

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»**

На правах рукописи

Ляпин Антон Александрович

**СТЕНТИРОВАНИЕ ВЫВОДНОГО ОТДЕЛА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА
С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РАДИКАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИЕЙ
ТЕТРАДЫ ФАЛЛО**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Тарасов Роман Сергеевич

Кемерово – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 История вопроса.....	11
1.2 Определение понятия «тетрада Фалло».....	13
1.3 Клиническая картина тетрады Фалло.....	14
1.4 Подходы к диагностике тетрады Фалло.....	15
1.5 Правожелудочковые взаимодействия у пациентов с тетрадой Фалло.....	17
1.6 Подходы к лечению тетрады Фалло.....	19
1.7 Хирургические подходы к лечению тетрады Фалло.....	22
1.8 Общая выживаемость пациентов после коррекции тетрады Фалло.....	29
1.9 Остаточные проблемы и повторные вмешательства.....	30
1.10 Медикаментозная терапия правожелудочковой недостаточности.....	34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Основная группа.....	37
2.2 Группа контроля.....	39
2.3 Методы обследования.....	40
2.4 Оперативные вмешательства.....	42
2.5 Гистологическое исследование.....	44
2.6 Статистические методы.....	45
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	75
ВЫВОДЫ	78
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	80
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	81
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	82

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Считается, что выполнение радикальной коррекции (РК) тетрады Фалло (ТФ) в период новорожденности может ограничить длительное воздействие нагрузки на правый желудочек (ПЖ), а также снизить влияние гипоксического синдрома на функцию жизненно важных органов и тканей [71]. Однако нет единого мнения относительно определения оптимального срока проведения РК. Выполнение вмешательства в неонатальном периоде (до 1 месяца) распространено не так широко в связи с лучшими краткосрочными результатами при РК ТФ в более позднем периоде. Это связано с тем, что проведение вмешательства в неонатальном периоде чаще требует трансаннулярной пластики, что в свою очередь ассоциируется с ухудшением выживаемости [71]. Поэтому у большинства пациентов первичное вмешательство может быть отложено до 3–6 месяцев с получением лучших результатов [57].

Пациентам с выраженной симптоматикой вмешательство может потребоваться в период новорожденности (до 12 месяцев). И если РК считается не лучшим вариантом, то можно использовать поэтапную коррекцию врожденного порока сердца (ВПС). Обычно накладывают системно-легочный шунт – модифицированный шунт Блэлока – Тауссиг (МБТШ). Его используют для увеличения легочного кровотока, уменьшения гипоксемии, а также увеличения размера легочной артерии (ЛА) и легочного русла. В свою очередь это позволяет выполнять РК в более старшем возрасте и дает возможность отказаться от трансаннулярной пластики или выполнения ее в меньшем объеме. Однако наложение шунта ассоциируется с ранним уровнем смертности от 3 до 5 % [111]. Стентирование выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ) является еще одной стратегией, увеличивающей легочный кровоток после рождения ребенка с ТФ. По некоторым литературным данным, лучше выживаемость после стентирования ВОПЖ (отношение шансов (ОШ) – 0,25, 95 % доверительный интервал (ДИ) – 0,07–0,85) по сравнению с МБТШ. Также наблюдается тенденция к более частому

проведению повторных вмешательств в группе стентирования ВОПЖ [34]. Тем не менее большинство авторов делают заключение о том, что стентирование ВОПЖ является приемлемой стратегией для поэтапной коррекции порока. Данную процедуру тоже можно использовать в качестве моста для последующей РК у пациентов с ТФ, так как она позволяет увеличить насыщение крови кислородом и способствует росту легочного сосудистого русла. Опыт применения этого метода все еще относительно ограничен, но уже было продемонстрировано, что процедура является безопасной и способствует росту легочного сосудистого русла [98,8].

Таким образом, оценка госпитальных и отдаленных результатов, гистологическое исследование эксплантированных стентов, а также изучение особенностей ремоделирования сердца и сосудов при стентировании ВОПЖ у детей с ТФ с последующей РК требуют дальнейшего изучения.

Степень разработанности темы исследования

Наложение МБТШ на открытом сердце является «золотым стандартом» в лечении детей с тетрадой Фалло, которым не представляется возможность выполнить одномоментную радикальную коррекцию порока. О чем говорят рекомендации Российской Федерации по ведению пациентов с тетрадой Фалло. Данная методика была разработана А. Blalock и его командой и описана множеством авторов, таких как М. Ghaderian, А. Alsagheir, J. R. Bentham, А. Peirone [33, 44, 45, 99].

Однако согласно данным литературы в настоящее время стентирование выводного отдела правого желудочка вызывает все больший интерес у детских кардиохирургов. Это отражено в Американской ассоциации торакальной хирургии (AATS) [103].

Важно отметить, что в литературе появляются исследования сравнивающие стентирование выводного отдела правого желудочка и наложение системно-легочного анастомоза, которые провели авторы U. Kiran, А. Glatz, D. Quandt [111, 34,98].

В мировой литературе отсутствуют данные о гистологических характеристиках эксплантированных стентов. Исследований, сравнивающих стентирование выводного отдела правого желудочка с одномоментной радикальной коррекцией, также нет. Дальнейшая судьба клапана легочной артерии после двухэтапного лечения пациентов с тетрадой Фалло в виде стентирования выводного отдела правого желудочка и проведения радикальной коррекции порока так же остается практически не изученной. Таким образом проведенное нами исследование представляется весьма актуальным.

Гипотеза

Стентирование выводного отдела правого желудочка у детей с тетрадой Фалло, представляющих высокий хирургический риск для радикальной коррекции, является безопасной и эффективной эндоваскулярной операцией, обеспечивающей стабилизацию клинического статуса, а также эффективное ремоделирование легочного русла и сердца, делающими возможной и безопасной дальнейшую радикальную коррекцию.

Цель исследования

Обосновать стентирование выводного отдела правого желудочка у детей с тетрадой Фалло в качестве паллиативного этапа, позволяющего впоследствии выполнить радикальную коррекцию порока с позиций эффективности и безопасности.

Задачи исследования

1. Изучить динамику ремоделирования легочного русла и левого желудочка у новорожденных с тетрадой Фалло высокого хирургического риска после стентирования выводного отдела правого желудочка к моменту выполнения радикальной коррекции порока.

2. На основании оценки клинических точек исследования в сравнительном аспекте выполнить анализ эффективности и безопасности стентирования

выводного отдела правого желудочка и последующей радикальной коррекцией порока и при первичной радикальной коррекции тетрады Фалло.

3. Для обоснования целесообразности и безопасности стентирования выводного отдела правого желудочка, подтверждения адекватности выбранного варианта улучшения кровотока в малом круге кровообращения у новорожденных детей с тетрадой Фалло высокого хирургического риска провести гистологическое исследование стентов, эксплантированных из выводного отдела правого желудочка при радикальной коррекции порока.

Научная новизна исследования

1. Впервые в сравнительном аспекте изучены периоперационные особенности стентирования выводного отдела правого желудочка с последующей радикальной коррекции тетрады Фалло у детей и первичной радикальной коррекции порока. Продемонстрирован положительный эффект стентирования выводного отдела правого желудочка с последующей радикальной коррекцией порока на ремоделирование лёгочного русла и левого желудочка.

2. Впервые в сравнительном аспекте на основании анализа клинических конечных точек исследования помимо анализа эффективности оценена безопасность метода стентирования выводного отдела правого желудочка у детей при тетраде Фалло. Несмотря на более тяжелый фон у детей группы стентирования выводного отдела правого желудочка в сравнении с группой первичной радикальной коррекции, не получено значимых различий по частоте и структуре неблагоприятных кардиоваскулярных событий в госпитальном периоде наблюдения и спустя один год после операции.

3. Впервые на этапе эксплантации стента из выводного отдела правого желудочка проведена гистологическая оценка морфологических изменений тканей стентированного сегмента, особенностей процесса эндотелизации и формирования неососуда. Негативные реакции (воспалительные процессы, кальцификация), связанные с процедурой стентирования выводного отдела правого желудочка, в образовавшихся тканях неососуда отсутствовали.

Теоретическая значимость работы

Получены новые данные о безопасности и эффективности стентирования выводного отдела правого желудочка у детей с тетрадой Фалло, особенности ремоделирования сердца после выполнения стентирования выводного отдела правого желудочка и фундаментальные данные об эксплантированных стентах из выводного отдела правого желудочка во время проведения радикальной коррекции порока.

Обосновано достаточное время нахождения стента в выводном отделе правого желудочка для редукции гипоплазии легочной артерии. Результаты, полученные в представленной работе, позволят повысить эффективность лечения тяжелой когорты детей с тетрадой Фалло с использованием миниинвазивного, эндоваскулярного паллиативного вмешательства.

Практическая значимость работы

Получены новые знания о госпитальных и средне-отдаленных клинических результатах ремоделирования сердца и легочного русла при изучении широкого спектра параметров структурно-функционального состояния сердца у детей с тетрадой Фалло после стентирования выводного отдела правого желудочка и последующей радикальной коррекции, способствующие улучшению результатов лечения детей с данным врожденным пороком сердца.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования стали труды отечественных и зарубежных авторов в области паллиативных вмешательств при тетраде Фалло.

Для решения поставленных задач проведены клинические, лабораторные, инструментальные обследования 50 детей с диагнозом тетрада Фалло на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в период с 2020 по 2023 годы. На момент поступления в клинику все

пациенты были обсуждены детской кардиокомандой, состоящей из детского кардиолога, детского кардиохирурга и детского анестезиолога. Решение о проведении стентирования ВОПЖ принималось коллегиально.

Положения, выносимые на защиту

1. Стентирование выводного отдела правого желудочка является обоснованной методикой паллиативной помощи в рамках первого этапа коррекции врожденного порока сердца для детей с цианотическим типом тетрады Фалло высокого хирургического риска, позволяющей подготовить легочное русло и левый желудочек к радикальной коррекции порока.

2. Стентирование выводного отдела правого желудочка с последующей радикальной коррекцией имеет сопоставимые показатели эффективности и безопасности в сравнении с изолированной радикальной коррекцией порока, несмотря на большую тяжесть клинического статуса детей группы поэтапной коррекции.

3. Формирование полноценного неососуда в области имплантации коронарного стента в выводной отдел правого желудочка подтверждено гистологически. Это может рассматриваться как подтверждение адекватности выбранного варианта улучшения кровотока в малом круге кровообращения, который приводит к удовлетворительным результатам лечения сложной категории детей с тетрадой Фалло.

Степень достоверности полученных результатов

В Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний накоплен уникальный опыт стентирования выводного отдела правого желудочка в качестве моста к радикальной коррекции тетрады Фалло у детей, который требует более детального анализа на этапе долгосрочного наблюдения.

Учитывая, что в мировой практике подобных исследований не было, наше исследование является пилотным и данного объема выборки 50 (25+25) было

достаточно для того, чтобы получить статистически значимые результаты, а также грамотная интерпретация полученных данных свидетельствуют о достоверности сформулированных выводов и рекомендаций. Работа выполнена на высоком методологическом уровне.

Апробация полученных результатов

Основные результаты диссертационного исследования представлены на XXVII и XXVIII Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2021, 2022); XII Всероссийском семинаре, посвященном памяти профессора Н.А. Белоконь (Улан-Удэ, 2021); на форуме молодых кардиологов «Спорные вопросы и инновации в современной кардиологии» Российского кардиологического общества (Москва, 2021); IX Всероссийском съезде аритмологов «Аритмология без границ: от научной лаборатории к клиническим рекомендациям» (Москва, 2022); Первом Всероссийском съезде детских кардиохирургов и специалистов по врожденным порокам сердца с международным участием (Нижний Новгород, 2022); Национальном конгрессе кардиологов – 2022 (Казань, 2022); Втором Всероссийском съезде детских кардиохирургов и специалистов по врожденным порокам сердца (Волгоград, 2023).

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные в ходе исследования данные внедрены в Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в рамках алгоритма отбора детей с установленным диагнозом тетрада Фалло на стентирование выводного отдела правого желудочка с целью подготовки к последующей радикальной коррекцией порока. Так же разработан персонифицированный подход к выбору метода коррекции тетрады Фалло у тяжелой когорты детей с использованием как одноэтапного, так и поэтапного подхода хирургической коррекции.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени, 3 статьи в научных журналах, из которых одна статья опубликована в высокорейтинговом зарубежном журнале *Frontiers in cardiovascular medicine*. Одна работа является материалами конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 96 страницах печатного текста, имеет 8 таблиц и 8 рисунков. Содержит необходимые разделы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации. Работа изложена на 95 страницах. Список литературы включает 122 источника.

Личный вклад автора

Автором лично проведен отбор больных согласно критериям включения и исключения. Осуществлено динамическое наблюдение за больными, участие в консилиумах по хирургической тактике; ассистенция в хирургическом лечении больных. Произведена эксплантация стента для последующего его гистологического анализа. Автором создана база данных для статистической обработки материала, проведены анализ и научная интерпретация полученных данных. Подготовлены и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, а также в зарубежном журнале.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 История вопроса

Тетрада Фалло названа в честь французского патологоанатома Этьена-Луи Артура Фалло – одного из самых значительных медицинских деятелей XIX века. Именно он в своей работе «Вклад в патологическую анатомию синей болезни (сердечный цианоз)» впервые вводит термин «тетрада» и создает единую концепцию для наиболее распространенных цианотических форм ВПС, а также ставит вопросы о необходимости прижизненной диагностики данного ВПС. Само заболевание Фалло назвал как *la maladie bleue*, или «синяя болезнь». У всех пациентов наблюдались цианоз и различная степень посинения, обесцвечивание лица, губ и кончиков пальцев.

Однако впервые описана ТФ была еще в 1673 году датским епископом и анатомом Нильсом Стенсенем. Позднее, в 1887 году, А. А. Кисель впервые поставил прижизненный диагноз «отверстие с сообщением в перегородке желудочков в сочетании с сужением легочной артерии» и заговорил о зависимости между двумя этими патологиями. В дальнейшем совместно с развитием новых инструментальных методов диагностики развивалось учение о тетраде Фалло и ее хирургическом лечении.

Детей, которые родились с ТФ, называли синюшными детьми, и для них долгое время мало что можно было сделать. Синий оттенок кожи был результатом того, что кровь в организме обходила легкие стороной и циркулировала по телу, так и не будучи насыщенной кислородом. Большинство врачей были уверены, что малейшее волнение может быть фатальным для таких детей. Первым, кто осмелился выполнить хирургическое вмешательство при данном пороке, был А. Блэлок. Он со своей командой 29 ноября 1944 года в городе Балтимор оперировал трехлетнюю девочку, наложив ей системно-легочный анастомоз,

который впоследствии будет назван «шунт Блэлока – Тауссиг» (Х. Тауссиг – детский кардиолог) [26]. Это была нерадикальная коррекция ВПС. Но впервые у таких детей появился шанс на продление жизни. За разработку и применение этой операции А. Блэлок заслуженно удостоен Нобелевской премии. Впоследствии по принципу увеличения минутного объема крови малого круга кровообращения будет разработано более 30 видов паллиативных вмешательств. Параллельно этому разрабатываются и применяются различные виды внутрисердечных паллиативных операций, основанных на принципе ликвидации инфундибулярного стеноза. Однако имеющиеся у данных методик свои недостатки в виде высокой вероятности повреждения аортального клапана, неконтролируемого объема инфундибулярной резекции, а также необходимость специального инструментария не позволили широко использовать эти операции в клинике [1].

История радикальной коррекции ТФ берет начало 31 августа 1954 года. В тот день С. W. Lillehei со своей командой в клинике The University of Minnesota при помощи перекрестного искусственного кровообращения (ИК) впервые в мире выполнил радикальную хирургическую коррекцию ТФ [43]. А уже в 1955 году J. W. Kirklin выполнил РК ТФ в условиях ИК с использованием мембранной оксигенации. Если говорить о нашей стране, то первопроходцем в этой области был А. А. Вишневецкий, который выполнил РК ТФ в 1957 году.

Однако после первоначального успеха коррекции ТФ в грудном возрасте последующие попытки ранней РК сопровождались высокой смертностью пациентов, и буквально все стали отдавать предпочтение поэтапной коррекции порока [8]. Именно наложение модифицированного шунта Блэлока – Тауссиг (МБТШ) на сегодняшний день является методикой выбора паллиативной помощи при тяжелых формах ТФ.

По сложности хирургической коррекции ТФ находится где-то посередине среди всех ВПС. Такие патологии, как полный атриовентрикулярный канал, общий артериальный ствол и синдром гипоплазии левого отдела сердца, относятся к сложным порокам. Септальные дефекты, открытый артериальный проток относят к простым дефектам. ТФ располагается между простыми и сложными ВПС [4].

1.2 Определение понятия «тетрада Фалло»

Тетрада Фалло – тяжелый многокомпонентный ВПС, который характеризуется наличием стеноза ВОПЖ, дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), декстропозиции аорты и гипертрофии ПЖ. Данный порок является самым распространенным цианотическим ВПС. Пациенты с ТФ имеют различную степень цианоза в зависимости от тяжести стеноза ВОПЖ и стеноза легочной артерии (ЛА). Анатомические аномалии, наблюдаемые при ТФ, варьируются от более легких до более тяжелых фенотипов. Более тяжелые формы ТФ (с легочной атрезией и двойным отхождением магистральных сосудов от ПЖ) могут потребовать различных стратегий ведения и лечения [8].

С точки зрения эмбриогенеза ТФ развивается вследствие неравномерной септации конотрункуса, который разделяется на два сосуда: аорту и гипоплазированный легочный ствол. Если рассматривать данную проблему с патофизиологической точки зрения, то можно сказать, что главными чертами ТФ являются обструкция ВОПЖ и нерестриктивный, смещенный кпереди коновентрикулярный ДМЖП [11].

Среди сопутствующих аномалий, встречающихся в сочетании с ТФ, можно говорить о множественных ДМЖП, которые встречаются в 3–15 % случаев и могут затруднять радикальную коррекцию ТФ. Также следует отметить аномалии коронарных артерий, встречающиеся в 2–15 % случаев при ТФ [114]. Аномально расположенные коронарные артерии в 2–9 % случаев пересекают ВОПЖ и могут затруднять вертикальную вентрикулотомию [97]. Примерно в 58 % случаев у данных детей встречается двухстворчатый клапан легочной артерии (кЛА), створки сращены по комиссурам, они диспластичны и утолщены [39].

1.3 Клиническая картина тетрады Фалло

Цианотические формы порока протекают тяжелее, чем бледные формы. Чаще всего выраженный цианоз проявляется в тот момент, когда ребенок начинает ходить, и в это же самое время у ребенка можно наблюдать характерный только для ТФ признак – присаживание на корточки [5].

У детей с ТФ снижен газообмен между капиллярами и альвеолами в результате того, что легочная сосудистая сеть подвергнута низкому давлению и сниженному потоку крови [67].

Как правило, у пациентов с ТФ ДМЖП является нерестриктивным, и именно поэтому с нарастанием степени постоянного стеноза ЛА и гипоплазии ВОПЖ увеличивается процент сброса крови через ДМЖП в аорту, вследствие чего происходит увеличение градиента на ВОПЖ и усиление цианоза в покое. Независимо от исходных параметров величины ВОПЖ происходит прогрессивное уменьшение относительных к поверхности площади тела показателей – значительно уменьшается объем конуса, увеличивается толщина конусной перегородки, к мышечной гипертрофии присоединяется увеличивающийся компонент фиброза, который приводит к нарастанию диастолической дисфункции ПЖ [54]. Таким образом, стеноз при ТФ имеет постоянный и динамический компонент [110]. В то же самое время цианоз имеет хроническое течение из-за выраженной обструкции, результатом чего будет полицитемия с вытекающими из этого последствиями, включая тромбоз мозговых артерий и абсцесс мозга. У данных детей наблюдается утолщение ногтевых фаланг пальцев конечностей. В течение первого года жизни у детей с ТФ наблюдаются нарушения развития головного мозга [81]. При проведении кардиохирургического лечения у ребенка старше года с цианотическим пороком также имеет место высокий риск когнитивных нарушений [85].

Проявление данного заболевания связано и с генетическими мутациями. Р. Ни с коллегами провел исследование – тестировали дезоксирибонуклеиновую

кислоту 44 плодов с ВПС без хромосомных аномалий. В результате выявлено шесть патогенных вариантов в таких генах, как *CITED2*, ассоциированный с ТФ, дефектом межпредсердной перегородки, ДМЖП, ген *ZFPM2*, ассоциированный с ТФ. Условно патогенный вариант обнаружен в гене *JAG1*, влияние которого установлено при ТФ [32].

1.4 Подходы к диагностике тетрады Фалло

Предоперационную эхокардиографию (ЭхоКГ) следует проводить с особым вниманием к уровню обструкции (подклапанной, клапанной или надклапанной); морфологии кЛА; размеру ЛА; а также анатомии коронарной артерии [46]. Ключевые признаки кЛА, подлежащие оценке, включают в себя подвижность створок, их дисплазию и утолщение, а также размер легочного кольца в абсолютном значении либо в шкале z-score. Эти особенности помогают в планировании оперативного лечения и определении тактики на кЛА. Перед разрезом на ВОПЖ для проведения трансаннулярной пластики важна визуализация коронарной артерии, и обычно она может быть определена с помощью эхокардиографии [40]. Дополнительная стандартная оценка при ЭхоКГ включает в себя расположение ДМЖП, а также состояние межпредсердной перегородки. У данных пациентов также могут быть правые дуги аорты, сосудистые кольца, системные венозные аномалии, на которые следует обратить внимание.

