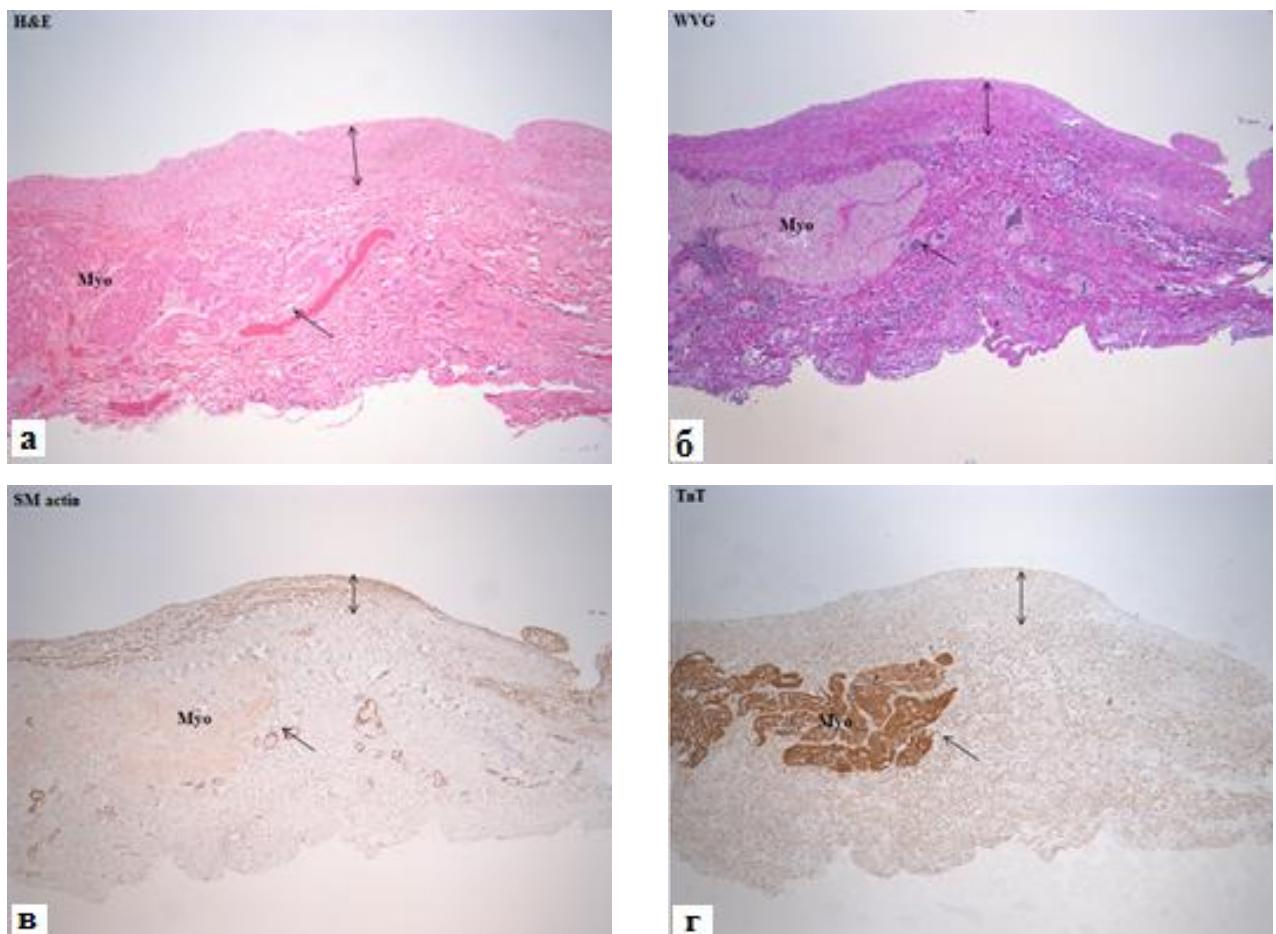


Рисунок 30 а-г – Стенка легочной вены на уровне дистальной части внутривенозного сегмента легочной вены (продольный срез)

Примечание: Окраска: а) гематоксилин-эозин, увеличение х40, б) окраска по Вейгерт-Ван-Гизон, увеличение х40, в) SMA, увеличение х40, г) TroponinT, увеличение х40. Муо – миокард. Двойная стрелка – сосудистая выстилка, объемная стрелка – граница наружной миокардиальной выстилки

### 3.2.2 Гистологическая структура аномально дренируемых легочных вен при тотальном аномальном дренаже легочных вен

При проведении анализа результатов морфологического и иммуногистохимического исследования образцов тканей легочных вен при тотальном аномальном дренаже легочных вен было выявлено полное отсутствие миокардиализации (наружной миокардиальной муфты) стенки легочных вен, которые представлены только тремя слоями сосудистой стенки (слоем интимы, медией и адвентицией), что 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 для всех и определялось вне зависимости от типа порока (супракардиальный, кардиальный, инфракардиальный) (рис. 31 а – з, 32 а – з, 33 а – з).

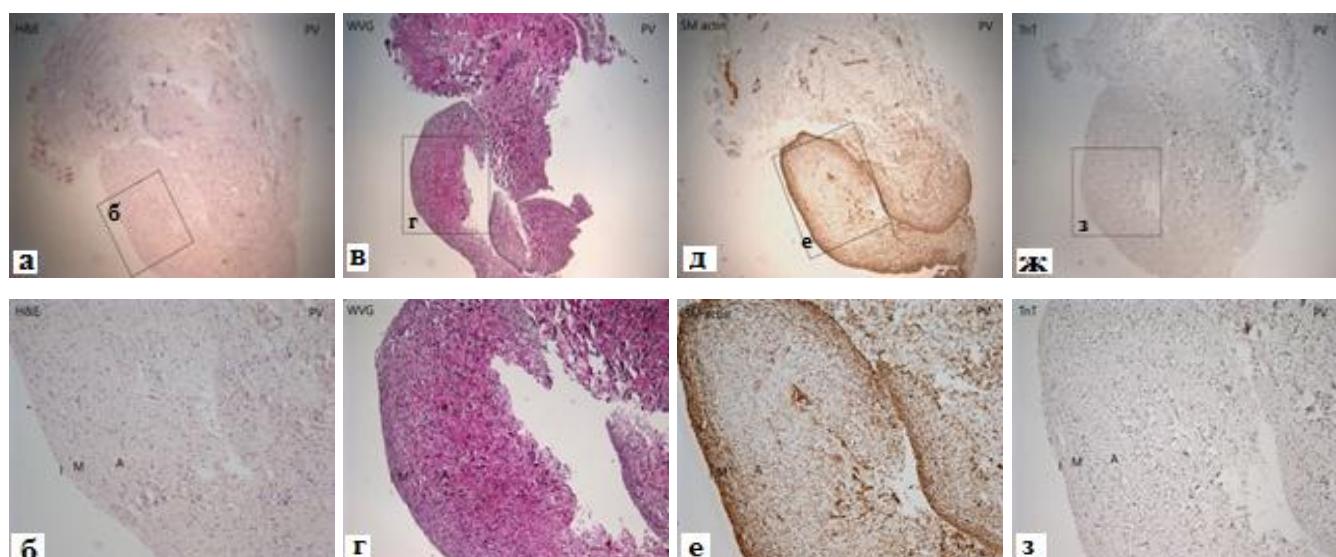


Рисунок 31 а-з – Строение стенки легочной вены при супракардиальном типе ТАДЛВ

Примечание: а, б - окраска гематоксилин-эозин (H&E), увеличение x40(а) и x100 (б), в, г - окраска по Вейгерт-Ван-Гизон (WVG), увеличение x40(в) и x100 (г), д-е - моноклональные антитела к SMA (SM actin), увеличение x40(д) и x100 (е), ж-з - моноклональные антитела к Тропонин Т (TnT), увеличение x40(ж) и x100(з). I – интима, М – медиа, А – адвентиция, PV – легочная вена

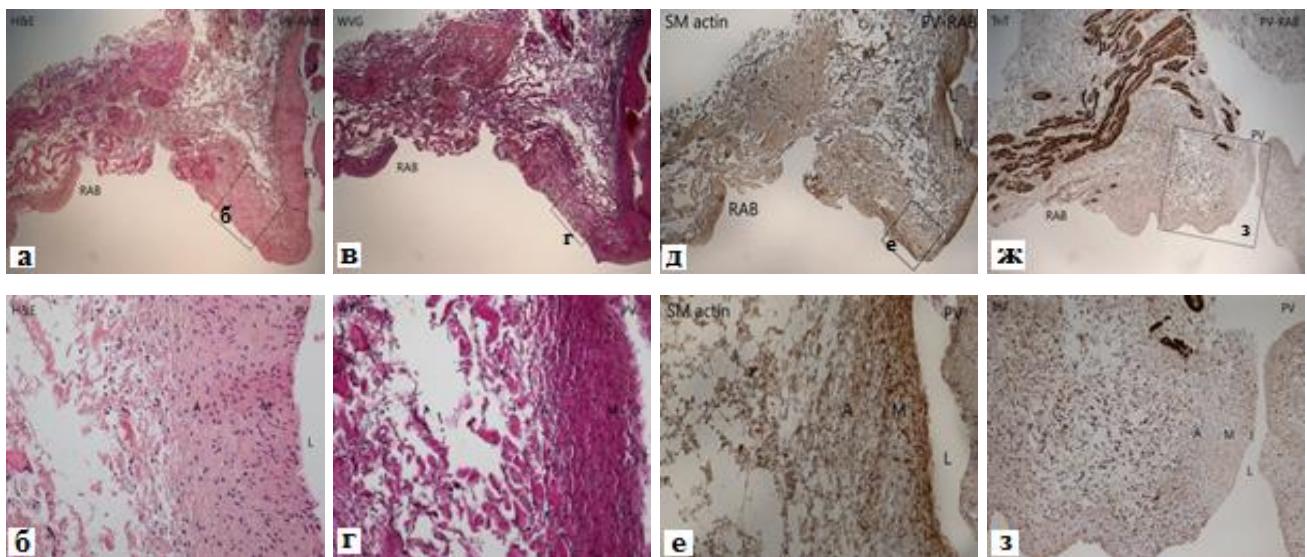


Рисунок 32 а-з – Строение стенки легочной вены при кардиальном типе ТАДЛВ

Примечание: а, б - окраска гематоксилин-эозин (H&E), увеличение x40 (а) и x100 (б), в-г - окраска по Вейгерт-Ван-Гизон (WVG), увеличение x40(в) и x100 (г), д-е - моноклональные антитела к SMA (SM actin), увеличение x40(д) и x100 (е), ж-з - моноклональные антитела к Тропонину Т (TnT), увеличение x40(ж) и x100(з). I – интима, М – медиа, А – адвентиция, PV – легочная вена, RAB (right atrial body) – правое предсердие

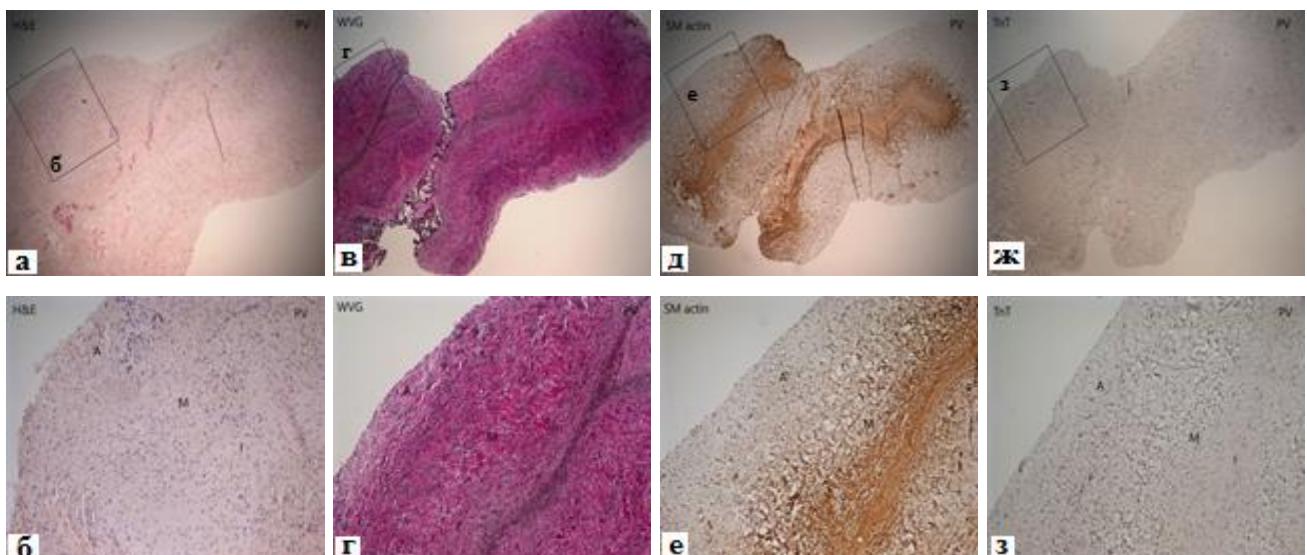


Рисунок 33 а-з – Строение стенки легочной вены при инфракардиальном типе ТАДЛВ

Примечание: а, б - окраска гематоксилин-эозин (H&E), увеличение x40(а) и x100 (б), в, г - окраска по Вейгерт-Ван-Гизон (WVG), увеличение x40(в) и x100 (г), д-е - моноклональные антитела к SMA (SM actin), увеличение x40 (д) и x100 (е), ж-з - моноклональные антитела к Тропонину Т (TnT), увеличение x40 (ж) и x100 (з). I – интима, М – медиа, А – адвентиция, PV – легочная вена

В результате морфологической оценки образцов левого предсердия при ТАДЛВ (рис. 34), гистологическая структура стенки левого предсердия была представлена миокардом, выстланным изнутри сосудистым слоем, образованным тонким слоем интимы, каркасом из эластических волокон с расположеными в нем гладкими миоцитами меди, дающими позитивную реакцию с моноклональными антителами к SMA, а также адвентициальным слоем (рис. 34, а-г). Однако, в некоторых случаях внутренний слой, выстилающий миокард, был представлен эндокардом и тонким субэндокардиальным слоем, без типичной сосудистой выстилки с медиальным гладкомышечным слоем, что подтверждается негативной реакцией с моноклональными антителами к SMA (рис. 34, д-з). Данные структурные различия могут объясняться выраженной редукцией полости левого предсердия, представленное в таких случаях преимущественно тканями ушка левого предсердия. Взаимосвязи структуры левого предсердия с анатомическим типом дренирования ТАДЛВ выявлено не было.

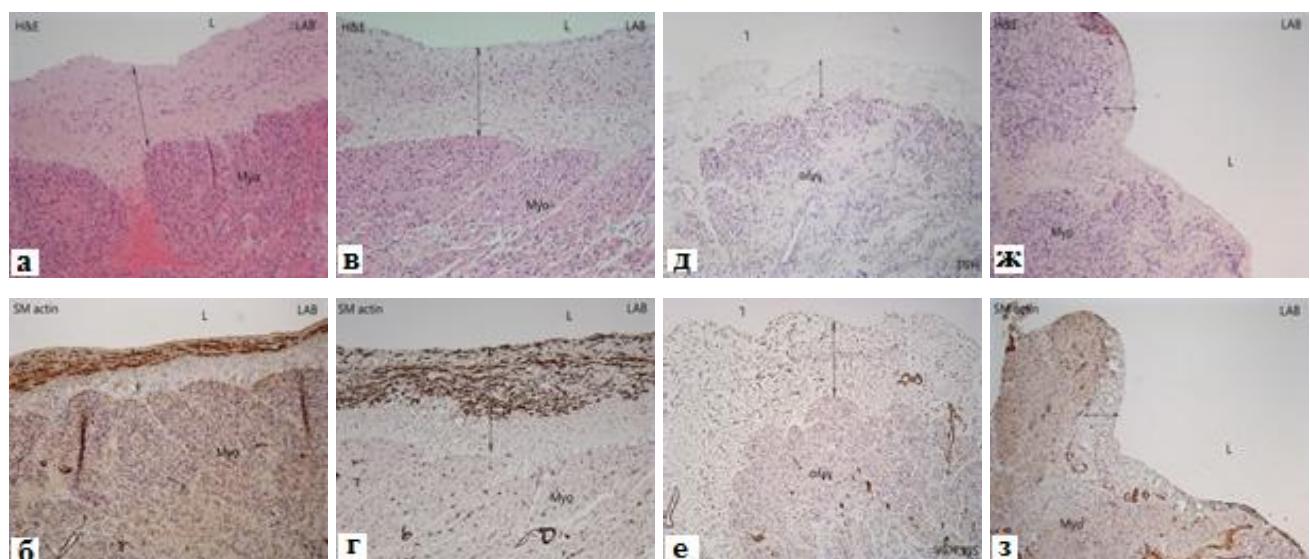


Рисунок 34, а-з – Структура стенки левого предсердия при ТАДЛВ

Примечание: а-г – с медиальным гладкомышечным слоем, д-з – без медиального гладкомышечного слоя. Окраска: а, в, д, ж - гематоксилин-эозин (H&E), увеличение х100, б, г, е, з - моноклональные антитела к SMA (SM actin), увеличение х100. I – интима, М – медиа, А – адвентиция, Муо – миокард, LAB (left atrial body) – левое предсердие, L – полость левого предсердия. Стрелкой показана сосудистая выстилка

Гистологическая демаркация легочных вен и левого предсердия была наглядно продемонстрирована при исследовании образцов прямого анастомоза легочных вен и левого предсердия при тотальном аномальном дренаже легочных вен (рис. 35).

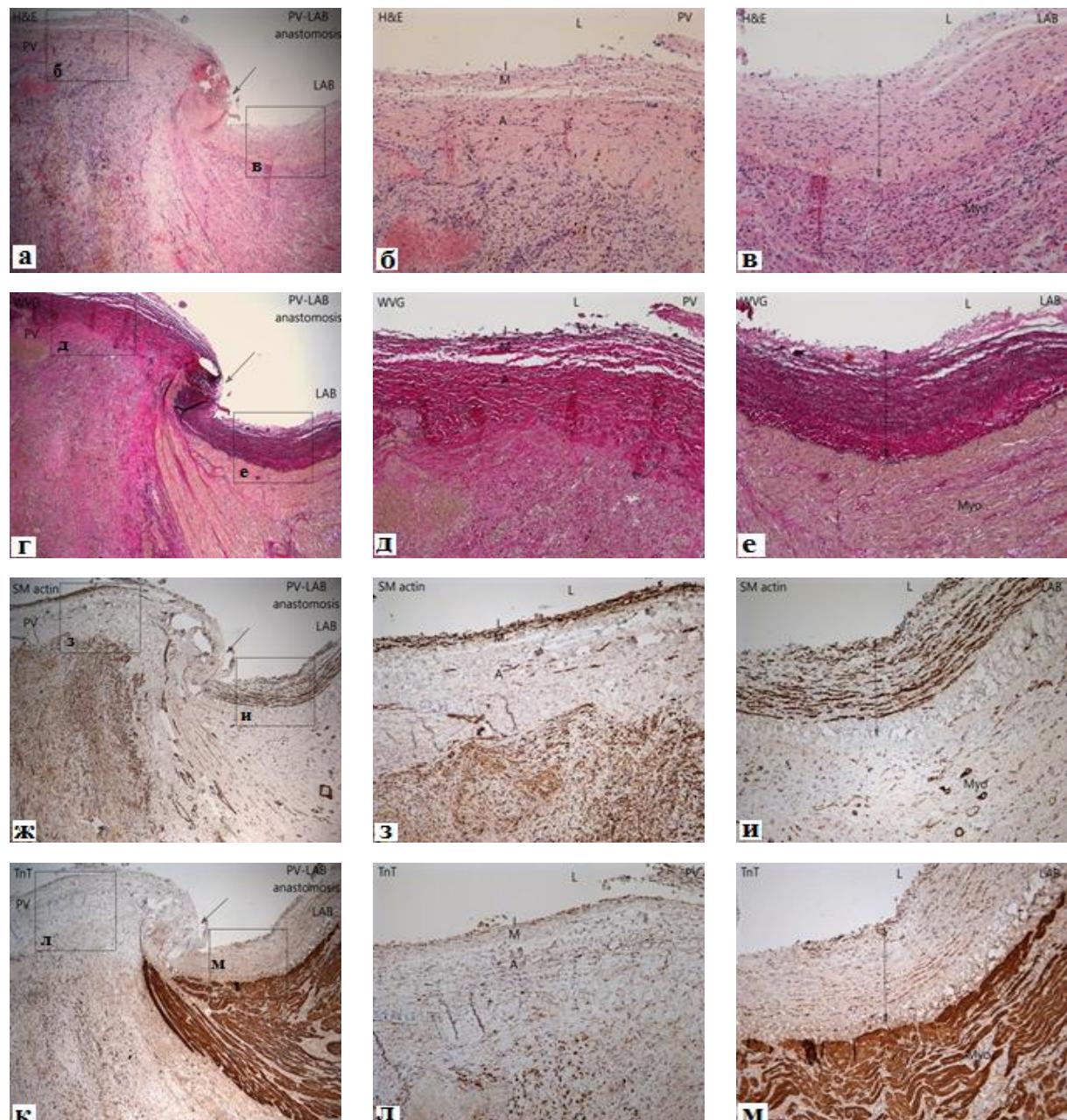


Рисунок 35, а-м – Прямой анастомоз легочных вен и левого предсердия у пациента с тотальным аномальным дренажом легочных вен

Примечание: Окраска: а,б,в - гематоксилин-эозин (H&E), увеличение x40(а) и x100 (б, в); г,д,е - окраска по Вейгерт-Ван-Гизон (WVG), увеличение x40(г) и x100(д,е); ж,з,и - моноклональные антитела к SMA (SM actin), увеличение x40(ж) и x100 (з,и); к, л, м - моноклональные антитела к ТропонинуT (TnT), увеличение x40(к) и x100(л,м). I – интима, М – медиа, А – адVENTиция, PV – легочная вена, LAB – левое предсердие, L – полость левого предсердия, Мyo – миокард

При морфологическом и иммуногистохимическом анализе тканей области первичного анастомоза легочных вен со стенкой левого предсердия были выявлены умеренные утолщения интимы за счет умеренно выраженного фиброза (рис.35, г, д, е), а также слабо выраженной неоинтимальной пролиферации гладкомышечных элементов с накоплением компонентов внеклеточного матрикса, что соответствовало ранним послеоперационным изменениям и представляло собой неспецифическую реакцию стенки сосуда на механическое повреждение. Со стороны адвентиции в зоне анастомоза отмечались явления распространенного фиброза с обширной, преимущественно гистиоцитарной инфильтрацией, участками образования грануляционной ткани (рис.35, а, б, в) с множественными вновь образованными капиллярами адвентиции легочной вены. Между левым предсердием и легочной веной отчетливо заметна гистологическая демаркация за счет отсутствия наружной миокардиальной муфты стенки легочной вены, что хорошо визуализируется при проведении реакции с антителами к TroponinT (г).

### **3.2.3 Особенности гистологической структуры легочных вен при послеоперационном обструктивном поражении**

Кроме того, в работе была проведена морфологическая и иммуногистохимическая оценка структурных изменений легочных вен в области вено-атриального анастомоза при возникновении обструктивного поражения (послеоперационного стеноза легочных вен). С этой целью были изучены образцы тканей зоны первично сформированного вено-атриального анастомоза, а также после формирования послеоперационной легочной венозной обструкции. С наружной стороны в зоне анастомоза определяется хроническое гранулематозное воспаление в области применения синтетического швного материала, использованного во время оперативного вмешательства (рис. 36 а, б).

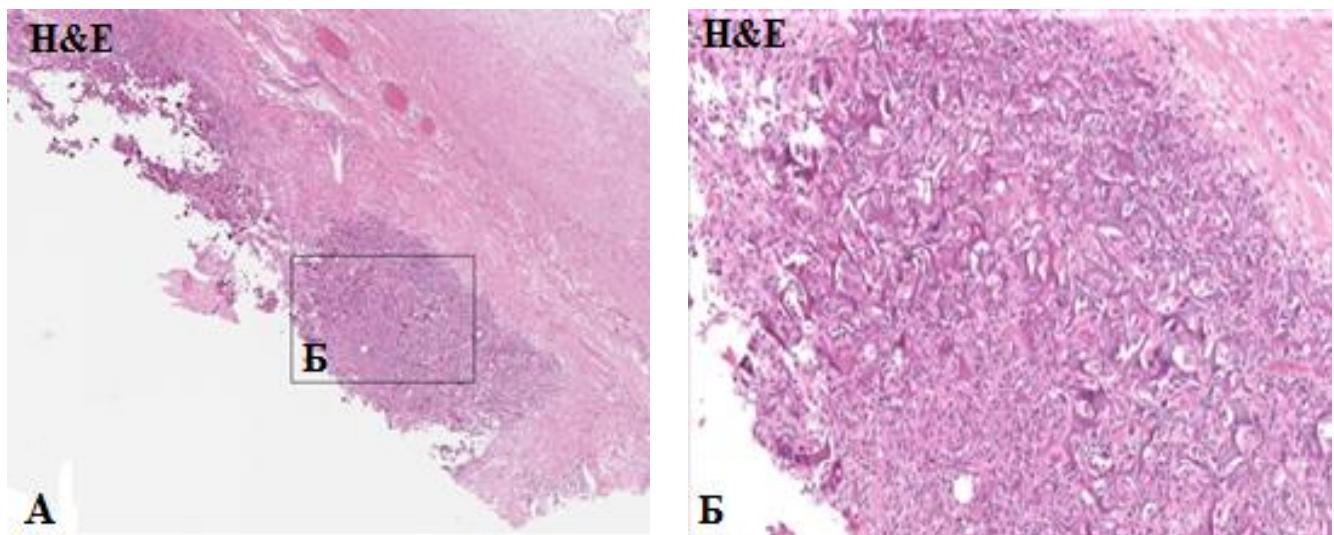


Рисунок 36 а, б – Хроническое гранулематозное воспаление в зоне вено-атриального анастомоза

Примечаните: Окраска: гематоксилин-эозин (H&E), увеличение x200 (а) и x500 (б)

При дополнительном увеличении препарата визуализируются гигантские многоядерные клетки, содержащие синтетический шовный материал (рис. 37 а, б)

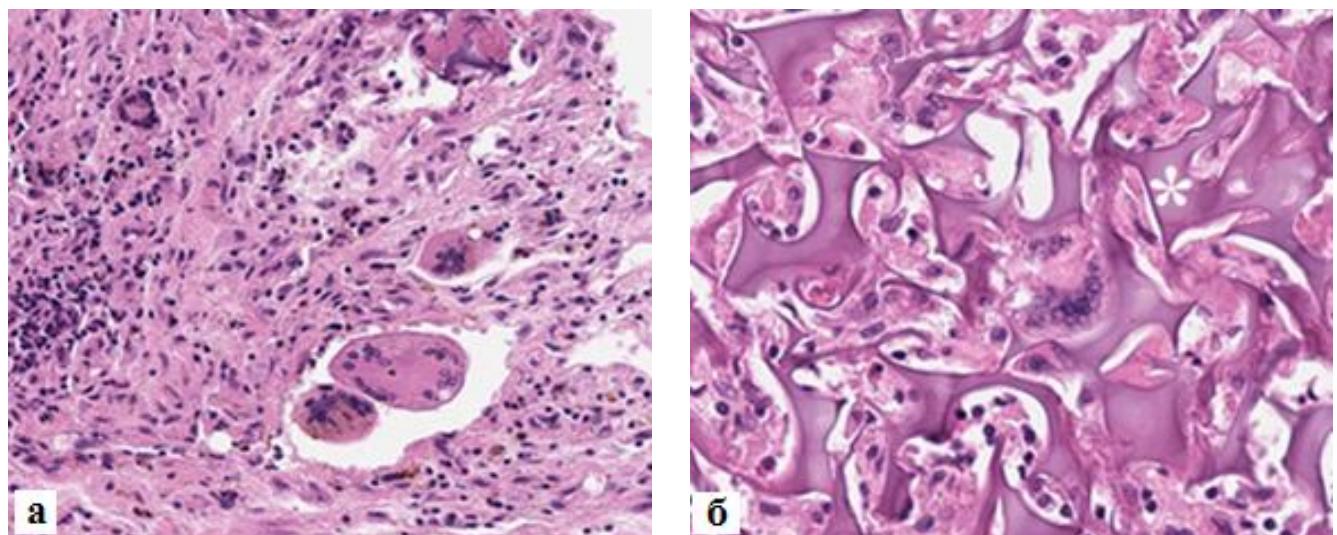


Рисунок 37 а, б – Гигантские многоядерные клетки, содержащие синтетический шовный материал, использованный для формирования вено-атриального анастомоза

Примечание: Окраска: гематоксилин-эозин (H&E), увеличение x100 (а) и x50 (б). Синтетический шовный материал отмечен звездочкой (\*)

В области вено-атриального анастомоза в просвете легочной вены со стороны интимы выявлено выраженное протяженное утолщение интимы, представленное неоинтимальной пролиферацией из миофибробластов, мигрировавших гладкомышечных клеток (рис. 38 а, б)

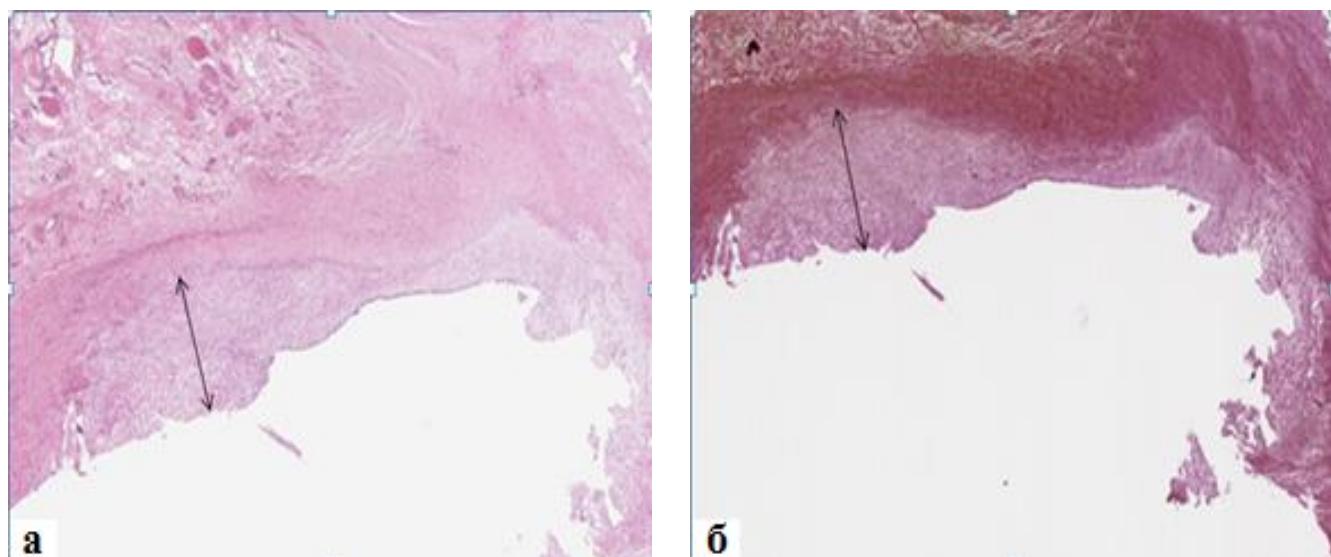


Рисунок 38 а, б – Протяженное утолщение интимы легочной вены при возникновении послеоперационного стеноза легочных вен

Примечание: Окраска: а) гематоксилин-эозин (H&E), увеличение x500, б) Вейгерт-Ван-Гизон (WVG), увеличение x500

При дополнительном увеличении препарата хорошо визуализируется выраженное утолщение интимы легочной вены – неоинтимальная пролиферация (рис. 39 а-г)

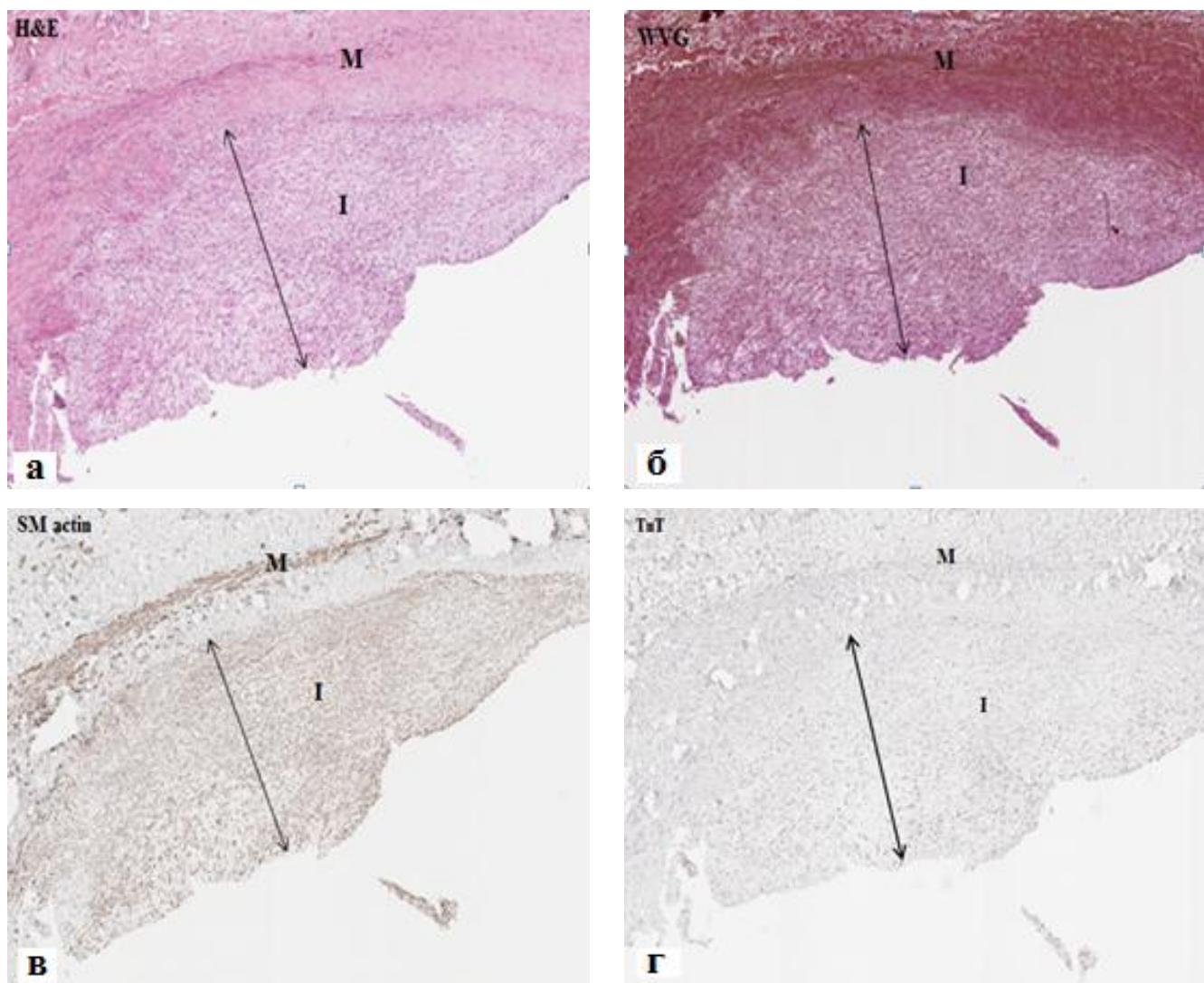


Рисунок 39 а-г – Утолщение интимы легочной вены при возникновении стеноза легочных вен после хирургического лечения ТАДЛВ

Примечание: Окраска: а) гематоксилин-эозин (H&E), б) окраска по Вейгерт-Ван-Гизон (WVG), в) моноклональные антитела к SMA (SM actin), г) моноклональные антитела к TroponinT (TnT). Увеличение x200. I – интима, M – медиа, L – просвет вено-атриального анастомоза

При окраске препаратов, полученных из зон вено-атриального анастомоза, по Массону (рис. 40), были выявлены фиброзные изменения как в случае формирования послеоперационной обструкции легочных вен на уровне анастомоза, так и после формирования первичного вено-атриального анастомоза без признаков обструкции, однако в первом случае отмечается более значимый фиброз и выраженная неоинтимальная пролиферация.

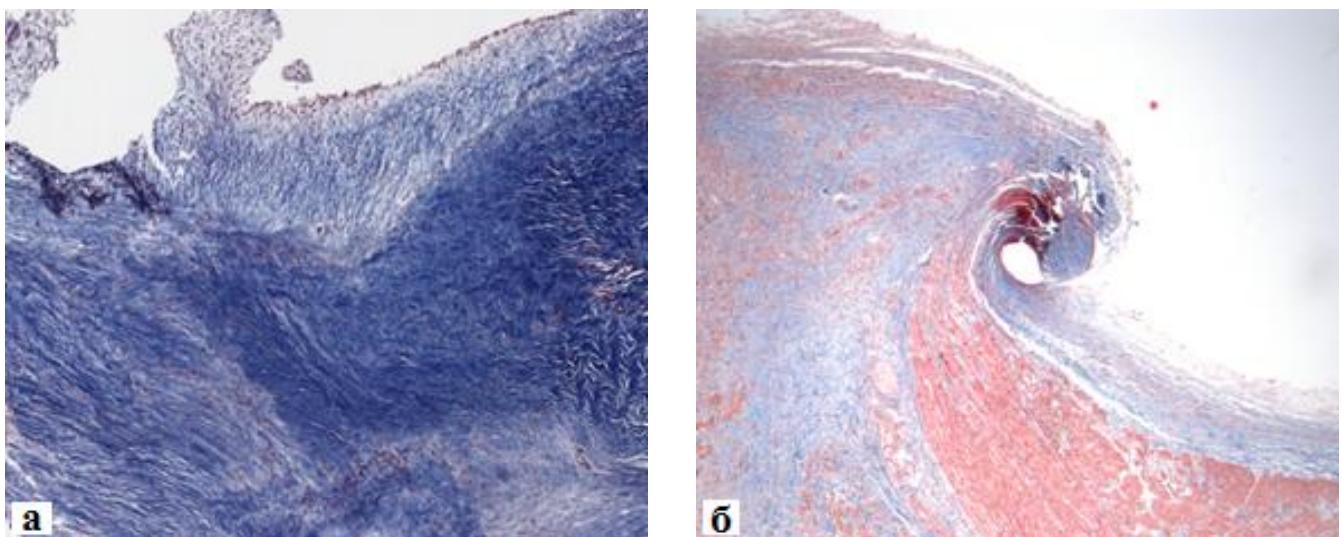


Рисунок 40 а, б – Фиброзные изменения в области вено-атриального анастомоза

Примечание: Окраска по Массону; а – фиброзные изменения в области вено-атриального анастомоза при формировании послеоперационной обструкции легочных вен (увеличение  $\times 100$ ), б – фиброзные изменения в области первичного вено-атриального анастомоза без признаков обструкции (увеличение  $\times 40$ ). И – интима, М – медиа, Л – просвет вено-атриального анастомоза

При окрашивании стенки легочной вены в зоне неоинтимальной пролиферации по Массону определяются гладкомышечные клетки и миофибробласти в медиальном слое и неоинтиме легочной вены в большом количестве (рис. 41 а-в).

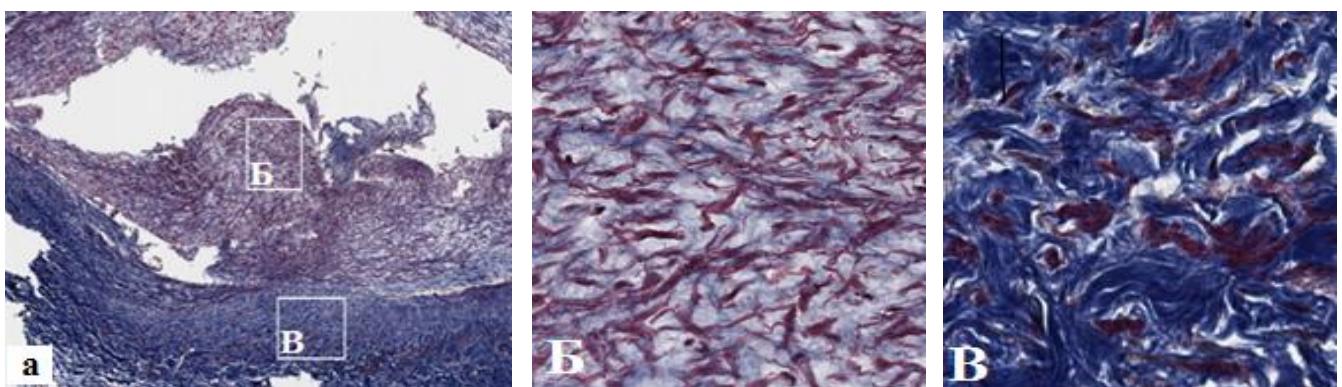


Рисунок 41, а-в – Просвет легочной вены с неоинтимальной гиперплазией при послеоперационном стенозе легочных вен

Примечание: Окраска по Массону. а – стенка легочной вены, увеличение  $\times 200$ , б – неоинтима с гладкомышечными клетками и миофибробластами, увеличение  $\times 500$ , в – гладкомышечные клетки меди, увеличение  $\times 500$

Полученные результаты анализа гистологической структуры аномально дренирующих легочных вен и выявленные их существенные отличия послужили основанием для проведения молекулярно-генетического исследования аномально дренируемых легочных вен с оценкой профиля экспрессии генов.

### **3.3 Результаты молекулярно-генетического анализа. Оценка изменений профиля экспрессии генов при тотальном аномальном дренаже легочных вен**

Для оценки транскрипционных изменений из тканей легочных вен при ТАДЛВ были получены первичные клеточные культуры мезенхимных клеток, их которых была выделена общую суммарную РНК для подготовки библиотек. В качестве контроля использовались образцы, полученные от пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки. Генетический профиль первичных клеточных культур мезенхимных клеток, полученных от пациентов с ТАДЛВ, был проанализирован с помощью секвенирования РНК. Анализ главных компонент, проведенный с использованием веб-инструмента Phantasus, показал значительные изменения в профиле экспрессии генов. Транскрипционные профили пациентов с ТАДЛВ и контроля были разделены и образовывали отдельные кластеры (рис. 42).

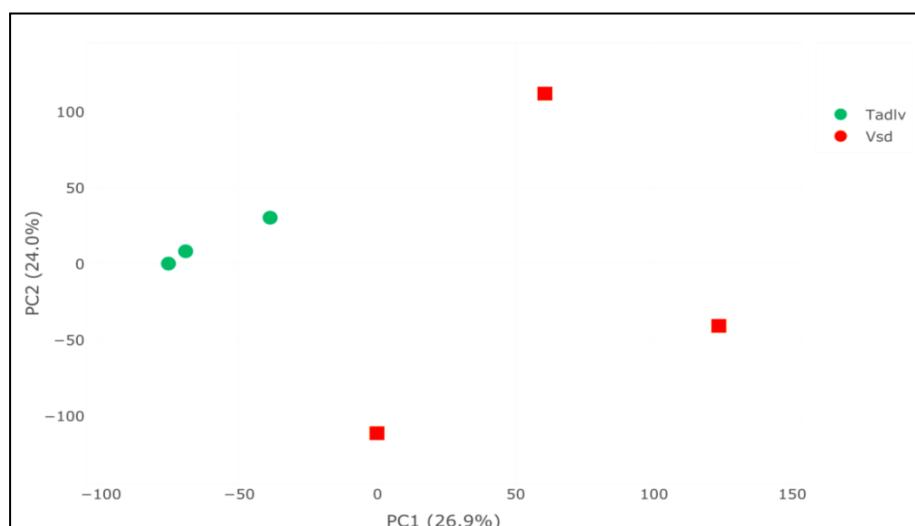


Рисунок 42 – Изменения в профиле экспрессии генов в образцах первичных культур мезенхимных клеток

Примечание: в группе ТАДЛВ (зеленые маркеры) и контрольной группе (красные маркеры)

На главные компоненты 1 (PC1) по оси X и PC2 по оси Y приходится 26,9% и 24,0% от общей изменчивости экспрессии генов, соответственно. PC1 в значительной степени отражает различие между двумя группами. PC2 представляет собой экспериментальную изменчивость, связанную с различием в профиле генов между различными биологическими повторами (образцами), которые визуально разделены на две основные группы.

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 (скорректированное значение  $p\text{-value} < 0,05$ ,  $\log_2\text{foldchange} > 1$ ) (рис. 42).



Рисунок 43 – Тепловая карта дифференциально экспрессирующихся генов в обеих группах

На рисунке 43 представлены тепловые значения генов по степени их дифференциальной экспрессии (более красный оттенок означает, что ген сверхэкспрессирован в образце, а более синий - подавлен).

С целью дальнейшего анализа взаимосвязи выявленных дифференциально экспрессированных генов с развитием ТАДЛВ было проведено их функциональное профилирование с помощью программного пакета G:profiler с использованием баз данных Gene ontology (GO), KEGG, Reactom (рис. 44).

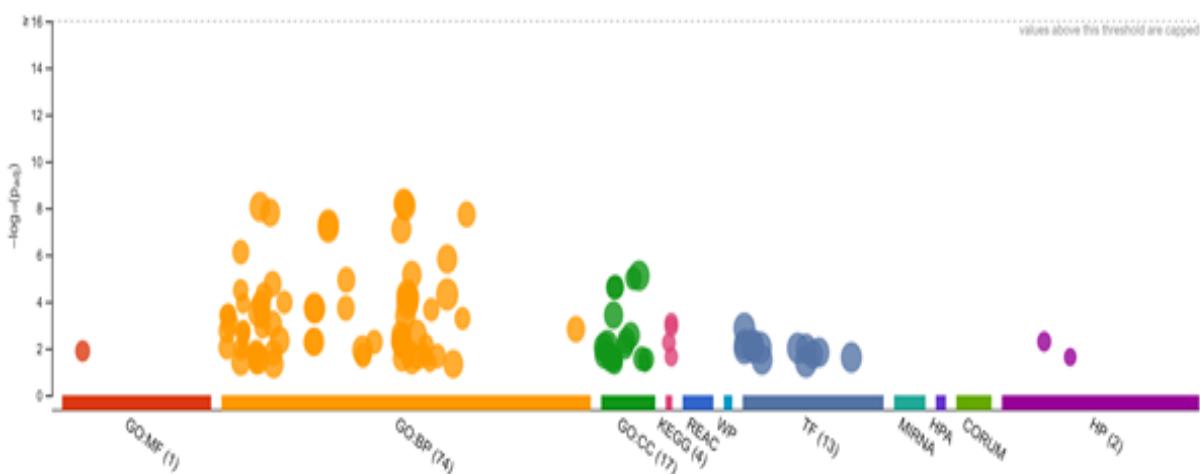


Рисунок 44 – Результаты функционального профилирования дифференциально экспрессированных генов при ТАДЛВ

В результате проведенного функционального профилирования дифференциально экспрессированных генов было выявлено, что среди основных значимо затронутых биологических процессов, выявляемых в мезенхимальных сосудистых клетках пациентов с ТАДЛВ, определяются процессы, ассоциированные с развитие сердечно-сосудистой системы (adj. p-value- $1.8 \times 10^{-8}$  [TENM4, TNNI3, DCN, F3, CLEC14A, HEY1, DCHS1, CACNA1C, PF4, TCAP, SOX11, DAW1, CYP1B1, EGR1, ERRFI1, FHOD3, HOXA3, GPR4, ADGRB2, MYH7, SLIT2, STAT1, BMP2, SLC1A1, PKP2, EPHB4, TBX3, PPP1R13L, COL4A3, TNNC1, SOX17, EGR3, FGF12, SAT1]), морфогенезом камер сердца (adj. p-value –  $1.1 \times 10^{-4}$  [TNNI3, HEY1, SOX11, MYH7, SLIT2, BMP2, PKP2, TBX3, PPP1R13L, TNNC1]) и сократимостью миоцитов (adj. p-value- $2.3 \times 10^{-2}$  [TNNI3, CACNA1C, TCAP, MYH7, PKP2, PPP1R13L, TNNC1, FGF12]). Интересно отметить, что часть дифференциально экспрессируемых генов, таких как CACNG8, CACNA1C, DES, PKP2, CACNA2D3, LAMA2, ранее была ассоциирована с развитием аритмогенной кардиомиопатии (adj. p-value- $2.2 \times 10^{-2}$ ). Полный перечень генов, ассоциированных с дерегулируемыми процессами у пациентов с ТАДЛВ представлен в таблице 11.

