

НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д.
Асфендиярова»

УДК 616.121 – 007.253 [616 – 08 – 035/.039.35]

На правах рукописи

МАЛЛЕН АЙГЕРИМ КУАТОВНА

**Диагностика и комплексная терапия легочной артериальной гипертензии
у детей с врожденным лево-правым шунтированием крови**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты
к.м.н., ассоциированный профессор
(доцент) Нургалиева Ж.Ж.;
MB, ChB, PhD, FESC, FRSA,
Газван Бутрос

Республика Казахстан
Алматы, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	7
ВВЕДЕНИЕ.....	9
Актуальность проблемы	9
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР: ПРОБЛЕМЫ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМ ЛЕВО-ПРАВЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ КРОВИ.....	17
1.1. История изучения легочной артериальной гипертензии	17
1.2. Врожденные пороки сердца как причина легочной артериальной гипертензии.....	22
1.3. Патофизиология легочной артериальной гипертензии при врожденном пороке сердца с лево-правым шунтированием крови	29
1.4. Регистр легочной гипертензии	34
1.5. Диагностика легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови у детей.....	36
1.5.1. Клиническая картина	36
1.5.2. Лабораторное обследование	37
1.5.3. Эхокардиография	38
1.5.4. Компьютерная томография высокого разрешения. Магнитно- резонансная томография сердца	42
1.5.5. Катетеризация правых отделов сердца	43
1.6. Тактика ведения легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови	50
1.7. Прогноз при ассоциированной легочной артериальной гипертензии при врожденном лево-правом шунтировании крови	52
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	57
Материал исследования.....	59
Методы исследования.....	61
3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	67
3.1. Демографические данные и структура популяции детей с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови	68
3.2. Данные клинико-лабораторного обследования	74
3.3. Данные дооперационного эхокардиографического обследования	75

3.4. Данные инвазивного измерения гемодинамики и коррекция врожденного лево-правого шунтирования крови.....	78
3.5. Данные послеоперационного эхокардиографического обследования	82
4. ОБСУЖДЕНИЕ	84
5. КЛАССИФИКАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СТАДИЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМ ЛЕВО-ПРАВЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ КРОВИ У ДЕТЕЙ..	95
6. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМ ЛЕВО-ПРАВЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ КРОВИ У ДЕТЕЙ..	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	102
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	119
Приложение 1.	119

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В диссертации использованы ссылки на следующие нормативные документы:

1. Приказ «Об утверждении Перечня орфанных (редких) заболеваний» Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 22 мая 2015 года № 370, зарегистрированный в Министерстве юстиции Республики Казахстан 30 июня 2015 года №11511.
2. Клинический протокол «Диагностика и лечение легочной гипертензии», утвержденный Экспертной комиссией по вопросам развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан протокол № 10 от «04» июля 2014 года.
3. «ДОРОЖНАЯ КАРТА по внедрению новых стандартов диагностики и лечения редких болезней у детей в Республике Казахстан на 2017-2019 гг. Министерство здравоохранения Республики Казахстан». Утверждено вице-министром здравоохранения Республики Казахстан Л.М. Актаевой от 7.04.2017г.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

- 1. Легочная артериальная гипертензия** – редкое мультифакториальное заболевание, характеризующееся повышением среднего артериального давления в системе легочных сосудов (СЛАД) ≥ 25 мм.рт.ст зафиксированное в покое при катетеризации правых отделов сердца
- 2. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденным лево-правым шунтированием крови** – патофизиологическое состояние, характеризующееся морфологическими изменениями стенки сосудов легочного русла вследствие длительной перегрузки малого круга кровообращения давлением и/или объемом. В соответствии с определением ЛАГ, данное ремоделирование легочных сосудов, сопровождается повышением среднего давления в малом круге кровообращения ≥ 25 мм.рт.ст., давлением заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) ≤ 15 мм.рт.ст. и легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС) > 3 Единиц Вуда
- 3. Комплексная терапия** – терапия, при которой одновременно используется совокупность лечебных методов и средств, воздействующих на различные звенья патогенеза заболевания.
- 4. Специфическая медикаментозная терапия** – таргетная терапия легочной артериальной гипертензии, селективно воздействующая на легочное сосудистое русло, обеспечивая вазодилатацию и снижающая процессы пролиферации эндотелиального и мышечного слоя легочных артерий.
- 5. Базисная медикаментозная терапия** – лекарственная коррекция гемодинамических нарушений посредством воздействия на преднагрузку (петлевые и калийсберегающие диуретики), постнагрузку (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) и индивидуализированная симптоматическая терапия.
- 6. Кардиохирургическая коррекция** – все виды оперативного устранения врожденного дефекта (наложение заплат, лигирование протока, наложение анастомоза и прочее) с целью восстановления анатомической целостности и гемодинамической функциональности структур сердца в условиях искусственного кровообращения
- 7. Транскатетерная или рентгенэндоваскулярная коррекция** – все виды рентгенэндоваскулярных вмешательств, направленных на устранение врожденного дефекта (имплантация окклюдера в межжелудочковую/межпредсердную перегородку, открытый артериальный проток) с целью восстановления анатомической целостности и гемодинамической функциональности структур сердца в условиях катетеризационной лаборатории.
- 8. Неоваскуляризация** - наличие мелких извитых сосудов по периферии легких, в субплевральных регионах или в области центра долей легкого и

представляющие направление, отличное от нормальных легочных сосудов, что свидетельствует о наличии процесса ремоделирования легочного сосудистого русла.

9. **Регистр** – организованная система, которая использует наблюдательные методы исследования для сбора унифицированных данных (клинических и прочих) для оценки специфических исходов для популяции, определяющейся частным заболеванием, состоянием или нарушением, и которая служит одной или более определенных научным, клиническим или политическим целям (США).

10. **Регистр** - список пациентов, представленных схожими характеристиками. Эти характеристики могут быть заболеванием или исходом (регистр нозологии) или специфическими предметами (методики или лекарственные препараты).

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АВК	Атриовентрикулярный канал
АД	Артериальное давление
Ао	Аорта
АЛАГ	Ассоциированная легочная артериальная гипертензия
АЛАГ-ВПС	Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца
АЭР	Антагонисты эндотелиновых рецепторов
БКК	Большой круг кровообращения
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПР	Врожденный порок развития
ВПС	Врожденный порок сердца
ВТПЖ	Выходной тракт правого желудочка
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДМЖП	Дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	Дефект межпредсердной перегородки
ДПП	Давление в правом предсердии
ДЗЛК	Давление заклинивания легочных капилляров
ДЛД	Диастолическое легочное давление
ЕВ	Единица Вуда
ЕОК	Европейское общество кардиологов
ЗСТ	Заболевания соединительной ткани
ИМТ	Индекс массы тела
ИЛАГ	Идиопатическая легочная артериальная гипертензия
КПОС	Катетеризация правых отделов сердца
КТ	Компьютерная томография
ЛА	Легочная артерия
ЛАГ	Легочная артериальная гипертензия
ЛГ	Легочная гипертензия
ЛАД	Легочное артериальное давление
ЛЖ	Левый желудочек
ЛЛА	Левая легочная артерия
ЛП	Левое предсердие
ЛСС	Легочное сосудистое сопротивление
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ОАП	Открытый артериальной проток
ОВРТ	Острый вазореактивный тест
ПЖ	Правый желудочек
ПП	Правое предсердие
ППТ	Площадь поверхности тела
ПЛА	Правая легочная артерия
РСС	Расчетное системное сопротивление
РЛС	Резистентность легочный сосудов

ССАД	Среднее системное артериальное давление
САД	Систолическое артериальное давление
СМТ	Специфическая медикаментозная терапия
СЛАД	Среднее легочное артериальное давление
СДПЖ	Систолическое давления в правом желудочке
СЭ	Синдром Эйзенменгера
ТАДЛВ	Тотальный аномальный дренаж легочных вен
ФК	Функциональный класс
ХТЭЛГ	Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ЭхоКГ	Эхокардиография
ЭКГ	Электрокардиография
FDA	Federal Drug Administration
HIF	Hypoxia inflammation factor
NYHA	New York Heart Association
PVRI	Pulmonary Vascular Research Institute
TAPSE	Tricuspid annulus plane systolic excursion
REVEAL	Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management
6-MTX	6-тиминутный тест ходьбы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Легочная гипертензия (ЛГ) – редкое мультифакториальное заболевание характеризующееся повышением среднего артериального давления в системе легочных сосудов (СЛАД) ≥ 25 мм.рт.ст зафиксированное в покое при катетеризации правых отделов сердца [1]. Легочная гипертензия развивается в любом возрасте, начиная с периода новорожденности.

ЛАГ при врожденном лево-правом шунтировании крови (АЛАГ-ВПС) в детском возрасте – патофизиологическое состояние, характеризующееся морфологическими изменениями стенки сосудов легочного русла вследствие длительной объемной перегрузки малого круга кровообращения. В соответствии с определением ЛАГ, данное ремоделирование легочных сосудов, сопровождается повышением среднего давления в малом круге кровообращения ≥ 25 мм.рт.ст., давлением заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) ≤ 15 мм.рт.ст. и легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС) > 3 Единиц Вуда (ЕВ) [2]. При этом уровень нормального давления в легочной артерии для детей определен в пределах 14 мм.рт.ст. [1], [3]–[7].

В педиатрической практике следует помнить о том, что анатомо-физиологические особенности детского возраста существенно сказываются на клинических проявлениях и течении АЛАГ-ВПС [8]–[12]. В диагностике ЛАГ у детей следует учитывать отличный от взрослых уровень системного давления, выраженную разницу в легочном сосудистом сопротивлении у новорожденных, которое (у доношенных) в первые 2 месяца после рождения превышает таковое у взрослых [13]–[17], доминирование морфологии правого желудочка сердца, вследствие особенностей фетальной циркуляции кровообращения; постоянно меняющиеся в динамике антропометрические характеристики растущего организма ребенка и многое другое.

Врожденные пороки сердца (ВПС) представляют наиболее распространенную категорию (до 28%) среди всех врожденных пороков развития (ВПР). Систематический обзор и мета-анализ, проведенный в 2011 году [18], определил, что ежегодно в мире рождается около 1,35 миллионов детей с врожденными пороками сердца. В этом же исследовании, при изучении структуры ВПС, было определено, что наиболее часто встречаются пороки с лево-правым шунтированием крови (57%), такие как дефект межжелудочковой (ДМЖП), межпредсердной перегородки (ДМПП), открытый артериальный проток (ОАП), тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ), атриовентрикулярная коммуникация (АВК) и пр. Данная врожденная анатомическая патология обуславливает нарушение гемодинамики с объемной перегрузкой малого круга кровообращения. При наличии врожденного лево-правого шунтирования крови стенки легочных сосудов изначально испытывают иную нагрузку, относительно анатомически интактного сердца. В половине случаев при естественном течении ВПС с лево-правым шунтированием крови развивается осложнение в виде легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [19].

Таким образом, из 1,35 миллионов детей с врожденным лево-правым шунтированием крови, ежегодно при условии терапевтического невмешательства, около 400 тысяч детей находятся в зоне риска развития ЛАГ. По данным регистров Педиатрической ЛАГ, АЛАГ-ВПС представляют собой от 36% (регистр TOPP - The Tracking Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension, 2016 г.) до 42% (Национальный регистр Нидерландов, год) среди переходной ЛАГ, и до 72% среди случаев прогрессирующей ЛАГ (Национальный регистр Нидерландов). Ежегодная заболеваемость АЛАГ-ВПС в Нидерландах составила 21,9 случаев на миллион детского населения [20]. При этом, выживаемость при АЛАГ-ВПС значительно превышает таковые показатели среди прочих групп ЛАГ и составляет 92,3%, 83,7% и 56,9% на 1, 3 и 5 год, в соответствии с ретроспективным анализом регистра Великобритании [20].

При обсуждении особенностей АЛАГ-ВПС у детей на конференции по легочной гипертензии в Панаме в 2011 г., Педиатрической группой легочных сосудистых заболеваний (Pediatric Pulmonary Vascular Disease Group) было предложено определение АЛАГ с учетом гемодинамики ВПС: повышение среднего артериального давления в системе легочных сосудов ≥ 25 мм.рт.ст., с повышением индекса резистентности легочных сосудов (иРЛС) $> 3,0$ Ед. Вуда/м² для двухжелудочковой циркуляции [21]. Данная формулировка хорошо подчеркивает анатомо-физиологическую разницу между ВПС с лево-правым шунтированием и ВПС с одножелудочковой циркуляцией крови. Последняя не подлежит радикальной хирургической коррекции, тогда как при септальных дефектах существует техническая возможность полного анатомического и функционального восстановления. АЛАГ-ВПС, является одним из важнейших показателей операбельности [22]–[25]. При принятии решения о тактике ведения ребенка с ВПС учитываются данные по классификации дефекта и преморбидный фон. Катетеризация сердца с проведением функциональной пробы предоставляет текущую и прогностическую информацию. Рядом авторов, была проведена разработка критериев оценки эффективности терапии АЛАГ-ВПС и операбельности ВПС с лево-правым шунтированием крови, основанная на остром вазореактивном тесте при катетеризации правых отделов сердца, [6], [26], [27].

В настоящее время, повсеместно практикуется оперативное лечение посттрикуспидальных нерестриктивных дефектов большого размера (ДМЖП, ОАП) в возрасте до 2 лет без проведения предварительной катетеризации, что позволяет избежать развития ЛАГ. Тогда как для претрикуспидальных дефектов хирургическое вмешательство может быть отсрочено в связи с отсутствием перегрузки давлением [28]. Такие прогностические критерии не универсальны, что затрудняет принятие клинических решений. Только тщательный комплексный отбор (отсутствие врожденной экстракардиальной патологии, инфекционных процессов, признаков ремоделирования миокарда по типу гипертрофии/потери компактности/дилатации и других, а так же, антропометрические критерии и показатели анализов крови в пределах возрастных норм) и определение показаний к радикальной коррекции ВПС (наличие технической возможности анатомического восстановления структуры

сердца с целью устранения гемодинамических нарушений) улучшает течение послеоперационного периода и снижает риск развития ЛАГ в отдаленные сроки [22], [28].

Все большее количество детей после коррекции врожденного порока сердца доживают до взрослого возраста. Своевременная диагностика с применением современных методов исследования и адекватная тактика ведения детей с ВПС объясняет увеличение количества случаев благоприятного течения патологии при взрослении пациентов, у которых ремоделирована анатомическая структура сердца. По отдельным данным около 10% взрослого населения после коррекции ВПС в детском возрасте страдают АЛАГ-ВПС [29].

Применение специфической медикаментозной терапии (СМТ) повысила эффективность оперативного лечения пациентов с АЛАГ-ВПС [30]–[36]. На сегодняшний день, разработаны рекомендации по вопросам тактики медикаментозной подготовки пациентов в предоперационном периоде. Несмотря на это, длительность приема лекарств в послеоперационном периоде при условии восстановления нормальной гемодинамики, а также назначение предоперационной медикаментозной подготовки остаются нерешенными.

Ресурсы доказательной медицины для пациентов детского возраста ограничены и часто представлены данными опыта отдельных экспертных центров легочной гипертензии зарубежных стран [30], [32], [37]–[44]. Отмечается отсутствие проспективных исследований в детской и подростковой практике ведения ЛАГ, за исключением ТОРР исследования, опубликованного в январе 2016 года [45].

Таким образом, АЛАГ-ВПС детского возраста является актуальной проблемой современной кардиохирургии и кардиопульмональной медицины. Вопросы о целесообразности предоперационной подготовки посредством назначения СМТ, определения операбельности и сроков кардиохирургического вмешательства, объем и длительность СМТ в послеоперационном периоде, разработка информационных баз данных с регистрацией пациентов с АЛАГ-ВПС с целью динамического наблюдения и оценки эффективности проводимой терапии остаются нерешенными для международного медицинского сообщества.

Цель исследования: усовершенствовать диагностику и комплексное лечение легочной артериальной гипертензии при врожденных пороках сердца у детей.

Задачи

1. Установить частоту выявляемости ЛАГ, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови;
2. Адаптировать критерии оценки результата вазореактивного теста у детей с врожденным лево-правым шунтированием крови для определения операбельности;
3. Усовершенствовать алгоритм комплексной терапии ЛАГ при врожденном лево-правом шунтировании крови;

4. Адаптировать протокол диагностики и лечения ЛАГ для детей с врожденным лево-правым шунтированием крови.

Научная новизна

1. Впервые установлена регистрируемая частота выявляемости ЛАГ при врожденном лево – правом шунтировании крови у детей по опыту одного центра в Республике Казахстан;
2. Адаптированы диагностические критерии оценки операбельности ВПС по результатам вазореактивного теста при АЛАГ-ВПС у детей по опыту одного центра в Республике Казахстан;
3. Впервые в Республике Казахстан адаптировано международное руководство (2015, ESC/ESR, AEPС) по диагностике и лечению ЛАГ при ВПС с лево-правым шунтированием крови у детей;
4. Разработан алгоритм диагностики и комплексной терапии легочной артериальной гипертензии при врожденном лево-правом шунтировании крови у детей.

Практическая значимость

1. Знание частоты выявляемости АЛАГ-ВПС среди детского населения будет способствовать организации разработки реестра детей с исследуемым заболеванием, что позволит оптимизировать алгоритмы оказания квалифицированной медицинской помощи детям с АЛАГ-ВПС, производить расчетную калькуляцию необходимого лекарственного обеспечения и прогнозировать уровень инвалидизации среди данной категории пациентов.
2. Адаптированные критерии оценки операбельности АЛАГ-ВПС по результатам вазореактивного теста являются рациональными для применения в клинической практике и позволяют улучшить течение раннего послеоперационного периода.
3. Применение протокола диагностики и лечения АЛАГ-ВПС с включением адаптированных критериев оценки операбельности, алгоритма диагностики и ведения детей с данной патологией, улучшает ранние результаты оперативного или транскатетерного лечения врожденного лево-правого шунтирования крови.
4. Адаптированный алгоритм диагностики и лечения АЛАГ-ВПС у детей (авторское свидетельство №2866 от 13 сентября 2018 года) является доступным к применению в практическом здравоохранении, позволяет проводить своевременную диагностику и определять тактику ведения детей с АЛАГ-ВПС как в до-, так и в послеоперационном периоде.
5. Разработанная классификация клинических стадий АЛАГ-ВПС у детей (авторское свидетельство №1163 от 23 апреля 2018) позволяет дифференцировать подход к тактике ведения детей на различных стадиях в клинической практике детского кардиолога и кардиохирурга.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденным лево-правым шунтированием крови, серьезное осложнение ВПС у детей с частотой выявляемости 17,45%.
2. Модифицированный критерий Barst для интерпретации «положительного» ответа на ОВРТ у пациентов с системно-легочным шунтированием при $Q_p/Q_s \geq 1,5$: снижение среднего легочного артериального давления более 20%, и конечным показателем ЛСС < 3 Ед. Вуда/м² позволяет прогнозировать течение легочной артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде [46].
3. Комплексная терапия АЛАГ-ВПС, включающая в себя назначение СМТ с базовой медикаментозной терапией с последующей оперативной / транскатетерной коррекцией ВПС, снижает риск развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, ускоряет морфофункциональное восстановление сердца и улучшает прогноз в раннем послеоперационном периоде.
4. Усовершенствованный алгоритм диагностики и ведения детей с АЛАГ-ВПС позволяет проводить своевременную диагностику и определять тактику ведения детей с АЛАГ-ВПС как в до-, так и в послеоперационном периоде на всех этапах оказания медицинской помощи.

Личный вклад автора

Автор в течение 4 лет проводила диагностику, непосредственно участвовала в определении тактики ведения и лечения пациентов с АЛАГ-ВПС. В рамках диссертационной работы все амбулаторные, стационарные, интраоперационные и реанимационные эхокардиографические исследования с интерпретацией данных и наблюдением в динамике были проведены непосредственно автором. Помимо этого, автор проводила трансторакальную эхокардиографическую поддержку при транскатетерном закрытии врожденных дефектов с системно-легочным сбросом в процедурах инвазивного измерения гемодинамики (катетеризации сердца). Были проведены литературный поиск по заданной проблеме, сбор базы данных с формированием впервые разработанного реестра, первичная обработка материала, статистический анализ, интерпретация полученных результатов с разработкой классификации клинических стадий АЛАГ-ВПС, алгоритма диагностики и ведения детей с врожденными пороками сердца с лево-правым шунтированием крови.

Внедрение в практическое здравоохранение и обучающий процесс

Разработанный алгоритм диагностики и ведения легочной артериальной гипертензии при врожденном лево-правом шунтировании крови, а также

классификация клинических стадий АЛАГ-ВПС основаны на результатах проведенного исследования и предназначены для внедрения в клиническую практику детских кардиологов и кардиохирургов, а также в учебные программы интернатуры и резидентуры АО «КазМУНО» и НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», АО «ННЦХ им. А.Н. Сызганова».

Опубликованные работы

В процессе диссертационного исследования по материалам и результатам были опубликованы 20 работ. Из них 7 тезисов (3 на английском языке), представленных на зарубежных международных конференциях, из них 7 зарубежных (Таблица 1); 8 статей (2 на английском языке) из которых 6 в журналах, рекомендованных Комитетом контроля в сфере образования и науки МОН РК, 1 в зарубежном специализированном журнале, 1 в зарубежном индексируемом журнале базы данных Scopus (Таблица 2); 3 учебно-методических пособия по теме диссертационного исследования (Таблица 3); 2 авторских свидетельства (Приложение 1). В ходе исследования текущие результаты были доложены на 3х международных конференциях, из них 2 зарубежные (Таблица 4).

Таблица 1. Список опубликованных тезисов по результатам диссертационного исследования

№	Наименование тезиса	Где и когда опубликован
1	Причины летальности после кардиохирургических вмешательств у детей до года.	Материалы XIX Международной конференции "Здоровье семьи-21 век" г. Сочи 2015г 27 апреля-4 мая. С. 4-5. опубликованы на сайте электронного научного журнала "Здоровье семьи-21 век": http://fh-21.perm.ru/materials.php
2	Echocardiographic criteria for selecting patients for ventricular septal defect device closure.	«The priorities of the word science: experiments and scientific debate» 17-18 june,2015 North Charleston, SC, USA. Proceedings of the VII International scientific conference Part I/ Natural and Technical Sciences. ISBN-13:978-1515019855 DOI-10:1515019853. p 99 VII Международная конференция: «Приоритеты мировой науки: эксперимент и научная дискуссия» 17-18 июня 2015, Северный Чарльстон, США. С.99
3	Facing the challenge with the absence of pulmonary hypertension registry in Kazakhstan	11th ORPHEUS Conference, March 10th - 12th, 2016. Lost in translation? From medical studies to clinical research Germany.
4	Легочная гипертензия у детей с врожденным лево-правым шунтированием крови	IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "инновации в здоровье нации" Санкт Петербург 9-10 ноября 2016 г. б С. 148-151
5	The clinical-stage classification of	VI Евразийский конгресс кардиологов, 18-19 апреля, 2018 г., Москва, Российская Федерация. ISBN 978-5-9909887-4-3,

	pulmonary arterial hypertension	Москва: 63.
6	Conservative correction of the open arterial duct at prematurely born newborns	Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Student (Kharkiv, April 18-20, 2018). – Kharkiv: nuph, 2018. – 219 p. ISSN 2616-6615
7	Effect of Modified Ultrafiltration of blood on the immune response of body in children	Cardiology in the young: 52 nd Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (May 9-12, 2018). Vol 28. ISSN: 1047-9511. DOI: 10.1017/S1047951118000318. Cambridge University Press. IF (2017) 0,978 RG Journal Impact 2015 0,28

Таблица 2. Список опубликованных статей по результатам диссертационного исследования

№	Наименование статьи	Где и когда опубликована
1	Ранний и отдаленный послеоперационный период у детей с врожденными пороками сердца, осложненными легочной гипертензией.	Педиатрия и детская хирургия, №2 (80) 2015г., спецвыпуск- с. 105-106. Алматы, Казахстан
2	Оценка послеоперационного периода у детей с легочной артериальной гипертензией	PVRI Chronicle, Vol 3 - Issue 1, January 2016 - June 2016, ISSN 2057-5353,
3	Клинико-лабораторная характеристика ревматической лихорадки с формированием порока сердца у детей	Вестник КазНМУ №4, 2017:462-464 ISSN: 2524-0692 (online) ISSN:2524-0684 (print)
4	Ultrasound facilities in predicting Pulmonary Arterial Hypertension in children with congenital left-to-right shunting.	Вестник АГИУВ №3, 2017: 64-66. ISSN 1995-5871
5	The clinical-stage classification of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-pulmonary shunt in children	Вестник АГИУВ, №1, 2018: 20-23. ISSN 1995-5871
6	Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца в детской практике (обзор литературы)	Вестник КазНМУ №2, 2018: 74-79 ISSN: 2524-0692 (online) ISSN:2524-0684 (print)
7	Диагностика и тактика ведения легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца у детей	<u>Педиатрия және бала хирургиясы</u> , №2 (92), 2018: 69-76 ISSN: 1811-8666
8	Ретроспективный анализ эффективности острого вазореактивного теста	Российский кардиологический журнал. 2018; 23(7):41–46 http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-41-46

	как критерия операбельности детей с врожденным лево-правым шунтированием крови, осложненным легочной артериальной гипертензией	
--	--	--

Таблица 3. Список учебно-методических пособий по теме диссертационного исследования

1	Диагностика и лечение легочной гипертензии	ISBN 978-601-7830-06-9 (учебное пособие) Алматы -2015. - 32с
2.	Справочник по диагностике и лечению врожденных пороков сердца	Учебник/ – Алматы, 2015 -110с. ISBN 978-601-7830-07-6
3.	Диагностика и лечение легочной артериальной гипертензии у детей с врожденным лево-правым шунтированием крови	Учебное пособие – 1-ое изд. Алматы: Казак университеті, 2019 ISBN 978-601-04-3871-2

Таблица 4. Выступления с докладами

№	Название конференции	Дата, место	Название доклада
1	II Центрально-Азиатский Симпозиум по легочной гипертензии «Мультидисциплинарные подходы в диагностике и лечении легочной гипертензии»	1-2 Октября 2015 года, Астана	Особенности ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (устный доклад)
2	11th ORPHEUS Conference. Lost in translation? From medical studies to clinical research.	Март 10 - 12, 2016, Германия	Facing the challenge with the absence of pulmonary hypertension registry in Kazakhstan (постерный доклад)
3	Совместный симпозиум Ассоциации легочной гипертензии Саудовской Аравии (SAPH) и Центрально Азиатской группы Международного Исследовательского института заболеваний сосудов легких (SAPH)	28-29 сентября 2016 года, г Сары Ой, Кыргызстан	Клинический случай легочной артериальной гипертензии у ребенка с врожденным пороком сердца (устный доклад)

Объем диссертации и ее структура

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста. Структура представлена введением, обзором литературы, главами Материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, заключение. Также даны практические рекомендации и приложения. Рукопись сопровождается 17 рисунками, 28 таблицами, 1 приложением, 3 формулами. Библиографический список содержит 234 литературных источника, включая исторические ссылки на оригинальные исследования на русском и иностранном языках.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР: ПРОБЛЕМЫ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМ ЛЕВО-ПРАВЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ КРОВИ

1.1. История изучения легочной артериальной гипертензии

Исследования анатомии, физиологии и патологии кардиопульмональных структур являются относительно молодым разделом знаний. Только в 1733 году, Stephen Hales обнаружил разницу между системным и легочным давлением, помимо этого, автор зафиксировал разницу давления в покое, при нагрузке и при вентилировании легких. Данная информация дополнила накопленные знания со времен Леонардо ДаВинчи, который помимо описания анатомии малого круга кровообращения, так же впервые описал такой врожденный порок сердца (ВПС), как тотальный аномальный дренаж легочных вен [47], [48]. В 1628 году в публикации Harvey [48], [49] была описана гемодинамика и функциональные различия правых и левых отделов сердца.

Первое описание взаимодействия системы кровообращения легких и правого желудочка при аутопсии относится к середине 18 века, когда Морганьи в 1762 году обнаружил гипертрофию правого желудочка при легочной эмфиземе [47].

Постепенно, в медицинском сообществе нарастали дискуссии о возможных причинах цианоза у детей и подростков. Морганьи и Уильям Хантер выдвинули два противоположных, однако не взаимоисключающих мнения [50]. Так причиной цианоза являлся венозный застой и смешение артериальной и венозной крови. Однако не всегда была взаимосвязь между клиническими данными и патологоанатомическими находками. Септальные дефекты регистрировались не так часто. Французский терапевт Корвизарт в 1806 году дополнил данные дебаты публикацией нескольких клинических случаев, с презентацией одышки и цианоза [48]. Он уточнил, что симптомом при физикальном обследовании, являлось дрожание грудной клетки при пальпации, которое создавалось за счет диастолического дрожания при поражении клапанов сердца. От момента обращения, в течение последующих нескольких лет состояние пациентов прогрессивно ухудшалось и в итоге наступал летальный исход. При вскрытии обнаруживалось значимое расширение правых отделов сердца и легочной артерии. Состояние трикуспидального клапана было плачевным, помимо прочего, был диагностирован дефект межпредсердной перегородки.