Современные методы оценки функции правого желудочка у пациентов с тетрадой Фалло. Для выявления ранних изменений структурно-функционального состояния желудочков сердца используются неинвазивные визуализирующие методики. Магнитно-резонансная томография сосудов и сердца обычно используется для определения объемов ПЖ, массы стенки и регургитации кЛА [83]. Согласно данным магнитно-резонансной томографии, наличие увеличенных объемов ПЖ, степени регургитации кЛА, сниженной фракции

выброса обоих желудочков и увеличения отношения массы миокарда к объему ассоциировалось с риском развития неблагоприятных событий [37, 120]. Увеличенный конечный диастолический объем (КДО) ПЖ считается признаком значимой и продолжительной регургитации кЛА и, следовательно, предиктором дисфункции ПЖ. Тем не менее высокая толерантность к физической нагрузке может быть сохранена даже при выраженной дилатации ПЖ. Это демонстрирует компенсаторные механизмы, которые все еще могут адекватно поддерживать производительность дилатированного ПЖ. Увеличение показателя отношения массы стенки ПЖ относительно объема ПЖ является независимым предиктором желудочковой тахикардии и смерти от всех причин, тогда как КДО ПЖ и конечный систолический объем не являются предикторами сердечно-сосудистых катастроф [37]. Гипертрофия может быть более чувствительным маркером будущей дисфункции, чем КДО ПЖ, это особенно верно для пациентов с остаточным стенозом кЛА [42].

Региональная производительность миокарда и механическая синхронность могут быть определены с помощью визуализирующих методик, оценивающих деформацию волокон сердца. Глобальная окружная или продольная деформация используются для оценки функции ПЖ. В нормальных условиях ПЖ сокращается в основном путем продольного укорочения, а при перегрузке ПЖ давлением увеличивается окружное сокращение [33]. Прогностическая ценность глобальной продольной или окружной деформации при ТФ все еще не определена. S. Orwat и соавторы с помощью магнитно-резонансной томографии обнаружили, что глобальная продольная деформация ПЖ является лучшим независимым предиктором смерти, остановки сердца или желудочковой тахикардии. При этом глобальная окружная деформация ПЖ не являлась предиктором [73]. G.P. Diller и соавторы нашли аналогичную зависимость для глобальной продольной деформации ЛЖ, оцененной с помощью ЭхоКГ [68]. Было продемонстрировано, что механическая диссинхрония связана с длительным или фрагментарным комплексом QRS [90]. Механико-электрическое взаимодействие с функцией ПЖ остается неопределенным, так как исследования по оценке механической

диссинхронии сообщают о противоречивых результатах [25, 86]. Ресинхронизирующая терапия все чаще используется у пациентов с ТФ. Недавно проведенное исследование обнаружило, что 12 из 15 взрослых пациентов с ТФ имели меньший класс хронической сердечной недостаточности или более низкую фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) после медианы наблюдения 2,6 года после сердечной ресинхронизирующей терапии. Успех процедуры был высоким, тогда как нежелательные явления были редкими [27].

1.5 Правожелудочковые взаимодействия у пациентов с тетрадой Фалло

Предсердно-желудочковое сопряжение. Диастолическая функция после радикальной коррекции ТФ является определяющим фактором выраженности регургитации на кЛА. У некоторых пациентов при сокращении правого предсердия может наблюдаться прямой конечный диастолический поток в стволе ЛА [33]. Это считается признаком «рестриктивной физиологии ПЖ». Диастолическое давление ПЖ превышает диастолическое давление ЛА и неподатливый (жесткий) ПЖ действует как конduit во время сокращения предсердия. Рестриктивная физиология ПЖ путем повышения диастолического давления может ограничивать объем регургитации на кЛА. Недавнее исследование не обнаружило никакой связи между наличием конечно-диастолического прямого потока и другими маркерами диастолической дисфункции (таких как гипертрофия ПЖ, дилатация предсердия, уменьшенный ударный объем или уменьшенная регургитация кЛА) [118]. Исследования показали противоречивые результаты в отношении связи между конечно-диастолическим прямым потоком и выраженностью регургитации кЛА и КДО ПЖ [95, 118]. На раннем этапе наличие конечно-диастолического прямого потока может иметь различную этиологическую и клиническую значимость по сравнению с поздним, после РК.

Желудочковое сопряжение. Нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы отражается в оптимальном взаимодействии желудочков сердца и магистральных сосудов, которое представлено в виде сердечно-сосудистого сопряжения. Сердечно-сосудистое сопряжение выражается в поддержании адекватной хроно- и инотропной функции сердца, регуляции сердечного выброса, системного артериального давления в состоянии покоя или в ответ на физическую нагрузку [32, 65]. Взаимодействие между ЛЖ и аортой, ПЖ и ЛА определяет энергетическую и метаболическую эффективность работы сердечно-сосудистой системы [14].

Адекватные атриовентрикулярное и вентрикуло-артериальное сопряжения необходимы для энергетически эффективной работы правых отделов сердца. При ТФ вентрикуло-артериальное сопряжение изучено не до конца. Н. Latus и соавторы оценивали вентрикуло-артериальное сопряжение как отношение между легочной артериальной жесткостью и конечной систолической жесткостью ПЖ у взрослых пациентов с ТФ. Они использовали магнитно-резонансную томографию и метод эндоваскулярной оценки как в состоянии покоя, так и во время стресс-теста с применением добутамина. Вентрикуло-артериальное сопряжение было нарушено во время отдыха [100]. При этом в течение добутаминового теста наблюдалось увеличение фракции выброса ПЖ и независимых от нагрузки параметров сократимости ПЖ. Также увеличилась жесткость ЛА и наблюдалось ухудшение вентрикуло-артериального сопряжения при добутаминовом тесте, как и в условиях покоя (отдыха).

Межжелудочковые взаимодействия. Под термином «межжелудочковое взаимодействие» понимают способность одного желудочка (его размеров, формы и податливости) влиять на размер, форму, соотношение давления и объема другого желудочка за счет прямого механического воздействия [102]. Выраженная дилатация ПЖ вызывает парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, влияя на наполнение ЛЖ [58]. Было показано, что роль ЛЖ у пациентов после РК ТФ крайне важна, так как функция ЛЖ связана с повышенной смертностью и повышенным риском развития желудочковой тахикардии [66]. Так,

в реестре “Indicator” фракция выброса ЛЖ была одним из трех независимых предикторов смертности и желудочковой тахикардии [37].

В настоящее время считается, что кривизна межжелудочковой перегородки является маркером межжелудочкового взаимодействия [119, 47]. Наиболее простым методом оценки кривизны межжелудочковой перегородки считается оценка индекса эксцентricности ЛЖ, который рассчитывается как отношение двух взаимно перпендикулярных диаметров ЛЖ: первый диаметр измеряется параллельно межжелудочковой перегородки, второй – перпендикулярно (измерения проводятся из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне папиллярных мышц) [19]. В норме индекс эксцентricности равен 1, тогда как у пациентов с перегрузкой ПЖ давлением и объемом он превышает 1. Увеличение индекса эксцентricности ЛЖ в конце диастолы отражает перегрузку ПЖ объемом, тогда как увеличение индекса эксцентricности левого желудочка в конце диастолы и систолы отражает перегрузку ПЖ объемом и давлением [19].

1.6 Подходы к лечению тетрады Фалло

В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по диагностике и лечению ТФ подробно описывается тактика хирургического лечения [5].

Радикальную коррекцию порока рекомендуется выполнять пациентам при таких условиях, как:

1. Удовлетворительное клинико-функциональное состояние пациентов:
 - а) уровень гемоглобина – менее 180–190 г/л;
 - б) насыщение крови кислородом в аорте – более 70–75 %;
 - в) отсутствие одышечно-цианотических приступов.
2. Анатомические критерии операбельности порока:
 - а) удовлетворительное развитие системы легочной артерии:

- отношение суммы диаметров устьев легочных артерий к диаметру нисходящей аорты $((A1 + B1) / nAo)$ – более 1,5;
- отношение суммы площадей поперечного сечения правой и левой легочных артерий к площади поверхности тела (легочно-артериальный индекс) – более $250 \text{ мм}^2/\text{м}^2$;
- размеры легочных артерий – не менее $-2-2,5$ Z-value от нормального значения;

б) отсутствие уменьшения объемных показателей ЛЖ: индекс КДО ЛЖ – более $40 \text{ мл}/\text{м}^2$;

в) фракция выброса желудочков – более 50 %;

г) отсутствие множественных крупных коллатеральных артерий.

Показания к РК определяются на основании оценки общего состояния пациента, изучения анатомии и гемодинамики. РК может быть выполнена как первичная операция при благоприятной анатомии ЛА обычно на первом году жизни пациента или в качестве второго этапа коррекции после паллиативного вмешательства, если клиническая оценка состояния пациентов указывает на благоприятную анатомию и гемодинамику.

Паллиативные вмешательства рекомендуется выполнять пациентам:

1. При насыщении артериальной крови кислородом менее 70 %.
2. При уровне гемоглобина более 190 г/л.
3. При частых одышечно-цианотических приступах (2–3 р/д).
4. При длительной терапии бета-адреноблокаторами.
5. У новорожденных массой тела менее 2,5 кг.
6. При сопутствующей патологии:
 - а) врожденных внесердечных аномалиях (ЦНС, легкие, печень, почки);
 - б) инфекционных осложнениях;
 - в) остром нарушении мозгового кровообращения.
7. При неудовлетворительной анатомии порока:

а) снижение объемных показателей ЛЖ: индекс конечно-диастолического объема ЛЖ менее 40 мл/м^2 , отношение КДР/КДО ЛЖ – менее 70–75 % от возрастной нормы;

б) размер митрального клапана – менее $-2-2,5 \text{ Z-value}$.

8. При гипоплазии легочно-артериального русла:

а) отношение суммы диаметров устьев легочных артерий к диаметру нисходящей аорты $((A1 + B1) / nAo)$ – менее 1,2;

б) отношение суммы площадей поперечного сечения правой и левой легочных артерий к площади поверхности тела (легочно-артериальный индекс) – менее $250 \text{ мм}^2/\text{м}^2$;

в) размеры легочных артерий – не менее $-2-2,5 \text{ Z-value}$ от нормального значения.

9. При выраженном коллатеральном кровоснабжении легких.

Цель паллиативного лечения заключается в увеличении объема легочного кровотока и подготовке к радикальной коррекции ВПС. В результате выполнения повторных операций происходит увеличение насыщения артериальной крови кислородом, снижается уровень гемоглобина, увеличивается объем ЛЖ (более 40 мл/м^2), происходит развитие системы ЛА, повышение давления в ЛА. В дальнейшем пациентам возможно выполнение РК порока.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – III) [5].

При ТФ рекомендуется выполнение таких типов паллиативных операций, как:

1. Создание системно-легочных анастомозов.
2. Реконструкция путей оттока ПЖ без пластики ДМЖП.
3. Стентирование ОАП.
4. Стентирование выводного отдела ПЖ.
5. Стентирование стенозов ветвей ЛА.
6. Транслюминальная баллонная вальвулопластика клапанного стеноза ЛА [5].

Стентирование ОАП выполняется у новорожденных детей в критическом состоянии. Транслюминальная баллонная ангиопластика клапанного стеноза легочной артерии выполняется после малоэффективной реконструкции путей оттока правого желудочка у тяжелых пациентов после нескольких малоэффективных системно-легочных анастомозов. Стентирование выводного отдела ПЖ выполняется в качестве повторной паллиативной операции у детей старше 1 года, находящихся в тяжелом состоянии, при невозможности выполнения другого вида паллиативного лечения.

1.7 Хирургические подходы к лечению тетрады Фалло

Сначала коррекция стеноза ВОПЖ была неотъемлемой процедурой РК, поскольку первоначальные результаты продемонстрировали, что остаточный стеноз ВОПЖ ассоциировался с ранней смертностью. К тому же внедрение такого подхода привело к относительно хорошей долгосрочной выживаемости [43]. Однако у большинства пациентов оставалась регургитация на кЛА, в свою очередь влияющая на толерантность к физическим нагрузкам и прогрессирование дилатации ПЖ с дальнейшим развитием желудочковых аритмий и бивентрикулярной дисфункции, с высоким риском внезапной сердечной смерти [70, 73]. В связи с чем были разработаны различные хирургические методы, минимизирующие венстрикулотомию, и попытки сохранить целостность кЛА без остаточного стеноза ВОПЖ. Для уменьшения объема венстрикулотомии на настоящий момент в большинстве кардиохирургических центров мира используется трансатриальный или трансатриально-транспульмональный доступ с отличными долгосрочными результатами [109]. Но пациентам с кЛА малого диаметра трансаннулярная пластика ВОПЖ все еще необходима.

Изначально при хирургическом лечении ТФ предполагалось, что наложение трансаннулярной заплаты ассоциируется с риском ранней летальности, связанной

с сохранением высокого градиента, то есть резидуальной обструкции после коррекции. Это было обнаружено при сравнении результатов двухэтапной коррекции в Университете штата Алабама с ранней первичной РК, применяемой в детской больнице Бостона [28].

Также существуют другие сохраняющие кЛА методы: формирование клапанного канала ПЖ-ЛА, клапан гомографта [79]. Однако долгосрочные результаты этих методов еще не были изучены.

Современные тенденции в лечении пациентов с тетрадой Фалло. Считается, что выполнение РК ТФ в период новорожденности может ограничить длительное воздействие нагрузки на ПЖ, а также снизить влияние гипоксического синдрома на функцию жизненно важных органов и тканей [71]. Однако нет единого мнения относительно определения оптимального срока проведения радикальной коррекции. Выполнение вмешательства в неонатальном периоде (до 1 месяца) распространено не так широко в связи с лучшими краткосрочными результатами при радикальной коррекции ТФ в более позднем периоде. Это связано с тем, что проведение вмешательства в неонатальном периоде чаще требует трансаннулярной пластики, что в свою очередь ассоциируется с ухудшением выживаемости [8, 71].

Существует множество исследований в поисках оптимального возраста для проведения радикальной коррекции ТФ. М. А. Padalino со своей командой провел ретроспективный обзор 720 пациентов со средним сроком наблюдения – четыре года и на основе регрессионной модели Кокса обнаружил, что возраст младше трех месяцев независимо ассоциировался с послеоперационными осложнениями [69].

А. Kantorova с коллегами проанализировала 61 пациента, которым была проведена РК ТФ в двух госпиталях. Дети были разделены на возрастные группы (младше 3 месяцев и от 3 до 6 месяцев) со средним периодом наблюдения 4,5 года. Хотя не было различий в выживаемости, продолжительности пребывания в стационаре, времени нахождения на искусственной вентиляции легких и повторных вмешательствах, в младшей группе чаще прибегали к трансаннулярной пластике ВОПЖ (85 % против 61 %; $p = 4,039$). Но все же следует отметить, что все

пациенты из младшей группы были симптомными, и, следовательно, у них изначально могли быть кЛА меньшего размера [80].

R.E. Kirsch с соавторами проанализировали 277 пациентов в возрасте до 6 месяцев, которым выполнялась плановая РК ТФ (все дети были бессимптомные). И обнаружено, что более молодой возраст не был связан с увеличением послеоперационных осложнений, но это исследование не предусматривает среднесрочного наблюдения [93].

G.S. Van Arsdell с коллегами проанализировали 277 пациентов и обнаружили с помощью многофакторного анализа, что возраст младше 3 месяцев был связан с более длительным временем выведения лактата и более длительной вентиляцией легких [122].

E. M. J. P. Mouws с коллегами проанализировали 177 пациентов со средним сроком наблюдения 7 лет и обнаружили, что при проведении РК ТФ в возрасте до 2 месяцев повторные вмешательства наблюдались гораздо чаще [108].

M. Monteagudo с коллегами проанализировали 130 пациентов, разделенных на возрастные группы (младше 3 месяцев и старше 3 месяцев), со средним сроком наблюдения 3,9 года. Они обнаружили у младшей группы более длительное время нахождения на искусственной вентиляции легких, а также время пребывания в отделении интенсивной терапии и госпитализации в целом. Осложнения также были значительно выше у детей младше 3 месяцев (70 % против 43 %). Однако не было никаких различий в смертности или потребности в повторном вмешательстве [62].

На сегодняшний день во многих клиниках симптомным детям первым этапом выполняют паллиативную шунтирующую операцию, что позволяет отложить РК на 6–12 месяцев [55]. Рутинным методом паллиативной помощи детям с ТФ является наложение системно-легочного шунта – модифицированного шунта Блэлока – Тауссиг. Его используют для увеличения легочного кровотока, уменьшения гипоксемии, а также увеличения размера ЛА и легочного русла. В свою очередь это позволяет выполнять РК в более старшем возрасте и дает возможность отказаться от трансаннулярной пластики или выполнения ее в

меньшем объеме. Тем не менее наложение шунта ассоциируется с ранним уровнем смертности от 3 до 5 % [111].

Таким образом, превосходство поэтапного паллиативного подхода по сравнению с первичной РК новорожденных не было однозначно продемонстрировано в исследованиях [60].

Первоначальным транскатетерным методом паллиативной помощи при ТФ была баллонная вальвулопластика ЛА [23]. Это произошло в результате ранее широкого распространения баллонной вальвулопластики у пациентов со стенозом кЛА. Баллонная вальвулопластика технически проще, чем другие транскатетерные подходы для купирования симптомов ТФ, но в целом эта процедура приводит к более высокой частоте повторных вмешательств. Идеальные кандидаты на баллонную вальвулопластику – это в первую очередь пациенты, имеющие обструкцию на уровне фиброзного кольца кЛА, и в меньшей степени – на уровне подклапанных структур. Преимуществами баллонной вальвулопластики является простая техника процедуры, а также свобода от имплантации инородного материала в организм ребенка. Однако частота рестенозов, требующих активной хирургической тактики в виде еще одной промежуточной паллиативной операции или же проведения ранней РК, является явным недостатком данной процедуры. Ограничение роли баллонной вальвулопластики происходит вследствие выраженного подклапанного стеноза из-за анатомического субстрата у симптомных детей с ТФ. N. Sreeram со своей командой в Британии выполнил баллонную вальвулопластику кЛА симптомным детям с ТФ, и 11 (16,4 %) из них потребовалось наложение системно-легочного анастомоза на ранних стадиях после проведения транскатетерного вмешательства [92]. Исходя из еще одного проведенного анализа из 9 учреждений, где выполнялась баллонная вальвулопластика кЛА 47 детям, 20 (42 %) из них нуждались либо в повторном вмешательстве с другой формой паллиативной помощи, либо в проведении ранней РК [77].

В качестве паллиативной помощи детям с цианотической формой ТФ можно использовать стентирование ОАП (открытого артериального протока). Первые

публикации об этом появились в 1992 году от J.L. Gibbs и его команды [104]. В то время из-за громоздких систем доставки стентов и недостаточно удовлетворительных характеристик доставляемости стентов к месту имплантации хирурги сталкивались с огромными трудностями. Но с тех пор данная методика шагнула далеко вперед и в последнее время получила широкое распространение. Согласно имеющимся на сегодняшний день исследованиям, в сравнении наложения МБТШ со стентированием ОАП среднесрочная выживаемость была лучше в группах стентов ОАП, в данной группе наблюдалось меньше осложнений из-за более короткой интенсивной терапии и продолжительности пребывания в стационаре. Повторные вмешательства были выше у пациентов, перенесших имплантацию стента в ОАП (40–47,1 % в группах стентов против 22,3–24 % в группах МБТШ) [44]. Сосудистый доступ для стентирования ОАП осуществляется через бедренную, пупочную, подмышечную или общую сонную артерии [31]. У маловесных пациентов доступ к бедренной артерии может быть связан со значительным риском сосудистой травмы. Осложнения пункции подмышечной и общей сонной артерии включают в себя образование псевдоаневризм (2–5 %), тромба (4 %) и редко – диссекцию [117]. Вызывают сложности стентирования извитые ОАП. При проведении процедуры из-за морфологии протока и доступной длины стента при стентировании ОАП может произойти полное закрытие ЛА. Если в таком случае нарушается кровоток в ЛА, это можно устранить с помощью расширения ячеек стента. Частичное или полное закрытие ЛА (наблюдается примерно у 22 % пациентов) не влияет на ее рост. Но в конечном итоге это приводит к сложности эксплантации стента и необходимости пластики ЛА во время проведения РК [35].

Стентирование ВОПЖ является еще одной стратегией, увеличивающей легочный кровоток после рождения ребенка с ТФ [8]. Данное паллиативное вмешательство имеет неотъемлемое преимущество по сравнению со стентированием ОАП или наложением МБТШ – стентирование ВОПЖ обеспечивает более физиологическую циркуляцию крови в организме ребенка. То есть кровь в ЛА поступает из венозной системы, а не из артериальной. Результатом

является более эффективным кислородный обмен и предотвращение диастолического оттока, который возникает при «физиологии шунтирования», а также отсутствие снижения перфузионного давления в аорте и коронарных артериях [98]. Что существенно «меняет правила игры» для симптоматических новорожденных с ТФ [35]. Стентирование ВОПЖ может быть более выгодным, чем установка стента в ОАП или наложение МБТШ у маленьких детей с сопутствующими заболеваниями, предрасположенных к некротизирующему энтероколиту, который может усугубляться из-за диастолического оттока. Предположительно это обеспечивает более благоприятную гемодинамику и может привести к меньшей смертности по сравнению с МБТШ или стентированием ОАП [98]. Также стентирование ВОПЖ позволяет избежать риски, присущие открытому хирургическому вмешательству при системно-легочном шунтировании. Однако при цианотической форме ТФ анатомия ВОПЖ может быть сложной и неподходящей для стентирования [18]. Успех данной процедуры оценивается в 83 % [45]. Впервые стентирование ВОПЖ было описано J.L. Gibbs и соавторами в 1997 году. Они выполнили эту процедуру 4 пациентам с ВПС, в том числе при гипоплазии легочной артерии (ЛА) [96].

Выбор размера и типа имплантируемого стента зависит от пациента и морфологии стеноза ВОПЖ. При анализе литературы мы сделали выводы, что чаще всего для стентирования ВОПЖ у детей с краткосрочной паллиативной терапией предпочтителен коронарный стент. В то время как для детей старшего возраста или тех, кому требуется средне- или долгосрочная паллиативная терапия, может быть использован голометаллический стент для периферических сосудов. Целесообразность применения периферических стентов у детей более старшего возраста заключается в соответствии диаметра этих стентов диаметру ВОПЖ, отмечается их большая радиальная устойчивость, предотвращающая деформацию стента гипертрофированным ПЖ. Предпочтительны стенты, устанавливаемые на баллонах. Однако недостатком является то, что более жесткая система доставки и конструкция стента может спровоцировать спазм ВОПЖ, и у ребенка может наблюдаться значительная десатурация во время процедуры [15].