Таблица 11— Полный перечень генов, ассоциированных с deregулируемыми процессами у пациентов с ТАДЛВ

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	system development	GO:0048731	6.15620679e-9	CBLN2,TENM4,IGF2BP1,SYNE2,SYT1,ADAM19,SHROOM2,TNNI3,IL33,DCN,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,L3MBTL3,MMP16,CACNA1C,PF4,TCAP,CIT,SOX11,XYLT1,AFF2,TBX15,DAW1,CYP1B1,EGR1,ERRFI1,EPHA5,FHOD3,HOXA3,GPR4,ADGRB2,CYP26B1,MYH7,SELENO P,ADAMTSL2,EPHA7,LRP4,GPR161,FASN,MYRF,SLIT2,PTPRD,TNFRSF19,TNFRSF21,STAT1,NFASC,SEMA3D,COL13A1,INSIG1,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,RARRES2,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,EPHB4,TBX3,PREX1,PPP1R13L,COL4A3,MYO16,TNNC1,CDO1,NECTIN1,SOX17,EGR3,NGF,FGF12,SYN1,ASS1,LAMA2,CLU,SAT1,STMN3,BTG2
GO:BP	anatomical structure development	GO:0048856	7.89569725e-9	CBLN2,TENM4,IGF2BP1,SYNE2,ST6GAL1,SYT1,ADAM19,SHROOM2,TNNI3,IL33,DCN,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,L3MBTL3,MMP16,CACNA1C,PF4,TCAP,CIT,SOX11,XYLT1,AFF2,AKR1C1,TBX15,DAW1,CYP1B1,EGR1,ERRFI1,EPHA5,FHOD3,HOXA3,GPR4,ADGRB2,CYP26B1,MYH7,SELENOP,ADAMTSL2,EPHA7,LRP4,GPR161,FASN,MYRF,SLIT2,PTPRD,TNFRSF19,TNFRSF21,STAT1,NFASC,SEMA3D,COL13A1,INSIG1,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,RARRES2,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,CBX2,EPHB4,TBX3,PREX1,PPP1R13L,COL4A3,MYO16,TNNC1,CDO1,IGFBP7,NECTIN1,SOX17,EGR3,NGF,FMNL1,FGF12,PAQR5,CES1,CREG1,SYN1,ASS1,CPM,LAMA2,CLU,SAT1,STMN3,BTG2

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	anatomical structure development	GO:0048856	7.89569725e-9	CBLN2,TENM4,IGF2BP1,SYNE2,ST6GAL1,SYT1,ADAM19,SHROOM2,TNNI3,IL33,DCN,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,L3MBTL3,MMP16,CACNA1C,PF4,TCAP,CIT,SOX11,XYLT1,AFF2,AKR1C1,TBX15,DAW1,CYP1B1,EGR1,ERRFI1,EPAH5,FHOD3,HOXA3,GPR4,ADGRB2,CYP26B1,MYH7,SELENOP,ADAMTS12,EPHA7,LRP4,GPR161,FASN,MYRF,SLIT2,PTPRD,TNFRSF19,TNFRSF21,STAT1,NFASC,SEMA3D,COL13A1,INSIG1,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,RARRES2,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,CBX2,EPHB4,TBX3,PREX1,PPP1R13L,COL4A3,MYO16,TNNC1,CDO1,IGFBP7,NECTIN1,SOX17,EGR3,NGF,FMNL1,FGF12,PAQR5,CES1,CREG1,SYN1,ASS1,CPM,LAMA2,CLU,SAT1,STMN3,BTG2
GO:BP	multicellular organism development	GO:0007275	8.80179456e-9	CBLN2,TENM4,IGF2BP1,SYNE2,SYT1,ADAM19,SHROOM2,TNNI3,IL33,DCN,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,L3MBTL3,MMP16,CACNA1C,PF4,TCAP,CIT,SOX11,XYLT1,AFF2,TBX15,DAW1,CYP1B1,EGR1,ERRFI1,EPHA5,FHOD3,HOXA3,GPR4,ADGRB2,CYP26B1,MYH7,SELENOP,ADAMTS12,EPHA7,LRP4,GPR161,FASN,MYRF,SLIT2,PTPRD,TNFRSF19,TNFRSF21,STAT1,NFASC,SEMA3D,COL13A1,INSIG1,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,RARRES2,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,CBX2,EPHB4,TBX3,PREX1,PPP1R13L,COL4A3,MYO16,TNNC1,CDO1,IGFBP7,NECTIN1,SOX17,EGR3,NGF,FGF12,CREG1,SYN1,ASS1,LAMA2,CLU,SAT1,STMN3,BTG2

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	anatomical structure morphogenesis	GO:0009653	1.5503779056001114e-8	TENM4,IGF2BP1,ST6GAL1,SYT1,SHROOM2,TTNNI3,DCN,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,MMP16,CACNA1C,PF4,TCAP,SOX11,TBX15,CYP1B1,ERRFI1,EPHA5,FHOD3,HOXA3,GPR4,ADGRB2,CYP26B1,MYH7,EPHA7,LRP4,SLIT2,PTPRD,STAT1,NFASC,SEMA3D,COL13A1,INSIG1,BMP2,TNC,SLC1A1,PKP2,PTPRO,EPHB4,TBX3,PREX1,PPP1R13L,COL4A3,MYO16,TNNC1,NECTIN1,SOX17,EGR3,NGF,FMNL1,CPM,LAMA2,CLU,SAT1
GO:BP	circulatory system development	GO:0072359	1.848145381731798e-8	TENM4,TNNI3,DCN,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,CACNA1C,PF4,TCAP,SOX11,DAW1,CYP1B1,EGR1,ERRFI1,FHOD3,HOXA3,GPR4,ADGRB2,MYH7,SLIT2,STAT1,BMP2,SLC1A1,PKP2,EPHB4,TBX3,PPP1R13L,COL4A3,TNNC1,SOX17,EGR3,FGF12,SAT1
GO:BP	developmental process	GO:0032502	4.927690605509101e-8	CBLN2,TENM4,IGF2BP1,SYNE2,ST6GAL1,SYT1,ADAM19,SHROOM2,TNNI3,IL33,DCN,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,L3MBTL3,MMP16,CACNA1C,PF4,TCAP,CIT,SOX11,XYLT1,AFF2,AKR1C1,TBX15,DAW1,CYP1B1,SERPING1,EGR1,ERRFI1,EPHA5,FHOD3,HOXA3,GPR4,ADGRB2,CYP26B1,MYH7,SELENOP,ADAMTSL2,EPHA7,LRP4,GPR161,FASN,MYRF,SLIT2,PTPRD,TNFRSF19,TNFRSF21,STAT1,NFASC,SEMA3D,COL13A1,INSIG1,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,DIO2,RARRES2,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,CBX2,EPHB4,TBX3,PREX1,PPP1R13L,NHS1,COL4A3,MYO16,TNNC1,CDO1,IGFBP7,NECTIN1,SOX17,SULT1E1,EGR3,NGF,FMNL1,FGF12,PAQR5,CES1,CREG1,SYN1,ASS1,CPM,LAMA2,CLU,SAT1,STMN3,BTG2

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	multicellular organismal process	GO:0032501	6.641623333938525e-8	CBLN2,TENM4,IGF2BP1,SYNE2,SYT1,ADAM19,SHROOM2,TNNI3,IL33,DCN,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,L3MBTL3,MMP16,SLC22A3,ACNG8,SLC38A5,CACNA1C,HNMT,PF4,DTX4,TCAP,CIT,SOX11,XYLT1,AFF2,LYPD1,AKR1C1,TBX15,DAW1,CYP1B1,SERPING1,EGR1,ERRFI1,EPHA5,PKN3,FHOD3,HOXA3,GPR4,ADGRB2,CYP26B1,MYH7,SELENOP,ADAMTSL2,DES,EPHA7,LRP4,GPR161,FASN,MYRF,SLIT2,PTPRD,TNFRSF19,ADORA2B,TNFRSF21,STAT1,NFASC,SEMA3D,COL13A1,INSIG1,DOC K4,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,DIO2,SERPINB1,RARRES2,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,CBX2,SLC7A2,EPHB4,TBX3,PREX1,PPP1R13L,COL4A3,MYO16,TNNC1,ENPP4,CDO1,IGFBP7,SLC4A8,NECTIN1,SOX17,EGR3,NGF,FGF12,PAQR5,CREG1,SYN1,GCH1,ASS1,LAMA2,EPB41L4B,CLU,SAT1,STMN3,BTG2
GO:BP	animal organ development	GO:0048513	7.905286994992131e-8	TENM4,IGF2BP1,SYNE2,SYT1,ADAM19,SHROOM2,TNNI3,DCN,HEY1,DCHS1,L3MBTL3,MP16,CACNA1C,PF4,TCAP,CIT,SOX11,XYLT1,AFF2,TBX15,DAW1,CYP1B1,EGR1,ERRFI1,EPHA5,FHOD3,HOXA3,GPR4,CYP26B1,MYH7,SELENOP,ADAMTSL2,EPHA7,LRP4,FASN,SLIT2,TNFRSF19,STAT1,SEMA3D,COL13A1,INSIG1,BMP2,MECOM,TNC,RARRES2,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,EPHB4,TBX3,PREX1,PPP1R13L,COL4A3,MYO16,TNNC1,CDO1,NECTIN1,SOX17,EGR3,FGF12,ASS1,LAMA2,BTG2
GO:BP	circulatory system process	GO:0003013	7.532496771769479e-7	TNNI3,SLC22A3,SLC38A5,CACNA1C,TCAP,SERPING1,GPR4,MYH7,DES,SLIT2,ADORA2B,STAT1,DOCK4,SLC1A1,PKP2,PTPRO,SLC7A2,PPP1R13L,COL4A3,TNNC1,SLC4A8,FGF12,GCH1

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	regulation of biological quality	GO:0065008	0.00000147 876514948 99586	CBLN2,IGF2BP1,SYT1,TNNI3,DCN,GLRX,F3, L3MBTL3,SLC22A3,CACNG8,CACNA1C,HNMT,PF4,CIT,SOX11,AKR1C1,IFIT1,CYP1B1,SERPING1,EGR1,EPHA5,FHOD3,GPR4,CYP26B1,MYH7,EPHA7,LRP4,SLIT2,PTPRD,ACAA2,ADORA2B,PTGER2,STAT1,SEMA3D,INSIG1,DOCK4,ZNF804A,BMP2,DIO2,SLC1A1,PKP2,PTPRO,TBX3,PPP1R13L,RAB3B,TNNC1,ENPP4,CD01,SLC4A8,LTBP4,NECTIN1,SOX17,SULT1E1,NGF,FMNL1,FGF12,CES1,SYN1,GCH1,DEPTOR,LAMA2,FPR1,CLU,BTG2
GO:BP	regulation of multicellular organismal process	GO:0051239	0.00000709 782495701 2133	CBLN2,TENM4,IGF2BP1,TNNI3,IL33,DCN,F3, HEY1,CACNA1C,PF4,DTX4,SOX11,CYP1B1,SERPING1,EGR1,ERRFI1,GPR4,ADGRB2,CYP26B1,MYH7,DES,EPHA7,LRP4,MYRF,SLIT2,PTPRD,ADORA2B,TNFRSF21,STAT1,SEMA3D,DOCK4,BMP2,DIO2,SERPINB1,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,TBX3,COL4A3,TNNC1,ENPP4,SOX17,EGR3,NGF,FGF12,GCH1,LAMA2,EPB41L4B,CLU
GO:BP	tube development	GO:0035295	0.00001168 681980368 184	TNNI3,DCN,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,PF4,TCAP,SOX11,CYP1B1,ERRFI1,HOXA3,GPR4,ADGRB2,ADAMTSL2,EPHA7,GPR161,SLIT2,STAT1,BMP2,RARRES2,SLC1A1,EPHB4,TBX3,COL4A3,SOX17,EGR3,ASS1,SAT1
GO:BP	animal organ morphogenesis	GO:0009887	0.00001741 972709925 1545	SHROOM2,TNNI3,DCN,HEY1,DCHS1,MMP16,TCAP,SOX11,TBX15,ERRFI1,HOXA3,CYP26B1,MYH7,LRP4,SLIT2,STAT1,COL13A1,INSIG1,BMP2,TNC,SLC1A1,PKP2,EPHB4,TBX3,PPP1R13L,TNNC1,NECTIN1,SOX17,LAMA2

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	heart morphogenesis	GO:0003007	0.00003238 775486764 396	TNNI3,HEY1,DCHS1,TCAP,SOX11,MYH7,SLI T2,BMP2,PKP2,EPHB4,TBX3,PPP1R13L,TNNC 1,SOX17
GO:BP	blood circulation	GO:0008015	0.00004778 777988466 81	TNNI3,CACNA1C,TCAP,SERPING1,GPR4,MY H7,DES,SLIT2,ADORA2B,STAT1,DOCK4,SLC 1A1,PKP2,PTPRO,PPP1R13L,COL4A3,TNNC1, FGF12,GCH1
GO:BP	biological regulation	GO:0065007	0.00004870 170318602 952	CBLN2,TENM4,IGF2BP1,SYNE2,ST6GAL1,SY T1,ADAM19,PRKG2,HIST1H2AC,TNNI3,IL33, DCN,GLRX,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,PLPP2, MCF2L2,L3MBTL3,MMP16,LAMP3,SLC22A3, CACNG8,MAST4,RCAN2,CACNA1C,HNMT,P F4,PLIN2,DTX4,COX7A1,ARAP3,ZFHX4,CIT,S OX11,MAGI3,AFF2,DIRAS3,LYPD1,AKR1C1, TBX15,IFIT1,DENND2D,CYP1B1,SERPING1,E GR1,ERRFI1,EPHA5,PKN3,TRERF1,PLEKHG4, FHOD3,HOXA3,GPR4,DDIT4L,ADGRB2,CYP2 6B1,MYH7,SELENOP,CYGB,ADAMTSL2,DES, IFIT5,EPHA7,LRP4,GPR161,MYRF,SLIT2,PTP RD,TNFRSF19,MKI67,ACAA2,ADORA2B,TNF RSF21,PTGER2,STAT1,CREB5,SEMA3D,INSI G1,DOCK4,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,IGF BP4,DIO2,SERPINB1,RARRES2,FOS,SLC1A1, PKP2,PTPRO,CBX2,EPHB4,TBX3,PREX1,PPP1 R13L,RAB3B,COL4A3,MYO16,TNNC1,ENPP4, CDO1,NKD2,IGFBP7,CABLES2,SLC4A8,LTBP 4,NECTIN1,SOX17,SULT1E1,STARD4,EGR3,N GF,TSTD1,GPAT3,FMNL1,FGF12,MAML3,ARN TL2,RASSF4,CES1,CREG1,SYN1,GCH1,CAC NA2D3,ASS1,DEPTOR,LAMA2,EPB41L4B,PO DN,FPR1,CLU,STMN3,BTG2,PTPRE,PNMA2

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
GO BP				
GO:BP	regulation of cellular process	GO:0050794	0.00005308 049319614 7394	CBLN2,TENM4,IGF2BP1,SYNE2,ST6GAL1,SYT1,ADAM19,PRKG2,HIST1H2AC,TNNI3,IL33,DCN,GLRX,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,PLPP2,L3MBTL3,LAMP3,CACNG8,MAST4,RCAN2,CACNA1C,PF4,DTX4,COX7A1,ARAP3,ZFHX4,CIT,SOX11,MAGI3,AFF2,DIRAS3,LYPD1,AKR1C1,TBX15,CYP1B1,SERPING1,EGR1,ERRFI1,EPHA5,PKN3,TRERF1,PLEKHG4,FHOD3,HOXA3,GPR4,DDIT4L,ADGRB2,CYP26B1,CYGB,ADAMTS2,IFIT5,EPHA7,LRP4,GPR161,MYRF,SLIT2,PTPRD,TNFRSF19,MKI67,ACAA2,ADORA2B,TNFRSF21,PTGER2,STAT1,CREB5,SEMA3D,INSIG1,DOCK4,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,IGFBP4,DIO2,SERPINB1,RARRES2,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,CBX2,EPHB4,TBX3,PREX1,PPP1R13L,RAB3B,COL4A3,MYO16,TNNC1,NKD2,IGFBP7,CABLES2,SLC4A8,LTBP4,NECTIN1,SOX17,SULT1E1,STARD4,EGR3,NGF,TSTD1,GPAT3,FGF12,MAML3,ARNTL2,RASSF4,CES1,CREG1,SYN1,GCH1,CACNA2D3,ASS1,DEPTOR,LAMA2,EPB41L4B,PODN,FPR1,CLU,STMN3,BTG2,PTPRE,PNMA2
GO:BP	response to stimulus	GO:0050896	0.00006799 977770324 079	TENM4,IGF2BP1,ST6GAL1,SYT1,SHROOM2,PRKG2,TNNI3,IL33,DCN,GLRX,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,PLPP2,LAMP3,SLC22A3,CACNG8,MAST4,RCAN2,CACNA1C,PF4,PLIN2,DTX4,TCAP,ARAP3,CIT,SOX11,MAGI3,DIRAS3,LYPD1,AKR1C1,IFIT1,CYP1B1,SERPING1,EGR1,ERRFI1,EPHA5,PKN3,TRERF1,PLEKHG4,GPR4,DDIT4L,ADGRB2,CYP26B1,MYH7,SELENOP,CYGB,ADAMTS2,IFIT5,EPHA7,LRP4,GPR161,FASN,SLIT2,PTPRD,TNFRSF19,ACAA2,ADORA2B,TNFRSF21,PTGER2,STAT1,NFASC,GBP4,SEMA3D,INSIG1,DOCK4,BMP2,MECOM,TNC,IGFBP4,DIO2,RARRES2,FOS,SLC1A1,PTPRO,EPHB4,TBX3,PREX1,COL4A3,MYO16,

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	response to stimulus	GO:0050896	0.00006799977770324079	TNNC1,ENPP4,CDO1,NKD2,IGFBP7,LTBP4,NECTIN1,SOX17,EGR3,NGF,GPAT3,FGF12,MAML3,ARNTL2,RASSF4,CES1,GCH1,ASS1,DEPTOR,LAMA2,EPB41L4B,FPR1,CLU,STMN3,BTG2,PTPRE
GO:BP	striated muscle tissue development	GO:0014706	0.000105582292693525	TENM4,TNNI3,HEY1,TCAP,SOX11,EGR1,FHD3,CYP26B1,MYH7,BMP2,FOS,PKP2,TBX3,PPP1R13L,TNNC1,BTG2
GO:BP	cardiac chamber morphogenesis	GO:0003206	0.00011792482292012228	TNNI3,HEY1,SOX11,MYH7,SLIT2,BMP2,PKP2,TBX3,PPP1R13L,TNNC1
GO:BP	regulation of biological process	GO:0050789	0.00012083635348483436	CBLN2,TENM4,IGF2BP1,SYNE2,ST6GAL1,SYT1,ADAM19,PRKG2,HIST1H2AC,TNNI3,IL33,DCN,GLRX,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,PLPP2,L3MBTL3,LAMP3,CACNG8,MAST4,RCAN2,CACNA1C,PF4,PLIN2,DTX4,COX7A1,ARAP3,ZFHXB4,CIT,SOX11,MAGI3,AFF2,DIRAS3,AKR1C1,TBX15,IFIT1,CYP1B1,SERPING1,EGR1,ERRFI1,EPHA5,PKN3,TRERF1,PLEKHG4,FHOD3,HOXA3,GPR4,DDIT4L,ADGRB2,CYP26B1,MYH7,SELENOP,CYGB,ADAMTSL2,DES,IFIT5,EPHA7,LRP4,GPR161,MYRF,SLIT2,PTPRD,TNFRSF19,MKI67,ACAA2,ADORA2B,TNFRSF21,PTGER2,STAT1,CREB5,SEMA3D,INSIG1,DOCK4,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,IGFBP4,DIO2,SERPINB1,RARES2,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,CBX2,EPHB4,TBX3,PREX1,PPP1R13L,RAB3B,COL4A3,MYO16,TNNC1,ENPP4,NKD2,IGFBP7,CABLES2,SLC4A8,LTBP4,NECTIN1,SOX17,SULT1E1,STARD4,EGR3,NGF,TSTD1,GPAT3,FMNL1,FGF12,MAML3,ARNTL2,RASSF4,CES1,CREG1,SYN1,GCH1,CACNA2D3,ASS1,DEPTOR,LAMA2,EPB41L4B,PODN,FPR1,CLU,STMN3,BTG2,PTPRE,PNMA2

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	nervous system development	GO:0007399	0.00012962 125576667 773	CBLN2,TENM4,IGF2BP1,SYNE2,SYT1,SHROOM2,IL33,HEY1,DCHS1,CIT,SOX11,AFF2,CYP1B1,EPHA5,HOXA3,ADGRB2,SELENOP,EPHA7,LRP4,GPR161,MYRF,SLIT2,PTPRD,TNFRSF21,NFASC,SEMA3D,ZNF804A,BMP2,TNC,FOS,SLC1A1,PTPRO,EPHB4,TBX3,MYO16,NECTIN1,SOX17,EGR3,NGF,FGF12,SYN1,LAMA2,CLU,STMN3,BTG2
GO:BP	signaling	GO:0023052	0.00018641 396783741 657	CBLN2,TENM4,SYT1,PRKG2,TNNI3,IL33,DCN,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,PLPP2,CACNG8,MAST4,RCAN2,CACNA1C,PF4,DTX4,ARAP3,CIT,SOX11,MAGI3,DIRAS3,LYPD1,CYP1B1,EGR1,ERRFI1,EPHA5,PKN3,TRERF1,PLEKHG4,GPR4,DDIT4L,ADGRB2,CYP26B1,ADAMTSL2,IFIT5,EPHA7,LRP4,GPR161,SLIT2,PTPRD,TNFRSF19,ACAA2,ADORA2B,TNFRSF21,PTGER2,STAT1,NFASC,SEMA3D,INSIG1,DOCK4,BMP2,MECOM,TNC,IGFBP4,RARRES2,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,EPHB4,TBX3,PREX1,RAB3B,COL4A3,MYO16,NKD2,IGFBP7,SLC4A8,LTBP4,SOX17,EGR3,NGF,GPAT3,FGF12,MAML3,RASSF4,SYN1,DEPTOR,LAMA2,FPR1,CLU,STMN3,PTPRE
GO:BP	tube morphogenesis	GO:0035239	0.00018888 898035742 923	TNNI3,DCN,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,PF4,TCAP,SOX11,CYP1B1,HOXA3,GPR4,ADGRB2,EPHA7,SLIT2,STAT1,BMP2,SLC1A1,EPHB4,TBX3,COL4A3,SOX17,EGR3,SAT1
GO:BP	cell differentiation	GO:0030154	0.00019923 220708354 297	TENM4,IGF2BP1,SYNE2,ST6GAL1,SYT1,TNNI3,IL33,HEY1,DCHS1,L3MBTL3,PF4,TCAP,CIT,SOX11,AKR1C1,TBX15,EGR1,ERRFI1,EPHA5,FHOD3,GPR4,CYP26B1,EPHA7,LRP4,FASN,MYRF,SLIT2,PTPRD,TNFRSF21,STAT1,NFASC,SEMA3D,COL13A1,INSIG1,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,DIO2,RARRES2,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,CBX2,EPHB4,TBX3,PREX1,PPP1R13L,NHSL1,MYO16,NECTIN1,SOX17,SULT1E1,EGR3,NGF,PAQR5,CES1,SYN1,LAMA2,CLU,STMN3,BTG2

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	muscle tissue development	GO:0060537	0.00021775 198778350 305	TENM4,TNNI3,HEY1,TCAP,SOX11,EGR1,FHO D3,CYP26B1,MYH7,BMP2,FOS,PKP2,TBX3,PP P1R13L,TNNC1,BTG2
GO:BP	cell communication	GO:0007154	0.00028017 067967274 94	CBLN2,TENM4,SYT1,PRKG2,TNNI3,IL33,DC N,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,PLPP2,CACNG8, MAST4,RCAN2,CACNA1C,PF4,DTX4,ARAP3, CIT,SOX11,MAGI3,DIRAS3,LYPD1,CYP1B1,E GR1,ERRFI1,EPHA5,PKN3,TRERF1,PLEKHG4, GPR4,DDIT4L,ADGRB2,CYP26B1,ADAMTSL2 ,IFIT5,EPHA7,LRP4,GPR161,SLIT2,PTPRD,TN FRSF19,ACAA2,ADORA2B,TNFRSF21,PTGER 2,STAT1,NFASC,SEMA3D,INSIG1,DOCK4,BM P2,MECOM,TNC,IGFBP4,RARRES2,FOS,SLC1 A1,PKP2,PTPRO,EPHB4,TBX3,PREX1,RAB3B, COL4A3,MYO16,NKD2,IGFBP7,SLC4A8,LTBP 4,SOX17,EGR3,NGF,GPAT3,FGF12,MAML3,R ASSF4,SYN1,DEPTOR,LAMA2,FPR1,CLU,ST MN3,PTPRE
GO:BP	kidney development	GO:0001822	0.00036643 417921627 57	DCHS1,SOX11,EGR1,GPR4,CYP26B1,EPHA7, LRP4,SLIT2,STAT1,BMP2,PTPRO,COL4A3,SO X17,ASS1
GO:BP	urogenital system development	GO:0001655	0.00038842 033451388 64	DCHS1,SOX11,EGR1,GPR4,CYP26B1,EPHA7, LRP4,SLIT2,STAT1,BMP2,TNC,PTPRO,COL4A 3,SOX17,ASS1
GO:BP	heart development	GO:0007507	0.00039113 107489730 01	TENM4,TNNI3,HEY1,DCHS1,CACNA1C,TCAP ,SOX11,DAW1,FHOD3,MYH7,SLIT2,BMP2,PK P2,EPHB4,TBX3,PPP1R13L,TNNC1,SOX17,FG F12

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	cellular developmental process	GO:0048869	0.0004168151831720642	TENM4,IGF2BP1,SYNE2,ST6GAL1,SYT1,TNNI3,IL33,HEY1,DCHS1,L3MBTL3,PF4,TCAP,CIT,SOX11,AKR1C1,TBX15,EGR1,ERRFI1,EPHA5,FHOD3,GPR4,CYP26B1,EPHA7,LRP4,FASN,MYRF,SLIT2,PTPRD,TNFRSF21,STAT1,NFASC,SEMA3D,COL13A1,INSIG1,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,DIO2,RARRES2,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,CBX2,EPHB4,TBX3,PREX1,PPP1R13L,NHSL1,MYO16,NECTIN1,SOX17,SULT1E1,EGR3,NGF,PAQR5,CES1,SYN1,LAMA2,CLU,STMN3,BTG2
GO:BP	renal system development	GO:0072001	0.0005221780209065116	DCHS1,SOX11,EGR1,GPR4,CYP26B1,EPHA7,LRP4,SLIT2,STAT1,BMP2,PTPRO,COL4A3,SOX17,ASS1
GO:BP	vasculature development	GO:0001944	0.0008383797260120117	TNNI3,DCN,F3,CLEC14A,HEY1,PF4,CYP1B1,EGR1,ERRFI1,HOXA3,GPR4,ADGRB2,SLIT2,STAT1,SLC1A1,EPHB4,TBX3,COL4A3,SOX17,EGR3,SAT1
GO:BP	tissue development	GO:0009888	0.0009090883205305645	TENM4,TNNI3,HEY1,DCHS1,TCAP,SOX11,AKR1C1,CYP1B1,EGR1,ERRFI1,FHOD3,HOXA3,GPR4,CYP26B1,MYH7,ADAMTS2,EPHA7,LRP4,GPR161,FASN,SLIT2,TNFRSF19,STAT1,SEMA3D,BMP2,TNC,FOS,PKP2,PTPRO,TBX3,PPP1R13L,TNNC1,NECTIN1,SOX17,CES1,LAMA2,BTG2
GO:BP	muscle organ development	GO:0007517	0.0012239540104813805	TNNI3,TCAP,SOX11,EGR1,CYP26B1,MYH7,BMP2,FOS,PKP2,TNNC1,EGR3,ASS1,LAMA2,BTG2
GO:BP	muscle organ development	GO:0007517	0.0012239540104813805	TNNI3,TCAP,SOX11,EGR1,CYP26B1,MYH7,BMP2,FOS,PKP2,TNNC1,EGR3,ASS1,LAMA2,BTG2

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	regulation of multicellular organismal development	GO:2000026	0.001502022124945712	CBLN2,TENM4,IL33,DCN,F3,HEY1,PF4,SOX11,CYP1B1,ERRFI1,GPR4,ADGRB2,CYP26B1,EPHA7,LRP4,MYRF,SLIT2,PTPRD,TNFRSF21,STAT1,SEMA3D,BMP2,FOS,TBX3,COL4A3,SOX17,EGR3,NGF,LAMA2
GO:BP	cardiac ventricle development	GO:0003231	0.0016395555676946534	TNNI3,HEY1,SOX11,MYH7,SLIT2,PKP2,TBX3,PPP1R13L,TNNC1
GO:BP	blood vessel development	GO:0001568	0.001736156882817618	TNNI3,DCN,F3,CLEC14A,HEY1,PF4,CYP1B1,EGR1,HOXA3,GPR4,ADGRB2,SLIT2,STAT1,SLC1A1,EPHB4,TBX3,COL4A3,SOX17,EGR3,STAT1
GO:BP	cardiac chamber development	GO:0003205	0.0020435202996413283	TNNI3,HEY1,SOX11,MYH7,SLIT2,BMP2,PKP2,TBX3,PPP1R13L,TNNC1
GO:BP	cardiac muscle tissue development	GO:0048738	0.002429399636058663	TENM4,TNNI3,HEY1,TCAP,FHOD3,MYH7,BMP2,PKP2,TBX3,PPP1R13L,TNNC1
GO:BP	cell development	GO:0048468	0.0025168338526229813	TENM4,IGF2BP1,ST6GAL1,SYT1,IL33,HEY1,L3MBTL3,TCAP,SOX11,EPHA5,FHOD3,GPR4,EPHA7,LRP4,FASN,MYRF,SLIT2,PTPRD,TNFRSF21,NFASC,SEMA3D,ZNF804A,BMP2,TNC,PTPRO,EPHB4,TBX3,PREX1,MYO16,NECTIN1,SOX17,NGF,PAQR5,SYN1,LAMA2,CLU,STMN3,BTG2

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	cellular response to stimulus	GO:0051716	0.00260678 106534214 43	TENM4,IGF2BP1,SYT1,SHROOM2,PRKG2,TN NI3,IL33,DCN,GLRX,F3,CLEC14A,HEY1,DCH S1,PLPP2,CACNG8,MAST4,RCAN2,CACNA1C ,PF4,DTX4,ARAP3,CIT,SOX11,MAGI3,DIRAS3 ,LYPD1,AKR1C1,IFIT1,CYP1B1,EGR1,ERRFI1, EPHA5,PKN3,TRERF1,PLEKHG4,GPR4,DDIT4 L,ADGRB2,CYP26B1,CYGB,ADAMTS2,IFIT5 ,EPHA7,LRP4,GPR161,FASN,SLIT2,PTPRD,TN FRSF19,ACAA2,ADORA2B,TNFRSF21,PTGER 2,STAT1,GBP4,SEMA3D,INSIG1,DOCK4,BMP 2,MECOM,TNC,IGFBP4,RARRES2,FOS,SLC1A 1,PTPRO,EPHB4,TBX3,PREX1,COL4A3,MYO1 6,NKD2,IGFBP7,LTBP4,SOX17,EGR3,NGF,GP AT3,FGF12,MAML3,RASSF4,CES1,GCH1,ASS 1,DEPTOR,FPR1,CLU,STMN3,BTG2,PTPRE
GO:BP	cardiac ventricle morphogenesis	GO:0003208	0.00318653 692294998 66	TNNI3,HEY1,SOX11,MYH7,PKP2,PPP1R13L,T NNC1
GO:BP	blood vessel morphogenesis	GO:0048514	0.00439985 888245328 5	TNNI3,DCN,F3,CLEC14A,HEY1,PF4,CYP1B1, HOXA3,GPR4,ADGRB2,SLIT2,STAT1,SLC1A1 ,EPHB4,COL4A3,SOX17,EGR3,SAT1
GO:BP	regulation of cell communication	GO:0010646	0.00453630 349513622 4	SYT1,DCN,F3,HEY1,CACNG8,PF4,ARAP3,CIT ,SOX11,MAGI3,LYPD1,CYP1B1,EGR1,ERRFI1 ,EPHA5,PLEKHG4,GPR4,DDIT4L,CYP26B1,A DAMTS2,IFIT5,EPHA7,LRP4,GPR161,SLIT2, PTPRD,TNFRSF19,ACAA2,ADORA2B,STAT1,I NSIG1,BMP2,MECOM,IGFBP4,SLC1A1,PTPR O,PREX1,NKD2,IGFBP7,SLC4A8,LTBP4,SOX1 7,NGF,GPAT3,FGF12,SYN1,DEPTOR,LAMA2, CLU,STMN3,PTPRE

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	positive regulation of biological process	GO:0048518	0.00484401 929056435 8	CBLN2,TENM4,IGF2BP1,SYNE2,ST6GAL1,SYT1,ADAM19,IL33,DCN,GLRX,F3,HEY1,LAMP3,CACNG8,PF4,PLIN2,CIT,SOX11,AKR1C1,IFI1, CYP1B1,SERPING1,EGR1,EPHA5,TRERF1,HOXA3,GPR4,CYP26B1,IFIT5,EPHA7,LRP4,MYRFL,SLIT2,PTPRD,TNFRSF19,ADORA2B,TNFRSF21,STAT1,CREB5,SEMA3D,DOCK4,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,IGFBP4,DIO2,RARRES2,FOS,SLC1A1,PKP2,EPHB4,TBX3,PREX1,PP1R13L,RAB3B,COL4A3,ENPP4,NKD2,SLC4A8,SOX17,SULT1E1,STARD4,EGR3,NGF,TSTD1,FGF12,MAML3,ARNTL2,CES1,GCH1,ASS1,LAMA2,EPB41L4B,FPR1,CLU,BTG2,PNMA2
GO:BP	regulation of signaling	GO:0023051	0.00514075 801796985 4	SYT1,DCN,F3,HEY1,CACNG8,PF4,ARAP3,CIT,SOX11,MAGI3,LYPD1,CYP1B1,EGR1,ERRFI1, EPHA5,PLEKHG4,GPR4,DDIT4L,CYP26B1,ADAMTSL2,IFIT5,EPHA7,LRP4,GPR161,SLIT2,PTPRD,TNFRSF19,ACAA2,ADORA2B,STAT1,INSIG1,BMP2,MECOM,IGFBP4,SLC1A1,PTPRO,PREX1,NKD2,IGFBP7,SLC4A8,LTBP4,SOX17,NGF,GPAT3,FGF12,SYN1,DEPTOR,LAMA2,CLU,STMN3,PTPRE
GO:BP	neurogenesis	GO:0022008	0.00521790 228096860 9	TENM4,IGF2BP1,SYNE2,SYT1,IL33,HEY1,DC HS1,CIT,SOX11,EPHA5,EPHA7,LRP4,MYRFL,S LIT2,PTPRD,TNFRSF21,NFASC,SEMA3D,ZNF804A,BMP2,TNC,SLC1A1,PTPRO,EPHB4,MYO16,NECTIN1,NGF,SYN1,LAMA2,CLU,STMN3,BTG2
GO:BP	regulation of system process	GO:0044057	0.00528152 774843695 3	TENM4,TNNI3,IL33,CACNA1C,ERRFI1,MYH7,DES,MYRFL,ADORA2B,TNFRSF21,DOCK4,SLC1A1,PKP2,PTPRO,TNNC1,FGF12,GCH1

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	regulation of response to stimulus	GO:0048583	0.00654892 4681057973	ST6GAL1,IL33,DCN,F3,HEY1,CACNG8,PF4,ARAP3,CIT,SOX11,MAGI3,LYPD1,IFIT1,CYP1B1,SERPING1,EGR1,ERRFI1,PLEKHG4,GPR4,DIT4L,CYP26B1,MYH7,ADAMTSL2,IFIT5,EPHA7,LRP4,GPR161,SLIT2,PTPRD,TNFRSF19,ACAA2,ADORA2B,TNFRSF21,STAT1,SEMA3D,INSIG1,BMP2,MECOM,IGFBP4,RARRES2,PTP RO,PREX1,TNNC1,ENPP4,NKD2,IGFBP7,LTB P4,SOX17,NGF,GPAT3,GCH1,DEPTOR,FPR1,CLU,STMN3,PTPRE
GO:BP	heart contraction	GO:0060047	0.00715258 7453124424	TNNI3,CACNA1C,TCAP,MYH7,DES,SLC1A1,PKP2,PPP1R13L,TNNC1,FGF12,GCH1
GO:BP	anatomical structure formation involved in morphogenesis	GO:0048646	0.00804390 806325494	TENM4,DCN,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,PF4,TCAP,SOX11,CYP1B1,FHOD3,HOXA3,GPR4,ADGRB2,SLIT2,STAT1,BMP2,SLC1A1,EPHB4,TBX3,COL4A3,NECTIN1,SOX17,EGR3,SAT1
GO:BP	angiogenesis	GO:0001525	0.00896639 0598344524	DCN,F3,CLEC14A,HEY1,PF4,CYP1B1,HOXA3,GPR4,ADGRB2,SLIT2,STAT1,EPHB4,COL4A3,SOX17,EGR3,SAT1
GO:BP	response to cortisol	GO:0051414	0.00932244 8873520026	CYP1B1,SLIT2,IGFBP7
GO:BP	heart process	GO:0003015	0.01061140 6763685105	TNNI3,CACNA1C,TCAP,MYH7,DES,SLC1A1,PKP2,PPP1R13L,TNNC1,FGF12,GCH1
GO:BP	ventricular cardiac muscle tissue development	GO:0003229	0.01096306 5338905734	TNNI3,MYH7,PKP2,TBX3,PPP1R13L,TNNC1

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	response to chemical	GO:0042221	0.011734364	ST6GAL1, SYT1, IL33, DCN, GLRX, F3, LAMP3, P4, PLIN2, SOX11, LYPD1, AKR1C1, IFIT1, CYP1B1, EGR1, ERRFI1, EPHA5, TRERF1, CYP26B1, CYGB, ADAMTSL2, EPHA7, FASN, SLIT2, TNFRSF19, ACAA2, TNFRSF21, PTGER2, STAT1, NFASC, GBP4, SEMA3D, INSIG1, DOCK4, BMP2, DIO2, RARRES2, FOS, SLC1A1, PTPRO, EPHB4, PREX1, COL4A3, TNNC1, CDO1, IGFBP7, LTBP4, NECTIN1, SOX17, EGR3, NGF, FGF12, CES1, GCH1, ASS1, LAMA2, FPR1, CLU, BTG2, PTPRE
GO:BP	cardiac muscle tissue morphogenesis	GO:0055008	0.014910426	TNNI3, TCAP, MYH7, BMP2, PKP2, TNNC1
GO:BP	negative regulation of signal transduction	GO:0009968	0.015229707	DCN, HEY1, PF4, CIT, EGR1, ERRFI1, DDIT4L, CYP26B1, ADAMTSL2, LRP4, GPR161, SLIT2, PTPRD, ACAA2, STAT1, INSIG1, BMP2, MECOM, IGFBP4, PTPRO, NKD2, SOX17, DEPTOR, CLU, STMN3, PTPRE
GO:BP	movement of cell or subcellular component	GO:0006928	0.016377574	SYNE2, SHROOM2, TNNI3, IL33, DCN, F3, CLEC14A, DCHS1, CACNA1C, PF4, DAW1, CYP1B1, EPA5, PKN3, MYH7, CYGB, EPHA7, SLIT2, NFASC, SEMA3D, DOCK4, BMP2, RARRES2, PKP2, PTPRO, EPHB4, PREX1, TNNC1, NECTIN1, SOX17, EGR3, FMNL1, FGF12, LAMA2, EPB41L4B, PODN
GO:BP	Chemotaxis	GO:0006935	0.018357625	ST6GAL1, F3, PF4, EPHA5, EPHA7, SLIT2, NFASC, SEMA3D, DOCK4, RARRES2, PTPRO, EPHB4, PREX1, NECTIN1, EGR3, LAMA2, FPR1

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	taxis	GO:0042330	0.019980363 06236246	ST6GAL1,F3,PF4,EPHA5,EPHA7,SLIT2,NFASC,SEMA3D,DOCK4,RARRES2,PTPRO,EPHB4,PREX1,NECTIN1,EGR3,LAMA2,FPR1
GO:BP	muscle structure development	GO:0061061	0.021280465 93511042	TNNI3,HEY1,TCAP,SOX11,EGR1,FHOD3,CYP26B1,MYH7,BMP2,FOS,PKP2,TBX3,TNNC1,EGR3,ASS1,LAMA2,BTG2
GO:BP	cardiac muscle contraction	GO:0060048	0.023955021 13606299	TNNI3,CACNA1C,TCAP,MYH7,PKP2,PPP1R13L,TNNC1,FGF12
GO:BP	negative regulation of response to stimulus	GO:0048585	0.025949775 41835246	ST6GAL1,IL33,DCN,HEY1,PF4,CIT,SERPIN G1,EGR1,ERRFI1,DDIT4L,CYP26B1,ADAM TSL2,LRP4,GPR161,SLIT2,PTPRD,ACAA2,STAT1,SEMA3D,INSIG1,BMP2,MECOM,IGFBP4,PTPRO,NKD2,SOX17,DEPTOR,CLU,STMN3,PTPRE
GO:BP	regulation of nervous system development	GO:0051960	0.026117487 30510802	CBLN2,TENM4,IL33,HEY1,SOX11,EPHA7,L RP4,MYRF,SLIT2,PTPRD,TNFRSF21,SEMA3D,BMP2,NGF
GO:BP	regulation of steroid biosynthetic process	GO:0050810	0.026254963 600040735	EGR1,INSIG1,BMP2,IGFBP7,STARD4,CES1
GO:BP	negative regulation of multicellular organismal process	GO:0051241	0.035925026 304143674	IL33,DCN,HEY1,PF4,SOX11,SERPING1,ERR FI1,GPR4,ADGRB2,EPHA7,LRP4,SLIT2,ADORA2B,TNFRSF21,STAT1,SEMA3D,DOCK4,BMP2,SERPINB1,PTPRO,COL4A3,SOX17

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	signal transduction	GO:0007165	0.028515826202616758	TENM4, PRKG2, TNNI3, IL33, DCN, F3, CLEC14A, HEY1, DCHS1, PLPP2, CACNG8, MAST4, RCAN2, CACNA1C, PF4, DTX4, ARAP3, CIT, SOX11, MAGI3, DIRAS3, LYPD1, CYP1B1, EGR1, ERRFI1, EPHA5, PKN3, TRERF1, PLEKHG4, GPR4, DDIT4L, ADGRB2, CYP26B1, ADAMTS2, IFIT5, EPHA7, LRP4, GPR161, SLIT2, PTPRD, TNFRSF19, ACAA2, ADORA2B, TNFRSF21, PTGER2, STAT1, SEMA3D, INSIG1, DOCK4, BMP2, MECOM, IGFBP4, RARRES2, FOS, SLC1A1, PTPRO, EPHB4, PREX1, COL4A3, MYO16, NKD2, IGFBP7, LTBP4, SOX17, NGF, GPAT3, FGF12, MAML3, RASSF4, DEPTOR, FPR1, CLU, STMN3, PTPRE
GO:BP	system process	GO:0003008	0.03735960320011659	TENM4, TNNI3, IL33, SLC22A3, CACNG8, SLC38A5, CACNA1C, TCAP, AFF2, AKR1C1, DAW1, SERPING1, ERRFI1, GPR4, MYH7, DES, MYRF, SLIT2, ADORA2B, TNFRSF21, STAT1, NFASC, DOCK4, FOS, SLC1A1, PKP2, PTPRO, SLC7A2, TBX3, PPP1R13L, COL4A3, TNNC1, SLC4A8, NGF, FGF12, GCH1, BTG2
GO:BP	muscle tissue morphogenesis	GO:0060415	0.040302343162433044	TNNI3, TCAP, MYH7, BMP2, PKP2, TNNC1
GO:BP	muscle contraction	GO:0006936	0.04150910773544184	TNNI3, CACNA1C, TCAP, MYH7, DES, ADORA2B, DOCK4, PKP2, TBX3, PPP1R13L, TNNC1, FGF12
GO:BP	cellular response to chemical stimulus	GO:0070887	0.04602432633036692	SYT1, IL33, DCN, GLRX, F3, PF4, SOX11, LYPD1, AKR1C1, IFIT1, CYP1B1, EGR1, ERRFI1, EPHA5, TEREFR1, CYP26B1, CYGB, ADAMTS2, FASN, SLIT2, TNFRSF19, ACAA2, TNFRSF21, PTGER2, STAT1, GBP4, INSIG1, DOCK4, BMP2, RARRES2, FOS, SLC1A1, PTPRO, PREX1, IGFBP7, LTBP4, SOX17, ERG3, NGF, FGF12, CES1, GCH1, ASS1, CLU, PTPRE

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:BP	response to organic substance	GO:0010033	0.04641042 6613407434	ST6GAL1,IL33,DCN,F3,LAMP3,PF4,PLIN2,SOX11,LYPD1,AKR1C1,IFIT1,CYP1B1,EGR1,ERFI1,EPHA5,TRERF1,CYP26B1,ADAMTSL2,FA ASN,SLIT2,TNFRSF19,TNFRSF21,PTGER2,STAT1,GBP4,INSIG1,BMP2,DIO2,RARRES2,FOS,SLC1A1,COL4A3,CDO1,IGFBP7,LTBP4,SOX17,EGR3,NGF,FGF12,CES1,GCH1,ASS1,CLU,BT G2,PTPRE
GO:CC	cell periphery	GO:0071944	0.00000773 8679696283336	TENM4,SYNE2,SYT1,ADAM19,SHROOM2,PRKG2,DCN,F3,CLEC14A,DCHS1,PLPP2,MMP16,LAMP3,SLC22A3,CACNG8,SLC38A5,CACNA1C,PF4,PLIN2,ARAP3,CIT,SOX11,MAGI3,DIRAS3,LYPD1,SERPING1,ERRFI1,EPHA5,GPR4,A,DGRB2,CAVIN2,ADAMTSL2,DES,IFIT5,EPHA7,LRP4,GPR161,FASN,PTPRD,TNFRSF19,THSD4,ADORA2B,TNFRSF21,PTGER2,NFASC,GP4,SEMA3D,COL13A1,DOCK4,ZNF804A,BMP2,TNC,DIO2,SERPINB1,RARRES2,SLC1A1,PKP2,PTPRO,SLC7A2,EPHB4,PREX1,RAB3B,COL4A3,MYO16,ENPP4,NKD2,IGFBP7,SLC4A8,LTBP4,NECTIN1,FMNL1,PAQR5,LY6K,CACNA2D3,CPM,LAMA2,EPB41L4B,PODN,FPR1,CLU,PTPRE,KCNT2
GO:CC	collagen-containing extracellular matrix	GO:0062023	0.00001002 872774231783	ADAM19,DCN,F3,CLEC14A,PF4,SERPING1,THSD4,COL13A1,TNC,SERPINB1,RARRES2,COL4A3,IGFBP7,LTBP4,LAMA2,PODN,CLU
GO:CC	extracellular matrix	GO:0031012	0.00002386 3836490910184	ADAM19,DCN,F3,CLEC14A,MMP16,PF4,SERPING1,ADAMTSL2,THSD4,COL13A1,TNC,SERPINB1,RARRES2,COL4A3,IGFBP7,LTBP4,LAMA2,PODN,CLU
GO:CC	external encapsulating structure	GO:0030312	0.00002453 5724570987036	ADAM19,DCN,F3,CLEC14A,MMP16,PF4,SERPING1,ADAMTSL2,THSD4,COL13A1,TNC,SERPINB1,RARRES2,COL4A3,IGFBP7,LTBP4,LAMA2,PODN,CLU

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:CC	cell junction	GO:0030054	0.00037436 078216500 74	CBLN2,IGF2BP1,SYNE2,SYT1,SHROOM2,DC HS1,SLC22A3,CACNG8,CACNA1C,MAGI3,LY PD1,DES,EPHA7,LRP4,PTPRD,ADORA2B,NF ASC,COL13A1,ZNF804A,TNC,NMNAT2,SLC1 A1,PKP2,PTPRO,SLC7A2,CCDC85A,PPP1R13L ,RAB3B,SLC4A8,NECTIN1,EGR3,NGF,FGF12, SYN1,LAMA2,EPB41L4B,CLU
GO:CC	synapse	GO:0045202	0.00272246 391566029 9	CBLN2,IGF2BP1,SYT1,SLC22A3,CACNG8,CA CNA1C,LYPD1,DES,EPHA7,LRP4,PTPRD,AD ORA2B,COL13A1,ZNF804A,NMNAT2,SLC1A1 ,PTPRO,RAB3B,SLC4A8,NECTIN1,EGR3,NGF, FGF12,SYN1,LAMA2,CLU
GO:CC	neuron projection	GO:0043005	0.00472807 978892989 8	TENM4,IGF2BP1,SYT1,CACNA1C,EPHA5,CY GB,EPHA7,LRP4,TNFRSF21,STAT1,NFASC,D OCK4,ZNF804A,FOS,NMNAT2,SLC1A1,PTPR O,EPHB4,SLC4A8,NECTIN1,NGF,SYN1,GCH1, ASS1,CLU,STMN3
GO:CC	plasma membrane	GO:0005886	0.00711188 148020666 66	TENM4,SYNE2,SYT1,ADAM19,SHROOM2,PR KG2,F3,CLEC14A,DCHS1,PLPP2,MMP16,LAM P3,SLC22A3,CACNG8,SLC38A5,CACNA1C,PL IN2,ARAP3,CIT,SOX11,MAGI3,DIRAS3,LYPD 1,ERRFI1,EPHA5,GPR4,ADGRB2,CAVIN2,DE S,IFIT5,EPHA7,LRP4,GPR161,FASN,PTPRD,T NFRSF19,ADORA2B,TNFRSF21,PTGER2,NFA SC,GBP4,SEMA3D,COL13A1,DOCK4,ZNF804 A,BMP2,DIO2,SLC1A1,PKP2,PTPRO,SLC7A2, EPHB4,PREX1,RAB3B,MYO16,ENPP4,NKD2,S LC4A8,NECTIN1,FMNL1,PAQR5,LY6K,CACN A2D3,CPM,LAMA2,EPB41L4B,FPR1,PTPRE,K CNT2
GO:CC	somatodendritic compartment	GO:0036477	0.00827755 958013335 1	IGF2BP1,SLC22A3,CACNA1C,CIT,EPHA5,CY GB,EPHA7,LRP4,STAT1,NFASC,ZNF804A,SL C1A1,PTPRO,SLC4A8,NECTIN1,NGF,SYN1,A SS1,CLU

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
GO:CC	extracellular region	GO:0005576	0.008898614504197919	CBLN2,SYNE2,ST6GAL1,SHROOM2,HIST1H2AC,IL33,DCN,GLRX,F3,MMP16,HNMT,PF4,PLIN2,XYLT1,LYPD1,AKR1C1,DAW1,SERPING1,SELENOP,ADAMTSL2,DES,FASN,SLIT2,PTPRD,THSD4,CREB5,SEMA3D,COL13A1,BMP2,TNC,IGFBP4,SERPINB1,LOXL4,RARRES2,SLC1A1,PTPRO,EPHB4,PPP1R13L,RAB3B,COL4A3,ENPP4,IGFBP7,LTBP4,NECTIN1,CHI3L2,NGF,FMNL1,FGF12,LY6K,CREG1,ASS1,CPM,LAMA2,PODN,CLU,BTG2
GO:CC	extracellular space	GO:0005615	0.017268076179569953	CBLN2,SYNE2,SHROOM2,HIST1H2AC,IL33,DCN,GLRX,F3,HNMT,PF4,XYLT1,AKR1C1,SERPING1,SELENOP,DES,FASN,SLIT2,PTPRD,THSD4,CREB5,SEMA3D,COL13A1,BMP2,TNC,IGFBP4,SERPINB1,LOXL4,RARRES2,SLC1A1,PTPRO,EPHB4,RAB3B,COL4A3,ENPP4,IGFBP7,LTBP4,CHI3L2,NGF,FMNL1,FGF12,CREG1,ASS1,CPM,PODN,CLU,BTG2
GO:CC	endomembrane system	GO:0012505	0.02443010637754859	ANKRD50,SYNE2,ST6GAL1,SYT1,ADAM19,PRKG2,IL33,DCN,PLPP2,MMP16,LAMP3,STAMBPL1,PF4,PLIN2,CIT,XYLT1,CHST6,CYP1B1,SERPING1,EPHA5,PKN3,ST6GALNAC3,CYP26B1,SELENOP,GPR161,FASN,MYRF,NFASC,GBP4,COL13A1,INSIG1,DOCK4,TNC,IGFBP4,SERPINB1,RARRES2,FOS,NMNAT2,SLC1A1,RAB3B,COL4A3,ENPP4,NKD2,IGFBP7,SLC4A8,SULT1E1,STARD4,NGF,GPAT3,LY6K,CES1,CREG1,SYN1,GCH1,ASS1,FPR1,CLU,STMN3
GO:CC	dendrite	GO:0030425	0.02641042342301091	IGF2BP1,CACNA1C,EPHA5,EPHA7,LRP4,STAT1,NFASC,ZNF804A,SLC1A1,PTPRO,SLC4A8,NECTIN1,NGF,SYN1,CLU
GO:CC	dendritic tree	GO:0097447	0.02738011199442287	IGF2BP1,CACNA1C,EPHA5,EPHA7,LRP4,STAT1,NFASC,ZNF804A,SLC1A1,PTPRO,SLC4A8,NECTIN1,NGF,SYN1,CLU

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
GO BP				
GO:CC	neuron to neuron synapse	GO:0098984	0.02935591066064505	SYT1,CACNG8,CACNA1C,EPHA7,LRP4,PTPRD,SLC1A1,PTPRO,SLC4A8,NECTIN1,SYN1
GO:CC	axon	GO:0030424	0.038259688130698404	IGF2BP1,SYT1,EPHA5,TNFRSF21,STAT1,NFASC,ZNF804A,NMNAT2,SLC1A1,PTPRO,SLC4A8,NECTIN1,NGF,SYN1,STMN3
GO:CC	hippocampal mossy fiber to CA3 synapse	GO:0098686	0.04346106138568958	SYT1,EPHA7,PTPRD,NECTIN1
KEGG	Hypertrophic cardiomyopathy	KEGG:05410	0.0007855460316975669	TNNI3,CACNG8,CACNA1C,MYH7,DES,TNNC1,CACNA2D3,LAMA2
KEGG	Dilated cardiomyopathy	KEGG:05414	0.0011741949455025705	TNNI3,CACNG8,CACNA1C,MYH7,DES,TNNC1,CACNA2D3,LAMA2
KEGG	Cardiac muscle contraction	KEGG:04260	0.005579893182070971	TNNI3,CACNG8,CACNA1C,COX7A1,MYH7,TNNC1,CACNA2D3
KEGG	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	KEGG:05412	0.02261355374411388	CACNG8,CACNA1C,DES,PKP2,CACNA2D3,LAMA2