В дискуссиях Корвизарт предполагал патофизиологию возникновения цианоза вследствие право-левого шунтирования крови, которое возможно изначально было лево-правым. Он подтверждал зависимость направления шунта от «энергии», с которой сокращаются правые и левые отделы сердца. Так, если под «энергией» понимать «давление», то можно предполагать тот факт, что Корвизарт уже имел представление о гемодинамике септальных пороков сердца.

Следующим этапом стала публикация Ernst von Romberg, который в 1891 году также на аутопсии обнаружил изменения легочных сосудов при отсутствии патологии легких. В связи с тем, что найти причину для данного явления было невозможно, он назвал его склерозом легочных сосудов. Следом Eisenmenger в 1897 году описал клинический случай пациента 32-х лет с цианозом и деформацией пальцев и ногтей. По результатам аутопсии, у него был выявлен большой дефект межжелудочковой перегородки со смещением аорты вправо без стеноза легочной артерии и легочное артериальное русло было склерозировано [51]. Эхом прозвучал доклад Abel Ayerza в 1901 году о клиническом синдроме, который включал в себя хронический цианоз, одышку и полицитемию в сочетании со склерозом легочной артерии у пациента с диагностированным сифилисом [52].

Сам же термин легочная гипертензия впервые прозвучал в 1950 г.: P. Wood опубликовал свой труд [53], в котором проанализировал 233 случая с подозрением на врожденный порок сердца. При этом, 142 пациентам была проведена катетеризация сердца с применением нейлоновых катетеров по технологии, описанной McMichael and Sharpey-Schafer [54], [55]. И уже в следующем 1951 году, в публикации Dresdale и Michtom [56] описывали наблюдение 39 пациентов с повышением давления в легочной артерии. Данная публикация может служить первым описанием гемодинамических разновидностей ЛГ без указания этиологии. Звучали гипотезы о вазоконстрикторном механизме развития ЛГ в отдельных случаях. Первую классификацию легочной гипертензии опубликовал Wood в 1952 году (Таблица 3). Его версия была направлена на патофизиологию процесса развития ЛГ [57]. После серии аутопсий в 1958 году Heath и Edwards доложили о разной степени выраженности изменений в легочном русле при объемной перегрузке вследствие лево-правого шунтирования крови [58]. Авторы классифицировали их на 6 групп (Таблица 4) [58]. Однако морфологические изменения сложно было определить по результатам аутопсий, поскольку их распределение по всему малому кругу кровообращения было ассиметричным. При этом клинические проявления не всегда проявляли должную степень корреляции с патоморфологическими процессами.

Объемную работу провели С.А. Wagenvoort и N. Wagenvoort, представив результаты наблюдения за 156 пациентами с легочной гипертензией со всей Европы в 1970 году [59]. Таким образом, ЛГ была уже не единичным сообщением после аутопсии.

Таблица 3. Патофизиологическая классификация легочной гипертензии P.Wood, 1952 г.

Группа	Описание
Пассивная	Импеданс легочного венозного дренажа, как при митральном стенозе и вено-окклюзионной болезни
Гиперкинетическая	Повышенный кровоток, как при дефектах межпредсердной и межжелудочковой перегородок

Обструктивная	Импеданс потока через магистральные легочные артерии, как при легочной эмболии, медиастиальном фиброзе и шистозоматозе
Облитерационная	Импеданс потоку через малые сосуды при первичной легочной гипертензии и коллагеновых заболеваниях сосудов
Вазоконстрикторная	Вторичный импеданс из-за гипоксически-индуцированной вазоконстрикции, как при высокогорной болезни, серповидноклеточной анемии и апноэ сна
Полигенная	Болезни паренхимы легких, которые приводят к гипоксемии, как ХОБЛ и интерстициальный легочный фиброз

Таблица 4. Морфологическая классификация Heath и Edwards, 1958 г.

	Степень гипертензионной болезни сосудов легких					
	1	2	3	4	5	6
Тип реакции интимы	Нет					
		Клеточная				
			Фиброз и фиброэластоз			
				«плексиформные изменения»		
Состояние меди и стенок артерий и артериол	Гипертрофия					
			Некоторая общая дилатация			
				Локальные «дилатации»		
					ЛГС*	
						НА**

* - ЛГС легочный гемосидероз ассоциированный с раздутыми, тонкостенными артериальными сосудами по всему легкому.

** - НА некротизация артерий

Главной повесткой встречи Всемирной Организации Здравоохранения в 1973 году в Женеве была первичная легочная гипертензия. С.А. Wagenvoort и N. Wagenvoort совместно с Heath и Edwards разработали основы патогистологической градации изменений легочного сосудистого русла при ЛГ. В 1975 году В.И. Бураковский с соавт. предложили классифицировать ЛГ по гемодинамическим характеристикам системного и легочного кровообращения (Таблица 5). Классификация не предусматривала этиологические и клинические аспекты ЛАГ.

Таблица 5. Гемодинамическая классификация легочной гипертензии В.И. Бураковского с соавт., 1975 г.

Группа гипертензии	Отношение систолического давления в легочной артерии к	Сброс крови по отношению к минутному объему малого
--------------------	--	--

	системному давлению, %	артериальному давлению, %	круга кровообращения, %
Ia	До 30		<30
Ib	До 30		>30
II	До 70		50-60
IIIa	>70		>40
IIIb	<100		<40
IV	100		право-левый

В 1978 году Рабинович с соавт. разработал количественный метод оценки состояния легочного русла у детей до года и детей младшего возраста [60]–[62]. Появились первые систематизированные знания о клинических проявлениях и патоморфологии легочной гипертензии, а также разработаны классификации с учетом этиологии ЛГ. На сегодняшний день было проведено 4 пересмотра классификации ЛГ (1998г, 2003г, 2008г, 2013г). Необходимо упомянуть патофизиологическую классификацию легочной гипертензии на пре- и посткапиллярную в зависимости от гемодинамического расположения первичной патологии относительно легочных капилляров. Данная классификация отражает уровень гемодинамических изменений относительно легочных капилляров, что в свою очередь позволяет понять отличие легочной артериальной (прекапиллярной) от легочной венозной (посткапиллярной) гипертензии.

Постепенно исследователи приходили к пониманию патоморфологии легочной гипертензии при врожденном право-левом шунтировании крови. При рассмотрении АЛАГ с ВПС в Дана Пойнт в 2008 году разработаны анатомо-патофизиологическая и клиническая классификации, отражающие различные виды дефектов с гемодинамическими нарушениями, приводящими к развитию ЛАГ. Однако как уже упомянуто в публикациях R. Barst [63] и Del Cerro с соавт. [64] многие особенности детского возраста не были учтены. В педиатрической практике некорректно ориентироваться по абсолютным значениям размера дефекта. Нерестриктивный ДМЖП большого размера для ребенка в возрасте до 1 года, может быть рестриктивным дефектом малого размера для взрослого.

Для педиатрической категории пациентов с легочной гипертензией на встрече Исследовательского института легочных сосудов (PVRI) в 2011 году в Панаме была предложена адаптированная классификация ЛГ (Таблица 6), с учетом анатомо-физиологических особенностей детского возраста [64].

Таблица 6. Обобщенная схема 10 базовых категорий Педиатрической Легочной гипертензии

Категория	Описание
1	Пренатальная или гестационная гипертензивная болезнь легочных сосудов
2	Перинатальная мальадаптация легочных сосудов

3	Педиатрическая кардиоваскулярная болезнь
4	Бронхопульмональная дисплазия
5	Изолированная педиатрическая гипертензивная болезнь сосудов легких
6	Мультифакториальная педиатрическая гипертензивная болезнь сосудов легких при врожденных синдромах мальформации
7	Детские болезни легких
8	Тромбоэмболическая болезнь детского возраста
9	Гипобарическая гипоксическая среда в детском возрасте
10	Педиатрическая гипертензионная болезнь сосудов легких, ассоциированная с прочими системными нарушениями

В то же время была предложена разработанная функциональная классификация [65], с учетом педиатрической специфики. Было выделено пять функциональных классов для пяти различных возрастных групп (0-6 мес., 6 мес. – 1 год, 1-2 года, 2-5 лет и 5-16 лет), однако данная классификация не получила широкого распространения в связи с неудобством применения в повседневной клинической практике.

При проведении диагностики одновременно проводились исследования по терапевтическим возможностям при АЛАГ-ВПС. Длительное время медикаментозное лечение сводилось к симптоматическому принципу, с целью снижения постнагрузки (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), преднагрузки (диуретики), вазодилатации (нитраты, эуфиллин, нифедипин). Однако, в 1995 году у внутривенной формы эпопростенола появляется одобрение Food and Drug Administration (FDA) для применения у пациентов с легочной гипертензией умеренного и выраженного функциональных классов в США [66]. Таким образом произошел «прорыв» во всех направлениях изучения АЛАГ-ВПС: этиология, патофизиология, патоморфология, клиническое течение, диагностика, лечение. Знания о легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца с системно-легочным сбросом, значимо расширились за последние декады. Многочисленные публикации, посвященные диагностике АЛАГ-ВПС в педиатрической практике, оперативной тактике ведения врожденного лево-правого шунтирования крови, возможности применения специфической медикаментозной терапии легочной гипертензии в до- и послеоперационном периоде у детей с ВПС свидетельствуют о живом интересе исследователей и практических клиницистов к изучаемой проблеме. В Республике Казахстан детская кардиохирургия и кардиология прогрессивно развиваются в течение последних десятилетий, что обуславливает острую необходимость интенсификации исследовательской активности в области осложнений естественного течения врожденных пороков сердца и особенностей послеоперационного ведения детей с АЛАГ-ВПС.

1.2. Врожденные пороки сердца как причина легочной артериальной гипертензии

АЛАГ-ВПС представляет собой сложный симптомокомплекс со специфическими патоморфологическими и гемодинамическими особенностями, обуславливающими широкий спектр задач для клинической практики. Данное состояние – это серьезное осложнение у значимого количества пациентов с естественным течением врожденного порока сердца. В настоящее время хирургическая коррекция ВПС с лево-правым шунтированием крови возможна с момента рождения ребенка, что значительно снижает показатели летальности и развития осложнений от них. Именно данная тактика, начиная с 1959-го года, обуславливает снижение вторичных заболеваний сосудов легких при ВПС. Многочисленные исследования посвящены изучению дефектов сердца и магистральных сосудов, при которых наиболее часто встречаются случаи развития легочной гипертензии. Непрерывность развития диагностических возможностей ВПС дает возможность определять конкретные индивидуальные риски для развития морфологических изменений сосудов легких [67].

Впервые врожденный порок сердца был прооперирован без официального разрешения в 1938 году, когда доктор Гросс лигировал открытый артериальный проток у девочки 7 лет в детской клинике Бостона. Коррекция врожденного порока сердца с применением искусственного кровообращения впервые были проведены в клинике Майо и в Университетском госпитале Миннесоты в 50-х годах двадцатого века [68]. Последующее интенсивное развитие кардиохирургии столкнулось с АЛАГ-ВПС, как с фактором, который воздействует на исход оперативного вмешательства [76], [100], [101]. При рассмотрении перспектив дальнейшего развития детской кардиологической и кардиохирургической служб следует тщательно изучить пройденный путь к сегодняшней позиции.

На сегодняшний день врожденная патология сердца и магистральных сосудов занимает наибольший удельный вес среди всех пороков развития [18], [72]–[76]. Распространенность ВПС выраженно колеблется как во времени, так и в географии. Частота рождаемости детей с ВПС возросла с 0,6 на 1000 живорожденных в 1930-1934 годах до 9,1 на 1000 живорожденных в публикациях после 1995г. При этом, кривая роста оказалась S-образной: с первой волной роста между 1930 и 1960 годами, после чего наблюдалась относительная стабилизация показателей на уровне 5,3 на 1000 живорожденных в 1961-1975 гг. Второй эпизод роста фиксировался в 1975-1995 годах, после чего в течение последних 25 лет наблюдается плато на уровне 9,1 на 1000 живорожденных [18]. Данный факт отражает динамику улучшения качества диагностики врожденных пороков сердца у новорожденных детей.

Относительно удельных показателей по странам Европы, самая большая частота была зафиксирована данными Калифорния – Кайзер, опубликованными в 1970 году. Наиболее низкий показатель в 0,21% был представлен Файлером в 1980 году, когда были проанализированы данные с области Новой Англии между 1969 и 1974гг. Прослеживается определенная корреляция между

заболеваемостью краснухой и выявляемостью ВПС на территории Японии. [75].

Географическая эпидемиология так же различается в показателях от 1,9 на 1000 живорожденных в Африке, до 9,3 на 1000 живорожденных в Азии [18]. Стоит отметить определенную положительную корреляцию между уровнем экономического развития региона и официальной частотой рождения детей с врожденными пороками сердца. Так при высоком уровне экономического развития, наблюдается самые высокие показатели. Что, наиболее вероятно, отражает раннюю диагностику и регистрацию ВПС, нежели их истинную распространенность.

Развитие ЛАГ при лево-правом шунтировании крови в значимой мере зависит от локации, размера и функциональной активности дефекта [1], [19], [27], [77], [78]. Уровни врожденного системно-легочного шунтирования классифицируются на пре- и посттрикуспидальные (Таблица 9) [10], [20], [34], [67], [68], [70], [72], [79]–[86], [87]. Значимая разница в сроках и степени развития АЛАГ-ВПС, указывает на обоснованность данного деления. Это объясняется разницей систолического давления в предсердиях и желудочках. Претрикуспидальное шунтирование обуславливает перегрузку объемом, тогда как посттрикуспидальное вызывает перегрузку легочной циркуляции объемом и давлением. То есть, АЛАГ-ВПС превалирует при врожденном дефекте межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и открытом артериальном протоке (ОАП), относительно частоты развития АЛАГ-ВПС при врожденном дефекте межпредсердной перегородки (ДМПП) [10], [28].

Врожденные пороки развития сердца обуславливают как морфологические, так и функциональные адаптационные изменения во всем организме ребенка, которые закладываются во время внутриутробного развития. Например, комплаенс легочной артерии (нормальный уровень 1,53 (ДИ 95% 1,35 – 1,7) мл/мм.рт.ст./м²) у детей с врожденным ДМПП и ДМЖП при наличии легочной артериальной гипертензии выражено снижался до уровня 0,95±0,06 мл/мм.рт.ст./м² [88]. Динамика легочного комплаенса у детей с АЛАГ-ВПС до и после коррекции лево-правого шунтирования крови отличается улучшением респираторной механики после восстановления нормального кровообращения [89]. При изучении влияния наличия врожденного лево-правого шунтирования крови на центральную нервную систему ребенка, также было установлено снижение базового уровня церебральной сатурации кислорода. При этом, снижение церебральной сатурации кислорода ниже 50% у данной группы детей было сопряжено с высоким уровнем периоперативной летальности [90].

Таблица 9. Анатомо-физиологическая классификация ВПС с артериовенозным сбросом

I Анатомический тип ВПС
1. ВПС с претрикуспидальным сбросом крови
1.1. Аномальный дренаж легочных вен

1.2. Частичный аномальный дренаж легочных вен с ДМПП или без него 1.3. Тотальный аномальный дренаж легочных вен с большим ДМПП 1.4. Дефект межпредсердной перегородки 1.5. Атриовентрикулярный канал, неполная форма
2. ВПС с посттрикуспидальным сбросом
2.1. Дефект межжелудочковой перегородки 2.2. Открытый артериальный проток 2.3. Дефект аорто-легочной перегородки
3. Сложные ВПС с пре- и посттрикуспидальным сбросом крови
3.1. Атриовентрикулярный канал, полная форма 3.2. Общий артериальный ствол 3.3. Двойное отхождение сосудов от правого желудочка с ДМЖП без стеноза ЛА 3.4. Транспозиция магистральных сосудов с ДМПП и / или ОАП и/или ДМЖП без стеноза ЛА 3.5. Сложные комбинированные ВПС со сбросом крови на уровне перегородок сердца 3.6. Функционально единственный желудочек сердца без стеноза ЛА 3.7. Другие ВПС с увеличенным легочным кровотоком 3.8. Комбинация ВПС с увеличенным легочным кровотоком
II Величина сброса крови
<ul style="list-style-type: none"> – Рестриктивный дефект (первоначально создает градиент давления при шунтировании) – Нерестриктивный дефект (первоначально не создает градиента давления)
III Направление сброса
<ul style="list-style-type: none"> – Преимущественно лево-правый сброс – Преимущественно право-левый сброс – Перекрестный шунт
IV Сопутствующие кардиальные и экстракардиальные аномалии
V Статус коррекции
<ul style="list-style-type: none"> – Не скорректированный порок – Выполнено паллиативное вмешательство (тип, возраст на момент вмешательства) – Выполнена радикальная коррекция (тип, возраст на момент коррекции) – Выполнена гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка сердца (тип, возраст на момент коррекции).

При естественном течении ДМЖП с выраженным лево-правом шунтированием у детей старше 2-х лет в 50% случаев развивается ЛАГ [22], [27], [28], [91], [92]. Легочная артериальная гипертензия при массивном лево-правом шунтировании крови с течением времени переходит в синдром Эйзенменгера (СЭ), что является необратимой формой АЛАГ-ВПС [6], [10], [11], [86], [91], [93]–[99].

Первое описание Эйзенменгером клинической картины и результатов аутопсии было проведено у пациента с ДМЖП, гипертрофией правого желудочка (ПЖ) и смещением аорты вправо в отсутствие стенотического компонента на выходном тракте правого желудочка и легочной артерии. Согласно анамнестическим данным пациент страдал одышкой в течение последних двух лет своей жизни, был цианотичен, отмечалась деформация пальцев и ногтевых пластинок по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол». По результатам аутопсии помимо врожденного порока сердца отмечалось ремоделирование легочного сосудистого русла с утолщением стенок [51]. СЭ является терминальной фазой АЛАГ-ВПС, при которой радикальная коррекция ВПС невозможна по причине необратимого морфологического ремоделирования стенок сосудов легочной циркуляции. Давление в правых отделах сердца превышает системное артериальное давление, как следствие, шунтирование крови через дефект или проток меняет направление на право-левое. При закрытии дефекта возникает перегрузка правого желудочка давлением. Происходит ремоделирование ПЖ с дилатацией полости и утратой гипертрофического компонента, что влечет за собой снижение диастолической и систолической функции ПЖ.

Количество детей с корригированными ВПС, которые вырастают до взрослого возраста постоянно увеличивается. К примеру, в США взрослая популяция пациентов с врожденными пороками сердца с лево-правым шунтированием растет с примерными темпами 5% в год. У 10% взрослого населения с ВПС развивается АЛАГ-ВПС, у которых в 30% случаев шунтирование некорригировано и у последних, неизбежно развитие СЭ в половине случаев [100].

Разработанные руководства для ведения пациентов с синдромом Эйзенменгера, которые продолжают совершенствоваться на протяжении последних 115 лет. Повсеместно в клинической практике кардиохирургов и детских кардиологов принята аксиома «неоперабельности» пациентов с синдромом Эйзенменгера [1], [27], [101], [102]. Многочисленные исследования показали более длительную продолжительность жизни пациентов с синдромом Эйзенменгера [103]–[106] при сравнении с продолжительностью жизни у пациентов с идиопатической ЛАГ. Поэтапный переход АЛАГ-ВПС в синдром Эйзенменгера требует внимательного подхода, поскольку корректная интерпретация данных обследования позволит прогнозировать оптимальную терапевтическую тактику. При установленном СЭ важно адаптировать пациента к длительному приему специфических медикаментов, что улучшит качество и продолжительность жизни. Таким образом, требуется полное понимание и диагностика пациентов с комплексом Эйзенменгера на этапе отбора пациентов на оперативное лечение ВПС.

На сегодняшний день, в клинической практике принят пересмотр классификации легочной гипертензии в Dana Point 2013 года, утвержденный в Ницце (Таблица 10). Классификация является наиболее полной и предусматривает 5 основных этиологических групп легочной гипертензии, с детальным включением специализированных подгрупп. Так как последний

пересмотр проводился с участием Европейской Ассоциации детских кардиологов, в каждую группу включены детские категории врожденных пороков сердца и сосудов, которые так же применимы ко взрослому населению. Что немаловажно, отдельно разработана клиническая классификация АЛАГ-ВПС с лево-правым шунтированием крови (Таблица 11).

Таблица 10. Сводная клиническая классификация легочной гипертензии

1. Легочная артериальная гипертензия
<ul style="list-style-type: none"> 1.1. Идиопатическая 1.2. Наследственная <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1. Мутация BMPR2 1.2.2. Прочие мутации 1.3. Индуцированная медикаментами и токсинами 1.4. Ассоциированная с: <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1. Заболеваниями соединительной ткани 1.4.2. Вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) 1.4.3. Портальной гипертензией 1.4.4. Врожденными пороками сердца (таблица 8) 1.4.5. Шистозомозом
Г. Легочная вено-окклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз
<ul style="list-style-type: none"> Г.1 Идиопатическая Г.2 Наследственная <ul style="list-style-type: none"> Г.2.1 Мутация EIF2AK4 Г.2.2 Прочие мутации Г.3 Индуцированная медикаментами, токсинами и радиацией Г.4 Ассоциированная с: <ul style="list-style-type: none"> Г.4.1 Заболеваниями соединительной ткани Г.4.2 ВИЧ инфекцией
Г' Персистирующая легочная гипертензия новорожденных
2. Легочная гипертензия при заболеваниях левых отделов сердца
<ul style="list-style-type: none"> – Систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) – Диастолическая дисфункция ЛЖ – Клапанная болезнь – Врожденные / приобретенные обструкции выходного / приточного трактов левых отделов сердца и врожденные кардиомиопатии – Врожденный / приобретенный стеноз легочных вен
3. Легочная гипертензия при заболеваниях легких и/или гипоксии
<ul style="list-style-type: none"> – Хроническая обструктивная болезнь легких – Интерстициальная болезнь легких – Прочие заболевания легких со смешанным рестриктивным и обструктивным компонентом – Нарушения дыхания во время сна – Нарушения альвеолярной вентиляции – Хроническое воздействие высокогорья – Болезни развития легких
4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и прочие обструкции легочной артерии
<ul style="list-style-type: none"> – Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия – Прочие обструкции легочной артерии

<ul style="list-style-type: none"> – Ангиосаркома – Прочие внутрисосудистые опухоли – Артерииты – Врожденные стенозы легочных артерий – Паразиты (гидатидоз)
5. Легочная гипертензия с неясным и/или мультифакториальным механизмом
<ul style="list-style-type: none"> – Гематологические нарушения: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные патологии, спленэктомия – Системные заболевания: саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматозный нейрофиброматоз – Метаболические заболевания: болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, болезни щитовидной железы – Прочие: легочная опухолевая тромботическая микроангиопатия, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность (с/без диализа), сегментарная легочная гипертензия

Таблица 11. Клиническая классификация легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца

<p>Синдром Эйзенменгера Включает все большие интра- и экстракардиальный дефекты, которые начинаются как системно-легочное шунтирование и прогрессирует со временем в выраженное повышение легочного сосудистого сопротивления и к реверсии (легочно – системному) или перекрестному шунтированию: цианоз, вторичный эритроцитоз, и множественное вовлечение органов.</p>
<p>ЛАГ, ассоциированная с преимущественным системно – легочным шунтированием крови</p> <ul style="list-style-type: none"> – Операбельная – Неоперабельная <p>Включает средние и большие дефекты; ЛСС повышено незначимо или умеренно, системно-легочный шунт превалирует, в покое без цианоза</p>
<p>ЛАГ с малыми / случайными дефектами Значимое повышение ЛСС при малых дефектах, которые сами по себе не обуславливают развитие повышения ЛСС; клиническая картина весьма схожа с идиопатической ЛАГ. Закрытие дефектов противопоказано</p>
<p>ЛАГ после коррекции порока Врожденный порок сердца устранен, но ЛАГ развивается либо сразу после коррекции, или в течение нескольких месяцев или лет после операции в отсутствие значимых послеоперационных гемодинамических нарушений.</p>

Функциональные нарушения кардиореспираторной системы у пациентов с легочной артериальной гипертензии аналогичны таковым при хронической сердечной недостаточности. Классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA, 1998) была адаптирована для пациентов

взрослой категории. Выделяются 4 функциональных класса (ФК) легочной гипертензии (Таблица 12). Наиболее распространенными являются ФК II-III.

Таблица 12. Классификация функциональных классов ЛГ по ВОЗ, 1998 г.

ФК	Характеристика функционального класса
I	Пациенты с ЛГ без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает одышки, слабости, боли в грудной клетке или головокружения.
II	Пациенты с ЛГ с умеренным снижением физической активности. В покое – комфортно, при обычной физической нагрузке появляется одышка, слабость, боли в грудной клетке или головокружения.
III	Пациенты с ЛГ с выраженным снижением физической активности. Незначительная физическая нагрузка вызывает одышку, слабость, боли в грудной клетке или головокружения.
IV	Пациенты с ЛГ неспособные к физической активности без перечисленных клинических симптомов. Одышка, слабость могут присутствовать в покое, дискомфорт нарастает при минимальной нагрузке.

Другим важным аспектом понимания легочной гипертензии является определение уровня нарушения гемодинамики относительно капилляров легочного сосудистого русла. Гемодинамическая характеристика ЛГ классифицирована на две основные группы: пре- и посткапиллярную, которые могут быть изолированными или комбинированными (Таблица 13). Важно помнить, что специфическая медикаментозная терапия разработана для лечения только прекапиллярной ЛГ, где селективная вазодилатация является воздействием на патофизиологические звенья патологического процесса.

Таблица 13. Гемодинамическое определение легочной гипертензии

Определение	Характеристика	Клиническая группа
Легочная гипертензия	СЛАД ≥ 25 мм.рт.ст.	Все группы
Прекапиллярная ЛГ	СЛАД ≥ 25 мм.рт.ст. ДЗЛК ≤ 15 мм.рт.ст.	ЛАГ ЛГ при заболеваниях легких и/или гипоксемии ХТЭЛГ ЛГ неясного или смешанного генеза
Посткапиллярная ЛГ: – Изолированная посткапиллярная ЛГ	СЛАД ≥ 25 мм.рт.ст. ДЗЛК > 15 мм.рт.ст. Диастолический градиент* < 7 мм.рт.ст., ЛСС ≤ 3 ЕВ	ЛГ при патологии левых отделов сердца ЛГ неясного или смешанного генеза

– Комбинированная		
	Диастолический градиент ≥ 7 мм.рт.ст., ЛСС > 3 ЕВ	

*- диастолический градиент = диастолическое давление в легочной артерии – ДЗЛК. Диастолический градиент считается наиболее достоверным показателем, характеризующим легочное сосудистое заболевание [1], [107]. Норма показателя в пределах 1-3 мм.рт.ст., у пациентов с заболеваниями сердца - до 5 мм.рт.ст.

Как нами уже обсуждалось ранее, вопрос классификации ЛГ остается дискуссионным и продолжает совершенствоваться. Причинами являются как сложность корреляции этиологии, клинического течения, прогноза и методики ведения пациентов с ЛГ, так и вариабельность заболевания в разных возрастных категориях.

1.3. Патопатология легочной артериальной гипертензии при врожденном пороке сердца с лево-правым шунтированием крови

В процессе эмбриогенеза сердца фетальный тип кровообращения обуславливает перераспределение циркуляции крови с минимальной нагрузкой на легочное сосудистое русло (Рисунок 1). В связи с тем, что легкие плода находятся в спавшемся состоянии, легочное сосудистое сопротивление значительно превышает таковое при установлении воздушности легких после родов [108]. Эти условия создают предпосылки для развития мышечной массы правого желудочка, который получает первичную объемную нагрузку и должен преодолевать высокое сопротивление легочных сосудов. Физиологическая гипоксемия плода (относительно уровня оксигенации крови при легочном дыхании) обеспечивает поддержание спазмированного состояния сосудов малого круга кровообращения.

Развитие сердечных структур начинается с третьей недели эмбриогенеза и занимает около трех недель [109], [110]. Плацентарное кровообращение (Рисунок 1) обеспечивает циркуляцию оксигенированной крови от матери к плоду в условиях отсутствия собственного легочного дыхания [108], [111]. Оксигенированная кровь плаценты поступает через пупочные сосуды в правое предсердие, откуда, благодаря наличию евстахиевого клапана у устья нижней полой вены, основной поток направляется в овальную ямку, где расположено открытое овальное окно (ООО). Анатомия ООО предусматривает возможность право-левого шунтирования крови посредством клапанного принципа. Помимо ООО, аорта соединена с легочной артерией посредством артериального протока, который обеспечивает дополнительный право-левый сброс оксигенированной (насколько это возможно) крови из легочной артерии в аорту. Данные механизмы обеспечивают системный кровоток (в особенности, головной мозг) оксигенированной кровью. Однако, следует помнить, что в

целом, степень насыщения крови кислородом в условиях внутриутробной циркуляции, значительно отличается от уровня постнатальной циркуляции [112].

Наличие септальных дефектов или сложных пороков крови с нарушением гемодинамики может не нарушать общего темпа физиологического развития плода, так как источником кислорода является не легочное дыхание, а плацентарное кровообращение. Однако после рождения, в момент первого вдоха ребенка, происходит расправление легочной ткани и снижение легочного сосудистого сопротивления. Данный процесс влечет за собой резкое снижение давления в правых отделах сердца. Клапанная анатомия открытого овального окна предполагает отсутствие лево-правого сброса, таким образом происходит функциональное закрытие ООС. Прохождение через открытый артериальный проток крови с высокой степенью насыщения кислородом инициирует каскад эндотелиальных изменений, приводящих сначала к функциональному, а затем и к анатомическому закрытию протока. В условиях нормальной гемодинамики ОАП модифицируется в артериальную связку между бифуркацией легочной артерии и аортой.