Стентирование ВОПЖ можно использовать в качестве паллиативной стратегии или моста для РК в неонатальном периоде. Опыт применения этого метода все еще относительно ограничен, но уже было продемонстрировано, что процедура является безопасной и способствующей росту легочного сосудистого русла [98]. D. Quandt и соавторы сравнили промежуточные результаты стентирования ВОПЖ с МБТШ и не обнаружили разницы в выживаемости между стратегиями. Меньшая длительность интенсивной терапии и времени пребывания в стационаре, а также частота периоперационных осложнений характеризовали группу со стентированным ВОПЖ, однако частота повторного вмешательства в виде стентирования была выше в данной группе [98].

В вышедшем в 2021 году в печать метаанализе, сравнивающем клинические исходы стентирования ВОПЖ и МБТШ у детей с ТФ, авторы сделали выводы, что эти методики показывают сопоставимые клинические результаты [33]. Общий показатель успеха составил 93,6 % (95 % ДИ – 89,6–96,2 %). В связи с этим было также показано, что общее улучшение насыщения кислородом артериальной крови составило 20,1 % (95 % ДИ – 15,8–25,3 %). Что касается смертности, то, по расчетам, смертность, связанная со стентированием ВОПЖ, составила 3,7 % (95 % ДИ – 1,9–7,3 %). Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии после процедуры составляла от 24 до 120 часов.

Несмотря на то, что стентирование ВОПЖ является малоинвазивной методикой и более благоприятной с гемодинамической точки зрения, чем МБТШ или стентирование ОАП, на сегодняшний день все еще не совсем ясно, приводит ли в конечном итоге стентирование ВОПЖ к лучшим клиническим исходам после проведения РК. Стратегии выбора, вероятно, должны быть индивидуализированы для каждого пациента с целью достижения оптимального, благоприятного исхода. Необходимо учитывать не только результаты того или иного метода паллиативной коррекции ТФ, но и результаты лечения в целом, с учетом проведения РК.

Известно, что на отдаленный исход имплантации голометаллического стента часто влияет рестеноз стента, являющийся серьезным осложнением, часто требующим проведения повторной операции. Рестеноз в стенте обусловлен

гиперплазией неоинтимы, то есть миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток из миди в интиму, что индуцируется низкой биосовместимостью и гемосовместимостью голометаллических стентов наряду с повреждением эндотелия. Еще одним распространенным осложнением при имплантации голометаллического стента является очаговое воспаление, также вызванное низкой биосовместимостью. Хром, никель, ванадий, молибден и другие металлы, используемые при изготовлении стента, могут индуцировать гибель клеток через апоптоз или некроз, приводя к высвобождению опасных молекулярных структур, рекрутирующих иммунные клетки и, следовательно, инициирующих воспаление [8].

Несмотря на наличие в данных международной литературы ряда публикаций, касающихся проблемы поиска оптимальных стратегий хирургического лечения детей с ТФ, целый ряд вопросов требует дальнейшего изучения:

а) оценка госпитальных и средне-отдаленных результатов хирургического лечения детей с ТФ при использовании в качестве паллиативной методики коррекции стентирования ВОПЖ;

б) сравнение результатов одномоментной радикальной коррекции ТФ с поэтапной стратегией, включающей технологию стентирования ВОПЖ и последующую РК;

в) изучение технических и клинических аспектов РК ТФ в контексте эксплантации стента из ВОПЖ, гистологического изучения эксплантированных из ВОПЖ стентов с оценкой структуры формирующегося после стентирования неососуда.

1.8 Общая выживаемость пациентов после коррекции тетрады Фалло

Общая выживаемость после коррекции ТФ значительно улучшилась в последние годы: в течение 30 лет после коррекции Т колеблется от 68,5 до 90,5 %

[59, 116]. Зарубежные регистры по кардиохирургии ВПС сообщают, что периоперационная летальность в последние годы снизилась до 3 % [94, 113]. Пациенты после трансаннулярной пластики ВОПЖ имеют более высокую периоперационную летальность [59].

Большинство центров рассматривают трансаннулярную пластику выходного отдела, только когда z-показатель легочного кольца меньше, чем -2 или -3 [53]. Также периоперационную летальность увеличивают сопутствующие заболевания: коронарные аномалии, недоношенность, маленький вес ребенка и генетические аномалии [108]. Важными факторами, определяющими долгосрочный исход, являются остаточный стеноз ВОПЖ и степень регургитации на кЛА после РК ТФ [108].

Хорошие отдаленные результаты после РК ТФ отражаются на росте когорты взрослых пациентов, которые нуждаются в динамическом наблюдении и специализированной медицинской помощи на протяжении всей жизни [36, 50]. J.A. Суурерс и соавторы обнаружили, что 44 % пациентов после РК ТФ перенесли, по крайней мере, еще одно хирургическое или повторное эндоваскулярное вмешательство после 35 лет наблюдения [116].

1.9 Остаточные проблемы и повторные вмешательства

После РК ТФ часто наблюдается сохранение остаточного стеноза ВОПЖ, что приводит к прогрессированию гипертрофии ПЖ. Данные, полученные из исследования “Indicator”, свидетельствуют о том, что гипертрофия ПЖ, обусловленная увеличением отношения его массы к объему, является более важным долгосрочным фактором риска развития желудочковой тахикардии и смерти, чем степень дилатации ПЖ (индекс конечного диастолического объема ПЖ) [37]. Существующие на сегодняшний день рекомендации предоставляют четкие показания для повторного вмешательства при остаточном стенозе ВОПЖ

[50]. Для коррекции стеноза кЛА используют баллонную вальвулопластику или его протезирование. При длительном наблюдении (в среднем от 5,8 до 36 лет) 7 % пациентов перенесли эндоваскулярное вмешательство на ЛА, тогда как хирургическая коррекция стенозов ВОПЖ и ЛА проводилась в 1–5 % случаев [116, 69].

Через 5–10 лет после РК порока от 40 до 85 % пациентов имеют умеренную или тяжелую регургитацию на кЛА [108]. Она вызывает перегрузку ПЖ объемом с часто прогрессирующей дилатацией ПЖ, которая может усугубляться развитием трикуспидальной регургитации. Это часто сопровождается удлинением комплекса QRS и диссинхронией ПЖ, что может способствовать прогрессированию его дисфункции. Компенсаторные механизмы довольно долго могут справляться с перегрузкой. Но исчерпание этих механизмов приводит к прогрессирующей дисфункции ПЖ [89]. Механизмы адаптации ПЖ и его ремоделирование, способствующие переходу от компенсированного к декомпенсированному состоянию, до сих пор плохо изучены. Предполагается, что своевременное восстановление «адекватной работы» клапана ЛА может предотвратить прогрессирующее ремоделирование ПЖ [6].

Спустя 35 лет после коррекции ТФ протезирование кЛА выполняется примерно у 40 % пациентов [116]. Протезирование кЛА ведет за собой уменьшение регургитации на трикуспидальном клапане, уменьшение продолжительности QRS, увеличение фракции выброса ЛЖ и, наконец, улучшение функционального состояния [74]. Гомографт, или биопротезные клапаны в настоящее время являются предпочтительными протезами для кЛА [52]. Текущая 10-летняя выживаемость пациентов с ТФ, перенесших замену кЛА на гомографт, колеблется, но может достигать 89 % [52]. В литературе есть указания на то, что биологические клапаны с несинтетической и неиммуногенной поверхностью могут функционировать в течение всей жизни без необходимости его замены [76]. Представляют интерес методы тканевой инженерии, выполняемые *in situ*, в которых децеллюляризированный «стартовый каркас» из полимеров может быть использован для придания формы и структуры клапану. Этот каркас

инфильтрируется эндогенными клетками для обеспечения регенерирующего функционального клапана. Так как каркас не является иммуногенным, это обеспечивает относительно бюджетный вариант клапана.

Текущие исследования, оценивающие биологические клапаны у животных и людей, показывают многообещающие ранние результаты [56]. В последние годы помимо хирургических методов протезирования кЛА были разработаны и методологии транскатетерной замены кЛА, которые все чаще используются в клинических исследованиях. Однако этот клинический опыт, по сравнению с хирургическим гомографтом кЛА, ограничен [64]. Тем не менее успех транскатетерной замены кЛА превышает 95 %. Частота проведения повторного вмешательства колеблется от 0,4 до 5,9 % на пациента в год [115]. Однако во время наблюдения был описан высокий риск развития инфекционного эндокардита при использовании данной методики. Так, недавние результаты реестра MELODY выявили риск развития инфекционного эндокардита с частотой 2,3 % на пациента в год [16]. Тогда как риск развития инфекционного эндокардита при хирургическом протезировании кЛА оценивается в 0,3 % на пациента в год [24]. Прямые сравнения с хирургическим протезированием кЛА все еще отсутствуют [6].

Желудочковые аритмии. Желудочковая тахикардия является распространенной аритмией у пациентов после РК ТФ. J.A. Суурерс и соавторы сообщили о 5 % кумулятивной заболеваемости устойчивой желудочковой тахикардией спустя 35 лет после РК ТФ [116]. Предикторы устойчивой желудочковой тахикардии включают в себя: более старший возраст, большее количество предшествующих операций на сердце, наличие трансаннулярной пластики ВОПЖ в анамнезе, диастолическую дисфункцию ЛЖ и ширину QRS [83]. Распространенность имплантации кардиостимулятора во взрослых популяциях ТФ варьируется от 5 до 10 % [116, 17]. С помощью электрофизиологического исследования может быть выявлен субстрат аритмии, что в дальнейшем способствует выбору эктопического очага для радиочастотной абляции. Проведение абляции эктопических зон мономорфной желудочковой тахикардии

имеет превосходные как краткосрочные, так и долгосрочные результаты с рецидивом желудочковой тахикардии до 19 % после процедуры [107].

Суправентрикулярная тахикардия. Распространенность наджелудочковой тахикардии у взрослых после РК ТФ достигает 20 % [17]. В первые 10–15 лет после коррекции ТФ она проявляется относительно редко, но заболеваемость неуклонно растет после этого периода. Предсердная тахикардия по типу re-entry, обычно вовлекающая правое предсердие, является наиболее распространенным типом наджелудочковых тахикардий у пациентов с ТФ [20]. Более того, наджелудочковые тахикардии являются независимыми предикторами смерти или желудочковой тахикардии у данной когорты пациентов [37]. На сегодняшний день недостаточно данных об эффективности радиочастотной абляции предсердных аритмий при корригированной ТФ как в краткосрочном, так и в отдаленном периоде.

Правожелудочковая адаптация и ремоделирование. Механизмы адаптации и ремоделирования ПЖ в ответ на хроническую перегрузку ПЖ в результате регургитации на кЛА недостаточно изучены [121]. При проведении экспериментальных работ выявлено, что у поросят при моделировании ТФ хроническая регургитация кЛА влияет на бивентрикулярную систолическую функцию, а также на диастолическую функцию ЛЖ [49]. Молекулярные реакции на увеличение объема или нагрузки давлением ПЖ отличаются от таковых в ЛЖ [121, 88]. На модели свиней с оперированной ТФ с индуцированной регургитацией на кЛА через 23 недели наблюдения был обнаружен стеноз кЛА, рубец ВОПЖ, гипертрофия и дилатация ПЖ. Миокард ПЖ характеризовался повышенным отложением коллагена, что приводило к снижению скорости импульсной проводимости и ее дисперсии [82]. Подобные результаты были обнаружены и в ЛЖ, несмотря на его сохраненную функцию. Это демонстрирует бивентрикулярные побочные эффекты, присутствующие на ранних стадиях неблагоприятного процесса ремоделирования [21].

Объемная нагрузка и перегрузка давлением ПЖ увеличивает метаболическую потребность миокарда. Это вызывает увеличение количества активных форм кислорода. Компенсаторное выделение антиоксидантов в ПЖ

нарушено по сравнению с ЛЖ. Это может означать, что ПЖ является более уязвимым для окислительного стресса [88].

1.10 Медикаментозная терапия правожелудочковой недостаточности

Фармакотерапия важна для лечения недостаточности ЛЖ и улучшает ее результаты. Тем не менее эффект применения лекарственных средств от недостаточности ПЖ вызывает разочарование [101, 87, 91]. У пациентов после радикальной коррекции ТФ ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не показали влияния на ФВ ПЖ [48]. В рандомизированном исследовании у 33 пациентов с ТФ терапия бета-блокаторы не дала положительного эффекта после 6 месяцев лечения, при это было отмечено увеличение NT-proBNP [27].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательского института» комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 220 от 31.10.2020). Один из родителей пациентов в качестве законного представителя подписал информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Верификация диагноза «тетрада Фалло со стенозом выводного отдела правого желудочка» у всех детей, включенных в исследование, проводилась в течение первых часов госпитализации на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Диагноз «тетрада Фалло» устанавливался на основании данных комплексного клинико-инструментального обследования, включающего данные физикального осмотра, трансторакальную ЭхоКГ, а также данные лабораторных анализов крови в полном объеме, электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки. Тактика лечения пациента определялась консилиумом в составе детского кардиолога, кардиохирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга и анестезиолога.

В настоящее исследование были включены дети, которым верифицирован диагноз тетрада Фалло на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» с 2012 по 2022 год.

Пациенты были включены в исследование на основании критериев включения и исключения.

Критерии включения: дети первого года жизни с ТФ со стенозом ВОПЖ, подходящие для хирургической стратегии лечения с выполнением стентирования ВОПЖ и последующей РК порока или для первичной РК порока; подписанное информированное согласие родителя на участие в исследовании.

Критерии исключения: ТФ с атрезией клапана легочной артерии.

Главной целью нашего исследования явилось обоснование стентирования ВОПЖ с позиции эффективности и безопасности. Для оценки безопасности мы использовали такие показатели, как смерть, необходимость повторного незапланированного хирургического вмешательства вследствие кровотечения, спровоцированные проводимой процедурой стентирования. А эффективность данного паллиативного вмешательства мы оценивали динамикой градиента в ВОПЖ, при нарастании которого требовалась реинтервенция или открытое вмешательство с наложением МБТШ.

В диссертационной работе представлены результаты одноцентрового проспективного и псевдорандомизированного исследования – сравнения двух групп детей с ТФ.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

В группе стентирования ВОПЖ (основная группа) выполнялась поэтапная коррекция порока. Первым этапом выполняли паллиативное вмешательство в виде стентирования ВОПЖ как «моста» к РК, а уже вторым этапом выполнялась РК ТФ в условиях ИК.

В группу одномоментной РК (группа контроля) составили пациенты, подвергшиеся одноэтапной радикальной коррекции. Методом псевдорандомизации были сформированы копи-пары из пациентов, получивших одномоментную РК за тот же период времени.

Определение стратегии лечения пациентов (стентирование ВОПЖ или РК ТФ) осуществлялась мультидисциплинарной командой на основании клинических, анатомических и гемодинамических критериев [5].

С целью уменьшения влияния на результаты исследования различий предоперационных факторов в группах была проведена «псевдорандомизация» (propensity score matching) между группами с использованием метода поиска «ближайшего соседа» в отношении 1:1 по следующим шести предоперационным факторам: возрасту, полу, массе тела, градиенту давления ВОПЖ, диагнозу «ТФ со стенозом ВОПЖ», Z-value ствола ЛА. После псевдорандомизации в анализ было включено 50 пациентов (группа стентирования выводного отдела правого желудочка, n = 25; группа одномоментной радикальной коррекции тетрады Фалло, n = 25).

2.1 Группа стентирования выводного отдела правого желудочка

В проспективную часть исследования были включены 25 детей (группа стентирования ВОПЖ), из которых 12 мальчиков и 13 девочек – с цианотической формой ТФ, подверженные двухэтапной коррекции ВПС (1-й этап – стентирование ВОПЖ, 2-й этап – РК ТФ). В данной группе у 8 детей (32 %) был установлен диагноз ТФ, тип двойного отхождения магистральных сосудов от ПЖ. Медиана возраста детей на момент паллиативного вмешательства в виде стентирования ВОПЖ составила 72,0 [33,0; 111,0] дня, медиана массы тела была равна 3,6 [2,8;

4,4] кг, а медиана насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) 80,0 [75,0; 83,5] % (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение исходных клинико-демографических характеристик и параметров трансторакальной эхокардиографии у пациентов с планируемой поэтапной и одноэтапной коррекцией тетрады Фалло, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Группа стентирования ВОПЖ (n = 25)	Группа одномоментной РК (n = 25)	p
Клинико-демографические характеристики			
Возраст, дней	72,0 [33,0; 111,0]*	121,5 [63,7; 153,0] **	0,0182
Возраст на момент РК, дней	172,0 [118,0; 247,5]	121,5 [63,7; 153,0]	0,02
Вес, кг	3,6 [2,8; 4,4]	5,2 [4,7; 5,6]	0,00002
SpO_2 до операции, %	80,0 [75,0; 83,5]	94,0 [92,0; 95,5]	0,000001
Параметры трансторакальной эхокардиографии до операции			
Ствол ЛА, см	0,5 [0,4; 0,61]	0,85 [0,6; 0,96]	0,00007
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	23,07 [17,24; 29,41]	57,6 [40,5; 67,1]	0,0000001
Z-value кЛА	-3,78 [-5,12; -2,43]	-1,43 [- 2,005; - 0,51]	0,000009
Z-value ствола ЛА, мм	-3,46 [- 4,25; -1,98]	-0,37 [- 2,99; 0,35]	0,0008
Z-value правой ЛА, мм	-0,76 [-1,78; 0,39]	0,855 [0,012; 1,71]	0,002
Z-value левой ЛА, мм	0,015 [-1,53; 0,66]	1,05 [-0,095; 2,19]	0,006
Индекс Nakata, мм ² /м ²	137,3 [91,5; 177,8]	208,1 [175,9; 293,8]	
Индекс McGoona	0,8 [0,6; 0,8]	0,9 [0,9; 1]	
Градиент давления ВОПЖ, мм рт. ст.	72,0 [60,0; 77,0]	72,0 [65,5; 80,0]	0,429

Примечания: * – на момент стентирования ВОПЖ;

** – на момент РК

Группа стентирования ВОПЖ была исходно представлена более тяжелыми детьми по клиническому статусу. Недоношенными были 10 детей (40 %). Перинатальное поражение центральной нервной системы имелось у 12 (48 %) детей. У детей из данной группы наблюдались частые одышечно-цианотические приступы, медиана SpO₂ не превышала 80 %. Также пациентов данной группы характеризовало наличие множественных врожденных пороков развития, в том числе головного мозга и задержки внутриутробного развития.

При анализе литературы встречаются публикации, в которых проводится сравнение результатов стентирования ВОПЖ и МБТШ, но нет исследований, сравнивающих стентирование и одномоментную РК, то есть ранее не проводилась оценка результатов стентирования ВОПЖ с последующей РК порока в контексте результатов РК, а не только паллиативного этапа. В Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний с 2012 года стентирование ВОПЖ является методикой выбора паллиативной помощи детям с ТФ, и в очень редких случаях используется наложение МБТШ. Поэтому в нашем исследовании в роли группы контроля выступила группа детей с одномоментной коррекцией ТФ. В соответствии со сформулированной гипотезой исследования, стентирование ВОПЖ должно было сыграть позитивную роль в формировании клинического и гемодинамического статуса детей и сделать пациентов группы стентирования ВОПЖ и РК ТФ максимально сопоставимыми к моменту выполнения радикальной операции по большинству оцениваемых параметров, и это несмотря на большую тяжесть клинико-анатомического и функционального статуса детей группы стентирования ВОПЖ.

2.2 Группа одномоментной радикальной коррекции

В рамках ретроспективной части исследования проводился анализ группы пациентов, подвергшихся одноэтапной радикальной коррекции (n = 25). В группу

одномоментной РК было включено 12 мальчиков и 13 девочек. У всех детей из данной группы был верифицирован диагноз цианотическая форма ТФ с медианой возраста на момент РК 121,5 дня и весом 5,2 кг (таблица 1), у которых отсутствовали противопоказания к одномоментному проведению радикальной коррекции порока. В данной группе у 2 детей (8 %) был установлен диагноз ТФ тип двойного отхождения магистральных сосудов от ПЖ.

2.3 Методы обследования

Всем пациентам на каждом этапе обследования проводился комплекс общеклинических и инструментальных методов исследования для оценки клинического, анатомического и гемодинамического статуса.

Лабораторные исследования включали определение уровня гемоглобина и гематокрита (гемоглобин определялся колориметрическим безцианидным SLS-методом; гематокрит – с помощью клеточно-специфичного лизиса и автоматического подсчета клеток с использованием кондуктометрии, и гидродинамической фокусировки).

Клинические исследования. На каждом этапе оценивался клинический статус пациента; насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии.

Инструментальные исследования. При помощи электрокардиографического исследования определялся водитель ритма, частота сердечных сокращений, ориентация электрической оси сердца, наличие и степень выраженности гипертрофии отделов сердца, выявление нарушений проводимости и ишемии миокарда.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid iq (GE Healthcare, Соединенные Штаты Америки). Для регистрации изображений в 2D-режиме использовался датчик M5Sc-RS, для регистрации изображений в 3D-режиме использовался датчик 6S-RS.

Помимо изучения стандартных показателей, оценивающих размеры и объемы камер сердца, клапанный аппарат, фракцию выброса ЛЖ, давление в ЛА, анализировали также размер ствола ЛА, размер ветвей ЛА, градиент давления ВОПЖ.

Полученные данные использовались для комплексной оценки состояния легочного русла с расчетом показателя z-score для легочной артерии и ее ветвей.

Индекс Nakata – отношение суммы площадей поперечного сечения правой и левой легочных артерий к площади поверхности тела. В норме индекс Nakata равен $330 \pm 30 \text{ мм}^2/\text{м}^2$. Индекс Nakata менее $150\text{--}200 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ является фактором риска выполнения радикальной операции.

Индекс McGoon — отношение суммы диаметров правой и левой легочной артерий на уровне ветвления к диаметру нисходящей аорты на уровне диафрагмы. В норме отношение McGoon должно быть не менее 1,8. Однако следует отметить, что такие показатели имеют некоторые ограничения. Диаметр ЛА, измеренный с помощью компьютерной томографической ангиографии, магнитно-резонансной томографии или ультразвука, не является точным, поскольку ЛА обычно не круглые. И каждый метод исследования дает различные результаты. Учитывая ретроспективный характер исследования, мы были вынуждены использовать только ультразвуковые данные.