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
TF	Factor: AP-2gamma; motif: GCCYNN GGS	TF:M0 0470	0.00137393 199966900 2	ANKRD50,SYNE2,ADAM19,SHROOM2,PRKG2,TNNI3,SARDH,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,PLPP2,MCF2L2,L3MBTL3,SLC22A3,CACNG8,CACNA1C,PF4,PLIN2,DTX4,COX7A1,ARAP3,ZFHX4,CIT,SOX11,MAGI3,XYLT1,AFF2,LYPD1,TBX15,DENNND2D,CYP1B1,SERPING1,EGR1,ERRFI1,EPHA5,PKN3,TRERF1,PLEKHG4,FHD3,HOXA3,GPR4,ADGRB2,CYP26B1,MYH7,SMIM3,CYGB,ADAMTSL2,DES,IFIT5,LRP4,GP161,FASN,MYRF,MKI67,ACAA2,ADORA2B,TNFRSF21,PTGER2,TMEM200A,SEMA3D,COL13A1,INSIG1,BMP2,MECOM,TNC,IGFBP4,SERPINB1,LOXL4,SH2D4A,RARRES2,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,CBX2,SLC7A2,EPHB4,CCDC85A,TBX3,PREX1,PPP1R13L,COL4A3,SH3TC1,TNNC1,ENPP4,CDO1,NKD2,IGFBP7,CABLES2,SLC4A8,LTBP4,NECTIN1,STARD4,EGR3,CHI3L2,NGF,FMNL1,SENP7,RASSF4,LY6K,CREG1,SYN1,PLEKHA6,GCH1,CACNA2D3,ASS1,EPB41L4B,PODN,SAT1,STMN3,BTG2,PTPRE,KCNT2,PRUNE2,ACSS3,PNMA2,DUSP23
TF	Factor: AP-2gamma; motif: GCCYNN GGS; match class: 1	TF:M0_0470_1	0.00654128 788398072 4	ANKRD50,SYNE2,SHROOM2,PRKG2,F3,CLEC14A,DCHS1,PLPP2,MCF2L2,L3MBTL3,SLC22A3,CACNG8,CACNA1C,PF4,PLIN2,DTX4,ARAP3,ZFHX4,CIT,SOX11,MAGI3,LYPD1,DENNND2D,CYP1B1,SERPING1,EGR1,PKN3,PLEKHG4,FHD3,GPR4,ADGRB2,CYP26B1,MYH7,SMIM3,CYGB,DES,LRP4,GPR161,FASN,MKI67,ADORA2B,TNFRSF21,PTGER2,INSIG1,BMP2,LOXL4,SH2D4A,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,CBX2,SLC7A2,EPHB4,CCDC85A,TBX3,PPP1R13L,COL4A3,SH3TC1,NKD2,IGFBP7,CABLES2,LTBP4,NECTIN1,STARD4,CHI3L2,NGF,FMNL1,LY6K,PLEKHA6,GCH1,CACNA2D3,ASS1,EPB41L4B,PODN,SAT1,STMN3,PTPRE,KCNT2,PRUNE2

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
GO BP				
TF	Factor: Churchill; motif: CGGGNN	TF:M00986	0.00729204 896353627 2	CBLN2,TENM4,IGF2BP1,ANKRD50,SYNE2,VAT1L,ST6GAL1,SYT1,ADAM19,SHROOM2,PRKG2,HIST1H2AC,TNNI3,SARDH,GLRX,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,PLPP2,MCF2L2,L3MBTL3,MMP16,SLC22A3,CACNG8,SLC38A5,CACNA1C,PLIN2,DTX4,TCAP,COX7A1,ARAP3,ZFHX4,CIT,SOX11,MAGI3,XYLT1,AFF2,DIRAS3,CHST6,LYPD1,TBX15,IFIT1,DENND2D,DAW1,CYP1B1,SERPING1,EGR1,ERRFI1,EPHA5,PKN3,TRERF1,PLEKHG4,FHOD3,HOXA3,GPR4,ST6GALNAC3,DDIT4L,ADGRB2,CYP26B1,MYH7,SMIM3,SELENOP,CYGB,ADAMTSL2,DES,IFIT5,EPHA7,LRP4,GPR161,FASN,MYRF,SLIT2,MKI67,ACAA2,ADORA2B,TNFRSF21,PTGER2,STAT1,NFASC,GBP4,CREB5,TMEM200A,SEMA3D,COL13A1,INSIG1,DOCK4,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,IGFBP4,SERPINB1,LOXL4,SH2D4A,RARRES2,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,CBX2,SLC7A2,EPHB4,CCDC85A,TBX3,PREX1,PPP1R13L,RAB3B,NHSL1,COL4A3,C2CD6,SH3TC1,TNNC1,NKD2,IGFBP7,CABLES2,LRCH2,SLC4A8,LTBP4,NECTIN1,SOX17,STARD4,EGR3,NGF,TSTD1,GPAT3,FMNL1,FGF12,MAPL3,SENP7,PAQR5,RASSF4,LY6K,CREG1,SYN1,PLEKHA6,GCH1,CACNA2D3,ASS1,CPM,DEPTOR,LAMA2,EPB41L4B,PODN,CLU,SAT1,STMN3,BTG2,PTPRE,KCNT2,PRUNE2,ACSS3,PNMA2,DUSP23

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjustedp-value	Intersections
	GO BP			
TF	Factor: TF:M0 Churchill; motif: CGGGNN; match class: 1	0986_1	0.008959087	CBLN2,TENM4,IGF2BP1,ANKRD50,SYNE2,VAT1L,ADAM19,SHROOM2,PRKG2,TNNI3,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,PLPP2,MCF2L2,L3MBTL3,MMP16,SLC22A3,CACNG8,SLC38A5,ACNA1C,PLIN2,DTX4,COX7A1,ARAP3,ZFHX4,SOX11,MAGI3,XYLT1,AFF2,DIRAS3,CHST6,DENND2D,CYP1B1,SERPING1,EGR1,ERRFI1,PKN3,TRERF1,PLEKHG4,FHOD3,HOXA3,GPR4,ST6GALNAC3,DDIT4L,ADGRB2,CYP26B1,SMIM3,CYGB,ADAMTSL2,DES,IFIT5,EPHA7,LRP4,GPR161,FASN,MYRF,SLIT2,MKI67,ADORA2B,TNFRSF21,PTGER2,STAT1,NFASC,TMEM200A,COL13A1,INSIG1,DOCK4,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,IGFBP4,SERPINB1,LOXL4,SH2D4A,RARRES2,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,CBX2,SLC7A2,EPHB4,CCDC85A,TBX3,PREX1,PPP1R13L,RAB3B,COL4A3,C2CD6,NKD2,IGFBP7,CABLES2,LRCH2,LTBP4,NECTIN1,SOX17,EGR3,NGF,TSTD1,GPAT3,FMNL1,FGF12,MAML3,SENP7,LY6K,SYN1,PLEKHA6,GCH1,CACNA2D3,ASS1,CPM,EPB41L4B,PODN,SAT1,STMN3,BTG2,KCNT2,PRUNE2,ACSS3,PNA2,DUSP23

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjustedp-value	Intersections
	GO BP			
TF	Factor: E2F-2; motif: GCGCGC GCNCS; match class: 1	TF:M1 1529_1	0.00937449 395516990 8	CBLN2,TENM4,IGF2BP1,ANKRD50,SYNE2,VAT1L,SYT1,ADAM19,SHROOM2,PRKG2,HIST1H2AC,TNNI3,SARDH,GLRX,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,PLPP2,MCF2L2,L3MBTL3,MMP16,LAMP3,SLC22A3,CACNG8,SLC38A5,RCAN2,CACNA1C,PF4,PLIN2,DTX4,TCAP,COX7A1,ARAP3,ZFHX4,CIT,SOX11,MAGI3,XYLT1,AFF2,DIRAS3,CHST6,LYPD1,TBX15,DENND2D,DAW1,CYP1B1,SERPING1,EGR1,ERRFI1,EPHA5,PKN3,TRERF1,PLEKHG4,FHOD3,HOXA3,GPR4,ST6GALNAC3,DDIT4L,ADGRB2,CYP26B1,CAVIN2,MYH7,SMIM3,SELENOP,CYGB,ADAMTSL2,DES,IFIT5,EPHA7,LRP4,GPR161,FASN,MYRF,SLIT2,PTPRD,MKI67,ACAA2,ADORA2B,TNFRSF21,PTGER2,STAT1,NFASC,TMEM200A,SEMA3D,COL13A1,INSIG1,DOCK4,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,IGFBP4,SERPINB1L,OXL4,SH2D4A,RARRES2,FOS,NMNAT2,SLC1A1,PKP2,PTPRO,CBX2,SLC7A2,EPHB4,CCDC85A,TBX3,PREX1,PPP1R13L,RAB3B,COL4A3,C2CD6,TNNC1,ENPP4,CDO1,NKD2,IGFBP7,CABLES2,LRCH2,SLC4A8,LTBP4,NECTIN1,SOX17,STARD4,EGR3,NGF,TSTD1,GPAT3,FMNL1,MAML3,SENP7,PAQR5,RASSF4,LY6K,CES1,CREG1,SYN1,PLEKHA6,GCH1,CACNA2D3,ASS1,CPM,DEPTOR,LAMA2,EPB41L4B,PODN,CLU,SAT1,STMN3,BTG2,PTPRE,KCNT2,PRUNE2,ACSS3,PNMA2,DUSP23

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
GO BP				
TF	Factor: KLF15; motif: RCCMCR CCCMCN ; match class: 1	TF:M1 2160_1	0.00964316 951065488 1	IGF2BP1,ANKRD50,SYNE2,VAT1L,SYT1,SHRO OM2,PRKG2,TNNI3,SARDH,HEY1,DCHS1,PLPP 2,MCF2L2,L3MBTL3,CACNG8,CACNA1C,HNM T,PLIN2,DTX4,TCAP,COX7A1,ARAP3,ZFHX4,S OX11,MAGI3,XYLT1,DIRAS3,CHST6,LYPD1,IFI T1,DENND2D,CYP1B1,SERPING1,EGR1,ERRFI1 ,PKN3,TRERF1,PLEKHG4,FHOD3,HOXA3,GPR4 ,ST6GALNAC3,DDIT4L,ADGRB2,CYP26B1,MY H7,CYGB,DES,EPHA7,GPR161,FASN,MYRF,MKI 67,ACAA2,STAT1,NFASC,TMEM200A,COL13A 1,INSIG1,ZNF804A,MECOM,IGFBP4,SERPINB1, LOXL4,SH2D4A,RARRES2,FOS,PKP2,PTPRO,C BX2,EPHB4,CCDC85A,PREX1,RAB3B,COL4A3, SH3TC1,NKD2,CABLES2,LRCH2,LTBP4,NECTIN1,SOX17,STARD4,EGR3,NGF,TSTD1,FMNL1,SEN P7,ARNTL2,LY6K,CREG1,SYN1,PLEKHA6,C ACNA2D3,ASS1,DEPTOR,EPB41L4B,PODN,CLU,STMN3,BTG2,PTPRE,PNMA2
TF	Factor: AP-2; motif: SNNNCC NCAGGC N	TF:M0 0915	0.01006844 852679771	CBLN2,TENM4,IGF2BP1,ANKRD50,SYNE2, VAT1L,ADAM19,SHROOM2,PRKG2,TNNI3,SARDH ,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,PLPP2,L3MBTL3,M MP16,CACNG8,SLC38A5,CACNA1C,PF4,PLIN2, CIT,SOX11,MAGI3,XYLT1,AFF2,DIRAS3,TBX15 ,IFIT1,DENND2D,DAW1,CYP1B1,SERPING1,EG R1,ERRFI1,PKN3,TRERF1,PLEKHG4,FHOD3,HO XA3,GPR4,ST6GALNAC3,DDIT4L,CYP26B1,CA VIN2,MYH7,SMIM3,CYGB,DES,IFIT5,EPHA7,L RP4,GPR161,FASN,MYRF,SLIT2,ACAA2,ADORA 2B,TNFRSF21,PTGER2,COL13A1,INSIG1,BMP 2,IGFBP4,SERPINB1,LOXL4,SH2D4A,FOS,SLC1 A1,PKP2,CBX2,CCDC85A,TBX3,PREX1,PPP1R1 3L,RAB3B,NHSL1,COL4A3,SH3TC1,ENPP4,CDO 1,NKD2,IGFBP7,SLC4A8,NECTIN1,SOX17,STAR D4,NGF,TSTD1,GPAT3,FMNL1,PAQR5,RASSF4, LY6K,CES1,CREG1,SYN1,GCH1,CACNA2D3,AS S1,CPM,LAMA2,EPB41L4B,PODN,CLU,SAT1,B TG2,KCNT2,PRUNE2,ACSS3,PNMA2,DUSP23

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
GO BP				
TF	Factor: MOVO-B; motif: GNGGG GG; match class: 1	TF:M0 1104_1	0.01022519 5	IGF2BP1,ANKRD50,SYNE2,ADAM19,F3,HEY1,DCHS1,PLPP2,MCF2L2,L3MBTL3,SLC22A3,CACNG8,CACNA1C,PLIN2,DTX4,ARAP3,SOX11,MAGI3,XYLT1,DIRAS3,DENND2D,CYP1B1,SERPING1,EGR1,ERRFI1,PKN3,TRERF1,PLEKHG4,FHOD3,HOXA3,GPR4,ADGRB2,CYP26B1,CYGB,ADAMTSL2,DES,LRP4,FASN,MYRF,PTGER2,STAT1,NFASC,TMEM200A,INSIG1,DOCCK4,ZNF804A,BMP2,MECOM,IGFBP4,SERPINB1,LOXL4,SH2D4A,RARRES2,FOS,PKP2,CBX2,EPHB4,CCDC85A,PREX1,RAB3B,NKD2,IGFBP7,CABLES2,LTBP4,EGR3,NGF,TSTD1,FMNL1,MAML3,SENP7,SYN1,PLEKHA6,GCH1,CACNA2D3,ASS1,STMN3,BTG2,PRUNE2,PNMA2,DUSP23
TF	Factor: PATZ; motif: GGGGN GGGGG MKGGR RNGGNR N; match class: 1	TF:M1 0026_1	0.01462190 9	TENM4,ANKRD50,SYNE2,SYT1,ADAM19,SHROOM2,F3,HEY1,DCHS1,PLPP2,L3MBTL3,MP16,CACNG8,SLC38A5,CACNA1C,PF4,DTX4,COX7A1,ARAP3,SOX11,MAGI3,XYLT1,AFF2,DENND2D,CYP1B1,SERPING1,EGR1,ERRFI1,PKN3,TRERF1,PLEKHG4,FHOD3,CYP26B1,ADAMTSL2,EPHA7,LRP4,GPR161,FASN,MYRF,SLIT2,MKI67,TNFRSF21,ZNF804A,BMP2,MECOM,IGFBP4,LOXL4,RARRES2,FOS,NMNT2,PKP2,CBX2,EPHB4,PREX1,RAB3B,NKD2,LRCH2,LTBP4,NECTIN1,SOX17,EGR3,FMNL1,MAML3,SENP7,PLEKHA6,CACNA2D3,ASS1,EPB41L4B,PODN,STMN3,BTG2,PNMA2

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
TF	Factor: CSX; motif: NKRA G WGS; match class: 1	TF:M1 0008_1	0.01777742 374815934 8	TENM4,IGF2BP1,ANKRD50,VAT1L,PRKG2,T NNI3,F3,HEY1,PLPP2,MMP16,CACNG8,CACN A1C,ARAP3,ZFHX4,SOX11,MAGI3,LYPD1,TB X15,DENND2D,CYP1B1,ERRFI1,TRERF1,PLE KHG4,FHOD3,ST6GALNAC3,ADGRB2,CYP26 B1,MYH7,CYGB,ADAMTSL2,SLIT2,ACAA2,T NFRSF21,STAT1,TMEM200A,IGFBP4,SH2D4A ,SLC1A1,PKP2,SLC7A2,TBX3,PPP1R13L,NKD 2,IGFBP7,NECTIN1,STARD4,EGR3,CHI3L2,N GF,TSTD1,SENP7,PLEKHA6,CACNA2D3,DEP TOR,PODN,CLU,STMN3,BTG2,KCNT2,ACSS3 ,DUSP23
TF	Factor: WT1; motif: NNGGG NGGGSG N	TF:M0 7436	0.02408165 329259009 3	TENM4,IGF2BP1,ANKRD50,SYNE2,SYT1,SHR OOM2,PRKG2,SARDH,GLRX,HEY1,DCHS1,P LPP2,L3MBTL3,CACNG8,MAST4,CACNA1C,P LIN2,TCAP,COX7A1,ARAP3,ZFHX4,SOX11,M AGI3,XYLT1,AFF2,DIRAS3,TBX15,DENND2D ,SERPING1,EGR1,ERRFI1,EPHA5,TRERF1,PL EKHG4,HOXA3,MYH7,CYGB,ADAMTSL2,DE S,EPHA7,FASN,MYRF,THSD4,STAT1,TMEM2 00A,COL13A1,DOCK4,ZNF804A,BMP2,MECO M,IGFBP4,DIO2,SERPINB1,LOXL4,FOS,PKP2, PTPRO,CBX2,EPHB4,CCDC85A,TBX3,PREX1, RAB3B,COL4A3,NKD2,CABLES2,LRCH2,LTB P4,NECTIN1,SOX17,STARD4,EGR3,FMNL1,F GF12,SENP7,SYN1,PLEKHA6,CACNA2D3,AS S1,LAMA2,EPB41L4B,PODN,STMN3,BTG2,K CNT2,ACSS3,PNMA2

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
GO BP				
TF	Factor: EGR1; motif: NACGCC CACGCA NW	TF:M03896	0.03000396186145025	TENM4,IGF2BP1,ANKRD50,SYNE2,SYT1,ADAM19,SHROOM2,PRKG2,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,PLPP2,MCF2L2,L3MBTL3,CACNG8,ARAP3,ZFHX4,CIT,SOX11,MAGI3,XYLT1,AFF2,DIRAS3,EGR1,ERRFI1,PKN3,TRERF1,FHOD3,CYGB,ADAMTS2,DES,LRP4,FASN,MKI67,ACAA2,ADORA2B,TNFRSF21,PTGER2,STAT1,TMEM200A,COL13A1,INSIG1,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,IGFBP4,SERPINB1,LOXL4,SH2D4A,RARRES2,NMNAT2,SLC1A1,PKP2,PTPRO,CBX2,SLC7A2,EPHB4,CCDC85A,PREX1,PP1R13L,CABLES2,LTBP4,SOX17,TSTD1,FMNL1,SENP7,RASSF4,CES1,CREG1,SYN1,GCH1,CACNA2D3,ASS1,CPM,DEPTOR,EPB41L4B,STMN3,BTG2,PRUNE2,PNMA2,DUSP23
TF	Factor: MOVO-B; motif: GNGGG GG	TF:M01104	0.037187147216188564	TENM4,IGF2BP1,ANKRD50,SYNE2,VAT1L,ST6GAL1,SYT1,ADAM19,SHROOM2,PRKG2,ARDH,GLRX,F3,CLEC14A,HEY1,DCHS1,PLPP2,MCF2L2,L3MBTL3,MMP16,SLC22A3,CACNG8,SLC38A5,CACNA1C,PLIN2,DTX4,COX7A1,ARAP3,ZFHX4,CIT,SOX11,MAGI3,XYLT1,AF2,DIRAS3,CHST6,TBX15,DENND2D,DAW1,CYP1B1,SERPING1,EGR1,ERRFI1,EPHA5,PKN3,TRERF1,PLEKHG4,FHOD3,HOXA3,GPR4,ST6GALNAC3,DDIT4L,ADGRB2,CYP26B1,CYGB,ADAMTS2,DES,EPHA7,LRP4,FASN,MYRF,ADORA2B,TNFRSF21,PTGER2,STAT1,NFASC,GBP4,TMEM200A,INSIG1,DOCK4,ZNF804A,BMP2,MECOM,TNC,IGFBP4,SERPINB1,LOXL4,SH2D4A,RARRES2,FOS,SLC1A1,PKP2,PTPRO,CBX2,SLC7A2,EPHB4,CCDC85A,TBX3,PREX1,RAB3B,COL4A3,C2CD6,SH3TC1,TNNC1,NKD2,IGFBP7,CABLES2,LRCH2,LTBP4,EGR3,NF,STSD1,FMNL1,MAML3,SENP7,RASSF4,SYN1,PLEKHA6,GCH1,CACNA2D3,ASS1,CPM,EPB41L4B,PODN,STMN3,BTG2,PTPRE,PRUNE2,ACSS3,PNMA2,DUSP23

*Продолжение таблицы 11*

Source	Term name	Term id	Adjusted p-value	Intersections
	GO BP			
HP	Supraventricular arrhythmia	HP:0005115	0.00505273 82978781	SYNE2,TNNI3,CACNA1C,FHOD3,MYH7,DES,BMP2,PKP2,TNNC1
HP	Proximal muscle weakness in upper limbs	HP:0008997	0.02328729 8634346008	SYNE2,TCAP,MYH7,LRP4,COL13A1,LAMA2

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТОТАЛЬНОГО АНОМАЛЬНОГО ДРЕНАЖА ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

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

Всем пациентам, включенным в исследование, была выполнена хирургическая коррекция ТАДЛВ с созданием прямого вено-атриального анастомоза. Во всех случаях ( $n=164$ ), оперативное лечение проводилось в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегического ареста. В 16 (9,7%) случаях пациентам была выполнена баллонная атриосептостомия (операция Рашкинда) в качестве первичного этапа предоперационной подготовки с проведением оперативного вмешательством на открытом сердце в дальнейшем. Экстренное оперативное вмешательство на открытом сердце определялось как вмешательство в первые 24 часа после госпитализации в профильный стационар, проводимое в условиях искусственного кровообращения и было выполнено в 34 (20,7%) случаях.

#### 4.1.1 Дооперационная характеристика пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен

Среди пациентов, включенных в исследование, были представлены дети разного возрастного диапазона и антропометрических параметров. При оценке дооперационных базовых характеристик пациентов были учтены как количественные факторы (возраст, масса тела, уровень сатурации, Z-score конечно-диастолического размера ЛЖ и индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ), так и количественные (характер госпитализации (экстренная\не экстренная, тип легочного венозного кровотока, необходимость в предоперационной искусственной вентиляции легких, инотропной поддержке). Данные

количественные и качественные показатели представлены в таблице 12 в соответствии с “классическими” типами порока.

Таблица 12 – Базовая дооперационная характеристика количественных показателей пациентов с I - IV типом ТАДЛВ

		Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV	p
Возраст	M±SD	168,9±608,2	63,5±64,8	22,8±28,2	141,4±180,3	0,33
	min÷max	1÷4901	2÷317	1÷159	6÷514	
	Me (LQ;UQ)	59 (21; 102)	39,5 (20; 81)	15 (7; 28)	41 (9; 203)	
Масса тела	M±SD	4,9±4,3	4,1±1	3,3±0,6	4,4±2	0,09
	min÷max	2,5÷35	2,7÷8	2,4÷5,4	2,8÷7,5	
	Me (LQ;UQ)	4,3 (3,4; 5)	3,9 (3,5; 4,6)	3,3 (3; 3,6)	3,7 (3; 7,2)	
SatO2	M±SD	81,5±9,5	82,2±8,2	79,6±10,3	83±9,9	0,65
	min÷max	45÷100	50÷97	45÷98	71÷100	
	Me (LQ;UQ)	82,5(78; 86)	83,5 (79; 88)	80 (75; 86)	78 (77; 88)	
Z-score LV	M±SD	-3,6±1,1	-3,3±1,2	-3,8±1,54	-2,7±2,1	0,11
	min÷max	-6,2 ÷ -1,32	-5,5 ÷ -0,4	-6,2 ÷ -0,4	-5,1÷0,78	
	Me (LQ;UQ)	-3,7 (-4,3; -2,9)	-3,2 (-3,9; -2,8)	-3,7 (-5,4; -2,8)	-3,4 (-4,6; -1,3)	
ИКДО ЛЖ	M±SD	23,1±9,5	25,1±10,1	19,7±11,8	31,7±22,2	0,06
	min÷max	7,6÷52,7	8,8÷52,6	5,7÷52,7	11,3÷75,7	
	Me (LQ;UQ)	20,3 (16,3; 28,7)	24,6 (18,8; 28,8)	19 (8,9; 26,3)	20,1 (17,5; 42)	

Среди дооперационных количественных показателей (таблица 12), у пациентов с I – IV типом ТАДЛВ статистически достоверных различий выявлено не было. Помимо количественных, были проанализированы дооперационные качественные показатели, представленные в таблице 13.

Таблица 13 – Базовая дооперационная характеристика качественных показателей пациентов с I - IV типом ТАДЛВ

Показатель		Тип I		Тип II		Тип III		Тип IV		$\Sigma$		p
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Обструкция ЛВК	да	29	40,8	15	21,1	25	35,2	2	2,8	71	43,3	0,0001
	нет	47	50,5	31	33,3	7	7,5	8	8,6	93	56,7	
	$\Sigma$	76	46,3	46	28,1	32	19,5	10	6,1	164	100	
Экстренная госпитализация	да	34	39,5	18	20,9	29	33,7	5	5,8	86	52,4	0,0001
	нет	42	53,8	28	35,9	3	3,9	5	6,4	78	47,6	
	$\Sigma$	76	46,3	46	28,1	32	19,5	10	6,1	164	100	
Инотропная поддержка	да	13	39,4	5	15,1	13	39,4	2	6,1	33	20,1	0,01
	нет	63	48,1	41	31,3	19	14,5	8	6,1	131	79,9	
	$\Sigma$	76	46,3	46	28,1	32	19,5	10	6,1	164	100	
ИВЛ	да	23	39	10	16,9	23	39	3	5,1	59	36	0,0001
	нет	53	50,5	36	34,3	9	8,6	7	6,6	105	64	
	$\Sigma$	76	46,3	46	28,1	32	19,5	10	6,1	164	100	

Согласно данным таблицы 13, обструкция легочного венозного кровотока наиболее часто определялась при III (25\32) и IV (2\10) типе порока, необходимость экстренной госпитализации (29\32), дооперационной инотропной поддержки (13\32) и дооперационной ИВЛ (23\32) у пациентов с III типом также была наибольшей. Кроме того, у пациентов с обструктивным типом легочного венозного кровотока, необходимость госпитализации в реанимационное отделение, дооперационной искусственной вентиляции легких и инотропной поддержки была существенно выше по сравнению с пациентами без обструкции легочного венозного кровотока и составила 70,9%, 84,7% и 87,8% соответственно (см. главу 2, «Характеристика пациентов, включенных в исследование»).

#### **4.1.2 Интраоперационная характеристика пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен**

При проведении коррекции порока в условиях искусственного кровообращения в подавляющем большинстве случаев артериальная канюля устанавливалась по стандартной методике непосредственно в восходящую аорту, и лишь в 4 случаях артериальная канюля была установлена в брахиоцефальный ствол через предварительно анастомозированный с артериальным сосудом синтетический сосудистый протез 3,5-4 мм в диаметре. Системный венозный дренаж обеспечивался бикавальной канюляцией полых вен, при необходимости использования циркуляторного ареста – установкой одной венозной канюли в правое предсердие. Общая характеристика интраоперационного периода представлены в таблице 14.

**Таблица 14 – Общие интраоперационные данные пациентов с ТАДЛВ**

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

Примечание: ЭКК – искусственное кровообращение

При оценке распределения параметров интраоперационного периода в зависимости от типа порока (табл. 15) показано, что длительность операции, время пережатия и искусственного кровообращения были наименьшими при II (кардиальном) типе ТАДЛВ. Необходимо отметить, что время пережатия аорты при IV типе было меньше, чем при I и III типе порока при сопоставимом времени искусственного кровообращения, что, вероятно, обусловлено часто встречающимся вариантом дренирования левых легочных вен через вертикальную

вену в левый венозный угол при смешанном типе. В свою очередь, данная анатомическая ситуация может быть скорректирована посредством анастомозирования вертикальной вены с ушком левого предсердия без использования кардиоплегического ареста в условиях параллельного кровообращения.

Таблица 15 – Распределение характеристик интраоперационного периода в зависимости от типа порока

Тип порока	Интраоперационный параметр	Mean±SD	Min÷Max	Me (LQ; UQ)
I тип	Длительность операции	187,3±50,9	105÷307	184,5 (150; 210)
	ACC	45,8±19,4	17÷107	45 (29; 59)
	ЭКК	97,3±34,6	47÷202	96 (72; 116)
II тип	Длительность операции	137,9±32,3	90÷252	132,5 (120; 150)
	ACC	26,2±7,3	16÷51	25 (22; 29)
	ЭКК	56,3±13,3	26÷85	55 (46; 66)
III тип	Длительность операции	190,7±56,7	110÷340	174 (150; 219)
	ACC	54±20,6	20÷115	51,5 (37; 65)
	ЭКК	96,2±30,3	50÷187	91,5 (73; 112)
IV тип	Длительность операции	170±24,6	125÷200	175 (150; 195)
	ACC	39,7±16,5	17÷72	38,5 (29; 43)
	ЭКК	97,2±24,6	57÷132	97 (79; 125)

Примечание: ACC – пережатие аорты, ЭКК – искусственное кровообращение

Как видно из таблицы 16, температурный режим при проведении искусственного кровообращения варьировался от уровня глубокой гипотермии до спонтанного охлаждения и представлен в зависимости от типа хирургической техники.

Таблица 16 – Гипотермия при пропроведении коррекции ТАДЛВ в условиях искусственного кровообращения при использовании различных хирургических техник

	Mean±SD	Min÷Max	Me (LQ; UQ)
Верхний доступ (по B.L. Tucker)	23,2±4,8	18÷ 32	23 (18; 28)
Биатриальный доступ (по H.B. Shumacker)	28,4± 5,5	18 ÷34	30 (25; 34)
Внутрипредсердный тоннель с переводом ЛВ в левое предсердие	30,1± 5,3	18÷ 35	32,5 (28; 34)
Ретрокардиальный доступ	18,3± 1,1	18 ÷22	18 (18; 18)
Трансатриальный-транссептальный доступ	21,2±4,2	18 ÷30	18,5 (18; 26)
Реконструкция бассейна ВПВ без \ с рассечением атрио-кавального устья, в т.ч. операция Warden	29,1± 5,9	20 ÷34	31 (25; 34)
Комбинированная хирургическая техника	23±5,7	18÷ 33	20 (18; 27)

Глубокая гипотермия с циркуляторным арестом (DHCA) был использована в 40 (24,4%) случаях. У пациентов с аномальным дренажом легочных вен и наличием восходящей или нисходящей вертикальной вены выполнялось лигирование или лигирование с пересечением вертикальной вены (рис. 45 а-г). Только в 7 случаях (5 супракардиальных и 2 инфракардиальных) проходимость вертикальной вены интраоперационно была сохранена с уменьшением ее просвета, при этом в одном из данных наблюдений (супракардиальный тип) вертикальная вена была лигирована в ходе отсроченного закрытия грудной клетки.

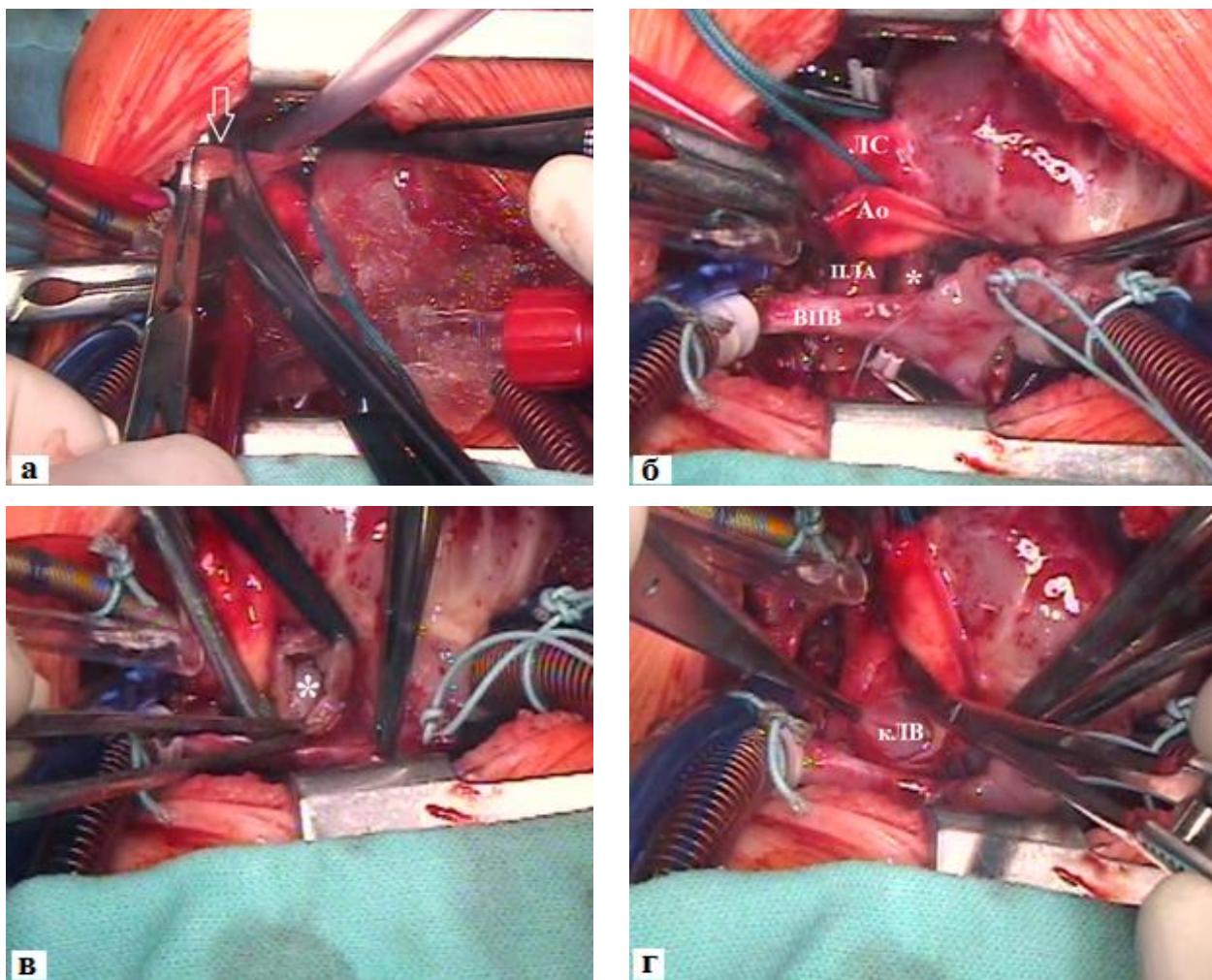


Рисунок 45 а-г – Хирургическая коррекция супракардиального типа порока верхним доступом с пересечением восходящей вертикальной вены

Примечание: а – пересечение восходящей вертикальной вены (обозначена объемной стрелкой), б – выделенный коллектор легочных вен в межаортокавальном пространстве (обозначен \*), в – сформированный разрез левого предсердия (обозначен \*), г – разрез коллектора легочных вен.Ao – аорта, ЛС – легочный ствол, ВПВ – верхняя полая вена, ПЛА – правая легочная артерия, кЛВ – коллектор легочных вен

У пациентов с нисходящей вертикальной веной (35 пациентов с поддиафрагмальным дренированием коллектора легочных вен при инфракардиальном и смешанном типах порока) в 71,5% случаев нисходящая вертикальная вена была пересечена на уровне диафрагмы (рис. 46 а-е), в остальных 28,5 % случаев нисходящая вертикальная вена была лигирована с сохранением ее непрерывности. Лишь в 2 (5,7%) наблюдениях проходимость вены была интраоперационно сохранена с уменьшением ее просвета (рис. 47 а, б).

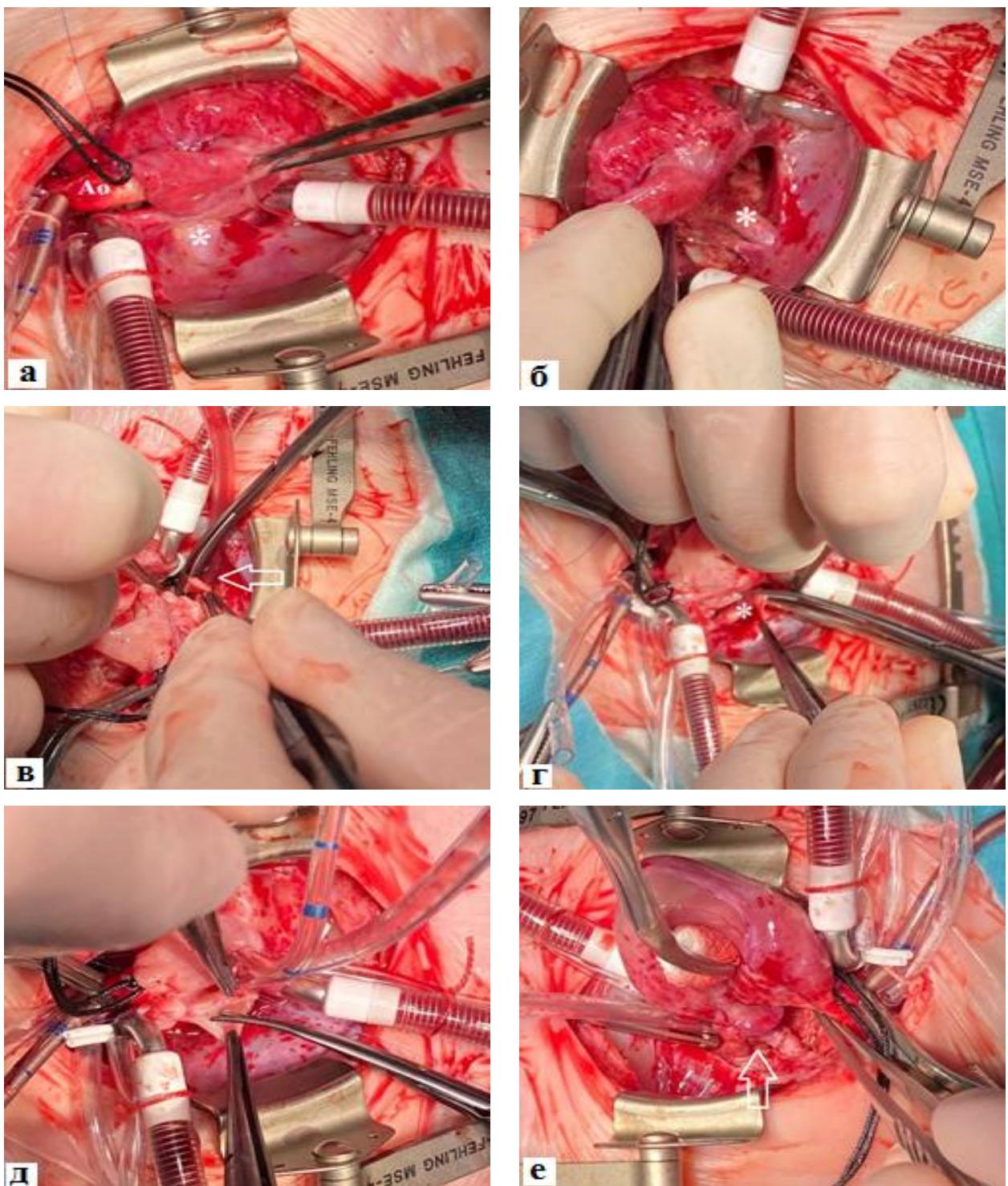


Рисунок 46 а-е – Хирургическая коррекция инфракардиального типа порока с пересечением нисходящей вертикальной вены и рассечением передней стенки коллектора легочных вен

Примечание: а – ретрокардиальный коллектор легочных вен (обозначен \*), покрытый задним листком перикарда, б – выделенный ретрокардиальный коллектор легочных вен (обозначен \*), в – пересечение нисходящей вертикальной вены на уровне диафрагмы (обозначено объемной стрелкой), г – рассечение передней стенки коллектора легочных вен (обозначено \*), д – формирование конгруэнтного разреза левого предсердия, е – сформированный прямой анастомоз коллектора легочных вен и левого предсердия (обозначен объемной стрелкой)

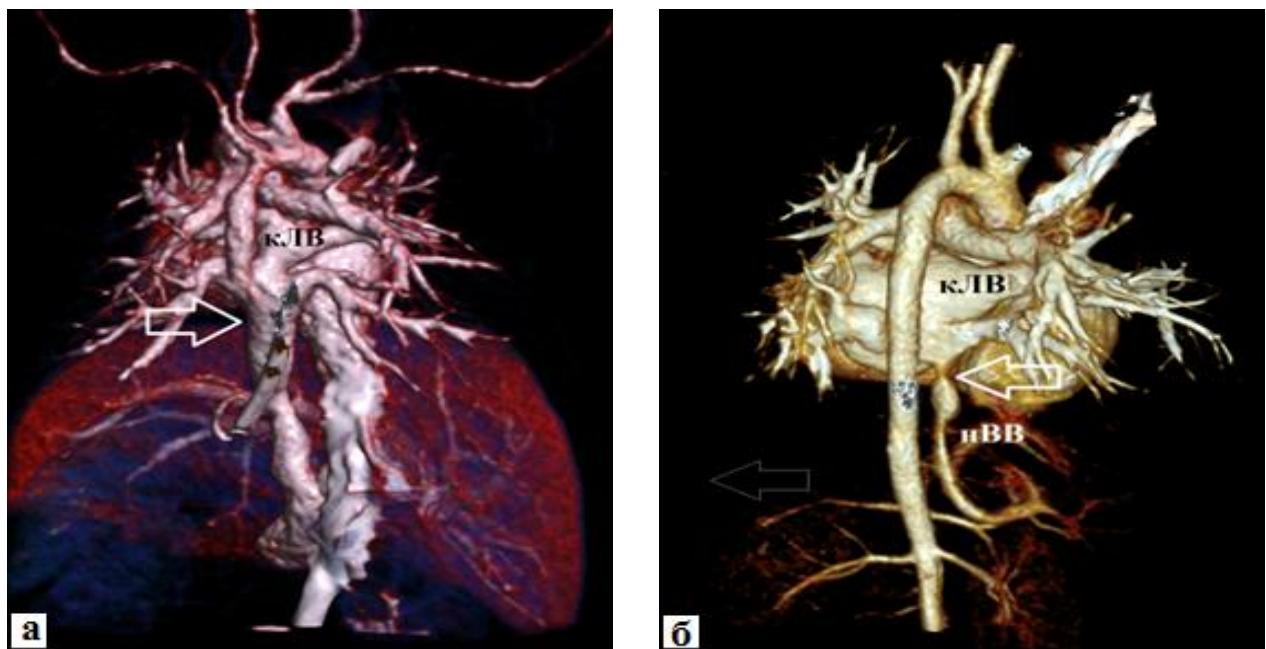


Рисунок 47 а, б – Проходимость нисходящей вертикальной вены до (а) и после (б) оперативного вмешательства

Примечание: а – дренирование ретрокардиального коллектора через нисходящую вертикальную вену (обозначена объемной стрелкой) в поддиафрагмальное пространство, б – проходимость нисходящей вертикальной вены после ограничения ее посвета (обозначено объемной стрелкой) во время оперативного вмешательства. кЛВ – коллектор легочных вен, нВВ – нисходящая вертикальная вена

Герметичность межпредсердной перегородки восстанавливалась в зависимости от размеров межпредсердного дефекта путем прямого ушивания или выполнением пластики межпредсердного сообщения с использованием заплаты из аутоперикарда, ксеноперикарда или политетрафторэтилена (Gore-Tex). В 23 (14 %) случаях на уровне межпредсердной перегородки была сформирована фистула диаметром 3-4 мм.

#### **4.1.3 Особенности течения и выявленные осложнения раннего послеоперационного периода после хирургической коррекции тотального аномального дренажа легочных вен**

После выполнения оперативного лечения порока в условиях искусственного кровообращения обструкция легочного венозного кровотока в раннем послеоперационном периоде, которая требовала устраниния, была выявлена в 4 (2,4%) наблюдениях. В двух наблюдениях обструкция легочного венозного кровотока была выявлена интраоперационно после окончания искусственного кровообращения, потребовавшая выполнения реанастомоза с расширением вено-атриального соус্থья или репозиции межпредсердной перегородки. В двух других случаях стеноз легочных вен выявлен в раннем послеоперационном периоде, в одном из которых пациенту была проведена первичная коррекция кардиального (в коронарный синус) типа порока посредством внутрисердечного туннелирования. В дальнейшем отмечалось увеличение скорости кровотока и нарастание градиента давления на коллекторе легочных вен, потребовавшее повторной интубации и искусственной вентиляции пациента, инотропной поддержки. В результате на 12-е сутки после первичного вмешательства была проведена повторная операция, в ходе которой дополнительно выполнено анастомозование левой части ретрокардиального коллектора с левым предсердием с использованием верхнего доступа, что позволило нормализовать внутрисердечную гемодинамику. Во втором случае у пациента с тотальным аномальным дренажом легочных вен, первично расцененным как супракардиальный тип была проведена стандартная коррекция данного типа порока в условиях искусственного кровообращения с использованием верхнего доступа. На 1-е сутки после операции выявлен изолированный отек левого легкого, при проведении срочной ангиокардиографии выявлено отсутствие перфузии левого легкого, со сбросом контраста в контрлатеральную ветвь и далее в левое предсердие. Пациент повторно взят в операционную, при интраоперационной ревизии выявлено отсутствие сообщения

между правыми и левыми легочными венами, правые легочные вены общим коллектором дренировались через нисходящую вертикальную вену в поддиафрагмальное пространство, который был анастомозирован с левым предсердием во время первого вмешательства, левые легочные вены дренировались через восходящую вертикальную вену в левый венозный угол, которая была лигирована во время первого вмешательства, что и вызвало изолированный отек левого легкого (смешанный тип порока, вариант I+III). С учетом выявленных анатомических данных, дополнительно выполнено анастомозирование вертикальной вены и левых легочных вен с ушком левого предсердия.

Среди других осложнений раннего послеоперационного периода, не связанных с формированием легочной венозной обструкции, был выявлен ряд осложнений, представленный в таблице 17.

Таблица 17 – Осложнения раннего послеоперационного периода

	N	%
Гидроперикард, требовавший пункции полости перикарда	3	5,1
Гидроторакс, требующий дренирования плевральной полости	7	11,8
Парез купола диафрагмы, требующий пликации купола диафрагмы	10	16,9
Стерномедиастенит (вакуумное дренирование переднего средостения)	1	1,7
Ревизия переднего средостения и полости перикарда (кровотечение)	6	10,2
Гематома плевральной полости с ревизией плевральной полости	1	1,7
Хилоторакс	2	3,4
Имплантация ПЭКС (АВ-блокада 3 ст.)	1	1,7
Трахеостомия	2	3,4
Пиелонефрит	1	1,7
Пневмония	6	10,2
Высокая легочная гипертензия, требующая назначения ЛАГ-специфической терапии, в т.ч. кризы ЛГ	19	32,2

Парез купола диафрагмы наиболее часто выявлялся слева, что объясняется более частым левосторонним расположением вертикальной вены и ее интраоперационным лигированием или пересечением. Высокая частота легочной гипертензии в послеоперационном периоде отражает гиперволемичный характер гемодинамики порока в сочетании с обструкцией легчного венозного кровотока.

В послеоперационном периоде отмечено снижение класса сердечной недостаточности (по Ross) по сравнению с дооперационным уровнем. На дооперационном этапе II класс сердечной недостаточности определялся в 28 (17,1%) наблюдениях, III класс – в 63 (38,4%) наблюдениях, IV – в 73 (44,5%) наблюдениях. В послеоперационном периоде IV класс сердечной недостаточности не выявлялся, III класс определялся в 23 (14,5%) наблюдениях, II класс – в 135 (85,4%) наблюдений.

#### **4.1.4 Влияние дооперационных характеристик пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен на течение раннего послеоперационного периода после хирургической коррекции порока**

Для определения влияния дооперационных и интраоперационных характеристик на течение раннего послеоперационного периода у пациентов с ТАДЛВ после хирургической коррекции порока, анализируемые характеристики были сгруппированы в зависимости от их структуры на количественные и качественные для проведения дальнейшей математической обработки. Характеристика тяжести течения раннего послеоперационного периода включала оценку продолжительности искусственной вентиляции легких, продолжительности инотропной поддержки, времени пребывания в отделении реанимации после хирургической коррекции порока, а также общая продолжительность госпитализации.

При анализе влияния дооперационных количественных характеристик на течение раннего послеоперационного периода был выявлен ряд статистически достоверных корреляционных взаимосвязей (таблица 18).

Таблица 18 – Коллеляционные взаимосвязи между количественными дооперационными характеристиками пациентов и течением раннего послеоперационного периода

Показатель	ИВЛ		Инотропная поддержка		ICU		Общая госпитализация	
	$\rho$	P	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$	p
Возраст	-0,38	<0,0001	-0,39	<0,0001	-0,41	<0,0001	-0,06	0,42
Масса тела	-0,42	<0,0001	-0,43	<0,0001	-0,44	<0,0001	-0,07	0,37
Сатурация	-0,12	0,17	-0,14	0,1	-0,11	0,18	-0,12	0,17

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ICU – длительность пребывания в реанимационном отделении.  $\rho$  – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

По данным корреляционного анализа, статистически достоверная обратная взаимосвязь была выявлена между дооперационным возрастом и массой тела пациентов и продолжительностью искусственной вентиляции легких, инотропной поддержки и длительностью пребывания пациентов в реанимационном отделении после хирургической коррекции порока. Взаимосвязи между дооперационным уровнем сатурации и течением раннего послеоперационного периода выявлено не было. Кроме того, отсутствовала взаимосвязь между анализируемыми дооперационными характеристиками пациентов и общей продолжительностью госпитализации.

При анализе влияния дооперационных качественных характеристик на течение раннего послеоперационного периода были получены следующие результаты, представленные в таблице 19.

Таблица 19 – Влияние качественных дооперационных характеристик и течением раннего послеоперационного периода

Показатель			ИВЛ п\о	Инотропная поддержка п\о	ICU п\о	Общая госпитализация
Обструкция ЛВ д\о	да	M±SD min÷max Me (LQ;UQ)	158,8±156,1 0,5÷836 136 (57;192)	149,9±107 0÷504 139,5 (77,5;192)	257,7±231,4 0,5÷1288 198 (139;312)	23,6±18,9 1÷110 19 (13,5;27,5)
	нет	M±SD min÷max Me (LQ;UQ)	97,6±121,7 0,5÷768 53 (27;120)	95,1±120,4 0÷768 64 (12;140)	177,9±148,6 16÷768 140 (71;214)	20,8±7,8 9÷52 19,5 (14;24,5)
	p		0,008	0,006	0,01	0,25
Экстренная госпитализация	да	M±SD min÷max Me (LQ;UQ)	166±148,8 0,5÷836 139,5 (67;192)	157,3±108,5 0÷504 141 (77;192)	281,4±219,1 0,5÷1288 214 (144; 333)	23,8±17,6 1÷110 19 (14; 28)
	нет	M±SD min÷max Me (LQ;UQ)	74,1±111,1 0,5÷768 48 (20;94)	73,4±112,8 0÷768 48 (0;103)	133,5±113,5 16÷768 102 (70; 156)	20±6,9 11÷39 19 (14; 24)
	p		<0,0001	<0,0001	0,001	0,11
ИВЛ д\о	да	M±SD min÷max Me (LQ;UQ)	175,7±171,1 0,5÷836 134 (69,5;220)	158,8±116,4 0÷504 140 (82,5; 192)	290±245,8 0,5÷1288 213,5 (141,5;372)	25,5±20,9 1÷110 19 (15;29)
	нет	M±SD min÷max Me (LQ;UQ)	94,1±109,9 0,5÷768 54 (27;126)	95,2±113,4 0÷768 66 (20; 141)	168,4±137 16÷768 140 (72;205)	20,1±6,9 9÷39 19 (14;24)
	p		0,0006	0,002	0,0001	0,02

*Продолжение таблицы 19*

Показатель			ИВЛ п\о	Инотропная поддержка п\о	ICU п\о	Общая госпитализация
Инотропная поддержка д\о	да	M±SD min÷max Me (LQ;UQ)	171±161,9 0,5÷778 139,5 (72;213)	157,1±97,6 0÷480 144 (96;192)	296,7±249,8 0,5÷1288 228 (142;384)	24,1±19,8 1÷110 19 (16; 27)
	нет	M±SD min÷max Me (LQ;UQ)	110,8±131,6 0,5÷836 73,5 (31,5;144)	107,3±120,7 0÷768 72 (24;142)	189±166,9 16÷1196 144 (91;216)	21,5±11,8 7÷100 19 (14;27)
	p		0,03	0,04	0,005	0,36

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ICU – длительность пребывания в реанимационном отделении

Проведенный анализ дооперационных качественных характеристик пациентов с ТАДЛВ выявил, что все представленные в таблице дооперационные характеристики пациентов оказывают статистически достоверное влияние на течение раннего послеоперационного периода, за исключением общей продолжительности госпитализации, влияние на которую выявлено только для дооперационной искусственной вентиляции легких.