В системном кровообращении гипоксия приводит к вазодилатации с целью повысить поставку кислорода в соответствии с потребностями органов и тканей. Одновременно, легочная циркуляция демонстрирует противоположную реакцию и сосудистое русло сокращается так же, как и альвеолярное, что снижает содержание кислорода.

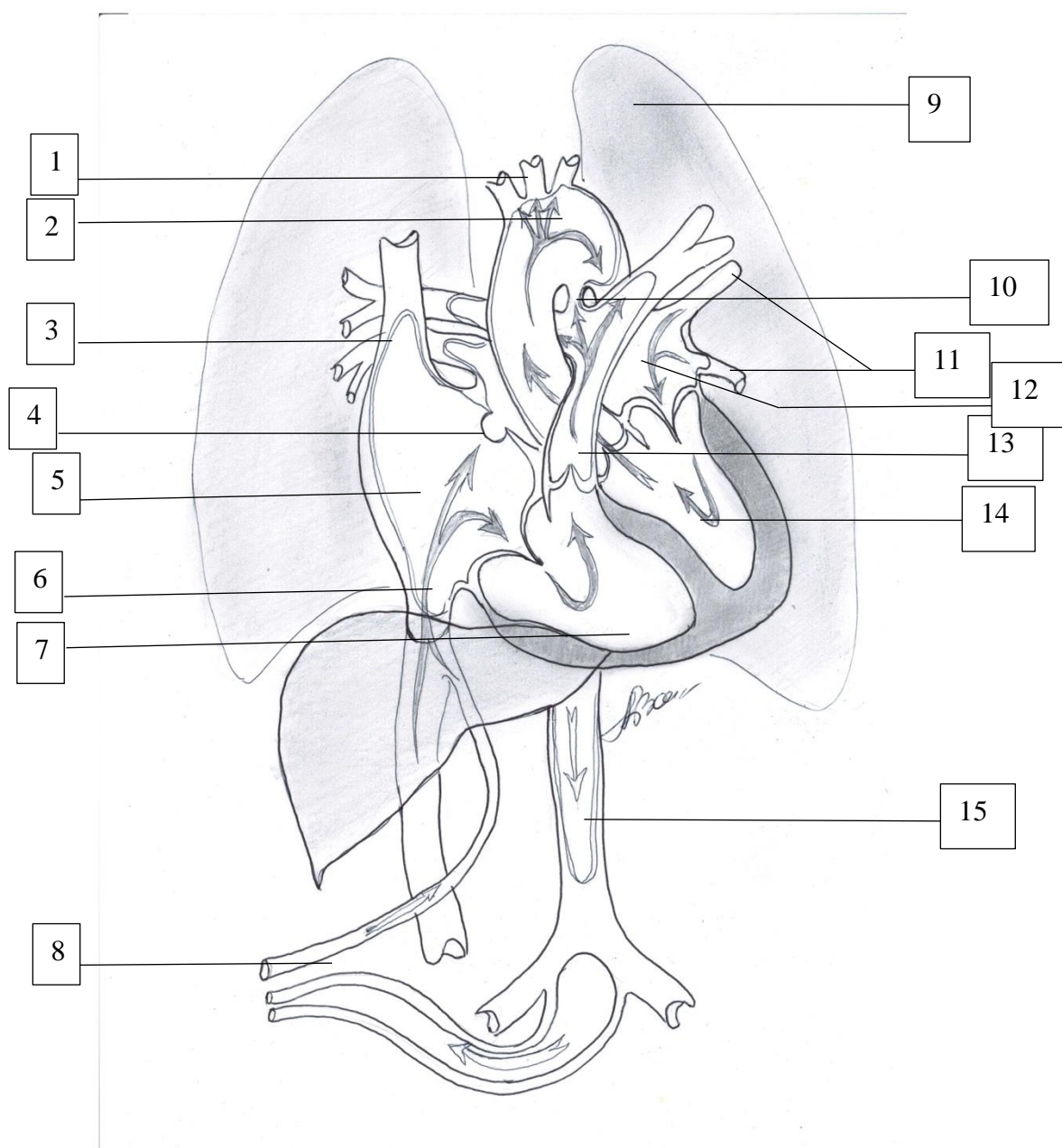


Рисунок 1. Фетальная система кровообращения (К.Б. Абзалиев, 2018 год)

1 – брахицефальные артерии, 2 – верхняя полая вена, 3 – дуга аорты, 4 – открытое овальное окно, 5 – правое предсердие, 6 – правый желудочек, 7 – нижняя полая вена, 8 – пупочные сосуды, 9 – легкие, 10 – открытый артериальный проток, 11 – легочные вены, 12 – левое предсердие, 13 – легочная артерия, 14 – левый желудочек, 15 – нисходящая аорта.

Точная причина этого явления, которое называют гипоксическим легочным сужением сосудов (HPV), остается дискуссионной, хотя HPV, как обычно полагают, является эмбриональной реакцией легочной ткани, когда гипоксическая окружающая среда поддерживает легочную циркуляцию закрытой до момента рождения или подключения механической поддержки дыхания плода. В любом случае нестабильность альвеолярного кислородного напряжения дает начало незамедлительному, но обратимому сокращению

легочного русла, которое варьируется по интенсивности уровнем гипоксии, пола и прочих условий [113]. Точные механизмы, лежащие в основе кислородной сенситивности в легочном сосудистом русле, все еще исследуются, но, как предполагают, требуют скоординированного ответа между клетками эндотелиальной и гладкой мускулатуры [114]. В гладкой мускулатуре легочных артерий гипоксия приводит к производству митохондриальных реактивных кислородных продуктов, выходу кальция из саркоплазматического ретикулума, открытию водопроницаемых кальциевых каналов катиона, подавлению калиевых каналов, мембранной деполяризации и последующей активации притока кальция через кальциевые каналы. Увеличенное производство вазоконстрикторов и/или уменьшенное производство вазодилаторов, факторы соседства эндотелиальных клеток увеличивают ответы гладкой мускулатуры легочного русла на гипоксию. То есть, помимо объемной перегрузки, одним из патофизиологических звеньев легочной гипертензии является изменение секреторной функции эндотелия, выражающееся в уменьшении эндотелий – зависимого расширения. Помимо прочего, происходит увеличение синтеза вазоконстрикторных факторов, таких как эндогенный пептид эндотелин – 1 (ЭТ – 1). Известно, что количество циркулирующего ЭТ-1 при ЛГ возрастает в 2 - 3 раза [115], а также непосредственно участвует в активации пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов. ЭТ-1 регулирует легочный сосудистый тонус через вазоконстрикторные рецепторы эндотелинового типа А (ET_A) и типа В (ET_B).

Претрикуспидальный уровень лево-правого шунтирования исключает действие прямого системного давления при гиперволемии. Соответственно, легочное сосудистое сопротивление повышается только пассивной перегрузкой. Повышенный пульмональный кровоток преимущественно повышает интраваскулярное тангенциальное напряжение и усиливает стенозирующие механизмы с иницированием самых различных метаболических процессов в клетках эндотелия сосудов. У детей, оперированных с целью коррекции врожденных пороков сердца, потенциал релаксации гладкомышечных клеток и вазодилатации легочного русла не может быть простимулирован ацетилхолином. Что, возможно, объясняется воздействием хирургической коррекцией и/или искусственного кровообращения на эндотелий, провоцируя его дисфункцию и преходящую постоперативную легочную гипертензию [116].

При пороках сердца с шунтированием на посттрикуспидальном уровне и повышенным легочным артериальным давлением преимущественное значение приобретает прямое повышенное гидростатическое давление и циклическое растяжение сосудов. В той же мере прекапиллярная вазоконстрикция является рефлекторным ответом сосудистого русла легких на повышенный системно-легочный поток. Эти механические силы повышенного объема и давления, как предполагается, действуют как триггер гипертрофии и пролиферации гладкой мускулатуры (ремоделирование сосудов). Помимо прочего, при наличии врожденного лево-правого шунтирования крови срабатывает нерестриктивный

механизм повышения давления в сосудах легких [9], [10], [86] и приводит к стрессу сосудистой стенки, когда происходит запуск асептического воспаления [117]–[119]. То есть, анатомическое расположение лево-правого шунтирования относительно уровня трикуспидального клапана также обуславливает различный механизм развития ЛАГ.

Патофизиология самой ЛАГ характеризуется возрастанием легочного сосудистого сопротивления, в результате дисфункции эндотелия, пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, вазоконстрикции легочных артерий мелкого калибра и артериол и тромбоза *in situ*. Данные процессы приводят к повышению нагрузки с последующей дисфункцией правого желудочка. Литературные данные, касающиеся синтеза клетками эндотелия основного вазодилатора – оксида азота (NO) при ЛГ, многочисленны и достаточно разносторонни [115], [120]. Оксид азота является первичным биологическим активатором гетеродимерных ферментов растворимой гуанилатциклазы (sGC), которая катализирует циклический гуанозинмонофосфат. Таким образом, NO оказываемой прямой и опосредованный вазодилаторный эффект (через sGC) на легочное сосудистое русло.

Дефицит NO и простаглицина, наряду с повышением уровней продукции эндотелина-1 приводят к прогрессированию вазоконстрикции. Таким образом, при терапевтическом рассмотрении мишеней при ЛАГ, возможно воздействовать на каждый патофизиологический уровень. ЛАГ специфическая терапия представлена простаноидами, антагонистами рецепторов эндотелина, ингибиторами фосфодиэстеразы-5, стимуляторами растворимой гуанилатциклазы и агонистами рецепторов простаглицина.

Изучение патофизиологии АЛАГ-ВПС невозможно без упоминания о генетических особенностях врожденных пороков сердца. Так, можно утверждать, что наличие врожденного дефекта сердца обусловлено генетической предрасположенностью, которая также предполагает патологическую реакцию легочной сосудистой стенки. Например, у пациентов с одинаковым размером ДМПП только у 30% будет наблюдаться развитие АЛАГ-ВПС, что наводит на мысль о генетической диспозиции данных патологий.

При этом оказывается, что в результате механического стресса активированные биохимические, молекулярные процессы и клеточные каскады сигналов, которые могут быть ответственными за перестройку сосудов легких, индивидуально активируются с разной силой и разнятся по своим последствиям. Вызывающий механизм и диспозиция в своих комбинациях имеют значение в отношении времени, степени тяжести и, вместе с тем, и для прогноза ЛГ. И при прочих равных условиях, при изучении механизмов и патофизиологии АЛАГ-ВПС необходимо помнить о наличии генетических факторов и воздействиях окружающей среды [10]. Так, трисомия по 13-й, 18-й и 21-й хромосоме, синдром Ди Джорджа, болезнь Нунана, болезнь Гоше и гликогенозы характеризуются как наличием врожденных пороков сердца, так и предрасположенностью к развитию АЛАГ.

В дальнейшем в специализированной литературе появились сообщения о мутации ТВХ4, которые ассоциируются с ЛАГ детского возраста (до 30% детей с идиопатической ЛАГ), однако данный вид мутации редко встречается среди взрослой категории пациентов. По результатам обследования выживших пациентов и родителей с мутацией ТВХ4 были диагностированы нераспознанный малый синдром Пателла [121]. Мутация ТВХ4 так же была определена как преобладающая этиология ЛГ в педиатрической популяции по сравнению со взрослыми пациентами. Таким образом, последние исследования в области генетики легочной артериальной гипертензии у детей предполагают различные генетические предпосылки развития ЛАГ у детей и взрослых [122], [123].

На основании вышеизложенного, можно говорить о том, что патофизиология легочной гипертензии у детей имеет несколько путей: генетический, гормональный, экскреторный и прямое воздействие системного давления левых отделов сердца. Совокупность процессов затрагивает преимущественно дистальные мелкие легочные артерии с вовлечением всех слоев сосудистой стенки на стадии эмбриогенеза, включая гиперплазию интимы, гипертрофию гладкомышечных клеток с нарушением нормальной циркуляции крови в легочном сосудистом русле.

1.4.Регистр легочной гипертензии

ЛАГ характеризуется как орфанная патология, при которой необходимо длительное последовательное наблюдение и дорогостоящая медикаментозная терапия, что требует регистрационного учета пациентов. По мере накопления информации возник вопрос о действительной распространенности изучаемой патологии среди населения. Необходимость регистрации и анализа накопленных данных стала очевидна. Так с 1981 года началась эпоха организации пациентских регистров. В США первые результаты были опубликованы в 1987 году. В регистр вошли 187 пациентов с первичной легочной гипертензией (ПЛГ), которая в современной классификации определена как идиопатическая легочная гипертензия. По итогам данного регистра, частота ЛГ была определена как 1-2 случая на 1 миллион взрослого населения [70], [124].

Пациентские регистры являются удобным и эргономичным инструментом для сбора, обработки и анализа данных по нозологическим единицам и фенотипическим характеристикам самих пациентов. При наборе пациентов в группу исследования легочной гипертензии в Республике Казахстан мы столкнулись с проблемой отсутствия регистра.

Агентство по Исследованиям и качеству в здравоохранении Соединенных Штатов дало следующее определение регистра – «организованная система, которая использует наблюдательные методы исследования для сбора унифицированных данных (клинических и прочих) для оценки специфических исходов для популяции, определяющейся частным заболеванием, состоянием или нарушением, и которая служит одной или более predetermined

научным, клиническим или политическим целям». Европейское Медицинское Агентство определяет регистр как «список пациентов, представленных схожими характеристиками. Эти характеристики могут быть заболеванием или исходом (регистр нозологии) или специфическими предметами (методики или лекарственные препараты)» [125].

В мире зарегистрировано 11 национальных регистров по легочной артериальной гипертензии с 6 стран [26], [125]–[131]. В общей сложности все регистры содержат информацию по 8937 пациентам старше 18-ти лет (за исключением национального регистра Соединенных Штатов Reveal - с 3-х месяцев и Испании, возраст с 14 лет) с легочной гипертензией I группы со 186 центров [70], [124]. Данные регистры содержат важную информацию по эпидемиологии, клиническим особенностям течения заболевания (функциональный класс, результаты эхокардиографического обследования, катетеризации правого сердца, теста шестиминутной ходьбы), фенотипические характеристики самих пациентов (возраст, пол) и данные по выживаемости. Другой важной опцией для регистра является разработка прогностических формул, которые позволяют определить тенденции и предусмотреть различные вариации клинического течения заболевания при легочной гипертензии. В рамках регистров проводились исследования, по времени, только одно является ретроспективным, два – комбинированными (ретроспективными и проспективными), все прочие (8) проспективные регистры до 2011 года.

На территории Республики Казахстан на сегодняшний день отсутствует единый регистр для пациентов с легочной гипертензией. Отдельные высокоспециализированные центры создают базы данных, однако среди них отсутствует единая система и унифицированность. Данный факт значительно затрудняет анализ текущей ситуации и оценку эффективности проводимых мероприятий. Стоимость медикаментозной терапии легочной гипертензии во всем мире является весьма высокой, что требует субсидий государства или страховой системы здравоохранения с целью обеспечения лекарственными средствами. При этом, в большинстве случаев, сбор данных производится хаотично, с низким уровнем достоверности, что так же влечет за собой экономические потери. Детское население при этом охватывается лишь частично. Отсутствуют механизмы регуляции назначения лекарственных препаратов, зарегистрированных для взрослого населения. Несмотря на внушительный опыт и рекомендации международных руководств и протоколов, которые официально разрешают применение специфической медикаментозной терапии легочной гипертензии (силденафил, бозентан) с 1 года, в большинстве случаев назначение СМТ является затруднительным в силу отсутствия регистрации лекарственных препаратов для детского населения на территории РК. В условиях полного отсутствия медикаментозной терапии, в течение короткого времени пациент с АЛАГ-ВПС может перейти в четвертый функциональный класс, который несовместим даже с минимальной физической активностью. При этом следует помнить о том, что в данном случае социально – экономическая потеря для государства представлена не только больным ребенком, но и одним из членов семьи, который ухаживает за ним.

Помимо прочего, в протоколе диагностики и лечения легочной гипертензии, утвержденный Министерством Здравоохранения Республики Казахстан 2014 года, не учтены анатомо-физиологические особенности детского организма и спектра заболеваний, ассоциированных с АЛАГ-ВПС в педиатрической практике. Отсутствуют дорожная карта пациента, алгоритм диагностики и ведения детей с АЛАГ-ВПС, с четким пониманием роли каждого этапа системы здравоохранения. Таким образом, данная проблема требует системного мультидисциплинарного подхода с межведомственной интеграцией.

1.5. Диагностика легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови у детей

1.5.1. Клиническая картина

Гемодинамика врожденного порока сердца с системно-легочным шунтированием с момента рождения ребенка обуславливает первичные изменения в виде гиперволемии легочного русла. Клинически, в зависимости от вида и уровня дефекта, в данный период может отмечаться одышка, утомляемость при физической нагрузке (прием пищи, плач), снижение набора веса, задержка физического развития ребенка. При наличии большого посттрикуспидального дефекта часто регистрируется усиленный разлитой сердечный толчок с ясным органическим шумом, характерным для определенного вида ВПС. Левые отделы сердца расширяются вследствие увеличения объемного венозного возврата с легочных вен, что может быть визуализировано при проведении рентгенографии органов грудной клетки (Р-ОГК), трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). При проведении обследования в данный период часто выставляется диагноз легочной артериальной гипертензии без проведения катетеризации. Однако данные изменения обусловлены только гиперволемией малого круга кровообращения, и не связаны с повышением легочного сосудистого сопротивления.

Следующим этапом АЛАГ-ВПС является повышение легочного сосудистого сопротивления, что сопровождается снижением интенсивности лево-правого сброса, обманчивой стабилизацией состояния, сокращением объемов левых отделов сердца, поскольку комплайнс легочного сосудистого русла снижается и повышается давление сопротивления, нагрузка которого переходит на правый желудочек. Данное состояние может маскировать тяжесть состояния ребенка. Аускультативная интенсивность органических шумов врожденного порока сердца снижается в силу снижения градиента давления системно – легочного сброса. Начинает проявляться акцент второго тона на легочной артерии. В этот период объективная интерпретация результатов инструментального обследования (эхокардиография, рентгенография) может быть затруднена. В отсутствие диагностики АЛАГ-ВПС ребенок переходит в стадию, когда направление шунтирования крови начинает меняться по причине повышения давления в правых отделах сердца до уровня системного

артериального давления. В результате указанных изменений сброс на дефекте может вообще пропадать, обуславливая исчезновение органического шума. Выраженность акцента второго тона на легочной артерии при этом возрастает. Правые отделы сердца расширяются, что отчетливо прослеживается на рентгенографии органов грудной клетки, правых отведениях электрокардиограммы и ЭхоКГ. При обращении пациента с описанными изменениями определение тактики отличается сложностью оценки операбельности пациента.

Завершающей стадией является развитие необратимых изменения легочного сосудистого русла с процессами склеротизации и резко повышенного легочного сосудистого сопротивления, что приводит к установлению право-левого шунтирования. Клинические проявления правожелудочковой недостаточности, наряду с хронической гипоксемией обуславливают тяжесть состояния ребенка. Данная стадия представляет собой синдром (комплекс) Эйзенменгера – сочетание большого нерестриктивного врожденного лево-правого шунта крови без стенотического компонента на выходном тракте правого желудочка с резким повышением легочного сосудистого сопротивления, в результате которого направление шунта меняется на противоположный (право-левый) или остается перекрестным, что ведет к цианозу, эритроцитозу и полиорганному гипоксемическому поражению [1], [27], [51], [101].

Первичная диагностика осложнений проводится при установленном наличии врожденного системно-легочного шунтирования, и основывается на анамнестических данных (частые респираторные заболевания), данных физикального обследования (низкий вес тела для возраста ребенка, утомляемость, одышка, генерализованный цианоз, деформация грудной клетки по типу «сердечного горба», сердечные шумы органического генеза, перкуторное расширение границ относительной и абсолютной тупости сердца, деформация пальцев по типу «барабанных палочек» и пр.), лабораторно – инструментальных исследований (общий и биохимический анализ крови: десатурация, лактат, печеночные ферменты; рентгенография, электрокардиография, эхокардиография, компьютерная и / или магнитно-резонансная томография). При подтверждении диагноза ВПС с лево-правым шунтированием крови и высоким уровне объемной перегрузки, для установления диагноза АЛАГ-ВПС проводится катетеризация правых отделов сердца с острым вазореактивным тестом [81], [82], [132]. Комплексный подход направлен не только на подтверждения диагноза, но и на определение тактики менеджмента пациента [22], [27], [91], [133]–[137].

1.5.2. Лабораторное обследование

При госпитализации пациента с подозрением на АЛАГ-ВПС спектр лабораторных исследований сложно ограничить рекомендованным списком, поскольку первоочередной задачей стоит исключение прочих ассоциированных состояний, которые могут оказать влияние на тактику ведения. Изначально

общий и биохимический анализы крови, наряду с иммунологическими тестами позволяют получить базовую информацию. При оценке уровня гемоглобина и количества эритроцитов и тромбоцитов необходимо помнить о последствиях синдрома хронической артериальной гипоксемии, возникающем при АЛАГ-ВПС в стадии синдрома Эйзенменгера. Биохимический анализ крови позволит оценить состояние печени и почек, что важно для назначения специфической медикаментозной терапии, так как основной метаболизм антагониста рецепторов эндотелина (бозентан) осуществляется в печени.

Для оценки состояния правого желудочка и статуса ЛАГ рекомендуется исследовать N-терминальный фрагмент натрийуретического мозгового пропептида (NT-proBNP) или мозговой натрийуретический пептид (BNP) в сыворотке крови. При этом показатель BNP более 130 пг/мл у больных ЛАГ коррелирует с неблагоприятным прогнозом, включая необходимость трансплантации легких и высоким риском летального исхода. Для показателя NT-proBNP данный прогноз связан с количеством выше 1664 пг/мл [25], [138]–[140].

1.5.3. Эхокардиография

Эхокардиография (ЭхоКГ) применяется в кардиологической и кардиохирургической практике начиная с 1953 года, когда шведский доктор Инге Элдер совместно с физиком Хельмутом Герц получили первые качественные изображения сердца при помощи ультразвука. Для понимания и интерпретации полученных данных потребовалось много лет.

До начала эры эхокардиографии диагностика врожденных пороков сердца проводилась в основном при аутопсиях. Соответствующие выводы были результатом изучения отчетов о вскрытиях, рентгенографических заключениях. И после наступления 1970 годов, когда эхокардиография была внедрена в клиническую практику, диагностика ВПС стала более доступной и среди бессимптомных пациентов.

В условиях современной комплектации диагностического отделения фетальная эхокардиография открывает новые горизонты для ранней диагностики врожденных патологий сердца. Данный инструмент позволяет эффективно идентифицировать наличие врожденных пороков сердца, что значительно повышает выживаемость в силу своевременности вмешательства. Однако стоит помнить о необходимости обязательного экспертного уровня при пренатальной диагностике [141]. По данным 20 регистров по врожденным мальформациям в 12 Европейских странах продемонстрировали наличие врожденных пороков сердца в 25% случаев пренатальной эхокардиографии [68].

Современная ЭхоКГ в М- и В-режиме предоставляет весьма емкую первичную информацию об анатомическом и функциональном состоянии сердечных структур и магистральных сосудов, в частности, наличие врожденных пороков сердца, дисфункцию левого/правого желудочков, патологию клапанного аппарата сердца. Так же, применение режима

импульсно-/непрерывно волнового и цветного Доплера позволяет изучить и оценить гемодинамические характеристики как внутрисердечных потоков, так и перфузию миокарда. Метод трансторакальной ЭхоКГ является неинвазивным, доступным, безболезненным, экономически выгодным и высокоинформативным.

Стандартный ЭхоКГ протокол в детской практике обязательно включает в себя тщательное изучение структуры и целостности анатомии сердца. Часто в повседневной практике встречается ситуация, когда врач, специализирующийся на ЭхоКГ взрослого возраста, пропускает врожденные пороки сердца. Функциональная оценка, несомненно, весьма важна при проведении исследования, однако в детском возрасте отправной точкой является исследование строения сердечных камер и структур. Еще в 1977 году, Андерсен и Ван Прааг вели дискуссию о необходимости сегментарной оценки сердца при проведении обследования [142]–[144]. При этом начинать исследование рекомендуется с оценки расположения непарных органов брюшной полости (печень, селезенка и пр.) относительно позвоночного столба с субкостального доступа. Данная информация позволяет сориентироваться в геометрической позиции органов и структур. Изучение венозного возврата как системного, так и легочного, так же предоставляет важную информацию, позволяющую рассчитать ориентировочное давление в правом предсердии (ПП) по диаметру и степени коллабирования нижней полой вены (НПВ). Помимо этого, наличие экстракардиального лево-правого шунтирования при аномальном дренаже легочных вен, наличие посткапиллярного механизма развития ЛАГ при стенозе легочных вен, дилатация НПВ при портальной гипертензии – малый перечень данных, которые определяются при полном педиатрическом протоколе ЭхоКГ.

Лево-правое шунтирование крови подразумевает под собой наличие интра- или экстракардиального сообщения, или дефекта между системным и легочным кровотоком. Идентификация уровня, размера, функциональности, направления шунтирования является весьма важной. Основными критериями при наличии врожденного лево-правого шунта, является отношение объемного потока в легочном и системном сосудистом русле (Q_p/Q_s). Расчет отношения объемов легочного и системного кровотока производится при катетеризации правых отделов сердца, то есть при инвазивной оценке гемодинамики. Однако при эхокардиографии возможен расчет ориентировочных цифр, которые позволят определить терапевтическую тактику на ранних стадиях [145]. При нормальной анатомии сердца без нарушения гемодинамики, объем крови, который направлен в легочную циркуляцию примерно равен объему, выбрасываемому сердцем в системный кровоток. Таким образом, нормальное отношение будет 1,0. Допускаются незначимые отклонения с учетом погрешностей измерения. Пороговым значением является показатель 1,5, который следует понимать, как увеличение объема крови в легочном русле относительно системного кровотока. При врожденном лево-правом шунтировании, левый желудочек и левое предсердие в систолу выбрасывают кровь и в системный кровоток, и в правые отделы сердца. Q_p/Q_s больше 1,5 большинство руководств и

рекомендаций определяют как значимую объемную перегрузку легочного сосудистого русла и показание к оперативной коррекции ВПС [146], [147].

Локализация врожденного системно-легочного шунтирования относительно анатомических структур сердца играет значимую роль при измерении систолического давления в правом желудочке (СДПЖ), по трикуспидальной регургитации (ТР) [1], [27]. Расположение ДМЖП в перимембранозной части перегородки в субаортальной и подсептальной позиции, направление шунтирования обуславливает вовлечение септальной или задней створки трикуспидального клапана (ТК) в формирование ТР с высоким межжелудочковым градиентом давления и может быть ложно воспринят как высокоскоростная ТР, что будет интерпретировано как признак ЛАГ (Таблица 14) [1]. Необходимо помнить также об обязательном подтверждении отсутствия обструкции выходного тракта правого желудочка (ВТПЖ).

Таблица 14. Эхокардиографические критерии вероятности ЛАГ, согласно Руководства ЕОК 2015 г.

ЭхоКГ вероятность ЛГ:	Низкая		Средняя		Высокая	
	Скорость трикуспидальной регургитации	≤2,8 м/с или не измеряется	≤2,8 м/с или не измеряется	2,9 – 3,4 м/с	2,9 – 3,4 м/с	>3,4м/с
Систолическое давление в ЛА	≤36 мм.рт.ст.	≤36 мм.рт.ст.	37-50 мм.рт.ст.	37-50 мм.рт.ст.	>50мм.рт.ст.	
Дополнительные ЭхоКГ признаки ЛГ	нет	есть	нет	есть	Не требуются	

Дополнительные эхокардиографические данные по размерам правого предсердия, правого желудочка, легочной артерии и нижней полой вене (Таблица 15) достаточно достоверно отображают степень тяжести заболевания и могут служить прогностическими критериями, однако для АЛАГ-ВПС необходима детальная оценка морфологии и функционального состояния левого желудочка характеристикам ПЖ [148].

Таблица 15. Дополнительные эхокардиографические признаки легочной гипертензии

А: желудочек	В: легочная артерия	С: нижняя полая вена и правое предсердие
Отношение размера правого желудочка к левому желудочку в	Время акселерации в ВТПЖ <105м/сек и/или среднесистолический	Диаметр НПВ >21мм со снижением инспираторного коллапса

базальном отделе >1,0	провал	(<50% при вдохе)
Трепетание межжелудочковой перегородки (индекс эксцентричности левого желудочка >1,1 в систолу и/или в диастолу)	Скорость ранней диастолической регургитации на легочной артерии >2,2м/сек	Площадь правого предсердия (конечно-диастолическая) >18см ²
	Диаметр ЛА >25мм	

Данная корреляционная тенденция усиливается по мере взросления ребенка [149]. Важно отметить тот факт, что сам уровень давления в легочной артерии (ЛА) при врожденном пороке сердца с лево-правым шунтированием не играет столь значимой роли. Данное явление объясняется тем, что при нерестриктивном шунтировании (средние и большие размеры дефектов) низкое легочное сосудистое сопротивление не приведет к повышению легочного артериального давления (ЛАД) выше системного за счет хорошего комплайенса легочной артерии и ее ветвей, что так же отобразится на результатах катетеризации [28]. Разумеется, речь не идет о гемодинамике синдрома Эйзенменгера, когда сосудистое сопротивление легочного кровотока уже патологически повышено из-за процесса склеротизации стенок сосудов.