Индекс КДО рассчитывался по формуле:

$$\text{Индекс КДО} = \text{КДО ЛЖ} / \text{площадь поверхности тела ребенка.}$$

Для оценки конечных точек в отдаленном послеоперационном периоде дети планомерно поступали в поликлинику для проведения трансторакальной ЭхоКГ. С родителями тех детей, которые уехали из региона и очный визит был невозможен, устанавливался телефонный контакт для определения конечных точек.

2.4 Оперативные вмешательства

Стентирование выводного отдела правого желудочка. В рамках поэтапной коррекции ТФ в качестве малоинвазивного паллиативного вмешательства первым этапом детям из проспективной группы выполнялось стентирование ВОПЖ. Стентирование проводилось в рентгеноперационной в условиях интубационного наркоза с искусственной вентиляцией легких. Во всех случаях доступ осуществлялся через правую бедренную вену по методике Сельдингера. Устанавливался интродьюсер, и через него проводились проводник и катетер в область ВОПЖ. Выполнялась правая венгерулография и ангиопульмонография. Выбор диаметра стента осуществлялся исходя из диаметра ствола ЛА и фиброзного кольца клапана ЛА (обычно 4,5–5 мм). Применяли коронарные баллонрасширяемые голометаллические стенты, длина стента определялась протяженностью зоны стенозирования и необходимостью надежной фиксации стента (стремились к минимизации выхода стента в ЛА дистальной кромкой стента, проксимальная кромка – в области ВОПЖ с перекрытием фиброзного кольца кЛА и подклапанного стеноза (обычно 18–20 мм). Далее по коронарному проводнику в зону стеноза доставлялся и имплантировался коронарный стент без лекарственного покрытия. После завершения процедуры интродьюсер удалялся и проводился гемостаз, накладывалась давящая повязка на область пункции общей бедренной вены на 12–24 часа [7].

Все дети после проведения стентирования ВОПЖ помимо симптоматической терапии получали аспирин из расчета 3 мг/кг 1 раз в сутки до момента проведения РК в условиях ИК.

Радикальная коррекция тетрады Фалло. РК ТФ выполнялась в условиях ИК через стернотомический доступ. После вскрытия перикарда тщательно мобилизуется ствол, бифуркация и ветви ЛА. Вводится расчетная доза гепарина 0,3 мкг/кг. Далее восходящую аорту канюлируют артериальной канюлей стандартным способом. При канюляции вен используются тонкостенные пластиковые угловые

канюли. Дренаж левых отделов сердца осуществлялся через правую верхнюю легочную вену левожелудочковым дренажом 10 Fr. После изучения анатомии ветвления коронарных артерий планируется разрез на ВОПЖ таким образом, чтобы не пересечь крупную правожелудочковую ветвь правой коронарной артерии. При ранее стентированном ВОПЖ на данном этапе оперативного вмешательства выполняется эксплантация стента (группа стентирования ВОПЖ). Пальпаторно изучается расположение стента в ВОПЖ и стволе ЛА. Разрез ВОПЖ выполняется продольно от фиброзного кольца ЛА по направлению к верхушке скальпелем. Протяженность разреза – около 6–7 мм. В случае расположения правожелудочковой ветви на пути венрикулотомии следует выполнить немного косой разрез, при этом возможно пересечение ветвей правожелудочковой артерии, идущей к гипертрофированному миокарду ВОПЖ, участвующей в обструкции. После оголения передней поверхности стента его иссечение производится острым путем вдоль стенок. Прилежащий к стенту миокард участвует в динамической обструкции пути оттока от правого желудочка и должен быть удален в процессе миоэктомии, именно поэтому не стоит бояться во время эксплантации стента иссекать прилежащий миокард. Стент из ствола ЛА обычно удаляется свободно. Мы редко отмечали его врастание. Но все же возможно интимное сращение со створками кЛА, однако почти всегда их можно отделить от стента без существенного повреждения. Далее разрез может быть продлен трансаннулярно по направлению к бифуркации. При необходимости выполнялась трансаннулярная пластика заплатой «Кемперипласт» из ксеноперикарда. После чего выполняется стандартная миоэктомия и миотомия из ВОПЖ. И последним этапом закрывается дефект межжелудочковой перегородки заплатой «Кемперипласт» из ксеноперикарда. После проведения основных этапов оперативного вмешательства и остановки искусственного кровообращения всем детям выполнялась контрольная чреспищеводная ЭхоКГ. После которой выполнялась деканюляция, тщательный гемостаз и послойное ушивание послеоперационной раны.

После проведения РК дети выписывались на симптоматической терапии, при необходимости также назначались бета-адреноблокаторы и диуретическая терапия.

2.5 Гистологическое исследование

После эксплантации из ВОПЖ все стенты отправлялись на гистологическое исследование с использованием метода SEM BSE. Стенты промывали в охлажденном физиологическом растворе хлорида натрия и помещали в забуференный (pH 7,4) 10 % водный раствор формалина (B06-003, BioVitrum, Россия) на 24 часа с однократной сменой формалина через первые 12 часов. На следующем этапе образцы постфиксировали в 1 % тетраоксиде осмия (19110, Electron Microscopy Sciences), приготовленном на 0,1М фосфатном буфере, в течение 12 часов и далее окрашивали 2 % водным раствором тетраоксида осмия в течение 48 часов. Далее биоптаты обезвоживали в этаноле возрастающей концентрации (50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 95 % по две 15-минутных смены в каждой из указанных концентраций). Далее биоптаты докрасивали 2 % спиртовым (95 % этанол) раствором уранилацетата (22400-2, Electron Microscopy Sciences) в течение 5 часов, обезвоживали в изопропанол (06-002, «БиоВитрум») в течение 5 часов и ацетоне (150495, «ЛенРеактив») в течение 1 часа. Затем образцы пропитывали смесью эпоксидной смолы Araldite 502 (13900, Electron Microscopy Sciences) и ацетона в соотношении 1:1 в течение 6 часов, чистой эпоксидной смолой в течение 24 часов и полимеризовали в свежей эпоксидной смоле в емкостях FixiForm (40300085, Struers) при 60 °С в течение 24 часов. Получившиеся эпоксидные блоки шлифовали до поверхности образца и полировали на установке TegraPol-11 (Struers) с последовательным использованием шлифовальных дисков с диаметром зерна 9, 6 и 3 мкм. После полировки образцы контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу (17810, Electron Microscopy Sciences) в течение 15 минут путем нанесения раствора на отполированную поверхность блока. После отмывки в бидистиллированной воде на эпоксидные блоки наносили углеродное напыление толщиной 10–15 нм с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica).

Визуализацию структуры образцов при помощи сканирующей электронной микроскопии в режиме вторичных (обратно-рассеянных) электронов (BSECOMP) проводили на электронном микроскопе Hitachi S-3400N (Hitachi) при ускоряющем напряжении 10 или 15 кВ [10].

2.6 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка и анализ данных исследования проводился с помощью программы Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., Соединенные Штаты Америки). Оценка соответствия нормальному распределению количественных показателей производилась с помощью критерия Шапиро-Уилка или критерия Колмогорова-Смирнова, в связи с отсутствием нормального распределения данных, количественные показатели описывались с помощью медианы, а также нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]). При оценке различий количественных показателей для независимых показателей использовался U-критерий Манна-Уитни, для зависимых показателей использовался критерий Вилкоксона. Описание категориальных данных проводилось с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сопоставлении процентных долей проводился анализ четырехпольных таблиц сопряженности с применением точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона при ожидаемом значении явления более 10. Критическим уровнем статистической значимости принималась величина 0,05.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данное исследование было включено 50 пациентов. В группу стентирования ВОПЖ вошло 25 детей. С учетом малого веса детей, частых одышечно-цианотических приступов, низкого насыщения артериальной крови кислородом, наличия выраженной гипоплазии легочного русла и гипоплазии ПЖ и ЛЖ, выраженного коморбидного фона была предпринята стратегия поэтапной коррекции ТФ с выполнением стентирования ВОПЖ первым этапом и РК ТФ – вторым.

Группу одномоментной РК составили 25 клинически более стабильных детей, которым проводилась одномоментная РК порока в условиях ИК.

В нашем исследовании мы рассматривали стентирования ВОПЖ с позиции эффективности и безопасности (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели безопасности и эффективности стентирования выводного отдела правого желудочка в группе стентирования ВОПЖ (n = 25)

Показатель	Значение
Незапланированное вмешательство по основному заболеванию (МБТШ)	1
Кровотечение, потребовавшее рестернотомии	0
Смерть	1

В группе стентирования ВОПЖ у одного ребенка через 2 месяца после установки стента наблюдался выраженный рестеноз непосредственно в самом стенте. У пациента наблюдалось нарастание гипоксемического синдрома, участились одышечно-цианотические приступы. Ребенок поступил в клинику и в экстренном порядке был направлен в операционную, где по жизненным показаниям выполнено формирование системно-легочного шунта без применения ИК. Операция прошла со значимым эффектом, наблюдаемым прямо на

операционном столе. После поступления в отделение реанимации пациент экстубирован. Но через два часа после экстубации отмечено развитие клиники дыхательной недостаточности с явлениями десатурации, метаболическим ацидозом, развитием брадикардии, гипотонии с переходом в асистолию. Реанимационные мероприятия в полном объеме не увенчались успехом, констатирована биологическая смерть. По данным секции, тромбоз МБТШ или стента в ВОПЖ не обнаружено. Непосредственная причина смерти – острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Среднее время нахождения детей на искусственной вентиляции легких после проведения стентирования ВОПЖ составило менее 1 дня, медиана нахождения детей в палате реанимации и интенсивной терапии – 2 дня. В среднем через 3 дня дети в стабильном состоянии переводились в профильный стационар (в ситуациях, когда требовалась терапия сопутствующей патологии) или под наблюдение кардиолога по месту жительства.

В госпитальном периоде наблюдения, после установки стента в ВОПЖ, мы не наблюдали кровотечений, потребовавших стернотомии, и не наблюдали гематом в области пункции общей бедренной вены. Также не приходилось брать детей повторно в рентгенооперационную для реинтервенции. Во всех случаях проведения процедуры мы наблюдали желаемый эффект (таблица 3).

Исходя из этого мы можем сделать заключение, что в госпитальном периоде стентирование ВОПЖ является эффективным и безопасным методом паллиативной помощи коморбидным детям с цианотической формой ТФ.

В среднем по прошествии 83 дней после установки стента дети в плановом порядке поступали в клинику для проведения РК ВПС. За это время маленькие пациенты активно прибавляли в весе, медиана которого составляла уже 5,5 кг в отличие от исходной медианы в 3,6 кг. Насыщение артериальной крови кислородом после проведения процедуры в среднем была 94,5 % и не снижалась до проведения РК. Одышно-цианотические приступы у детей не рецидивировали, исключая 1 пациента, которому потребовалось экстренное наложение МБТШ. Медиана градиента давления в ВОПЖ не нарастала выше исходных значений и составляла 70 мм рт. ст.

Таблица 3 – Динамика клинико-функциональных показателей пациентов группы стентирования ВОПЖ от момента поступления в клинику для паллиативного вмешательства до радикальной коррекции тетрады Фалло, Me [Q1; Q3]

Показатель	До стентирования ВОПЖ (n = 25)	До РК ТФ (n = 24)	p
Вес, кг	3,6 [2,8; 4,4]	5,5 [4,8; 6,2]	0,00004
SpO ₂ , %	80,0 [75,0; 83,5]	94,5 [91,7; 98,0]	0,000035
Ствол ЛА, см	0,5 [0,4; 0,61]	0,7 [0,5; 0,8]	0,0007
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	23,07 [17,24; 29,41]	32,3 [25,9; 50]	0,000061
Z-value ствол ЛА, мм	-3,46 [-4,25; -1,98]	-2,54 [-3,56; -1,25]	0,079
Z-value правой ЛА, мм	-0,76 [-0,27; 0,38]	0,85 [0,01; 1,71]	0,057
Z-value левой ЛА, мм	-0,19 [-1,08; 0,44]	1,05 [-0,09; 2,19]	0,58
Индекс Nakata, мм ² /м ²	137,3 [91,5; 177,8]	137,7 [124,1; 172,9]	0,426
Индекс McGoona	0,8 [0,6; 0,8]	0,7 [0,6; 0,8]	0,35
Градиент давления ВОПЖ, мм рт. ст.	72,0 [60,0; 77,0]	70,0 [66,0; 90,0]	0,024

Подобные показатели градиента давления на ВОПЖ являются относительными и удовлетворительными и в большей степени свидетельствуют о морфологии данного порока сердца с наличием ДМЖП, чем говорят о стенозе ВОПЖ. За время нахождения стента в ВОПЖ мы наблюдали редукцию гипоплазии сосудов малого круга кровообращения. Данная процедура также смогла подготовить ЛЖ к РК, об этом свидетельствует увеличение медианы индекса КДО ЛЖ до 32,3 мл/м².

К моменту поступления на РК ТФ пациенты из группы стентирования ВОПЖ были сопоставимы по массе тела с детьми, которым выполнялась одномоментная РК. Мы не наблюдали значимой разницы в возрасте у детей из двух сравниваемых групп. В свою очередь уровень насыщения артериальной крови кислородом и градиент давления в ВОПЖ были также практически сопоставимы по своим значениям. Малоинвазивное паллиативное вмешательство в виде стентирования

ВОПЖ помогло подготовить исходно более тяжелую группу детей к РК ТФ. При этом выявленные значимые различия в индексе КДО ЛЖ обусловлены более тяжелым исходным статусом пациентов из группы стентирования ВОПЖ. Исходно несопоставимые группы на момент проведения РК стали сопоставимы по значительному количеству факторов (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение показателей пациентов группы стентирования и пациентов одноэтапной радикальной коррекции на момент поступления в стационар перед радикальной коррекцией тетрады Фалло, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Группа стентирования ВОПЖ (n = 24)	Группа одномоментной РК (n = 25)	p
Возраст на момент РК, дни	172,0 [118,0; 247,5]	121,5 [63,8; 153,0]	0,02
Вес, кг	5,5 [4,8; 6,3]	5,2 [4,7; 5,6]	0,1009
SpO ₂ , %	94,5 [91,7; 98,0]	94,0 [92,0; 95,5]	0,315
Ствол ЛА, см	0,7 [0,5; 0,8]	0,85 [0,6; 0,96]	0,106
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	32,3 [25,9; 50]	57,6 [40,5; 67,1]	0,003
Z-value ствола ЛА, мм	-2,54 [- 3,56; -1,25]	-0,37 [-2,99; 0,35]	0,043
Z-value правой ЛА, мм	-0,07 [-0,27; 0,38]	0,85 [-0,01; 1,71]	0,022
Z-value левой ЛА, мм	-0,19 [-1,08; 0,44]	1,05 [-0,09; 2,19]	0,013
Индекс Nakata, мм ² /м ²	137,7 [124,1; 172,9]	208,1 [175,9; 293,8]	0,007
Индекс McGoona	0,7 [0,6; 0,8]	0,9 [0,9; 1]	0,004
Градиент давления ВОПЖ, мм рт. ст.	70,0 [66,0; 90,0]	72,0 [65,5; 80,0]	0,9

При анализе периоперационных особенностей проведения РК ТФ обращает на себя внимание несколько более длительное время ИК в группе стентирования ВОПЖ – поэтапной коррекции порока (медиана – 127,5 мин) и время пережатия аорты (медиана – 86 мин) по сравнению с пациентами из группы одномоментной РК – (медиана – 107 мин и 70,5 мин соответственно), это было связано с

необходимостью дополнительных манипуляций в виде эксплантации стента из ВОПЖ у пациентов группы стентирования ВОПЖ (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнение периоперационных особенностей радикальной коррекции тетрады Фалло в исследуемых группах, Me [Q1; Q3]

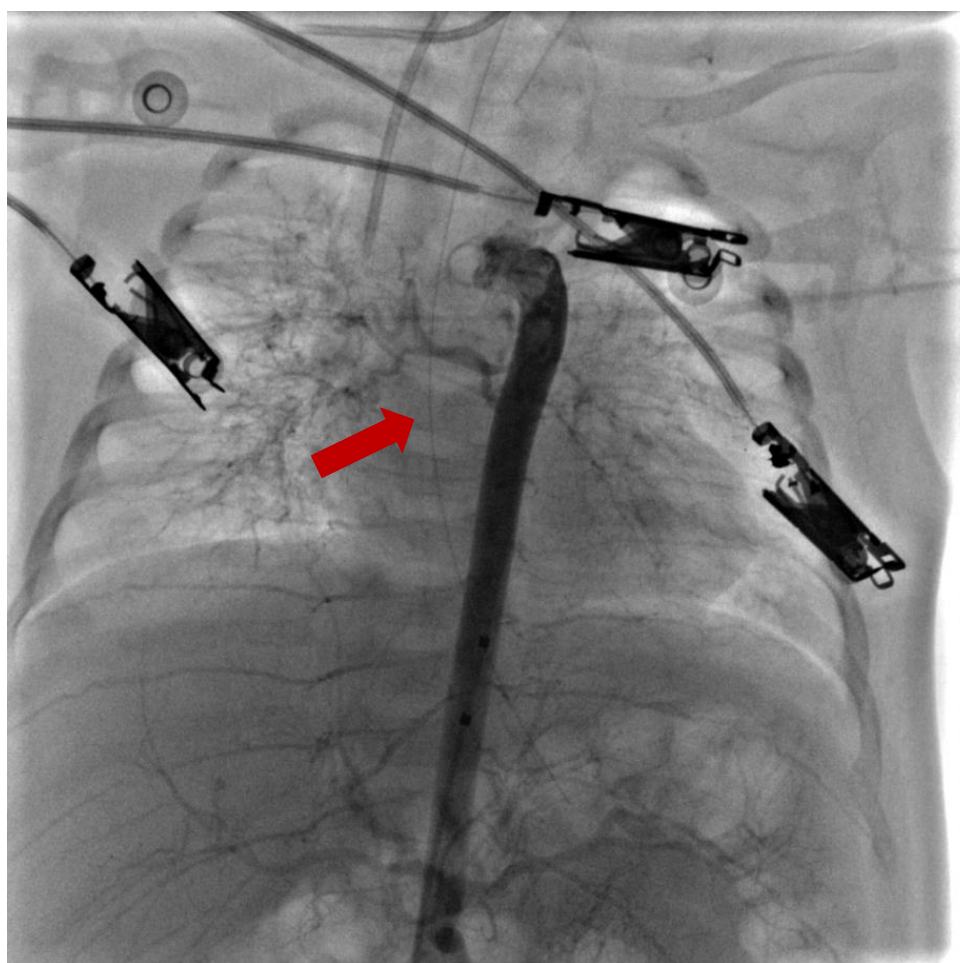
Показатель	Группа стентирования ВОПЖ (n = 24)	Группа одномоментной РК (n = 25)	p
Время ИК, мин	127,5 [119,0; 144,5]	107,0 [93,5; 118,5]	0,0004
Время пережатия аорты, мин	86,0 [77,5; 94,75]	70,5 [66,5; 78,0]	0,00725

Стоит отметить, что также пациентов из группы стентирования ВОПЖ характеризовало незначимо большее время пребывания в отделении реанимации после РК, которое было обусловлено исходно тяжелой гипоксемией, недоношенностью и более тяжелой сопутствующей патологией при рождении (таблица 6).

Таблица 6 – Госпитальные исходы после радикальной коррекции тетрады Фалло

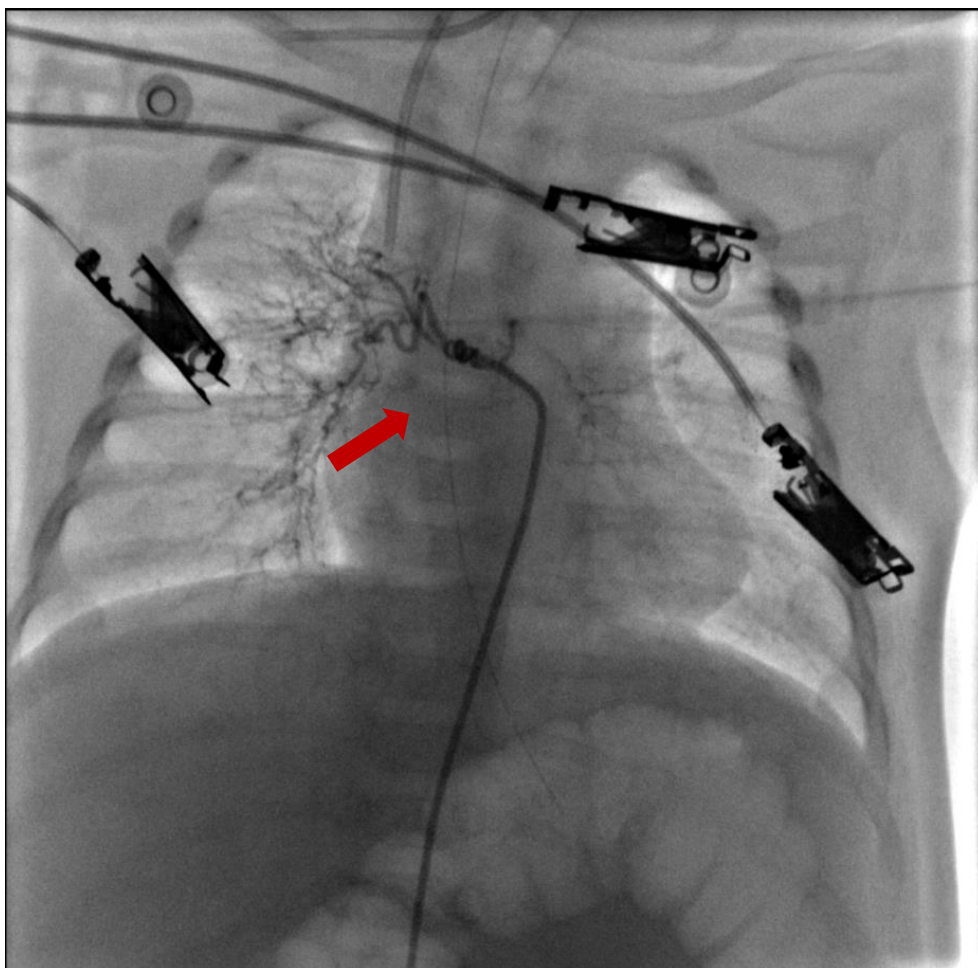
Показатель	Группа стентирования ВОПЖ (n = 24)	Группа одномоментной РК (n = 25)	p
Пребывание в АРО, дни	7,5 [5,0; 10,2]	5,5 [4,0; 10,5]	0,222
Пребывание в КХО, дни	9,5 [7,0; 13,0]	8,0 [6,0; 10,5]	0,171
Нахождение на ИВЛ, дни	2,5 [1,0; 4,0]	2,5 [1,0; 5,0]	0,961
SpO ₂ , %	98,0 [98,0; 99,0]	98,0 [98,0; 99,25]	0,353
Градиент давления ВОПЖ, мм рт. ст.	16,5 [9,0; 26,0]	12,0 [10,0; 20,0]	0,754

Ранний послеоперационный период (после проведенной радикальной коррекции тетрады Фалло). В раннем послеоперационном периоде (в течение двух суток после вмешательства) у 20,8 % детей ($n = 5$) из группы стентирования ВОПЖ наблюдалась гиперволемиа малого круга кровообращения, что не позволяло перевести их с искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на самостоятельное дыхание, при попытках экстубации трахеи отмечалось нарастание дыхательной недостаточности (ДН), в интубационной трубке санировалось большое количество розовой мокроты, что говорило о наличии больших аорто-легочных коллатералей (БАЛК) (рисунок 2). Дети направлены в рентгенооперационную, где были верифицированы БАЛК и проведена их успешная окклюзия (рисунок 3).