Кроме того, дополнительно была проведена оценка влияния типа порока на течение раннего послеоперационного периода с учетом аналогичных его характеристик, результаты которой отражены в таблице 20.

Таблица 20 – Влияние типа порока и течения раннего послеоперационного периода;

		I тип	II тип	III тип	IV тип	p
ИВЛ п\о	M±SD	95,4±108,8	120,2±162,8	188,4±156,5	154,1±140,9	0,02
	min÷max	0,5÷778	0,5÷768	53÷836	7÷384	
	Me	57	53	146	141	
	(LQ;UQ)	(32;132)	(27;126)	(96;227)	(72;152)	
Инотропная поддержка п\о	M±SD	87,8±75,3	116,8±162,1	181,6±94,9	141,1±142,1	0,005
	min÷max	0÷288	0÷768	48÷432	0÷384	
	Me	71,5	70	163	139	
	(LQ;UQ)	(24;139)	(0;140)	(140;192)	(12;239)	
ICU п\о	M±SD	184,2±182,5	185,9±169,7	304,8±224,4	237,2±169,8	0,02
	min÷max	0,5÷1288	24÷768	94÷1196	20÷597	
	Me	144	120	237	214	
	(LQ;UQ)	(73,5;213)	(92;192)	(168;384)	(189;240)	
Отсроченное закрытие грудной клетки	M±SD	2,5±1,8	2,8±2,5	2,7±1	2,6±1,8	0,96
	min÷max	1÷9	1÷8	1÷4	1÷5	
	Me	2	2	3	2	
	(LQ;UQ)	(1; 3)	(1; 4)	(2; 4)	(1; 5)	
Общая госпитализация	M±SD	21,7±16,6	20,1±9,9	25±12,1	23,7±8,8	0,56
	min÷max	1÷110	8÷52	11÷65	12÷34	
	Me	19	16	22,5	24	
	(LQ;UQ)	(14;24)	(14;24)	(17;28)	(16;33)	

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ICU – длительность пребывания в реанимационном отделении

Данные, представленные в таблице 20, показывают, что со статистической достоверностью наибольшая продолжительность искусственной вентиляции легких, инотропной поддержки и пребывания в реанимационном отделении отмечается у пациентов с III (инфракардиальным) типом порока, при этом сроки отсроченного закрытия грудной клетки и продолжительность общей госпитализации пациентов с типом порока не ассоциированы.

#### **4.1.5 Влияние интраоперационных характеристик пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен на течение раннего послеоперационного периода после хирургической коррекции порока**

При изучении корреляционных взаимосвязей между количественными интраоперационными параметрами, представленными в таблице X, и течением раннего послеоперационного периода (в оценку которого входили длительность послеоперационной искусственной вентиляции легких, продолжительность инотропной поддержки, времени пребывания в отделении реанимации и общая продолжительность госпитализации), значимых связей обнаружено не было (коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $< 0,3$ ).

Использование циркуляторного ареста во время хирургической коррекции порока достоверно увеличивает продолжительность искусственной вентиляции легких ( $p=0,005$ ), продолжительность инотропной поддержки ( $p = 0,05$ ), времени пребывания в реанимационном отделении ( $p=0,01$ ) в раннем послеоперационном периоде и общей длительности госпитализации ( $p=0,01$ ). Кроме того, использование циркуляторного ареста (40 (24,4%) наблюдений) 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 (“open chest”) после операции с искусственным кровообращением как показатель тяжести течения раннего послеоперационного периода, при этом превышение длительности оперативного вмешательства более 195 минут и времени пережатия аорты более 36 минут увеличивает риск необходимости оставления грудной клетки открытой (“open chest”) 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.

#### **4.1.6 Выбор тактики оперативного лечения пациентов с критическими проявлениями тотального аномального дренажа легочных вен и его влияние на тяжесть течения раннего послеоперационного периода**

За счет формирования патологической внутрисердечной гемодинамики, преднагрузка левых отделов сердца и системный выброс определяется размерами межпредсердного сообщения, отсутствие которого является фатальным. Кроме того, потенциальный обструктивный характер легочного венозного кровотока является фактором, значительно усугубляющим гемодинамический статус пациентов, и ведет к нестабильности гемодинамики, оказывая негативное влияние на выживаемость пациентов. Использование баллонной атриосептостомии в качестве метода предоперационной подготовки, направленного на стабилизацию состояния пациента, однако его целесообразность у критически тяжелых пациентов является предметом дискуссии. 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, Б (n=12) – первичная баллонная атриосептостомия с последующей коррекцией порока в условиях искусственного кровообращения. Критерием включения пациентов в подгруппу А, являлось проведение оперативного лечения порока в условиях искусственного кровообращения в первые сутки после госпитализации в профильный стационар в связи с критическими проявлениями ТАДЛВ. В соответствующие подгруппы были включены все пациенты, соответствующие критериям деления на подгруппы. Дооперационные характеристики сравниваемых подгрупп представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Дооперационные характеристики пациентов с ТАДЛВ подгрупп А и Б

		Подгруппа А	Подгруппа Б	P
Возраст (дни)	M±SD ME (LQ;UQ)	29,6±29,7 18 (7; 43)	33,5±34,2 25 (2; 61)	p>0,05
Масса тела (кг)	M±SD ME (LQ;UQ)	3,59±0,63 3,5 (3,2; 4)	3,84±0,7 3,6 (3,5; 4,2)	p>0,05
Сатурация (%)	M±SD ME (LQ;UQ)	77,2±10,3 76,5 (72; 85)	75,7±14,3 78 (69,5; 87)	p>0,05
КДР ЛЖ (см)	M±SD ME (LQ;UQ)	1,28±0,24 1,2 (1,1; 1,5)	1,33±0,23 1,3 (1,2; 1,6)	p>0,05
Z-score ЛЖ	M±SD ME (LQ;UQ)	-3,9±1,3 -3,93 (-4,89± -2,93)	-3,96±1,44 -4,38 (-5,1±-2,93)	p>0,05
иКДО ЛЖ (мл\м <sup>2</sup> )	M±SD ME (LQ;UQ)	19,3±10 17,6 (11,4±25,4)	19,85±10,1 17,1 (11,4; 28,2)	p>0,05

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 теже сутки, что и баллонная атриосептостомия в связи с гемодинамической нестабильностью пациентов. Проведение дальнейшего анализа интраоперационного и раннего послеоперационного периода продемонстрировало сопоставимость оцениваемых характеристик обеих подгрупп со статистической достоверностью (таблица 22).

Таблица 22 – Сравнительная оценка интраоперационного и раннего послеоперационного этапа у пациентов подгрупп А и Б

		Подгруппа А	Подгруппа Б	P
Длительность операции (мин.)	M±SD ME (LQ;UQ)	176,7±48,5 160 (140; 205)	157,8±30,7 155 (130;184)	p > 0,05
Время ИК (мин.)	M±SD ME (LQ;UQ)	87,5±29,2 90 (64; 109)	87,6±25,5 90 (66; 105)	p > 0,05
ACC (мин.)	M±SD ME (LQ;UQ)	43,3±18,9 44 (25; 58)	41±17,4 37 (27; 47)	p > 0,05
ИВЛ п\о (часы)	M±SD ME (LQ;UQ)	162,7±159,2 120 (57; 211)	215,7±130,6 147,5 (141; 336)	p > 0,05
Инотропная поддержка п\о (часы)	M±SD ME (LQ;UQ)	158,2±124,5 137 (76; 192)	238,1±61,4 244 (190; 288)	p = 0,009
Длительность ICU (часы)	M±SD ME (LQ;UQ)	275,5±249,4 204 (140; 333)	352,3±186,5 289 (214; 528)	p > 0,05
Длительность госпитализации п\о (сут.)	M±SD ME (LQ;UQ)	19±18,3 15 (12; 21)	32,3±31,1 23 (16; 38)	p > 0,05
Общая длительность госпитализации (сут.)	M±SD ME (LQ;UQ)	19,8±18,4 16 (13; 21)	36,6±30 32 (19; 39)	p = 0,014

Примечание: ACC – длительность пережатия аорты

Согласно полученным данным, у пациентов подгруппы А отмечена меньшая длительность искусственной вентиляции легких в послеперационном периоде, а также общая длительность госпитализации, при сопоставимости других анализируемых характеристик обеих подгрупп.

#### **4.1.7 Оценка факторов риска госпитальной летальности при хирургическом лечении тотального аномального дренажа легочных вен**

Уровень госпитальной летальности составил 3,65% (6\164). 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 (табл. 23).

Таблица 23 – Факторы дооперационного и интраоперационного периода, влияющие на госпитальную летальность

Показатель	Выжили		Умерли		Всего	P
	Абс.	%	Абс.	%		
Дооперационная обструкция						
=0	93	100	0	0	93	p=0,015
=1	65	91,55	6	8,45	71	
Всего	158	96,34	6	3,66	164	
Характер госпитализации						
URGENT =0	78	100	0	0	78	p=,043
URGENT =1	80	93,02	6	6,98	86	
Всего	158	96,34	6	3,66	164	

*Продолжение таблицы 23*

Показатель	Выжили		Умерли		Всего	P
	Абс.	%	Абс.	%		
<b>Дооперационная ИВЛ</b>						
0	105	100	0	0	105	p=,004
1	53	89,83	6	10,17	59	
Всего	158	96,34	6	3,66	164	
<b>Дооперационная инотропная поддержка</b>						
0	129	98,47	2	1,53	131	p=,018
1	29	87,88	4	12,12	33	
Всего	158	96,34	6	3,66	164	
<b>Длительность оперативного вмешательства</b>						
< 195	117	99,15	1	,85	118	p=,009
≥195	41	89,13	5	10,87	46	
Всего	158	96,34	6	3,66	164	

Для всех выявленных факторов, влияющих на госпитальную летальность, было определено отношение риска (OR) госпитальной летальности, для определения увеличения риска госпитальной летальности. Отношение риска (OR) для всех представленных показателей значительно больше 2, что свидетельствует об их принципиальной значимости (рис. 48, табл. 24).

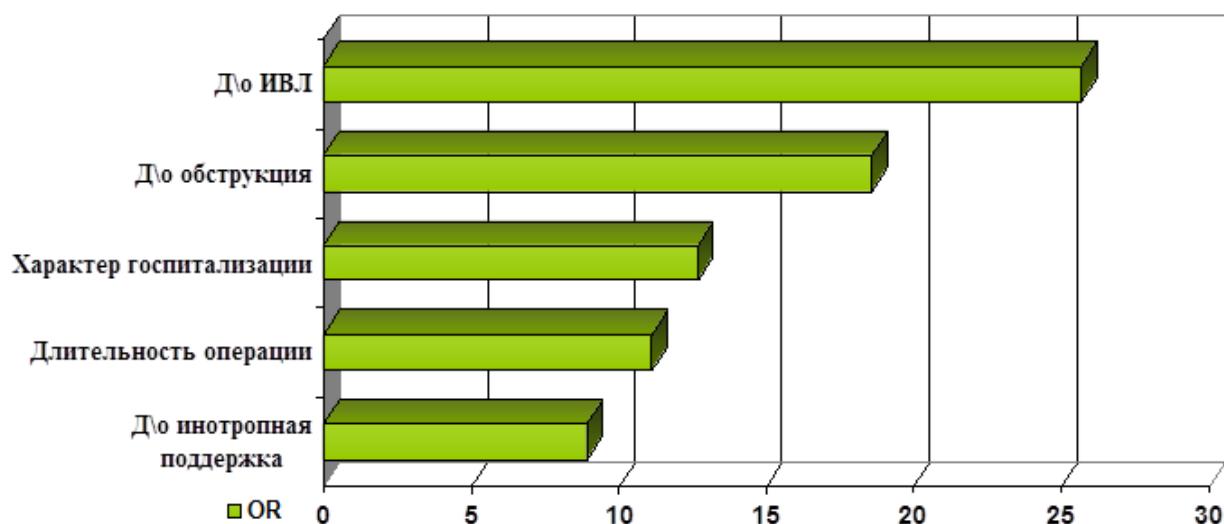


Рисунок 48 – Распределение значений отношения риска (OR) госпитальной летальности для выявленных дооперационных и интраоперационных факторов

Таблица 24 – 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

При математической обработке полученных данных было выявлено, что наличие дооперационной обструкции легочного венозного кровотока увеличивает риск госпитальной летальности в 18,5 раз (OR = 18,5), и является одним из важнейших факторов госпитальной летальности. Экстренный характер госпитализации в стационар, необходимость дооперационной искусственной вентиляции легких и инотропной поддержки до операции увеличивают риск госпитальной летальности в 12,6 (OR = 12,6) раз, 25,6 (OR = 25,6) раз и 8,8 (OR = 8,9) раз, соответственно. При оценке интраоперационных факторов риска госпитальной летальности было выявлено, что длительность оперативного вмешательства более 195 минут повышает риск летального исхода в 11,1 раз (OR = 11,1; 95% CI 1,2 ÷ 102,4), тогда как влияния других интраоперационных факторов на госпитальную летальность, включая время пережатия аорты и продолжительность искусственного кровообращения, выявлено не было ( $p>0,05$ ) (рис. 49 а-в).

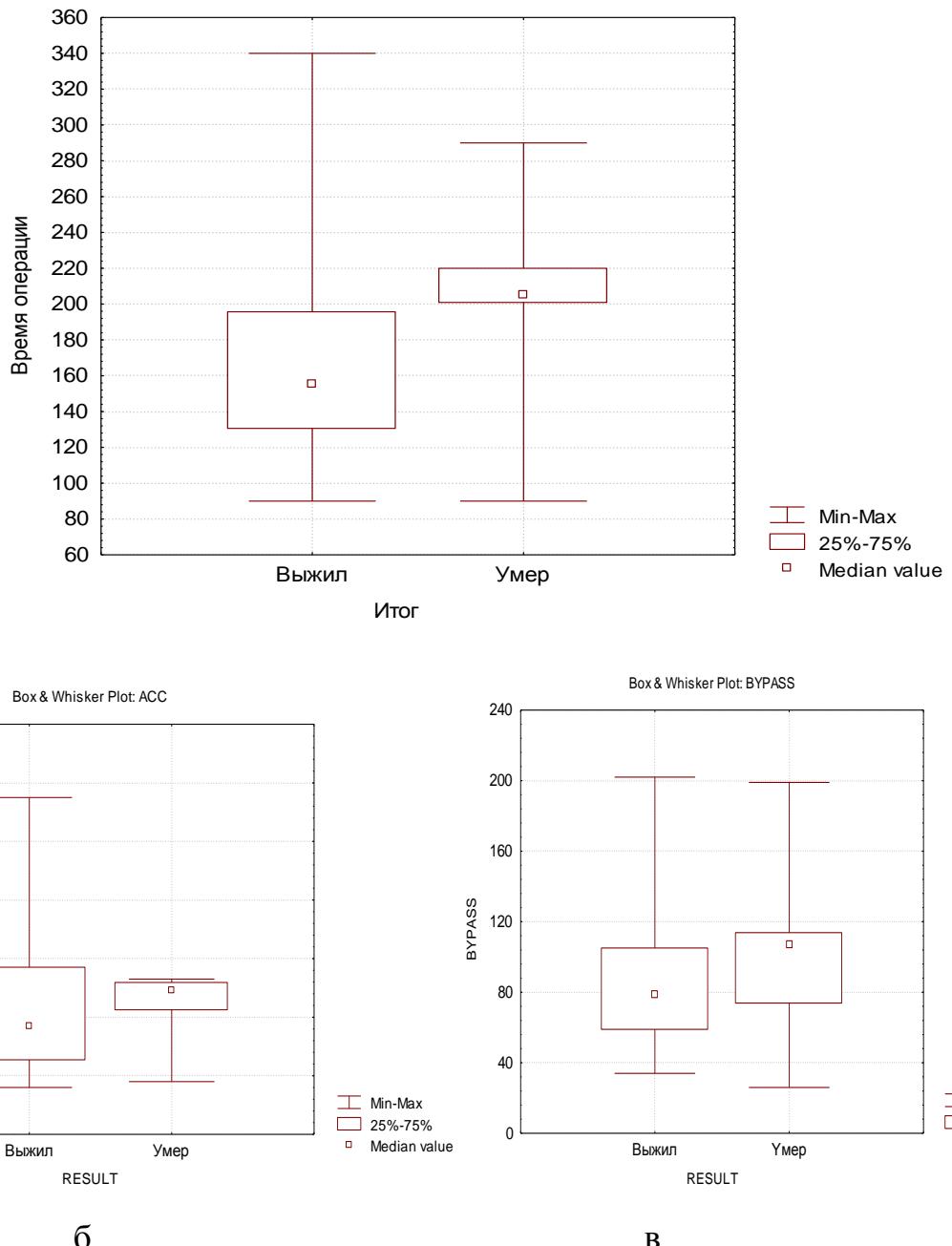


Рисунок 49 а-в – Влияние интраоперационных характеристик на уровень госпитальной летальности

Примечание: а – продолжительность оперативного вмешательства, б – время пережатия аорты (ACC), в – длительность искусственного кровообращения (BYPASS)

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 отношений риска 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 четче (таблица 25).

Таблица 25 – Отношение риска (OR) госпитальной летальности для выявленных дооперационных и интраоперационных 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 неблагоприятного исхода при хирургическом лечении порока (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 (114 наблюдений) летальность отсутствовала, тогда как при их одновременном сочетании (12 наблюдений), но в отсутствие двух других факторов был 1 (1/12) летальный исход. Уровень летальности при данной комбинации факторов риска составил 8,3%.

При сочетании 3-х указанных факторов с длительностью оперативного вмешательства более 195 мин. был 1 (1/9) летальный исход. Уровень летальности при данной комбинации факторов риска составил 11,1%.

В случае сочетания 3-х указанных факторов с фактором дооперационной инотропной поддержкой (16 наблюдений) летальность отсутствовала.

Исходя из полученных данных, наличие дооперационной обструкции, экстренная госпитализация, дооперационная ИВЛ, а также длительность оперативного вмешательства > 195 м 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 (4/13) и составила 30,8% при общей летальности 3,7%, с достоверным увеличением доли умерших ( $p<0,001$ ), OR=123,63 (95% CI 6,19 ÷ 2471,1) (рис. 50).

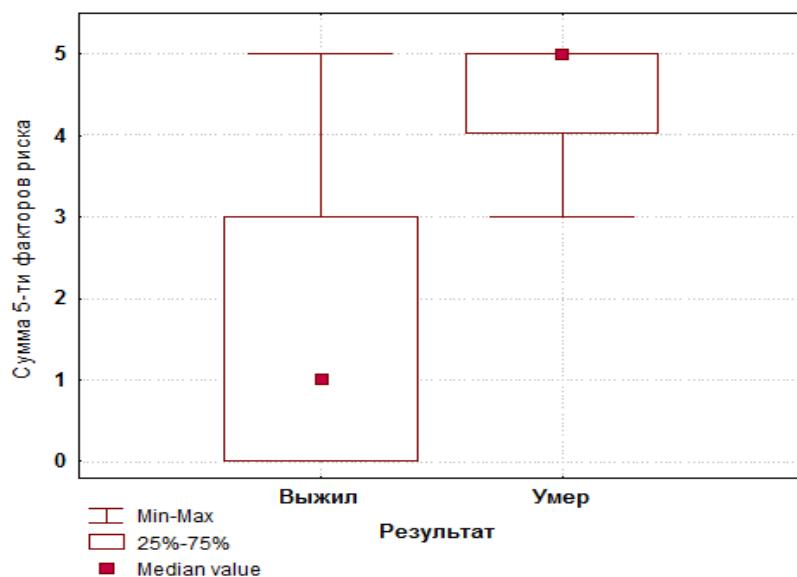


Рисунок 50 – Влияние факторов риска и их сочетаний на неблагоприятный исход при хирургическом лечении порока

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

## 4.2 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) месяцам. Базовым критерием оценки эффективности проведенного оперативного вмешательства у пациентов с ТАДЛВ в отдаленном периоде являлась характеристика кровотока на уровне вено-атриального анастомоза с оценкой наличия и значимости акселерации потока на легочных венах для выявления послеоперационной обструкции легочных вен.

Формирование послеоперационной легочной венозной обструкции в отдаленном периоде было выявлено у 17 (16%) пациентов. На рисунке 51 представлено распределение случаев послеоперационной легочной венозной обструкции в зависимости от исходного анатомического типа порока: 15,5% (7\45) при I типе, 15,2% (5\33) при II типе, 21,7% (5/23) при III типе и 0% (0/5) при IV типе порока.

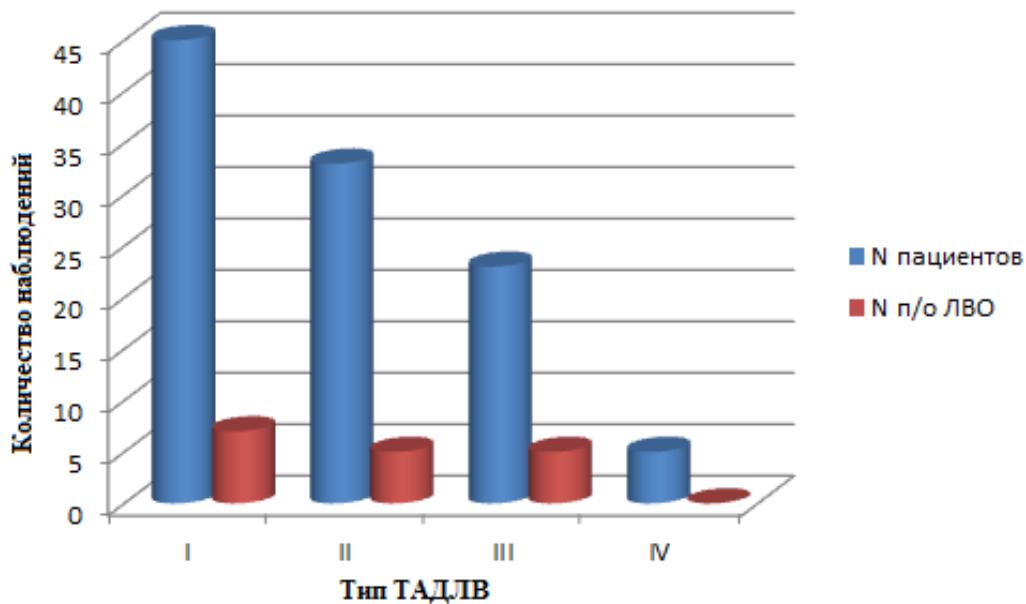


Рисунок 51 – Распространение послеоперационной легочной венозной обструкции у пациентов с различными анатомическими типами порока

Примечание: П\о ЛВО – послеоперационная легочная венозная обструкция

Общая летальность в отдаленном послеоперационном периоде составила 9,4% (10 наблюдений).

Повторные оперативные вмешательства на легочных венах в условиях «открытого» сердца были выполнены 8 пациентам, из которых в 7 случаях было проведено хирургическое лечение послеоперационного стеноза легочных вен, возникшего после первичной коррекции ТАДЛВ (рис. 52, 53).

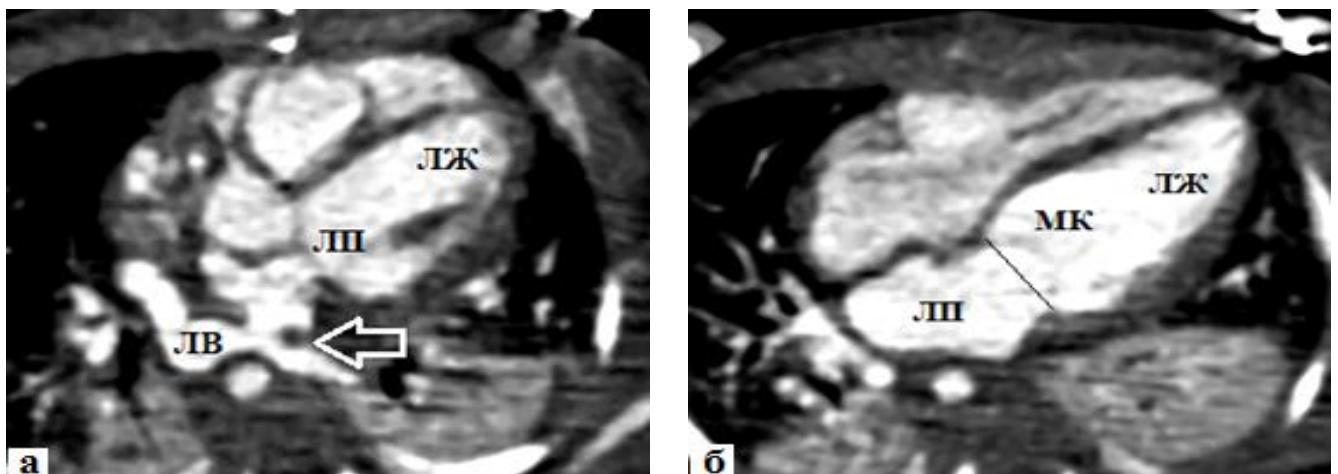


Рисунок 52 а, б – Послеоперационный стеноз легочных вен в зоне вено-атриального анастомоза

Примечание: а – стеноз анастомоза легочных вен с левым предсердием (обозначен объемной стрелкой), б – контрастирование левых камер сердца, проекция кольца митрального клапана (обозначена линией), размер которого существенно меньше вено-атриального анастомоза. ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ЛВ – легочные вены, МК – митральный клапан

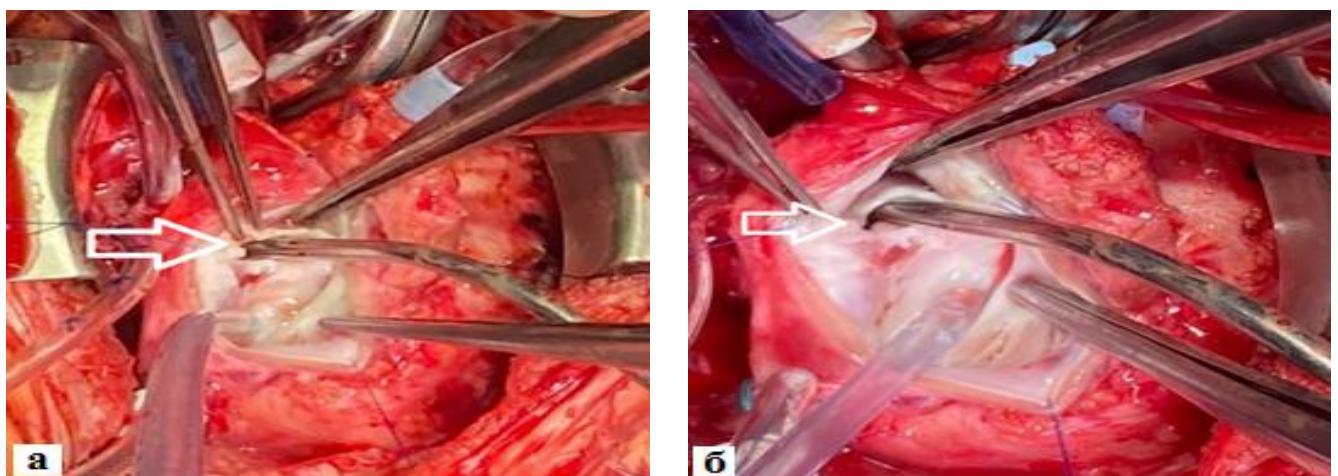


Рисунок 53 а, б – Стеноз легочных вен после хирургической коррекции ТАДЛВ  
Примечание: а, б – вход в резко стенозированный коллектор легочных вен (обозначен объемной стрелкой)

В 1 наблюдении у пациента с послеоперационной легочной венозной обструкцией был отмечен повторный стеноз (рестеноз) легочных вен, потребовавший повторного устранения обструкции легочных вен (рис. 54).

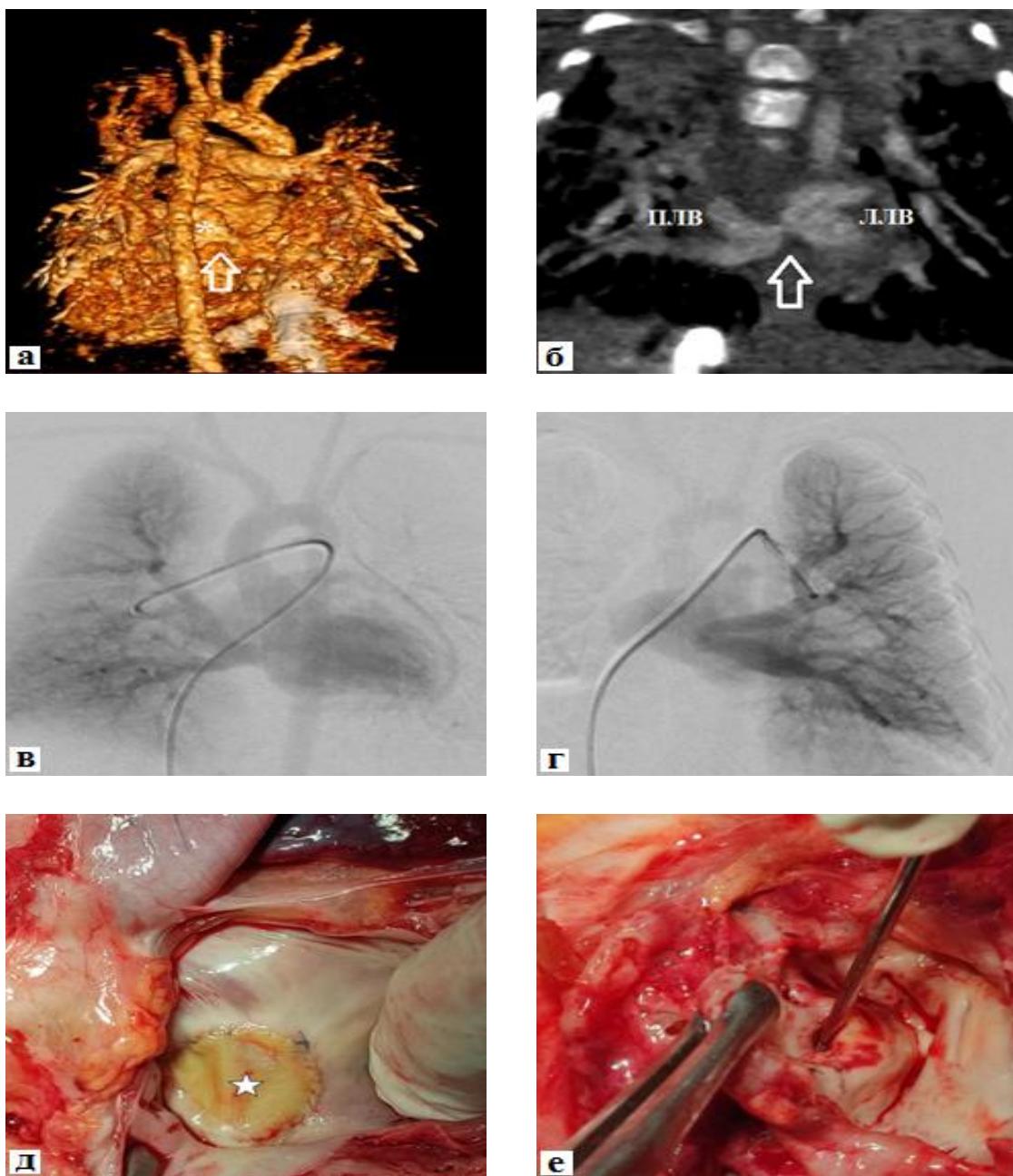


Рисунок 54 а-е – Рестеноз легочных вен после устраниния легочной венозной обструкции у пациента с ТАДЛВ

Примечание: а, б – МСКТ; в, г – ангиокардиография; д, е – анатомическая картина (аутопсия); а, б – VRT (а) и MPR (б) анастомоза коллектора легочных вен с левым предсердием с резким стенозом легочных вен; в, г – ангиокардиография с контрастированием правых (в) и левых (г) легочных вен, с визуализацией расширенных легочных вен и замедленным поступлением контрастного вещества в левое предсердие; д, е – правое предсердие и межпредсердная перегородка после пластики заплатой (обозначена звездочкой) из ксеноперикарда, (д) левое предсердие с критическим стенозом легочных вен, устье легочной вены с трудом пропускает пуговчатый зонд (е). ПЛВ – правые легочные вены, ЛЛВ – левые легочные вены

В 1 наблюдении пациенту было проведено оперативное вмешательство, направленное на устранение «частичного» аномального дренажа легочных вен после первичной оперативной коррекции тотального аномального дренажа легочных вен. В данном наблюдении, у пациента после проведенной в возрасте 1 месяца хирургической коррекции супракардиального типа ТАДЛВ (дренирование коллектора легочных вен через восходящую вертикальную вену в левый венозный угол) верхним доступом с лигированием восходящей вертикальной веной и ушиванием межпредсердного сообщения был выявлен функционирующий аномальный дренаж левых легочных вен в бассейн верхней полой вены, подтвержденный данными ангиокардиографии (рис. 55 а-е).

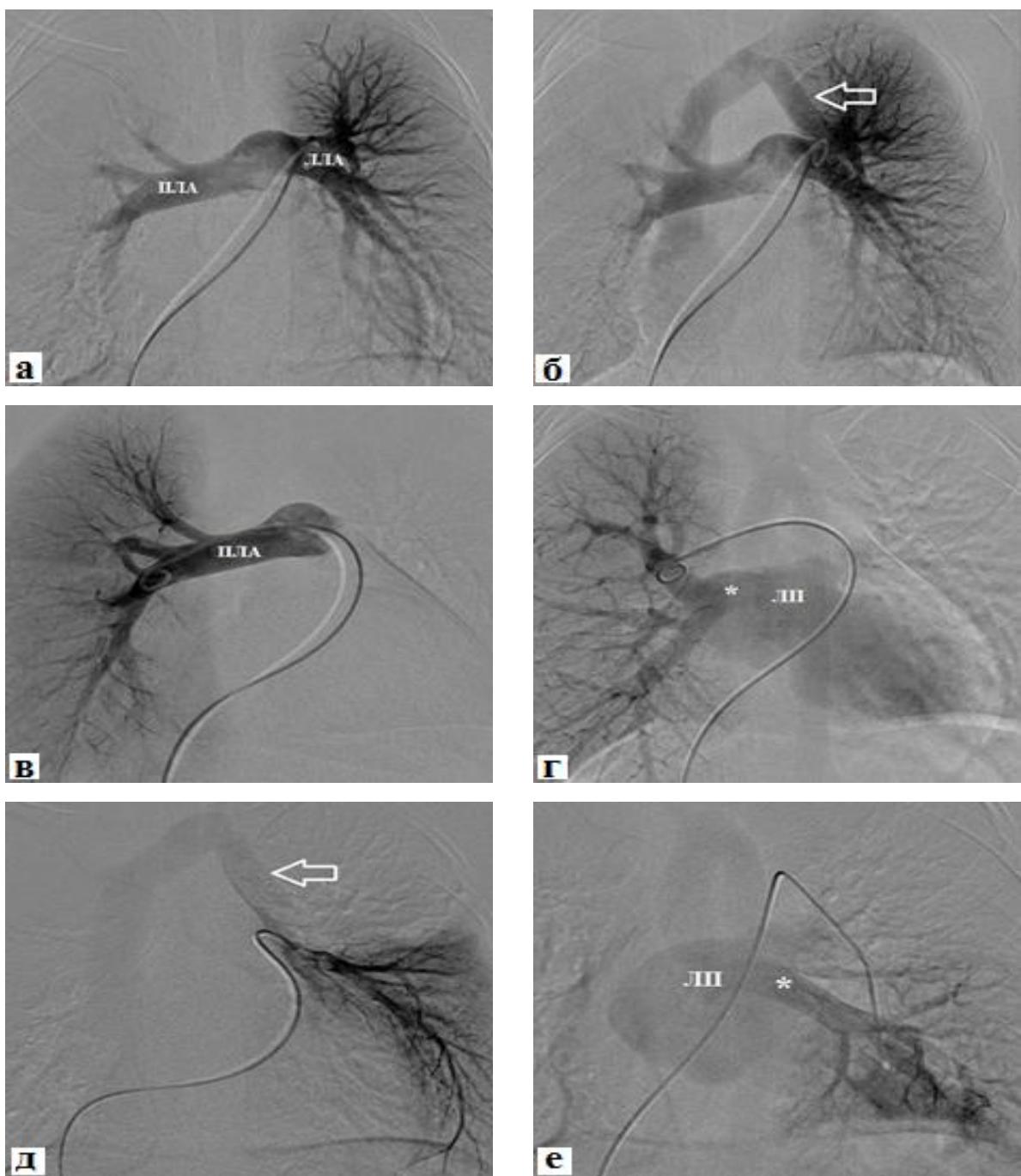


Рисунок 55 а-е – Аномальный дренаж левых верхних легочных вен в левый венозный угол у пациента после коррекции ТАДЛВ, ангиокардиография, режим субтракции

Примечание: а – ангиопульмография с контрастированием правой и левой ЛА, б – контрастирование восходящей вертикальной вены (обозначена объемной стрелкой) со сбросом контраста в верхнюю полую вену, в – селективное контрастирование правой ЛА, г – контрастирование правых легочных вен (обозначены \*) и левого предсердия, д – селективное контрастирование левой верхнедолевой легочной артерии со сбросом контраста через восходящую вертикальную вену (обозначена объемной стрелкой) в верхнюю полую вену, е – селективное контрастирование левой нижнедолевой легочной артерии со сбросом контраста через левые нижнедолевые легочные вены (обозначены \*) в левое предсердие. ПЛА – правая легочная артерия, ЛЛА – левая легочная артерия, ЛП – левое предсердие

В ходе статистической обработки полученных данных был проведен анализ влияния количественных и качественных факторов на две ключевые конечные точки в оценке результатов оперативного лечения порока в отдаленном послеоперационном периоде – формирование послеоперационной легочной венозной обструкции (стеноза легочных вен) и отдаленная летальность.

При оценке взаимосвязи между количественными дооперационными, интраоперационными факторами и факторами раннего послеоперационного периода и конечными точками анализа отдаленного послеоперационного периода статистически достоверная взаимосвязь была выявлена между скоростью кровотока на легочных венах при выписке из стационара и формированием послеоперационного стеноза легочных вен ( $p = 0,004$ ), а также отдаленной летальностью летальностью ( $p = 0,02$ ). Взаимосвязь других количественных факторов на обе конечные точки исследования не достигала статистически достоверного уровня (таблица 26).

Таблица 26 – Влияние количественных дооперационных, интраоперационных факторов и факторов раннего послеоперационного периода на конечные точки отдаленного послеоперационного периода

Фактор	Me (LQ; UQ)	Обструкция легочных вен в отдаленном периоде (P-level)	Отдаленная летальность (P-level)
Масса тела на момент операции (кг)	3, 7 (3,2; 4,3)	0,96	0,84
Возраст на момент операции (дни)	29 (14; 77)	0,79	0,73
Сатурация (%)	80 (76; 86)	0,86	0,7
Продолжительность операции (мин.)	172,5 (142; 206)	0,39	0,79

*Продолжение таблицы 26*

Фактор	Me (LQ; UQ)	Обструкция легочных вен в отдаленном периоде (P-level)	Отдаленная летальность (P-level)
Время пережатия аорты (мин.)	41 (26;58)	0,21	0,53
Время ЭКК (мин.)	84 (60; 108)	0,82	0,8
Гипотермия (° C)	30 (18; 34)	0,15	0,16
ИВЛ п\о (часы)	93 (48; 165)	0,41	0,14
Инотропы п\о (часы)	120 (48; 192)	0,2	0,08
ICU п\о (часы)	186 (112; 284)	0,27	0,46
Общая госпитализация (сутки)	18,5 (14; 26,5)	0,67	0,99
V max ЛВ на момент выписки	1,1 (1; 1,2)	0,004	0,02

Примечание: ЭКК – искусственное кровообращение, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ICU – отделение реанимации и интенсивной терапии, V max ЛВ – скорость кровотока на легочных венах

В ходе дальнейших математических расчетов было получено, что формирование послеоперационной легочной венозной обструкции достоверно ассоциируется с выживаемостью в отдаленном послеоперационном периоде ( $p < 0,001$ ) (рис. 56). Среди пациентов с отсутствием формирования легочной венозной обструкции в отдаленном послеоперационном периоде летальности не было ( $p < 0,001$ ), тогда как при выявлении послеоперационной легочной венозной обструкции уровень летальности в отдаленном послеоперационном периоде составил 58,8%.

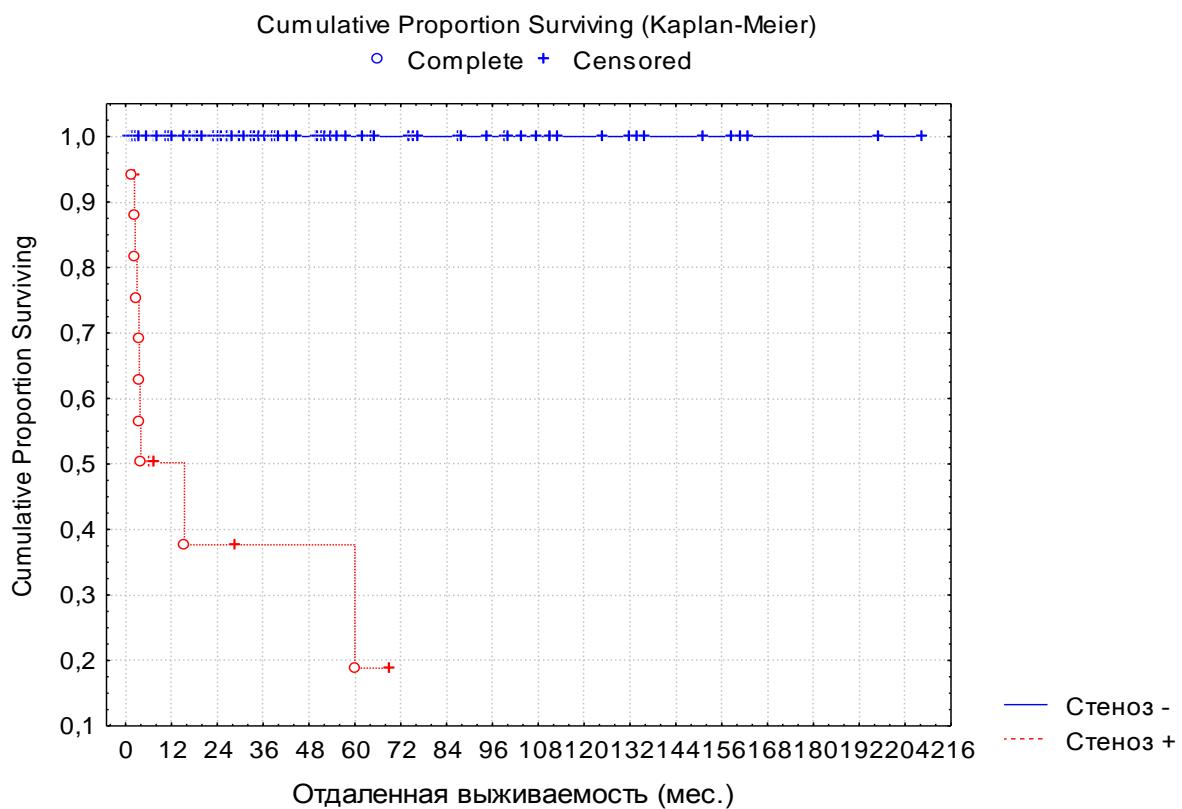


Рисунок 56 – Выживаемость пациентов в отдаленном периоде после хирургической коррекции ТАДЛВ в зависимости от формирования послеоперационного стеноза легочных вен

При оценке пороговых значений скорости кровотока на легочных венах с использованием метода построения классификационных деревьев было выявлено, что пороговое значение данного показателя соответствует скорости кровотока на легочных венах более 1,5 м\с (рис. 57). Выявление скорости кровотока на легочных венах при выписке более 1,5 м\с увеличивало риск выявления 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 повторного оперативного вмешательства на легочных венах в 36 (OR = 36; 95% CI 4,2 ÷ 302,8) раз. Кроме того, выявление скорости кровотока на легочных венах при выписке более 1,5 м\с увеличивало риск неблагоприятного исхода в отдаленном периоде в 9,3 (OR = 9,3; 95% CI 1,2 ÷ 69,3) раза.

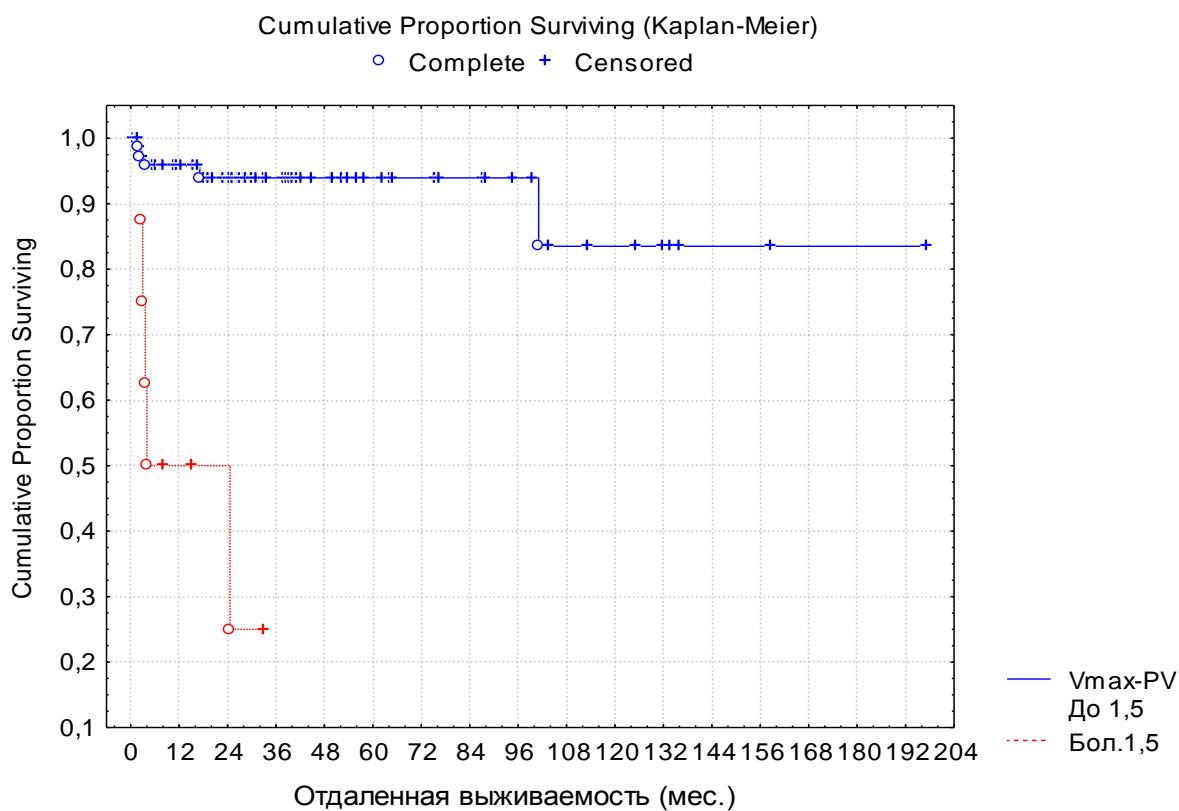


Рисунок 57 – Выживаемость пациентов в отдаленном периоде после хирургической коррекции ТАДЛВ в зависимости от скорости кровотока на легочных венах на момент выписки

Анализ качественных дооперационных, интраоперационных факторов и факторов раннего послеоперационного периода, включая тип порока, дооперационную легочную венозную обструкцию, тип госпитализации, дооперационную вентиляционную и инотропную поддержку, тип оперативного вмешательства, использование циркуляторного ареста в условиях глубокой гипотермии не выявил статистически достоверного влияния изучаемых факторов на формирование послеоперационной легочной венозной обструкции и уровень летальности в отдаленном периоде ( $p > 0,05$ ).

Оценка сроков манифестации послеоперационной легочной венозной обструкции после хирургического лечения ТАДЛВ 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 (рис. 58 а, б).

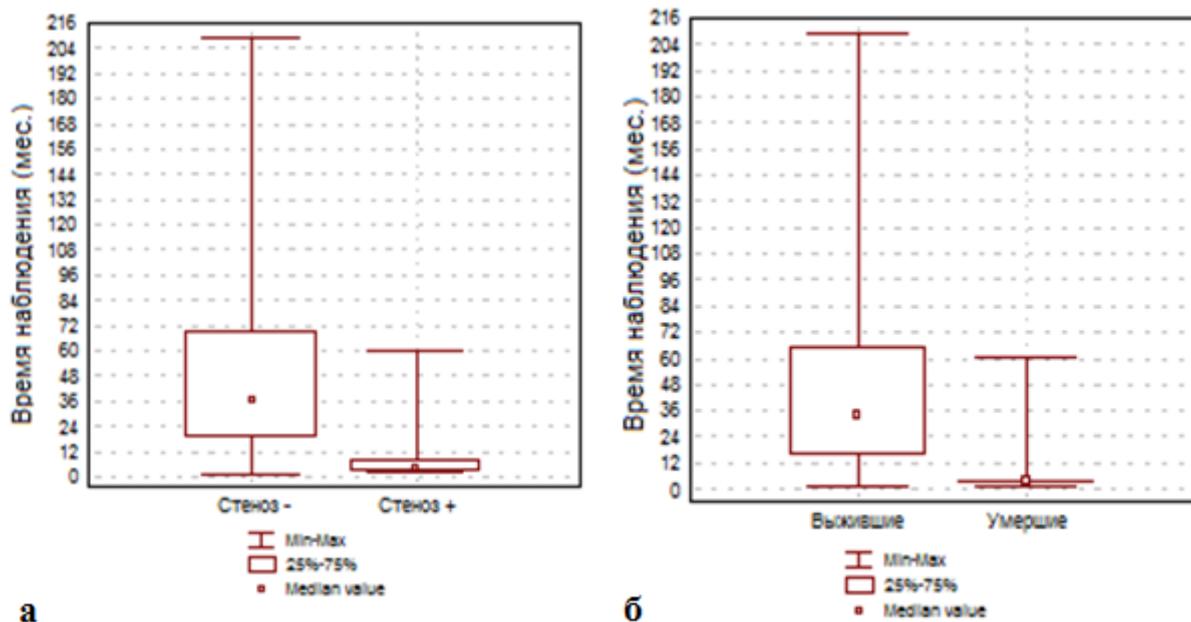


Рисунок 58 а, б – Пик формирования послеоперационной легочной венозной обструкции (а) и летальность (б) в послеоперационном периоде в зависимости от времени наблюдения

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 у пациентов со скоростью кровотока на легочных венах при выписке до 1,5 м\с и последующим формированием обструктивного поражения легочных вен летальность составила 45,4%, тогда как при уровне данного показателя при выписке более 1,5 м\с и последующим выявлении 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.

## ГЛАВА 5. ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ТОТАЛЬНЫМ АНОМАЛЬНЫМ ДРЕНАЖОМ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

### 5.1 Оценка состояния левого желудочка в дооперационном и раннем послеоперационном периоде

Особенностью пациентов с ТАДЛВ является наличие непрямой (опосредованной через межпредсердное сообщение) преднагрузки для левых отделов сердца. Следствием этого является относительная постнатальная “гипоплазия” левого желудочка (рис. 59 а, б). Формирование подобной гемодинамической картины в ряде случаев ставит под сомнение способность левого желудочка к обеспечению эффективного системного выброса в послеоперационном периоде.