Значимость включения в протокол стандартной эхокардиографии оценку диастолической функции правого (и левого) желудочка в режиме тканевого Доплера была подтверждена в исследовании Vorhies с соавт., в 2014. Авторы оценивали диастолическую и систолическую функции обоих желудочков у детей с легочной гипертензией по уровням пиковой систолической скорости трикуспидального фиброзного кольца (S') и систолической скорости митрального клапана (Sm). Было отмечено, что показатель S' выражено снижается у пациентов с ЛАГ старше годовалого возраста [149]. Данную закономерность подтвердили и другие авторы, с рекомендацией индексировать показатели с расчетом z-score вариаций для усиления объективности оценки [150].

Трикуспидальная регургитация регистрируется в преобладающем количестве случаев ЛГ (74%) [148]. Многие публикации подтверждают наличие выраженной корреляции ($r=0,57-0,93$) между уровнем СДЛА, измеренным посредством эхокардиографического исследования и контрольных величинах прямого измерения давления при катетеризации правых отделов сердца. Однако с целью снижения риска ложноположительного результата важно оценить дополнительные ЭхоКГ критерии ЛГ, для верификации диагноза (Таблица).

Как и в случае с прочими диагностическими критериями, нормативные показатели в детской практике являются эмпирической экстраполяцией аналогичных значений у взрослых. Вариация СДПЖ среди здорового населения хорошо изучен в мире. В популяции в возрасте от 1 до 89 лет средний уровень СДПЖ был определен как 28 ± 5 мм рт. ст. (разброс 15-57 мм.рт.ст.), также присутствует прямая взаимосвязь СДПЖ с возрастом и увеличением индекса

массы тела. Основываясь на этих данных, ранний риск развития ЛГ можно установить, при СДПЖ в пределах 36-50 мм.рт.ст., применяя формулы расчета с учетом давления в правом предсердии; или при скорости трикуспидальной регургитации в покое 2,8-3,4 м/с [148]. Однако данный подход зачастую приводит к гипердиагностике ЛГ, особенно в детском и пожилом возрасте. При манифестации клинических симптомов ЛГ для инструментального подтверждения диагноза, катетеризация правых отделов сердца является «золотым стандартом» для взрослой популяции. У пациентов без явных функциональных проявлений (ФК I) следует исключать наиболее распространенные причины повышения давления в правых отделах сердца и повторить в динамике ЭхоКГ через 6 мес. Сама по себе регистрация повышенного СДПЖ не является клинически достоверной для диагностики ЛАГ и не может служить прогностическим фактором последствий этого повышения и/или показанием к назначению специфической терапии. Следует учитывать риски и шансы ложноотрицательных результатов Д-ЭхоКГ в силу субъективизма процесса измерения даже при серьезных клинических подозрениях. ЭхоКГ критерии необходимо рассматривать в комплексе с результатами прочих диагностических мероприятий.

Среди прочего, необходимо помнить о том, что при проведении ЭхоКГ оценки статуса легочной артериальной гипертензии, производится расчет систолического давления в правом желудочке, тогда как определение ЛАГ базируется на среднем легочном артериальном давлении. Следует помнить об особенностях прямой взаимозависимости систолического и среднего легочного артериального давления у пациентов с легочной гипертензией (Формула 1) [151].

$$\text{СЛАД} = 0,61 \times \text{Систолическое ЛАД} + 2$$

Формула 1

Их взаимоотношение так же определяется уровнем комплаенса легочной артерии, уровнем шунтирования (пре- / посттрикуспидальный), функциональным состоянием клапанного аппарата сердца и желудочков. Однако, несмотря на ограничения, ЭхоКГ в конечном итоге демонстрирует высокий уровень чувствительности и специфичности при диагностике, скрининге и динамическом наблюдении пациентов с врожденным лево-правым шунтированием крови и предлагает приемлемый уровень чувствительности и специфичности диагностики АЛАГ-ВПС при условии проведения исследования специалистом экспертного уровня со специальной подготовкой.

1.5.4. Компьютерная томография высокого разрешения. Магнитно-резонансная томография сердца

Компьютерная томография (КТ) сердца предоставляет широкий спектр информации. Метод является неинвазивным и безболезненным. Подробная

визуализация структуры врожденного порока сердца позволяет планировать и прогнозировать оперативную методику при сложных комбинированных пороках сердца. Детальная информация по органам средостения и анатомии легких по данным КТ и МРТ позволяет исключить многие прочие причины возникновения легочной артериальной гипертензии.

КТ высокого разрешения направления также на сбор объективных данных для оценки легочной циркуляции у детей с АЛАГ-ВПС. К.О. Чое с соавт. В своей публикации доложили о высокой степени корреляции среднего ЛАД и отношения резистентности легочных сосудов (РЛС) к системным (РСС) с аналогичной пропорцией размера легочной артерии к легочным венам [152].

Контрастирование при проведении КТ позволяет диагностировать врожденные экстракардиальные сосудистые пороки (тотальный аномальный дренаж, коарктация аорты, сосудистое кольцо, перерыв дуги аорты, аорто-легочное окно, большие аорто-легочные коллатерали и прочее), исключить наличие тромботических осложнений в системе легочного сосудистого русла.

При наличии врожденного порока сердца МРТ является высокоинформативным методом визуализации структуры и особенностей анатомической патологии сердечных структур и магистральных сосудов и становится «золотым стандартом» для изучения и оценки морфологии и функции правого желудочка сердца. Также, МРТ позволяет, при наличии кардиохирургического паллиативного вмешательства в анамнезе, определить текущий статус как морфологии, так и функционального состояния кардиоваскулярных структур. Однако, МРТ не является широко применимым исследованием в связи с высокой стоимостью процедуры, временными затратами, а также, неудобством проведения исследования детям младшего возраста (требуется седативная поддержка).

МРТ позволяет провести точные расчеты сердечного выброса обоих желудочков, анатомическое соответствие сердечных структур для определения тактики ведения ВПС. В нескольких исследованиях была определена прогностическая ценность показателя систолической функции правого желудочка для расчета риска летального исхода у пациентов с ЛАГ [134]. Системный мета-анализ продемонстрировал факт снижения выброса ПЖ как весьма достоверный и наиболее установленный предиктор смертности при АЛАГ-ВПС.

Оба метода позволяют неинвазивно оценить точные размеры и функциональное состояние анатомических структур сердца и магистральных сосудов, изучить состояние легочной ткани, что в свою очередь увеличивает шансы ранней диагностики и своевременного лечения АЛАГ с ВПС.

1.5.5. Катетеризация правых отделов сердца

Катетеризация правых отделов сердца требуется для подтверждения диагноза ЛАГ. При проведении данной процедуры в экспертном центре, риск возникновения осложнений снижается до 1,1% и риск летального исхода до 0,055% [153]. Несмотря на ценность, катетеризация правых отделов сердца

(КПОС) является завершающим этапом обследования пациентов для подтверждения диагноза ЛАГ, определения операбельности больного с АЛАГ-ВПС, оценки эффективности проводимой медикаментозной терапии. Несомненно, интерпретация данных гемодинамики посредством инвазивной оценки должна проводиться в контексте клинической картины и неинвазивных визуализационных методов обследования, в частности, ЭхоКГ, предоставляющая максимальный объем требуемых данных.

Катетеризация правых отделов сердца является технически весьма деликатной процедурой, что требует опыта и экспертного уровня специалистов. Однако данный метод обследования рекомендован для принятия решения о коррекции врожденного порока сердца, осложненного легочной артериальной гипертензией. Для получения клинически полезной информации необходимо уделить особое внимание следующим моментам:

- Установка датчика внешнего давления должна быть на нулевом уровне по срединной линии грудины при положении пациента на спине, в центре между передней поверхностью грудной клетки и плоскостью катетеризационного стола. То есть, на уровне левого предсердия.
- Измерения давления должны проводиться в стволе легочной артерии, в позиции давления заклинивания ЛА, ПЖ и ПП (Рисунок 2). При применении баллонного катетера его раздувание должно осуществляться в полости правого предсердия, откуда впоследствии его проводят антеградно до позиции заклинивания легочных капилляров. Необходимо избегать повторное сдувание и раздувание баллона в просвете легочных сосудов, для снижения риска повреждения легочных артерий;

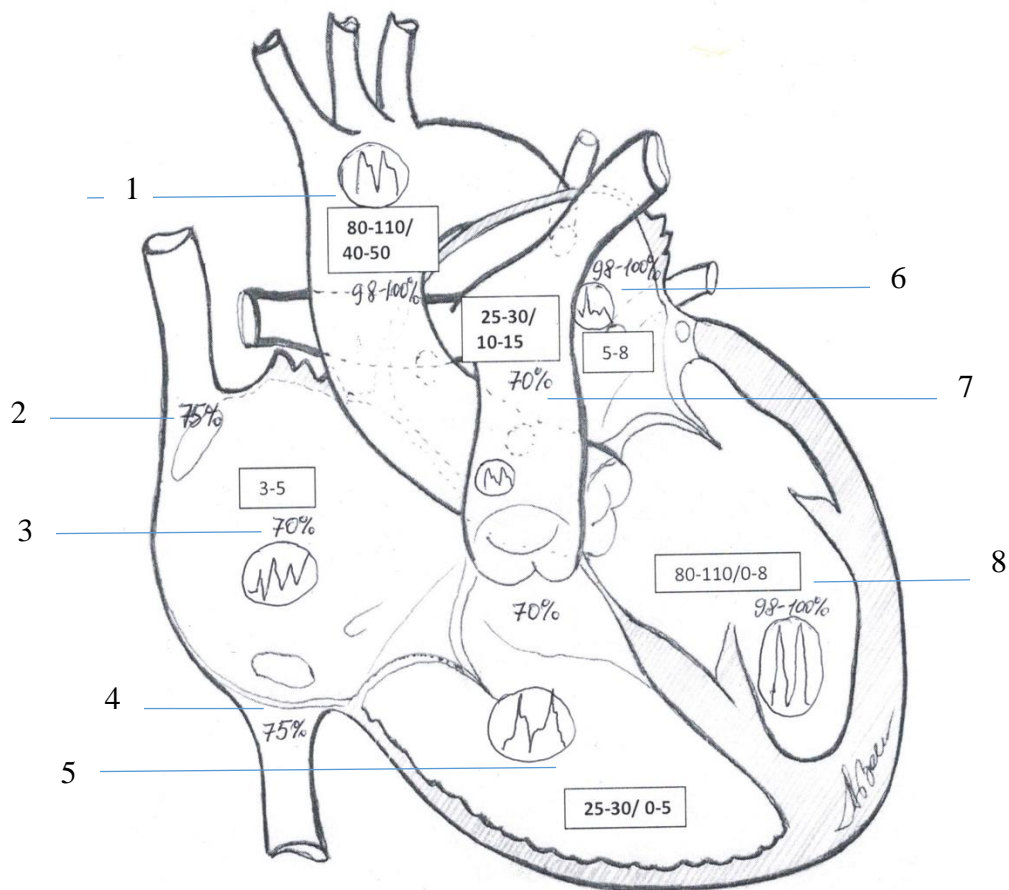


Рисунок 2. Нормативные показатели среднего давления (мм.рт.ст.) в отделах сердца и магистральных сосудах при инвазивном измерении с характерными кривыми гемодинамики и уровнем сатурации кислорода (%) (К.Б. Абзалиев 2018 г.).

1 – аорта, 2 – устье верхней полой вены, 3 – правое предсердие, 4 – устье нижней полой вены, 5 – правый желудочек, 6 – левое предсердие, 7 – легочная артерия, 8 – левый желудочек.

- Измерение каждого показателя должно быть проведено троекратно с регистрацией среднего значения;
- Измерение давления должно производиться на выдохе без форсирования;
- Необходимо постоянно проводить неинвазивную регистрацию системного артериального давления в случае, если не планируется проводить катетеризацию левых отделов сердца;
- Забор крови для оксиметрии необходимо производить как минимум с высокой позиции в верхней полой вене, нижней полой вены и правого предсердия.
- Определение уровня сатурации кислорода в системном артериальном кровотоке является обязательным;
- Измерение СО проводится с применением метода термодилуции или прямого метода Фика. Однако следует помнить о том, что у пациентов с

лево-правым шунтированием крови термодилуция может быть недостоверна, в связи с ранней рециркуляцией инъекции. При этом метод Фика требует прямого измерения потребляемого кислорода, что не всегда доступно технически.

- Острый вазореактивный тест необходимо проводить с применением рекомендуемых препаратов для исключения воздействия на системное сосудистое сопротивление.

В педиатрической практике первичное исследование проводится с включением катетеризации и правых, и левых отделов сердца для исключения легочной венозной гипертензии и уточнения гемодинамической характеристики врожденного порока сердца. При этом гемодинамика при разной структуре сердца должна обязательно учитываться при интерпретации результатов. Системно-легочный сброс крови через дефект при условии наличия двух желудочков сердца с объемной перегрузкой малого круга кровообращения может приводить к повышению среднего артериального давления в ЛА, тогда как легочное сосудистое сопротивление может оставаться в пределах нормы за счет нормального комплайенса стенок легочной артерии. Данная особенность обусловлена наличием фактора систолического давления со стороны левого желудочка, поддерживающем повышенный объем потока крови в систему легочной артерии. Тогда как после функциональной коррекции единственного желудочка сердца, так называемой, анатомии Фонтена, когда поток системный венозный возврат крови направляется в обход правого желудочка, непосредственно в легочную артерию, ситуация может быть обратной – среднее ЛАД остается в пределах нормы, поскольку при высоком легочном сосудистом сопротивлении пассивный венозный ток с системы нижней и верхней полых вен просто будет застаиваться в системном кровотоке.

Показатели инвазивного измерения гемодинамики необходимо рассматривать с точки зрения их клинического значения (Таблица 16) [154].

Таблица 16. Клиническое значение инвазивных измерений при катетеризации правых отделов сердца

Измерение	Отклонение	Клиническое значение
СЛАД (мм.рт.ст.)	≥ 25	Определение групп 1-5 Легочной гипертензии
СЛАД/ССАД	$> 0,3$ $> 0,75$	Адаптированный критерий определения ЛГ Повышенный риск летального исхода
ДЗЛК (мм.рт.ст.)	> 15	Посткапиллярная ЛГ (группа 2)
Среднее ДПП	> 15	Недостаточность ПЖ, высокий риск летального исхода

	>20	Противопоказание к баллонной атриосептостомии
иЛСС (Ед. Вуда*м ²)	>3 >8 >15	Группы 1-5 ЛГ ВПС неоперабелен Высокий риск летального исхода
СВ (метод Фика или термодилуции, л/мин*м ²)	<2.5	Низкий сердечный выброс, высокий риск летального исхода
SvO ₂ , %	<55%	Низкий сердечный выброс, высокий риск летального исхода

В педиатрической практике по ряду причин довольно затруднительно определение точного сердечного выброса рекомендованными методами (артериальная термодилуция или Фика) при проведении процедуры катетеризации правых отделов сердца. Во-первых, при врожденных пороках сердца с лево-правым шунтированием крови, метод артериальной термодилуции является неточным в связи с постоянным шунтированием артериальной крови в венозный кровоток. Во-вторых, Метод Фика является достаточно сложным в техническом отношении, и требует дорогостоящего оборудования и обученного персонала. В-третьих, детский возраст и особенности патофизиологии ВПС также не всегда позволяют определить точные показатели. Альтернативной в данном случае может быть неинвазивное измерение сердечного выброса при проведении ЭхоКГ.

Наиболее интересным показателем для клинической практики при ведении пациента с АЛАГ-ВПС является отношение СЛАД/ССАД. Отношение данных гемодинамических показателей является прогностическим фактором течения ЛАГ. В частности, высокий показатель СЛАД/ССАД ассоциируется с худшими показателями выживаемости пациентов, статистически независимо от возраста, диагноза и наличия врожденного посттрикуспидального лево-правого шунтирования [155].

После сбора базовых данных (СЛАД, давление в ПЖ, ПП и НПВ, сатурация кислорода, САД), при отсутствии риска наличия легочной гипертензии венозного русла и при индексе легочного сосудистого сопротивления >3 Ед. Вуда/м², рекомендовано обязательное проведение острого вазореактивного теста (ОВРТ).

Острый вазореактивный тест – это функциональная медикаментозная проба немедленной реактивности легочной сосудистой стенки на одномоментное кратковременное воздействие селективным вазодилатором. Данные результатов ОВРТ позволяют: 1) оценить прогноз и определить тактику инициации или модификации специфической терапии (при идиопатической

легочной артериальной гипертензии), 2) оценить операбельность врожденного лево-правого шунтирования при АЛАГ-ВПС [154].

Изначально при проведении ОВРТ в стандартном протоколе применялись эуфиллин, блокаторы кальциевых каналов, ингаляция кислорода. Недостатком указанных медикаментов являлось воздействие на системное артериальное давление с потенциальным воздействием на ритм сердца, что влияло на сердечный выброс. Современные руководства рекомендуют применение монооксида азота в связи с кратковременным селективным прямым вазодилатирующим эффектом на сосуды легочного русла при низком риске возникновения системных побочных эффектов. Так же в списке препаратов, рекомендованных для проведения ОВРТ внутривенный эпопростенол, аденозин и ингаляционный илопрост рассматриваются как альтернатива (Таблица 17). Однако на текущий момент, утвержденные рекомендации ESC/ESR, AEPС, так же, как и АНА 2015 года не стандартизировали лекарственные препараты для проведения ОВРТ в педиатрической практике. Рекомендовано применение рекомендаций для взрослой категории пациентов. [1].

Таблица 17. Обзор введения, времени полувыведения, доз агентов для вазореактивного теста

Препарат	Введение	T ½	Доза	Начальная доза	Длительность
Эпопростенол	в/в	3мин	2-12 нг/кг/мин	2 нг/кг/мин	10 мин
Аденозин	в/в	5-10с	50-350 мкг/кг/мин	50 мкг/кг/мин	2 мин
Оксид азота	ингаляционно	15-30с	10-20 ч/мин	2,5 ч/мин*	5 мин
Илопрост	ингаляционно	3мин	2,5-5 мкг/кг	2,5 мкг	3-5 мин

* - частей в минуту (parts per minute), что эквивалентно 1 мг вещества, растворенному в 1 л воды.

Для прочтения и интерпретации результатов теста при ЛАГ применяются три метода: 1) критерий Barst 1986 г. с модификацией (снижение среднего легочного артериального давления на 20% относительно исходного при условии относительной стабильности сердечного выброса со снижением или неизменным показателем отношения РЛС/РСС. Данные результаты ОВРТ коррелируют с устойчивым эффектом на терапию блокаторами кальциевых каналов (БКК) [27], [137]; 2) критерий Sitbon 2005 г. (снижение среднего ЛАД на 10 мм.рт.ст. или < 40мм.рт.ст со стабильным показателем сердечного выброса) на сегодняшний день не изучен в детской популяции по продолжительности устойчивого эффекта на терапию БКК у детей [156], [157]; 3) критерий Rich 1992 г. (снижение уровней СЛАД и РЛС ≥20%).

Модификация «критерия Barst» была предложена рабочей группой European Paediatric pulmonary vascular disease (PVD) Network в 2016 году [154] с целью прогнозирования эффективности консервативной терапии пациентов с ИЛАГ, когда ОВРТ интерпретируется при изменении параметров гемодинамики в ответ на воздействие селективных вазодилаторов при нормальной анатомии сердца без наличия лево-правого шунтирования крови ($Q_p/Q_s = 1$). Положительный ответ регистрируется при снижении уровней среднего ЛАД и отношения РЛС:РСС индексированного к ППТ более 20% без изменений показателей сердечного выброса. Рабочая группа предположила, что тенденция к снижению отношения индексов РЛС к РСС (или отношения диастолического легочного артериального давления к диастолическому системному артериальному давлению) ниже 0,4 может рассматриваться в качестве критерия для назначения терапии БКК.

Анатомия врожденного лево-правого шунтирования крови с $Q_p/Q_s \geq 1,5$ предполагает положительный ОВРТ при сочетании снижения индекса легочного сосудистого сопротивления (иРЛС) и индексированного отношения РЛС к РСС более 20% и при финальном показателе иРЛС < 6 Ед. Вуда/м², РЛС:РСС < 0,3. Разумеется, эффективность оперативного вмешательства по коррекции ВПС не может быть гарантирована. Рядом авторов признается так называемая «серая» зона при показателях иРЛС 6-8 Ед. Вуда/м², РЛС:РСС 0,3-0,5; когда возникают спорные ситуации по политике хирургического «невмешательства» и оперативной коррекции порока фенестрированной заплатой после медикаментозной подготовки [154].

Перечисленные критерии повсеместно находят свое применение в клинической практике. Для пациентов взрослого возраста критерий Rich долгое время доминировал, однако после публикации результатов работы Sitbon в 2005 году [156], критерии положительного ОВРТ были пересмотрены и модификации внесены во многие протоколы и стандарты катетеризации правых отделов сердца зарубежных клиник. При наличии ВПС с лево-правым шунтированием крови критерии служат не только для определения тактики медикаментозного ведения пациента, но и для определения обратимости изменений легочной циркуляции при условии восстановления нормальной анатомии и гемодинамики. Модифицированный критерий Barst остается наиболее приемлемым в педиатрической практике. Как вариация тактики принятия решения, многие специалисты прибегают к баллонному закрытию дефекта для оценки легочного кровотока в условиях отсутствия лево-правого сброса [28].

В публикации Aritz C. с соавт. [154] исследователи предлагают уделять больше внимания динамике таких показателей ОВРТ как диастолическое легочное давление (ДЛД), диастолический транспульмональный градиент (дТПГ) и отношение ДЛД к диастолическому системному артериальному давлению как ориентировочные критерии помимо РЛС и отношения РЛС к РСС.

Актуальность КПОС в детском возрасте прогрессивно возрастает. Однако, информативность процедуры всегда сопряжена с риском осложнений и

летального исхода. Поэтому проведение процедуры должно быть строго обосновано, само исследование должно проводиться только в специализированных клиниках экспертного уровня.

В условиях профильных организаций здравоохранения Республики Казахстан отсутствуют утвержденные протокола и должное оснащение катетеризационных лабораторий и реанимационных отделений для проведения КПОС в полном объеме. По этой причине адекватная оценка всех показателей гемодинамики при КПОС у детей, затруднена. Данная ситуация обуславливает высокую потребность в межведомственном сотрудничестве для оптимизации инвазивных методов диагностики АЛАГ-ВПС у детей.

1.6. Тактика ведения легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови

Ведение пациентов с АЛАГ-ВПС должно проводиться с соблюдением принципов непрерывного, последовательного и комплексного подхода. При установлении диагноза АЛАГ-ВПС у ребенка, необходимо разъяснить пациенту и родителям/опекунам о важности назначаемой базисной и специфической медикаментозной терапии. Максимальный период, допустимого перерыва в приеме препаратов не более 2 недель [94], [158], [158], [158].

Общие рекомендации по ведению больных с АЛАГ-ВПС схожи с прочими группами ЛГ и предусматривают контроль жидкостного баланса (потребление и выделение), запрет соревновательных физических нагрузок и поднятием тяжестей.

Для больных с АЛАГ-ВПС в соответствии с протоколом можно вести речь о комплексной терапии: предоперационная подготовка с применением базисной медикаментозной терапии в сочетании в отдельных случаях с СМТ; этап коррекции ВПС с лево-правым шунтированием (хирургический или транскатетерный) и специфическая медикаментозная терапия (таргетные лекарственные препараты) в комплексе с базисной (диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, противоаритмические лекарства, сердечные гликозиды при необходимости).

С 1980-х годов исследование возможных путей медикаментозного лечения ЛАГ было сконцентрировано на трех основных патофизиологических путях. Нарушение функции внутреннего слоя легочной сосудистой стенки развивается в результате дисбаланса продукции вазоконстрикторов (эндотелин и тромбоксан А₂) и вазодилаторов (простациклин и монооксид азота NO). Таким образом, исследователи рассматривают следующую патофизиологию развития легочной артериальной гипертензии: 1) простациклиновый путь, 2) монооксидный путь, 3) эндотелиновый путь. Однако медикаментозное лечение ЛАГ основывалось лишь на поддерживающей симптоматической (базисной) терапии дигоксином, диуретиками, антикоагулянтами и кислородотерапией с

редким назначением блокаторов кальциевых каналов (БКК) вплоть до второй половины XX века..

Значимый прорыв (Таблица 18) произошел после обнаружения эффективности внутривенных простаноидов (эпопростенола) в лечении ЛАГ [159]. В 1995 году FDA (администрирование пищи и медикаментов) одобрила применение эпопростенола при легочной гипертензии. Современная специфическая терапия ЛАГ состоит уже из шести групп: 1) простаноиды (эпопростенол, трепростинил, илопрост, берапрост); 2) ингибиторы фосфодиэстеразы – 5 (силденафил, тадалафил, варденафил); 3) антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан, амбрисентан, мацисентан); 4) стимуляторы гуанилатциклазы (риоцигуат); 5) селективный агонист рецепторов простагландина I₂ (селексипаг); 6) блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, дилтиазем).

Терапия АЛАГ-ВПС в современной клинической практике проводится согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов (2015 г.) [1]. Наиболее популярными препаратами с обширной доказательной базой являются группы ингибиторов ФДЭ 5, простаноидов и АЭР [160], [161]. В зарубежной педиатрической практике одобрены к применению силденафил, бозентан, мацисентан и простаноиды. Однако последние сообщения о применении риоцигуата для терапии АЛАГ-ВПС [162], показали улучшение клинических исходов и хорошую переносимость у пациентов после хирургической коррекции ВПС.

Таблица 18. Первые исследования по специфической медикаментозной терапии для лечения легочной гипертензии

Препарат	Исследование	Первый автор, журнал, год выпуска	Количество пациентов	Длительность исследования мес.
Эпопростенол	Пробное	Rubin, Ann Intern Med, 1990	23	8
Эпопростенол	Основное	Barst, NEJM, 1998	81	12
Эпопростенол	CTD	Badesch, Ann Intern Med, 2000	111	12
Трепрестинил	Основное	Simmoneau, AJRCCM, 2002	469	12
Илопрост	AIR	Olschewski, NEJM, 2002	203	12
Берапрост	ALPHABET	Galie, JACC, 2002	130	12
Бозентан	Пробное	Channick, Lancet, 2001	33	12
Бозентан	BREATHE-1	Rubin, NEJM, 2002	213	16
Ситаксентан	STRIDE-1	Barst, AJRCCM, 2004	172	12

Особенность легочной артериальной гипертензии у детей в том, что требуется индивидуальный подбор дозировки. Что объясняет широкую вариабельность рекомендованных доз. Несмотря на ограниченность допустимых препаратов для медикаментозного ведения больных детей с АЛАГ-ВПС, обозначенное лечение позволяет улучшить качество и продолжительность их жизни и снизить количество осложнений после устранения порока [163], [164].

Оперативное лечение при АЛАГ-ВПС направлено не только на устранение анатомического дефекта сердца, но и на устранение либо уже существующей, либо риска развития легочной артериальной гипертензии.

На сегодняшний день комплексная терапия детей с АЛАГ-ВПС в Республике Казахстан является затруднительной по ряду объективных причин. Условия физической географии Казахстана (обширность территории и удаленность населенных пунктов от высокоспециализированных организаций здравоохранения) значительно усложняют динамическое наблюдение за пациентами как в дооперационном периоде, так и после коррекции ВПС. Отсутствуют отработанные механизмы солидарной ответственности родителей при длительной медикаментозной терапии ребенка с АЛАГ-ВПС. Отсутствуют дорожные карты движения ребенка с АЛАГ-ВПС после оперативной или транскатетерной коррекции лево-правого шунтирования для оценки эффективности назначенной СМТ и корректировки дозы при возникновении побочных эффектов. Сложность назначения СМТ так же заключается в высокой себестоимости лекарственных препаратов и необходимости строгого учета назначений и лекарственного обеспечения данной категории пациентов. Сбор информации производится хаотично, отсутствие регистра пациентов с АЛАГ-ВПС и применение бумажной документации приводит к потере контроля над ведением комплексной терапии АЛАГ-ВПС и оценки ее эффективности.

1.7. Прогноз при ассоциированной легочной артериальной гипертензии при врожденном лево-правом шунтировании крови

Естественное течение ЛАГ может значительно различаться в зависимости от первичной причины, и комплекса внутренних и внешних факторов. Однако при отсутствии лечения, клиническое прогрессирование с летальным исходом неизбежны, вне зависимости от возраста пациента. Наиболее обнадеживающие прогнозы по продолжительности жизни у пациентов с АЛАГ-ВПС синдромом Эйзенменгера. В этой категории показатель 5-тилетней выживаемости значительно превышает таковой у пациентов с идиопатической, наследственной ЛАГ, и особенно, ЛАГ при системных заболеваниях соединительной ткани [130], [131], [165]–[167].