Стрелкой обозначена большая аорто-легочная коллатераль

Рисунок 2 – Рентгеноэндоваскулярная окклюзия большой аорто-легочной коллатерали



Стрелкой обозначена спираль, окклюзирующая большую аорто-легочную коллатераль

Рисунок 3 – Рентгенэндоваскулярная окклюзия большой аорто-легочной коллатерали.

На вторые сутки после РК ТФ также у 8,3 % детей ($n = 2$) наблюдалась выраженная ДН из-за пареза купола диафрагмы, что требовало его пликаций с достижением положительного клинического эффекта. В группе стентирования ВОПЖ у одного ребенка (4,2 %) на пятые сутки после РК развилась полная атриовентрикулярная блокада, что потребовало установки электрокардиостимулятора (ЭКС). Спустя 2 месяца после проведения РК у одного ребенка наблюдалось увеличение градиента давления на ветвях ЛА до 54 мм рт. ст. Пациент был в плановом порядке госпитализирован для проведения пластики ЛА в условиях ИК. Операция прошла успешно.

В данной группе пациентов наблюдалось 8,3 % ($n = 2$) летальных исхода. У первого ребенка на следующее утро после операции произошла остановка

сердечной деятельности, проводился прямой массаж сердца, подключалась экстракорпоральная мембранная оксигенация. Из-за внутрижелудочкового кровотечения головного мозга экстракорпоральная мембранная оксигенация была остановлена на седьмые сутки, констатирована биологическая смерть. Второму ребенку успешно проведена РК, но после выписки из стационара ребенок умер от внесердечных причин в связи со множественными врожденными пороками развития.

После выписки с одним ребенком, перенесшим РК ТФ, и его родственниками был потерян контакт, судьба пациента неизвестна.

Таким образом, на протяжении периода наблюдения за пациентами группы стентирования ВОПЖ от момента госпитального периода паллиативного вмешательства до госпитального периода РК произошло 3 летальных исхода. Один из них был обусловлен рестенозом стента и произошел после технически успешной экстренной операции наложения МБТШ. Второй летальный исход развился на фоне осложненного послеоперационного периода после РК и сопровождался установкой ЭКМО и кровоизлиянием в головной мозг. Третий летальный исход носил некардиальный характер и произошел после выписки из стационара при выполненной РК порока вследствие декомпенсации состояния на фоне множественных пороков развития.

В группе одноэтапной РК ТФ у 1 пациента в первые послеоперационные часы наблюдался повышенный темп поступления крови по дренажам, что послужило причиной выполнения ревизии и рестернотомии. Источником кровотечения являлась артериальная ветка надкостницы грудины. После проведения ревизии повышенный темп поступления по дренажам прекратился.

Спустя 10 дней после оперативного вмешательства, у 1 ребенка из группы одномоментной РК случилось острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне среднемозговой артерии, что привело к левостороннему гемипарезу, судорожному синдрому. Также, учитывая у данного ребенка стойкую атриовентрикулярную блокаду, зависимость от временного ЭКС, принято решение об установке постоянного ЭКС.

У одного ребенка (4 %) в первые послеоперационные сутки на фоне стабильного состояния развилась брадикардия с переходом в асистолию, проводились реанимационные мероприятия в полном объеме без эффекта, была констатирована биологическая смерть.

У двух детей (8 %) в раннем послеоперационном периоде наблюдалась гиперволемиа малого круга в связи с выявленными БАЛК успешно выполнена рентгенэндоваскулярная окклюзия БАЛК. Также у 8 % детей (n = 2) наблюдалась выраженная ДН, что явилось следствием пареза купола диафрагмы. Данные дети подавались в операционную для пликации купола диафрагмы с положительным клиническим эффектом (таблица 7).

Таким образом, на протяжении периода наблюдения за пациентами группы РК в госпитальном периоде произошел 1 летальный исход, связанный с остановкой сердечной деятельности в раннем послеоперационном периоде.

Таблица 7 – Клинические конечные точки у пациентов обеих групп в раннем послеоперационном периоде радикальной коррекции тетрады Фалло

Конечная точка	Группа стентирования ВОПЖ (n = 24)	Группа одномоментной РК (n = 25)	p
Незапланированная операция по основному заболеванию	1	1	1
ОНМК	0	1	0,8103
РЭО БАЛК	5	2	0,4901
Пликация купола диафрагмы	2	2	1
Смерть	3	1	0,627

Отдаленный послеоперационный период. Спустя год после проведения РК дети из двух групп в плановом порядке поступали в поликлинику кардиоцентра на скрининговые обследования. Из группы стентирования ВОПЖ на очные визиты через год явилось 19 пациентов (76 %). Переехали в другой регион 2 пациента (8 %), в связи с чем явка в поликлинику была невозможной. С родителями этих детей был установлен телефонный контакт для оценки некоторых конечных точек.

Из группы одномоментной РК очно явилось 24 ребенка (96 %). Каждому из явившихся проводилась трансторакальная ЭхоКГ по стандартному протоколу. По данным электрокардиограммы, у всех детей сохранялся синусовый ритм (без учета ребенка, которому имплантировался ЭКС). SpO₂ не оценивалась в связи с отсутствием рецидивирования цианотического синдрома (таблица 8).

Госпитализаций в связи с ухудшением состояния и реопераций не наблюдалось.

Таблица 8 – Данные эхокардиографии у пациентов обеих групп на этапе 12 месяцев наблюдения, Me [Q1; Q3]

Показатель	Группа стентирования ВОПЖ (n = 19)	Группа одномоментной РК (n = 24)
Вес, кг	8 [7,1; 8,75]	8,5 [7,5; 9,45]
Реканализация ДМЖП	0	0
Регургитация на ТК	0,75 [0,125; 1]	0 [0; 1]
Регургитация на кЛА	2,5 [1,62; 3]	2,5 [1; 3]
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	71,42 [57,17; 72,17]	69,76 [60,3; 86,4]
Размеры ПЖ	1,4 [1,3 1,5]	1,35 [1,175; 1,5]
Градиент давления ВОПЖ, мм рт. ст.	12 [9,5; 25,5]	13,5 [10,25; 19,5]

Гистологическое исследование извлеченных стентов из выводного отдела правого желудочка. На основании хороших гемодинамических и функциональных показателей состояния стентированного участка ВОПЖ можно

ожидать наличие эффективного ремоделирования этого участка. Исследования, выполненные с использованием метода SEM, показали, что на стадии извлечения стента из ВОПЖ весь материал стента был полностью погружен в ткани сосуда (рисунок 4).

На поперечном шлифе стойки каркаса находились на различном расстоянии друг от друга, что определялось исходной конструкцией стента. При малом увеличении по различиям в электронной плотности в структуре стентированного сосуда можно было выделить два слоя: светлый и темный. Темный (более электронноплотный) слой представлял собой остатки стенки ствола ЛА, светлый (менее электронноплотный) – вновь образованную ткань стенки. С внешней стороны стенки сосуда металлические структуры стента лежали на остатках «расплющенной» меди и адвентиции исходной стенки ствола ЛА (рисунок 4А, 4Б, 4В) [9].

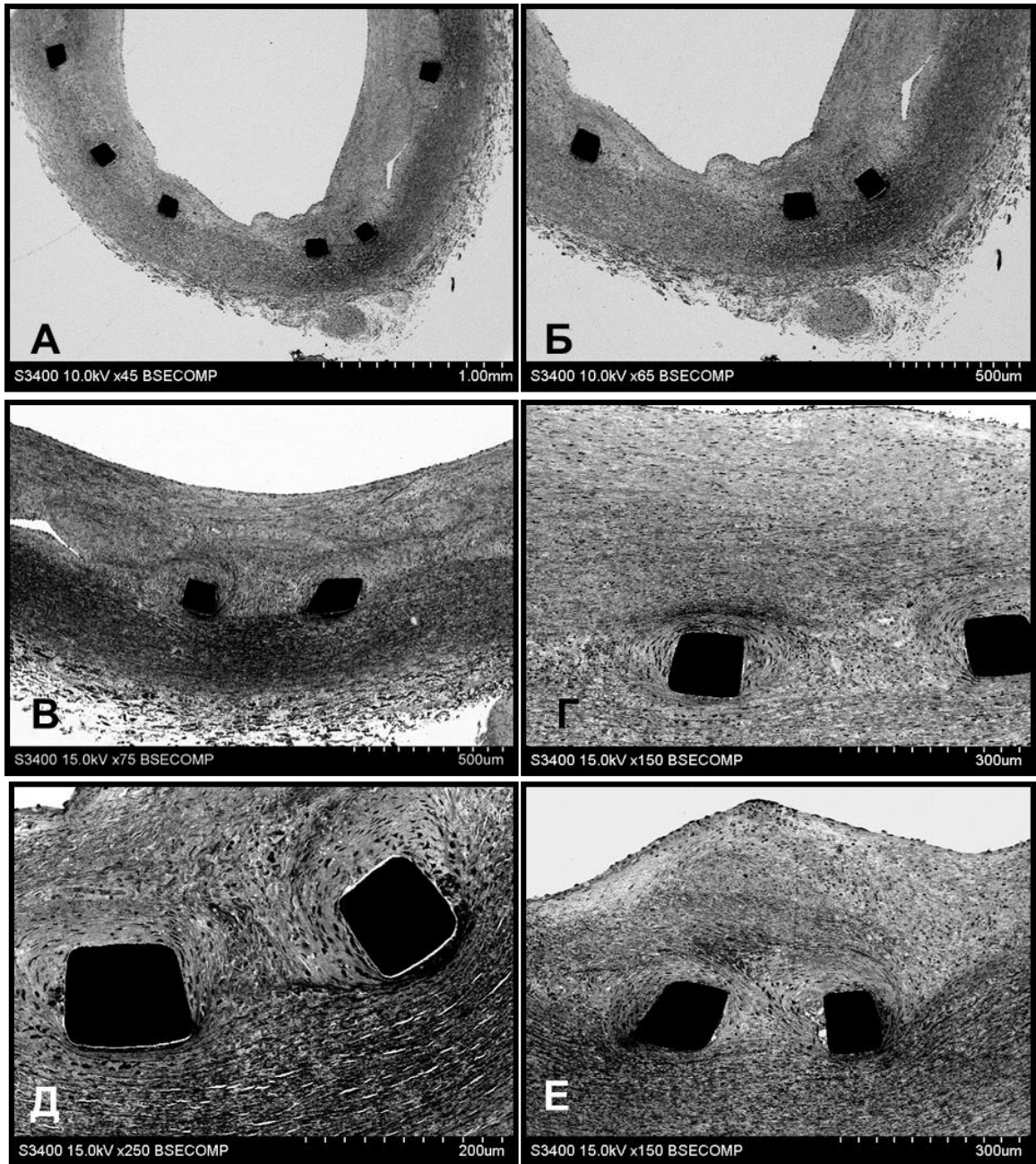
В целом, извлеченные вместе со стентом фрагменты сосуда характеризовались иерархическим строением (в порядке перечисления от внутренней стороны к внешней):

- 1) эндотелий;
- 2) субэндотелиальный слой;
- 3) плотная волокнистая соединительная ткань с большим количеством коллагеновых волокон, ориентированных параллельно эндотелиальному слою;
- 4) рыхлая соединительная ткань;
- 5) плотная соединительная ткань, окружающая стенты (капсула);
- 6) прилегающая к каркасу стента мышечная оболочка (медия), также богатая соединительной тканью;
- 7) адвентиция.

Топографически структуры стента были погружены в ткани приблизительно до середины извлеченного фрагмента сосуда. Так как первые четыре слоя не являются элементами легочной артерии, их можно уверенно отнести к неоинтимае.

Как правило, внешняя сторона соединительнотканной капсулы вокруг стоек стента имела более высокую электронную плотность, чем внутренняя (рисунок 4В, 4Г), хотя встречались и исключения из этого наблюдения (рисунок 4Д). В

некоторых участках наблюдали наличие выростов неоинтимы, направленных в просвет сосуда [9] (рисунок 4Е).



А, Б – различия в электронной плотности медиального слоя сосуда;

В – плотный слой меди, на котором находятся балки стента;

Г – плотная соединительная ткань вблизи стойки стента со стороны просвета сосуда;

Д – плотная соединительная ткань по периметру балок сосуда;

Е – разрастание соединительной ткани в направлении просвета сосуда

Рисунок 4 – Локализация стента в составе выводного отдела правого желудочка и общая структура сосуда

Со стороны просвета сосуд был покрыт сплошным слоем эндотелия. Обращает на себя внимание выраженный полиморфизм клеток в этом слое (рисунок 5).

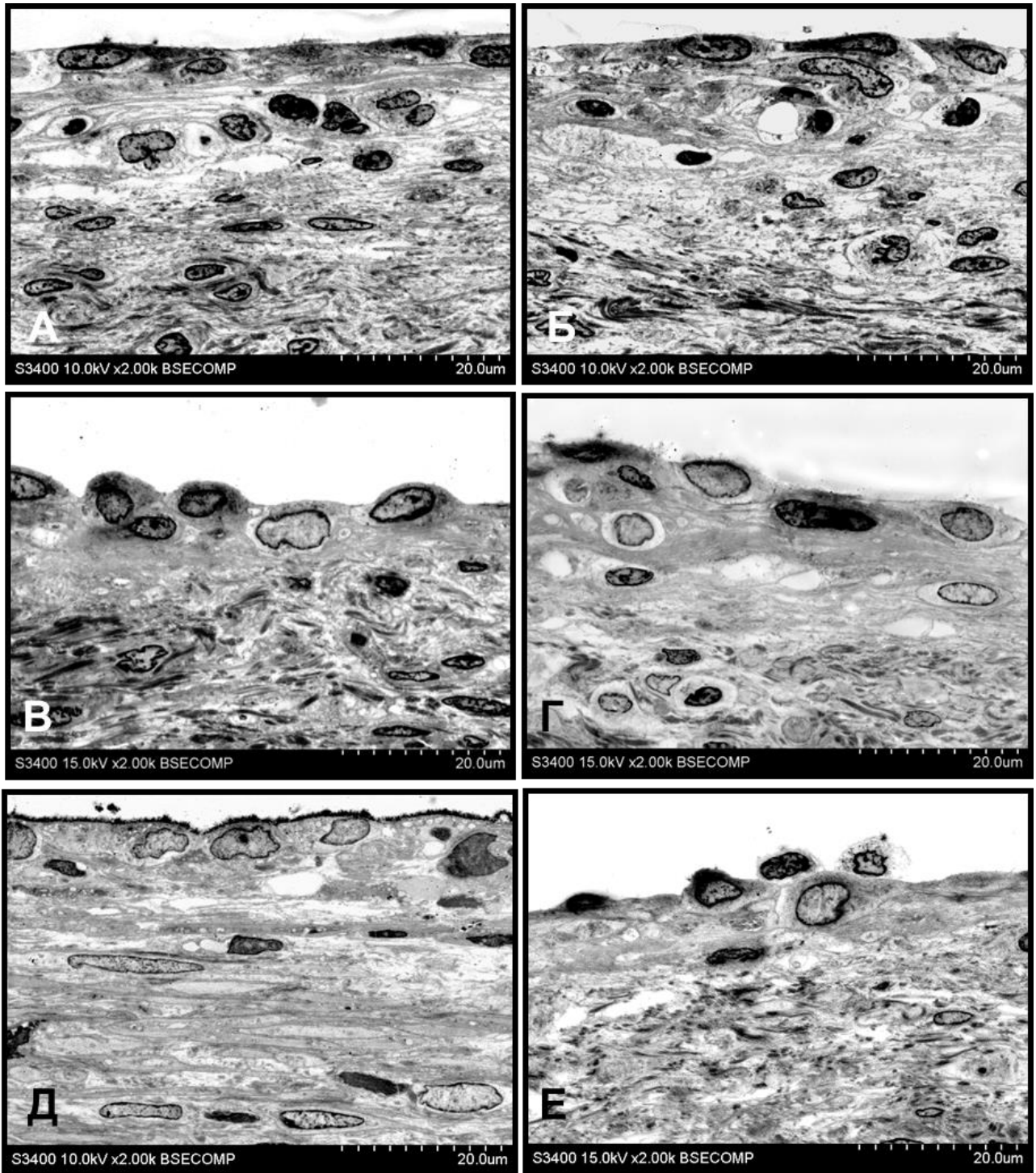
В частности, наблюдали относительно малое количество клеток, которые по морфологическим признакам могут быть однозначно отнесены к типичным эндотелиоцитам, характеризующимся удлинённой формой и уплощённым ядром со слоем конденсированного хроматина по периферии ядра. Как правило, ядра этих клеток и цитоплазма имели повышенную электронную плотность (рисунок 5А, 5Б).

Часть клеток эндотелиального слоя имела форму, близкую к округлой, отличаясь плотной цитоплазмой с мелкими вакуолями и электронноплотными ядрами округлой или овальной формы (рисунок 5В).

У других клеток форма была уплощённой, а ядра – овальными с низкой электронной плотностью (рисунок 5Г).

Также встречались участки поверхности, покрытые клетками овальной формы со светлой зернистой цитоплазмой и ядрами неправильной формы, содержащими светлый деконденсированный хроматин (рисунок 5Д).

На поверхности эндотелия в ряде случаев отмечали адгезированные клетки крови [9] (рисунок 5Е).



А, Б – эндотелиоциты с типичным морфотипом;
 В – полиморфно ориентированные эндотелиоциты с электронноплотными ядрами;
 Г – уплощенные клетки со светлыми ядрами;
 Д – клетки паренхимной формы со светлой зернистой цитоплазмой и светлыми ядрами;
 Е – адгезия мононуклеарных клеток крови на поверхности эндотелиального слоя

Рисунок 5 – Полиморфизм эндотелиального слоя на поверхности стентированного сосуда

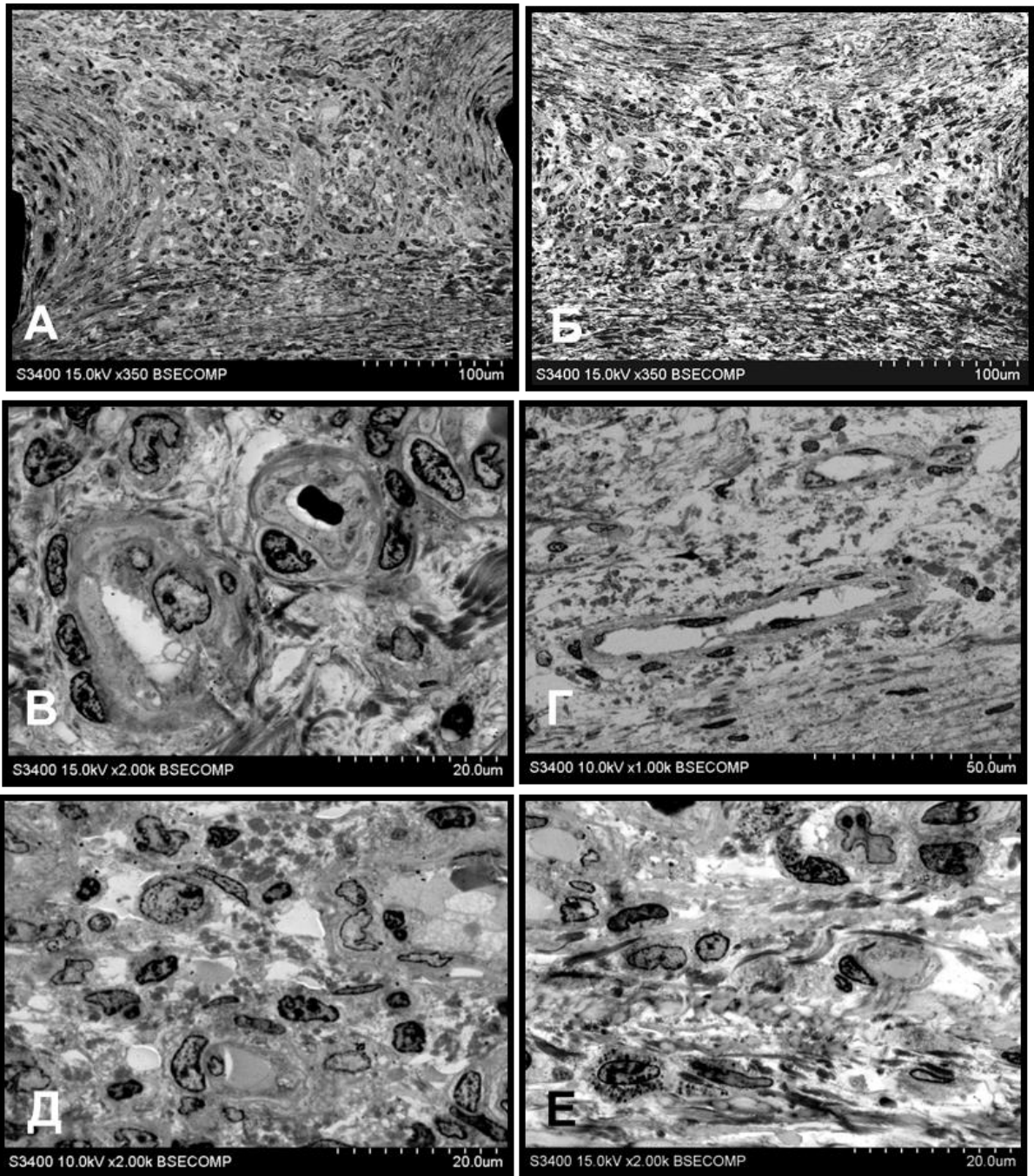
Субэндотелиальный слой, ограниченный с внешней стороны слоем плотной соединительной ткани, также имел различную структуру в различных участках и включал в себя фибриновые волокна, сосудистые гладкомышечные клетки и фибробласты, в некоторых случаях – макрофаги. Сосудистые гладкомышечные клетки обычно располагались рыхло и не образовывали сплошных многослойных структур (рисунок б).