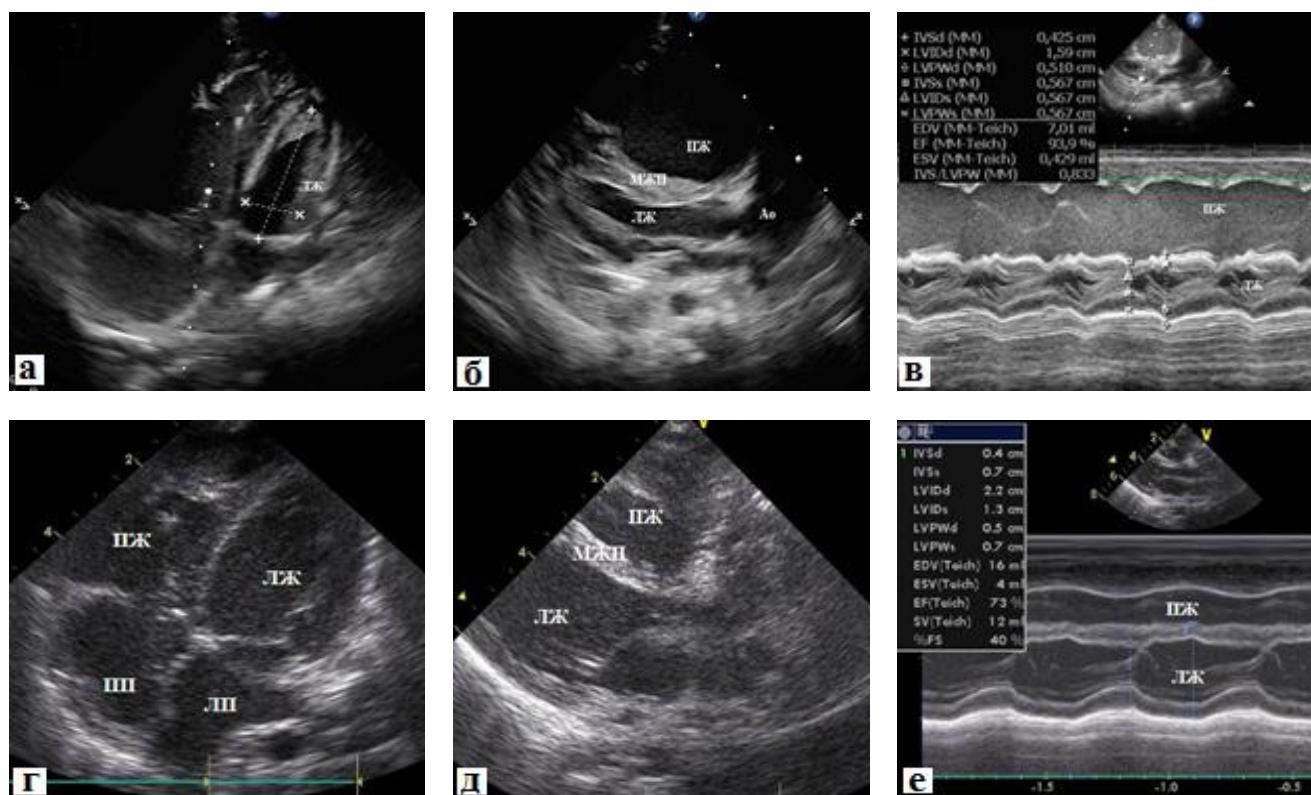


Рисунок 59 а-г – Левый желудочек до и после оперативного лечения ТАДЛВ

Примечание: а, г – апикальная 4-х камерная позиция; б, д - парастернальная позиция по длинной оси; в,е – парастернальная позиция по длинной оси в М-режиме. ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, Ао - аорта

Для базовой оценки левого желудочка в дооперационном периоде у пациентов с ТАДЛВ выполнялось измерение конечно-диастолического размера ЛЖ (КДР ЛЖ) и конечно-диастолического объема ЛЖ (КДО ЛЖ). Выбор критериев оценки левого желудочка был обусловлен несколькими обстоятельствами:

1. Объективная оценка размера и объема ЛЖ, отражающая исходное состояние ЛЖ, а также динамику его размера и объема на различных этапах проводимых измерений;
2. Рутинное выполнение измерений, не требующих специальных техник или оборудования.

Данные критерии выбора продиктованы временным интервалом включения наблюдений в исследование (с 2001 по 2020 гг.), а также географическим распределением пациентов, что требовало стандартизации оцениваемых критериев левого желудочка. Для объективизации данных полученных измерений (исключения зависимости измерений от возраста и массы тела пациентов), КДР ЛЖ был выражен в виде Z-score ЛЖ, КДО ЛЖ индексирован к площади поверхности тела. Дополнительно была проведена оценка доступных данных измерений размеров митрального (МК) клапана ( $n=45$ ) и левого (ЛП) предсердия ( $n=57$ ) на дооперационном этапе, которые были выражены в виде Z-score МК и ЛП (табл. 27).

Таблица 27 – Дооперационные данные левых отделов сердца у пациентов с ТАДЛВ

	Mean±SD	Median	LQ	UQ
Z-score КДР ЛЖ	-3,54±1,32	-3,67	-4,38	-2,78
ИКДО ЛЖ (мл\м <sup>2</sup> )	23,5±11,3	20,5	16,3	29,2
Z-score МК	-0,33±1,26	-0,69	-1,1	0,39
Z-score ЛП	-2,35±1,08	-2,24	-2,9	-1,7

Данные дооперационных измерений структур левого сердца продемонстрировали уменьшение размера ЛЖ, а также снижение индексированного конечно-диастолического объема ЛЖ ниже пороговых значений (менее 20 мл/м<sup>2</sup>) [154]. Размер митрального клапана соответствовал нормальным значениям, тогда как размер левого предсердия был меньше нормы.

В результате оперативного лечения легочный венозный кровоток перенаправляется в левые отделы сердца, обеспечивая прямую преднагрузку для левых камер. При оценке анализируемых параметров ЛЖ (Z score КДР ЛЖ и ИКДО ЛЖ) в раннем послеоперационном периоде выявлено статистически значимое ( $p<0,05$ ) их увеличение (рис. 60)

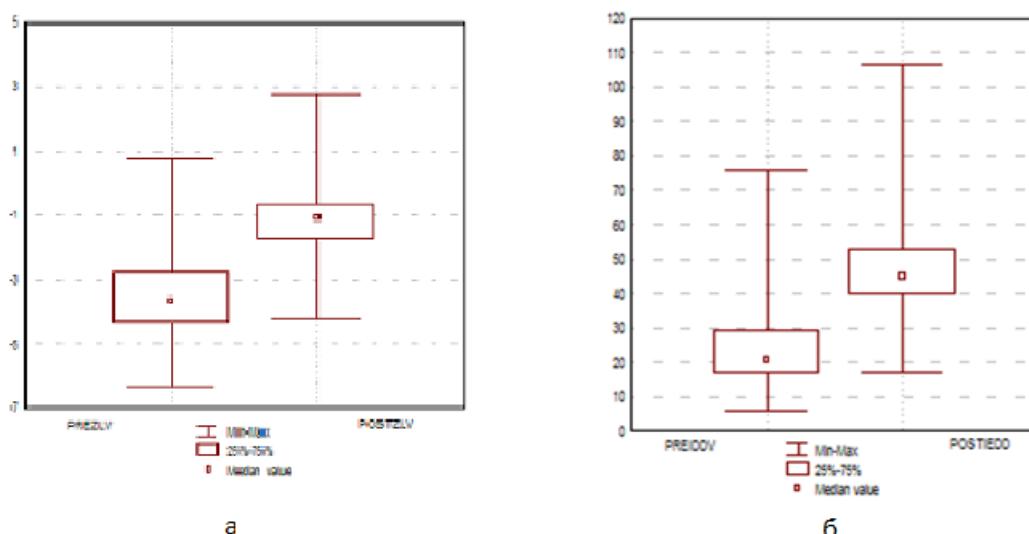


Рисунок 60 а, б – Изменение Z-score левого желудочечка (а) и конечно-диастолического объема левого желудочечка (иКДО ЛЖ) (б) у пациентов с ТАДЛВ в раннем послеоперационном периоде

Примечание: PREZLV – Z-score ЛЖ до операции, POSTZLV – после операции, PREIDDV – иКДО ЛЖ до операции, POSTIDDV – после операции

Полученные данные наглядно демонстрируют способность ЛЖ к его “гемодинамической реабилитации” после хирургического восстановления адекватной преднагрузки левых камер, что подтверждается возможностью обеспечения эффективного системного выброса в послеоперационном периоде (табл.28).

Таблица 28 – Изменение анализируемых характеристик левого желудочка до и после операции

	До операции		После операции	
	Z score КДР ЛЖ	ИКДО ЛЖ	Z score КДР ЛЖ	ИКДО ЛЖ
Mean±SD	-3,54±1,32	23,5±11,3	-1,08±1,07	47,83±14,03
Median	-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

Оценка динамики изменений Z-score КДР ЛЖ и ИКДО ЛЖ ( $\text{мм}\backslash\text{м}^2$ ) до и после операции, проведенная с использованием критерия знаков (sign test), показала статистическую значимость выявленных изменений ( $p < 0,0001$ ) (рис.61).

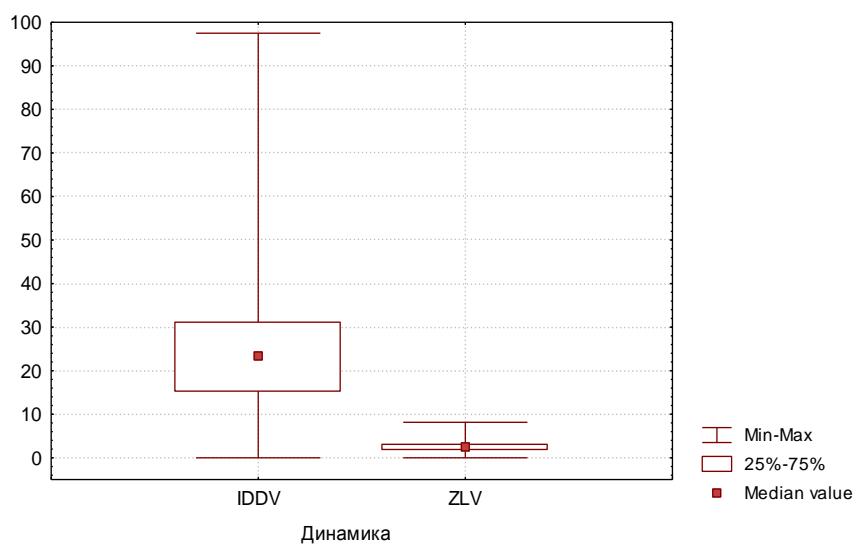


Рисунок 61 – Динамика изменений Z-score конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) и индексированный конечно-диастолический объем левого желудочка (ИКДО ЛЖ) ( $\text{мм}\backslash\text{м}^2$ ) до и после операции

В дальнейшем было показано, что способность ЛЖ к восстановлению конечно-диастолического размера и конечно-диастолического объема в послеоперационном периоде у пациентов с ТАДЛВ не зависела от возраста, массы тела или уровня дооперационной гипоксии (сатурации), что подтверждается отсутствием взаимосвязи между этими дооперационными факторами и до- и послеоперационными измерениями Z-score КДР ЛЖ и ИКДО ЛЖ. Динамика

прироста (восстановления) Z-score КДР ЛЖ и ИКДО ЛЖ также не имела взаимосвязи с возрастом, массой тела или уровнем дооперационной гипоксии оперируемых пациентов с ТАДЛВ (табл. 29).

Таблица 29 – Влияние количественных дооперационных факторов на параметры левого желудочка

	Z-score КДР ЛЖ		ИКДО ЛЖ (мл\м <sup>2</sup> )		D Z-score КДР ЛЖ	D ИКДО ЛЖ (мл\м <sup>2</sup> )
	до	после	до	после	-	-
Масса тела (кг)	-0,189	-0,136	0,043	0,074	0,021	0,009
Возраст (дни)	-0,078	-0,015	0,121	0,152	-0,020	-0,003
Уровень дооперационной гипоксии (sat %)	0,110	0,144	0,139	0,166	-0,074	-0,019

Анатомический тип порока не имел статистически достоверной взаимосвязи с Z-score КДР ЛЖ и ИКДО ЛЖ как до операции, так и после хирургического вмешательства (рис. 62 а, б)

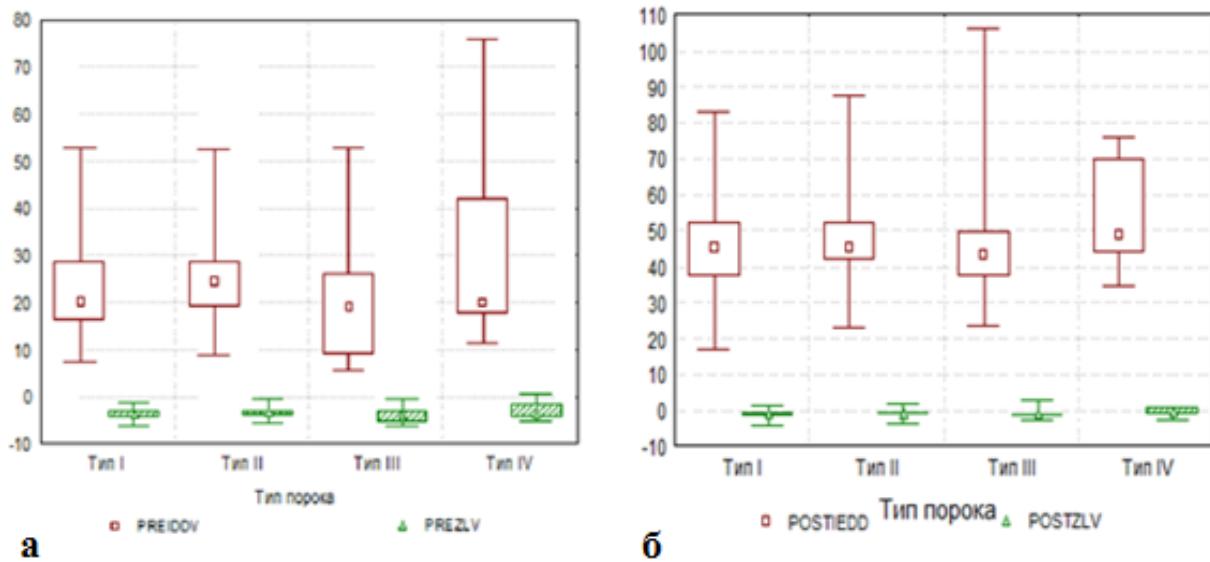


Рисунок 62 – Взаимосвязь анатомического типа порока с Z-score КДР ЛЖ и иКДО ЛЖ до операции (а) и в раннем послеоперационном периоде (б)

Примечание: PREZLV - Z-score КДР ЛЖ до операции, POSTZLV- Z-score КДР ЛЖ после операции, PREIDDV – иКДО ЛЖ до операции, POSTIDDV – иКДО ЛЖ после операции

Необходимо отметить, что у пациентов с обструктивным типом легочного кровотока дооперационные значения Z-score КДР ЛЖ и 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 30 – Дооперационные характеристики ЛЖ в зависимости от обструкции легочного венозного кровотока

	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 связь с неадекватной преднагрузкой левых камер, является статистически значимая прямая корреляция между Z-score КДР ЛЖ и ИКДО ЛЖ и размерами межпредсердного сообщения до операции (рис. 63 а, б).

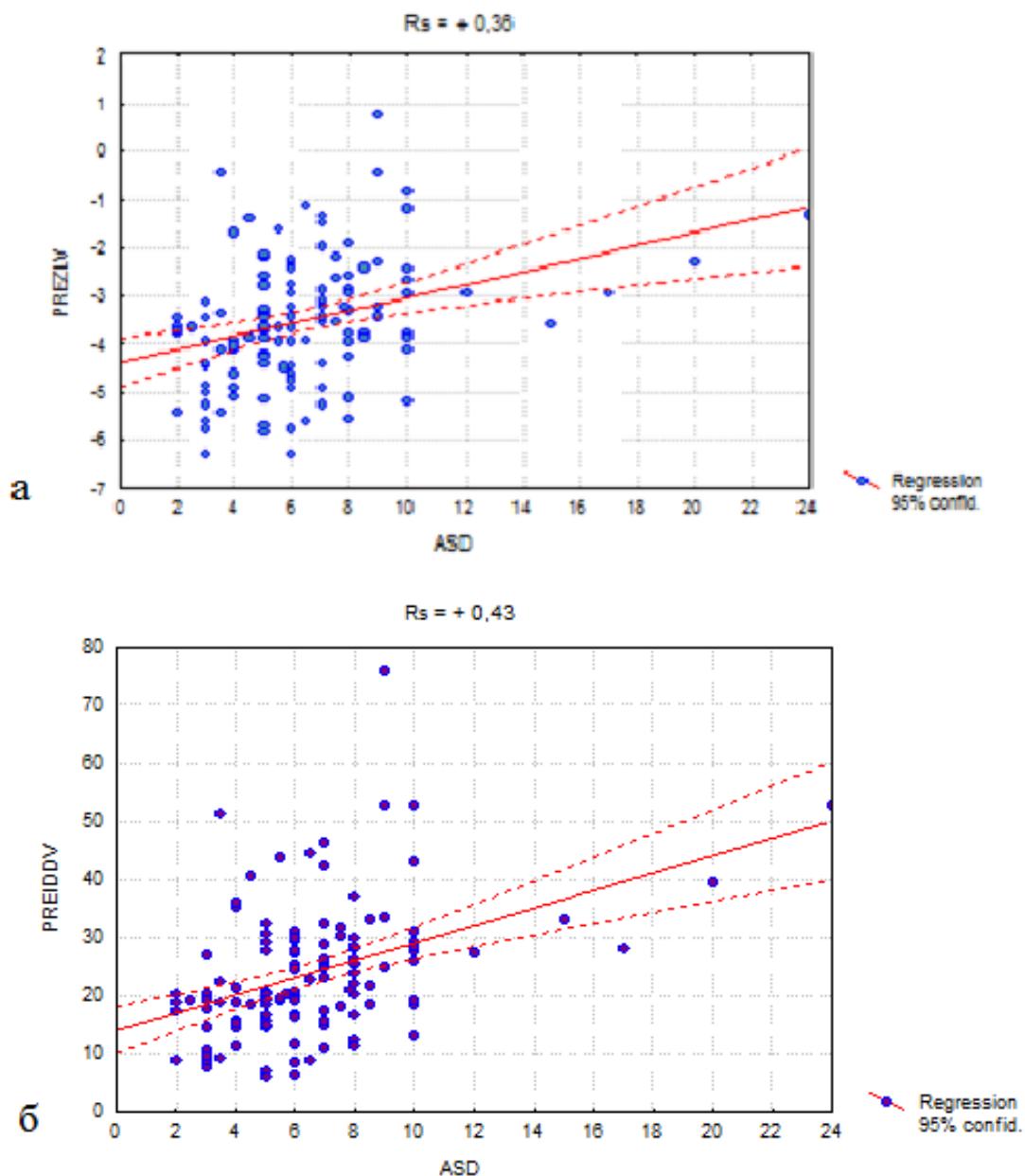


Рисунок 63 а, б – Взаимосвязь размеров ДМПП с Z-score КДР ЛЖ (а) и ИКДО ЛЖ (б) до операции

Как представлено на рисунках 63 а, б у пациентов с большим межпредсердным сообщением отмечалась менее выраженная дооперационная “типовязия” ЛЖ.

Для оценки дооперационного значения Z-score КДР ЛЖ и ИКДО ЛЖ и их взаимосвязи с течением послеоперационного периода был проведен корреляционный анализ между изучаемыми показателями ЛЖ и параметрами течения послеоперационного периода, в результате которого статистически

значимой взаимосвязи между исходными анализируемыми параметрами ЛЖ до операции и течением раннего послеоперационного периода выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 31 – Анализ взаимосвязи выбранных характеристик ЛЖ и течения раннего послеоперационного периода

Параметры раннего послеоперационного периода	Z-score КДР ЛЖ	ИКДО ЛЖ (мл\м <sup>2</sup> )
	P	$\rho$
ИВЛ	0,072	-0,038
Инотропная терапия	0,075	-0,022
ICU	0,198	0,079

В послеоперационном периоде после восстановления адекватной преднагрузки левых камер сердца фракция выброса ЛЖ составила  $66,51 \pm 5,23\%$ , и не коррелировала с дооперационным Z-score КДР ЛЖ ( $\rho = 0,062$ ) и ИКДО ЛЖ ( $\rho=0,076$ ), а также динамикой прироста (восстановления) изучаемых параметров Z-score КДР ЛЖ ( $\rho = 0,007$ ) и ИКДО ЛЖ ( $\rho=0,063$ ).

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

В 86 наблюдениях была проведена оценка анализируемых характеристик левого желудочка (Z-score КДР ЛЖ, иКДО ЛЖ, ФВ ЛЖ) в отдаленном послеоперационном периоде. Медиана времени наблюдения в отдаленном послеоперационном периоде (операция – контроль) в данной когорте пациентов составила 40,5 (18,2; 76,6) месяцев. Медиана Z-score КДР ЛЖ в отдаленном послеоперационном периоде составила -1,12 (-1,94; 0,04), медиана иКДО ЛЖ составила 52,7 (44,8; 67,4) мл/м<sup>2</sup>, ФВ ЛЖ - 69 % (67; 72). Полученные эхокардиографические данные были сопоставлены с аналогичными дооперационными данными и данными раннего послеоперационного периода (рис. 64, 65, 66).

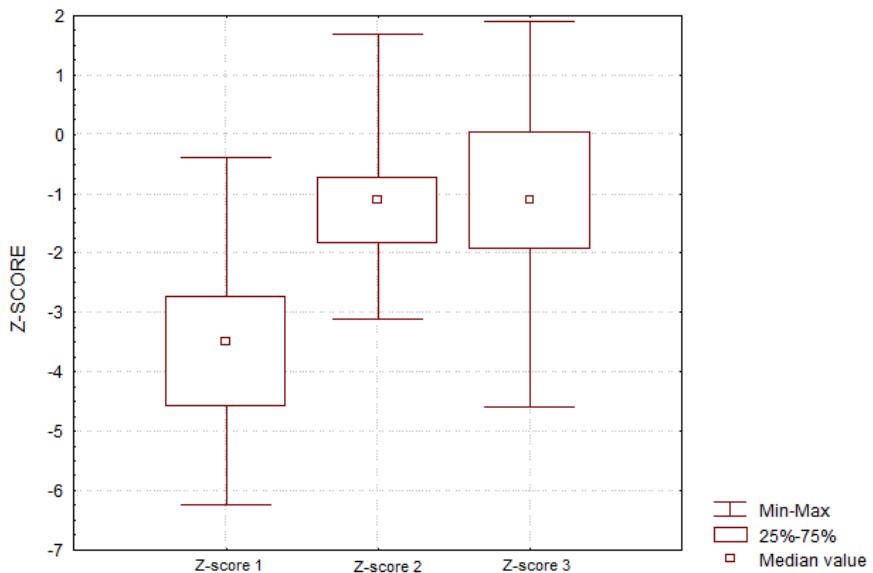


Рисунок 64 – Z-score конечно-диастолического размера ЛЖ пациентов с ТАДЛВ до операции, в раннем и отдаленном послеоперационном периоде

Примечание: Z-score 1 - до операции, Z-score 2 - в раннем послеоперационном периоде, Z-score 3 – в отдаленном послеоперационном периоде

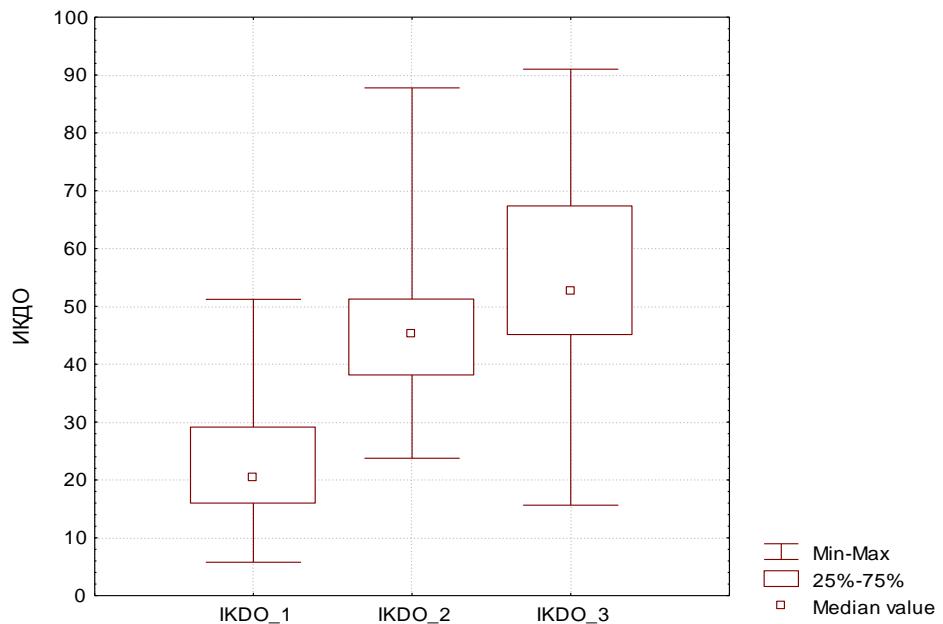


Рисунок 65 – ИКДО ЛЖ пациентов с ТАДЛВ до операции, в раннем и отдаленном послеоперационном периоде

Примечание: IKDO 1 - до операции, IKDO 2 - в раннем послеоперационном периоде, ИКДО 3 – в отдаленном послеоперационном периоде

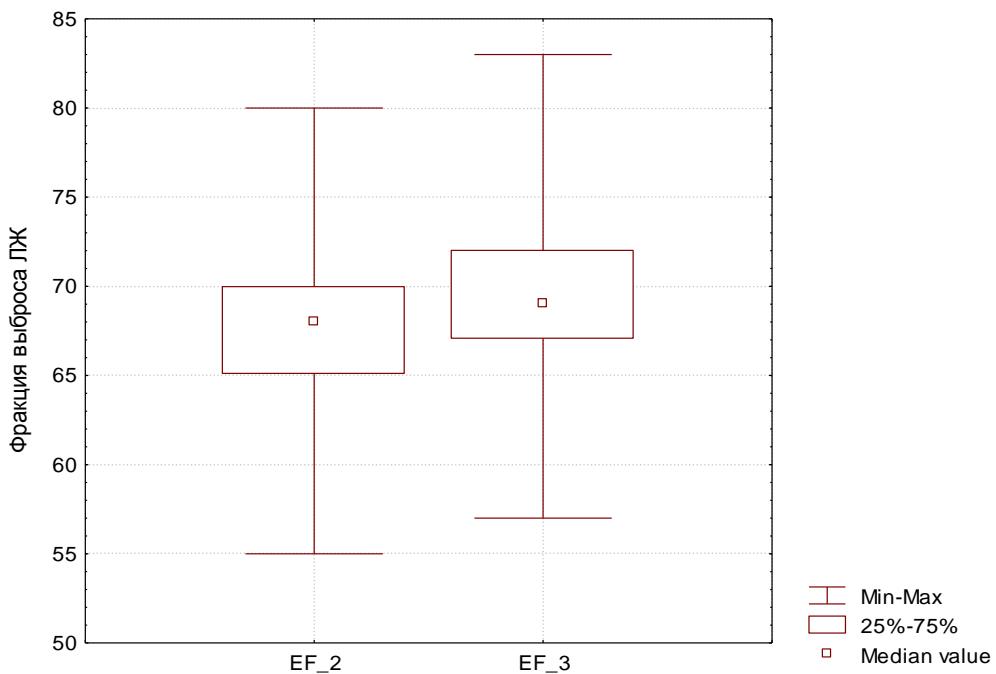


Рисунок 66 – Фракция выброса ЛЖ пациентов с ТАДЛВ в раннем и отдаленном послеоперационном периоде

Примечание: EF 2 - в раннем послеоперационном периоде, EF 3 - в отдаленном послеоперационном периоде

В отдаленном послеоперационном периоде в изучаемой когорте пациентов анализируемые характеристики ЛЖ соответствовали нормальным возрастным значениям. Суммарные данные изучаемых характеристик ЛЖ (Me; LQ-UQ) на различных этапах оценки представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Изучаемые характеристики ЛЖ на дооперационном этапе, в раннем и отдаленном послеоперационном периоде в изучаемой когорте пациентов

	до операции	ранний п\о период	отдаленный п\о 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)
ФВ ЛЖ	-	68 (65; 70)	69 (67; 72)

При сравнительной оценке анализируемых характеристик (sign test) выявлена статистически достоверная разница межэтапных характеристик ЛЖ: Z-

score КДР ЛЖ достоверно отличался между дооперационным этапом и в ранним 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 референтных значений 5-95% (рис. 67).

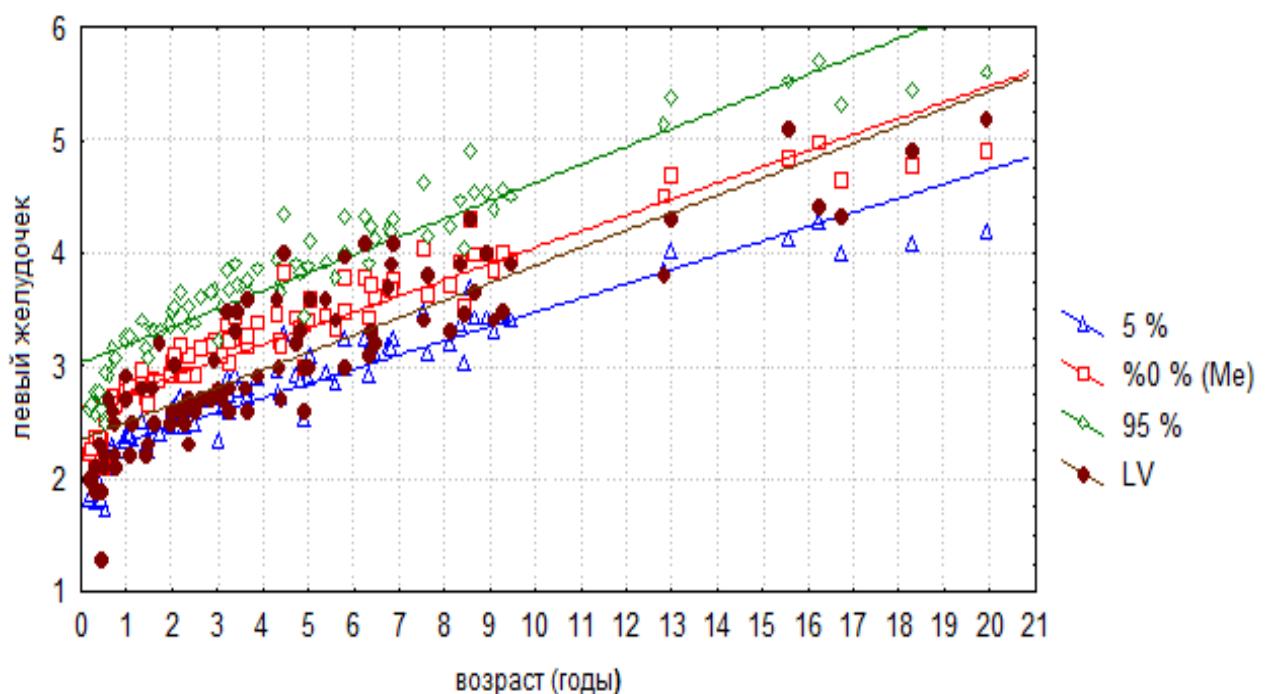


Рисунок 67 – Рост и развитие ЛЖ в отдаленном послеоперационном периоде в соответствии с нормальными возрастными значениями

Примечание:-Ме-95% - нормальные значения в соответствии с возрастом пациентов, LV – данные, полученные в исследовании

Более того, необходимо отметить, что по мере взросления пациентов с ТАДЛВ наблюдается статистически достоверное изменение распределения значений ЛЖ внутри самих референтных пределов в виде расширения уровня 50-95 % и уменьшения 5 %-й планки (рис. 68).

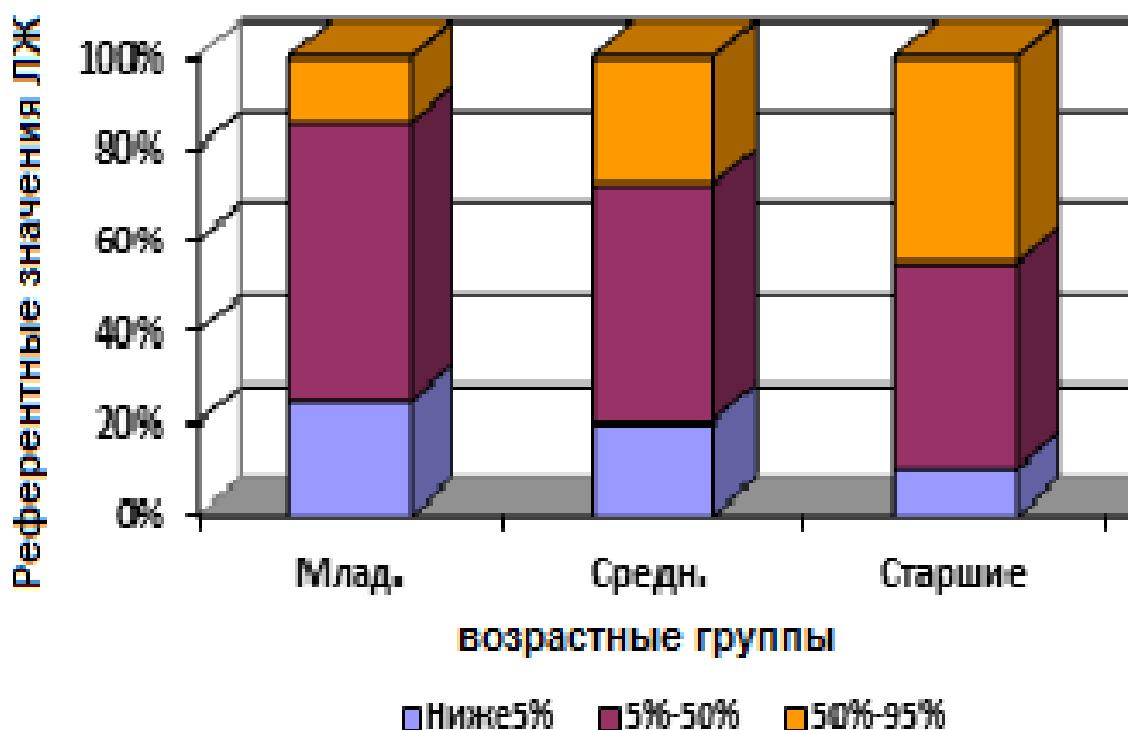
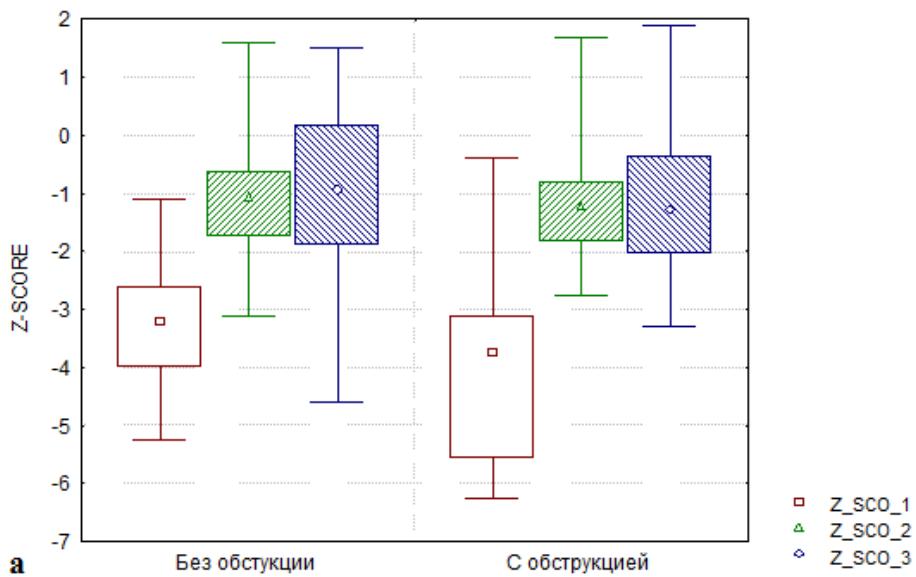
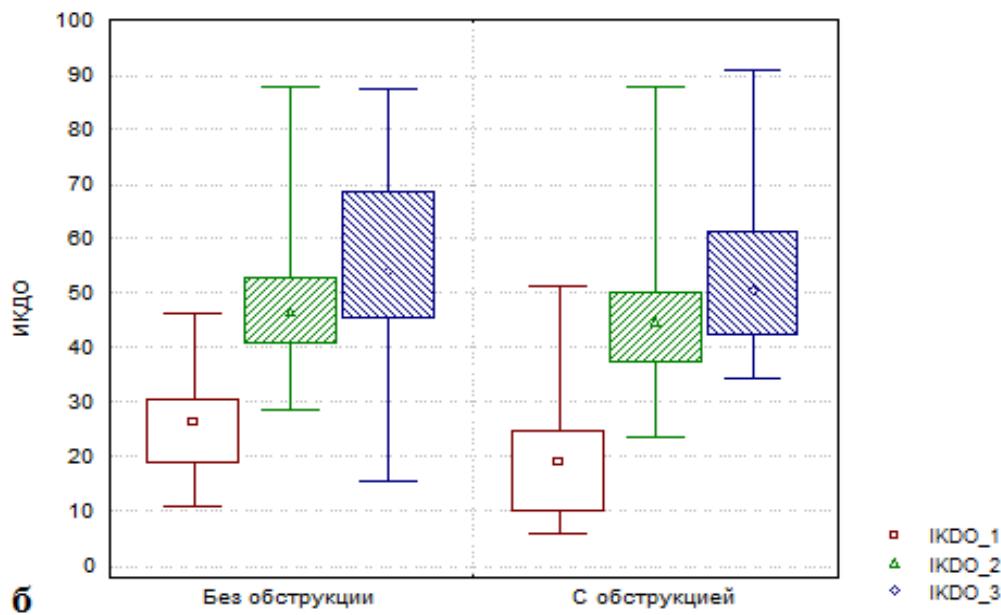


Рисунок 68 – Изменение структуры нормальных значений ЛЖ в соответствии с увеличением возраста пациентов с ТАДЛВ

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 исходного наличия обструкции легочного венозного кровотока (рис. 69 а-в)



Примечание: Z-score 1 - до операции, Z-score 2 – в раннем послеоперационном периоде, Z-score 3 – в отдаленном послеоперационном периоде



Примечание: IKDO 1 - до операции, IKDO 2 - в раннем послеоперационном периоде, IKDO 3 - в отдаленном послеоперационном периоде

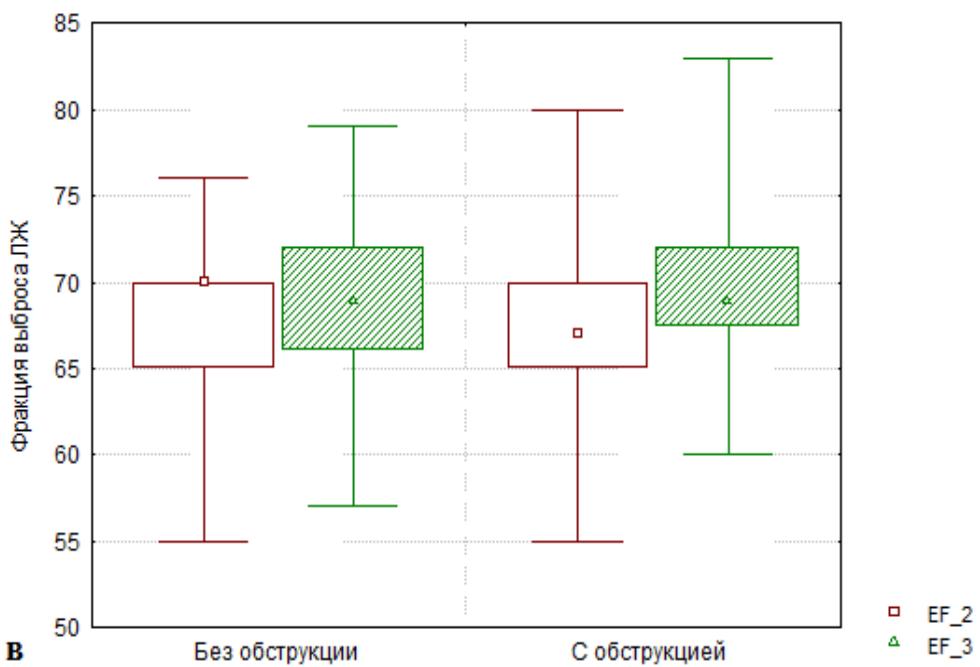


Рисунок 69 в – Фракция выброса ЛЖ пациентов с ТАДЛВ в зависимости от наличия или отсутствия дооперационной обструкции легочного венозного кровотока

Приложение: EF 2 - в раннем послеоперационном периоде, EF 3 – в отдаленном послеоперационном периоде

Необходимо отметить, что при анализе изменений изучаемых характеристик ЛЖ в зависимости от наличия или отсутствия обструкции легочного венозного кровотока до операции было выявлено, что динамика Z-score КДР ЛЖ и ИКДО ЛЖ не зависила 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 ФВ ЛЖ остается стабильным.

Для исключения возможного влияния ограниченных сроков наблюдения в послеоперационном периоде, полученные результаты были подтверждены дополнительной оценкой изучаемых показателей, в ходе которой были проанализированы данные пациентов, полученные более, чем через  $> 12$  месяцев после первичного оперативного лечения ТАДЛВ. Результаты анализа были сопоставлены с общим массивом данных, полученных ранее (рис. 70 а-е).

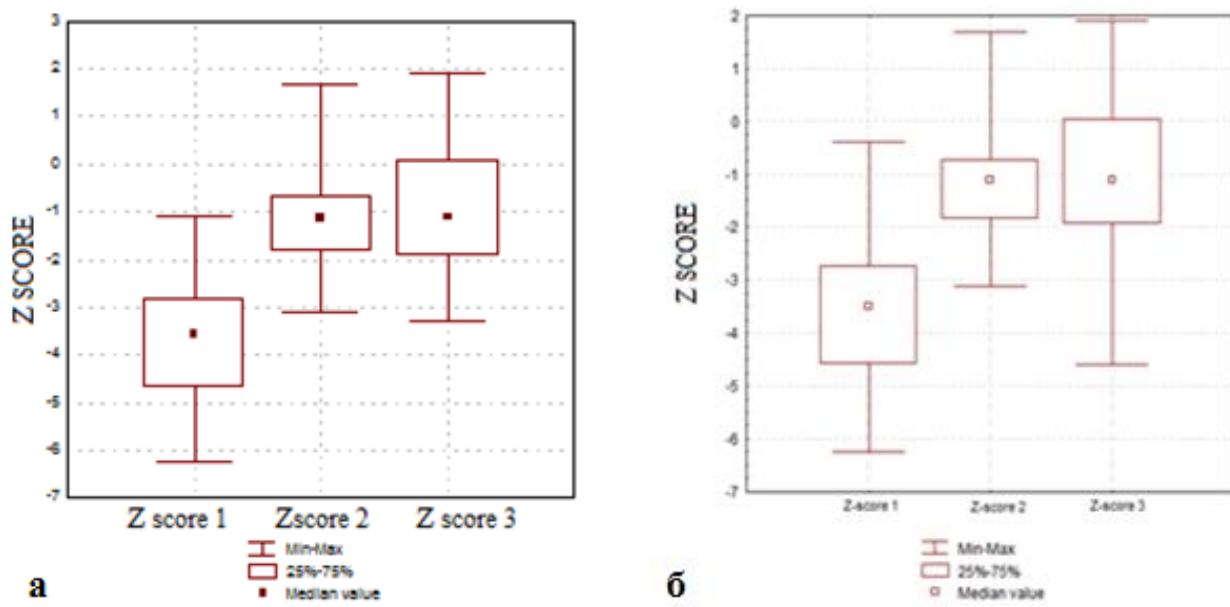


Рисунок 70 а, б – Динамика Z-score конечно-диастолического размера ЛЖ у пациентов вне зависимости от сроков послеоперационного наблюдения (а) и более 12 месяцев после операции (б)

Примечание: Z score 1 - до операции, Z score 2 - в раннем послеоперационном периоде, Z score 3 – в отдаленном периоде послеоперационном периоде

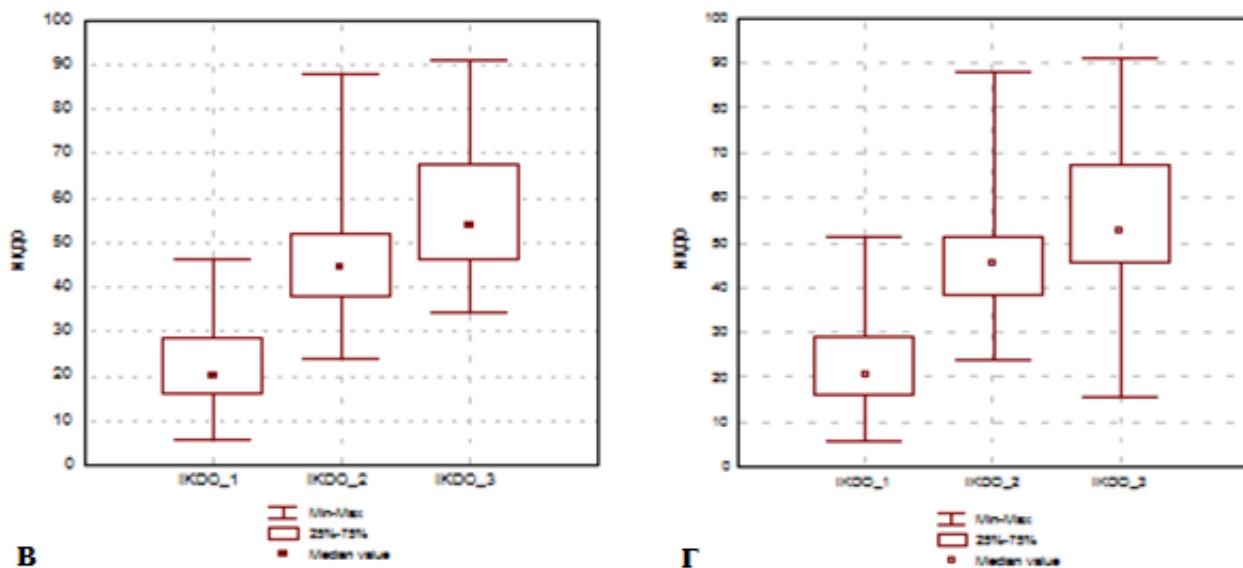


Рисунок 70 в, г – Динамика иКДО ЛЖ у пациентов вне зависимости от сроков послеоперационного наблюдения (в) и более 12 месяцев после операции (г)

Примечание: IKDO 1 - до операции, IKDO 2 - в раннем послеоперационном периоде, IKDO 3 - в отдаленном периоде

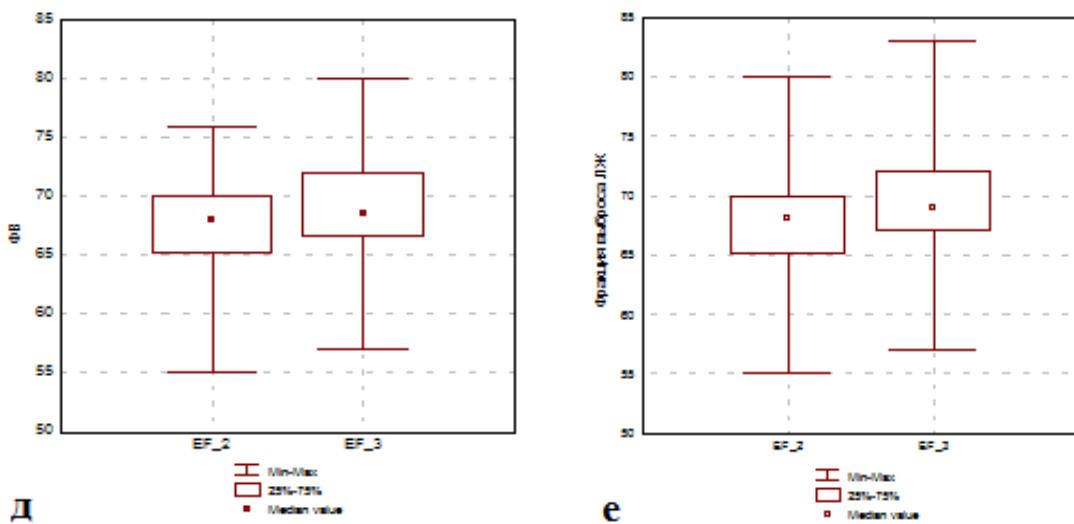


Рисунок 70 д, е – Динамика фракции выброса ЛЖ у пациентов вне зависимости от сроков послеоперационного наблюдения (д) и более 12 месяцев после операции (е)

Примечание: EF 2 - в раннем послеоперационном периоде, EF 3 - в отдаленном послеоперационном периоде

Как видно из представленных графиков, динамика изучаемых показателей ЛЖ сохраняет прежний вектор, не меняясь в зависимости от сроков наблюдения в послеоперационном периоде. Данная картина справедлива и при анализе динамики показателей с учетом дооперационной легочной венозной обструкции, что представлено на рис. 71 (а-е).