Тяжесть, стабильность течения заболевания, прогноз пациентов с АЛАГ – ВПС определяется по совокупности клинических, гемодинамических и

функциональных данных (Таблица 19), которые необходимо оценивать в динамике [1], [25], [34], [70], [168], [169] .

Таблица 19. Оценка риска летального исхода в течение года при легочной артериальной гипертензии (АЕРС, 2015)

Критерии прогноза (риск летального исхода в течение 1 года)	Низкий риск <5%	Средний риск 5-10%	Высокий риск >10%
Клинические признаки правожелудочковой недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Представлены
Прогрессирование симптоматики	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопе	Нет	Единичные	Повторяющиеся
Функциональный класс по ВОЗ	I, II	III	IV
Тест 6-тиминутной ходьбы	440м	156-440м	<165м
NT-proBNP в плазме крови	BNP <50 нг/л NT-proBNP <300 нг/л	BNP 50-300 нг/л NT-proBNP 300-1400 нг/л	BNP >300 нг/л NT-proBNP >1400 нг/л
Визуализация (ЭхоКГ, МРТ)	Площадь ПП <18см ² , отсутствует перикардальный выпот	Площадь ПП 18-26см ² , отсутствует или минимальный перикардальный выпот	Площадь ПП >26см ² , перикардальный выпот
Гемодинамика	Давление в ПП <8 мм.рт.ст., СИ ≥2,5 л/мин/м ² , SvO ₂ >65%	Давление в ПП 8-14 мм.рт.ст., СИ 2,0 – 2,4 л/мин/м ² , SvO ₂ >60-65%	Давление в ПП >14 мм.рт.ст., СИ <2,0 л/мин/м ² , SvO ₂ >60%

Следует помнить о том, что в детской практике, особенно у детей с некорригированным лево-правым шунтом, правый желудочек реагирует на нагрузку намного позже, чем это происходит у взрослых пациентов. Однако при рассмотрении прогностической ценности таких показателей как соотношение ПЖ к ЛЖ, время выброса ПЖ, размер правого предсердия, была зафиксирована четкая корреляция с функциональным классом ЛАГ по ВОЗ [170], [171]. Помимо этого, при эхокардиографической оценке показателя систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (tricuspid annulus plane systolic excursion – TAPSE) установлен факт значимого изменения после

кардиохирургической коррекции, тогда как у неоперированных детей он длительное время остается в пределах нормы [172].

В педиатрической практике сложно поддается оценке прогрессирование симптомов легочной гипертензии, так как в силу анатомо-патофизиологических особенностей врожденных пороков сердца с системно-легочным сбросом толерантность к физической активности, одышка, утомляемость могут быть проявлением полиорганной функциональной декомпенсации по причине хронической артериальной гипоксемии и гиперволемии малого круга кровообращения [25], [34], [173]–[175].

Синкопе в детском возрасте отмечается чаще у пациентов с идиопатической ЛАГ, тогда как пациенты с АЛАГ – ВПС демонстрируют меньшую частоту данного критерия [34], [173].

Определение функционального класса легочной гипертензии по ВОЗ является достоверным прогностическим фактором для пациентов с АЛАГ – ВПС. Во всех исследованиях отмечается высокая степень корреляции ФК ЛГ с инструментальными, лабораторными, клиническими показателями и выживаемостью. При этом, следует отметить тот факт, что возраст пациентов с АЛАГ-ВПС не всегда позволяет оценить степень функциональных нарушений. В равной степени, это же можно сказать и о тесте шестиминутной ходьбы (6-МТХ), который часто невозможно провести у больных детей по причине отсутствия навыков самостоятельной ходьбы, а также, отсутствия возрастных нормативов для интерпретации результатов. В этом случае, можно обратиться к разработанной возрастной функциональной классификации 2011 года [64]. Кардиопульмональный нагрузочный тест для оценки тяжести легочной гипертензии в детской практике не применяется по тем же причинам, которые ограничивают применение 6-МТХ.

Лабораторные исследования вполне доступны и достоверны для оценки динамики состояния ребенка с АЛАГ-ВПС, однако являются инвазивными, что негативно воспринимается как ребенком, так и родителями. Противоположная характеристика у ЭхоКГ. Данный метод позволяет получить большой объем информации и прогностических критериев при АЛАГ-ВПС, при этом, не травмируя пациента. Проведение эхокардиографии экспертом, позволяет оценить размеры правых и левых отделов сердца, результаты проведенной коррекции системно-легочного шунта, наличие кардиальных послеоперационных осложнений, морфофункциональное состояние всех сердечных структур.

Инвазивная оценка гемодинамики при последующем наблюдении за пациентом не всегда является доступной для проведения как по техническим причинам, так и из соображений безопасности и комфорта ребенка. Однако периодическая оценка перечисленных параметров (Таблица) является рекомендованным мероприятием для прогнозирования и ведения пациента с ЛАГ [1].

Согласно литературным данным, летальность среди детей с ЛАГ составляет 10,1 на 100 пациентов/год. Показатели 1-, 3- и 5-летнего периодов без клинических ухудшений (госпитализации, трансплантация легких,

функциональное истощение, переход на внутривенное введение простаноидов) составляют 43%, 22% и 17% соответственно [178].

АЛАГ-ВПС отличается от других категорий ЛГ обратимостью процесса при условии своевременного хирургического / интервенционного вмешательства и рациональной медикаментозной терапии. При этом, пациенты, у которых врожденный лево-правый шунт перешел в клиническую стадию прогрессирующей легочной артериальной гипертензии и оценивается как неоперабельный, подлежат только медикаментозному лечению и курабельному переходу к синдрому Эйзенменгера. Как ни странно, при крайности показателей, определяющих синдром Эйзенменгера, прогноз для пациентов в данной стадии более благоприятный относительно пациентов, которым провели коррекцию шунта с перекрестным сбросом [102]–[104], [106], [172]. Касательно риска летального исхода, одно из ретроспективных исследований среди детей с АЛАГ-ВПС продемонстрировало среднюю выживаемость у детей с синдромом Эйзенменгера ниже, чем аналогичный показатель у взрослых [180]. Тогда как анализ REVEAL исследования показал летальный исход у 9 (28%) из 32 пациентов с синдромом Эйзенменгера, диагностированного в возрасте до 19 лет и 31 (26%) из 119 пациентов аналогичной группы в возрасте старше 19 лет [70]. Таким образом, вероятность летального исхода у пациентов с синдромом Эйзенменгера не зависит от возрастной категории.

Необходимо отметить значимое улучшение общей картины для пациентов с ЛАГ в последние десятилетия в связи с появлением специфической медикаментозной терапией. Если в исследовании, проводимого в 1965 году, среди 35 детей с ИЛАГ / наследственной ЛАГ только 13 больных показали одногодичную выживаемость, то семилетнюю – 0 [181]. В период с 1950 по 1990 года общая 1-, 3- и 5-тилетняя выживаемость ретроспективно была 66,52, и 35% [182]. Уже в 1995 году, у детей с ИЛАГ, показатели 1, 3-, и 5-тилетней выживаемости при внутривенном введении аналога простациклина (эпопростенол) составили 94%, 88% и 81% соответственно [183], [184]. Тогда как после появления пероральных форм лекарственных препаратов (ингибиторы ФДЭ-5 силденафил) эти показатели стали 86, 80, и 72% [185]. Эти данные подтверждают тот факт, что несмотря на изначально пессимистические прогнозы у детей в период до эры СМТ, в настоящее время, перспективы и шансы при лечении ЛАГ педиатрической практике могут быть даже лучше, чем у взрослых пациентов.

В настоящее время, рассматривается теория о большей степени ответа на вазодилататоры, лучшей эффективностью терапии и потенциальную обратимость изменений в легочном сосудистом русле среди детской категории пациентов ЛАГ.

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца с лево-правым шунтированием, является не только педиатрической патологией. При интенсивном исследовании и накоплении знаний и опыта ведения взрослых пациентов с АЛАГ-ВПС, рандомизированные контролируемые мультицентровые исследования для оценки безопасности и эффективности проводимого лечения у детей практически не проводятся. На

территории Республики Казахстан отсутствует регистр пациентов с АЛАГ-ВПС, протокол диагностики и лечения пациентов с легочной гипертензии требует дополнений по части ведения больных детей с АЛАГ-ВПС с учетом того факта, что речь идет не только о комбинированной медикаментозной терапии, но также и о комплексном лечении, включающем этап коррекции ВПС.

Оперативное лечение в данной категории пациентов не является монофункциональным, оно требует тщательного отбора для определения тактики. Детский возраст обуславливает различия в критериях операбельности в сравнении со взрослыми и не определены для детского населения в Республике Казахстан. Эффективность назначения СМТ в дооперационном периоде, ее эффективность и длительность в раннем и позднем послеоперационном периоде, остаются спорными вопросами и требуют своего решения.

На сегодняшний день большинство детей с ВПС переходят в подростковую и взрослую возрастную категорию. Эти пациенты представляют собой будущую социально-экономически активную часть населения Республики. Актуальность проблемы легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови, определяется не только распространенностью ВПС, но и воздействием фактора инвалидизации населения Республики Казахстан в отсутствие объективного и систематизированного подхода к комплексному лечению детей с врожденным системно-легочным шунтированием крови.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было проведено контролируемое нерандомизированное двунаправленное исследование клинической эффективности комплексного подхода в терапии легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным пороком сердца с лево-правым шунтированием крови.

Набор материала проводился в отделении кардиохирургии и интервенционной кардиологии (КХ и ИК) НЦП и ДХ МЗ РК. Сроки проведения исследования 2015-2018 гг. Материалом исследования определены ретроспективный анализ историй болезней больных детей с ВПС лево-правым шунтированием крови, госпитализированных в отделение КХ и ИК с 2012 по 2014 гг., и проспективное наблюдение пациентов с 2015 по 2016 гг.

В ходе научного исследования и набора материала были отобраны больные дети с АЛАГ-ВПС с формированием групп сравнения:

1. Пациенты, которым была проведена только хирургическая / транскатетерная коррекция ВПС;
2. Пациенты, которым была проведена комплексная терапия АЛАГ-ВПС (предоперационная СМТ и БМТ, хирургическая / транскатетерная коррекция ВПС, послеоперационная СМТ по показаниям).

Комплексная терапия легочной артериальной гипертензии при врожденных лево-правых шунтах включает в себя раннюю диагностику врожденного порока сердца с определением уровня риска развития легочной гипертензии, при наличии показаний применение предоперационной базисной медикаментозной терапии (Таблица 20), кардиохирургическую или транскатетерную коррекцию врожденного системно-легочного шунта с назначением специфической медикаментозной терапии легочной артериальной гипертензии (Таблица 21) в послеоперационном периоде.

Таблица 20. Базисная терапия в дооперационном периоде

Наименование препарата	Дозировка	Кратность приема	Метод приема
Калийсберегающие диуретики (верошпирон)	2 мг/кг/доза	2 раза в день	перорально
Петлевые диуретики (фуросемид)	2 мг/кг/день	2 раза в день	перорально
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ, каптоприл)	0,1 мг/кг/доза	3 раза в день	перорально

Таблица 21. Специфическая медикаментозная терапия* легочной артериальной гипертензии при врожденном лево-правом шунтировании крови

Наименование	Дозировка	Кратность	Метод
--------------	-----------	-----------	-------

препарата		приема	приема
Антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан)	4 мг/кг (возможно снижение до 2 мг/кг при плохой переносимости)	2 раза в день	Перорально
Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, тадалафил)	1.5 мг/кг/день, при весе до 20 кг. 20 мг/доза, при весе более 20 кг	3-4 раза в день 3 раза в день	Перорально

* - в перечень специфических лекарственных средств входят так же стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат) и простаноиды (илопрост). Однако в связи с отсутствием доказательной базы эффективности практики назначения данных медикаментов в детском возрасте, указанные препараты с терапевтической целью в ходе исследования не применялись.

При отборе материала исследования были определены критерии включения и исключения из исследования. При разработке критериев учитывались рекомендации по диагностике и определению легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови (ESC/ERS, AEPС, 2015 г.) [1], [131], [177].

Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациента на момент госпитализации 6 мес. – 16 лет обоих полов.
2. Диагноз врожденного порока сердца с системно-легочным шунтированием на пре-/посттрикуспидальном уровнях, подтвержденный эхокардиографией.
3. Диагноз легочной артериальной гипертензии, установленный при определении скорости трикуспидальной регургитации на ЭхоКГ >36 см/сек, и присутствии дополнительных признаков ЛАГ (Таблица) и подтвержденной уровнем среднего легочного артериального давления при прямом инвазивном измерении >25 мм.рт.ст.
4. Отсутствие прочих возможных причин возникновения ЛАГ: врожденные пороки развития легких, портальная гипертензия, врожденная диафрагмальная грыжа, кардиомиопатии, комбинированные врожденные пороки левых отделов сердца, системные заболевания соединительной ткани.
5. Наличие данных базового эхокардиографического исследования
6. Наличие регулярного наблюдения в динамике с оценкой основных критериев (клинических, лабораторных, инструментальных), включенных в состав материала исследования.
7. Наличие зарегистрированного хирургического/интервенционного вмешательства с целью коррекции ВПС/ паллиативной помощи.
8. Наличие информированного согласия родителей / опекунов пациента.

Критерии исключения из исследования:

1. Возраст до 6 мес. и старше 16 лет.
2. Наличие в анамнезе или на момент госпитализации обструкции выходного тракта правого желудочка и/или стеноза легочной артерии, ее ветвей, подтвержденных эхокардиографией и/или катетеризацией правых отделов сердца.
3. Отсутствие подтверждения диагноза легочной артериальной гипертензии посредством прямого инвазивного измерения.
4. Наличие прочих возможных причин возникновения ЛАГ: врожденные пороки развития легких, портальная гипертензия, врожденная диафрагмальная грыжа, кардиомиопатии, комбинированные врожденные пороки левых отделов сердца, системные заболевания соединительной ткани.
5. Отсутствие базовых эхокардиографических данных.
6. Отсутствие данных динамического наблюдения.
7. Отказ родителей от любых видов лечения.
8. Отсутствие информированного согласия родителей / опекунов ребенка.

Материал исследования

Объектом исследования являются пациенты в возрасте от 6 месяцев до 16 лет с диагнозом легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным пороком сердца с лево-правым шунтированием крови. Материалом исследования были данные физикального, лабораторного и инструментального обследования указанных групп пациентов.

Материал по данным физикального обследования.

При анализе физикальных параметров мы рассчитывали антропометрические (индекс массы тела (ВМІ), площадь поверхности тела (BSA) по Dubois [186]) и базовые гемодинамические (частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень системного артериального давления (АД), и сатурация кислорода (sO₂)) показатели. При расчёте z score ИМТ нами применялся онлайн калькулятор The children's hospital of Philadelphia research institute [187], [188]. Отклонение z score более двух единиц рассматривалось как отставание в весе (отрицательные значения) или избыточный вес (положительные значения). Системное артериальное давление рассматривалось по уровням систолического (САД) и диастолического давления (ДАД). Также при проведении расчетов отношения среднего системного артериального давления (ССАД) к среднему легочному артериальному давлению, для калькуляции ССАД мы применили Формула 2:

$$\frac{2\text{ДАД} + \text{САД}}{3}$$

Формула 2

Материал по данным лабораторного обследования.

В соответствии с обязательным базовым объемом лабораторного обследования пациентов с легочной артериальной гипертензией, нам были доступны результаты общего анализа крови. Исходя из гипоксической природы исследуемой патологии, мы проанализировали уровень гемоглобина и количество эритроцитов в до- и послеоперационном периоде.

Материал по данным неинвазивного инструментального обследования.

Основным инструментальным исследованием была трансторакальная эхокардиография. Для анализа ЭхоКГ показателей нами была проведена индексация метрических измерений структур сердца. Были рассчитаны:

- a. конечный диастолический индекс (КДИ) ЛЖ относительно BSA, с интерпретацией дилатации ЛЖ при КДИ >75 ;
- b. соотношение диаметра ПЖ к ЛЖ (нормативный показатель 0,4 – 0,5),
- c. z score диаметра ЛА и Ао (отклонение $\pm 2,0$ как дилатация / стеноз соответственно);
- d. индекс дефекта межжелудочковой перегородки (идМЖП – соотношение максимального диаметра ДМЖП к диаметру аорты). Полученный идМЖП интерпретируется как малый размер дефекта при значении до 0,5; средний при идМЖП 0,5 – 0,7 и большой при соотношении $>0,7$.

Функциональными критериями ЭхоКГ при системно-легочном шунтировании были определены систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ >36 мм.рт.ст.) и сердечный индекс (СИ не менее 2,5 л/мин/м²).

Материал по данным инвазивного инструментального обследования.

Ангиографическое исследование сердца и магистральных сосудов, другими словами, катетеризация, предполагает структурное и функциональное обследование как левых, так и правых отделов сердца. Учитывая особенности исследуемой нами патологии, из данных протокола катетеризации правых отделов сердца нами были проанализированы среднее легочное артериальное давление (СЛАД >25 мм.рт.ст.), соотношение СЛАД/ССАД (при отношении 0,3 – низкий прогностический риск; 0,3 – 0,9 – средний прогностический риск; 0,9 – 1,3 – высокий прогностический риск и выше 1,3 – очень высокий риск летального исхода) [189] и результаты ОВРТ с ингаляционным илопростом (положительный/отрицательный ответ). Оценочный расчет легочного сосудистого сопротивления проводился до подачи вазореактивного агента (илопрост) и через 5-7 минут после ингаляции. При проведении оценки мы не опирались на показатели легочного сосудистого сопротивления, поскольку отсутствовала техническая возможность измерения сердечного выброса правого желудочка по методу Фика или термодилуции. Ориентировочный расчет производился на основе эхокардиографических показателей гемодинамики, что не входит в рекомендации по интерпретации ОВРТ [190]. Критерии операбельности определялись как снижение среднего легочного

артериального давления более чем на 20% и/или выраженная перемена направления шунтирования крови через дефект (слева-направо) при стабильной функции левого желудочка (сердечный выброс и фракция выброса).

Методы исследования

Лабораторные методы.

В материалы исследования были включены такие показатели, как сатурация кислорода системной циркуляции, уровень гемоглобина, количество эритроцитов, как показатели хронической артериальной гипоксемии. Производился забор крови при поступлении в стационар и через неделю после оперативного вмешательства (с поправками на протокол ведения пациентов с врожденными пороками сердца и состояние ребенка).

Инструментальные методы

Эхокардиография. Исследование проводилось непосредственно главным исследователем в условиях стационара отделения КХ и ИК НЦП и ДХ, а также при амбулаторном приеме, в процессе динамического наблюдения за пациентами на ультразвуковых аппаратах эхокардиографии экспертного класса Toshiba Artida (2013г) и Philips iE33 (2014г).

Трансторакальная эхокардиография, в В-режиме, проводилась в соответствии со стандартным протоколом сегментарной оценки структур сердца с модификациями педиатрического профиля структурной патологии сердца в до- и послеоперационном периоде [146], [147], [191]. По первичным данным проводился последовательный сегментарный анализ морфологии сердечных структур с регистрацией метрических показателей и характеристик ВПС, после чего проводились специализированные гемодинамические измерения с применением режима Доплера (цветное картирование, спектральный непрерывноволновой и импульсный Доплер) [146], [150], [151], [192], [193].

Стандартное исследование начиналось с субкостального доступа. Датчик устанавливался в субкостальной области с целью оценки висцероатриального расположения непарных органов брюшной полости относительно позвоночного столба и определения анатомии и гемодинамики системного и легочного венозного возврата к сердцу. Проводилось изучение характеристик потока в брюшном отделе аорты. При изучении нижней полой вены (НПВ) оценивался ее размер, отсутствие реверсивного потока и степень коллабирования при акте дыхания. Перечисленные данные позволяли оценить ориентировочное давление в правом предсердии (ДПП) [175], [194]. Так при коллабировании НПВ >50%, ДПП принималось равным 5 мм.рт.ст., при коллабировании НПВ 30-50%, уровень ДПП был 10 мм.рт.ст., при отсутствии коллабирования или коллабировании <30%, ДПП принималось равным 15 мм.рт.ст.

Далее, с этого же доступа, исследовалась межпредсердная перегородка (МПП) на предмет наличия дефекта с определением локализации в соответствии с классификацией, или открытого овального окна (ООО) [195].

Размеры дефекта, длина перегородки, дистанция между краем дефекта и нижней полой веной, верхней полой веной, фиброзным кольцом митрального клапана, регистрировались с двухпредсердной и бикавальной позициях, в фазу систолы (максимальное изометрическое растяжение межпредсердной перегородки в момент венозного заполнения полостей предсердий). Следующим этапом, спектральный режим импульсно-волнового Доплера позволял определить скорость и градиент с направлением шунтирования крови через дефект. Особенности физиологии и гемодинамики обуславливали низкое давление в предсердиях, что отражалось на скорости межпредсердного сброса, однако служило ориентиром для определения степени объемной перегрузки малого круга кровообращения [193].

Следующим шагом, датчик позиционировался в 4-5 межреберье по среднеключичной линии слева, откуда изучалась апикальная четырехкамерная позиция (A4C) в В-режиме. Производилась визуальная оценка клапанного аппарата сердца, целостности межжелудочковой (МЖП) и межпредсердной перегородок, регистрировались максимальный и минимальный диаметры выявленных дефектов, в М-режиме измерялся показатель TAPSE для подтверждения систолической функции ПЖ. Тщательно исследовалась структура миокарда обоих желудочков с измерением толщины миокарда ПЖ. Спектральный режим Доплера применялся с целью измерения скорости и уровня градиента трикуспидальной регургитации, оценки трансмитрального потока, исключения наличия стенотических поражений клапанного аппарата. Цветной Доплер идентифицировал локализацию дефекта и направление шунтирования крови через межжелудочковую и межпредсердную перегородки. В апикальной пятикамерной позиции (A5C) производилась оценка корня аорты и перимембранозного отдела МЖП с измерением диаметра дефекта, непрерывно волновой режим Доплера фиксировал скорость сброса крови через ДМЖП. С этой же позиции регистрировалась скорость кровотока на выходном отделе левого желудочка (ВОЛЖ) и клапане аорты (АоК).

Во 2-3 межреберье слева от грудины, датчик позволял визуализировать парастернальный доступ к ЛЖ по длинной оси (PLAX), откуда производилась оценка размеров и функции ЛЖ по Тейхгольц [191], по длинной оси ПЖ оценивался выходной тракт ПЖ и толщина передней стенки ПЖ (ПСПЖ). Также, при визуализации ДМЖП, производились измерения дефекта с оценкой скорости шунтирования крови. Далее с парастернального доступа по короткой оси на уровне корня аорты (PSAX) исследовалась морфология и функция клапан ЛА, ствола и ветвей ЛА, ВТПЖ, размер и локализация дефекта в МЖП и в МПП. Импульсно-волновой режим Доплера устанавливался в зоне клапана, ствола, бифуркации легочной артерии, а также в ветвях с целью исключения стеноза. Идентификация открытого артериального протока (ОАП) так же проводилась в режиме цветного Доплера по наличию ретроградного систолодиастолического потока с истоком в зоне бифуркации ЛА. При сканировании с PSAX на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки сердца, помимо функциональных характеристик, лоцировались дефекты МЖП, анатомия атриовентрикулярного клапана у пациентов с АВК.

Исследование завершалось в супрастернальной позиции, визуализировалась дуга аорты и легочная артерия. Производилась оценка кровотока в нисходящем отделе аорты с исключением коарктации, больших аорто-легочных коллатералей.

Согласно рекомендациям, основными показателями для установки диагноза АЛАГ-ВПС служили скорость потока регургитации через трикуспидальный клапан в систолу, градиент давления потока регургитации через трикуспидальный клапан в систолу (расчет по уравнению Бернулли [175], [196]), межжелудочковый градиент при наличии ДМЖП (данные интерпретировались как высокий градиент при показателе >50 мм.рт.ст., средний 30-50 мм.рт.ст., низкий <30 мм.рт.ст.), с определением направления сброса (системно-легочный, легочно-системный или перекрестный), скорость потока на ВППЖ и клапане ЛА (показатель не должен превышать 2 м/сек, с учетом ускорения потока в малом круге кровообращения при объемной перегрузке, обусловленной лево-правым шунтированием крови) для исключения стенотического компонента (Таблица) [191], [196]. Обязательно описывались дополнительные признаки АЛАГ-ВПС при ЭхоКГ (Таблица).

Лево-правое шунтирование исследовалось по следующим критериям: оценка уровня шунта (пре-/посттрикуспидальный, комбинированный), градиент сброса, направление шунта, производился расчет отношения легочной и сосудистой объемной нагрузки (Q_p/Q_s). Помимо прочего, оценивалась техническая операбельность пациента с описанием анатомии врожденного порока сердца и функциональной состоятельностью сердечных структур (ЛЖ, ПЖ, клапанный аппарат).

Катетеризация правых отделов сердца:

Согласно международным рекомендациям ведения ЛАГ, все пациенты с подозрением на ЛАГ (клинические симптомы, эхокардиографические данные, МРТ) должны направляться на катетеризацию правых отделов сердца. Процедура оценки кардиопульмональной циркуляции всегда проводится в контексте системной гемодинамики с учетом систолической функции желудочков и конечно-диастолического давления.

КПОС пациентам с наличием интракардиального лево-правого шунтирования (ДМЖП, ДМПП, АВК), проводится с большими отличиями от стандартной процедуры. Диагностическая катетеризация в детской практике редко ограничивается проведением исследования только правых отделов. Для исключения всех прочих причин развития легочной гипертензии проводится катетеризация левых отделов сердца, ангиокардиография (АКГ) в полном объеме. Стоит отметить, что данное исследование должно проводиться строго в экспертных центрах, специалистом, имеющим опыт и квалификацию.

Катетеризация пациентам проводилась в рамках исследования в условиях стационара отделения КХ и ИК НЦП и ДХ при наличии информированного согласия родителей/опекунов ребенка. В лаборатории катетеризации установлен биплановый ангиограф Siemens Artis Zee 2012 г. Процедура проводилась под общей анестезией без эндотрахеальной интубации с

применением фентанила (внутривенно, 1-2мкг струйно, далее инфузия 1-3 мкг/кг/ч) и брюзепам (индивидуальная дозировка).

Датчик внешнего давления устанавливался на уровне левого предсердия, применялся контроль неинвазивного контроля системного артериального давления, ЭКГ в стандартных отведениях. Каждый показатель измерялся трехкратно, с вычислением среднего значения: среднее легочное артериальное давление, среднее давление в полости правого предсердия, правого желудочка, нижней полой вены.

Калькуляция легочного сосудистого сопротивления производилась на основе показателей с применением формулы 2 (измерение в Единицах Вуда) с поправкой на сердечный выброс правого желудочка, измеренный посредством ЭхоКГ.

$$ЛСС = \frac{СЛАД - ДЛП}{СВПЖ}$$

(2)

С соблюдением асептики и антисептики венозный доступ обеспечивался пунктированием бедренной вены по Сельдингеру с применением радиальных или педиатрических интродьюсеров Terumo 4 Fr, 5 Fr. В ходе процедуры применялись диагностические катетеры Pigtail, C2, JR-Haskins right, BER, MPA, VERT, SIM, при измерении давления в правых отделах сердца использовались катетеры Swan-Gantz. Проводник проводился по системе нижней полой вены до правого предсердия, после чего применялся контраст Визипак или Омнипак. По результатам ангиокардиографии проводилась коррекция протокола катетеризации с учетом типа врожденного порока сердца и поставленных целей (диагностика, паллиативное лечение, радикальная коррекция порока).

Забор крови для анализа производился с НПВ, ВПВ (высокой позиции), ПП, аорты или ЛЖ. Уровень давления измерялся с применением катетера Swan-Gantz, при этом раздувание баллона производилось в полости правого предсердия, после чего катетер проводился в систему легочной артерии по ходу антеградного потока без форсирования. В случае проведения вазореактивного теста, перечисленные показатели до- и после ингаляции вазодилататора. При наличии показаний (ЭхоКГ данные, клиническая симптоматика, результаты ангиокардиографии) проводилась катетеризация левых отделов сердца. С учетом анатомических особенностей системно-легочного шунтирования (дефект межжелудочковой / межпредсердной перегородки), в большинстве случаев артериальный доступ не требовался в связи с наличием дефекта, через который катетер проводился в полость ЛП или ЛЖ. Контрастирование полостей сердца проводилось как с диагностической, так и с целью ориентира при радикальной коррекции (транскатетерное закрытие ДМЖП, ДМПП, ОАП). При радикальной коррекции ДМЖП и ДМПП обязательно проводился трансторакальный или транспищеводный (для детей старше 10 лет) ЭхоКГ контроль.

При получении пограничных данных давления проводился острый вазореактивный тест с применением ингаляционного илопроста.

Интерпретация полученных данных проводилась в соответствии с модифицированными критериями Barst для детей с врожденным лево-правым шунтированием крови при $Q_p:Q_s \geq 1,5$: снижение индекса легочного сосудистого сопротивления (иРЛС) и индексированного отношения РЛС к РСС $>20\%$ и конечный показатель иРЛС <6 Ед. Вуда/м², РЛС:РСС $<0,3$ рассматривался как положительный ответ с возможностью радикальной коррекции порока. Однако в связи с отсутствием технической возможности прямого (инвазивного) измерения сердечного выброса правого желудочка по методу Фика, данные не вносились в материалы исследования, но служили основной для определения операбельности пациента. Во всех случаях снижение СЛАД более чем на 20% было интерпретировалось как эквивалент снижения расчетного индекса ЛСС и отношения РЛС к РСС.