Рыхлая соединительная ткань локализовалась в пространстве между стойками стента. Со стороны эндотелия она была ограничена плотной соединительной тканью, находящейся под субэндотелиальным слоем, с внутренней стороны – плотной соединительной тканью, на которой находились стойки стента, с боков – плотной соединительной тканью, окружающей стойки стентов (рисунок бА, бБ).

Данный слой содержал значительное количество многочисленных сосудов, разнообразных по своему строению, в том числе типичных капилляров с уплощенными или удлинненными эндотелиоцитами (рисунок бВ, бГ).

Кроме капилляров, в этой ткани присутствовало большое количество разнообразных клеток (рисунок бД, бЕ).

По морфологическим характеристикам эти клетки можно было отнести к сосудистым гладкомышечным клеткам, фибробластам и макрофагам. Вблизи фибробластов наблюдали присутствие пучков коллагеновых волокон.



- А – участок рыхлой соединительной ткани, ограниченный сверху – плотной волокнистой соединительной тканью, прилегающей к субэндотелиальному слою, снизу – плотной соединительной тканью слоя меди исходного сосуда, слева и справа – соединительной тканью, окружающей стойки стента;
- Б – общий вид рыхлой соединительной ткани, содержащей капилляры, сосудистые гладкомышечные клетки, фибробласты, макрофаги, коллагеновые волокна;
- В, Г – капилляры в составе рыхлой соединительной ткани;
- Д, Е – вышеперечисленные клетки рыхлой соединительной ткани

Рисунок 6 – Рыхлая соединительная ткань в пространстве между стойками стента

По периметру всех стоек стента наблюдали наличие плотной соединительной ткани, формирующей капсулу и постепенно переходящей в медию (рисунок 7).

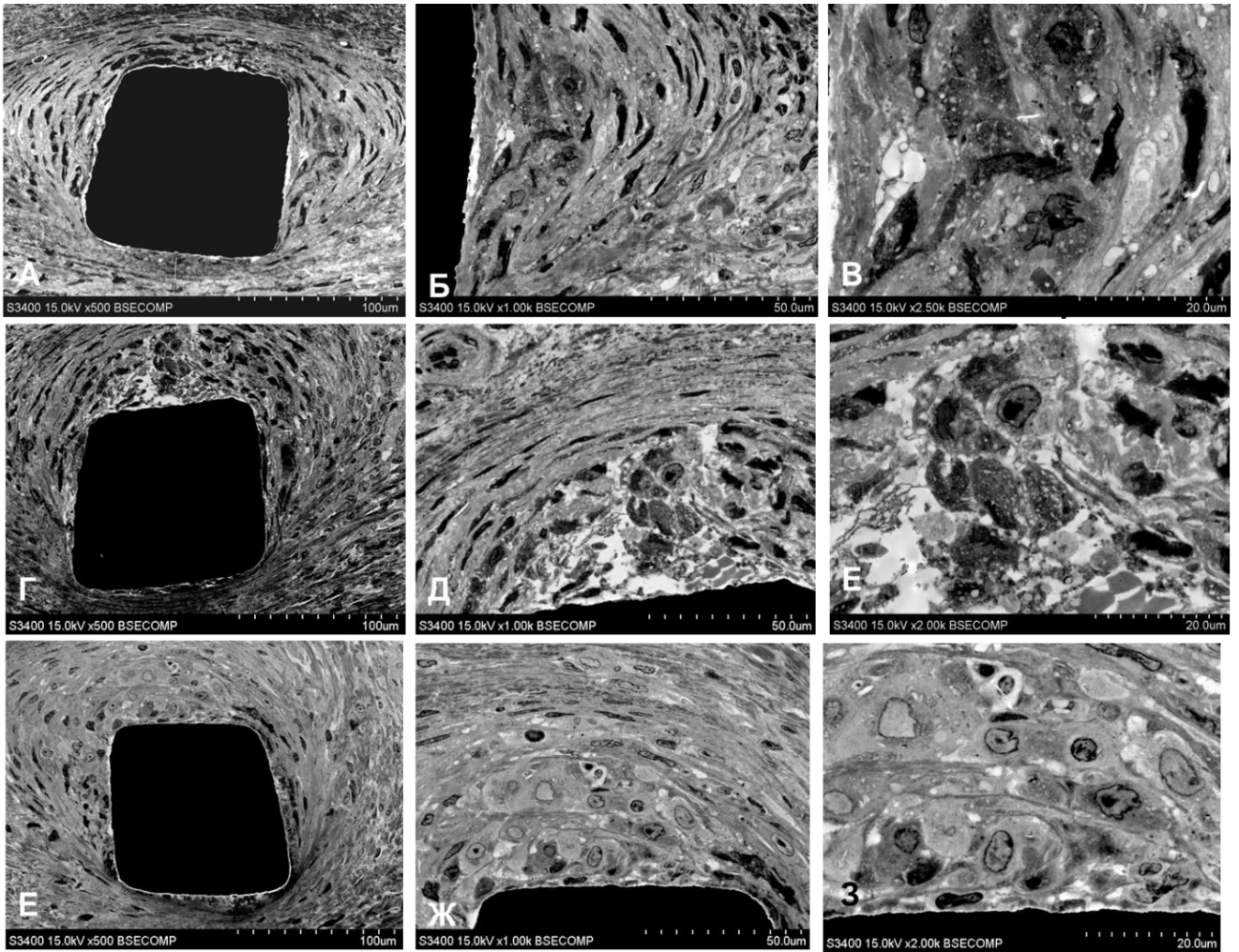
Толщина капсулы была неравномерной и могла быть выше как с внутренней (рисунок 7А, 7Г), так и с наружной стороны (рисунок 7Е).

Клеточный состав капсулы также характеризовался значительной гетерогенностью, при этом в структуре капсулы со стороны сосудистого русла (внутренней стороны) или с боковых сторон наблюдали участки с активно идущим воспалительным процессом (рисунок 7Б, 7Д, 7Ж).

Эти участки часто содержали пенистые клетки, образующие небольшие скопления и имеющие высокую электронную плотность цитоплазмы (рисунок 7В, 7Е).

Помимо пенистых клеток, в месте контакта материала сосудистой ткани со стойками стента также наблюдались и канонические макрофаги, часть из которых непосредственно контактировала с поверхностью стойки (рисунок 7Ж, 7З).

Кроме того, вблизи стоек часто наблюдали наличие зернистого электронноплотного материала, не включенного в клетки.



А, Б, В – вариант с разрыхлением ткани и неплотным прилеганием ткани к балкам стента с боковой поверхности. Пенистые клетки в области неплотного примыкания;
 Г, Д, Е – вариант с разрыхлением ткани со стороны просвета сосуда;
 Е, Ж, З – вариант с плотным прилеганием ткани и макрофагами на границе между стентом и тканью

Рисунок 7 – Ткани вокруг стоек стента

Со стороны медиального слоя сосуда наблюдали наличие плотной соединительной ткани (рисунок 8).

В этой ткани вблизи контакта со стентом не наблюдали клеточных ядер (лишь их остатки), однако обильно присутствовали волокнистые структуры (рисунок 8А).

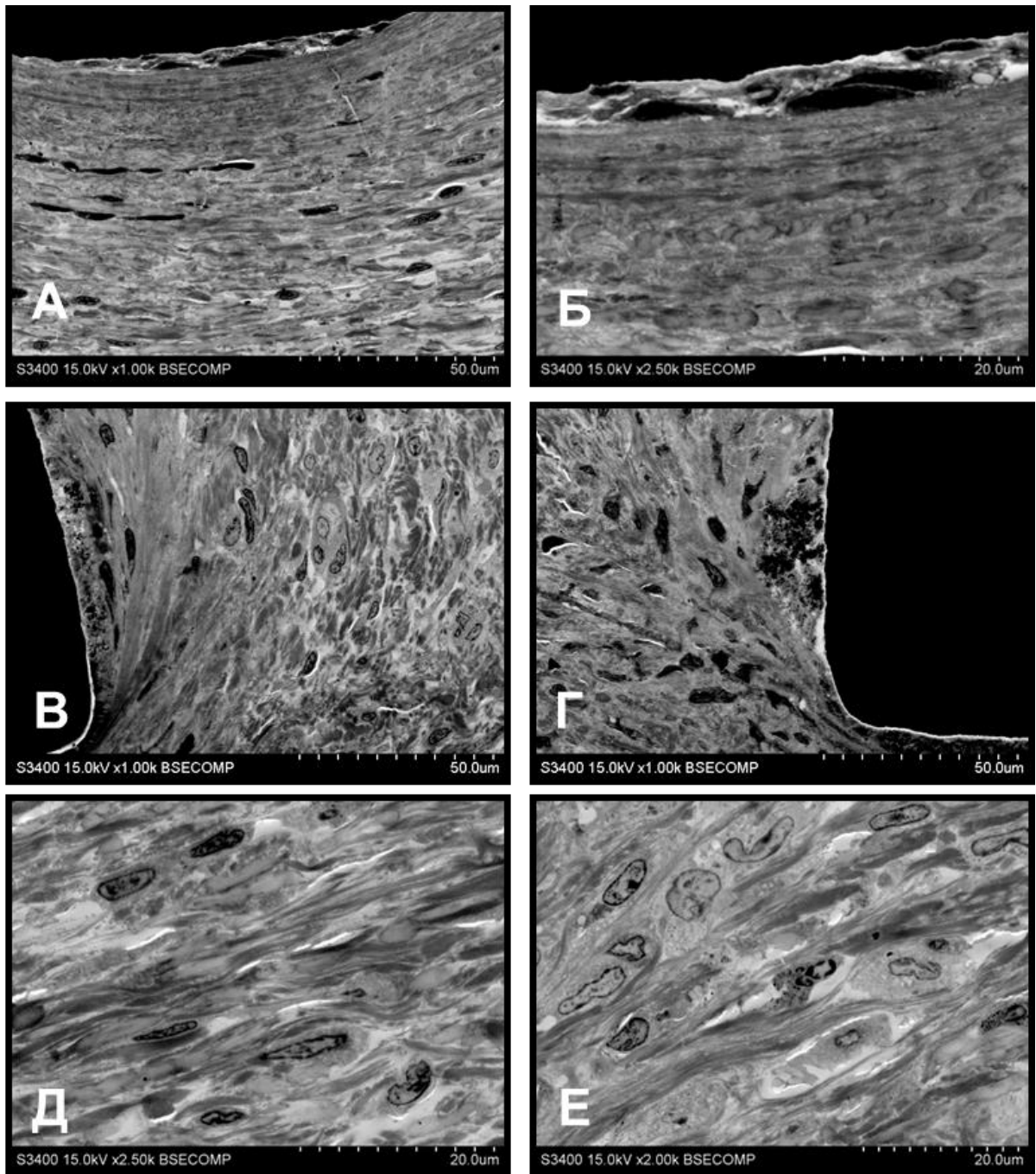
В более глубоких слоях находились рыхло или плотно расположенные фибробласты (рисунок 8Б).

Особенностью этого слоя было образование выростов клетками меди от «углов» стента в направлении рыхлой соединительной ткани, которые выглядели как слоистые волокнистые структуры умеренной электронной плотности (рисунок 8В, 8Г).

Эти структуры были хорошо различимы на фоне клеток рыхлой соединительной ткани. По мере удаления от стента структура этих выростов разрыхлялась на отдельные волокна и между ними появлялись многочисленные плотно расположенные макрофаги (рисунок 8Д, 8Е).

Отсутствие выраженной гемодинамически значимой гиперплазии неонтимы, острых воспалительных процессов, кальцификации и других негативных реакций может рассматриваться как подтверждение адекватности выбранного варианта улучшения кровотока в малом круге кровообращения.

Несмотря на то, что между первым и вторым этапом радикальной коррекции тетрады Фалло происходит интенсивное формирование кровеносного русла на фоне двукратного увеличения массы тела ребенка с момента окончания первого этапа (стентирования ВОПЖ с целью повышения сатурации), сформировавшийся ВОПЖ обеспечивает адекватное кровоснабжение [9].



А, Б – плотная соединительная ткань, содержащая зрелые фиброциты со стороны слоя меди сосуда;

В, Г – разрастание слоя меди в рыхлую соединительную ткань

Рисунок 8 – Плотная соединительная ткань под стойками стента

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на многолетний накопленный опыт, хирургическое лечение ТФ со стенозом КЛА все еще представляет собой сложную задачу, которая обусловлена особенностью каждого ребенка. Практикующие врачи постоянно должны учитывать новые, развивающиеся стратегии лечения. Одним из определяющих условий для проведения успешного оперативного лечения ТФ является состояние легочного артериального сосудистого русла.

Анализ мировой литературы показал, что, несмотря на большое количество работ по коррекции ТФ у симптомных пациентов, до сих пор остаются спорные вопросы при выборе хирургической тактики. При этом следует отметить, что развивающиеся алгоритмы лечения ТФ представляют собой отличный пример достижений в кардиохирургической практике с хорошей краткосрочной и долгосрочной выживаемостью. Благодаря этому успеху мы наблюдаем, как средняя продолжительность жизни у детей, которым при рождении был установлен диагноз ТФ, постоянно увеличивается. И все чаще данные пациенты попадают в руки к взрослым кардиологам. Но все же до сих пор требуется постоянный пересмотр и совершенствование лечебных тактик, проводившихся десятками лет ранее [113, 103, 151].

В клинической практике, в том числе и в нашем центре, специалисты по ВПС очень часто сталкиваются с тяжелой когортой пациентов, которым невозможно выполнить одномоментную РК. Детей с низким весом при рождении или недоношенностью, с выраженной гипоплазией сосудов малого круга кровообращения, частыми одышечно-цианотическими приступами, хромосомными аномалиями, множественными врожденными пороками развития или другими сопутствующими заболеваниями, такими как внутричерепное кровоизлияние, сепсис или другие нарушения со стороны внутренних органов, разумно рассматривать как пациентов высокого риска. С учетом тяжести состояния такие пациенты требуют вмешательство по поводу коррекции ТФ непосредственно

в период новорожденности. У пациентов высокого риска поэтапная коррекция порока более предпочтительна в сравнении с одномоментной РК ТФ.

У данной когорты пациентов в рамках «моста» к РК наиболее часто выполняется открытое вмешательство на сердце с формированием системно-легочного анастомоза. Несмотря на повсеместное использование, наложение МБТШ имеет и свои недостатки: неравномерное развитие ЛА, стенозы ЛА в месте анастомоза, окклюзия шунта, нестабильность гемодинамики в раннем послеоперационном периоде [29]. При этом такой паллиативный метод, как стентирование ВОПЖ, также увеличивает легочный кровоток после рождения ребенка с ТФ и имеет главное преимущество – малоинвазивность. На сегодняшний день результаты использования стентирования ВОПЖ противоречивы [78].

Именно поэтому целью нашего исследования явилось обоснование с позиций эффективности и безопасности процедуры стентирования ВОПЖ у детей с ТФ. В задачи исследования входил анализ периоперационных особенностей пациентов, подвергающихся поэтапному подходу в виде стентирования ВОПЖ и последующей РК порока с эксплантацией стента и пациентов, перенесших одномоментную РК ТФ. На основании оценки клинических точек исследования в сравнительном аспекте нужно было выполнить анализ эффективности и безопасности стентирования ВОПЖ с последующей РК порока и при одномоментной РК ТФ в госпитальных периодах наблюдения; а также впервые в мировой практике провести гистологическое исследование стентов, эксплантированных из ВОПЖ при РК порока.

Для решения поставленных задач в проведенном нами исследовании мы сравнили две группы детей, одна из которых шла по пути поэтапной коррекции ТФ со стентированием ВОПЖ, второй выполнялась одномоментная РК ТФ.

При анализе литературы не найдено работ, посвященных сравнительному анализу исходов пациентов при проведении одномоментной РК ТФ и поэтапной коррекции порока с выполнением первоначально стентирования ВОПЖ и последующей РК. Но литературные данные говорят о том, что стентирование ВОПЖ показывает хорошие результаты и позволяет купировать цианоз у

симптоматических пациентов с ТФ, а также способствует редукции гипоплазии сосудов малого круга кровообращения. Происходит это вследствие увеличения антеградного легочного кровотока из-за поступления венозной крови в легочное русло [106]. Следовательно, это уменьшает объемную нагрузку на желудочки, усиливает насыщение артерий кислородом на единицу объемной нагрузки и улучшает общую гемодинамику [33].

На сегодняшний день спорными остаются вопросы по поводу критериев готовности ребенка к вмешательству, принятию решения относительно типа и этапов вмешательства, сроков проведения плановой РК. Актуальной остается проблема выбора поэтапного подхода или одномоментной РК ТФ и ее технических аспектов как у бессимптомных пациентов, так и у пациентов коморбидных с высоким хирургическим риском. Более того, принятие решения о типе паллиативной помощи с выбором хирургической или эндоваскулярной стратегии лечения и послеоперационной динамической оценке пациентов с целью определения показаний и сроков повторного вмешательства до сих пор остается дискуссионным вопросом.

В нашем исследовании при сравнении исходного статуса детей можно было сделать вывод, что данные две группы не сопоставимы как по клинико-демографическим характеристикам, так и по данным инструментальных методов обследования. Дети из группы стентирования ВОПЖ были младше, меньше весили, имели выраженную симптоматику в виде цианоза, а также выраженную гипоплазию артериальных сосудов малого круга кровообращения и исходно меньший размер левого желудочка. Все это склоняло нас к разделению коррекции ВПС на два этапа в виде стентирования ВОПЖ первым этапом и проведения РК ТФ в условиях ИК вторым этапом.

Наше исследование было показало, что проведенное стентирование ВОПЖ является безопасным и пациенты хорошо переносят саму процедуру. В литературе описываются случаи, когда у детей после установки стента в ВОПЖ появляется регургитация на трикуспидальном клапане (ТК). Это чаще всего возникает в результате неправильного позиционирования стента. Установленные

слишком глубоко в полость ПЖ стенты могут повреждать створки ТК и вызывать регургитацию. Очень важно выбрать стент правильной длины, чтобы уменьшить неблагоприятные исходы при стентировании ВОПЖ. Оптимальное размещение стента имеет решающее значение, стент должен располагаться в ВОПЖ и поперек кЛА с заходом в ЛА. Таким образом избегается компретация створок ТК. Также есть описанные случаи травмы ТК во время удаления стента из ВОПЖ при проведении РК, что приводит к недостаточности ТК [105]. В нашем исследовании мы не наблюдали недостаточности ТК ни в одном из случаев при стентировании ВОПЖ или после эксплантации стента.

В проведенном нами исследовании стентирование ВОПЖ улучшало пульсирующий венозный кровоток к ЛА, улучшая SpO_2 без снижения диастолического давления в аорте и, как следствие, не снижая коронарную перфузию. Увеличение циркулирующего объема крови по ЛА позволяет стабилизировать цианоз, что объясняет увеличение SpO_2 с 80 % до 94,5 % прямо на операционном столе после установки стента в ВОПЖ.

У группы стентирования ВОПЖ после проведения паллиативного этапа и до поступления детей в клинику на РК ТФ была отмечена значительная прибавка в весе с увеличением медианы на 1,9 кг, увеличением медианы индекса КДО ЛЖ на 9,23 мл/м². И на момент проведения РК ТФ две исходно различные группы уже были практически сопоставимы. Обращало на себя внимание только достоверное различие индекса КДО ЛЖ, который за время нахождения стента в ВОПЖ в свою очередь также заметно подросло.

В исследовании M. Ghaderian и соавторов также было продемонстрировано, что стентирование ВОПЖ способствует редукции гипоплазии сосудов малого круга кровообращения. Авторы при сравнении стентирования ВОПЖ с МБТШ делают заключение, что эти две методики являются сопоставимыми [33]. По данным D. Quandt, меньшая длительность интенсивной терапии и времени пребывания в стационаре характеризовала группу со стентированным ВОПЖ, однако частота повторного вмешательства в виде повторного стентирования у этих пациентов была выше по сравнению с группой МБТШ [98].

В нашем исследовании длительность интенсивной терапии и время нахождения в клинике после проведения РК были больше у пациентов группы стентирования ВОПЖ. Дети из группы стентирования ВОПЖ были заведомо более тяжелые по своему клиническому статусу, что обуславливает такие результаты.

J. Ventam и соавторы обнаружили лучшую выживаемость после стентирования ВОПЖ (ОШ – 0,25, 95 % ДИ – 0,07–0,85) по сравнению с МБТШ [45]. Тогда как A.C. Glatz и соавторы не обнаружили различий в выживаемости (ОШ – 0,64, 95 % ДИ – 0,28–1,47) между пациентами, подвергнутыми двум разным подходам [34].