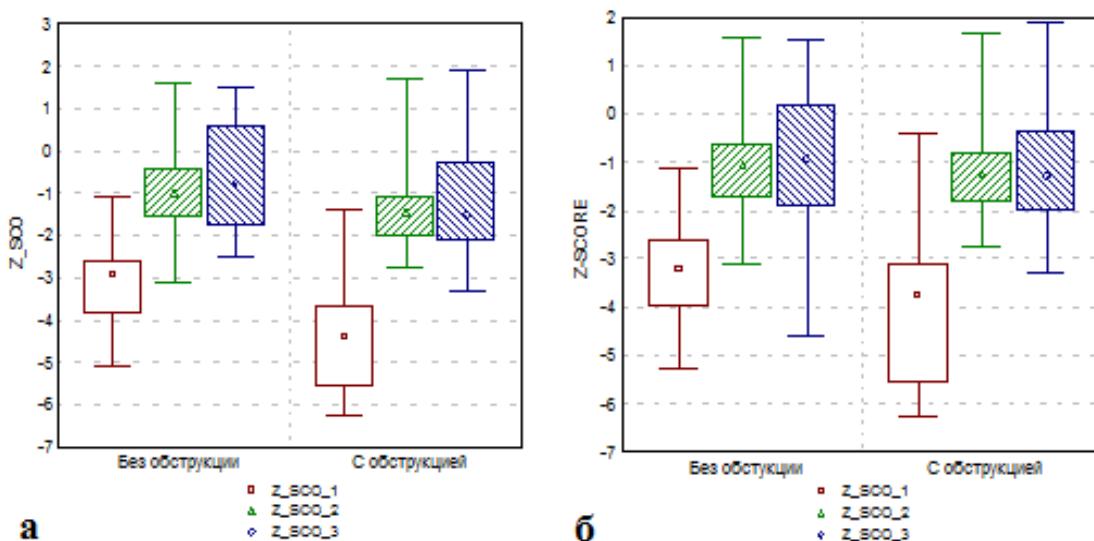


Рисунок 71 а, б – Динамика Z-score КДР ЛЖ у пациентов с дооперационной обструкцией легочного венозного кровотока до операции, в раннем послеоперационном и отдаленном периоде у пациентов вне зависимости от сроков послеоперационного наблюдения (а) и более 12 месяцев после операции (б)

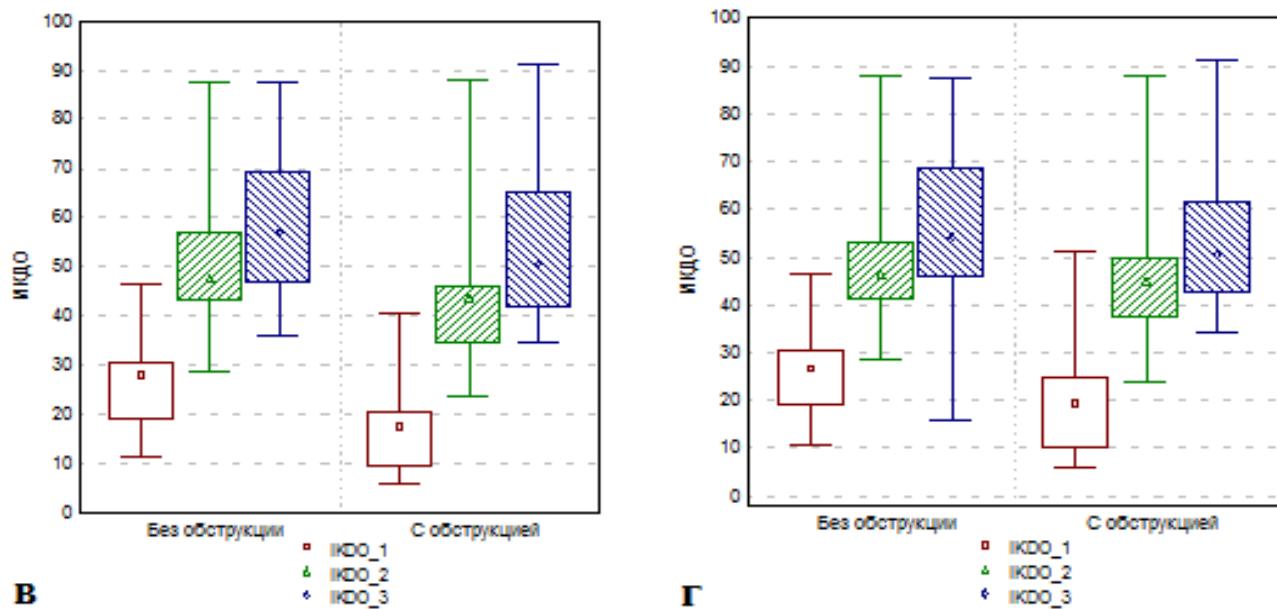


Рисунок 71 в, г – Динамика иКДО ЛЖ у пациентов с дооперационной обструкцией легочного венозного кровотока до операции, в раннем послеоперационном и отдаленном периоде у пациентов вне зависимости от сроков послеоперационного наблюдения (в) и более 12 месяцев после операции (г)

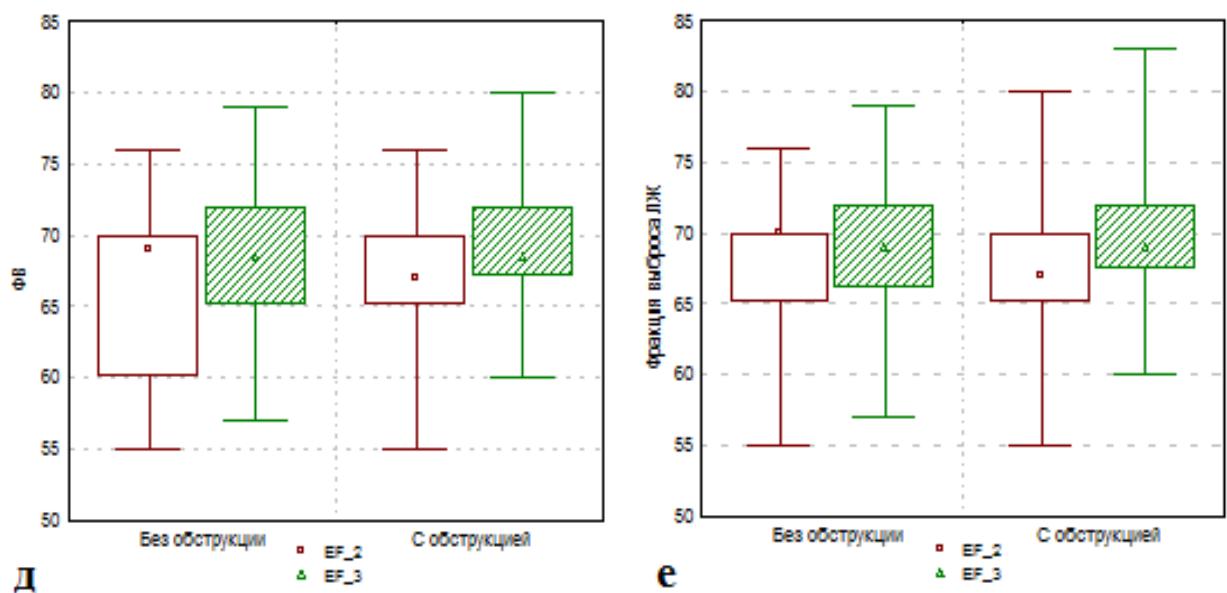


Рисунок 71 д, е – Динамика фракции выброса ЛЖ у пациентов с дооперационной обструкцией легочного венозного кровотока в раннем послеоперационном и отдаленном периоде у пациентов вне зависимости от сроков послеоперационного наблюдения (д) и более 12 месяцев после операции (е)

### **5.3 Оценка функционального состояния миокарда левого желудочка у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен в отдаленном периоде**

Оценка функционального состояния миокарда ЛЖ была проведена у 20 пациентов через 7 (5,7; 12,5) лет (от 1,9 до 19,3 лет) после перенесенной хирургической коррекции ТАДЛВ. Возраст пациентов на момент проведения исследования составил 7,1 (5,7; 13,5) лет (от 2 до 19,6 лет). Для комплексной оценки систолической функции ЛЖ, помимо стандартной оценки конечно-диастолического размера ЛЖ (рис. 72), индексированного конечно-диастолического объема ЛЖ, фракции выброса ЛЖ, дополнительно проведена оценка фракции укорочения волокон среднего слоя стенки ЛЖ (с расчетом Z-score), массы миокарда ЛЖ (с индексированием показателя к площади поверхности тела и расчетом Z-score), изучена систолическая скорость движения латеральной части митрального кольца ( $S'$  lat), а также продольная деформация миокарда методом анализа смещений speckles - вкраплений (speckle tracking-based strain).

При оценке конечно-диастолического размера ЛЖ, расчетный Z-score КДР ЛЖ составил 0,15 (-1,11; 0,77), индексированный КДО ЛЖ – 66,2 (53,9; 77,5) мл/м<sup>2</sup>, фракция выброса ЛЖ - 65,5 (63; 72,2) %, что соответствует нормальным возрастным значениям изучаемых показателей.

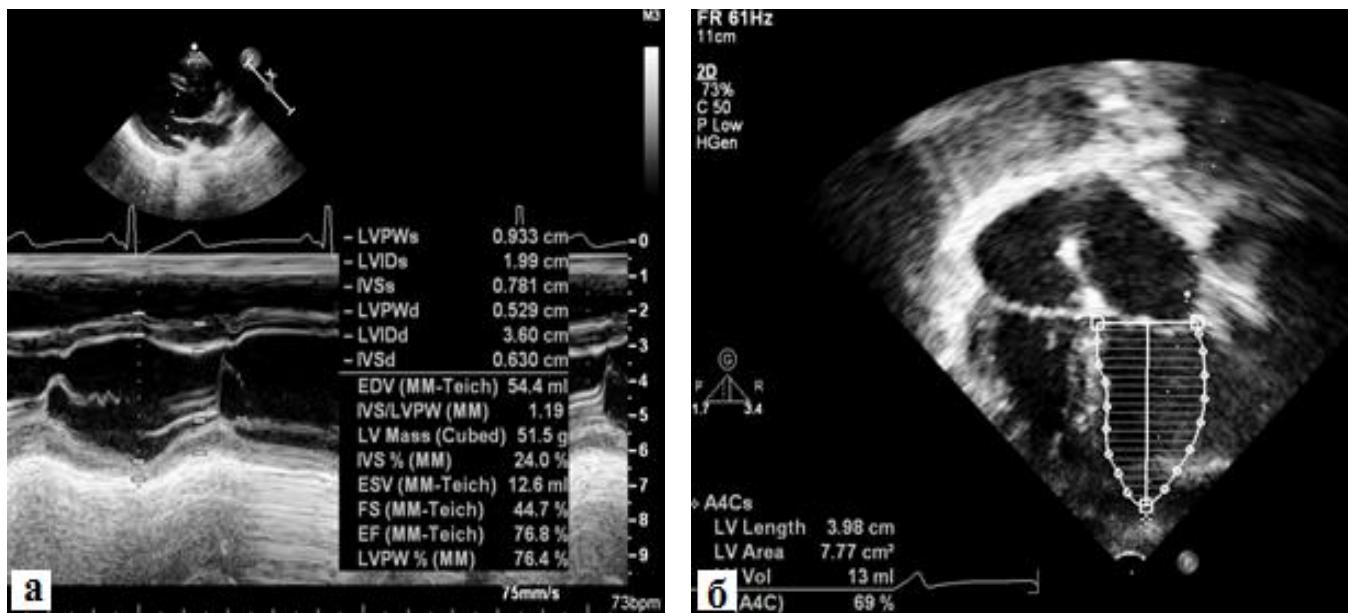


Рисунок 72 а, б – Эхокардиографическая оценка стандартных параметров ЛЖ и фракции выброса у пациента с ТАДЛВ через 5,5 лет после операции

Примечание: (а) М-режим, (б) – 2D режим

Медиана систолической скорости движения латеральной части митрального кольца ( $S'$  lat) соответствовала 10 см/с. При расчете Z-score систолической скорости движения латеральной части митрального кольца ( $S'$  lat) данный показатель составил 0,05 (-0,27; 0,6), что соответствует нормальным возрастным значениям данного показателя.

Оценка систолического продольного укорочения ЛЖ как наиболее чувствительного маркера в диагностике механической дисфункции ЛЖ была проведена у 16 пациентов. По данным оценки продольной деформации миокарда ЛЖ составила - 20 (-21; -18,5) и соответствовала нормальным значениям данного показателя (рис. 73).

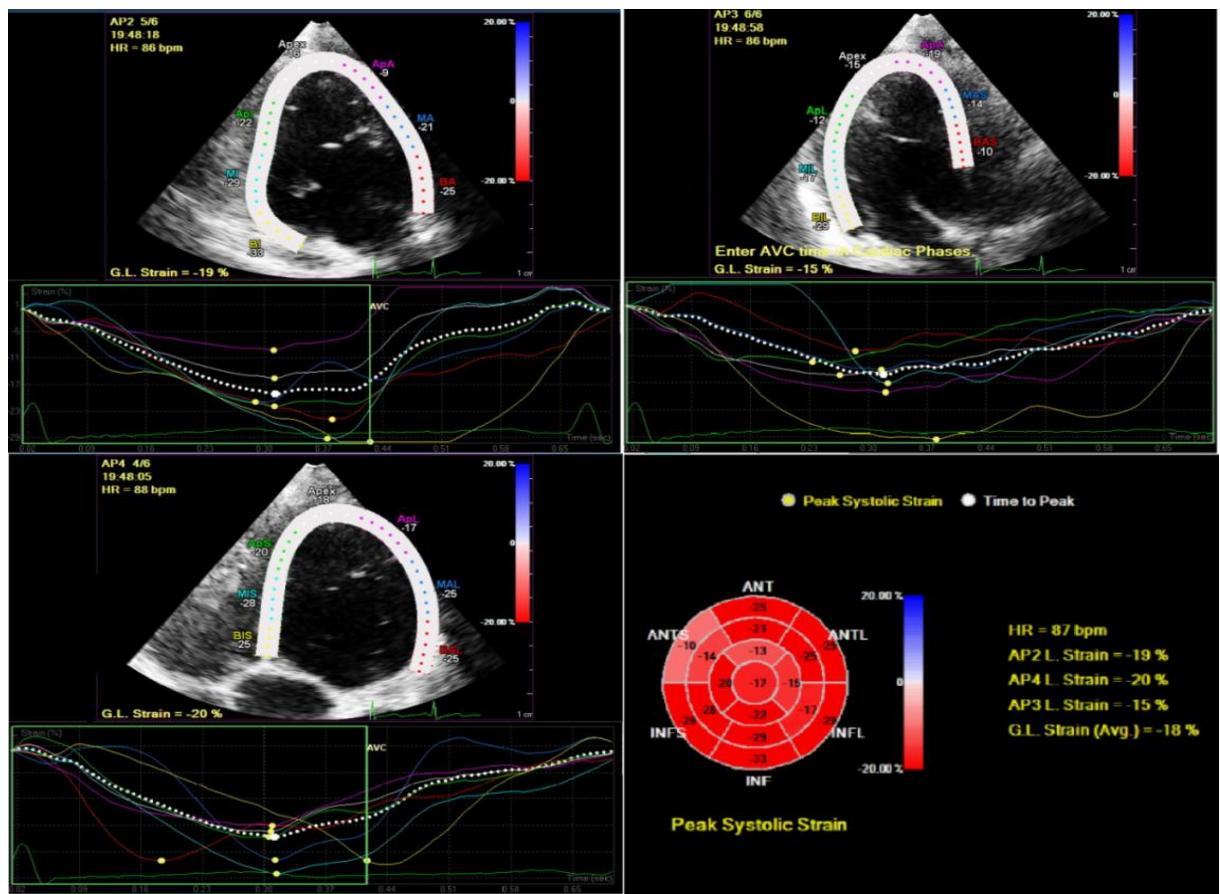


Рисунок 73 – Оценка продольной деформации миокарда методом перемещения дифракционных пятен у пациента с кардиальным типом ТАДЛВ через 19 лет после хирургической коррекции порока

Таблица 33 – Показатели состояния систолической функции левого желудочка у пациентов с ТАДЛВ в отдаленном периоде после операции

Показатель	Mean±SD	Min÷Max	МедIANA (LQ; UQ)
Z-score КДР ЛЖ	-0,03±1,24	-2,89÷1,9	0,15 (-1,11; 0,77)
ИКДО ЛЖ (мл\м <sup>2</sup> )	66,4±14,78	38,5÷90,6	66,16 (53,96; 77,55)
Фракция выброса ЛЖ (%)	67,6±6,42	57÷79	65,5 (63; 72,15)
Z-score фракции укорочения волокон среднего слоя стенки ЛЖ (FS)	0,33±1,7	-2,71÷2,74	0,65 (-0,75; 1,56)
ИММ ЛЖ (г\м <sup>2</sup> )	66,8±10,4	47,7÷87,2	67,4 (58,2; 76,5)
Z-score массы миокарда ЛЖ	-0,61±1,08	-2,38÷1,21	-0,73 (-1,38; 0,4)
Z-score систолической скорости движения латеральной части митрального кольца (S' lat)	0,18±1,13	-1,59÷2,63	0,05 (-0,27; 0,6)
Продольная деформация миокарда ЛЖ (GLS)	-19,8±1,8	-24 ÷ -17	- 20 (-21; -18,5)

Для оценки диастолической функции ЛЖ выполнена эхокардиографическая оценка максимальной скорости раннего быстрого наполнения ЛЖ (пик E) и позднего предсердного наполнения ЛЖ (пик A) с расчетом соотношения пиков E/A, времени замедления раннего диастолического наполнения (DT), ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца ( $E'$  lat), отношения ранней диастолической скорости трансмитрального кровотока и ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца ( $E/E'$  lat) (рис. 74 а, б).

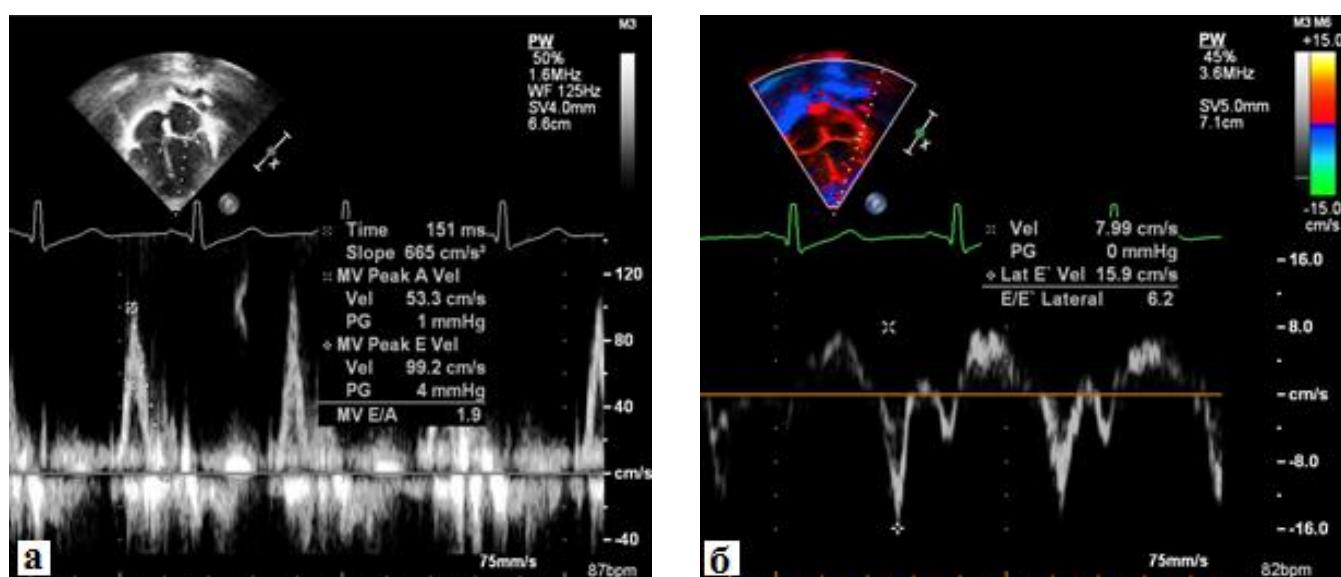


Рисунок 74 а, б – Эхокардиографическая оценка диастолической функции ЛЖ у пациента через 6,5 лет после коррекции ТАДЛВ

Примечание: (а) максимальная скорость раннего быстрого и позднего предсердного наполнения ЛЖ при регистрации трансмитрального потока, (б) ранняя диастолическая скорость движения латеральной части митрального кольца и отношения ранней диастолической скорости трансмитрального кровотока и ранней диастолической скорости движения латеральной части митрального кольца при тканевом допплеровском исследовании

На основании полученных данных проведен расчет Z-score соосвещивающих показателей в соответствии с возрастом пациентов. Полученные результаты измерений и расчетов представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Показатели состояния диастолической функции у пациентов после хирургической коррекции ТАДЛВ в отдаленном периоде

	Mean±SD	Min÷Max	Mediana (LQ; UQ)
E/A	1,63±0,28	1,1 ÷ 2,2	1,6 (1,5; 1,85)
Z E/A	-0,83±0,49	-1,95 ÷ 0,13	-0,82 (-1,06; -0,51)
DT	156,52±25,83	111 ÷ 201	151 (141; 173)
Z DT	0,51±0,86	-1,55 ÷ 1,93	0,62 (-0,44; 1,1)
E' lat	16,57±3,92	8 ÷ 25	17,3 (14; 19,4)
Z E' lat	-0,38±1,37	-3,19 ÷ 1,97	-0,09 (-1,32; 0,57)
E/e'	6,71±1,78	4,4 ÷ 11,1	6,4 (5,1; 8,2)
Z E/e'	0,83±1,27	-0,8 ÷ 3,96	0,49 (-0,08; 1,75)
Индекс ЛП	20,9±7,1	13,7÷39,2	18,3 (15,4; 23,2)

Примечание: ЛП – левое предсердие

Как видно из представленной таблицы 34, во всех наблюдениях диастолическая функция ЛЖ была сохранена и соответствовала нормальным значениям в пределах  $2\sigma$  при расчете Z-score. При проведении корреляционного анализа, дооперационная масса тела и возраст пациентов не имела взаимосвязи с состоянием систолической и диастолической функции ЛЖ в отдаленные сроки после хирургической коррекции ТАДЛВ ( $p > 0,05$ ). 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 (рис. 75).

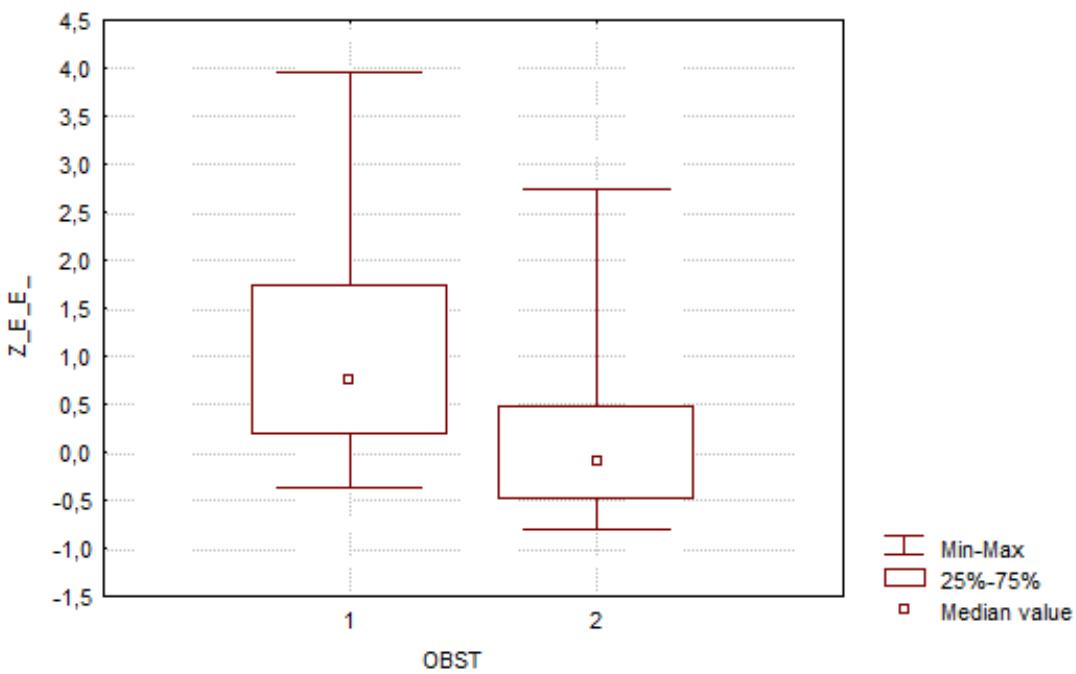


Рисунок 75 – Z-score E/e' у пациентов с дооперационной обструкцией легочного венозного кровотока и без обструкции легочного венозного кровотока у пациентов с ТАДЛВ в отдаленном послеоперационном периоде

Кроме того, в отдаленном периоде после хирургической коррекции ТАДЛВ определялись нормальные значения Z score правого желудочка, медиана которого составила - 0,3 (-2,02; 0,545), а также показатели расчетного давления в ПЖ, которое составило 25 (24; 28) мм рт.ст. Среди пациентов группы углубленного кардиологического обследования данных за послеоперационную обструкцию легочного венозного кровотока получено не было.

Проведение теста с 6-минутной ходьбой выявило высокую толерантность к физической нагрузке на уровне 440 (430; 470) метров (от 390 до 540 метров), что соответствует референтным значениям результатов теста у детей, а также соотносится с I функциональным классом сердечной недостаточности по NYHA.

По результатам проведения контрольного осмотра в группе углубленного осмотра пациентам не требовалось назначения терапии сердечной недостаточности.

## **5.4 Оценка ритма и проводимости у пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен**

Для оценки состояния ритма и проводимости у пациентов с ТАДЛВ нами была выполнена электрокардиография на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде, а также суточное мониторирование ЭКГ в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов при углубленном обследовании по кардиологическому профилю.

Выбор электрокардиографического метода оценки состояния ритма и проводимости у пациентов (без СМЭКГ и других диагностических методов) на дооперационном периоде был обусловлен гемодинамической значимостью ВПС, необходимостью проведения оперативного вмешательства в кратчайшие сроки, а также отсутствием показаний для расширенного обследования во всех случаях.

Средний возраст пациентов с ТАДЛВ на момент первичной регистрации ЭКГ до операции ( $n=30$ ) составил  $2 \pm 2,47$  (0,03-12) месяцев. При анализе электрокардиографических данных до операции во всех наблюдениях регистрировался синусовый ритм, нарушений ритма зарегистрировано не было.

Нарушения проводимости в целом были зарегистрированы у 13 из 30 пациентов, среди них у 12 (40%) детей — НБПНПГ, полная блокада ПНПГ – в 1 (3,3%) случае, блокада передне-верхнего разветвления ЛНПГ – в 1 (3,3%) случае. Кроме того, по данным ЭКГ было отмечено увеличение электрической активности предсердий в 21 (70%) случаях, правого желудочка – у 20 (66,6%) случаях, в 16 (53,3%) случаях определялось сочетанное повышение электрической активности предсердий и правого желудочка, что отражает гемодинамику порока в виде перегрузки правых отделов сердца объемом и давлением. После проведения оперативного лечения порока в 25 (83,3%) наблюдениях регистрировался синусовый ритм, еще в 4 (13,3%) – эктопический предсердный, в 1 (3,3%) – узловой ритм. Повышение электрическая активность предсердий определялась в 9 (30%) случаях, правого желудочка – в 16 (53,3%) случаях, в 7 (23,3%) случаях -

сочетанное увеличение электрической активности предсердий и правого желудочка. Основные электрокардиографические характеристики на дооперационном и послеоперационном этапе представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Основные электрокардиографические характеристики пациентов с ТАДЛВ до операции и в раннем послеоперационном периоде

	До операции			После операции			p
	Mean±SD	МЕ (LQ; UQ)	Min÷Max	Mean±SD	МЕ (LQ; UQ)	Min÷Max	
P	62,6±10,6	60 (60; 70)	40÷80	53,9±10,8	60 (40; 60)	30÷80	<0,01
PQ	104,1±15	100 (100; 110)	80÷160	103,9±21,4	100 (100; 110)	50÷160	0,54
QRS	64,3±13,5	60 (60; 70)	40÷100	62,3±10,8	60 (60; 65)	40÷100	0,75
QT	253,1±29,5	250 (230; 260)	210÷350	285,5±32,4	280 (260; 300)	220÷350	0,02
ЭОС	130,9±44,4	135 (120;150)	-70; 185	123,2÷41,5	130 (110; 145)	-70; 170	0,015

По данным проведенного анализа, выявлена статистически достоверная разница ряда показателей, среди которых уменьшение длительности зубца P, удлинение интервала QT, а также изменение положения электрической оси сердца, что вероятно связано с изменением внутрисердечной гемодинамики и редукцией перегрузки правых отделов сердца.

Необходимо отметить, что в общей когорте пациентов 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. Структура нарушений ритма, возникших непосредственно после оперативного вмешательства, представлена в таблице 36.

Таблица 36 – Общая структура острых нарушений ритма и проводимости после оперативного лечения порока

Тип нарушений ритма и проводимости	Количество (n)	% от всех выявленных НРС и проводимости	% от всех пациентов
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

Оценка нарушений ритма и проводимости в раннем послеоперационном периоде в плоскости исходной анатомии порока не выявила достоверных порок-ассоциированных состояний, связанных с анатомическим типом порока. Выявленные острые нарушения ритма и проводимости встречались при всех типах ТАДЛВ, однако у пациентов с супракардиальным (I) типом порока отмечена большая частота встречаемости синусовой брадикардии, требующей ВЭКС и узлового ритма, что вероятно связано с большим числом пациентов с данным анатомическим типом ТАДЛВ в общей когорте оперированных пациентов (рис. 76).

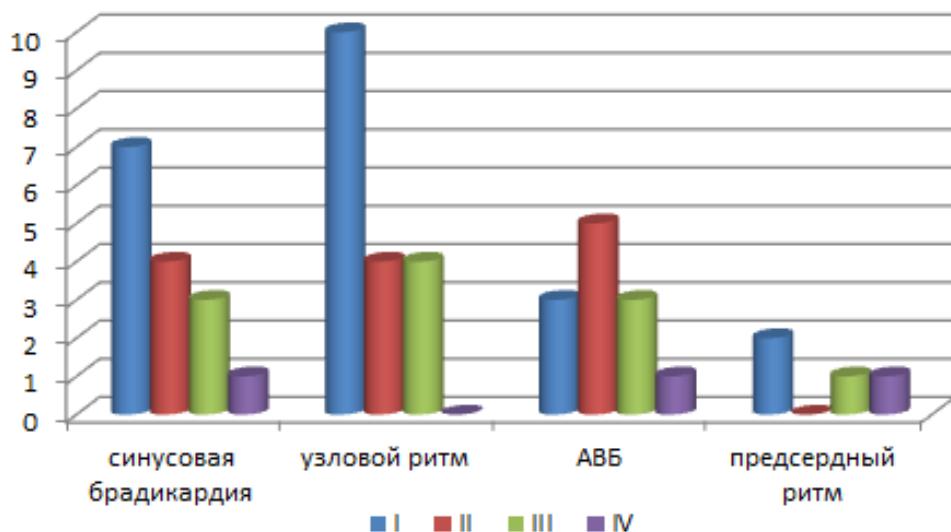


Рисунок 76 – Распределение выявленных нарушений ритма и проводимости у пациентов с ТАДЛВ в раннем послеоперационном периоде в зависимости от исходного анатомического типа порока

Кроме того, нами была проведена оценка взаимосвязи острых нарушений ритма и проводимости, выявленных в раннем послеоперационном периоде в зависимости от примененных хирургических техник оперативного лечения порока (рис.77), которая не выявила статистически достоверной взаимосвязи.

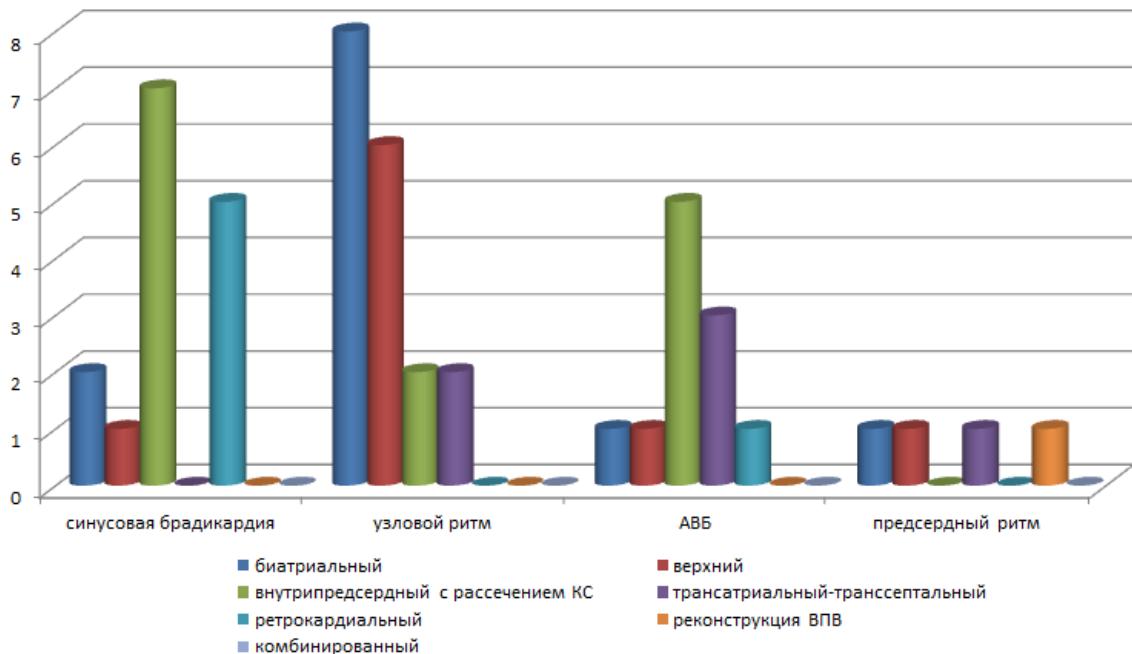


Рисунок 77 – Распределение выявленных нарушений ритма и проводимости у пациентов с ТАДЛВ в раннем послеоперационном периоде в зависимости от хирургического доступа при коррекции порока

Примечание: КС – коронарный синус, ВПВ – верхняя полая вена

В дальнейшем, в подавляющем большинстве случаев у пациентов с острыми послеоперационными нарушениями ритма и проводимости было зарегистрировано восстановление синусового ритма (за исключением 1 случая, при котором потребовалась имплантация ПЭКС в связи с полной атрио-вентрикулярной блокадой), однако в общей когорте пациентов (как с нарушениями ритма и проводимости после операции, так и без них) в послеоперационном периоде регистрировалась нажделудочковая экстрасистолия в 7 наблюдениях,

желудочковая экстрасистолия – в 3 наблюдениях, предсердный ритм – в 2 наблюдениях, узловой ритм – в 2 наблюдениях, эпизоды суправентрикулярной тахикардии – в 3 наблюдениях.

В дальнейшем нами была проведена оценка основных электрокардиографических характеристик у 22 пациентов возрастом от 2 до 19 лет с ТАДЛВ в отдаленном послеоперационном периоде ( $\geq 2$  года после операции). Результаты оценки основных электрокардиографических характеристик представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Основные электрокардиографические характеристики пациентов с ТАДЛВ в отдаленном периоде после хирургической коррекции порока

	Mean $\pm$ SD	Min $\div$ Max	Me (LQ; UQ)
P	83,7 $\pm$ 9,2	70 $\div$ 100	60 (60; 70)
PQ	127,2 $\pm$ 27,6	90 $\div$ 180	120 (100; 150)
QRS	82,1 $\pm$ 12,3	60 $\div$ 120	80 (80; 90)
QT	354,7 $\pm$ 44,5	270 $\div$ 460	350 (330; 380)
ЭОС	82,8 $\pm$ 20,3	45 $\div$ 135	84 (69; 90)

При сопоставлении основных электрокардиографических характеристик пациентов, полученных в раннем и отдаленном послеоперационном периоде была выявлена статистически достоверная разница зубцов P ( $p=0,01$ ) и QRS ( $p=0,002$ ), интервалов PQ ( $p=0,03$ ) и QT ( $p<0,001$ ), а также положения электрической оси сердца ( $p<0,01$ ), однако эти изменения не носили патологический характер, укладываясь в рамки “взросления” пациентов (рис. 78 а-д).

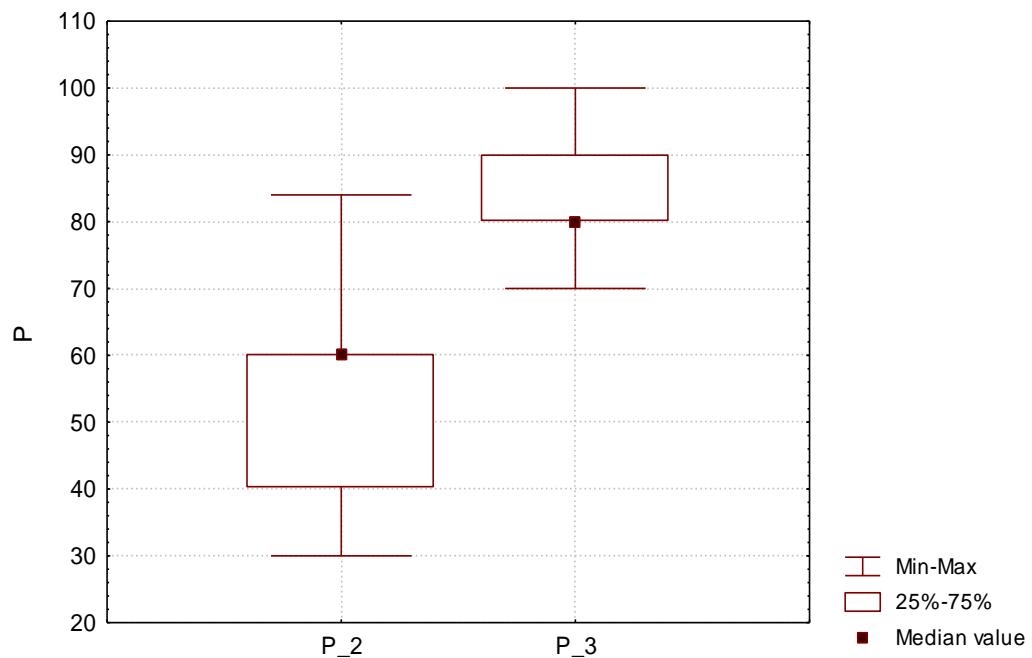


Рисунок 78 а – Динамика зубца Р у пациентов с ТАДЛВ в раннем (Р 2) и отдаленном (Р 3) послеоперационном периоде

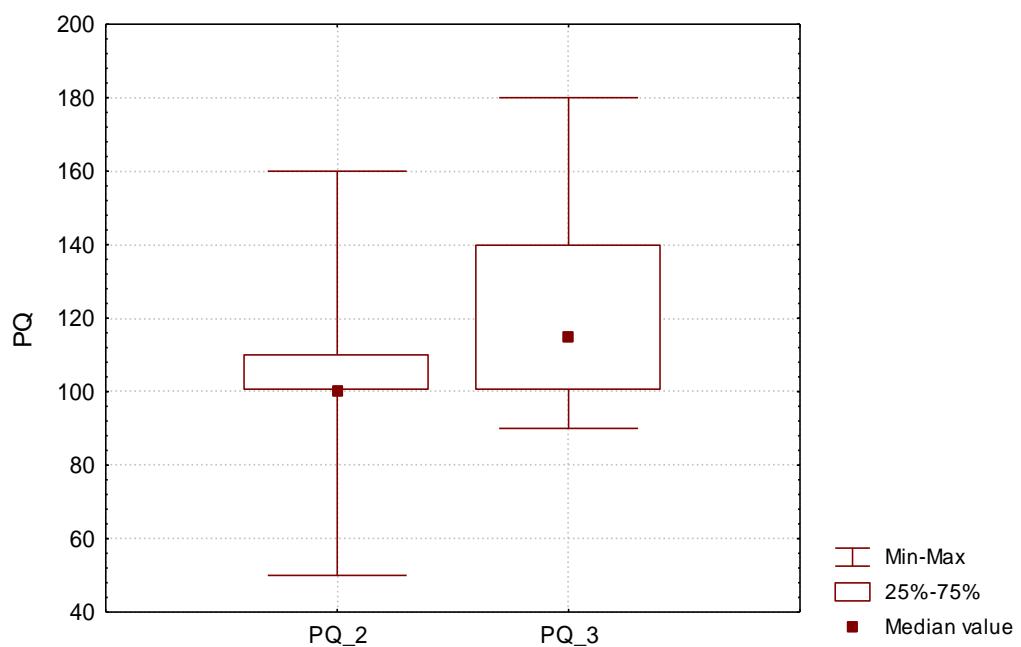


Рисунок 78 б – Динамика интервала PQ у пациентов с ТАДЛВ в раннем (PQ 2) и отдаленном (PQ 3) послеоперационном периоде

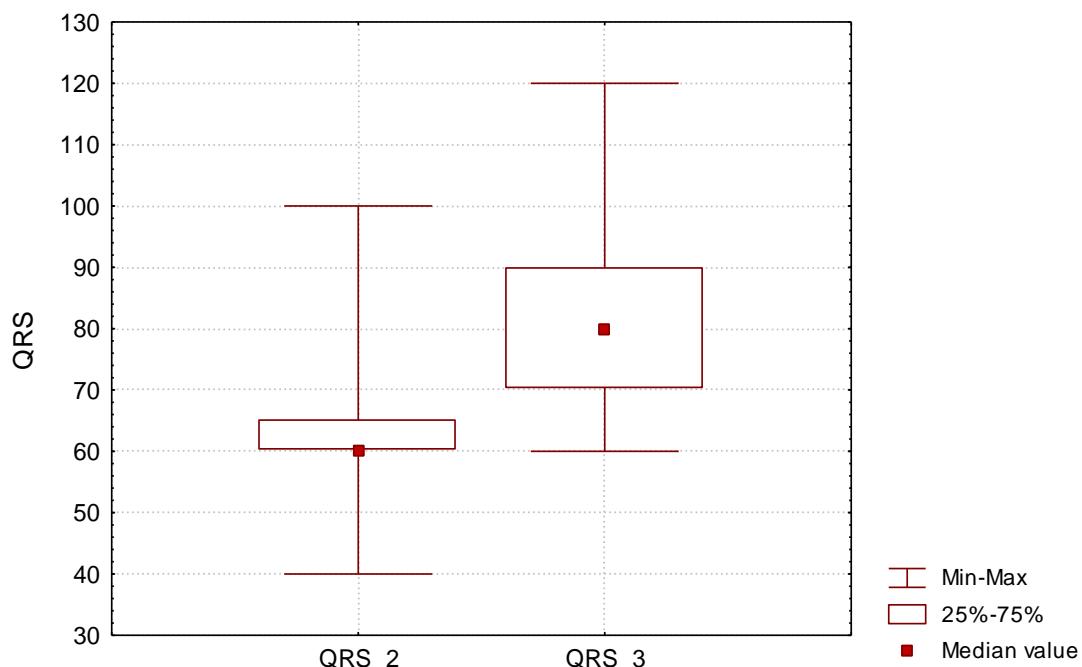


Рисунок 78 в – Динамика зубца QRS у пациентов с ТАДЛВ в раннем (QRS 2) и отдаленном (QRS 3) послеоперационном периоде

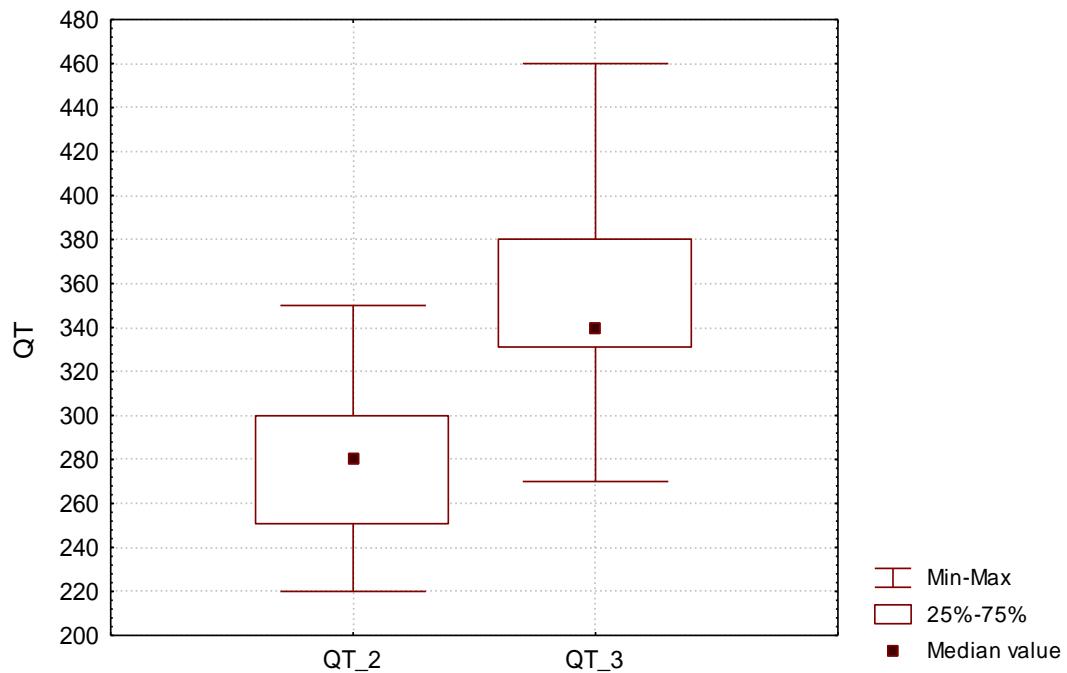


Рисунок 78 г – Динамика интервала QT у пациентов с ТАДЛВ в раннем (QT 2) и отдаленном (QT 3) послеоперационном периоде

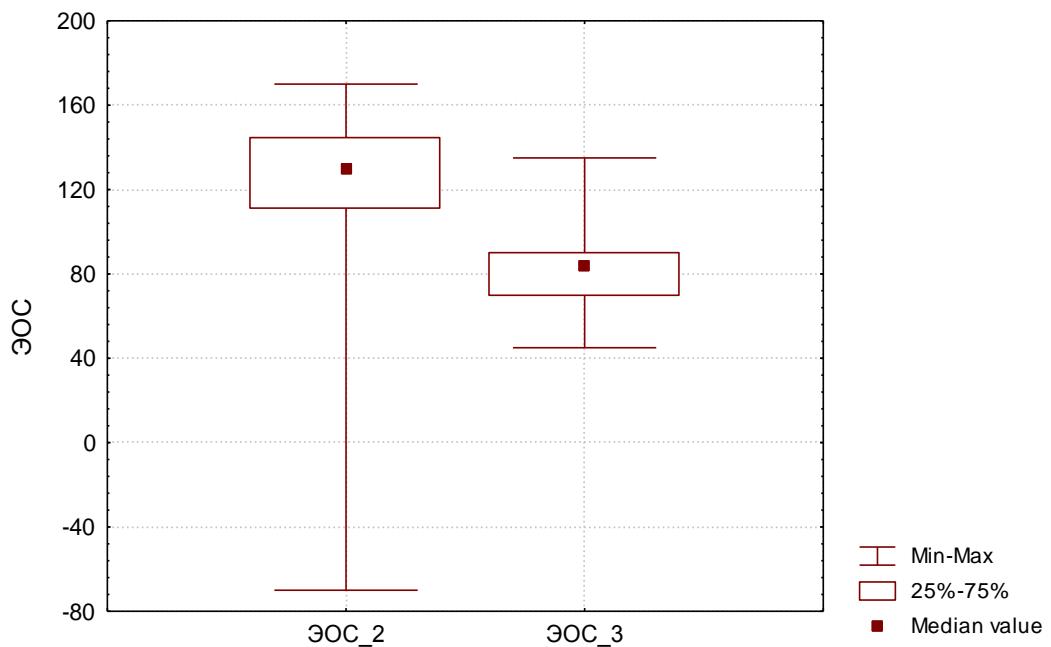


Рисунок 78 д – Изменение электрической оси сердца (ЭОС) у пациентов с ТАДЛВ в раннем (ЭОС 2) и отдаленном (ЭОС 3) послеоперационном периоде

По результатам обследования в динамике в целом по группе было установлено, что синусовый ритм регистрировался лишь у 27,3% пациентов (6/22). У всех остальных пациентов (72,7%) имели место проявления дисфункции синусового узла (ДСУ) в виде регистрации миграции водителя ритма у 68,2% (15/22), эпизодов эктопического предсердного ритма - у 27,3% (6/22), и ритма из АВ соединения (во всех случаях отсутствовали типичные жалобы, синкопальных, пресинкопальных состояний зарегистрировано не было), а также в 1 случае - синдрома слабости СУ (СССУ), брадикардией, обусловленной ритмом из АВ-соединения и полным отсутствием синусового ритма, в том числе по данным СМЭКГ и пробы с дозированной физической нагрузкой.

По данным ЭКГ медиана ЧСС составила 82 (67; 105) уд.\мин. ( $84,2 \pm 19,3$ ; от 51 до 116). Данные частотных характеристик по результатам СМЭКГ представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Дневные и ночные частотные характеристики пациентов с ТАДЛВ в отдаленном периоде после хирургической коррекции порока

		Mean±SD	Min÷Max	ME (LQ; UQ)
Дневная ЧСС	минимальная	74,2±17,3	45÷110	72,5 (61,5; 90)
	средняя	98,2±15,2	66÷124	97,5 (87; 107)
	максимальная	150,8±22,6	104÷193	154,5 (136,5; 166,5)
Ночная ЧСС	минимальная	62,4±14	41÷92	60,5 (53; 72)
	средняя	74,5±14,2	49÷99	75,5 (63,5; 88,5)
	максимальная	99,2±15,5	64÷128	99,5 (89,5; 108,5)

При углубленном обследовании и проведении дифференциального диагноза между дисфункцией синусового узла и синдромом слабости, пациентам был проведен тредмил-тест, по результатам которого в большинстве случаев отмечалось восстановление синусового ритма с хорошими частотными характеристиками и адекватным приростом ЧСС. На высоте физической нагрузки минимальная частота составила 97 (78,5; 119,5) уд.\мин. (97,7±23,5; от 65 до 136), максимальная ЧСС - 161 (139,5-174,5) уд.\мин. (153±27,2; от 87 до 179), при этом во всех случаях толерантность к физической нагрузке была расценена как высокая в соответствии с выполненной работой (в METS), составившей 10 (8,4; 11,6) METS (от 7 до 13,3 METS).

Только у 2 детей была констатирована хронотропная некомпетентность синусового узла (максимальная ЧСС 125 уд/мин и 137 уд/мин), но с учетом того, что это были пациенты из младшей возрастной группы (5 и 5,7 лет), возможно, недостаточный прирост ЧСС был связан с техническими сложностями проведения полного протокола тредмил-теста.

Из других нарушений ритма, в отдаленном периоде была зарегистрирована редкая предсердная экстрасистолия у 14 пациентов и редкая желудочковая экстрасистолия у 8 человек.

Среди вновь зарегистрированных нарушений проводимости у 1 пациента имела место транзиторная АВ блокада 1 степени.

Проведенный анализ течения послеоперационного периода и его особенностей позволил сформулировать и представить алгоритм послеоперационного наблюдения пациентов с ТАДЛВ (рис. 79).



Рисунок 79 – Алгоритм наблюдения пациентов с тотальным аномальным дренажом легочных вен после хирургической коррекции порока

Примечание: ЛВО – легочная венозная обструкция, ЛВ – легочные вены

Использование данного алгоритма направлено на своевременное выявление причин развития послеоперационных осложнений и летальности, с учетом полученных значений диагностических предикторов и характера течения послеоперационного периода.

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ

Анатомическая картина дренирования легочных вен характеризуется определенной вариабельностью, которая обусловлена эмбриологическими аспектами формирования и развития легочных вен. При нормальном впадении все легочные вены дренируются в левое предсердие. Наиболее распространенным, типичным анатомическим вариантом, наблюдаемым в 60-85% случаев, является наличие 4-х легочных вен с 4-мя хорошо дифференцированными устьями, при котором правая верхнедолевая легочная вена дренирует верхнюю и среднюю долю правого легкого, правая нижнедолевая вена дренирует нижнюю долю правого легкого, левая верхнедолевая вена дренирует верхнюю долю и язычковые сегменты слева, нижнедолевая вена дренирует нижнюю долю слева [3,155,103]. Атипичное дренирование легочных вен в левое предсердие отмечается примерно в 38% наблюдений. Вариативность правых легочных вен представлена дополнительной правой среднедолевой легочной веной, дополнительной двойной правой среднедолевой легочной веной, дополнительными легочными венами к средней и верхней легочным долям правого легкого, а также правой верхней легочной веной. Вариативность левых легочных вен преимущественно представлена общим легочным венозным стволом (короткий и длинный общий ствол легочных вен). Короткий общий легочный ствол является вторым по частоте встречаемости анатомический вариант нормального дренирования легочных вен, который выявляется в 15% наблюдений [155]. В литературе описаны различные комбинации представленных анатомических вариантов дренирования легочных вен (например, общий легочный венозный ствол слева и дополнительная среднедолевая вена справа и др.) [103]. В целом, по данным литературы, наиболее частыми анатомическими вариациями легочных вен в норме являются общее устье слева и дополнительное устье легочных вен справа [156,189,203].

При эмбриологических нарушениях формирования легочной венозной системы в результате отсутствия соединения легочных вен с левым предсердием

сохраняется связь с кардиальными и умбилико-вителлярными венами (системные вены), в результате чего легочное и висцеральное сплетения сохраняют взаимосвязь в отличии от нормы. Данные нарушения эмбриологического развития лежат в основе формирования аномального дренажа легочных вен, а сохранение взаимосвязи легочного и висцерального сплетения определяют анатомические пути и вариативность дренирования легочного венозного возврата. В соответствии с этим, в настоящее время выделяют 4 “классических” анатомических типа дренирования легочного венозного возврата при тотальном аномальном дренаже легочных вен [35]: супракардиальный (бассейн верхней полой вены), кардиальный (правые камеры сердца), инфракардиальный (бассейн нижней полой вены) и смешанный типы ТАДЛВ. Несмотря на “классические” анатомические типы дренирования легочных вен, в ряде случаев выявляются особенности аномального впадения легочных вен, не в полной мере укладывающиеся в рамки “классики” и требующие внимания с точки зрения практической медицины.

В настоящем исследовании супракардиальный тип порока определялся в 76 (46,3%) случаях, кардиальный тип – в 46 (28,1%) случаях, инфракардиальный тип – в 32 (19,5%) случаях и смешанный тип – в 10 (6,1%) случаях. Анализ анатомической вариабельности “классических” типов ТАДЛВ, включенных в настоящее исследование, позволил дополнить анатомическую картину особенностей дренирования легочного венозного кровотока, имеющую практическое значение.

При супракардиальном типе ТАДЛВ наиболее часто выявляемым (73,7%) анатомическим вариантом является дренирование общего ретрокардиального коллектора легочных вен через леворасположенную вертикальную вену в левый венозный угол. Данный анатомический вариант супракардиального дренирования может рассматриваться как типичный, однако в 2 (3,6%) наблюдениях нами были выявлены важные анатомические особенности, влияющие на хирургическую тактику, которые были представлены частичным смещением левых легочных вен

выше уровня основного ретрокардиального коллектора ЛВ в восходящую вертикальную вену. Несмотря на низую частоту выявленных особенностей дренирования, требуется особое внимание при выполнении лигирования восходящей вертикальной вены. Наложение лигатуры на восходящую вертикальную вену ниже уровня впадения легочных вен приводит к трансформации тотального аномального дренажа легочных вен в частичный аномальный дренаж левых легочных вен, что может требовать повторного вмешательства на легочных венах.