Транскатетерное или хирургическое закрытие дефектов

При определении возможностей и показаний к проведению коррекции врожденного лево-правого шунтирования крови, проводилось хирургическое или транскатетерное вмешательство. Хирургические методики включали в себя классическую торакотомию, открытый доступ в условиях искусственного кровообращения под общим наркозом: наложение заплаты на дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, лигирования открытого артериального протока, переключения коллектора и наложения анастомоза в зависимости от анатомических особенностей врожденного порока сердца.

Однако при наличии технических возможностей, к примеру, центральное расположение дефекта межпредсердной перегородки с хорошими стабильными краями, изолированный мышечный дефект межжелудочковой перегородки, перимембранозный ДМЖП с аневризмой или при условии хорошо выраженного аортального края, все изолированные ОАП, проводилась рентгенэндоваскулярная окклюзия с использованием окклюдеров PFM medical, Amplatzer. После обработки операционного поля под комбинированным ингаляционным наркозом производилось пунктирование и катетеризация общей бедренной вены справа и общей бедренной артерии слева по Сельдингеру. Катетер Pig Tale 5F проводили и устанавливали поочередно в полости левого желудочка, в восходящем отделе аорты, выполнялась тонометрия, забор проб для оксиметрии, затем левая вентрикулография в проекции 4-х камер и грудная аортография в левой косо́й проекции. Далее катетер давления заклинивания 5F поочередно проводился и устанавливался в правом желудочке и стволе легочной артерии. Производилась тонометрия правых отделов сердца, забор проб для оксиметрии, ангиопульмонография из ствола легочной артерии в прямой проекции и проекции 4-х камер.

Все процедуры проводились с обязательным эхокардиографическим контролем во время процедуры. Следующий этап варьировался для различных септальных дефектов или экстракардиального лево-правого шунтирования (открытый артериальный проток). Доставляющая система соответствующего размера устанавливалась в зоне локализации дефекта, под контролем флюороскопии и эхокардиографии раскрывался окклюдер и фиксировался с

герметичным закрытием дефекта / протока. После верификации расположения девайса производилось его открепление от доставляющей системы и после флюороскопического и эхокардиографического контроля все катетеры удалялись. Накладывалась асептическая повязка на место пункции.

Статистические методы.

После сбора и систематизации полученных данных в базе Microsoft Excel, нами проводилась работа с инструментами описательной статистики с расчетом средних величин со стандартным отклонением и расчетом значения p проводилась в статистическом программном обеспечении R studio 2017, версия 1.0.153. После проведения описательного анализа проводилась проверка полученных данных на нормальность распределения. Переменные клинического обследования являются количественными и непрерывными. Проверка нормальности распределения данных посредством графической и описательной статистики выявила незначимое отклонение отдельных переменных влево, других вправо. При дополнительной верификации анализируемых переменных был применен критерий Shapiro-Wilk для малого количества наблюдений, что подтвердило нормальность распределения переменных в анализе.

С целью исключения ложных результатов, для определения статистической значимости различий парных измерений (СДПЖ до- и после операции), с учетом малого количества наблюдений, мы применяли тест Вилкоксона для связанных совокупностей и тест Манна-Уитни для несвязанных параметров. Для данного непараметрического теста не требуется нормальность распределения как обязательное условие. Качественные несвязанные параметры анализировались с применением критерия Пирсона.

Полученные результаты представлены средними значениями со стандартным отклонением, а также доверительным интервалом (ДИ) с коэффициентом значимости для групп сравнения.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате первичного ретроспективного и проспективного анализа деятельности отделения кардиохирургии и интервенционной кардиологии НЦП и ДХ с 2012 по 2016гг. было зарегистрировано 1926 госпитализаций, из них, пациентов с врожденным лево-правым шунтированием крови (изолированный дефект межжелудочковой перегородки, изолированный дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток, атриовентрикулярный канал, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка без стеноза легочной артерии, тотальный аномальный дренаж легочных вен, частичный аномальный дренаж легочных вен и комбинированные системно-легочные шунты) составило 596 (Рисунок 3) и с предварительным диагнозом легочной артериальной гипертензии – 153 больных. В процессе отбора по критериям включения и исключения, 49 пациентов были определены, как не отвечающие требованиям исследования. Среди них 37 пациентов были младше 6 месяцев; у 9 детей диагноз ЛАГ не нашел своего подтверждения при инвазивном измерении среднего легочного артериального давления; у 3 детей были диагностированы сочетанный порок развития легких, стеноз легочных артерий и коарктация аорты.

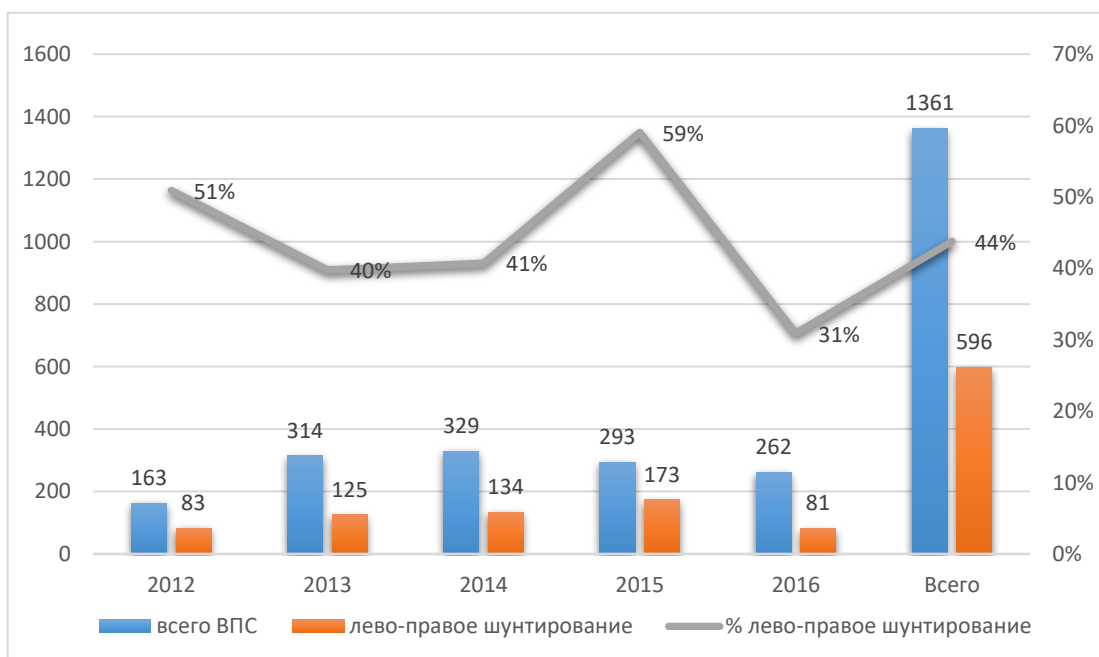


Рисунок 3. Распределение больных детей с ВПС с долей системно-легочного шунтирования по годам, госпитализированных в НЦП и ДХ

На Рисунок 4 можно проследить динамику выявляемости легочной артериальной гипертензии среди детей с врожденным лево-правым шунтированием крови. Исходя из данных годовых отчетов отделения кардиохирургии и интервенционной кардиологии за 2012 – 2016 гг.,

патологическая пораженность (выявляемость) легочной артериальной гипертензией составила 17,45%.

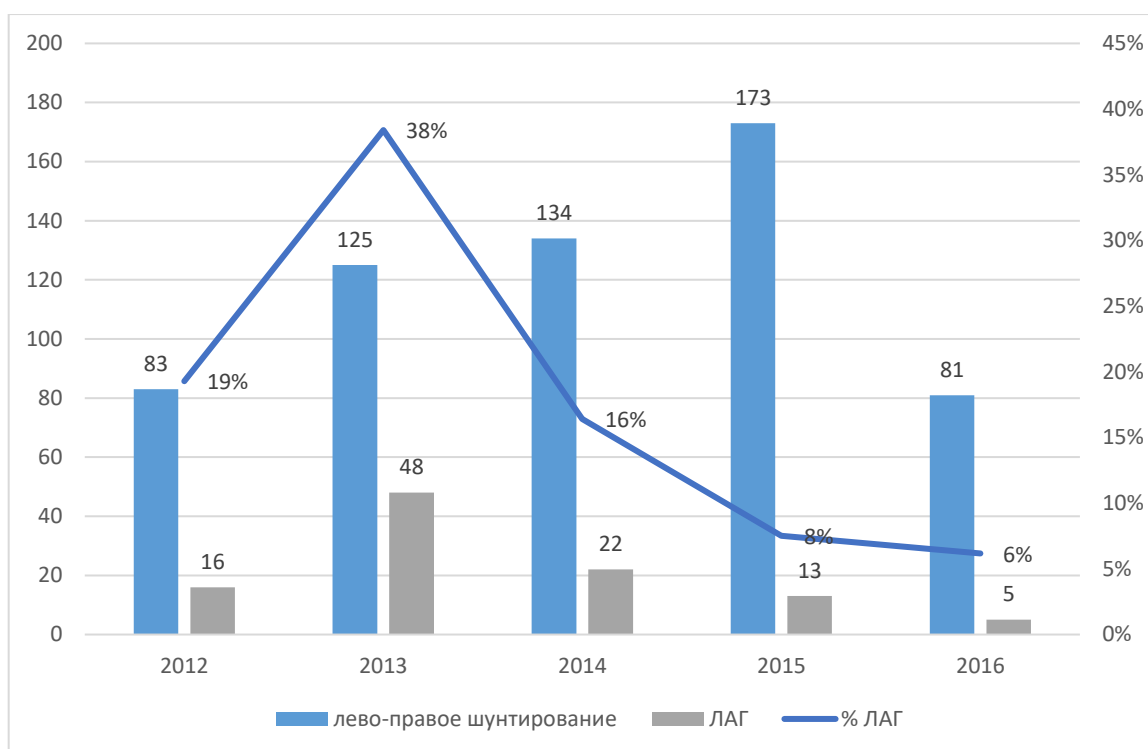


Рисунок 4. Выявляемость легочной артериальной гипертензии среди пациентов с врожденным лево-правым шунтированием крови

3.1. Демографические данные и структура популяции детей с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови

Общее количество пациентов, включенных в исследование $n=104$. Из них девочек 67, мальчиков 37 (Рисунок 5). Таким образом, количественное соотношение мальчиков к девочкам составило 0,55. Средний возраст составил 4,6 (ДИ 95% 3,81 – 5,39) года.

При этом возрастное распределение среди генеральной совокупности продемонстрировало количество детей от 6 месяцев до 1 года – 28, 1-3 года – 25 детей, от 3 до 7 лет - 25 пациентов, 7-11 лет 17 детей и от 11 до 16 лет 9 пациентов (Рисунок 6).

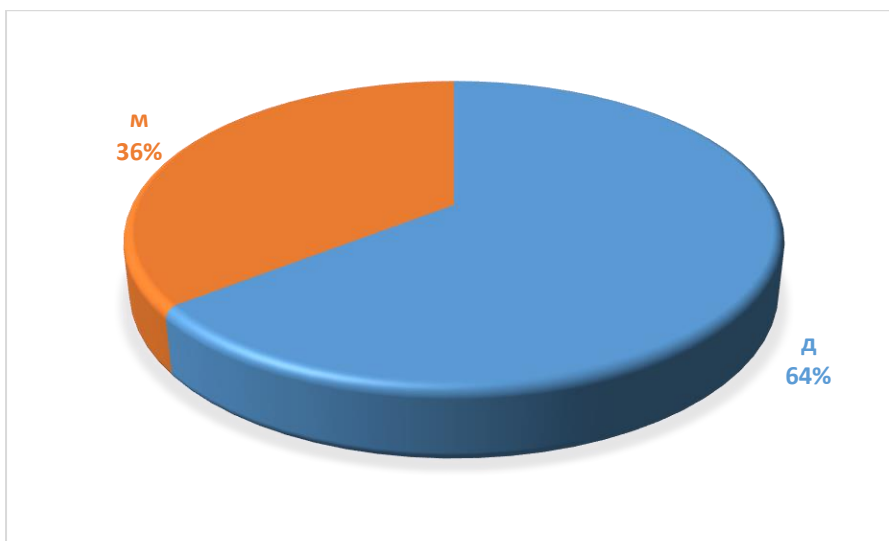


Рисунок 5. Гендерный состав генеральной совокупности
Аббревиатуры: д – девочки; м – мальчики

Во всех возрастных группах количество девочек доминировало. Данная тенденция была зарегистрирована во всех возрастных группах ($p = 0,01$). Наибольшей возрастной группой оказались дети от 1 до 7 лет (58%).

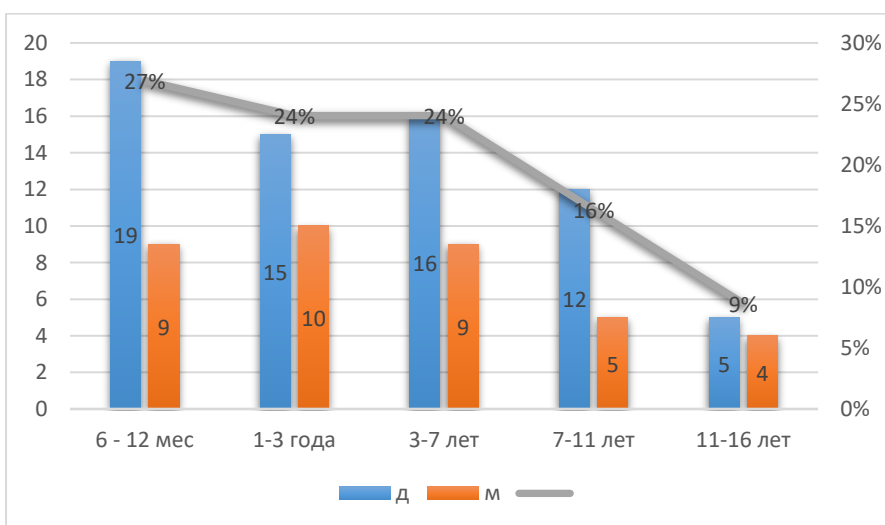


Рисунок 6. Гендерно-возрастная структура исследуемой популяции детей

Пациенты были представлены с 7 областей Казахстана. С городской регистрацией было 20 пациентов (Алматы, Тараз, Атырау и Кызылорда). Наибольшее количество пациентов оказалось с Алматинской (37%), Южно-Казахстанской (30%), Жамбыльской областей (7%), и с г. Алматы (13%). Прочие области представлены на рисунке 7.

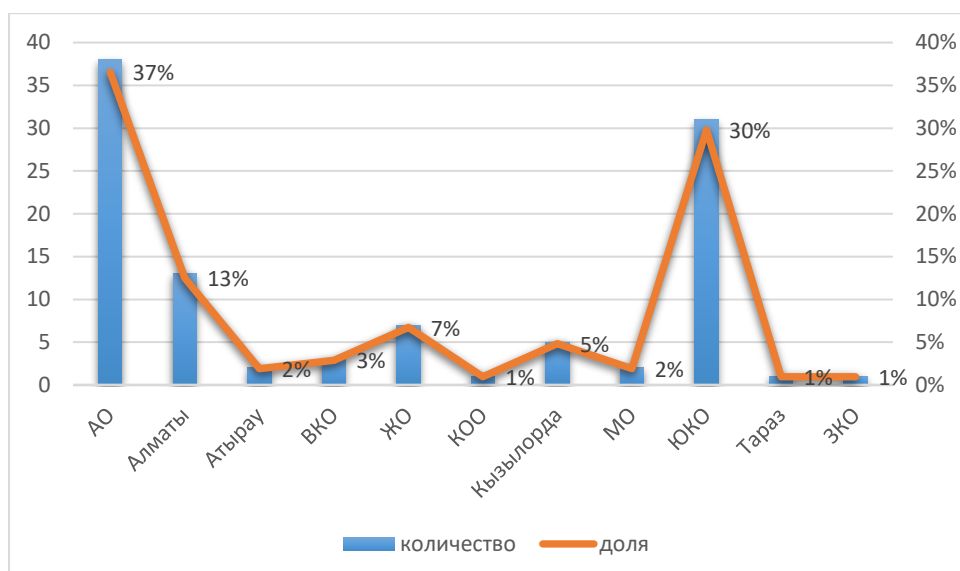


Рисунок 7. Географическое распределение пациентов

Аббревиатуры: АО – Алматинская область, ВКО – Восточно–Казахстанская область, ЖО – Жамбыльская область, ЗКО – Западно–Казахстанская область, КО – Кызылординская область, МО – Мангистауская область, ЮКО – Южно–Казахстанская область

При изучении структуры национального распределения пациентов нами учитывались данные об отсутствии этнической предрасположенности к легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Результаты обработки данных национального состава популяции детей с АЛАГ-ВПС (Рисунок 8) с ожидаемым преобладанием казахской национальности, в соответствии с национально-этническим составом населения представленных территорий. Так, по статистическим данным в 2016 г. на территории Казахстана казахи составляют 72,07% от всего детского населения, русские 15,95%, узбеки 3,75%, уйгуры 1,5% [197]. Среди исследуемых пациентов наибольшее количество детей было казахской (69%), русской (9%), уйгурской (9%) и узбекской (8%) национальностей.

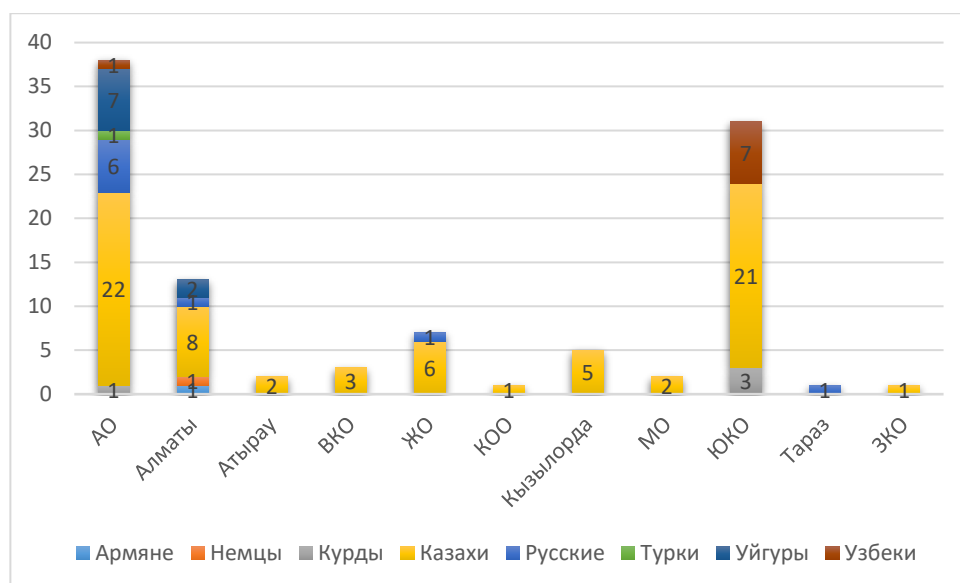


Рисунок 8. Распределение национального состава пациентов по областям Казахстана

Аббревиатуры: АО – Алматинская область, ВКО – Восточно–Казахстанская область, ЖО – Жамбыльская область, ЗКО – Западно–Казахстанская область, КО – Кызылординская область, МО – Мангистауская область, ЮКО – Южно–Казахстанская область.

Средний индекс массы тела (ИМТ) в генеральной совокупности составил $14,08 \pm 3,07 \text{ кг/м}^2$. Средняя площадь поверхности тела (ППТ) $0,62 \pm 0,31 \text{ м}^2$. Распределение среднего ИМТ и ППТ по возрастным группам представлено в таблице 22. При расчете z score только в возрастной группе 1-3 года отмечалось незначимое отставание по средним значениям массы тела. Во всех остальных случаях, колебания отклонения были в допустимых пределах.

Таблица 22. Распределение индекса массы тела и площади поверхности тела в возрастных категориях

	ИМТ (кг/м ²) mean ± SD	Z score ИМТ	ППТ (м ²) mean ± SD
6-12 мес	$14,78 \pm 2,01$	0,03	$0,34 \pm 0,05$
1-3 года	$14,32 \pm 4,34$	-2,27	$0,47 \pm 0,07$
3-7 лет	$14,81 \pm 1,52$	0,08	$0,65 \pm 0,15$
7-11 лет	$14,84 \pm 4,32$	-0,44	$0,98 \pm 0,17$
11-16 лет	$16,03 \pm 2,11$	-1,08	$1,22 \pm 0,22$

При изучении нозологической структуры нами было установлено что у 79 больных имелся изолированный ВПС, у 25 – комбинированные пороки сердца; при этом отмечается преобладание ДМЖП (у 38 пациентов), в 18 случаях в сочетании с ОАП (Рисунок 9).

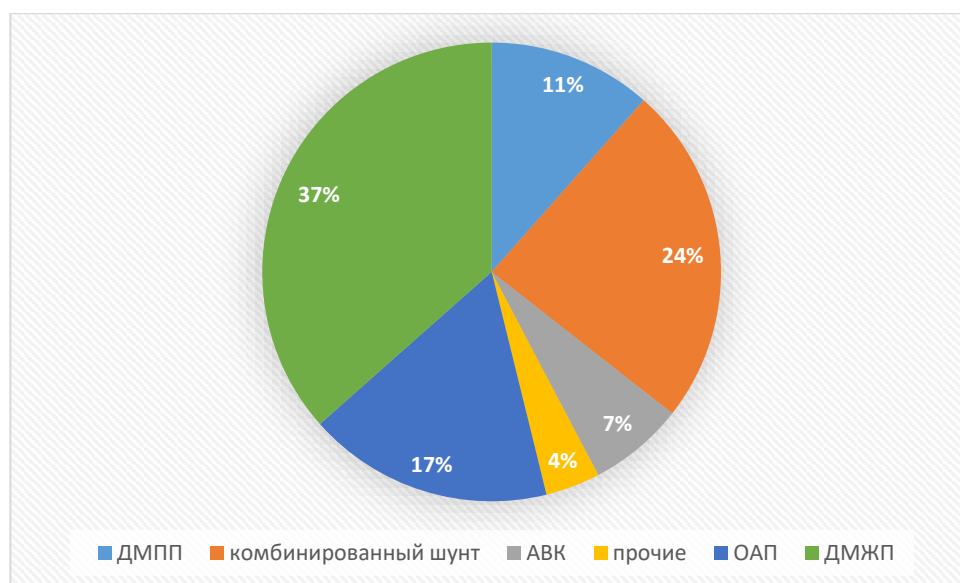


Рисунок 9. Нозологическая структура пациентов с АЛАГ-ВПС

При рассмотрении нозологической структуры типа ВПС с лево-правым шунтированием внутри гендерных групп, было установлено незначимое преобладание ДМЖП среди мальчиков (Рисунок 10). Тогда как все в остальных группах ВПС преобладал женский пол ($p=0,01$).

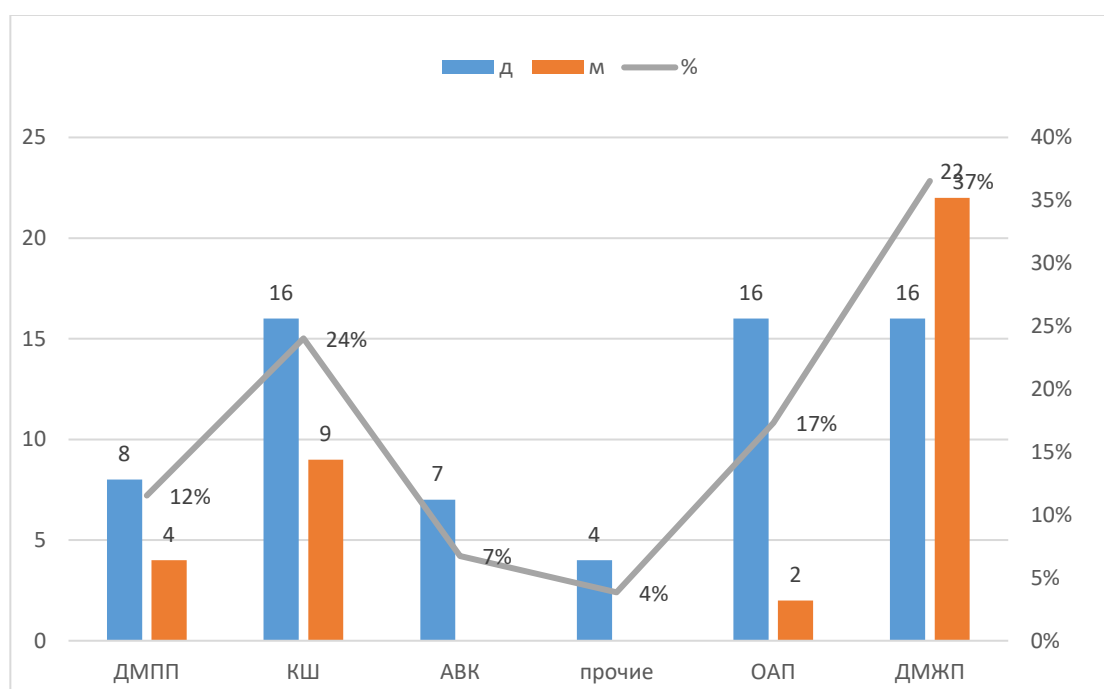


Рисунок 10. Нозологическая структура ВПС по гендерным различиям у пациентов с АЛАГ-ВПС

Претрикуспидальный уровень лево-правого шунтирования был диагностирован в 12 случаях, посттрикуспидальный в 92. Количество детей с лево-правым шунтированием оказалось 89 (СЛАД/ССАД $<0,9$). Установленное право-левое шунтирование крови было у 2 пациентов (СЛАД/ССАД $>1,3$), и перекрестный шунт был у 13 (СЛАД/ССАД $0,9 - 1,3$).

В соответствии с критериями все пациенты были распределены на две группы: в Группе 1 - 29 детей, в Группе 2 - 75 детей. По нозологической структуре и гендерному составу статистически значимых отличий выявлено не было (Рисунок 11, Рисунок 12).

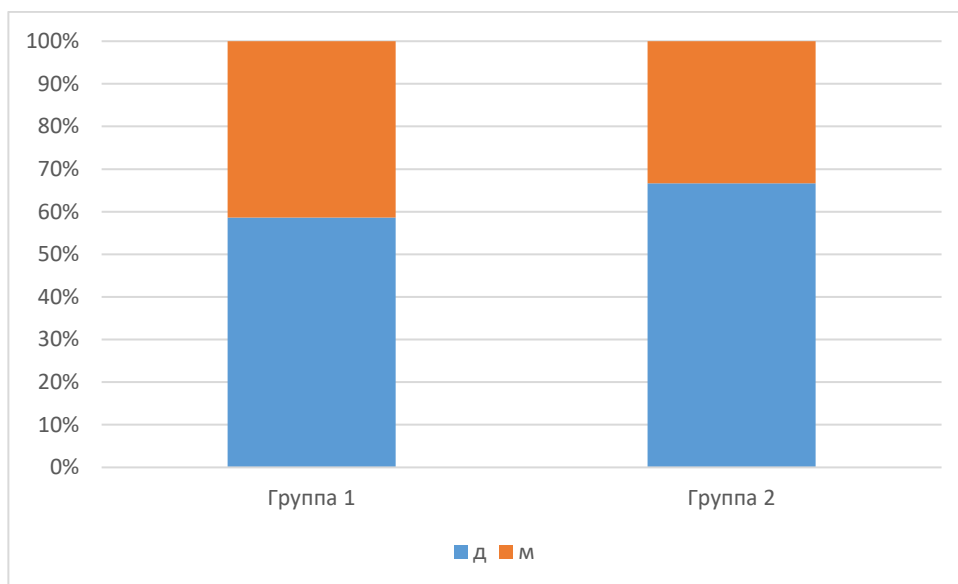


Рисунок 11. Гендерный состав исследуемых групп
д – девочки; м - мальчики

При сравнении средний возраст детей во 2-й группе оказался достоверно больше такового у детей 1-й группы ($p=0,0005$). Показатели ИМТ оказались на одном уровне в обеих исследуемых группах. Во 2-й группе ППТ была больше по сравнению с 1-й группой ($p=0,0008$) (Таблица 23). Таким образом, антропометрические данные обеих групп отличаются только по критериям возраста и ППТ.

Таблица 23. Сравнительная характеристика двух исследуемых групп по антропометрическим показателям

	Возраст (лет) М (ДИ 95%)	ИМТ (кг/м ²) М (ДИ 95%)	z score	ППТ (м ²) М (ДИ 95%)
Группа 1	1,1 (0 - 2,2)	14,83 (13,94 – 15,72)	-1	0,4 (0,33 – 0,47)
Группа 2	4,6 (3,61 – 5,69) *	14,86 (14,4 - 15,54)	-1	0,58 (0,51 – 0,65) *

Примечание: * – $p=0,0005$, ** - $p=0,0008$

Нозологическая структура первой группы (Рисунок 12) была представлена в большинстве случаев комбинированными лево-правыми шунтами (55%). Во второй группе нозологическая структура демонстрировала преобладание изолированного ДМЖП (43%). Однако следует отметить, что группы были однородными по локализации шунтирования крови (пре- и посттрикуспидальное расположение).