В исследование A. Peirone и других ученых, проводившемся в Аргентине с 2017 по 2018 год, вошло 6 детей. Показаниями к проведению стентирования выступали такие критерии, как недоношенность, наличие одышечно-цианотических приступов, выраженная гипоплазия сосудов малого круга кровообращения (z -score ЛА $< -2,5$) [99]. Авторы не отмечали ни одного осложнения во время проведения процедуры. A. Peirone и соавторы по результатам своего исследования сделали заключение, что стентирование ВОПЖ у пациентов с ТФ и неблагоприятной анатомией ЛА является разумным вариантом для новорожденных и младенцев раннего возраста в качестве альтернативы модифицированному шунту Блэлока – Тауссиг.

В нашем исследовании были похожие критерии, обосновывающие стентирование ВОПЖ. В группу стентирования ВОПЖ входили дети маловесные, с цианозом и выраженной гипоплазией ЛА (медиана z -score ствола ЛА = -3,5).

Полученные нами результаты также согласуются с данными исследования, проведенного чилийской группой авторов во главе с P. Valderrama. В их исследование было включено 12 детей, которым выполнялось стентирование ВОПЖ с 2012 по 2015 год в трех разных клиниках страны. Были сделаны выводы, что стентирование ВОПЖ у симптомных пациентов высокого риска с ТФ является безопасной альтернативой хирургической коррекции или хирургическому системному легочному шунтированию, и должно рассматриваться как процедура выбора у тяжелой когорты пациентов до РК ТФ [61].

В исследовании Р. Valderrama и соавторов также была отражена динамика диаметра ветвей ЛА. Так, до стентирования ВОПЖ медиана правой ветви и левой ветви ЛА составила 2,1 и 2,9 мм соответственно. Стентирование ВОПЖ спровоцировало рост диаметра правой ветви ЛА до 5,2 мм, а левой – до 6 мм. В нашем исследовании после выполненного стентирования на момент РК наблюдалось увеличение медианы диаметра левой ветви ЛА с 4,5 до 5 мм, а правой ветви ЛА – с 4 до 6 мм по сравнению с данными до вмешательства.

Существует множество исследований, связанных с оптимальным возрастом проведения РК ТФ. М. А. Padallino с коллегами провели ретроспективный многоцентровой анализ 720 пациентов со средним сроком наблюдения 4 года и обнаружили, что дети, оперируемые в возрасте до 3 месяцев, характеризовались более частым наличием послеоперационных осложнений, чем дети, оперируемые после трехмесячного возраста [112].

Так и в нашем исследовании медиана возраста на момент проведения РК детям из группы одномоментной РК составила 121,5 дня и 172 дня – у группы стентирования ВОПЖ. В свою очередь это позволило нам провести РК ТФ без значимых осложнений. И как ранний, так и отдаленный послеоперационный период прошел практически равнозначно у детей из двух групп.

В ходе исследования были оценены не только исходы этапа стентирования ВОПЖ, но и результаты проведения РК ТФ. Особенности раннего послеоперационного периода, а также отдаленный послеоперационный период.

В нашем исследовании конечными точками явились: незапланированная операция по основному заболеванию, кровотечение, потребовавшее рестернотомии, – один ребенок из группы одномоментной РК; острое нарушение мозгового кровообращения – один ребенок из группы одномоментной РК; смерть от всех причин – три ребенка из группы стентирования ВОПЖ и один ребенок из группы одномоментной РК.

В проведенном исследовании нами доказано, что методика стентирования ВОПЖ является не только эффективной, но и безопасной. Ни в одном из случаев после проведения процедуры стентирования в нашем исследовании не

наблюдалось кровотечений, летальных исходов, связанных с проведением процедуры, необходимости повторного стентирования или додувания стента, а также проблем с ТК.

В ходе проведенного исследования мы решили все поставленные задачи. Выполнили анализ периоперационных особенностей стентирования ВОПЖ и последующей РК порока с эксплантацией стента и при одномоментной РК ТФ. Провели анализ эффективности и безопасности стентирования ВОПЖ. Проанализировали особенности раннего и позднего послеоперационного периода после стентирования ВОПЖ и проведения РК. А также впервые провели гистологическое исследование экспантированных стентов из ВОПЖ.

В рамках данной работы применение подхода поэтапной коррекции ТФ со стентированием ВОПЖ у маловесных детей с выраженной гипоксемией продемонстрировало равнозначный эффект на динамику SpO_2 , обратное ремоделирование сердца при сравнении с менее тяжелой когортой пациентов, подвергшихся одномоментной РК ТФ. В основе получения столь обнадеживающего положительного клинического эффекта лежит удовлетворительный результат биосовместимости имплантированных коронарных стентов в выходной отдел ПЖ [7].

Представленные электронно-микроскопические данные показали формирование на поверхности стента неоинтимы. Можно предположить, что образовавшаяся структура имеет адаптивный характер и обусловлена несколькими факторами. В частности, различия в плотности соединительной ткани по периметру сосуда могут быть связаны с гетерогенностью распределения механической нагрузки в процессе кровообращения, учитывая ее анатомическую близость к сокращающимся сердечным мышцам. Именно этим, вероятно, и обусловлено морфологическое разнообразие эндотелия в стентированном участке ВОПЖ.

Наличие адгезированных к эндотелию клеток крови свидетельствует об определенной их вовлеченности в процессы ремоделирования. Не до конца понятна роль субэндотелиального слоя внеклеточного матрикса, хотя

непосредственное прилегание к нему эндотелия может свидетельствовать о его важности как структурной основы эндотелизации и демпфирующей роли при гемодинамической нагрузке. Нижележащий слой плотной волокнистой соединительной ткани, вероятно, является необходимой опорой для эндотелиального и субэндотелиального слоев и способствует сохранению структурной целостности формирующегося сосуда [10].

Металлические элементы стента изолированы от других клеток неоинтимы сплошным слоем плотной соединительной ткани. Вероятно, образование этого слоя связано с участием клеток слоя меди и адвентиции, служащих опорой для элементов стента.

Наличие рыхлой соединительной ткани в составе неоинтимы указывает на наличие продуктивного воспаления в этом слое. В составе этого слоя наблюдали разнообразие типичных для этой ткани клеток: сосудистых гладкомышечных клеток, фибробластов, макрофагов, тучных клеток, а также большого количества капилляров. Появление продуктивного (пролиферативного) воспаления и данного слоя, нехарактерного для артерий во взрослом возрасте, вероятно, связано с особенностями детского организма. Процедура установки стента во все еще формирующийся сосуд вызывает выраженное механическое повреждение и острое воспаление, результатом хронизации которого является формирование неоинтимы [30, 75, 53]. Причиной хронизации воспаления в стентированном ВОПЖ было отличие механических характеристик металлического материала стента от окружающих тканей, вследствие чего вокруг стоек стента даже при их инкапсуляции наблюдали локальные очаги воспаления с присутствием канонических макрофагов и производных от них пенистых клеток. Дополнительным фактором, усугубляющим хронизацию воспалительного процесса, является анатомическая близость сердца, поскольку его ритмические сокращения могут оказывать дополнительное воздействие на стентированный участок сосуда [10].

Между первым и вторым этапом радикальной коррекции тетрады Фалло происходит формирование кровеносного русла на фоне двукратного увеличения

массы тела ребенка с момента окончания первого этапа. У взрослых людей при стентировании коронарных сосудов главным механизмом стенозирования является смена фенотипа сосудистых гладкомышечных клеток с контрактильного на синтетический, приводящая к активной их пролиферации и обильному синтезу компонентов внеклеточного матрикса [75, 41]. При анализе рестеноза после стентирования ВОПЖ при тетраде Фалло обнаружено преобладание соединительнотканного компонента, организованного в плотный коллагеновый слой под эндотелием и прослойкой субэндотелиального внеклеточного матрикса. Вероятно, такой тип ремоделирования способствует сохранению целостности сосуда, в то время как рыхлая соединительная ткань между коллагеновым слоем и медией способствует амортизации механической нагрузки (частично эту функцию выполняет также субэндотелий) на фоне еще не окончательно сформированных эластических волокон меди.

Таким образом, при использовании стента для увеличения просвета сосуда образуется слой неоинтимы, представленный чередующимися слоями рыхлой и плотной ткани. Внутренний слой неоинтимы покрыт сплошным слоем эндотелия. Такая структурная организация позволяет обеспечить достаточный кровоток в малом круге в промежутке между первым и вторым этапом операции коррекции ТФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тетрада Фалло является самым распространенным цианотическим врожденным пороком сердца. В настоящее время результаты одномоментной радикальной коррекции данного порока показывают очень хорошую выживаемость, и такие пациенты все чаще переходят уже в поле зрения взрослых кардиологов. Нередко специалисты по врожденным порокам сердца сталкиваются с тяжелой, симптомной когортой недоношенных маловесных пациентов, у которых хирургическую помощь порока невозможно отложить. Однако, известно, что коррекция тетрады Фалло в неонатальном периоде связана с большим количеством осложнений и снижением выживаемости. Поэтому в таких случаях проведение паллиативных вмешательств все еще необходимо, для того, что отсрочить радикальную коррекцию и провести ее с минимальными рисками нежелательных событий. На сегодняшний день тренды в детской кардиохирургии движутся в сторону малоинвазивных эндоваскулярных хирургических вмешательств. Безусловно, рентгенэндоваскулярные процедуры не могут заменить вмешательства на открытом сердце, но при некоторых нозологиях уже именно малоинвазивные вмешательства являются операцией выбора.

В связи с этим, целью нашего исследования явилось обоснование такого малоинвазивного вмешательства как стентирование выводного отдела правого желудочка с позиции безопасности и эффективности у маловесных детей с тетрадой Фалло с тяжелым коморбидным фоном, а также впервые в мире изучить сформировавшийся неососуд на клеточном уровне в локализации установленного стента.

В настоящее исследование было включено 50 детей, которым был верифицирован диагноз тетрада Фалло. В группу стентирования выводного отдела правого желудочка вошло 25 пациентов. Дети из данной группы имели цианотический синдром, множественных врожденных пороков развития, в том числе головного мозга и задержки внутриутробного развития. В группу

одноэтапной коррекции порока вошло также 25 детей, у которых отсутствовали противопоказания к одномоментному проведению радикальной коррекции порока.

В настоящем диссертационном исследовании помимо оценки динамики роста легочного сосудистого русла после проведения стентирования выводного отдела правого желудочка, основное внимание также было акцентировано на достижении конечных точек как после проведения паллиативного вмешательства, так и после дальнейшего проведения радикальной коррекции порока. Таких исследований в мировой практике ранее не найдено.

При решении первой поставленной задачи мы рассчитывали Z-value легочного русла до установки стента в выводной отдел правого желудочка и по прошествии медианы в 3 месяца при поступлении детей на проведение радикальной коррекции. Выявлено, что данная методика приводит к положительному ремоделированию легочного русла (медиана Z-value ствола легочной артерии возросла с -3,46 до -2,54 мм ($p = 0,079$) и левого желудочка (медиана индекса конечного диастолического объема левого желудочка возросла с 23,07 до 32,3 мл/м² ($p = 0,00006$)).

Вторая задача состояла в обосновании эффективности и безопасности стентирования выводного отдела правого желудочка у детей с тетрадой Фалло. Наблюдался положительный клинический эффект непосредственно сразу после установки стента в выводной отдел правого желудочка. Медиана насыщения артериальной крови кислородом возрастала с 80 % до 95 %, отсутствовало рецидивирование цианотического синдрома в период нахождения стента в выводном отделе правого желудочка. Реинтервенции установленного стента не потребовалось ни в одном из случаев. Вышеописанные результаты говорят об эффективности паллиативного вмешательства в виде стентирования выходного отдела правого желудочка при тетраде Фалло. После проведения процедуры мы не наблюдали кровотечений с места доступа, кровотечений требовавших стернотомии, травм трикуспидального клапана, ведущих к его недостаточности, а также других осложнений, связанных с процедурой стентирования выводного

отдела правого желудочка. В связи с этим, вполне оправданно можно говорить о безопасности данной методики.

Для решения третьей поставленной задачи после проведения радикальной коррекции порока мы отправляли все эксплантированные стенты из выводного отдела правого желудочка на гистологическое исследование. Несмотря на то, что за время нахождения стента в выводном отделе правого желудочка масса тела ребенка увеличивалась практически в два раза, наблюдалось отсутствие выраженной гемодинамически значимой гиперплазии неонтимы, острых воспалительных процессов, кальцификации и других негативных реакций. Продемонстрировано, что данная методика приводит к интенсивному формированию кровеносного русла и обеспечивает адекватный клинический статус детей и их готовность к радикальной коррекции тетрады Фалло.

В современных клинических рекомендациях данная методика упоминается только как повторная паллиативная операция у детей старше 1 года, находящихся в тяжелом состоянии, при невозможности выполнения другого вида паллиативного лечения. Полученные результаты в проведенном исследовании позволят расширить показания использования паллиативного малоинвазивного вмешательства у тяжелых детей с цианотической формой тетрады Фалло.

ВЫВОДЫ

1. Для детей с цианотическим типом тетрады Фалло высокого хирургического риска, имеющих тяжелую сопутствующую патологию, недоношенных, маловесных и с частыми одышечно-цианотическими приступами процедура стентирования выводного отдела правого желудочка является обоснованной методикой паллиативной помощи в рамках первого этапа коррекции врожденного порока сердца, и приводит к положительному ремоделированию легочного русла (медиана Z-value ствола легочной артерии возросла с -3,46 до -2,54 мм ($p = 0,079$) и левого желудочка (медиана индекса конечного диастолического объема левого желудочка возросла с 23,07 до 32,3 мл/м² ($p = 0,000061$)).

2. Стентирование выводного отдела правого желудочка с последующей радикальной коррекцией имеет сопоставимые показатели эффективности и безопасности в сравнении с первичной радикальной коррекцией порока, несмотря на большую тяжесть клинического статуса детей группы до поэтапной коррекции. Не выявлено значимых различий в частоте послеоперационных осложнений, летальных исходов и повторных госпитализаций, связанных с основным заболеванием. Спустя год после проведения радикальной коррекции тетрады Фалло в исследуемых группах не отмечено летальных исходов, не было выявлено значимых различий в частоте повторных госпитализаций и частоте проведения повторных вмешательств по поводу основного заболевания.

3. Стентирование выводного отдела правого желудочка демонстрирует отсутствие выраженной гемодинамически значимой гиперплазии неоинтимы, острых воспалительных процессов, кальцификации и других негативных реакций, что может рассматриваться как подтверждение адекватности выбранного варианта улучшения кровотока в малом круге кровообращения. Несмотря на то, что между стентированием выводного отдела правого желудочка и радикальной коррекцией тетрады Фалло происходит интенсивное формирование кровеносного русла на фоне двукратного увеличения массы тела ребенка, сформировавшийся выводной

отдел правого желудочка обеспечивает адекватный клинический статус детей и их готовность к радикальной коррекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У маловесных и/или недоношенных новорожденных при наличии выраженной гипоплазии сосудов малого круга кровообращения, частых одышечно-цианотических приступов, хромосомных аномалий, множественных врожденных пороков развития или других сопутствующих заболеваний со стороны внутренних органов рекомендовано использовать двухэтапный подход для коррекции тетрады Фалло с применением в рамках первого этапа паллиативного вмешательства в виде стентирования выводного отдела правого желудочка как «моста» к радикальной коррекции врожденного порока сердца.

2. Для выполнения стентирования выводного отдела правого желудочка у новорожденных детей с тетрадой Фалло целесообразно использовать доступ через общую бедренную вену и имплантировать коронарные баллонрасширяемые голометаллические стенты диаметром 4,5–5,0 мм и длиной 18–20 мм, стремясь минимизировать длину стента, располагающегося в легочной артерии, и не компрометируя трикуспидальный клапан фрагментом стента, располагающимся в правом желудочке.

3. Интервал времени в 3 месяца между стентированием выводного отдела правого желудочка и радикальной коррекцией тетрады Фалло является достаточным для роста и развития детей, положительного ремоделирования легочного русла и левого желудочка, делающим возможным эффективное и безопасное выполнение радикальной коррекции порока.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАЛК – большая аорто-легочная коллатераль

ВПС – врожденный порок сердца

ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИК – искусственное кровообращение

КДО – конечно-диастолический объем

кЛА – клапан легочной артерии

ЛА – легочная артерия

ЛЖ – левый желудочек

МБТШ – модифицированный шунт Блэлока – Тауссиг

ОАП – открытый артериальный проток

ОШ – отношение шансов

ПЖ – правый желудочек

РК – радикальная коррекция

РЭО – рентгенэндоваскулярная окклюзия

ТК – трикуспидальный клапан

ТФ – тетрада Фалло

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭхоКГ – эхокардиография

SpO₂ – насыщение артериальной крови кислородом

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вишневский, А. А. Тетрада Фалло / А. А. Вишневский, Н. К. Галанкин, Л. Д. Крымский. – М.: Медицина, 1969. – 152 с.
2. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца / А. А. Белевская, З. Х. Дадачева, М. А. Саидова [и др.] // Лечебное дело. - 2015. Т. 1. – С.111-121.
3. Войтов, А. В. Сравнение результатов выполненных паллиативных вмешательств при гипоплазии центрального легочного русла у пациентов первого года жизни с атрезией легочной артерии и дефектом межжелудочковой перегородки: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.15 / Алексей Викторович Войтов. – Новосибирск, 2021. – 122 с.
4. Джонас, Р. А. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца / Р. А. Джонас. – М.: Геотар-медиа, 2017. – С. 625–642.
5. Клинические рекомендации «Тетрада Фалло» / Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. – М., 2023. – 37 с.
6. Ляпин, А. А. Отдаленные результаты радикальной коррекции тетрады Фалло: какие проблемы предстоит решить? / А. А. Ляпин, Р. С. Тарасов // Креативная кардиология. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 146–156.
7. Ляпин, А. А. Результаты одноэтапной радикальной коррекции и поэтапного подхода с использованием стентирования выводного отдела правого желудочка у детей с тетрадой Фалло / А. А. Ляпин, И. К. Халивопуло, Р. С. Тарасов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. Т. 15, № 6. – С. 593–598.
8. Ляпин, А. А. Современные данные о методах коррекции тетрады Фалло / А.А. Ляпин, Р.С. Тарасов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т.14, № 5. – С. 349–353.
9. Мухамадияров, Р. А. Различия структуры неоинтимы на голометаллическом стенте и заплате из политетрафторэтилена у детей после двухэтапной

- хирургической коррекции тетрады Фалло / Р. А. Мухамадияров, А. В. Евтушенко, Р. С. Тарасов // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 64–75.
10. Мухамадияров, Р. А. Ультраструктура стентированного участка выводного отдела правого желудочка у маловесных детей перед радикальной коррекцией тетрады Фалло / Р.А. Мухамадияров, А.А. Ляпин, А.Г. Кутихин // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 46–58.
11. Омельченко, А. Ю. Сохранение структур пути оттока правого желудочка при радикальной коррекции тетрады Фалло: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.26 / Александр Юрьевич Омельченко. – Новосибирск, 2019. – 416 с.
12. Пурсанов, М. Г. Современные паллиативные методы лечения новорожденных и грудных детей с тетрадой Фалло. Часть 1. Хирургическое лечение / М. Г. Пурсанов // Детские болезни сердца и сосудов. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 133–138.
13. Результаты эндоваскулярной коррекции дефекта межпредсердной перегородки и раннее ремоделирование сердца у детей дошкольного и школьного возраста / Р. С. Тарасов, П. А. Шушпанников, В. И. Ганюков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 11. – С. 27–33.
14. Таран, И. Н. Оценка фенотипов у пациентов с идиопатической легочной гипертензией и неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: особенности сердечно-сосудистого сопряжения и ремоделирования сердца: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05: 14.01.13 / Ирина Николаевна Таран. – М., 2019. – 167 с.
15. Abqari, S. "Right Ventricular Outflow Tract Stenting", in Congenital / S. Abqari // Heart. Defects – Recent Advances. – London, United Kingdom: Intech Open, 2022. – URL: <https://www.intechopen.com/chapters/82343>.
16. Acute and midterm outcomes of the post-approval MELODY Registry: a multicentre registry of transcatheter pulmonary valve implantation / J. Nordmeyer,

- P. Ewert, M. Gewillig [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2019. – Vol. 40, № 27. – P. 2255–2264.
17. Adults with repaired tetralogy: low mortality but high morbidity up to middle age / M. Dennis, B. Moore, I. Kotchetkova [et al.] // *Open Heart.* – 2017. – Vol. 4. – P. 000564.
 18. Alwi, M. Stenting the ductus arteriosus: Case selection, technique and possible complications / M. Alwi // *Ann. Pediatr. Cardiol.* – 2008. – Vol. – P. 38–45.
 19. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload / T. Ryan, O. Petrovic, J. C. Dillon [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1985. – Vol. 5, № 4. – P. 918–927.
 20. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study / P. Khairy, J. Aboulhosn, M. Z. Gurvitz [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 22, № 9. – P. 868–875.
 21. Arrhythmogenic Remodeling of the Left Ventricle in a Porcine Model of Repaired Tetralogy of Fallot / V. Dubes, D. Benoist, F. Roubertie [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2018. – Vol. 1. – P. 006059.
 22. Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view / F. Antonini-Canterin, S. Carerj, V. Di Bello [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10. – P. 36–43.
 23. Balloon dilatation of the pulmonary valve in the first year of life in patients with tetralogy of Fallot: a preliminary study / S. A. Qureshi, C. R. Kirk, R. K. Lamb [et al.] // *Br. Heart. J.* – 1988. – Vol. 60, № 3. – P. 232–235.
 24. Bioprosthetic pulmonary valve endocarditis: Incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Congenit* / B. Robichaud, G. Hill, S. Cohen [et al.] // *Heart. Dis.* – 2018. – Vol. 3, № 5. – P. 734–739.
 25. Biventricular dyssynchrony on cardiac magnetic resonance imaging and its correlation with myocardial deformation, ventricular function and objective exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot / P. Kalaitzidis, S. Orwat, A. Kempny [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 264. – P. 53–57.