Анатомическое взаиморасположение леворасположенной восходящей вертикальной вены с окружающими структурами средостения определяет другое типичное осложнение в виде повреждения левого диафрагmalного нерва и развитию пареза левого купола диафрагмы, с развитием дыхательной недостаточности и требующим выполнения пликации купола диафрагмы.

Необходимо отметить, что наличие общего, горизонтально ориентированного коллектора легочных вен является типичным для супракардиального типа дренирования, но не абсолютным анатомическим условием. В нашем исследовании в 7,9% наблюдений было выявлено раздельное впадение правых и левых легочных вен, в том числе без формирования общего коллектора легочных вен (5,3%), при этом в 6,6% дренирование осуществлялось в ВПВ, в 1,3% - в разные сегменты бассейна ВПВ.

Кардиальный тип ТАДЛВ не отличается анатомической вариабельностью и в подавляющем большинстве случаев (более 95%) был представлен дренированием общего коллектора легочных вен в коронарный синус, значительно реже – в правое предсердие, что существенно не влияет на выбор хирургической техники, представленной туннелированием легочного венозного кровотока заплатой через межпредсердную перегородку в левое предсердие. Использование дополнительных хирургических техник может быть целесообразным в случае обструкции легочного венозного кровотока (острой послеоперационной или в отдаленном периоде), не позволяющей добиться создания нерестрективного сообщения за счет

туннелирования легочного венозного кровотока на уровне межпредсердной перегородки. В нашем исследовании дополнительная хирургическая техника при кардиальном типе ТАДЛВ была представлена анастомозированием коллектора легочных вен с левым предсердием с использованием доступа в межаортокавальном пространстве, при этом в 2 случаях данная техника одномоментно сочеталась с туннелированием легочного венозного кровотока через межпредсердную перегородку у пациентов с впадением легочных вен в правое предсердие, в 1 наблюдении необходимость дополнительного формирования атрио-венозного анастомоза была обусловлена формированием острой обструкции легочного венозного кровотока в раннем послеоперационном периоде у пациента с дренированием легочных вен в коронарный синус. Возможность эффективного использования данной хирургической методики также определяется горизонтально ориентированным ретрокардиальным коллектором легочных вен, однако взаиморасположение коллектора легочных вен и левого предсердия несколько отличается от такового при супракардиальном типе ТАДЛВ более каудальным положением коллектора.

Инфракардиальный ТАДЛВ отличается вертикально ориентированным коллектором легочных вен, который как правило дренируется в систему v. portae (84,4%), существенно реже - непосредственно в нижнюю полую вену (15,6%). Вне зависимости от этого, дренирование коллектора легочных вен осуществляется через нисходящую вертикальную вену в поддиафрагмальное пространство. С учетом уровня лигирования\пересечения нисходящей вертикальной вены (на уровне диафрагмы), риск перевода тотального аномального дренажа в частичный аномальный дренаж при низком впадении легочных вен в вертикальную вену (по аналогии с супракардиальным типом ТАДЛВ) не высокий, поскольку устья легочных вен с обеих сторон при вертикально ориентированном коллекторе хорошо визуализируются в полости перикарда. Однако, в нашем исследовании у 2 (6,2%) пациентов с инфракардиальным типом порока было выявлено одностороннее внеперикардиальное дренирование нижнедолевой легочной вены в

нисходящую вертикальную вену ниже диафрагмы. В одном случае данная особенность не была распознана, что привело к трансформации порока в частичный аномальный дренаж нижнедолевой легочной вены в лигированную нисходящую вертикальную вену без значимых гемодинамических проявлений.

Смешанный тип порока является наиболее анатомически вариабельным и представлен сочетанием различных (>1-го) уровней дренирования легочных вен, чаще (60%) – без формирования общего коллектора с полным разделенным дренированием правых и левых легочных вен в системный венозный кровоток на разных его уровнях. В оставшихся 40% наблюдений при смешанном типе ТАДЛВ правые и левые легочные вены формировали частичный общий коллектор, при этом оставшаяся часть легочных вен дренировалась отдельно в системные вены другого уровня.

Полученные данные, характеризующие особенности впадения легочных вен при всех типах порока, свидетельствуют о наличии относительно невысокой анатомической вариабельности в рамках “классических” типах ТАДЛВ, которые, однако, имеют важное практическое значение. Своевременное выявление подобных анатомических особенностей дренирования ЛВ может оказывать прямое влияние на выбор хирургической техники коррекции порока, способствуя достижению оптимального результата. С учетом выявленных особенностей дренирования легочных вен при разных типах ТАДЛВ и частот их выявления, дополнительного внимания требуют случаи ТАДЛВ без формирования единого коллектора легочных вен, в особенности – при выявлении общего коллектора правых и левых легочных вен, но без четкой идентификации впадения в коллектор всех устьев легочных вен с обеих сторон. Во всех случаях необходима четкая идентификация устьев всех легочных вен, формирующих коллектор легочных вен, у пациентов с леворасположенной восходящей вертикальной веной – устьев левых (в особенности верхнедолевых) легочных вен, при наличии праворасположенной восходящей вертикальной вене – правых легочных вен, нисходящей вертикальной вене – нижнедолевых легочных вен. Залогом успеха является эффективная и

всесторонняя преоперационная оценка состояния легочного венозного русла с использованием кардиовизуализирующих методик. Среди данных методик в клинической практике используются эхокардиография, МСКТ-ангиография, магнитно-резонансная томография и традиционная ангиокардиография [207]. Эхокардиография является базовым методом кардиовизуализации, являясь наиболее распространенным неинвазивным диагностическим инструментом. По мнению Z. Zhang и соавт., эхокардиография обладает высокой точностью и имеет особое значение для диагностики и классификации аномалий впадения легочных вен, в особенности для супракардиального и кардиального типов ТАДЛВ [227]. Тем не менее, низкая пренатальная диагностическая чувствительность и специфичность эхокардиографии [172,115], а также зависимость от акустических окон и невозможность пространственной реконструкции при постнатальной оценке легочных вен ведет к существенному снижению точности проводимой оценки. Данные, представленные Q. Shen и соавт., показали, что диагностическое соответствие уровня дренирования легочных вен между трансторакальной эхокардиографией и интраоперационной оценкой соответствовало 61%, выявления зоны обструкции - 41% [179]. Подобные ограничения несут в себе существенные потенциальные риски интраоперационных ошибок и осложнений при хирургической коррекции порока, в особенности в случаях со сложной анатомией легочных вен, что было продемонстрировано в нашем исследовании. С этой точки зрения, более точным диагностическим инструментом для дооперационной и послеоперационной оценки анатомических особенностей впадения легочных вен при ТАДЛВ является МСКТ-ангиография. Обладая высоким диагностическим соответствием при определении уровня дренирования легочных вен и зоны обструкции (100% и 92%, соответственно), данный метод обладает высоким пространственным разрешением, в особенности для пациентов с инфракардиальным и смешанным типом порока [179], а также требует минимума, в отличии от магнитно-резонансной томографии, времени на выполнение исследования, что является критически важным для пациентов с тяжелыми

гемодинамическими нарушениями при ТАДЛВ. Кроме того, необходимость дополнительного оснащения МРТ-кабинета соответствующим наркозным оборудованием и системами дистанционного мониторинга может стать дополнительным ограничением для проведения диагностического исследования у пациентов на ИВЛ и инотропной поддержке ввиду МРТ-несовместимости оборудования. Однако, необходимо отметить, что для оценки внутрисердечной анатомии и скоростных показателей кровотока эхокардиография является методом выбора. Исходя из вышеизложенного, максимальная диагностическая эффективность достигается в результате сочетания эхокардиографии и МСКТ-ангиографии, перекрывающей весь спектр внутрисердечных и внесердечных диагностических задач при ТАДЛВ. Роль классической ангиокардиографии в настоящий момент отходит на второй план, сохраняя свою актуальность лишь при необходимости выполнения паллиативных рентген-эндоваскулярных вмешательств.

Представленные различия нормально впадающих и аномально дренирующихся легочных вен не ограничены макроскопическими различиями в строении легочной венозной системы, но имеют продолжения на ультраструктурном уровне. Проведение морфологического исследования легочных вен при ТАДЛВ выявило принципиальные отличия, имеющие важнейшее клиническое значение. Одним из ключевых отличий морфологического строения легочных вен при нормальном и аномальном дренировании легочных вен является наружная миокардиальная выстилка (миокардиальная муфта) легочных вен.

Нормальные (т.е. впадающие в левое предсердие) легочные вены обладают определенными внутренними различиями в морфометрических показателях в норме. Наибольшая длина внутриперикардиального сегмента отмечается у левой верхнедолевой легочной вены (от 11 до 13,7 мм), наименьшая – у правой нижнедолевой легочной вены (от 4,5 до 11 мм) [155]. В целом, длина левых легочных вен (дистанция от устья легочной вены до отхождения первой ветви легочной вены) превышает длину правых легочных вен и соответствует  $15.1 \pm 4.6$

мм и  $13.5 \pm 4.0$  мм для левой верхне- и нижнедолевой вены, соответственно, и  $11.8 \pm 4.0$  мм и  $11.0 \pm 3.7$  мм для правой верхне- и нижнедолевой легочной вены, соответственно [103]. Данный аспект имеет существенное значение и взаимосвязь с важнейшей отличительной чертой нормальных легочных вен, которой является наличие наружного миокардиального слоя, расположенного с адвентициальной стороны и распространяющегося от устья легочной вены в диатальном направлении (миокардиальная муфта). Впервые описанная Ferdinand Raeuschel в 1836 году [160], миокардиальная муфта легочных вен начинается от левого предсердия и снаружи окружает стенку легочной вены, представленную сосудистой стенкой (эндотелиальный, гладкомышечный медиальный и адвентициальный слой) [70]. Миокардиальная муфта имеет вариабельную структуру, длину и толщину [70,138]. Мышечные волокна миокардиальной муфты легочной вены имеют циркулярный, продольный и косой ход и в значительной степени взаимосвязаны друг с другом [70]. Наибольшая толщина миокарда муфты отмечается в области вено-атриального соединения ( $1,1 \pm 0,4$  мм) с постепенным уменьшением в дистальном направлении, полностью исчезая на уровне дистальных притоков легочной вены [70,103]. По данным ряда авторов, протяженность миокардиальной муфты, normally впадающей легочной вены составляет 10-20 мм от вено-атриального устья дистально (крупные экстрапульмональные вены), не распространяясь на внутрилегочные отделы легочных вен [61,70,139,143,144,205]. По данным E. Szczepanek и соавт. (2020), покрытие миокардиальной муфтой верхней левой, ЛВ составляет  $60,1 \pm 19,4\%$ , нижней левой –  $47,6 \pm 18,3\%$ , верхней правой -  $50,5 \pm 13,9\%$ , нижней правой –  $45,6 \pm 16,2\%$ , при наличии среднедолевой ЛВ справа -  $36,0 \pm 11,6\%$ , общего ствола ЛВ слева -  $79,7 \pm 4,9\%$  [193].

Результаты проведенного в настоящем исследовании гистологического и имmunогистохимического анализа образцов легочных вен продемонстрировали отсутствие наружного миокардиального слоя (муфты) при аномальном дренировании легочных вен. При тотальном аномальном дренаже легочных вен

строение стенки легочной вены представлено сосудистой стенкой, состоящей из тонкого эндотелиального слоя, гладкомышечного медиального слоя и адвентиции, при этом наружный миокардиальный слой (мышечная муфта) отсутствует при всех типах порока, включая внутрисердечный, что подтверждено позитивной реакцией на миоцитах медии с антителами к гладкомышечному актину и негативной реакцией к миокарду с антителами к тропонину Т. Нарушение эмбриологических механизмов инкорпорации легочных вен и левого предсердия ведет к нарушению миокардиализации легочных вен и утрате ими миокардиальной мышечной муфты, и является стереотипным процессом для всех типов порока.

Отсутствие наружного миокардиального слоя приводит к изменению свойств стенки аномально дренируемой легочной вены. “Хрупкость” тканей аномально дренируемых легочных вен была отмечена F. Lacour-Gayet [110], поскольку линия шва, шовный материал или манипуляции с венозными тканями неизбежно являются зонами острого повреждения [23]. Кроме того, следствием отсутствия наружного миокардиального слоя аномальной легочной вены является прямое соединение сосудистой стенкой легочной вены и миокарда левого предсердия, без “протективного” переходного миокардиализованного участка в ходе оперативного вмешательства. Представленные аспекты, с нашей точки зрения, вносят существенный вклад в проблему формирования послеоперационной легочной венозной обструкции.

Исследование образцов тканей вено-атриального анастомоза, продемонстрировало утолщение интимы за счет умеренно выраженного фиброза, а также слабо выраженной неоинтимальной пролиферации, представляя собой стереотипную реакцию стенки сосуда на механическое повреждение. Со стороны адвентиции в зоне анастомоза отмечались явления распространенного фиброза с обширной, преимущественно гистиоцитарной инфильтрацией, участками образования грануляционной ткани. Изучение образцов тканей вено-атриального анастомоза при формировании легочной венозной обструкции показало, что в просвете легочной вены со стороны интимы определяется выраженное

протяженное утолщение интимы, представленное неоинтимальной пролиферацией из миофибробластов, мигрировавших гладкомышечных клеток, а также хроническое гранулематозное воспаление с адвентициальной стороны в зоне анастомоза. Таким образом, выявленные изменения в области анастомоза являются идентичными, представляя собой реакцию тканей, расцениваемую как неспецифическую, однако степень их выраженности, в частности неоинтимальная гиперплазия, была значительно более выражена при обструктивном поражении легочных вен. Полученные данные наглядно иллюстрируют важнейший аспект в проблеме хирургического лечения ТАДЛВ: исходный гистологический субстрат (отсутствие наружного миокардиального слоя легочных вен) является идентичным для всех пациентов с ТАДЛВ, что представляется независимым и немодифицируемым фактором риска послеоперационного обструктивного поражения легочных вен, формирование которого протекает по стереотипным клеточным механизмам, характерных для эндотелиально-мезенхимального перехода. Однако, выраженность этих клеточных реакций в области вено-атриального анастомоза варьируется в широком диапазоне, от минимальных послеоперационных изменений легочных вен, не имеющих клинических проявлений, до выраженной обструкции легочных вен с тяжелыми гемодинамическими нарушениями. Выраженность данных клеточных реакций не может объясняться исключительно исходным гистологическим субстратом, поскольку в противном случае и послеоперационное обструктивное поражение легочных вен также имело бы идентичный характер у всех пациентов с ТАДЛВ.

Таким образом, на основании анализа полученных данных мы можем утверждать, что, 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, вероятно, индуцируется и масштабируется сочетанием с другими факторами повреждения. Одним из таких известных

факторов повреждения является шовный материал, используемый для наложения вено-атриального анастомоза. Сравнительные результаты применения непрерывного шва, с использованием рассасывающегося (полидиоксанон) и не рассасывающегося (полипропилен) шовного материала для создания вено-атриального анастомоза, представленные J.A. Hawkins и соавторами в 1995 году, показали возможность снижения частоты послеоперационной обструкции легочного венозного кровотока только за счет использования рассасывающегося шовного материала с 17% (полипропилен) до 3,2% (полидиоксанон). По мнению авторов публикации, использование нерассасывающегося шовного материала для создания непрерывного вено-атриального анастомоза способно ограничивать рост анастомоза в области с низким давлением, как в случае ТАДЛВ [64]. На основании собственных данных анализа микропрепараторов, проведенном в настоящем исследовании, мы полагаем, что использование нерассасывающегося шовного материала способно провоцировать и поддерживать хроническое продуктивное воспаление в области вено-атриального анастомоза в связи с отсутствием протективной миокардиализации легочных вен за счет отсутствия наружной миокардиальной выстилки, что и было продемонстрировано на микропрепаратах в соответствующем разделе данной работы. Данное обстоятельство ведет к фиброзированию линии анастомоза, в подавляющем большинстве случаев формируемого за счет непрерывного шва, что объясняет возникновение анастомотического типа послеоперационной легочной венозной обструкции.

Тем не менее, нивелирование данного фактора не привело к полному устраниению проблемы послеоперационной легочной венозной обструкции, а также остиальное поражение легочных вен. Вне зависимости от используемой хирургической методики, в результате хирургического лечения ТАДЛВ возможно возникновение зон турбулентности легочного венозного кровотока кровотока (в том числе у пациентов с кардиальным типом порока, т.е. без прямого воздействия на ткани легочных вен). Данный гемодинамический фактор имеет важнейшее и во многом определяющее значение, способствуя при определенных условиях

прогрессивному повреждению легочных вен, в особенности в областях хирургического воздействия в соответствии с механизмами неоинтимальной пролиферации, показанными в соответствующем разделе настоящей работы, что ведет к формированию обструктивного поражения легочных вен.

Легочные вены играют значительную роль в патогенезе суправентрикулярных тахикардий [126]. Миокард легочных вен (миокардиальная муфта) имеет огромное значение с точки зрения патологических электрофизиологических процессов в миокарде, обладая характеристиками, присущими клеткам синусового узла, а также уникальными свойствами, определяющими предрасположенность клеток к спонтанной электрической активности [57,82]. Длина миокардиальной муфты легочных вен является одним из главных факторов, играющих роль в инициации и поддержании фибрилляции предсердий. Как следствие, верхние легочные вены (особенно слева), имеющие наиболее выраженные миокардиальные муфты, являются более частым проаритмогенным источником [194,70]. По данным R.J. Hassink и соавт. (2003) [61], иммуногистохимический анализ не выявил различий миоцитов легочных вен и левого предсердия как у пациентов с фибрилляцией предсердий, так и без нее, тогда как результаты электронно-микроскопического исследования, представленные в работе Г.Г. Имнадзе, были выявлены два типа клеток в миокарде легочных вен: кардиомиоциты рабочего миокарда предсердного типа и частично недефференцированные кардиомиоциты предсердного типа, схожие с нодальными или переходными кардиомиоцитами проводящей системы сердца [2,82]. Архитектоника миокардиальных муфт легочных вен при фибрилляции предсердий характеризуется более выраженной сепарацией миокардиальных пучков, гипертрофией и фиброзом [61], а также явлениями продуктивного миокардита, фиброза и фибро-липоматоза [2]. Необходимо отметить, что особенности организации миокардиальных волокон в сочетании с вставками фиброзной ткани, сепарацией миокардиальных волокон способствует задержке активации и блоку проведения, создавая субстрат для возникновения эффекта re-entry [70,71].

Взаимосвязь между проводящей системы сердца и миокарда вокруг легочных вен (миокардиальных муфт) была подтверждена временной экспрессией миокардиальными муфтами ряда иммуногистохимических и молекулярных маркеров, ассоциированных с развитием проводящей системы сердца, таких как HNK-1, CCS-LacZ и пондоплакина, что предполагает соответствие аритмогенных зон областям эмбриональной проводящей системе сердца [83,13].

Ряд исследований выявил гипоплазию сино-атриального узла у пондоплакин-нонкаутированных линий мышей, а также нарушение формирования миокардиальных муфт легочных вен [127,44]. У пациентов с ТАДЛВ миокардиальные муфты легочных вен отсутствуют, а дисфункция и синдром слабости синусового узла описаны в литературе [107,170,195]. Представленные данные во многом определяют типичные нарушения ритма у пациентов с ТАДЛВ, у которых отсутствие миокардиальных муфт способно определять низкую частоту предсердных аритмий, исходящих из области легочных вен. По данным Y.L. Douglas и соавт., значимые суправентрикулярные нарушения ритма, такие как трепетание предсердий и возвратные тахикардии, являются редко встречающимися у пациентов после хирургического лечения ТАДЛВ [41]. Нарушения ритма носят асимптомный характер и не ассоциированы с типами хирургических вмешательств [36].

Наши собственные данные не противоречат анатомо-электрофизиологическим характеристикам пациентов с ТАДЛВ. В отдаленном периоде, по результатам обследования в динамике, синусовый ритм зарегистрирован лишь у 27,3% пациентов, в остальных случаях имели место проявления дисфункции синусового узла (ДСУ) в виде регистрации миграции водителя ритма у 68,2%, эпизодов эктопического предсердного ритма – у 27,3%, и ритма из АВ-соединения (во всех случаях – асимптомное течение), а также в 1 случае – синдрома слабости СУ (СССУ) с брадикардией, обусловленной ритмом из АВ-соединения и полным отсутствием синусового ритма, что соответствует представлениям об эмбриологических нарушениях формирования проводящей

системы сердца, в частности закладки синусового узла у пациентов с ТАДЛВ. Необходимо отметить, что во всех наблюдениях типичные жалобы отсутствовали, синкопальных, пресинкопальных состояний зарегистрировано не было. Кроме того, ожидаемых нарушений ритма и проводимости, сопряженных с объемным хирургическим воздействием на уровне предсердий, в изучаемой группе также выявлено не было, в том числе при проведении нагрузочных тестов (ТШХ и тредмил-тест). Сопоставление основных электрокардиографических характеристик на разных этапах наблюдения не выявило статистически значимых различий. Полученные нами данные соответствуют электрофизиологическим принципам формирования нарушений ритма и проводимости, и требуют дальнейшего изучения и внедрения в рутинную клиническую практику, поскольку традиционным методом оценки электрофизиологического статуса пациентов после хирургической коррекции ТАДЛВ остается регистрация ЭКГ в покое, которая как правило не выявляет значимых изменений ритма и проводимости. В отсутствие жалоб и клинических проявлений, даленейшее обследование в этом направлении, как правило, не проводится, оставляя за скобками скрытые аритмологические проблемы пациентов. С нашей точки зрения, всем пациентам, не зависимо от наличия или отсутствия жалоб и клинических проявлений, абсолютно показано проведение суточного мониторирования ЭКГ и нагрузочных проб с целью раннего выявления скрытых нарушений ритма и проводимости, типичных для пациентов с ТАДЛВ после оперативного лечения порока.

Уровень госпитальной летальности при хирургическом лечении ТАДЛВ, в нашем исследовании, составил 3,65%, что соответствует современным данным. В литературе широко обсуждаются различные факторы, влияющие на уровень госпитальной летальности, среди которых анатомической тип порока, дооперационная обструкция легочного венозного кровотока, пол пациента, дооперационная сердечная недостаточность, кризы легочной гипертензии [220,121]. Значимость указанных факторов не всегда носит общепринятый характер, подвергаясь дискуссии. Так, K. Bando и соавт. полагают, что

дооперационная легочная гипертензия и обструкция легочных вен могут считаться факторами риска ранней летальности, однако значение этих факторов со временем уменьшается, тогда, как тип ТАДЛВ существенным фактором риска не является. Данной точки зрения придерживается и J.A. Hyde и соавт., которые также полагают, что тип порока не влияет на исход [10,74]. Значение экстренного оперативного вмешательства как фактора госпитальной летальности разделилось. Ряд авторов полагает, что данный фактор является актуальным фактором риска госпитальной летальности среди новорожденных с ТАДЛВ [221,215], тогда как существует и обратная точка зрения [175].

При анализе результатов хирургического лечения пациентов с изолированным ТАДЛВ нами был выявлен ряд дооперационных и интраоперационных факторов, которые были сгруппированы в соответствии с их влиянием на послеоперационный период: факторы, ассоциированные с течением раннего послеоперационного периода, а также факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью.

К первой группе факторов были отнесены возраст и масса тела пациентов на момент операции (количественные факторы), которые имели достоверную обратнопропорциональную взаимосвязь с течением раннего послеоперационного периода. Дооперационная обструкция легочного венозного кровотока, экстренный характер госпитализации, необходимость дооперационной ИВЛ и инотропной поддержки, являясь качественными факторами, также достоверно влияют на течение раннего послеоперационного периода, характеризуясь более тяжелым его течением у пациентов с наличием указанных дооперационных качественных характеристик. Необходимо отметить, что указанные дооперационные качественные факторы в наибольшей степени были характерны для пациентов с инфракардиальным (III) типом порока, что нашло отражение в оценке влияния данного типа порока на течение раннего послеоперационного периода, который протекал достоверно тяжелее. Этому обстоятельству существует логическое объяснение: пациенты с инфракардиальным типом порока являются типичным

примером обструктивного легочного венозного кровотока в силу анатомических особенностей дренирования коллектора легочных вен, что является важнейшим фактором и приводит к быстрому развитию тяжелых гемодинамических и метаболических нарушений на дооперационном этапе, требуя значительных, но ограниченных по эффективности, усилий, направленных на поддержание гомеостаза пациента. Таким образом, исходно формируемый преморбидный фон оказывает свое негативное влияние на течение раннего послеоперационного периода.

Палитра оцениваемых факторов, влияющих на течение раннего послеоперационного периода, не ограничивалась дооперационными. Применение циркуляторного ареста во время хирургической коррекции порока достоверно усугубляет тяжесть течения раннего послеоперационного периода, кроме того достоверно увеличивая риск отсроченного закрытия грудной клетки в 6,5 раз. Кроме применения циркуляторного ареста, длительность оперативного вмешательства (более 195 мин.) и время пережатия аорты (более 36 мин.) также достоверно увеличивало риск отсроченного закрытия грудной клетки в 6,8 и 4,3 раза, соответственно. Выявленные факторы и их пороговые значения могут быть ориентиром для усилий, направленных на снижение влияния интраоперационных факторов на тяжесть течения раннего послеоперационного периода.

Дальнейший анализ массива данных позволил сформировать вторую группу факторов, ассоциированных с госпитальной летальностью. 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 достоверно влияют на уровень госпитальной летальности. Расчет отношения рисков и их пороговых уровней показал, что наличие дооперационной обструкции легочного венозного кровотока увеличивает риск госпитальной летальности в 18,5 раз, экстренный характер госпитализации в стационар – в 12,6 раз, необходимость дооперационной

искусственной вентиляции легких – 25,6 раз и инотропной поддержки до операции увеличивают риск госпитальной летальности - в 8,8 раз. При оценке интраоперационных факторов риска госпитальной летальности было выявлено, что длительность оперативного вмешательства более 195 минут повышает риск летального исхода в 11,1 раз, тогда как влияния других интраоперационных факторов на госпитальную летальность, включая время пережатия аорты и продолжительность искусственного кровообращения, выявлено не было. Необходимо отметить, что масса тела, возраст на момент операции, а также анатомический тип порока и тип оперативного вмешательства как изолированные факторы риска не оказывали достоверного влияния на летальность.

Полученные данные позволяют нам сформулировать несколько иное представление о значимости тех или иных факторов, традиционно рассматриваемых в литературе. С нашей точки зрения, краеугольным камнем среди факторов риска является дооперационная обструкция легочного венозного кровотока. При взгляде через данную призму на другие факторы риска при ТАДЛВ, становится очевидным, что дооперационная обструкция легочного венозного кровотока, которая является типичной для определенных типов порока в силу анатомических причин (например, дренирование в венозный проток), определяя раннюю манифестацию и тяжесть клинических проявлений, экстренную раннюю госпитализацию в стационар, что в свою очередь объясняет ранний (неонatalный) возраст и низкую массу тела на момент операции.

Расчет степени риска госпитальной летальности, представленный для каждого фактора в отдельности, имеет важное значение, однако в реальной клинической практике ситуация, при которой у пациента имеется один изолированный фактор риска госпитальной летальности, встречается достаточно не часто. Как правило, у пациента имеет место более одного фактора риска госпитальной летальности, что определяет комплексность их воздействия. Соответственно, нами был проведен комплексный анализ влияния факторов риска на неблагоприятный исход с учетом выявленных факторов риска с определением

соответствующих уровней летальности при комбинации различных факторов. Анализ массы тела, возраста на момент операции, а также типа оперативного вмешательства в комплексе с 5-ю ключевыми факторами показал, что они не имеют самостоятельного значения, уровни риска неблагоприятного исхода с учетом значений этих показателей распределяются по уже описанным выше комбинациям факторов.

Исходя из полученных данных, воздействие на выявленные факторы может способствовать снижению уровня госпитальной летальности за счет уменьшения влияния данных факторов, в том числе при их комбинированном влиянии. Фактор экстренной госпитализации может быть нивелирован своевременной и точной пренатальной диагностикой порока, однако пренатальное выявление порока остается на невысоком уровне и требует дальнейшего совершенства [172,115]. Еще одним модифицируемым фактором риска может рассматриваться длительность оперативного вмешательства, уменьшение продолжительности которого способно снизить риск госпитальной летальности как изолированно, так и в комбинации с другими факторами риска. Возможность изменения других выявленных факторов, таких как предоперационная ИВЛ и инотропная поддержка, а также предоперационная обструкция легочного венозного кровотока представляется сомнительной.

Возможность эффективного дооперационного воздействия на анатомический субстрат легочной венозной обструкции является весьма интересным и дискутабельным вопросом. Данный аспект лежит в плоскости выбора тактики лечения пациентов с критическими гемодинамическими проявлениями порока: первичное паллиативное вмешательство или первичная радикальная коррекция? В нашем исследовании только 9,7% (16\164) случаев выполнялась дооперационная баллонная атриосептостомия с целью частичного устранения обструкции легочного венозного кровотока и стабилизации гемодинамики и лишь в 41,6% случаев данная процедура позволила отложить оперативное вмешательство на открытом сердце более чем на сутки. Невысокая эффективность паллиативного

этапа, с нашей точки зрения, может быть обусловлена проведением данного этапа у пациентов с некорректно определенным уровнем обструкции, а также возможностью многоуровневой обструкции, в том числе скрытой. Низкая эффективность и ограниченные возможности интенсивной терапии, в том числе баллонной атриосептостомии в качестве предоперационной подготовки у пациентов с критическими проявлениями порока, определяют первичную радикальную коррекцию порока как методику выбора в данной ситуации. Сопоставимость течения раннего послеоперационного периода у пациентов с первичной радикальной коррекцией по сравнению с первичным паллиативным этапом, продемонстрированная в данной работе, также является дополнительным аргументом в пользу выбора первичного радикального вмешательства в условиях искусственного кровообращения у весьма специфической группы пациентов, такой как пациенты с критическими гемодинамическими проявлениями порока.

Экстраполяция выявленных факторов течения раннего послеоперационного периода и риска госпитальной летальности, на течение отдаленного послеоперационного периода показало отсутствие их взаимосвязи и влияния на ключевую характеристику отдаленного послеоперационного периода – формирование послеоперационной легочной венозной обструкции. Данная характеристика отдаленного послеоперационного периода строго и достоверно ассоциируется с уровнем отдаленной летальности, который, при выявлении послеоперационной легочной венозной обструкции, по нашим данным, составил 58,8%, тогда как при отсутствии обструктивного поражения легочных вен после операции летальность отсутствовала, что было наглядно продемонстрировано на соосвеществующем графике отдаленной выживаемости в зависимости от стеноза легочных вен в послеоперационном периоде. Единственным выявлением нами критерием, достоверно ассоциированным с формированием послеоперационного стеноза легочных вен и летальностью в отдаленном периоде, является скорость кровотока на легочных венах при выписке из стационара. Данный критерий представляет собой физическое отражение представляемой нами концепции

формирования послеоперационной обструкции легочных вен на основании сочетания немодифицируемых и модифицируемых факторов. Другими словами, для реализации имеющейся гистологической предрасположенности легочных вен (немодифицируемый фактор) необходимы дополнительные факторы повреждения, запускающие данную программу. Скорость кровотока на легочных венах при выписке отражает гемодинамическую характеристику легочного венозного кровотока в качестве допплерографического выражения турбулентности потока, стимулирующего прогressiveное повреждение легочных вен в зонах хирургического воздействия и запуска соответствующих клеточных механизмов обструкции.

Таким образом, создание широкого, нерестрективного вено-атриального анастомоза с оптимальными гемодинамическими характеристиками, вне зависимости от используемой хирургической методики, способствует снижению турбулентности кровотока в данной зоне, а значит – уменьшению его повреждающего действия на имеющийся абсолютный гистологический субстрат и следовательно, снижению значимости данного фактора. Дальнейший анализ массива данных позволил определить пороговый уровень данного гемодинамического фактора повреждения, который при значении более 1,5 м\с увеличивал риск формирования послеоперационной легочной венозной обструкции в отдаленном периоде в 9,7 раза, а риск неблагоприятного исхода в отдаленном периоде - в 9,3 раза, что также наглядно отражено на кривой выживаемости в отдаленном периоде в зависимости от скоростных характеристик легочного венозного кровотока. Значимость определенного гемодинамического фактора повреждения подтверждено в ходе проведения комплексной оценки: у пациентов со скоростью кровотока на легочных венах при выписке до 1,5 м\с и последующим выявлением обструктивного поражения легочных вен летальность составила 45,4%, тогда как при скорости более 1,5 м\с и последующим выявлении обструктивного поражения легочных вен в отдаленном послеоперационном периоде летальность составила 83,3%. Риск летального исхода у таких пациентов

повышался в 18,3 раза. Вероятно, большая скорость кровотока на легочных венах ассоциируется с высокой интенсивностью гемодинамического повреждения в зонах повреждения и возникающей турбулентности, что вызывает в свою очередь быстрое развитие обструкции легочных вен, в большинстве наблюдений соответствующим первым 6-12 месяцам после операции.

Также необходимо отметить, что, исходя из проведенного анализа непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения порока, можно сказать, что выявленные факторы госпитальной летальности не распространяются на отдаленный послеоперационный период и не являются базисом для формирования послеоперационной легочной венозной обструкции. Развитие данного осложнения достоверно ассоциировано с гемодинамическим результатом оперативного вмешательства, который не зависит от типа хирургического вмешательства и является дополнительным повреждающим фактором.

Отдельное внимание в настоящей работе было посвящено левому желудочку у пациентов с ТАДЛВ. Данный вопрос традиционно является предметом дискуссии, ввиду нарушений внутрисердечной гемодинамики во внутриутробном периоде, малых постнатальных его размеров на дооперационном этапе, из чего складывается представление о его гипоплазии и, как следствие, риске развития синдрома малого выброса и несостоятельности самостоятельной гемодинамики в послеоперационном периоде. Представление о дооперационных размерах левого желудочка как о факторе риска госпитальной летальности, а также нарушении его систолической и диастолической функции в отдаленной послеоперационном периоде стало причиной пристального внимания к данному вопросу в нашей работе.

Действительно, у пациентов с ТАДЛВ обращают на себя внимание резко сниженные дооперационные конечно-диастолический размер и индексированный конечно-диастолический объем левого желудочка, однако после нормализации внутрисердечной гемодинамики путем создания адекватной преднагрузки левого

желудочка, отмечается статистически достоверная положительная динамика для изучаемых характеристик левого желудочка с достижением нормальных значений, в том числе при оценке посредством Z-score. Восстановление размерно-объемных характеристик левого желудочка не зависело от возраста или массы тела оперируемых пациентов, равно как и типа ТАДЛВ.

При анализе массива данных было выявлено, что исходные характеристики ЛЖ были ниже у пациентов с дооперационной обструкцией легочного венозного кровотока, тогда как после хирургической коррекции порока значение данного фактора нивелировалось созданием адекватной преднагрузки для левых камер сердца. Кроме того, необходимо учитывать, что в отсутствие прямой преднагрузки левых камер (нет прямого соединения легочных вен с левым предсердием), системный выброс у пациентов с ТАДЛВ формируется исключительно за счет право-левого сброса крови через межпредсердное сообщение. Соответственно, исходные характеристики ЛЖ зависят от диаметра межпредсердного сообщения, что и было подтверждено результатами проведенного анализа, в ходе которого была продемонстрирована статистически достоверная прямая взаимосвязь между характеристиками левого желудочка и размерами межпредсердного сообщения. Полученные данные подтверждают гипотезу “относительной” гипоплазии левого желудочка, которая формируется всвязи с отсутствием прямой адекватной преднагрузки левого желудочка, и, в определенной степени, смещением межжелудочковой перегородки влево за счет перегрузки правых отделов системным и легочным венозным возвратом, при этом данные изменения формируются постнатально, что подтверждается нормальными размерами митрального клапана. Данная гипотеза также подтверждается тем обстоятельством, что хирургическая нормализация преднагрузки левых камер приводит к нормализации характеристик левого желудочка, характеризуя исходную гипоплазию левого желудочка как функциональную.

Дооперационные характеристики левого желудочка не имели статистически достоверной взаимосвязи с тяжестью течения раннего послеоперационного

периода, а также не оказывали влияния на уровень госпитальной летальности при оперативном лечении порока.

Представленные данные, иллюстрирующие возможности быстрой гемодинамической адаптации левого желудочка, подтверждаются результатами применяемой нами тактики хирургического лечения порока, в рамках которой у пациентов с наличием вертикальной вены (восходящей или нисходящей), кровоток по вертикальной вене после формирования вено-атриального анастомоза был полностью окклюзирован в 94 % наблюдений. Кроме того, у пациентов с кардиальным типом дренирования легочных вен вертикальная вена исходно отсутствует в силу анатомических особенностей порока, что означает, что после радикальной коррекции порока, весь легочный венозный кровоток становится преднагрузкой для левых камер. Сохранение кровотока по вертикальной вене в силу разницы давлений и сопротивлений системного и легочного кровотоков ведет к редукции преднагрузки левых камер сердца за счет ее обкрадывания, перегрузке правых отделов объемом и формированию предпосылок для развития вторичной гиперволемии малого круга кровообращения. Лигирование вертикальной вены как альтернативного пути дренирования легочных вен способствует формированию полноценной преднагрузки левых камер, что в условиях сформированного нерестрективного вено-атриального анастомоза, размеры которого должны быть более дооперационного диаметра митрального клапана не имеет негативного влияния на гемодинамику. Необходимо отметить, что сохранение непрерывности вертикальной вены, в особенности у пациентов с инфракардиальным типом порока, может иметь определенное отсроченное негативное влияние на результат хирургического лечения порока за счет потенциального риска подтягивания области анастомоза и его деформации в области устьев легочных вен вертикально-ориентированного коллектора по ходу соматического роста пациента. При этом, у пациентов с инфракардиальным типом порока в подавляющем большинстве случаев определяется значимая рестрикция в области впадения вертикальной вены в венозный проток печени, что определяет функцию “страховочного клапана” для

альтернативного сброса кровотока по вертикальной вене из легочных вен как условную. Сохранение проходимости вертикальной вены может быть целесообразным при интраоперационных признаках рестрикции в зоне сформированного вено-атриального анастомоза, однако в таком случае это является лишь временной мерой достижения гемодинамической стабилизации за счет снижения градиента на сформированном вено-атриальном анастомозе.

В дальнейшем, оценка изучаемых характеристик левого желудочка была проведена в отдаленном периоде (медиана наблюдения составила более 3 лет после операции). Полученные результаты соответствовали нормальным значениям и не зависели от исходной обструкции легочного венозного кровотока, с учетом данных влияния данного фактора на характеристики левого желудочка на дооперационном этапе.

Исходя из полученных данных, дооперационная гипоплазия левого желудочка носит относительный, функциональный характер, не оказывает влияния на течение раннего послеоперационного периода, уровень госпитальной летальности, а также на изученные характеристики левого желудочка в отдаленном послеоперационном периоде. В отдаленном послеоперационном периоде изучаемые характеристики левого желудочка соответствуют нормальным значениям.

Тем не менее, выбранные характеристики левого желудочка носят общий, скрининговый характер. Их выбор в качестве анализируемых был основан прежде всего на необходимости простой динамической оценки размерно-объемных изменений левого желудочка на различных этапах, которая была бы доступной и выполнялась в рутинном порядке на любом оборудовании, что в особенности важно с учетом временного интервала исследования и географического распределения пациентов, в него включенных.

Для более “тонкого”, глубокого анализа характеристик левого желудочка в работе была проведена оценка систолической и диастолической функции миокарда, при этом для объективизации результатов и нивелирования возраста

пациентов, полученные данные были выражены посредством Z-score. При оценке систолической функции левого желудочка стандартными методами, а также с измерением тканевых допплерометрических показателей (системической скорости движения латеральной части митрального кольца), сократимость миокарда левого желудочка находилась в пределах нормальных значений. Оценка продольной деформации миокарда методом перемещения дифракционных пятен считается ранним способом оценки нарушений сократительной способности миокарда левого желудочка, даже при сохранении фракции выброса левого желудочка. Систолическое продольное укорочение левого желудочка осуществляется в основном за счет сокращения субэндокардиальных слоев миокарда, которые являются наиболее уязвимыми из-за наибольшего влияния на них внутрижелудочкового давления и ограниченного кровоснабжения этой зоны. Выявление нарушений продольной функции является наиболее чувствительным в диагностике механической дисфункции ЛЖ. Необходимо отметить, что нормальные значения данного показателя варьируются, в особенности для детей, являются предметом обсуждения в литературе. По данным ряда авторов, нормальные значения продольной деформации миокарда находятся в широких пределах: по данным N. Jashari и соавт. (2015) от -12.9% до -26.5%, по данным R. T. Levy и соавт. (2016) от -16.7% до -23.6%, по данным L. P. Koorpman и соавт. (2019) от -20.0% до -21.0%. Наши данные продемонстрировали, что показатели продольной деформации миокарда у пациентов после хирургического лечения ТАДЛВ составили -20% (-18,5; -21), варьируясь от -17 до -24%, что соответствует нормальным показателям продольной деформации миокарда, опубликованными в литературе для педиатрической популяции в норме [76,118,106]. Полученные данные наглядно демонстрируют нормальные значения сократимости левого желудочка в отдаленном периоде, что подчеркивает нормальную сократительную способность миокарда левого желудочка, оцененную с использованием разных принципов. В свою очередь, представленные данные свидетельствуют о состоятельности миокарда левого желудочка с точки зрения обеспечения

системного выброса и системной гемодинамики как в ранне послеоперационном, так и в отдаленном периоде. Состояние диастолической функции левого желудочка у пациентов после хирургического лечения ТАДЛВ также является предметом обсуждения. Согласно клиническим рекомендациям по хронической сердечной недостаточности Министерства Здравоохранения Российской Федерации, нарушение диастолической функции левого желудочка также вносит огромный вклад в общую структуру летальности при сердечной недостаточности: пятилетняя выживаемость при данном виде сердечной недостаточности, определяемой как сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, составляет 50%, а риск повторных госпитализаций превышает 50% в первые 6 месяцев после выписки из стационара [191,117]. Важность данного вида сердечной недостаточности весьма актуальна и для педиатрической популяции [4,183]. На основании данных L.D. Marcondes и соавт. (2014), авторами предполагается, что у пациентов с ТАДЛВ имеет место диастолическая дисфункция, которая является следствием относительной недогруженности левого желудочка *in utero* и в раннем постнатальном периоде [128]. Согласно полученным нами результатам измерений показателей диастолической функции у пациентов с ТАДЛВ в отдаленном послеоперационном периоде, представленным в виде Z-score, показатели диастолической функции левого желудочка находились в пределах нормальных значений, не выявив диастолической дисфункции в данной группе пациентов.

Для дополнительной объективизации функционального резерва и адаптационных возможностей пациентов широко распространены функциональные пробы, в частности, тест с шестиминутной ходьбой [5], ожидаемые результаты которого составляют  $470 \pm 59$  метров среди детей возрастной категории 4-11 лет [114]. Данные проводимых нами функциональных проб (ТШХ и тредмил-тест) показали хорошую переносимость физической нагрузки с медианой пройденной дистанции в 440 (430; 470) метров, а также низкий функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, что также подтверждает ранее полученные нами данные о состоятельности систолической и

диастолической функции левого желудочка у пациентов с ТАДЛВ 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 позволят изучить в том числе «внедиагностические» аспекты отдаленного послеоперационного периода у детей с учетом современных представлений о развитии проводящей системы сердца.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВБ – атрио-вентрикулярная блокада  
АИК – аппарат искусственного кровообращения  
АКГ – ангиокардиография  
ВВ – вертикальная вена  
ВПВ – верхняя полая вена  
ВПС – врожденный порок сердца  
ВЭКС – временный электрокардиостимулятор  
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки  
ДСУ – дисфункция синусового узла  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
иКДО ЛЖ – индексированный конечно-диастолический объем левого желудочка  
ИМТ – индекс массы тела  
КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка  
КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка  
КС – коронарный синус  
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия  
ЛВ – легочная вена  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
МК – митральный клапан  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МСКТ АГ – мультиспиральная компьютерная томография в ангиорежиме  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса  
НПВ – нижняя полая вена  
ПЖ – правый желудочек  
ПП – правое предсердие  
ПЭКС – постоянный электрокардиостимулятор

РНК – рибонуклеиновая кислота

СМ-ЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы

СССУ – синдром слабости синусового узла

ТАДЛВ – тотальный аномальный дренаж легочных вен

ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКМО – экстракорпоральная мембранные оксигенация

ЭКК – экстрокорпоральное кровообращение

ЭхоКГ – эхокардиография

А – адвентиция

ACC – время пережатия аорты

CI – доверительный интервал

DHCA – циркуляторный арест в условиях глубокой гипотермии

H&E – окраска по гематоксилин-эозину

I – интима

ICU – отделение реанимации и интенсивной терапии

LAB (left atrial body) – левое предсердие

LV – левый желудочек

M – медиа

MPR – мультипланарная реконструкция

Муо – миокард

NYHA – Нью-Йорская кардиологическая ассоциация

OR – отношение риска госпитальной летальности

PV – легочная вена

RAB (right atrial body) – правое предсердие

SatO<sub>2</sub> – сатурация (насыщение крови кислородом)

SMA (smooth muscle actin) – антитела к гладкомышечному актину

TGF- $\beta$  – трансформирующий фактор роста бета

TroponinT – тропонин Т

URGENT – экстренная госпитализация

VRT – технология виртуальной реальности

WPW – синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта

WVG – окраска по Вейгерт-Ван-Гизону

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бураковский, В.И. Сердечно-сосудистая хирургия: руководство / В.И. Бураковский, Л.А. Бокерия. – М.: Медицина, 1989. – 752.с.
2. Имнадзе, Г.Г. Морфология легочных вен и их мышечных муфт, роль в возникновении фибрилляции предсердий / Г. Г. Имнадзе, Р. А. Серов, А. Ш. Ревишвили // Вестник аритмологии. — 2003. — № 34 . — С. 32-37.
3. Ревишвили, А.Ш. Оценка морфологии легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий с использованием компьютерной ангиографии / А.Ш.Ревишвили // Вестник аритмологии.— 2006.— № 45. — С. 42-47.
4. Сависько, А.А. Диастолическая дисфункция миокарда у детей / А.А. Сависько, Е.Д. Теплякова, Н.Ю. Неласов [и др.] // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2012. – №3. – С.13-18.
5. Толмачева, С.Р. Параметры 6-минутного теста ходьбы у подростков с заболеваниями органов кровообращения / С.Р. Толмачева, Л.Ф. Богмат, В.В. Никонова [и др.] // Здоровье ребенка. – 2014. –№ 8(59). – С. 37-40.
6. Alsoufi, B. Modified Primary Sutureless Repair Technique of Total Anomalous Pulmonary Venous Connection / B. Alsoufi // World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery. – 2014. – Vol. 5. Is.2. – P. 302-305.
7. Anderson, R.H. Development and structures of the venous pole of the heart / R.H. Anderson., N.A. Brown, A.F.M. Moorman // Dev Dyn. – 2006. – Vol. 235.– Is.1. – P.2-9
8. Balakrishnan, K. R. Modified Septosuperior Approach for the Repair of Supracardiac Total Anomalous Pulmonary Venous Return in Infants / K. R. Balakrishnan // Ann Thorac Surg. – 2005. – Vol. 80. – Is.1. – P.1140–2
9. Balasubramanian, S. Outcomes After Stent Implantation for the Treatment of Congenital and Postoperative Pulmonary Vein Stenosis in Children / S. Balasubramanian, A.C. Marshall, K. Gauvreau [et all] // Circ Cardiovasc Interv. –2012. – Vol. 5. – Is.1. – P.109-117.

10. Bando, K. Surgical management of total anomalous pulmonary venous connection / K. Bando, V.W.Turrentine, G.J.Ensing [et all] // Thirty-year trends. *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – Is.1. – P.12 -16.
11. Bhan, A. Cardiac arrhythmias in surgically repaired total anomalous pulmonary venous connection: a follow-up study / A. Bhan, M.A. Umre, S.K. Choudhary [et all] // *Indian Heart J.* – 2000. – Vol.52. – Is.4. – P.427-30.
12. Binotto, M.A. Transluminal angioplasty in total anomalous drainage of obstructed pulmonary veins / M.A. Binotto, E. Atik, L. Kajita [et all] // A case report. *Arq Bras Cardiol.* – 1989.– Vol.53. – Is.6. – P.339-41.
13. Blom, N.A. Development of the cardiac conduction tissue in human embryos using HNK-1 antigen expression: possible relevance for understanding of abnormal atrial automaticity / N.A. Blom, A.C. Gittenberger-de Groot, M.C. DeRuiter [et all] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – Is.1. – P.800–6.
14. Borroughs, J.T. Complete Surgical Correction of Total Anomalous Venous Connection. Report Of Three Cases. / J.T. Borroughs, J.W. Kirklin // *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic.* – 1956. – Vol. 31. – Is.1. – P.182.
15. Bove, K.E. The left ventricle in anomalous pulmonary venous return: morphometric analysis of 36 fatal cases in infancy / K.E. Bove, E.A. Geiser, R.A. Meyer [et all] // *Arch Pathol.* – 1975. – Vol. 99. – Is.8. – P:522–528.
16. Brody I.I. Drainage of the pulmonary veins into the right side of the heart / I.I. Brody // *Arch Path.* – 194. – Vol. 233. – Is.1.– P.22.
17. Buckley, M.J. Correction of total anomalous pulmonary venous drainage in the first month of life / M.J. Buckley, D.M. Behrendt, A. Goldblatt [et all] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1972. – Vol.63. – Is.2. – P.269–274.
18. Appelbaum, A. The surgical treatment of total anomalous pulmonary venous connection / A. Appelbaum, J.W. Kirklin, A.D. Pacifico [et all] // *Isr J Med Sci.* – 1975. – Vol. 11. – Is.2. – P.89–96.

19. Buitrago, E. Primary Repair of Infracardiac Total Anomalous Pulmonary Venous Connection Using a Modified Sutureless Technique / E. Buitrago, A.L. Panos, M. Ricci // Ann Thorac Surg. – 2008. – Vol. 86. – Is.1. – P.320–2.
20. Bu'Lock, F.A. Successful balloon dilatation of ascending vein stenosis in obstructed supracardiac total anomalous pulmonary venous connection / F.A. Bu'Lock, S. C. Jordan, R. P. Martin // Pediatr Cardiol. – 1994. – Vol. 15. – Is.2. – P.78-80.
21. Burkhardt, B.E. Stenting of the obstructed ductus venosus as emergency and bridging strategy in a very low birth weight infant with infradiaphragmatic total anomalous pulmonary venous connection / B. E. Burkhardt , B. Stiller, J. Grohmann // Catheter Cardiovasc Interv. – 2014. – Vol. 84. – Is.5. – P.820-3.
22. Burroughs, J.T. Total anomalous pulmonary venous connection / J.T. Burroughs, J. E. Edwards // Am Heart J. – 1960. – Vol. 59. – Is.1. – P.913-931.
23. Caldarone, C.A. Relentless pulmonary vein stenosis after repair of total anomalous pulmonary venous drainage / C.A. Caldarone, H.K. Najm, M. Kadletz [et all] // Ann Thorac Surg. – 1998. – Vol. 66. – Is.5. – P.1514–1520.
24. Carvalho, J.S. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart / J.S. Carvalho, L.D. Allan, R. Chaoui [et all] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2013. – Vol.41. – Is.3. – P.348-359.
25. Caspi, J. The beneficial hemodynamic effects of selective patent vertical vein following repair of obstructed total anomalous pulmonary venous drainage in infants / J. Caspi, T.W. Pettitt, E.E. Fontenot [et all] // Eur J Cardiothorac Surg. – 2001. – Vol. 20. – Is.4. – P.830-834.
26. Chai, P.J. Losartan for progressive pulmonary vein stenosis: A possible solution? / P.J Chai // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2014. – Vol. 148. – Is.6 – 2559 p.
27. Cheung, Y.F. Fate of the unligated vertical vein after repair of supracardiac anomalous pulmonary venous connection / Y.F. Cheung, K.S. Lun, A.K.T. Chau [et all] // J. Paediatr. Child Health. – 2005. – Vol. 41. – Is.7 – P.361–364.