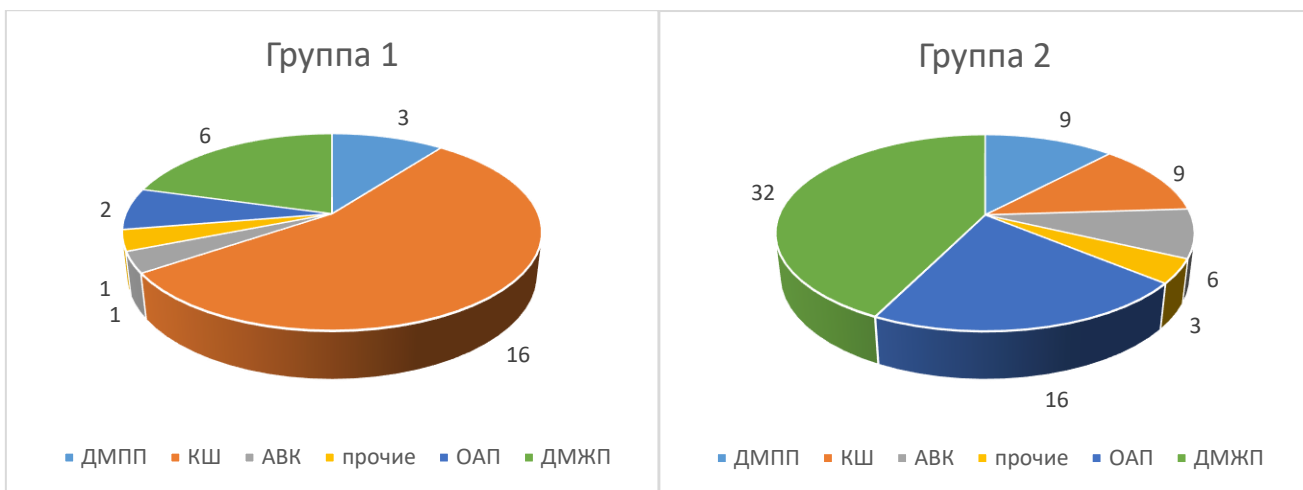


Рисунок 12. Нозологическая структура двух исследуемых групп.

3.2. Данные клинико-лабораторного обследования

Средняя сатурация кислорода в дооперационном периоде для всей генеральной совокупности была $91,49 \pm 6,02\%$, при средних показателях красной крови $4,64 \pm 0,64 \cdot 10^{12}/л$ и $121,59 \pm 16,27 г/л$ (эритроциты и гемоглобин соответственно). В послеоперационном периоде драматических изменений, указанных показателей не произошло (Рисунок 13).

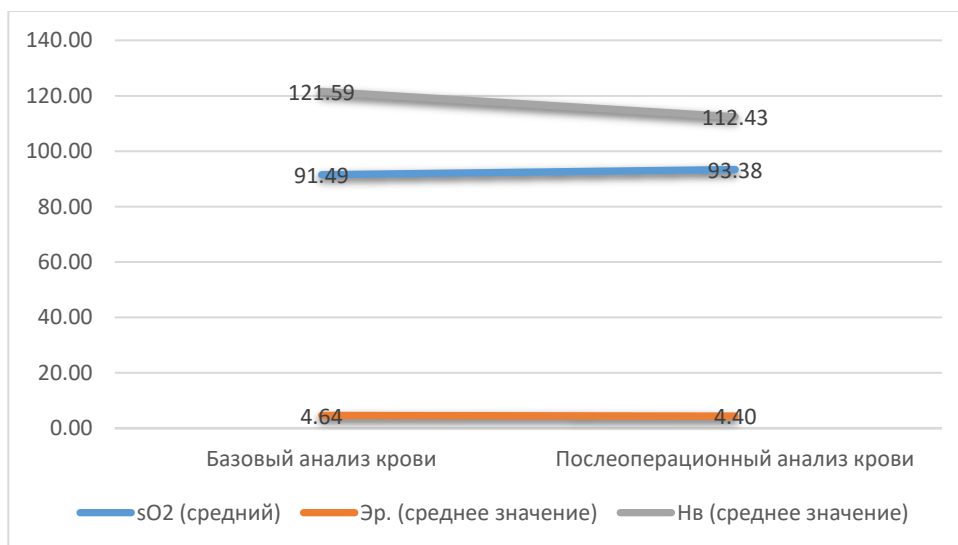


Рисунок 13. Динамика показателей красной крови в до- и послеоперационный период

Аббревиатуры: sO₂ – сатурация кислорода (%); Эр. – эритроциты ($\cdot 10^{12}/л$); Hb – гемоглобин (г/л).

Системное артериальное давление в основной массе оказалось в пределах нормы: систолическое $97,5 \pm 17,5$ мм.рт.ст., диастолическое $59,2 \pm 14,8$ мм.рт.ст. Соотношение среднего легочного артериального давления к среднему системному артериальному давлению оказалось в пределах $0,7 \pm 0,3$. У 3 детей была зарегистрирована системная артериальная гипертензия. Средняя частота

сердечных сокращений в возрастных группах оказалась в пределах допустимых возрастных значений: 6 месяцев – 1 год $126,6 \pm 6,5$ уд/мин, 1-3 года $116,2 \pm 6,3$ уд/мин, 3-7 лет $102,8 \pm 8,3$ уд/мин, 7-11 лет $82,9 \pm 7,9$ уд/мин, 11-16 лет $78,8 \pm 5,1$ уд/мин.

3.3. Данные дооперационного эхокардиографического обследования

На стадии дооперационной подготовки было проведено 104 эхокардиографических исследований с установлением анатомического строения и функциональных особенностей врожденного порока сердца.

Метрические показатели левого желудочка для общей исследуемой группы представлены в таблице 24. Особенностью обеих групп оказалась зарегистрированная дилатация полости левого желудочка во всех возрастных категориях. Исключение составили девочки в возрасте 3-7 лет (КДИ $62,99 \pm 22,3$ мл/м²). Показатели правых отделов сердца: медиана диаметра легочной артерии, z score и размера правого желудочка с доверительным интервалом (95%) для каждой возрастной группы отображены в таблице 25.

При сравнении метрических показателей ЭхоКГ в группах была зарегистрирована дилатация легочной артерии: в 1-й группе у 11 (37,9%) детей со средним отклонением z score $>3,2 \pm 0,9$, во 2-й группе было 24 (32,0%) детей с z score $>3,01 \pm 0,9$ ($p > 0,05$). Средний показатель отношения диаметра ПЖ к ЛЖ в 1 группе составил $0,79 \pm 0,43$; во второй группе $0,56 \pm 0,39$ ($p < 0,05$).

В 1-й группе средний показатель КДИ составил $72,4 \pm 23,5$ мл/м², средний сердечный индекс $5,2 \pm 1,9$ л/мин/м². Во 2-й группе средний КДИ был $75,8 \pm 35,1$ мл/м², СИ $5,2 \pm 2,9$ л/мин/м². Показатели левого желудочка для обеих групп были однородны и не выказывали статистически достоверной разницы ($p > 0,05$), снижения сердечного выброса зарегистрировано не было. В 1-й группе диаметр корня аорты был в пределах нормативных показателей (z score < 2) у 14 (48,3%) пациентов. Во 2-й группе аналогичный критерий был в пределах нормы у 44 (58,0%) детей.

Таблица 24. Эхокардиографическая характеристика левого желудочка в возрастных категориях для всей исследуемой группы детей с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови до проведения кардиохирургической / транскатетерной коррекции ВПС

Возраст	пол	КДО (мл) mean ± SD	КСО (мл) mean ± SD	КДИ (мл/м ²) mean ± SD	ФВ (%) mean ± SD	СИ mean ± SD (л/мин/м ²)
6 - 12 мес.	д	26,03±10,9	9,08 ±3,9	77,04 ±7,8	64,97±0,9	6,39 ±0,7
	м	28,47±13,5	10,01±5,5	80,96 ±31,3	65,82±7,5	6,68 ±2,2
1-3 года	д	31,95±15,3	10,93±5,3	70,52 ±34,1	66,05±2,9	5,36 ±2,6
	м	36,38±13,9	13,48±5,6	75,63 ±20,8	62,99±3,7	5,49 ±1,4
3-7 лет	д	41,02±19,8	14,97±7,5	62,99 ±25,3	64,91±6,3	4,05 ±1,5
	м	60,22±37,4	23,66±12,5	92,84 ±65,6	59,59±7,9	5,96 ±1,5
7-11 лет	д	70,60±24,2	23,59±10,4	73,77 ±23,5	66,96±6,4	4,15 ±1,6
	м	74,86±15,9	24,60±5,4	77,21 ±24,1	66,77±6,3	4,42 ±1,9
11-16 лет	д	87,60±10,1	29,20±5,6	77,07 ±9,2	66,52±6,4	4,29 ±0,7
	м	86,28±26,6	29,85±9,1	69,82 ±31,7	64,41±7,4	3,48 ±2,0

Таблица 25. Диаметр легочной артерии, z-score диаметра легочной артерии и размер правого желудочка (абсолютное и индексированное значений) в общей исследуемой популяции в разных возрастных категориях у мальчиков и девочек

Возраст	пол	ЛА (мм) (ДИ 95%)	z score ЛА (ДИ 95%)	ПЖ (мм) (ДИ 95%)	иПЖ (мм/м ²) (ДИ 95%)
6 - 12 мес	д	14 (12,2 – 15,8)	2,5 (1,8 – 3,2)	26 (23,4 – 28,6)	0,7 (0,5 – 0,9)
	м	15 (12,2 – 17,2)	2,1 (1,2 – 3,0)	17,5 (13,1 – 21,9)	0,7 (0,4 – 1,0)
1-3 года	д	13,6 (11,1 – 16,1)	1,3 (0,4 – 2,2)	19 (9,1 – 28,9)	0,4 ((-0,2) – 1,0)
	м	16 (14,4 – 17,6)	1,5 (0,9 – 2,1)	28 (21,7 – 34,3)	0,8 (0,5 – 1,1)
3-7 лет	д	17,5 (16,3 – 18,7)	1,4 (0,7 – 2,1)	23 (18,6 – 27,4)	0,6 (0,4 – 0,8)
	м	19 (14,2 – 23,8)	1,5 (0,4 – 2,6)	27,5 (24,1 – 30,9)	0,8 (0,6 – 1,0)
7-11 лет	д	21,5 (19,6 – 23,4)	0,95 (0,35 – 1,55)	29 (20,9 – 37,1)	0,7 (0,5 – 0,9)
	м	20 (17,4 – 22,6)	0,4 ((-0,8) – 1,6)	30 (25,2 – 34,8)	0,7 (0,3 – 1,1)
11-16 лет	д	29 (20,6 – 37,4)	2,4 (0,5 – 4,3)	36,5 (6,9 – 66,1)	0,5 (0 – 1)
	м	23,2 (17 – 29,4)	0,3 ((-1,4) – 2,0)	28,95 ((-93,85) – 171,75)	0,3 ((-0,5) – 1,1)

Средний показатель систолического давления правого желудочка в 1-й группе на дооперационном этапе составил $47,5 \pm 10,3$ мм.рт.ст., во 2-й группе средний уровень СДПЖ достоверно превышал относительно сравниваемой группы и был $56,7 \pm 16,7$ мм.рт.ст. ($p=0,001$). Стоит отметить указанную тенденцию для 2-й группы во всех нозологических категориях, кроме «прочих ВПС», где уровень СДПЖ оказался сопоставимым между двумя группами. При этом среднее значение прямого измерения среднего легочного артериального давления (СЛАД) во второй группе было $50,9 \pm 23,8$ мм.рт.ст., что статистически незначимо отличается от эхокардиографического измерения (Рисунок 14).

При анализе размера дефектов (Таблица 26), обе исследуемые группы оказались однородными по средним значениям анатомических размеров лево-правого шунтирования ($p=0,2$). Таким образом, уровень СДПЖ не коррелировал с фактическим размером дефектов.

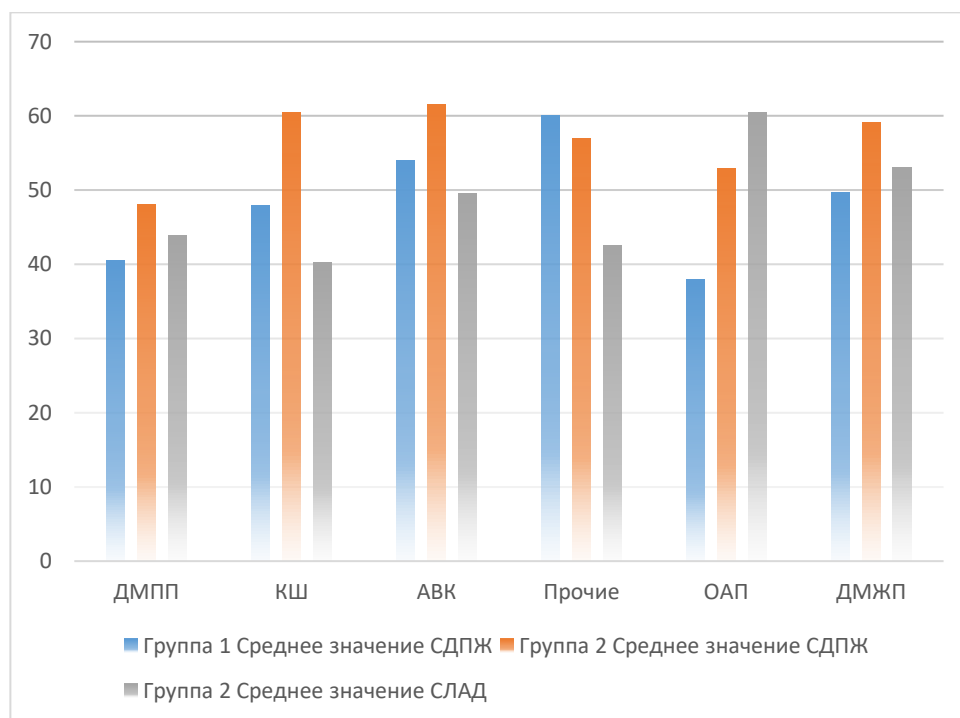


Рисунок 14. Дооперационные значения систолического давления в правом желудочке в Группе 1 относительно показателей систолического давления в правом желудочке и среднего легочного артериального давления у детей Группы 2 по нозологическим группам

Таблица 26. Размеры лево-правого шунтирования в исследуемых группах.

	ДМЖП (мм) ДИ 95%	иДМЖП ДИ 95%	ОАП (мм) ДИ 95%	ДМПП (мм) ДИ 95%
Группа 1	10 (5,3 – 14,7)	0,54 (0,22 – 0,86)	6,25 (2,18 – 10,32)	20,69 (15,93 – 25,45)
Группа 2	13,7 (11,45 – 15,95)	0,6 (0,45 – 0,75)	5,8 (5,25 – 6,35)	17,6 (8,8 – 26,4)
p	0,8623	0,4557	0,5389	0,72

3.4. Данные инвазивного измерения гемодинамики и коррекция врожденного лево-правого шунтирования крови

При распределении на группы принцип комплексного подхода был актуален для детей 2-й группы, в связи с чем катетеризация правых отделов сердца была проведена этим детям.

Среднее легочное артериальное давление по результатам прямого измерения оказалось $50,9 \pm 23,8$ мм.рт.ст. При расчетном соотношении среднего легочного артериального давления к среднему системному артериальному давлению 2:3, принималось решение о проведении острого вазореактивного теста. В итоге ОВРТ был показан 29 (39%) больным с АЛАГ-ВПС. На ингаляционное введение селективного вазодилатора илопроста мы наблюдали снижение среднего легочного артериального давления в разной степени выраженности. Исходя из разработанных критериев «положительного» ОВРТ и с учетом особенностей детского возраста, нами была произведена адаптация критерия интерпретации ОВРТ. Так, учитывая сложность и длительность инвазивных измерений, потребности в общей седации или анестезиологического пособия у детей, мы взяли за основу уровень среднего легочного артериального давления и расчетное значение легочного сосудистого сопротивления, который оценивался посредством эхокардиографического исследования. Сочетание снижения СЛАД на 20% от исходного со стабильным сердечным выбросом и уровнем системного артериального давления и снижением расчетного показателя ЛСС менее 3 Единиц Вуда (индексированные единицы измерения сосудистого сопротивления), расценивался как положительный ответ на ОВРТ. Положительный ответ на ОВРТ клинически интерпретировался как операбельный лево-правый шунт крови. Таким образом, положительный ответ был зарегистрирован у 9 (31%) детей, отрицательный – у 20 (69%).

По результатам ОВРТ 7 больным с положительным ответом была проведена хирургическая коррекция врожденного системно-легочного шунтирования в условиях искусственного кровообращения и двоим – транскатетерное закрытие ДМЖП; 18 больным детям с АЛАГ-ВПС с отрицательным ответом на ОВРТ были произведены транскатетерные интервенции, двоим детям оперативное вмешательство не проводилось. Летальных исходов не зарегистрировано. Из осложнений, среди пациентов с отрицательным ответом на ОВРТ в 2-х случаях были зарегистрированы легочные гипертензионные кризы, купированные ингаляцией илопроста (2 мкг/кг в течение 5 минут) без необходимости перевода в реанимационное отделение.

При сравнении размеров ДМЖП между подгруппами пациентов (положительный и отрицательный ответ на ОВРТ), оказалось, что при положительном ответе медиана индекса ДМЖП была 1,4 против 0,4 для отрицательного ответа на тест ($p=0,01$). Корреляционный анализ продемонстрировал среднюю степень прямой связи ответа на вазореактивный тест с величиной индекса ДМЖП. Дополнительные шунты при ДМЖП, у детей

с отрицательным ответом на ОВРТ, так же отличались малым размером. С учетом малой выборки данный подгрупп (29 детей) нами были приведены непосредственные данные измерений для каждого ребенка (Таблица 27). Так, у детей с положительным ответом, размер комбинированного шунтирования (ДМПП или ОАП) составил $9,93 \pm 9,39$ мм, тогда как у детей с отрицательным тестом $3,3 \pm 0$ мм. Все пациенты с изолированным ОАП продемонстрировали отрицательный ответ на ОВРТ. Размер изолированного ДМПП среди пациентов с отрицательным ОВРТ в среднем составил 10 мм. Тогда как у детей с положительным ответом, ДМПП оказался в среднем 20 мм.

Базовое СДПЖ у детей с положительным ответом на ОВРТ достоверно был ниже относительно группы детей с отрицательным ответом на тест ($57,96 \pm 20,16$ мм.рт.ст. и $66,05 \pm 17,27$ мм.рт.ст. соответственно, $p=0,03$). У детей с положительным ответом на ОВРТ отмечался динамический эффект после хирургического устранения врожденного системно-легочного шунтирования, который выражался в снижении систолического давления в правом желудочке при измерении через месяц после операции с $57,96 \pm 20,16$ мм.рт.ст. до $38,96 \pm 14,16$ мм.рт.ст. ($p=0,01$). Для сравнения, у детей с отрицательным ответом, СДПЖ после устранения ВПС снизилось с $66,05 \pm 17,27$ мм.рт.ст. до $57,4 \pm 17,35$ мм.рт.ст. ($p=0,02$).

Таблица 27. Сравнительная характеристика пациентов с положительным ОВРТ и пациентов с отрицательным ОВРТ.

ОВРТ и вид вмешательства	№	иДМЖП	КШ, мм	ОАП, мм	ДМПП, мм	СЛАД, мм.рт.ст.	Всего к/д	ОРИТ к/д	
Отрицательный тест	Рентгенэндоваскулярная окклюзия шунта	1	1,3				42,0	9	1
		2	1,1				131,0	11	
		3	0,9				54,5	13	4
		4				10	55,0	10	
		5	0,8	3,3			65,0	7	
		6					64,5	8	
		7	1,1				82,5	13	
		8	0,9				77,5	15	
		9					111,5	16	
		10	0,4				76,0	15	
		11				6	126,5	9	
		12					61,5	6	
		13	0,4				41,5	11	
		14					41,5	16	6
		15					71,5	5	
		16	1,7				49,5	13	
		17	0,5				128,5	9	
		18	1,2				113,0	9	
	Операция	1	0,9				48,0	8	
		2	0,0				50,0	9	
О п е	1	0,9				27,5	21	4	

Положительный тест		2	0,0			20	27,0	16	1	
		3	1,3				37,0	14	3	
		4		5,7				39,5	19	2
		5	1,6	5				49,0	35	14
		6	1,3	5				53,0	23	1
		7	1,4					75,0	36	6
	РЭО	1	2,3					50,0	8	
	2	2,4	24				37,0	13		

Тактика коррекции врожденного порока сердца с лево-правым шунтированием крови.

Среди обеих исследуемых групп была проведена 61 (58,7%) оперативная коррекция ВПС в условиях искусственного кровообращения (Рисунок 15). В группе 1 всем детям была проведена хирургическая коррекция порока в условиях искусственного кровообращения (29 детей). В группе 2 прооперированы 35 (46,6%) детей, включая 8 случаев открытой коррекции порока после катетеризации полостей сердца. В 37 случаях было проведено транскатетерное закрытие изолированного или комбинированного врожденного лево-правого шунтирования (ДМПП, ДМЖП, ОАП). 3 детей прооперированы не были, так как были определены, как инкурабельные по причине тяжести АЛАГ-ВПС.

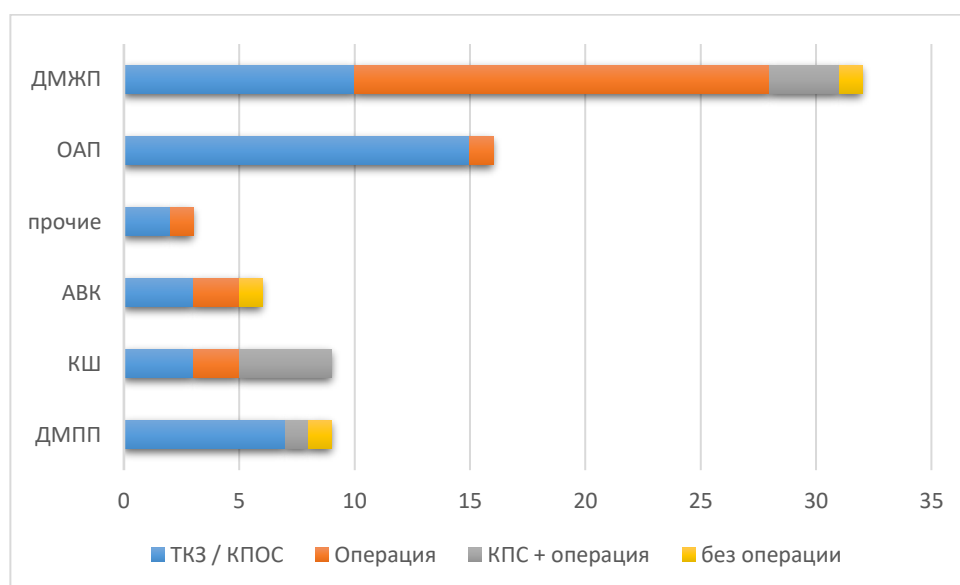


Рисунок 15. Структура проведенных вмешательств во 2-й группе

Пластика ДМЖП герметичной заплатой была проведена в 21 случае в группе 2, у 10 пациентов была проведена рентгенэндоваскулярная окклюзия (РЭО) дефекта, по результатам КПОС было решено не оперировать 1 ребенка с ДМЖП. ДМПП только у 1 ребенка был прооперирован в условиях искусственного кровообращения, 7 детям была проведена РЭО ДМПП и 1 ребенка было решено не оперировать по результатам катетеризации правых отделов сердца. Лигирование изолированного ОАП кардиохирургическим методом проводилось в 1 случаях. Оставшимся 15 пациентам была проведена

РЭО ОАП. Атриовентрикулярная коммуникация была скорректирована «австралийской методикой» в 5 случаях и 1 ребенка было решено не оперировать по результатам катетеризации правых отделов сердца. Оперативная коррекция комбинированных дефектов была применена в 6-х случаях. В 3 случаях было проведено РЭО для закрытия всех компонентов врожденного комбинированного шунтирования. Среди прочих ВПС в 2 случаях было проведено РЭО и у одного ребенка открытая коррекция порока.

Базисная терапия проводилась пациентам на стадии подготовки к оперативному или транскатетерному вмешательству в зависимости от клинического состояния. Так базисная терапия в дооперационном периоде была назначена в 1-й группе 16 (55%) пациентам с дилатацией ЛЖ (КДИ $89,08 \pm 6,47$ мл/м²), во 2-й группе – 33 (44%) детям (КДИ ЛЖ $102,97 \pm 34,5$ мл/м²).

Во 2-й группе больным с АЛАГ-ВПС специфическая медикаментозная терапия в дооперационном периоде была назначена в виде монотерапии ингибитором фосфодиэстеразы-5 в индивидуальных дозировках. Прием препарата был начат не менее чем за неделю до госпитализации.

В раннем послеоперационном периоде было зарегистрировано 4 (13,8%) случая легочного криза в группе 1 и 1 (1,3%) случай в группе 2. Осложнений в виде перикардального выпота, аритмий, резидуального шунтирования на заплате зарегистрировано не было в обеих группах. Летальных исходов зарегистрировано не было. Было зарегистрировано 2 (6,9%) повторные госпитализации пациентов из группы 1.

Для всей исследуемой вариации длительность госпитализации составила 13 дней (ДИ 95% 10,96 - 15,04) койко-дня. Длительность пребывания в реанимации была 1 (ДИ 95% 0,23 - 1,77) койко-день. Группа 1 провела в стационаре 15 (ДИ 95% 11,24 - 18,76) койко-дней. Этот же показатель для Группы 2 составил 12 (ДИ 95% 9,6 - 14,4) койко-дней. Таким образом, разность длительности госпитализации оказалась незначима ($p=0,8$). Среднее время в реанимации для Группы 1 оказалось 2 (ДИ 95% 0,41 - 3,59) койко-дня и 0 (ДИ 95% (-0,89) - 0,89) койко-дней для группы 2 (Рисунок 16).

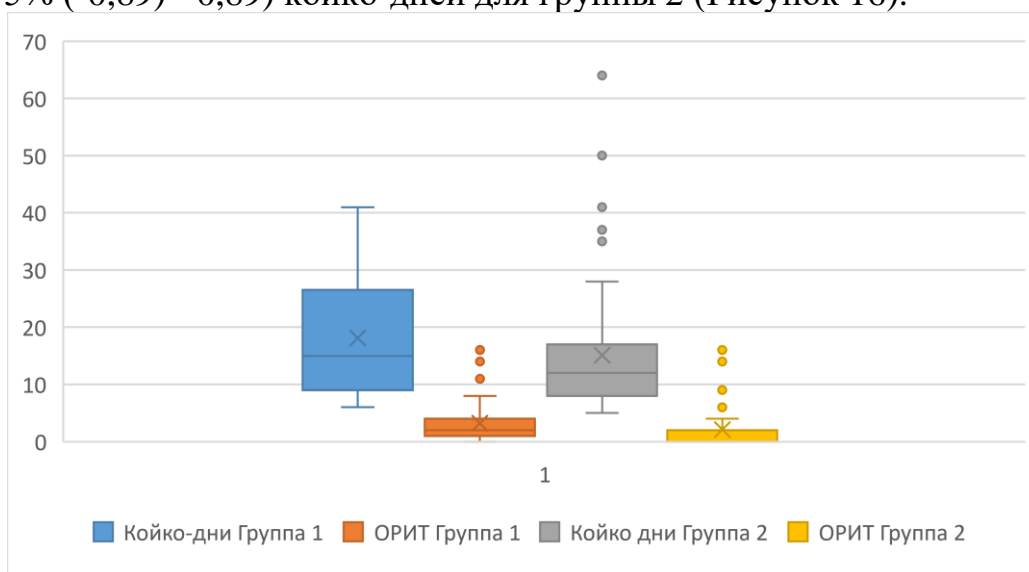


Рисунок 16. Длительность госпитализации и длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии в исследуемых группах

3.5. Данные послеоперационного эхокардиографического обследования

В последующем через неделю и через 1 месяц у всех пациентов обеих групп после операции было проведено полное эхокардиографическое обследование с регистрацией систолического давления в правом желудочке. Динамика снижения уровня СДПЖ в сравниваемых группах представлена на рисунке 17.