26. Blalock, A. The surgical treatment of malformations of the // Heart. – in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia / A. Blalock, H. B. Taussig // JAMA. – 1945. – Vol. 128. – P. 189–202.
27. Cardiac resynchronization therapy in adults with congenital / Z. Koyak, J. R. de Groot, A. Krimly [et al.] // Heart. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 315–322.
28. Cerebral metabolic recovery from deep hypothermic circulatory arrest after treatment with arginine and nitro-arginine methyl ester / T. Hiramatsu, R. A. Jonas, T. Miura [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1996. – Vol. 112. – P. 698–707.
29. Chamié, F. Transcatheter Palliation for Tetralogy of Fallot / F. Chamié // Arq. Bras. Cardiol. – 2021. – Vol. 17, № 4. – P. 664–665.
30. Cholinergic anti-inflammatory pathway inhibits neointimal hyperplasia by suppressing inflammation and oxidative stress / D. J. Li, H. Fu, J. Tong [et al.] // Redox. Biol. – 2018. – Vol. 5. – P. 22–33.
31. Classification scheme for ductal morphology in cyanotic patients with ductal dependent pulmonary blood flow and association with outcomes of patent ductus arteriosus stenting / A. M. Qureshi, B. H. Goldstein, A. C. Glatz [et al.] // Catheter Cardiovasc. Interv. – 2019. – Vol. 93, № 5. – P. 933–943.
32. Clinical application of targeted next-generation sequencing in fetuses with congenital heart defect / P. Hu, F. Qiao, Y. Wang [et al.] // Ultrasound. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 52, № 2. – P. 205–211.
33. Clinical Outcome of Right Ventricular Outflow Tract Stenting Versus Blalock-Taussig Shunt in Tetralogy of Fallot: A systematic Review and Meta-Analysis / M. Ghaderian, A. Ahmadi, M. R. Sabri [et al.] // Curr. Probl. Cardiol. – 2021. – Vol. 46, № 3. – P. 100643.
34. Comparison Between Patent Ductus Arteriosus Stent and Modified Blalock-Taussig Shunt as Palliation for Infants With Ductal-Dependent Pulmonary Blood Flow: Insights From the Congenital Catheterization Research Collaborative / A. C. Glatz, C. J. Petit, B. H. Goldstein [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 137, № 6. – P. 89 601.

35. Comparison of management strategies for neonates with symptomatic tetralogy of Fallot and weight <2.5 kg / A. M. Qureshi, C. A. Caldarone, J. C. Romano [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2022. – Vol. 63. – P. 192–207.
36. Contemporary Hospitalization Rate Among Adults With Complex Congenital Heart. Disease. *World J. Pediatr. Congenit* / A. Cedars, L. Benjamin, R. Vyhmeister [et al.] // *Heart. Surg.* – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 334–343.
37. Contemporary predictors of death and sustained ventricular tachycardia in patients with repaired tetralogy of Fallot enrolled in the INDICATOR cohort / A. M. Valente, K. Gauvreau, G. E. Assenza [et al.] // *Heart.* – 2014. – Vol. 100, № 3. – P. 247–253.
38. Contraction pattern of the systemic right ventricle shift from longitudinal to circumferential shortening and absent global ventricular torsion / E. Pettersen, T. Helle-Valle, T. Edvardsen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 25. – P. 2450–2456.
39. Cooley, D. A. *Techniques in cardiac surgery. Second edition* / D. A. Cooley. – Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1984. – 391 c.
40. Coronary echocardiography in tetralogy of Fallot: diagnostic accuracy, resource utilization and surgical implications over 13 years / L. R. Need, A. J. Powell, P. del Nido, T. Geva // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 6. – P. 1371–1377.
41. Curcio, A. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting: approach to therapy / A. Curcio, D. Torella, C. Indolfi // *Circ. J.* – 2011. – Vol. 75, № 6. – P. 1287–1296.
42. Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot / G. J. van der Ven, E. van den Bosch, Ad J. C. C. Bogers [et al.] // *Published online.* – 2019. – Aug 29. – P. 17174.
43. Direct vision intracardiac surgical correction of tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects: report of first ten cases / C. W. Lillehei, M. Cohen, H. E. Warden [et al.] // *Ann. Surg.* – 1955. – Vol. 42, № 3. – P. 418–442.

44. Duct stenting versus modified Blalock-Taussig shunt in neonates and infants with duct-dependent pulmonary blood flow: A systematic review and meta-analysis / A. Alsagheir, A. Koziarz, A. Makhdoum [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2021. – Vol. 61, № 2. – P. 379–390.
45. Duct Stenting Versus Modified Blalock-Taussig Shunt in Neonates With Duct-Dependent Pulmonary Blood Flow: Associations With Clinical Outcomes in a Multicenter National Study / J. R. Bentham, N. K. Zava, W. J. Harrison [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 37, № 6. – P. 81–88.
46. Echocardiographic diagnosis alone for the complete repair of major congenital // Heart. – defects / W. Tworetzky, D. B. McElhinney, M. M. Brook [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 3. – P. 228–233.
47. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension / R. J. Raymond, A. L. Hinderliter, P. W. Willis [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39, № 7. – P. 1214–1219.
48. Effect of Losartan on Right Ventricular Dysfunction: Results From the Double-Blind, Randomized REDEFINE Trial (Right Ventricular Dysfunction in Tetralogy of Fallot: Inhibition of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System) in Adults With Repaired Tetralogy of Fallot / J. P. Bokma, M. M. Winter, A. P. van Dijk [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 37, № 4. – P. 1463–1471.
49. Effects of pulmonary insufficiency on biventricular function in the developing Heart of growing swine / T. Kuehne, M. Saeed, K. Gleason [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – № 6. – P. 2007–2013.
50. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital. Heart disease (new version – 2010). / H. Baumgartner, P. Bonhoeffer, N. M. De Groot [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2010. – Vol. 1, № 23. – P. 2915–2957.
51. Evolution of residual and recurrent right ventricular outflow tract obstruction after tetralogy of Fallot repair / C. Tan, J. Soquet, C. P. Brizard, Y. d’Udekem // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2020. – Vol. 59, № 4. – P. 275–277.

52. Excellent durability of homografts in pulmonary position analysed in a predefined adult group with tetralogy of Fallot / F. M. M. Meijer, P. Kies, M. R. M. Jongbloed [et al.] // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2019. – Vol. 28, № 2. – P. 279–283.
53. Exosomes from mesenchymal stem cells expressing miR-125b inhibit neointimal hyperplasia via myosin IE / D. Wang, B. Gao, J. Yue [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2019. – Vol. 23, № 2. – P. 1528–1540.
54. Fractional gradients along the outflow tract of the right ventricle in the tetralogy of Fallot. Anatomic and hemodynamic correlative study / A. Smolinsky, M. Tamarkin, D. A. Goor [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 1981. – Vol. 774–780. – P. 774–780.
55. Fraser, C. D. Tetralogy of Fallot: surgical management individualized to the patient / C. D. Fraser, E. D. McKenzie, D. A. Cooley // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 71. – P. 1556–1561.
56. Heart. Valve Replacements with Regenerative Capacity / P. E. Dijkman, E. S. Fioretta, L. Frese [et al.]. // *Transfus. Med. Hemother.* – 2016. – Vol. 43, № 4. – P. 282–290.
57. Impact of timing on in-patient outcomes of complete repair of tetralogy of Fallot in infancy: an analysis of the United States National Inpatient 2005– 2011 / S. Yang, L. Wen, S. Tao [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2019. – Vol. 19. – P. 46.
58. Improvement in left ventricular filling properties after relief of right ventricle to pulmonary artery conduit obstruction: contribution of septal motion and interventricular mechanical delay / P. Lurz, R. Puranik, J. Nordmeyer [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2009. – Vol. 8. – P. 2266–2274.
59. Influence of early repair of tetralogy of fallot without an outflow patch on late arrhythmias and sudden death: a 27-year follow-up study following a uniform surgical approach / H. Hamada, M. Terai, T. Jibiki [et al.] // *Cardiol. Young.* – 2002. – Vol. 2, № 4. – P. 345–351.
60. Influence of staged repair and primary repair on outcomes in patients with complete atrioventricular septal defect and tetralogy of Fallot: A systematic review and meta-

- analysis / E. Lenko, Y. Kulyabin, A. Zubritskiy [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2018. – Vol. 26. – P. 98–105.
61. Initial Experience in Chile with Stent Implantation in the Right Ventricle Outflow Tract in High-Risk Patients with Tetralogy of Fallot // P. Valderrama, F. Garay, D. Springmüller [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 837–842.
62. Is it really worthy an early repair in a Fallot situation? / M. Monteagudo-Vela, A. Aroca-Peinado, L. Polo-Lopez [et al.] // *Cirugia Cardiovas.* – 2018. – Vol. 25. – P. 12–16.
63. Jonas, R. A. Early primary repair of tetralogy of Fallot / R. A. Jonas // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.* – 2009. – Vol. 2. – P. 39–47.
64. Jones, M. I. Recent advances in transcatheter management of pulmonary regurgitation after surgical repair of tetralogy of Fallot / M. I. Jones, S. A. Qureshi // *PubMed.* – 2018. – URL: 10.12688/f1000research.14301.1
65. Kass, D. A. Age-related changes in ventricular-arterial coupling: pathophysiologic implications/ D. A. Kass // *Heart.* – 2002. – Vol. 7. – P. 51–62.
66. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot / A. Ghai, C. Silversides, L. Harris [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40, № 9. – P. 1675–1680.
67. Left ventricular function after repair of tetralogy of Fallot and its relationship to age at surgery / K. M. Borow, L. H. Green, A. R. Castaneda [et al.] // *Circulation.* – 1980. – Vol. 611150–611158.
68. Left ventricular longitudinal function predicts lifethreatening ventricular arrhythmia and death in adults with repaired tetralogy of fallot / G. P. Diller, A. Kempny, E. Liodakis [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 25, № 20. – P. 2440–2446.
69. Long-term outcomes following transatrial versus transventricular repair on right ventricular function in tetralogy of Fallot / M. A. Padalino, G. Cavalli, S. B. Albanese [et al.] // *J. Card. Surg.* – 2017. – Vol. 2. – № 1. – P. 712–720.

70. Long-term outcomes of transatrialtranspulmonary repair of tetralogy of Fallot / L. W. G. Luijten, E. van den Bosch, N. Duppen [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 27–34.
71. Loomba, R. S. Complete Repair of Tetralogy of Fallot in the Neonatal Versus Non-neonatal Period: A Meta-analysis / R. S. Loomba, M. W. Buelow, R. K. Woods // *Pediatr. Cardiol.* – 2017. – Vol. 8, № 5. – P. 893–901.
72. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death / M. A. Gatzoulis, J. A. Till, J. Somerville [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92, № 2. – P. 231–237.
73. Myocardial deformation parameters predict outcome in patients with repaired tetralogy of Fallot / S. Orwat, G. P. Diller, A. Kempny [et al.] // *Heart*. – 2016. – Vol. 102, № 3. – P. 209–215.
74. Need of transannular patch in tetralogy of Fallot surgery carries a higher risk of reoperation but has no impact on late survival: results of Fallot repair in Finland / P. Ylitalo, H. Nieminen, O. M. Pitkänen [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2015. – Vol. 48. – P. 91–97.
75. Neointimal Hyperplasia – 2020 / M. A. Zain, R. T. Jamil, W. J. Siddiqui // *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2021. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763068/>
76. Off-the-shelf tissue engineered. Heart – valves for in situ regeneration: current state, challenges and future directions / S. E. Motta, V. Lintas, E. S. Fioretta [et al.] // *Expert Rev. Med. Devices*. – 2017. – Vol. 5. – P. 35–45.
77. Outcomes following balloon pulmonary valvuloplasty in symptomatic neonates with tetralogy of Fallot - Results from the Congenital Catheterization Research Collaborative / S. Q. A. Shahanavaz, C. J. Petit, B. H. Goldstein [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2020. – Vol. 95. – P. 8.
78. Palliation Strategy to Achieve Complete Repair in Symptomatic Neonates with Tetralogy of Fallot / M. A. Law, A. C. Glatz, J. C. Romano [et al.] // *Pediatr.*

Cardiol. – 2022. – Apr. 5. – URL: 10.1007/s00246-022-02886-0. Epub ahead of print. PMID: 35381860.

79. Polytetrafluoroethylene conduits versus homografts for right ventricular outflow tract reconstruction in infants and young children: An institutional experience / C. W. Mercer, S. C. West, M. S. Sharma [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2018. – Vol. 55, № 5. – P. 2082–2091.
80. Primary early correction of tetralogy of Fallot irrespective of age / A. Kantorova, K. Zbieranek, H. Sauer, C. Lilje [et al.] // Cardiol. Young. – 2008. – Vol. 8. – P. 153–157.
81. Primary repair minimizing the use of conduits in neonates and infants with tetralogy or double-outlet right ventricle and anomalous coronary arteries / Cl. Tchervenkov, M. P. Pelletier, D. Shum-Tim [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 119. – P. 314–323.
82. Proarrhythmic remodelling of the right ventricle in a porcine model of repaired tetralogy of Fallot / D. Benoist, V. Dubes, F. Roubertie [et al.] // Heart. – 2017. – Vol. 103, № 5. – P. 347–354.
83. Pulmonary regurgitation in the late postoperative follow-up of tetralogy of Fallot. Volumetric quantitation by nuclear magnetic resonance velocity mapping / S. A. Rebergen, J. G. Chin, J. Ottenkamp [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 88, № 5. – P. 2257–2266.
84. Pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot: meta-analysis and meta-regression of 3,118 patients from 48 studies / P. E. Ferraz Cavalcanti, M. P. Sá, C. A. Santos [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, № 23. – P. 2227–2243.
85. Quality of Life for Parents of Children with Congenital // Heart. – Defect: a systematic review / M. B. Gregory, P. M. Prouhet, C. L. Russel, B. R. Pfannenstiel // J. Cardiovasc. Nurs. – 2018. – Vol. 33, № 4. – P. 363–371.
86. Quantification of Right Ventricular Electromechanical Dyssynchrony in Relation to Right Ventricular Function and Clinical Outcomes in Children with Repaired

- Tetralogy of Fallot / D. Yim, W. Hui, G. Larios [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2018. – Vol. 1, № 7. – P. 822–830.
87. Randomised trial of ramipril in repaired tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation: the APPROPRIATE study (Ace inhibitors for Potential PRevention Of the deleterious effects of Pulmonary Regurgitation In Adults with repaired Tetralogy of Fallot) / S. V. Babu-Narayan, A. Uebing, P. A. Davlourous [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 54, № 3. – P. 299–305.
88. Reddy, S. Molecular Mechanisms of Right Ventricular Failure / S. Reddy, D. Bernstein // *Circulation.* – 2015. – Vol. 32, № 8. – P. 1734–42.
89. Redington, A. N. Physiopathology of right ventricular failure / R. A. Jonas // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.* – 2006. – Vol. 9. – P. 3–10.
90. Regional wall motion and abnormalities of electrical depolarization and repolarization in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot / M. Vogel, J. Sponring, S. Cullen [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, № 12. – P. 1669–1673.
91. Renin-angiotensin-aldosterone inhibition improves right ventricular function: a meta-analysis / J. Y. Cao, S. Y. Lee, K. Phan [et al.] // *Heart Asia.* – 2018. – Vol. 10. – P. 010999.
92. Results of balloon pulmonary valvuloplasty as a palliative procedure in tetralogy of Fallot / N. Sreeram, M. Saleem, M. Jackson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1991. – Vol. 8. – P. 159–165.
93. Results of elective repair at 6 months or younger in 277 patients with tetralogy of Fallot: a 14-year experience at a single center / R. E. Kirsch, A. C. Glatz, J. W. Gaynor [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 47. – P. 713–737.
94. Results of reparative surgery for tetralogy of Fallot: data from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery Congenital Database / G. E. Sarris, J. V. Comas, Z. Tobota [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 42, № 5. – P. 766–774.

95. Revisiting the End-Diastolic Forward Flow (Restrictive Physiology) in Tetralogy of Fallot: An Exercise, Echocardiographic, and Magnetic Resonance Study / L. Mercer-Rosa, M. A. Fogel, S. M. Paridon [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2018. – Vol. 1, № 10. – P. 1547–1548.
96. Right ventricular outflow stent implantation: an alternative to palliative surgical relief of infundibular pulmonary stenosis / J. L. Gibbs, O. Uzun, M. E. Blackburn [et al.] // *Heart*. – 1997. – Vol. 77. – P. 176–179.
97. Right ventricular outflow tract after non-conduit repair of tetralogy of Fallot with coronary anomaly / S. Kalra, R. Sharma, S. K. Choudhary [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2000. – Vol. 70. – P. 723–726.
98. Right ventricular outflow tract stent versus BT shunt palliation in Tetralogy of Fallot / D. Quandt, B. Ramchandani, G. Penford [et al.] // *Heart*. – 2017. – Vol. 102, № 24. – P. 1985–1991.
99. Right ventricular outflow tract stenting in severe tetralogy of Fallot: an option to the Blalock-Taussig shunt / A. Peirone, A. Contreras, A. F. Guadagnoli [et al.] // *Rev. Argent. Cardiol.* – 2019. – Vol. 87. – P. 125–130.
100. Right ventricular-pulmonary arterial coupling in patients after repair of tetralogy of Fallot / H. Latus, W. Binder, G. Kerst [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc Surg.* – 2013. – Vol. 46, № 6. – P. 1366–1372.
101. Roche, S. L. Right ventricle: wrong targets? Another blow for pharmacotherapy in congenital heart diseases / S. L. Roche, A. N. Redington // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, № 3. – P. 314–316.
102. Santamore, W. P. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function / W. P. Santamore, L. J. Dell'Italia // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 1998. Vol. 40, № 4. – P. 289–308.
103. Show all authors he American Association for Thoracic Surgery (AATS) – 2022 / J. R. Miller, E. H. Stephens, S. E. Fremes, [et al.] // *Expert Consensus Document: Management of infants and neonates with tetralogy of Fallot*. – 2022. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs>. – 2022. – .07.025/

104. Stenting of the arterial duct: A new approach to palliation for pulmonary atresia / J. L. Gibbs, M. T. Rothman, M. R. Rees [et al.] // *Br. Heart. J.* – 1992. – Vol. 67, № 3. – P. 240–245.
105. Stenting of the right ventricular outflow tract in the high-risk infant with cyanotic teratology of Fallot / C. D. Castleberry, T. M. Gudauskys, S. Berger [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 423–430.
106. Surgery following primary right ventricular outflow tract stenting for Fallot's tetralogy and variants: rehabilitation of small pulmonary arteries / D. J. Barron, B. Ramchandani, J. Murala [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 44. – P. 656–662.
107. Ten-year outcomes of monomorphic ventricular tachycardia catheter ablation in repaired tetralogy of Fallot / M. Laredo, R. Frank, X. Waintraub [et al.] // *Arch. Cardiovasc. Dis.* – 2017. – Vol. 10, № 5. – P. 292–302.
108. Tetralogy of Fallot in the Current Era / E. M. J. P. Mouws, N. M. S. de Groot, P. C. van de Woestijne [et al.] // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2018. – Vol. 8. – P. 30314–30319.
109. Tetralogy of Fallot: Results of a pulmonary valve-sparing strategy / R. D. Stewart, C. L. Backer, L. Young [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 80, № 4. – P. 1431–1438.
110. Tetralogy of Fallot: what operation, at which age / M. Pozzi, D. B. Trivedi, D. Kitchener [et al.] // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* – 2000. – Vol. 17. – P. 631–636.
111. The blalock and taussig shunt revisited / U. Kiran, S. Aggarwal, A. Choudhary [et al.] // *Ann. Card. Anaesth.* – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 323–330.
112. The role of primary surgical repair technique on late outcomes of tetralogy of Fallot: a multicentre study / M. A. Padalino, N. Pradegan, D. Azzolina [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2020. – Vol. 57. – P. 565–573.
113. The Society of Thoracic Surgeons Congenital. Heart. Surgery database. – 2019 – update on outcomes and quality. / J. P. Jacobs, J. E. Mayer Jr., S. K. Pasquali [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2019. – Vol. 107. – P. 691–704.

114. Transatrial-transpulmonary tetralogy of Fallot repair is effective in the presence of anomalous coronary arteries / C. P. Brizard, M. Mas, Y. S. Sohn [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1998. – Vol. 116. – P. 770–779.
115. Transcatheter Pulmonary Valve Implantation: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analyses of Observational Studies / A. Chatterjee, N. S. Bajaj, W. S. McMahon [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, № 8. – P. 006432.
116. Unnatural history of tetralogy of Fallot: prospective follow-up of 40 years after surgical correction / J. A. Cuypers, M. E. Menting, E. E. Konings [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 30, № 22. – P. 1944.
117. Use of carotid and axillary artery approach for stenting the patent ductus arteriosus in infants with ductal-dependent pulmonary blood flow: A multicenter study from the congenital catheterization research collaborative / H. Bauser-Heaton, A. M. Qureshi, B. H. Goldstein [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2020. – Vol. 95, № 4. – P. 726–733.
118. Usefulness of Pulmonary Arterial End-Diastolic Forward Flow Late After Tetralogy of Fallot Repair to Predict a "Restrictive" Right Ventricle / S. Kutty, A. M. Valente, M. T. White [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 21. – № 1. – P. 1380–1386.
119. Ventricular interaction and septal deformation: a model compared with experimental data / R. Beyar, S. J. Dong, E. R. Smith [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 65, № 6. – P. 2044–2056.
120. Ventricular size and function assessed by cardiac MRI predict major adverse clinical outcomes late after tetralogy of Fallot repair / A. L. Knauth, K. Gauvreau, A. J. Powell [et al.] // *Heart*. – 2008. – Vol. 94, № 2. – P. 211–216.
121. Volume load-induced right ventricular dysfunction in animal models: insights in a translational gap in congenital Heart disease / G. P. L. Bossers, Q. A. J. Hagdorn, M. J. Ploegstra [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2018. – Vol. 20, № 4. – P. 808–812.

122. What is the optimal age for repair of tetralogy of Fallot? / G. S. Van Arsdell, G. S. Maharaj, J. Tom [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, № 9. – P. 123–129.