28. Clarke, D.R. Total anomalous pulmonary venous drainage in infancy / D.R. Clarke, J. Stark, M. De Leval [et all] // British Heart Journal. – 1977. – Vol. 39. – Is.4 – P.436-444.
29. Compere, D.E. Anomalous pulmonary veins / D.E Compere., H.F. Forsyth // J. Thoracic.Surg. – 1944. – Vol. 13. – Is.4 – P.63-66.
30. Cooley, D. A. Correction of total anomalous pulmonary venous drainage. Technical considerations / D.A. Cooley, A. Ochsner // Surgery. – 1957. – Vol. 42. – Is.6 – P.1014-1021.
31. Cooley, D.A. Total anomalous pulmonary venous drainage. Correction with the use of cardiopulmonary bypass in 62 cases / D A Cooley, G L Hallman, R D Leachman // J. Thorac. and Cardiovasc Surg. – 1966. – Vol. 51. – Is 1. – P.88-102.
32. Cope, J.T. Is vertical vein ligation necessary in repair of total anomalous pulmonary venous connection? / J.T. Cope, D. Banks, N.L. McDaniel [et all] // Ann. Thorac. Surg. – 1997. – Vol. 64. – Is.1. – P.23–29.
33. Correa-Villasenor, A. Total anomalous pulmonary venous return: familial and environmental factors / A. Correa-Villaseñor, C. Ferencz, J.A. Boughman, C.A. Neill // Teratology. – 1991. – Vol. 44. – Is.4. – P.414-428.
34. Corno, A. Total anomalous pulmonary venous connection: surgical repair with a double-patch technique / A. Corno, A. Giamberti, A. Carotti [et all] // Ann Thorac Surg. – 1990. – Vol. 49. – Is.3. – P.492-494.
35. Darling, R.C. Total pulmonary venous drainage into the right side of the heart: report of 17 autopsied cases not associated with other major cardiovascular anomalies / R.C Darling, W.B. Rothney, J.M. Craig // Lab Invest. – 1957. – Vol. 6. – Is.1. – P.44-64.
36. Davis, J.T. Long-term follow-up of cardiac rhythm in repaired total anomalous pulmonary venous drainage / J.T. Davis, R. Ehrlich, J.R. Hennessey [et all] // Thorac Cardiovasc Surg. – 1986. – Vol. 34. – Is.3. – P.172-175.
37. Devaney, E.J. Pulmonary Vein Stenosis Following Repair of Total Anomalous Pulmonary Venous Connection / E.J. Devaney , R.G. Ohye, E.L. Bove //

Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann. – 2006. – Vol. 9. – Is.1. – P.51-55.

38. Dillman, J.R. Imaging of pulmonary venous developmental anomalies / J.R. Dillman, S.G. Yarram, R.J. Hernandez // Am J Roentgenol. – 2009. – Vol. 192. – Is.5. – P.1272–1285.

39. Domadia, S. Neonatal Outcomes in Total Anomalous Pulmonary Venous Return: The Role of Prenatal Diagnosis and Pulmonary Venous Obstruction.Pediatric / S. Domadia, S. R. Kumar, J.K. Votava-Smith, J.D. Pruetz // Cardiology. – 2018. – Vol. 39. – Is.7. – P.1346-1354.

40. Dotter, C.T. Anomalous right pulmonary vein entering the inferior vena cava / C.T. Dotter, N.M. Hardisty, I. Steinberg // Amer. J. med. Sci. – 1949. – Vol. 218. – Is.1. – P.31-36.

41. Douglas, Y.L. Normal and abnormal development of pulmonary veins: State of the art and correlation with clinical entities / Y.L Douglas, M.R.M. Jongbloed, M.C Deruiter [et all] // International Journal of Cardiology. – 2011. – Vol.147. – P.13-24.

42. Douglas, Y.L. Pulmonary vein and atrial wall pathology in human total anomalous pulmonary venous connection / Y.L. Douglas, M.R.M. Jongbloed, W.C. Hartog [et all] // Int J Cardiol. – 2009. – 2 Vol. 134. – Is.3. – P.302-312.

43. Douglas, Y.L. Histology of vascular myocardial wall of left atrial body after pulmonary venous incorporation / Y.L. Douglas, R.M. Jongbloed, A.C. Gittenberger-de Groot [et all] // Am J Cardiol. – 2006. – Vol. 97. – Is.5. – P.662-670.

44. Douglas, Y.L. Pulmonary vein, dorsal atrial wall and atrial septum abnormalities in podoplanin knockout mice with disturbed posterior heart field contribution / Y.L. Douglas, E.A. Mahtab, M. R. Jongbloed [et all] // Pediatr Res. – 2009. – Vol. 65. – Is.1. – P.27-32.

45. Endo, M. Pulmonary vascular changes induced by unilateral pulmonary venous obstruction / M. Endo, S. Yamaki, M. Hata [et all] // Pediatr Cardiol. – 2002. – Vol. 23. – Is.4. – P.420- 425.

46. Engle, M.L. Total anomalous pulmonary venous drainage. Success story at last / M.L. Engle // Circulation. – 1972. – Vol. 46. – Is.2. – P.209-211.
47. Enright, P.L. Reference equations for six-minute walk in healthy adults / P.L. Enright, D.L. Sherrill // Am J Respir Crit Care Med. – 1998. – Vol.158. – P.1384-1387.
48. Ferguson, E.C. Classic imaging signs of congenital cardiovascular abnormalities / E.C. Ferguson, R. Krishnamurthy, S.A. Oldham // Radiographics. – 2007. – Vol. 27. – Is.5. – P.1323-1334.
49. Fleming, S. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies / S. Fleming, M. Thompson, R. Stevens [et all] // The Lancet. – 2011. – Vol. 377. – Is.9770. – P.1011-1018.
50. Freedom, R.M. The prostaglandin challenge. Test to unmask obstructed total anomalous pulmonary venous connections in asplenia syndrome / R.M. Freedom, P.M. Olley, F. Coceani [et all] // Heart. – 1978. – Vol. 40. – Is.1. – P.91-94.
51. Ganesan, S. Prenatal findings in total anomalous pulmonary venous return: a diagnostic road map starts with obstetric screening views / S. Ganesan, M.M. Brook, N.H. Silverman, A.J. Moon-Grady // J Ultrasound Med. – 2014. – Vol. 33. – Is.7. – P.1193-1207.
52. Gittenberger-de Groot, A.C. Nkx2.5 negative myocardium of the posterior heart field and its correlation with podoplanin expression in cells from the developing cardiac pacemaking and conduction system. / A.C. Gittenberger-de Groot, E.A.F. Mahtab, N.D. Hahurij [et all] // Anat Rec. – 2007. – Vol. 290. – Is.1. – P.115-22.
53. Goor, D.A. The operative problem of small left atrium in total anomalous pulmonary venous connection. Report of 5 patients / D.A. Goor, A. Yellin, M. Frand [et all] // Ann Thorac Surg. – 1976. – Vol. 22. – Is.3. – P.245-248.

54. Graham, T.P. Left heart volume characteristics with a right ventricular volume overload: total anomalous pulmonary venous connection and large atrial septal defect / T.P. Graham Jr, J.M. Jarmakani, R.V. Canent Jr // Circulation. – 1972. – Vol. 45. – Is.2. – P.389-396.
55. Grishman, A. Aberrant insertion of pulmonary veins / A. Grishman, S.A. Brahms, A.J. Gordon, F.H. King // J. Mt Sinai Hosp. – 1950. – Vol. 17. – Is.5. – P. 336 -343.
56. Lai, W.W. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography / W.W. Lai, T. Geva, G.S. Shirali [et all] // J Am Soc Echocardiogr. – 2006. – Vol. 19. – Is.12. – P.1413-1430.
57. Haïssaguerre, M. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D.C. Shah [et all] // N Engl J Med. – 1998. – Vol. 339. – Is.10. – P.659- 666.
58. Hammel, J.M. "Closed-vein" Technique for Primary Sutureless Repair of Anomalous Pulmonary Venous Connection / J.M. Hammel, P.W. Hunt, I. Abdullah, K.F. Duncan // Ann Thorac Surg. – 2012. – Vol. 94. – Is.3. – P.1021-1022.
59. Friesen, H.C.L. Total anomalous pulmonary venous connection: an analysis of current management strategies in a single institution / H.C.L. Friesen, D.Zurakowski, R.R.Thiagarajan [et all] // Ann Thorac Surg. – 2005. – Vol. 79. – Is.2. – P.596-606.
60. Harada, T. Surgical results of total anomalous pulmonary venous connection repair in 256 patients / T. Harad, T. Nakano, S. Oda, H. Kado // Interact CardioVasc Thorac Surg. – 2019. – Vol. 28. – Is.3. – P.421-426.
61. Hassink, R.J. Morphology of atrial myocardium in human pulmonary veins: a postmortem analysis in patients with and without atrial fibrillation / R.J. Hassink, H.T. Aretz, J. Ruskin, D. Keane // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – Is.6. – P.1108-1114.

62. Hauser, T. H. Pulmonary Vein and Left Atrial Imaging. In: *Cardiovascular Magnetic Resonance / T.H Hauser, D.C. Peters // Editor(s): Warren J. Manning, Dudley J. Pennell. Elsevier.* – 2019. – Vol. 1. – Is.1. – P.500-508.
63. Hawkins, J.A. Total anomalous pulmonary venous connection / J.A. Hawkins., E.B. Clark, D.B. Doty // *Ann Thorac Surg.* – 1983. – Vol. 36. – Is.5. – P 548-560.
64. Hawkins, J.A. Absorbable polydioxanone suture and results in total anomalous pulmonary venous connection / J. A. Hawkins, L.L. Minich, L.Y. Tani [et all] // *Ann Thorac Surg.* – 1995. – Vol. 60. – Is.1. – P.55-59.
65. Haworth, S.G. Structural study of pulmonary circulation and of heart in total anomalous pulmonary venous return in early infancy / S.G. Haworth, L. Reid // *Br Heart J.* – 1977. – Vol. 39. – Is.1. – P.80-92.
66. Haworth, S.G. Total anomalous pulmonary venous return. Prenatal damage to pulmonary vascular bed and extrapulmonary veins / S.G. Haworth // *Heart.* – 1982. – Vol. 48. – Is.6. – P.513-524.
67. Herlong, J.R. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: pulmonary venous anomalies / J.R. Herlong, J.J. Jaggers, R.M. Ungerleider // *Ann Thorac Surg.* – 2000. – Vol. 69. – Is.4. – P.S56-69.
68. Hickey, E.J. Surgical Management of Post-repair Pulmonary Vein Stenosis / E.J. Hickey, C.A. Caldarone // *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann.* – 2011. – Vol. 14. – Is.1. – P.101-108.
69. Hlavacek, A.M. Pulmonary venous abnormalities. *Paediatric Cardiology / Hlavacek A.M., Shirali G.S., Anderson R.H. // London: Churchill Livingstone.* – 2009. – Vol. 1. – P.497-522.
70. Ho, S.Y. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation / S.Y. Ho, J.A. Cabrera, V.H. Tran [et all] // *Heart.* – 2001. – Vol. 86. – Is.3. – P.265-270.

71. Hocini, M. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation / M. Hocini, S.Y. Ho, T. Kawara // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – Is.20. – P.2442-2428.
72. Horer, J. What to expect after repair of total anomalous pulmonary venous connection: data from 193 patients and 2902 patient years / J. Horer, C. Neuray, M. Vogt [et all] // Eur J Cardiothorac Surg. – 2013. – Vol. 44. – Is.5. – P.800-807.
73. Husain, S.A. Total anomalous pulmonary venous connection: factors associated with mortality and recurrent pulmonary venous obstruction / S.A. Husain, E. Maldonado, D. Rasch [et all] // Ann Thorac Surg. – 2012. – Vol. 94. – Is.3. – P.825-31.
74. Hyde, J.A. Total anomalous pulmonary venous connection: Outcome of surgical correction and management of recurrent venous obstruction / J.A. Hyde, O. Stumper, M.J. Barth [et all] // Eur J Cardio Thorac Surg. – 1999. – Vol. 15. – Is.6. – P.735-740.
75. Ishino, K. Preoperative extracorporeal membrane oxygenation in newborns with total anomalous pulmonary venous connection / K. Ishino, V. Alexi-Meskishvili, R. Hetzer // Cardiovasc Surg. – 1999. – Vol. 7. – Is.4. – P.473-475.
76. Jashari, H. Normal ranges of left ventricular strain in children: a meta-analysis / H. Jashari, A. Rydberg, P.Ibrahimi [et all] // Cardiovascular Ultrasound. – 2015. – Vol. 13. – Is.37. – P.37.
77. Jegier, W. Infradiaphragmatic anomalous pulmonary venous drainage: normal hemodynamics following operation in infancy / W. Jegier, E. Charrette, A.R. Dobell // Circulation. – 1967. – Vol. 35. – Is.2. – P.396-400.
78. Jenkins, K.J. Individual pulmonary vein size and survival in infants with totally anomalous pulmonary venous connection / K.J. Jenkins, S.P. Sanders, E.J. Orav [et all] // J Am Coll Cardiol. – 1993. – Vol. 22. – Is.1. – P.201-206.

79. Johnson, A.L. Combined use of angiocardiography and cardiac catheterization in the diagnosis of congenital anomalies of the cardiovascular system / A.L. Johnson, D.L. McRae // Pediatrics. – 1948. – Vol. 2. – Is.6. – P.643-651.
80. Jonas, R.A. Total Anomalous Pulmonary Venous Connection / R.A. Jonas // Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2006. – Vol. 11. – Is.4. – P. 286-294.
81. Jonas, R.A. Obstructed pulmonary venous drainage with total anomalous pulmonary venous connection to the coronary sinus / R.A. Jonas, A. Smolinsky, J.E. Mayer, A.R. Castaneda // Am J Cardiol. – 1987. – Vol. 59. – Is.5. – P.431-435.
82. Jones, S.A. Distinguishing properties of cells from the myocardial sleeves of the pulmonary veins: a comparison of normal and abnormal pacemakers / S.A Jones, M. Yamamoto, J.O. Tellez [et all] // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2008. – Vol. 1. – Is.1. – P.39- 48.
83. Jongbloed, M.R.M. Embryonic conduction tissue: a spatial correlation with adult arrhythmogenic areas? Transgenic CCS/lacZ expression in the cardiac conduction system of murine embryos / M.R.M. Jongbloed, M.J. Schalij, R.E. Poelmann [et all] // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2004. – Vol. 15. – Is.3. – P.349-55.
84. Jongbloed, M.R. Development of the cardiac conduction system and the possible relation to predilection sites of arrhythmogenesis / M.R. Jongbloed, E.A.F. Mahtab, N.A. Blom [et all] // Scientific World Journal. – 2008. – Vol. 8. – Is.1. – P.239-69.
85. Jung, H.-J. Individual Pulmonary Veins Outgrow Somatic Growth After Primary Sutureless Repair for Total Anomalous Pulmonary Venous Drainage / H.-J. Jung, J.H. Bang, C.S. Park [et all] // Pediatr Cardiol. – 2016. – Vol. 37. – Is.2. – P.290-294.
86. Kalangos, A. Modified Transseptal Repair for Total Anomalous Pulmonary Venous Connection Repair in All Age Groups / A. Kalangos, S.Cherian,

C.Tissot [et all] // World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery. – 2014. – Vol. 5. – Is.1. – P.128-130.

87. Kalantre, A.A. «Hemodynamic vice» of the right-sided ascending vertical vein in the setting of supracardiac total anomalous pulmonary venous connection in a neonate: Anatomic-embryological correlation / A.A. Kalantre, B.Champaneri, B. Kottayil, B. Vaidyanathan // Ann Pediatr Cardiol. – 2017. – Vol. 10. – Is.1.– P.104-106.

88. Kalfa, D. Primary pulmonary vein stenosis: outcomes, risk factors, and severity score in a multicentric study / D. Kalfa, E. Belli, E. Bacha [et all] // Ann Thorac Surg. – 2017. – Vol. 104. – Is.1. – P.182-189.

89. Kalfa, D. Outcomes and prognostic factors for postsurgical pulmonary vein stenosis in the current era / D. Kalfa, E. Belli, E. Bacha [et all] // Thorac Cardiovasc Surg. – 2018. – Vol. 156. – Is.1. – P.278-286.

90. Kan, C.-D. Modified T-Shaped Left Atrium Incision in the Bi-Atrial Approach for Infracardiac Type TAPVR Repair / C.-D. Kan, Y.-J. Yang // Ann Thorac Surg. – 2011. – Vol. 91. – Is.1. – P.2003-2005.

91. Kanter, K.R. Surgical repair of total anomalous pulmonary venous connection / K.R. Kanter // Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann. – 2006. – Vol. 9. – Is.1. – P.40-44.

92. Kirklin, J.W. Total anomalous pulmonary venous connection. In: Kirklin & Barratt-Boyes, editor. Cardiac surgery. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. – 2003. – Vol. 1. – Is.1. – P.753-79.

93. Kao, C.-C. Total Anomalous Pulmonary Venous Connection: From Embryology to a Prenatal Ultrasound Diagnostic Update / C.-C. Kao, C.-C. Hsieh, P.-J. Cheng [et all] // Journal of Medical Ultrasound. – 2017. – Vol. 25. – Is.1. – 130 - 137.

94. Karamlou, T. Factors associated with mortality and reoperation in 377 children with total anomalous pulmonary venous connection / T. Karamlou, R.

Gurofsky, E. Al Sukhni [et all] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – Is.12. – 1591-1598.

95. Kato, H. Pulmonary vein stenosis and the pathophysiology of “upstream” pulmonary veins / H. Kato, Y.Y. Fu, J. Zhu [et all] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2014. – Vol. 148. – Is.1. – P.245-253.

96. Katz, N.M. Concepts and practices in surgery for total anomalous pulmonary venous connection / N.M. Katz, J.W. Kirklin, A. D. Pacifico // Ann Thorac Surg. – 1978. – Vol. 25. – Is.5. – P.479-487.

97. Kawazu, Y. ‘Post-LA space index’ as a potential novel marker for the prenatal diagnosis of isolated total anomalous pulmonary venous connection / Y. Kawazu, N. Inamura, N. Shiono [et all] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2014. – Vol. 44. – Is.6. – P.682-687.

98. Kilgore, A. Stent implantation as a stabilization technique in supracardiac total anomalous pulmonary venous connection / A. Kilgore, V. Lucas, T. Collins, C.S. Snyder // Catheter Cardiovasc Interv. – 2006. – Vol. 68. – Is.4 – P.629-631.

99. Kirklin, J.W. Total anomalous pulmonary venous connection / In: J.W. Kirklin, B.G. Barrat-Boyes // Cardiac surgery. – New York: John Wiley and Sons. – 1986. – Vol. 68. – Is.1. – P.499-523.

100. Kirklin, J.W. Surgical treatment of anomalous pulmonary venous connections / J.W. Kirklin // Mayo Clin Proc. – 1953. – Vol. 28. – Is.1. – P.476-479.

101. Kirshborn, P.M. Preoperative pulmonary venous obstruction affects long-term outcome for survivors of total anomalous pulmonary venous connection repair / P.M. Kirshbom, R.J. Myung, J.W. Gaynor [et all] // Ann Thorac Surg. – 2002. – Vol. 74. – Is.5. – P. 1616-1620.

102. Kitano, M. Primary palliative stenting against obstructive mixed-type total anomalous pulmonary venous connection associated with right atrial isomerism / M. Kitano, S. Yazaki, K. Kagisaki, K. Kurosaki // J Interv Cardiol. – 2009. – Vol. 22. – Is.4. – P.404-409.

103. Klimek-Piotrowska, W. Normal distal pulmonary vein anatomy / W. Klimek-Piotrowska, M.K. Hołda, K. Piątek [et all] // PeerJ. – 2016. – Vol. 4. – Is.1. – 1579 p.
104. Kobayashi, D. Amplatzer vascular plug for transcatheter closure of persistent unligated vertical vein after repair of infracardiac total anomalous pulmonary venous connection / D. Kobayashi, T.J Forbes, R.E. Delius, S. Aggarwal // Catheter Cardiovasc Interv. – 2012. – Vol. 80. – Is.2. – P.192-198.
105. Konstantinov, I.E. Primary sutureless repair of total anomalous pulmonary venous connection: The value of intrapleural hilar reapproximation / I.E. Konstantinov // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2006. – Vol. 123. – Is.3. – P.729-730.
106. Koopman, L.P. Reference values for two-dimensional myocardial strain echocardiography of the left ventricle in healthy children / L.P. Koopman, B. Rebel, D. Gnanam [et al] // Cardiology in the Young. – 2019. – Vol. 29. – Is.13. – P.325-337.
107. Korbmacher, B. Long-term results after repair of total anomalous pulmonary venous connection / B. Korbmacher, S. Büttgen, H. D. Schulte [et al] // Thorac Cardiovasc Surg. – 2001. – Vol. 49. – Is.2. – P.101-106.
108. Kumar, R.N. The fate of the unligated vertical vein after surgical correction of total anomalous pulmonary venous connection in early infancy / R.N. Kumar, A.K. Dharmapuram, I.M. Rao [et al] // J. Thorac. Cardiovac. Surg. – 2001. – Vol. 122. – Is.3. – P.615-617.
109. Kyser, J.P. Preoperative Palliation of Newborn Obstructed Total Anomalous Pulmonary Venous Connection by Endovascular Stent Placement / J.P. Kyser, A.R. Bengur, E.S. Siwik [et al] // Catheterization and Cardiovascular Interventions. – 2006. – Vol. 67. – Is.1. – P.473-476.
110. Lacour-Gayet, F. Surgery for pulmonary venous obstruction after repair of total anomalous pulmonary venous return / F. Lacour-Gayet // Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. – 2006. – Vol. 9. – Is.1. – P.45-50.

111. Lacour-Gayet, F. Pulmonary vein stenosis. Description of a sutureless surgical procedure using the pericardium in situ / F. Lacour-Gayet, C. Rey, C. Planché // Arch Mal Coeur Vaiss. – 1996. – Vol. 89. – Is.5. – P.633-636.
112. Lacour-Gayet, F. Surgical management of progressive pulmonary venous obstruction after repair of total anomalous pulmonary venous connection / F. Lacour-Gayet, J. Zoghbi, A.E. Serraf [et al] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1999. – Vol. 117. – Is.4. – P.679-687.
113. Lalani, S.R. Genetic basis of congenital cardiovascular malformations / S.R. Lalani, J.W. Belmont // Eur J Med Genet. – 2014. – Vol. 57. – Is.8. – P.402–413.
114. Lammers, A.E. The 6-minute walk test: narmal values for children of 4-11 years of age / A.E. Lammers, A.A. Hislop, Y. Flynn, S.G. Haworth // Arch Dis Child. – 2008. – Vol. 93. – Is.6. – P. 464-468.
115. Laux, D. Prenatal diagnosis of isolated total anomalous pulmonary venous connection: a series of 10 cases / D. Laux, L. Fermont, F. Bajolle [et al] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 41. – Is.3. – P.291-297.
116. Le Bret, E. Supraventricular total anomalous pulmonary venous connection: the transaorticopulmonary approach / E. Le Bret, F. Roubertie, E. Belli [et al] // Ann Thorac Surg. – 2009. – Vol. 88. – Is.3. – P.27-28.
117. Lee, D.S. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute / D.S Lee, P. Gona, R.S Vasan [et al] // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – Is.24. – P.3070-3077.
118. Levy, P.T. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / P.T. Levy, A. Machebsky, A.A. Sanchez [et al] // J Am Soc Echocardiogr. 2016. – Vol. 29. – Is.3. – P.209-225.

119. Lewis J, Direct vision repair of triatrial heart and total anomalous pulmonary venous drainage / J. Lewis, R.L Varco, M. Taufic, S.A. Niazi // Surg Gynecol Obstet Vol. – 1956. – Vol. 102. – Is.6. – P.713-720.
120. Li, J. Whole-exome sequencing identifies SGCD and ACVRL1 mutations associated with total anomalous pulmonary venous return (TAPVR) in Chinese population / J. Li, S. Yang, Z.Pu [et al] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – Is. 17. – P.27812-27819.
121. Lincoln, C.R. Surgical risk factors in total anomalous pulmonary venous connection / C.R. Lincoln, M.L. Rigby, C. Mercanti [et al] // Am J of Cardiology. – 1998. – Vol. 61. – Is.8. – P. 608-611.
122. Liufu, R. Superior Approach for Supracardiac Total Anomalous Pulmonary Venous Connection / R. Liufu, G. Shi, F. Zhu [et al] // Ann Thorac Surg. – 2018. – Vol. 105. – Is.5. – P.1429-1435.
123. Lo Rito, M. Repair Type Influences Mode of Pulmonary Vein Stenosis in Total Anomalous Pulmonary Venous Drainage / M. Lo Rito, T. Gazzaz, T. Wilder [et al] // Ann Thorac Surg. – 2015. – Vol. 100. – Is.2. – P.654-662.
124. Lo-A-Njoe, S.M. Stenting of the vertical vein in obstructed total anomalous pulmonary venous return as rescue procedure in a neonate / S.M. Lo-A-Njoe, N.A. Blom, R. Bökenkamp [et al] // Catheter Cardiovasc Interv. – 2006. – Vol. 67. – Is.5. – P.668-670.
125. Lucas, Jr RV. Congenital causes of pulmonary venous obstruction / R.V. Jr. Lucas, R.C. Anderson, K. Amplatz [et al] // Pediatr Clin North Am. – 1963. – Vol. 10. – Is.1. – P.781-836.
126. Mahida, S. Science linking pulmonary veins and atrial fibrillation / S. Mahida, F.Sacher, N.Derva [et al] // Arrhythmia Electrophysiol Rev. – 2015. – Vol. 4. – Is.1. – P. 40- 43.
127. Mahtab, E.A. Podoplanin deficient mice show a rhoa-related hypoplasia of the sinus venosus myocardium including the sinoatrial node / E.A.

Mahtab, R. Vicente-Steijn, N.D. Hahurij [et al] // Dev Dyn. – 2009. – Vol. 238. – Is.1. – P.183-193.

128. Marcondes, L. D. Abnormal left ventricular diastolic function at late follow-up after repair of total anomalous pulmonary venous drainage: the impact of altered ventricular loading in utero / L.D. Marcondes, J.C. Galati, B.O. Jones [et al] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2014. – Vol. 148. – Is.1. – P.238-244.

129. Mathew, R. Cardiac function in total anomalous pulmonary venous return before and after surgery / R. Mathew, O.G. Thilenius, R.L. Replogle, R.A. Arcilla // Circulation. – 1977. – Vol. 55. – Is.2. – P.361-370.

130. Matsuhisa, H. Primary Sutureless Repair and Anterior Translocation of the Atrial Septum for Cardiac Total Anomalous Pulmonary Venous Connection / H.Matsuhisa, Y.Oshima, A. Maruo [et al] // Ann Thorac Surg. – 2013. – Vol. 95. – Is.2. – P.729-30.

131. Meadows, J.A. A hybrid approach to stabilization and repair of obstructed total anomalous pulmonary venous connection in a critically ill newborn infant / J. Meadows, A.C. Marshall, J.E. Lock [et al] // J. Thorac Cardiovasc. – Surg. – 2006. – Vol. 131. – Is.4. – P.1-2.

132. Menon, S. Modified closed chamber sutureless technique for anomalous pulmonary venous connection / S. Menon, T. Mathew, J. Karunakaran, B.S.Dharan // Ann Pediatr Cardiol. – 2017. – Vol. 10. – Is.1. – P.58-60.

133. Michielon, G. Modified Fontan operation in the presence of anomalies of systemic and pulmonary venous connection / G. Michielon, F. Gharagozloo, P.R. Julsrud [et al] // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – Is.5. – P.141-148.

134. Michielon, G. Total anomalous pulmonary venous connection: long-term appraisal with evolving technical solutions / G. Michielon, R.M. Di Donato, L. Pasquini [et al] // European Journal of Cardio-thoracic Surgery. – 2002. – Vol. 22. – Is.2. – P.184-191.

135. Miller, W. Total anomalous pulmonary venous return: effective palliation of critical ill infants by balloon atrial septostomy / W. Miller, W. Rashkind, R. Miller [et al] // Circulation. – 1967. – Vol. 35. – Is.2. – P.11-189.
136. Misumi, H. Pre and postoperative left ventricular volume and function in infants and children with total anomalous pulmonary venous return / H. Misumi, Y. Imai, K. Ishihara, [et al] // Kyobu geka. The Japanese journal of thoracic surgery. – 1993. – Vol. 46. – Is.11. – P.926-930.
137. Mommersteeg, M.T. Pitx2c and Nkx2-5 are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium / M.T. Mommersteeg, N.A. Brown, O.W. Prall [et al] // Circ Res. – 2007. – Vol. 101. – Is.9. – P.902-909.
138. Moubarak, J.B. Pulmonary veins-left atrial junction: anatomic and histological study / J.B. Moubarak, J.V. Rozwadowski, C.T. Strzalka [et al] // Pacing Clin Electrophysiol. – 2000. – Vol. 23. – Is.11. – P.1836-1838.
139. Mueller-Hoecker, J. Of rodents and humans: a light microscopic and ultrastructural study on cardiomyocytes in pulmonary veins / J. Mueller-Hoecker, F. Beitinger, B. Fernandez [et al] // Int J Med Sci. – 2008. – Vol. 5. – Is.3. – P.152-158.
140. Muller, W.H. Jr. The surgical treatment of transposition of the pulmonary veins / W.H. Muller Jr. // Ann Surg. – 1951. – Vol. 134. – Is.4. – P.683-693.
141. Mustard, W.T. Two-stage correction for total anomalous pulmonary venous drainage in childhood / W.T. Mustard, J. Keith, G. Trusler // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1962. – Vol. 44. – Is.4. – 477-485.
142. Najm, H.K. A sutureless technique for the relief of pulmonary vein stenosis with the use of in situ pericardium / H.K. Najm, C.A. Caldarone, J. Smallhorn, J.G. Coles // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1998. – Vol. 115. – Is.2. – P.468-470.
143. Nathan, H. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts / H. Nathan, M. Eliakim // Circulation. – 1966. – Vol. 34. – Is.1. – P.412-422.

144. Nathan, H. Myocardial atrio-venous junctions and extensions (sleeves) over the pulmonary and caval veins. Anatomical observations in various mammals / H. Nathan, H. Gloobe // Thorax. – 1970. – Vol. 25. – Is.3 – P.317-324.
145. Neill, C.A. Development of the pulmonary veins; with reference to the embryology of anomalies of pulmonary venous return / C.A. Neill // Pediatrics. – 1956. – Vol. 18. – Is.6. – P.880-887.
146. Nigro, J.J. Modified superior repair of supraventricular total anomalous pulmonary venous connection in the adult / J.J. Nigro, S. Choi, J. Graziano [et al] // Ann Thorac Surg. – 2007. – Vol. 84. – Is.1. – P.312-313.
147. Nishi, H. In situ pericardium repair of pulmonary venous obstruction after repair of total anomalous pulmonary venous connection / H. Nishi, K. Nishigaki, Y. Kume, K. Miyamoto // Jpn J Thorac Cardiovasc Surg – 2002. – Vol. 50. – Is.8. – P.338-340.
148. Oliveira L.C. Prognostic value of left ventricular size measured by echocardiography in infants with total anomalous pulmonary venous drainage / C.O. Lima, L.M. Valdes-Cruz, H.D. Allen [et al] // Am J Cardiol. – 1983. – Vol. 51. – Is.7. – P.1155-1159.
149. Ou-Yang, W.-B. Modified Anastomosis for Repair of Supraventricular Total Anomalous Pulmonary Venous Connection in Infants / W.-B. Ou-Yang, H. Zhang, K.-M. Yang, S.-J. Li // J Card Surg. – 2012. – Vol. 27. – Is.3. – P.387-389.
150. Pacifico, A.D. Repair of congenital pulmonary venous stenosis with living autologous atrial tissue / A.D. Pacifico, N.V. Mandke, L.B. McGrath [et al] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1985. – Vol. 89. – Is.4. – P.604-609.
151. Paridon, S.M. Cardiopulmonary performance at rest and exercise after repair of total anomalous pulmonary venous connection / S.M. Paridon, N.M. Sullivan, J. Schneider, W.W. Pinsky // Am J Cardiol. – 1993. – Vol. 72. – Is.18. – P.1444-1447.
152. Patel, C.R. Totally anomalous pulmonary venous connection and complex congenital heart disease: prenatal echocardiographic diagnosis and

prognosis / C.R. Patel, J.R. Lane, M.L. Spector [et al] // J Ultrasound Med. – 2005. Vol. 24. – Is.9. – P.1191-1198.

153. Paz, J.E. Familial total anomalous pulmonary venous return / J.E. Paz, E.E. Castilla // J Med Genet. – 1971. – Vol. 8. – Is.3. – P.312-314.

154. Phoon, C.K. Conditions with right ventricular pressure and volume overload and a small left ventricle: “hypoplastic” left ventricle or simply a squashed ventricle? / C.K. Phoon, N.H. Silverman // J Am Coll Cardiol. – 1997. – Vol. 30. – Is.6. – P.1547-53.

155. Porres D.V. Learning from the pulmonary veins / D.V. Porres, O. P. Morenza, E. Pallisa // Radiographics. 2013. – Vol. 33. – Is.4. – P.999-1022.

156. Prasanna, L. Variations in the pulmonary venous ostium in the left atrium and its clinical importance / P. L. Prasanna., R. Praveena, A. D’souza, K. Bhat // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2014. – Vol. 8. – Is.2. – P.10-11.

157. Prieto, L.R. Comparison of stent versus balloon angioplasty for pulmonary vein stenosis complicating pulmonary vein isolation / L.R. Prieto, P. Schoenhagen, M J. Arruda [et al] // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2008. – Vol. 19. – Is.7. – P.673-678.

158. Quinonez, L.G. Outcomes of surgery for young children with multivessel pulmonary vein stenosis / L.G. Quinonez, K. Gauvreau , M. Borisuk [et al] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2015. – Vol. 150. – Is.4. – P.911-917.

159. Qureshi, A.M. Transcatheter angioplasty for acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation / A.M. Qureshi, L.R. Prieto, L.A. Latson [et al] // Circulation. – 2003. – Vol. 108.– Is.1. – P.1336-1342.

160. Raeuschel F. De Arteriarum et Venarum Structura. Dissertatio Inauguralis Anatomico- Physiologica Quam Gratiosi Ordinis Medicorum Consensu et Auctoritate in Universitate Viadrina pro Summis Medicinae et Chirurgiae Honoribus Rite Capessendis Die XXIX M Octobris MDCCCXXXV / F. Raeuschel. – Vratislaviae: Universitate Viadrina, 1836.

161. Ramakrishnan, S. Preoperative Balloon Dilatation of Obstructed Total Anomalous Pulmonary Venous Connection in a Neonate / S. Ramakrishnan, S.S. Kothari // Catheterization and Cardiovascular Interventions. – 2004. – Vol. 61. – Is.1. – P.128-130.
162. Rehman, M. A prospective phase II trial of vinblastine and methotrexate in multivessel intraluminal pulmonary vein stenosis in infants and children / M. Rehman, K.J. Jenkins, A.L. Juraszek [et al] // Congenit Heart Dis. – 2011. – Vol. 6. – Is.6. – P.608-23.
163. Ricci, M. Management of pulmonary venous obstruction after correction of TAPVC: risk factors for adverse outcome / M Ricci, M. Elliott, G.A. Cohen [et al] // Eur J Cardiothorac Surg.– 2003. – Vol. 24. – Is.1. – P.28-36.
164. Riedlinger, W.F. Pulmonary vein stenosis: expression of receptor tyrosine kinases by lesional cells / W.F Riedlinger, A.L. Juraszek, K.J. Jenkins [et al] // Cardiovasc Pathol. – 2006. – Vol. 15. – Is.2. – P.91-99.
165. Roe, B.B. Posterior approach to correction of total anomalous pulmonary venous return: further experience / B.B. Roe // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1970. – Vol. 59. – Is.5. – P.748-753.
166. Rosenquist, G.C. Small left atrium and change in contour of the ventricular septum in total anomalous pulmonary venous connection: a morphometric analysis of 22 infant hearts / G.C. Rosenquist, J.L. Kelly, R. Chandra [et al] // Am J Cardiol. – 1985. – Vol. 55. – Is.6. – P.777-782.
167. Rothman, A. Temporary Transumbilical Stenting of the Ductus Venosus in Neonates with Obstructed Infradiaphragmatic Total Anomalous Pulmonary Venous Retur / A. Rothman, A. Galindo, W.N. Evans // Pediatr Cardiol. – 2011. – Vol. 32. – Is.1. – P.87-90.
168. Sadr, I.M. Mechanism of pulmonary vein stenosis in infants with normally connected veins / I.M. Sadr, P.E. Tan, M.W. Kieran, K.J. Jenkins // Am J Cardiol.– 2000. – Vol. 86. Is.5. – P.577-579.

169. Satpathy, M. Clinical diagnosis of congenital heart disease / Satpathy M, BR. Mishra. – Ch 35, 2015. – 325 p.
170. Saxena, A. Cardiac arrhythmias after surgical correction of total anomalous pulmonary venous connection —late follow-up / A. Saxena, L.V. Fong, R.K. Lamb [et al] // Ped Cardiol. – 1991. – Vol. 12. – Is.2. – P.89-91.
171. Seale, A.N. Pulmonary vein stenosis—novel strategies for a challenging and resistant condition? / A.N. Seale, P.E.F. Daubene / J Thorac Cardiovasc Surg. – 2016. – Vol. 151. – Is.3. – P.618-620.
172. Seale, A.N. Total anomalous pulmonary venous connection: impact of prenatal diagnosis / A.N. Seale, J.S. Carvalho, H.M. Gardiner [et al] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 40. – Is.3. – P.310-318.
173. Seale, A.N. Total anomalous pulmonary venous connection: outcome of postoperative pulmonary venous obstruction / A.N. Seale, H. Uemura, S.A. Webber [et al] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2013. – Vol. 145. – Is.5. – P.1255-1262.
174. Seale, A.N. Total anomalous pulmonary venous connection: morphology and outcome from an international population-based study / A.N. Seale, H. Uemura, S.A. Webber [et al] // Circulation. – 2010. – Vol. 122. – Is.25. – P.2718-2726.
175. Serraf, A. Obstructed total anomalous pulmonary venous return. Toward neutralization of a major risk factor / A. Serraf, J. Bruniaux, F. Lacour-Gayet [et al] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1991. – Vol. 101. – Is.4. – P.601-606.
176. Serraf, A. Modified Superior Approach for Repair of Supracardiac and Mixed Total anomalous Pulmonary Venous Drainage/ A. Serraf, E. Belli, D. Roux [et al] // Ann Thorac Surg. – 1998.– Vol. 65. – Is.5. – P.1391-1393.
177. Serratto, M. Palliative balloon atrial septostomy for total anomalous venous connection in infancy / M. Serratto, H.G. Bucheleres, P. Bicoff [et al] // J Pediatr. – 1968. – Vol. 73. – Is.5. – P.734-739.

178. Shah, M.J. L→R Shunt: A Serious Consequence of TAPVC Repair Without Ligation of Vertical Vein / M.J. Shah, S. Shah, S. Shankargowda [et al] // Ann Thorac Surg. – 2000. – Vol. 70. – Is.3. – P.971-973.
179. Shen, Q.Role of plain radiography and CT angiography in the evaluation of obstructed total anomalous pulmonary venous connection / Q. Shen, M. Pa, X. Hu, J. Wang // Pediatr Radiol. – 2013. – Vol. 43. – Is.7. – P.827-835.
180. Shi, G. Total Anomalous Pulmonary Venous Connection: The Current Management Strategies in a Pediatric Cohort of 768 Patients / G.Shi, Z. Zhu, J. Chen [et al] // Circulation. – 2017. – Vol. 135. – Is.1. – P.48-58.
181. Shi, X. Next-generation sequencing identifies novel genes with rare variants in total anomalous pulmonary venous connection / X. Shi, T.Huang, J. Wang [et al] // EBioMedicine. – 2018. – Vol. 38. – Is.1. – P.217-227.
182. Shumacker, H.B. Jr. A modified procedure for complete repair of total anomalous pulmonary venous drainage / H. B. Shumacker Jr, H. King // Surg Gynecol Obstet. – 1961. – Vol. 112. – Is.1. – 763 p.
183. Singh, G.K. Diastolic Dysfunction in Pediatric Cardiac Patients: Evaluation and Management /G.K Singh, M.R. Holland // Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine. – 2010. – Vol. 12. – Is.5. – P.503-517.
184. Smallhorn, J.F. Two-dimensional and pulsed Doppler echocardiography in the postoperative evaluation of total anomalous pulmonary venous connection / J.F. Smallhorn, P. Burrows, G. Wilson [et al] // Circulation. – 1987. – Vol. 76. – Is.2. – P.298-305.
185. Smith, B. Total anomalous pulmonary venous return: diagnostic criteria and a new classification / B. Smith, R.F. Thomas, W.A. Newton Jr. // Am J Dis Child . – 1961. – Vol. 101. – Is.1. – P.37-40.
186. Smith, C.R. Septal-superior exposure of the mitral valve / C.R. Smith // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1992. – Vol. 103. – Is.1 – P.623-628.
187. Smith J.C. Anomalous pulmonary veins / J.C. Smith // American Heart Journal. – 1951. – Vol. 41. – Is.4. – 561-568.

188. St. Louis, J.D. Long-Term Transplant-Free Survival After Repair of Total Anomalous Pulmonary Venous Connection / J.D. St. Louis, C.E. McCracken, E.M. Turk [et al] // Ann Thorac Surg. – 2018. – Vol. 105. – Is.1. – P. 186-192.
189. Stanford, W. CT evaluation of left atrial pulmonary venous anatomy / W. Stanford, J.F. Breen // The International Journal of Cardiovascular Imaging. 2005. – Vol. 21. – Is.1. – P.133-139.
190. Stegmann, T. Total anomalous pulmonary venous connection: surgical treatment in 35 infants/ T. Stegmann, H. Oelert, W. Reichelt [et al] // Thorac Cardiovasc Surg. – 1981. – Vol. 29. – Is.5. – P.299-302.
191. Steinberg, B.A. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes / B.A. Steinberg, X. Zhao, P.A. Heidenreich [et al] // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – Is.1. – P.65-75.
192. Sugimoto, K. Conventional repair of total anomalous venous drainage without primary sutureless technique: surgical tips to prevent pulmonary vein obstruction / K. Sugimoto, K. Miyaji, N. Oka [et al] // General Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2018. – Vol. 66. – Is.7. – P. 405-410.
193. Szczepanek E. Morphometric characteristics of myocardial sleeves of the pulmonary veins / E. Szczepanek // Cardiovasc Electrophysiol. – 2020. – Vol. 31. – Is.9.– P.2455-2461.
194. Tagawa, M. Myocardium extending from the left atrium onto the pulmonary veins: a comparison between subjects with and without atrial fibrillation / M. Tagawa, K. Higuchi, M. Chinushi [et al] // Pacing Clin Electrophysiol. – 2001. – Vol. 24. – Is.10. – P.1459- 1463.
195. Tanel, R.E. Long-term noninvasive arrhythmia assessment after total anomalous pulmonary venous connection repair / R.E. Tanel, P.M. Kirshbom, S.M. Paridon [et al] // Am Heart J. – 2007. – Vol. 153. – Is.2. – P.267-274.

196. Tomita, H. Stent implantation and subsequent dilatation for pulmonary vein stenosis in pediatric patients: maximizing effectiveness / H. Tomita, K. Watanabe, S. Yazaki [et al] // Circ J. – 2003. – Vol. 67. – Is.1 – P.187-190.
197. Tongsong, T. A simple rule for prenatal diagnosis of total anomalous pulmonary venous return / T. Tongsong, S. Luewan, P. Jatavan [et al] // J Ultrasound Med. – 2016. – Vol. 35. – № 7. – P.1601-1607.
198. Total anomalous pulmonary venous connection. In: Kirklin & Barratt-Boyes, editor. Cardiac surgery. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone.–2003. – Vol. 1. – Is.1. – P.753-779.
199. Total anomalous pulmonary venous connection. In: Perloff JK, editor. The clinical recognition of congenital heart disease. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1994. – P.334-348.
200. Tucker, B.L. The superior approach for correction of the supracardiac type of total anomalous pulmonary venous return / B.L. Tucker, G.C. Lindesmith, Q.R. Stiles, B.W. Meyer // Ann Thorac Surg. – 1976. – Vol. 22. – Is.4. – P.374-377.
201. Valsangiacomo, E.R. Partial and total anomalous pulmonary venous connection in the fetus: two-dimensional and Doppler echocardiographic findings / E.R. Valsangiacomo, L.K. Hornberger, C. Barrea [et al] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2003. – Vol. 22. – Is.3. – P. 257-263.
202. Vanderlaan, R.D. Surgical Approaches to Total Anomalous Pulmonary Venous Connection / R.D. Vanderlaan, C.A. Caldarone // Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann. – 2017. – Vol. 21. – Is.1. – P.83-91.
203. Vasamreddy, C.R. Technique and results of pulmonary vein angiography in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation / C.R. Vasamreddy, V. Jayam, L. Lickfett [et al] // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2004. – Vol. 15. – Is.1. – P.21-26.
204. Vass, A. Drainage of pulmonary veins into coronary sinus / A. Vass, J.K. Mack // Am J Dis Child. – 1949. – Vol. 78. – Is.6. – P.906-913.

205. Verheule, S. Tissue structure and connexin expression of canine pulmonary veins / S. Verheule, E.E. Wilson, R. Arora [et al] // Cardiovasc Res. – 2002. – Vol. 55. – Is.1. – P.727-738.
206. Volpe, P. Two- and fourdimensional echocardiography with B-flow imaging and spatiotemporal image correlation in prenatal diagnosis of isolatedtotal anomalous pulmonary venous connection / P. Volpe, G. Campobasso, V. De Robertis [et al] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 30. – Is.6. – P.830-837.
207. Vyas, H.V. MR imaging and CT evaluation of congenital pulmonary vein abnormalities in neonates and infants / H.V. Vyas, S.B. Greenberg, R. Krishnamurthy // Radiographics. – 2012. – Vol. 32. – Is.1. – P.87-98.
208. Wang, J.K. Obstrusted total anomalous pulmonary venous connection / J.K. Wang, H.C. Lue, M.H. Wu. [et al] // Pediatr Cardiol. – 1993. – Vol. 14. – Is.1. – P.28-32.
209. Warden, H.E. An alternative method for repair of partial anomalous pulmonary venous connection to the superior vena cava / H.E. Warden, R.A. Gustafson, T.J. Tarnay, W.A. Neal // Ann Thorac Surg. – 1984. – Vol. 38. – Is.1. – P.601-605.
210. Wessels, M.W. Genetic factors in non-syndromic congenital heart malformations / M.W. Wessels, P.J. Willems // Clin Genet. – 2010. – Vol.78. – P.103- 123.
211. Whight, C.M. Total anomalous pulmonary venous connection. Long-term results following repair in infancy / C.M. Whight, B.G. Barrat-Boyes, A.L. Calder [et al] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1978. – Vol. 75. – Is.1. – P. 52-63.
212. White, B.R. Repair of total anomalous pulmonary venous conection: risk factors for postoperative obstruction/ B.R. White, D.Y Ho, J.A. Faerber [et al] // Ann Thorac Surg. – 2019. – Vol. 108. – Is.1. – P.122-129.
213. Williams, G.R. Repair of total anomalous pulmonary venous drainage in infancy / G.R. Williams, W.R. Richardson, G.S. Campbell // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1964. – Vol. 47. – Is.1. – P.199-204.

214. Wilson, J. On a very unusual formation of the human heart / J. Wilson // Philos Trans R SOC Lond. – 1798. – Vol. 88. – Is.1. – 332 p.
215. Wu, C.L. Risk factors of total anomalous pulmonary venous connection surgery / C.L. Wu, C.D Kan, J.M. Wu [et al] // Ped Health Res. – 2016. – Vol. 1. – Is.1. – P.1-7.
216. Wu, Y. Sutureless technique versus conventional surgery in the primary treatment of total anomalous pulmonary venous connection: a systematic review and meta-analysis / Y. Wu, Z. Wu, J. Zheng [et al] // J Cardiothorac Surg. – 2018. – Vol. 13. – Is.1. – 69 p.
217. Yamagishi, M. Intra-atrial rerouting by transference of the posterior left atrial wall for cardiac-type total anomalous pulmonary venous return / M. Yamagishi, K. Shunthoh, A. Takahashi [et al] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2002. – Vol. 123. – Is.1. – P.996-999.
218. Yanagawa, B. Primary sutureless repair for "simple" total anomalous pulmonary venous connection: midterm results in a single institution / B. Yanagawa, A.A. Alghamdi, A. Dragulescu [et al] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2011. – Vol. 141. – Is.6. – P.1346-1354.
219. Yap, S.H. Reversed differential cyanosis in the newborn: a clinical finding in the supracardiac total anomalous pulmonary venous connection / S.H. Yap, N. Anania, E.T. Alboliras, L.D. Lilien // Pediatr Cardiol. – 2009. – Vol. 30. – Is.3. – P.359–362.
220. Yee, E.S. Infant total anomalous pulmonary venous connection: factors influencing timing of presentation and operative outcome / E.S. Yee, K. Turley, W.R. Hsieh, P.A. Ebert // Circulation. – 1987. – Vol. 76. – Is.3. – P.83-87.
221. Yong, M.S. Outcomes of surgery for simple total anomalous pulmonary venous drainage in neonates / M.S. Yong, Y. d'Udekem, T. Robertson [et al] // Ann Thorac Surg. – 2011. – Vol. 91. – Is.6. – P.1921-1927.

222. Yoon, J.K. Hybrid Pulmonary Vein Stenting in Infants with Refractory to Surgical Pulmonary Vein Stenosis Repair / J.K. Yoon, G.B. Kim, M.K. Song [et al] // Pediatr Cardiol. – 2018. – Vol. 39. – Is.8. – P.1642-1649.
223. Yoshimura, N. Surgery for total anomalous pulmonary venous connection: primary sutureless repair vs. conventional repair / N. Yoshimura, K. Fukahara, A. Yamashita [et al] // Gen Thorac Cardiovasc Surg. – 2017. – Vol. 65. – Is.5. – P.245-251.
224. Yoshimura N. Management of pulmonary venous obstruction / N.Yoshimura, K. Fukahara, A. Yamashita [et al] // Gen Thorac Cardiovasc Surg. – 2012. – Vol. 60. – Is.12. – P. 785-791.
225. Yun, T.J. Conventional and sutureless techniques for management of the pulmonary veins: Evolution of indications from postrepair pulmonary vein stenosis to primary pulmonary vein anomalies / T.J. Yun, J.G. Coles, I.E. Konstantinov [et al] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2005. – Vol. 129. – Is.1. – P.167-174.
226. Zhang, C. Comparison of Sutureless and Conventional Techniques to Repair Total Anomalous Pulmonary Venous Connection / C. Zhang, Y. Ou, J. Zhuang [et al] // Semin Thorac Cardiovasc Surg. – 2016. – Vol. 28. – Is.2. – P.473-484.
227. Zhang, Z. Echocardiographic diagnosis of anomalous pulmonary venous connections: Experience of 84 cases from 1 medical center / Z. Zhang, L. Zhang, F. Xie [et al] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95. – Is.44. – 5389 p.
228. Zhu, J. Losartan ameliorates “upstream” pulmonary vein vasculopathy in a piglet model of pulmonary vein stenosis / J. Zhu, H. Ide, Y.Y. Fu [et al] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2014. – Vol. 148. – Is.6. – P.2250-2258.
229. Zhu, Y. Comparison of conventional and primary sutureless surgery for repairing supracardiac total anomalous pulmonary venous drainage / Y. Zhu, H Qiand, Y. Jin // J Cardiothorac Surg. – 2019. – Vol. 14. – Is.1. – 34 p.

230. Zubiate, P. Surgical correction of anomalous pulmonary venous connection/ P. Zubiate, J.H. Kay // Ann Surg. – 1961. – Vol. 156. – Is.2. – P.234-250.