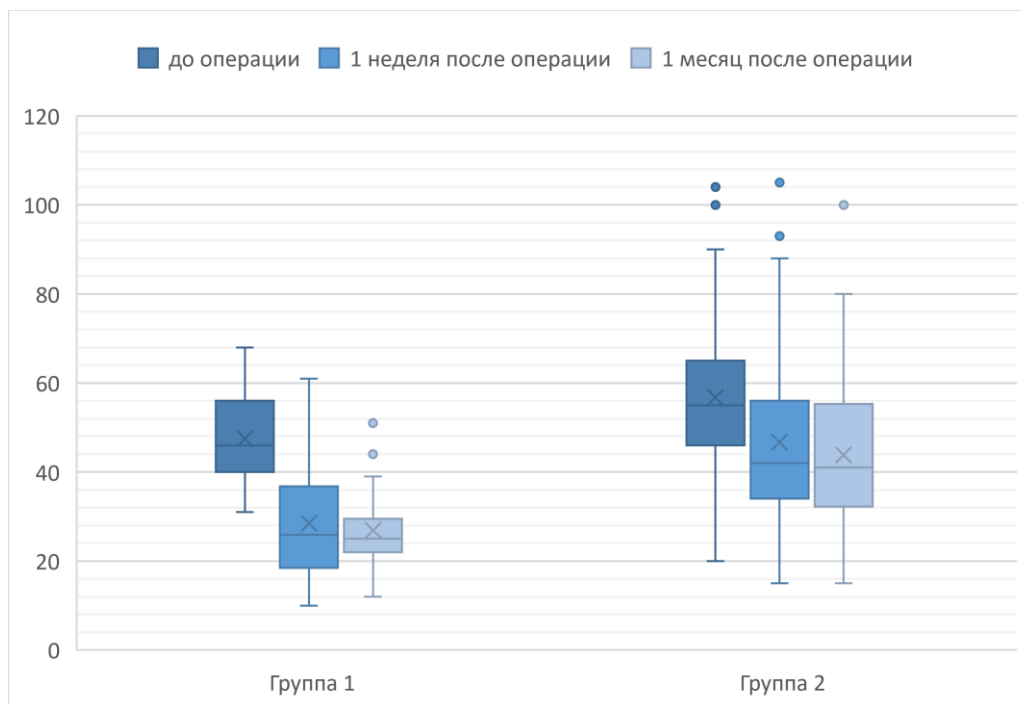


Рисунок 17. Динамика снижения уровня систолического давления в правом желудочке по результатам эхокардиографической оценки через 1 неделю (СДПЖ 2) и через 1 месяц (СДПЖ 3) после коррекции врожденного лево-правого шунтирования.

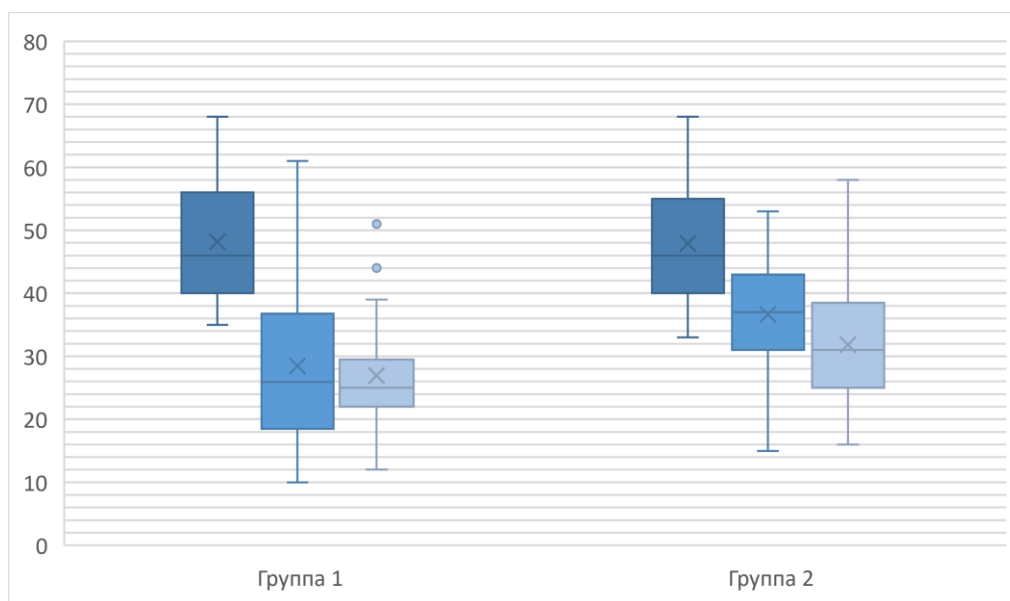


Рисунок 17. Динамика снижения уровня систолического давления в правом желудочке по результатам эхокардиографической оценки до операции, через 1

неделю и через й месяц после коррекции врожденного лево-правого шунтирования (стратификация пациентов Группы 2 по признаку базового систолического давления правого желудочка).

В послеоперационном периоде при контрольном ЭхоКГ исследовании через 1 неделю в 1-й группе снижение СДПЖ оказалось статистически значимым ($p < 0,01$) и составило 40% от исходного; во 2-й группе снижение СДПЖ составило 17,6% от исходного, и так же было статистически достоверным ($p = 0,0009$). В обеих группах через месяц тенденция снижения СДПЖ сохранялась без выраженной динамики. После рандомизации пациентов в Группе 2 по признаку уровня базового систолического давления в правом желудочке (были отобраны пациенты с равнозначным показателем у пациентов Группы 1), во второй группе был установлен уровень снижения СДПЖ через неделю после операции до уровня 37 (ДИ 95% 32,11 – 41,89) мм.рт.ст. ($p = 0,007$), а через месяц до 32,5 (ДИ 95% 28,2 – 36,8) мм.рт.ст. ($p = 0,05$) (Рисунок 17).

В 1-й группе не отмечено значительных изменений в показателях левого желудочка после операции (Таблица 28). Конечно-диастолический индекс достоверно снизился во 2-й группе на 11,5% ($p < 0,01$), относительно группы сравнения (на 5,9%). Систолическая функция левого желудочка после оперативного вмешательства осталась сохранной в обеих исследуемых группах. Снижение сердечного индекса в обеих группах было статистически незначимым ($p > 0,05$).

Таблица 28. Средние показатели левого желудочка в дооперационном периоде и после коррекции врожденного лево-правого шунтирования крови в Группе 1 и Группе 2.

	Группа 1	Группа 2
КДИ д/о (мл/м ²) М (ДИ 95%)	75,75 (66,81 – 84,69)	73,3 (65,8 – 80,8)
КДИ п/о (мл/м ²)	66,15 (58,86 – 73,45)	65,2 (59,9 – 70,5)
Р (КДИ)	<0,05	<0,01
ФВ д/о (%)	63,9 (61,82 – 65,97)	64,6 (61,2 – 66)
ФВ п/о (%)	63,6 (61,9 – 71,1)	62,5 (61,3 – 63,7)
Р (ФВ)	>0,05	>0,05
СИ д/о (л/мин/м ²)	5,4 (5 – 6,1)	4,6 (3,9 – 5,3)
СИ п/о (л/мин/м ²)	5,3 (4,8 – 5,5)	4,2 (3,8 – 4,6)
Р (СИ)	<0,05	<0,05

4. ОБСУЖДЕНИЕ

ЛГ регулярно утверждается в перечне орфанных заболеваний приказом министра здравоохранения РК [198]. Официальными рекомендациями, определяющими тактику диагностики и ведения пациентов с АЛАГ-ВПС в РК являются утвержденный протокол диагностики и лечения легочной гипертензии (Республиканский Центр Развития Здравоохранения, 2014 г.) [199], а также дорожная карта по внедрению новых стандартов диагностики и лечения редких болезней у детей в Республике Казахстан на 2017-2019 гг. [200], в которую внесены пункты по разработке протоколов диагностики и лечения редких болезней у детей (НЦП и ДХ ответственная организация), совершенствование амбулаторного этапа регистрации и наблюдения за детьми с орфанными заболеваниями, разработка методической литературы по диагностике, лечению и диспансеризации детей с редкими заболеваниями. В настоящее время, в протоколе диагностики и ведения легочной гипертензии, утвержденного МЗ РК (2014 г.) отсутствует раздел АЛАГ-ВПС у детей, что требует пересмотра протокола с внесением соответствующих изменений.

Тогда как за последнее десятилетие отмечается значимый прогресс в развитии кардиохирургии врожденных пороков сердца у детей младшего возраста, отдельные публикации [180]–[182] свидетельствуют об отсутствии исследований по комплексному ведению легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови у детей на территории Республики Казахстан. Если ранние сроки операбельности определялись диагнозом, возрастом и весом ребенка, то на сегодняшний день, детская кардиология и кардиохирургия в РК руководствуется международными стандартами и рекомендациями.

На территории Республики Казахстан в настоящее время функционируют два республиканских центра, оказывающих высокоспециализированную медицинскую помощь детям с АЛАГ-ВПС: г. Астана — это Национальный Научный Кардиохирургический центр, г. Алматы - Научный центр педиатрии и детской хирургии Министерства Здравоохранения Республики Казахстан (НЦП и ДХ).

НЦП и ДХ является мультидисциплинарной организацией здравоохранения, оказывающей стационарную, амбулаторно – консультативную и диагностическую помощь детям по профилям: онкология, гематология, кардиоревматология, пульмонология, неонатология, общая хирургия, неонатальная хирургия, урология. Начиная с 2011 года в НЦП и ДХ было открыто отделение кардиохирургии и интервенционной кардиологии. За время существования экспертного центра отмечается значимое улучшение результатов хирургического и медикаментозного лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови.

Текущая динамика развития кардиохирургии и детской кардиологии позволяет проводить коррекцию практически всего ассортимента ВПС. Однако,

сложность представляют такие факторы как обширность территории Казахстана, потребность во внедрении единой электронной базы пациентов с ВПС для динамического наблюдения, что привело на сегодняшний день, к ситуации, когда почти треть пациентов выявляется в поздних сроках, при развитии АЛАГ-ВПС и необходимости исследования операбельности ребенка.

Опасность заключается в том, что при отсутствии комплексного подхода к терапии, АЛАГ-ВПС может развиваться в отдаленном периоде после коррекции ВПС. Данная патология является причиной инвалидизации детей с выраженным ограничением физической активности. За период с 2012 по 2016 г.г. на территории РК было зарегистрировано 80138 детей с инвалидностью, из них 19,2% это дети с врожденными пороками развития. С учетом того, что количество детей и подростков от 0 до 14 лет составляет 27,3% от всего населения Казахстана [197], в итоге 5,2% больных детского возраста наблюдаются по инвалидности от врожденной патологии развития. Профилактика развития хронических осложнений, приводящих к инвалидизации, является одним из приоритетных направлений для достижения таких индикаторов государственной программы развития здравоохранения «Денсаулык», как увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения к 2020 году, увеличение индекса здоровья населения на 20% к 2019 году, увеличение охвата граждан, занимающихся физической культурой и спортом на 30% к 2019 году [204].

Своевременная диагностика и адекватное ведение детей с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца с системно-легочным шунтированием, является ключевым моментов для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни в данной категории пациентов.

Согласно данным отчетов отделения кардиохирургии и интервенционной кардиологии Научного центра педиатрии и детской хирургии Министерства Здравоохранения Республики Казахстан, количество прооперированных детей с врожденными пороками сердца прогрессивно увеличилось в два раза: с 163 детей в 2012 году до 329 детей в 2014 году. При этом максимальная доля (59%) детей с врожденным лево-правым шунтированием крови была зарегистрирована в 2015 году. Согласно литературным данным по нозологической структуре среди всех врожденных пороков сердца у новорожденных преобладают пороки с врожденным лево-правым шунтированием крови [18], [68], [75], [76], [205]. В то же время, при рассмотрении частоты выявляемости легочной артериальной гипертензии при врожденных пороках сердца у детей, госпитализированных в НЦП и ДХ МЗ РК, максимальная доля детей с АЛАГ-ВПС (38%) нами выявлена в 2013 году. Данный факт объясняется различными причинами, как поздняя диагностика в связи с обширностью территории Республики и централизацией специализированных диагностических центров, недоступность кардиохирургической помощи в регионах до момента открытия высококвалифицированных детских кардиохирургических центров в г. Алматы, в г. Астана, отсутствие разработанных механизмов солидарной ответственности

родителей / опекунов ребенка за его здоровье. Таким образом, сложившаяся ситуация привела к тому, что у 38% пациентов с врожденным системно-легочным шунтированием крови, госпитализированных в 2013 году, регистрировалась уже сформировавшаяся АЛАГ–ВПС. При рассмотрении дальнейшей динамики выявляемости, можно отметить выраженное снижение АЛАГ-ВПС в 6 раз (с 38% до 6%), связанное с улучшением ранней диагностики врожденных пороков сердца, отсутствие или крайне редкие случаи естественного течения ВПС, внедрение высокотехнологичных малоинвазивных методов коррекции ВПС (транскатетерное закрытие или рентгенэндоваскулярная окклюзия), внедрением специфичной медикаментозной терапии АЛАГ-ВПС детского населения.

Частота вновь выявленной АЛАГ-ВПС в НЦП и ДХ за пятилетний период с 2012 по 2016 гг. была на уровне 17,45 с преобладанием возрастной категории от 6 месяцев до 7 лет (75%). Данный уровень патологической распространенности АЛАГ-ВПС является высоким. Среди национальных регистров аналогичный показатель зарегистрирован на уровне 15,6 в Европейский странах и 22,8 в Американском регистре [177], [70], [128].

Гендерно-возрастные данные обеих исследуемых групп согласуются с данными тех же национальных регистров легочной гипертензии Европы и Америки. Преобладание женского пола во всех возрастных категориях (соотношение мальчиков к девочкам составило 0,55) и средний возраст установления диагноза соответствует литературным данным по частоте выявляемости АЛАГ-ВПС.

Географическое распределение объяснялось расположением и логистической доступностью НЦП и ДХ для пациентов. Так, 80% пациентов были представлены с Алматинской области, г. Алматы и Южно-Казахстанской области.

Согласно литературным данным, может предполагаться этническая или расовая предрасположенность к развитию АЛАГ-ВПС [206], [206]. Согласно нашим данным, национальный состав пациентов был обусловлен общими тенденциями национально-этнического состава населения указанных регионов [197], [207].

Измерение антропометрических показателей производилось с применением механического ростомера и электронных весов. Полученные данные были интерпретированы через индексированные показатели – индекс массы тела (ИМТ) и площадь поверхности тела (ППТ), рассчитанный по формуле Dubois. В соответствии с рекомендациями ВОЗ (программа ANTHRO plus 2007) после расчета перцентилей результаты оценивались как нормальные в пределах 15-85 перцентилей. Показатели ниже 15 перцентилей соответствовали задержке физического развития, выше 85 перцентилей – опережению физического развития.

Таким образом большинство пациентов оказалось в зоне перцентилей задержки физического развития, что является как проявлением сердечной недостаточности, так и подтверждением функционального класса АЛАГ-ВПС у детей [208]–[210].

Нозологическая структура врожденных пороков сердца с лево-правым шунтированием, осложненных легочной артериальной гипертензией, демонстрирует преобладание дефекта межжелудочковой перегородки как в изолированном (37%), так и в комбинированном вариантах (24%), что согласуется с данными международных регистров [26], [128], [129], [131], [133], [211], [212]. Частота изолированного ДМЖП и ДМЖП в комбинации с дополнительными интра- и / или экстракардиальными шунтами значительно преобладает относительно ДМПП, ОАП, АВК и прочих ВПС. Интересной особенностью оказалось преобладание мужского пола в группе детей с изолированным дефектом межжелудочковой перегородки (57,9%). Тогда как открытый артериальный проток был представлен в основном у девочек (88,9%).

У обследованных нами детей с ВПС посттрикуспидальный лево-правый шунт отличается более агрессивной объемной перегрузкой малого круга кровообращения в силу более высокого давления в левом желудочке, что так же является причиной перегрузки объемом. Данное гемодинамическое нарушение, в сравнительном аспекте относительно претрикуспидального шунтирования, чаще влечет за собой развитие легочной артериальной гипертензии.

Наблюдаемое преобладание лево-правого шунтирования является положительным моментом гемодинамического сброса крови при ВПС в исследуемых группах, поскольку является характеристикой давления в правых отделах сердца. При достижении системного уровня давления, в соответствии с законом гидродинамики, лево-правый сброс становится невозможным, что приводит к так называемому «немому» периоду. Данное характеризуется крайне низким градиентом шунтирования либо отсутствием как такового. Таким образом, органический систолический шум, который выявляется при аускультации сердца пациента с дефектом межжелудочковой перегородки, систолодиастолический шум открытого артериального протока могут быть очень тихими или не выслушиваться вовсе. Ложное впечатление улучшения состояния с отсутствием аускультативных признаков порока могут ошибочно интерпретироваться как спонтанное закрытие дефекта или могут привести к недооценке состояния при условии первичного осмотра пациента в этот период. В дальнейшем шумовая картина возвращается с нарастанием громкости по мере увеличения давления в правых отделах сердца и изменением направления шунтирования на перекрестное, а затем на право-левое. Гемодинамическая характеристика направления шунтирования может оцениваться по отношению средних значений легочного артериального давления к системному артериальному давлению (СЛАД/ССАД), что было продемонстрировано в исследовании 2016 года [158]. Отношение средних показателей артериального давления в малом и большом круге кровообращения у детей с врожденным лево-правым шунтированием служит информативным прогностическим фактором уровня риска оперативной коррекции ВПС.

При анализе клинико-лабораторного обследования средние показатели сатурации кислорода в дооперационном периоде свидетельствовала о наличии

хронической артериальной гипоксемии, обусловленной как объемной перегрузкой малого круга кровообращения, так и смешением венозной и артериальной крови при перекрестном и право-левом шунтировании.

Изучение дооперационного протокола эхокардиографии продемонстрировало тенденцию, к дилатации левого желудочка по значению конечно-диастолического индекса $>75\text{мл/м}^2$ [190], [213]–[215], более выраженную среди мальчиков (в среднем $79,3\text{мл/м}^2$). Гемодинамическая характеристика лево-правого шунтирования обуславливает повышенную преднагрузку на левый желудочек. Персистирующая гиперволемиа легочного сосудистого русла неизбежно увеличивает легочный венозный возврат. В то же время, у девочек в возрастной категории 3-7 лет среднее значение КДИ было в пределах нормальных показателей ($62,99\pm 25,3\text{мл/м}^2$). Данный факт следует интерпретировать как более тяжелое течение АЛАГ-ВПС, поскольку резервный потенциал ЛЖ исчерпывается. Важным моментом является необходимость адекватной оценки диастолической функции левого желудочка с целью прогнозирования течения послеоперационного периода и степени восстановления ЛЖ [158].

Согласно руководствам и рекомендациям по диагностике и ведению пациентов с легочной гипертензией [1], систолическое давление в правом желудочке является предиктором легочной гипертензии. Однако при рассмотрении техники проведения измерения и оценки вторичных признаков легочной гипертензии у детей с врожденным лево-правым шунтированием крови, следует помнить об анатомических особенностях врожденного порока сердца. Так, у детей с дефектом межжелудочковой перегородки, с подсептальной локализацией, направление лево-правого сброса может «отражаться» от септальной створки и хордального аппарата трикуспидального клапана и, в сущности, модифицировать поток регургитации. То есть при измерении потока регургитации трикуспидального клапана высокая скорость будет обусловлена давлением не правого, а левого желудочка. Другой особенностью является расширение полости правого желудочка. В случае с дефектом межжелудочковой перегородки, у правого желудочка перегрузка давлением может быть компенсирована переменной сброса справа налево. Этот механизм подтверждается в нашем исследовании, так как средние показатели индекса правого желудочка у детей в обеих исследуемых группах незначимо превышают границы нормальных показателей (0,68). При этом, у детей в возрастной категории 6 – 12 месяцев, отмечается дилатация легочной артерии (z score 2,5). Однако, мы предполагаем различный механизм развития дилатации ЛА в различных возрастных категориях. У детей до 1 года сосудистая стенка ЛА отличается высокой эластичностью и комплаенсом к объемной перегрузке. Тогда как у детей старшего возраста, стенка легочного сосудистого русла является стабильной и более ригидной для транзитного ремоделирования [138], [139], [175], [215], [216]. То есть, у детей 11-16 лет дилатация ЛА будет являться истиной, поскольку происходит морфологическое изменение структуры стенки и ее функционального потенциала.

Исследование является разнонаправленным, поскольку часть пациентов наблюдались непосредственно во время проведения исследования. Большая часть же данных была получена ретроспективно, посредством анализа архивной медицинской документации. Операбельность пациентов с АЛАГ-ВПС, которые были прооперированы без предварительной катетеризации правых отделов сердца и без специфической медикаментозной предоперационной подготовки (Группа 1), была установлена посредством клинического обследования с участием мультидисциплинарного совета. Причинами, по которым детям в Группе 1 не проводилась КПОС были: отсутствие технической возможности проведения КПОС (недоступность ангиографа / отсутствие расходного материала для процедуры / отсутствие специалиста), отказ родителей / опекунов ребенка от проведения дополнительных инвазивных процедур. Таким образом, состав групп не был рандомизирован и не определялся нозологической, возрастной, гемодинамической или клинической характеристиками. Что исключает разнородность состава исследуемых групп.

Отдельно следует отметить отсутствие достоверной разницы в показателях давления, полученных посредством эхокардиографического измерения у детей в Группе 2 и результатов прямого измерения давления в ЛА. При этом, во всех нозологических группах регистрировалась переоценка СДПЖ в сравнении с СЛАД (на 10-20 мм.рт.ст.). Однако у детей с открытым артериальным протоком СЛАД при прямом измерении оказалось выше, чем показатель базового СДПЖ при эхокардиографии (45,5 vs. 60,5 мм.рт.ст.). Анатомическое расположение протока приводит к гемодинамике с прямой объемной перегрузкой непосредственно в ЛА. То есть, повышение давления в правом желудочке происходит вследствие повышения постнагрузки из-за давления в легочном сосудистом русле.

Катетеризация правых отделов сердца является высокоинформативным методом для определения операбельности пациентов с АЛАГ-ВПС. С учетом факторов, определяющих проведение КПОС, данное исследование было проведено только во второй Группе. При анализе совпадения данных СЛАД при прямом измерении давления во время катетеризации / интраоперационно, была установлена высокая степень соответствия с систолическим давлением правого желудочка, калькуляция которого была проведена при эхокардиографии посредством измерения скорости трикуспидальной регургитации и расчётного значения давления в правом предсердии ($p=0,1$).

По данным рандомизированных мультицентровых клинических исследований, к применению для проведения острого вазореактивного теста, рекомендуются монооксид азота, илопрост и аденозин. Ингаляционный монооксид азота и илопрост являются официально зарегистрированными в Казахстане. Однако в НЦП и ДХ МЗ РК, в указанный период исследования, ингаляционный монооксид азота не применялся. Исследования подтвердившие эффективность и безопасность илопроста, как селективного вазодилататора, в том числе при врожденных пороках сердца: AIR, AIR-2, STEP [2]–[4]. При

проведении исследования переносимость илопроста во всех случаях была хорошей.

Острый вазореактивный тест интерпретировался как положительный при снижении СЛАД на 20% от исходного. Как ранее упоминалось, вследствие отсутствия технических возможностей, измерение легочного сосудистого сопротивления проводилось посредством неинвазивной оценки сердечного выброса (ЭхоКГ). Однако, согласно определению легочной артериальной гипертензии, данная патология сопровождается повышением легочного сосудистого сопротивления выше 3 Ед. Вуда. При оценке ОВРТ позиция «от противного» означала снижение ЛСС ниже 3 Ед. Вуда при воздействии селективного вазодилаторного агента. Важным фактором является стабильность системной гемодинамики (сердечный выброс, частота сердечных сокращений, системное артериальное давление). Таким образом, адаптированный критерий положительного ОВРТ сформулирован как совокупность снижения СЛАД на 20% от исходного со снижением ЛСС ниже 3 Ед. Вуда при неизменных показателях сердечного выброса и системного артериального давления.

В результате проведенного анализа, интерпретация ОВРТ как положительный результат являлась эффективным критерием операбельности системно-легочного шунтирования ($p < 0,05$). У детей с положительным ОВРТ отмечается положительная динамика систолического давления в правом желудочке после оперативного / транскатетерного устранения врожденного лево-правого шунтирования. Тогда как у детей с отрицательным ответом на ОВРТ, через месяц после коррекции системно-легочного шунтирования, снижение СДПЖ оказалось не столь выраженным.

Редкая частота осложнений, спровоцированных АЛАГ-ВПС после устранения шунтирования, в Группе 2 свидетельствует об адекватности оценки функционального состояния легочного сосудистого русла по адаптированным критериям операбельности и эффективности комплексного ведения детей с АЛАГ-ВПС в до- и послеоперационном периоде. Ингаляционный илопрост продемонстрировал эффективность при купировании легочного криза в раннем послеоперационном периоде, что так же подтверждается данными литературы [4]–[6].

Значимое внимание привлекло наблюдение положительной корреляционной связи выраженности лево-правого шунтирования с положительным ответом на ОВРТ ($r=0,7$). Большой объем шунтирования предполагал большую вероятность положительного ответа. Теоретически, данный факт может быть обусловлен высоким адаптивным комплайенсом легочной артерии в период эмбриогенеза при объемной перегрузке из-за больших размеров дефектов между правым и левым сердцем. Тогда как постнатальная гиперволемиа, которая возникает при средних и малых размерах дефекта обуславливает запуск процесса ремоделирования легочной сосудистой стенки: гипертрофия мышечного слоя, которая приводит к пролиферативному процессу, ответственными за высокое легочное сосудистое сопротивление.

Данный вопрос требует углубленного изучения фетальной патофизиологии врожденного лево-правого шунтирования крови.

После проведения катетеризации правых отделов сердца, подтверждения диагноза АЛАГ-ВПС и определения операбельности пациента, назначалась базисная и специфическая медикаментозная терапии. В понятие базисной терапии включается снижение пред- и постнагрузки на правый и левый желудочки сердца. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), в частности, каптоприл, в дозировке 0,1 мг/кг/доза 3 раза в день, перорально назначаются как с целью снижения постнагрузки на сердца (снижение тонуса периферических сосудов), так и с антиоксидантной кардиопротективной целью (сульфгидрильная группа связывает свободные радикалы). Вторым компонентом является диуретическая терапия. При назначении петлевых диуретиков (фуросемид в дозировке 2 мг/кг/сут, в 2 приема), снижение преднагрузки происходит интенсивно, однако с потерей ионов калия. Данный фактор требует коррекции назначением калийсодержащих препаратов. При назначении калийсберегающих диуретиков (верошпирон 2 мг/кг/доза 2 раза в день), потребность в назначении калийсодержащих препаратов отсутствует. Верошпирон является антагонистом альдостерона, что тормозит воздействие ангиотензин-альдостероновой системы на периферическую вазоконстрикцию. При комбинации указанных медикаментов происходит разгрузка как правого, так и левого желудочка с кардиопротективным эффектом.

Сравнительные исследования пациентов с врожденным лево-правым шунтированием крови, которым не проводилась коррекция порока, с прооперированными пациентами, продемонстрировали значимую разницу в частоте развития ЛАГ по мере взросления [220]. Сроки и объемы оперативного или интервенционного лечения шунтирования определяются в персональном порядке. На сегодняшний день, для коррекции врожденного порока сердца существуют следующие опции: 1) тотальная коррекция с полным восстановлением гемодинамики малого и большого кругов кровообращения (транскатетерная имплантация девайса, наложение заплаты на дефект, ушивание дефекта, лигирование протока, анастомозирование легочного венозного возврата и пр.) [221]–[223]; 2) паллиативная хирургическая тактика с уменьшением объемной нагрузки на легочное русло (сужение легочной артерии); 3) устранение дефекта с оставлением фенестрации (в заплате, в предсердной перегородке); 4) Тактика контролируемого «невмешательства» с транзитом в синдром Эйзенменгера.

Каждый вариант обязательно дополняется назначением специфической и базисной медикаментозной терапии в до- / послеоперационном периоде. Необходимо учитывать долгосрочные перспективы для жизни пациента. Техническая возможность закрыть шунт хирургически или интервенционно не является показанием к проведению процедуры.

1. Радикальная коррекция: восстановление морфологии сердечных структур с устранением лево-правого шунтирования крови. Проводится детям с претрикуспидальным шунтированием (ДМПШ) нерестриктивного вида,

среднего и большого размера, в раннем возрасте без предварительной катетеризации. В этой категории пациенты, у которых риск развития ЛАГ в отдаленном послеоперационном периоде очень низок (менее 2%) [7]. Порой в данной тактике также нуждаются пациенты в пограничной группе АЛАГ-ВПС. «Серая зона» при катетеризации правых отделов сердца установлена, когда уровень среднего давления в легочной артерии 20-24 мм.рт.ст. Руководств и рекомендаций по данной группе пациентов детского возраста нет, также, как и достоверных критериев для прогноза послеоперационной заболеваемости и риска летального исхода. Катетеризация проводится в условиях идеального покоя, который практически невозможен для организма в повседневной жизни. Так, процедура катетеризации правых отделов сердца требует интерпретации данных с учетом состояния полного покоя пациента. Однако в повседневной жизни ребенок находится в состоянии покоя только во время сна. Таким образом, по результатам катетеризации пациент может быть определен в категорию операбельности, тогда как при повседневной физической нагрузке или легочной инфекции гемодинамика может критически измениться. Аккуратный персонализированный анализ показателей гемодинамики, клинических признаков, фоновых (возраст, генетические нарушения, легочная патология и пр.) и специфических факторов риска (выраженность порока, наличие комбинированной патологии, заболевания левых отделов сердца, инфекционный эндокардит и пр.) позволяет специалистам мультидисциплинарной группы принять решение о тактике ведения данного ребенка.

2. Паллиативная хирургическая тактика с целью снижения объемной нагрузки на легочное русло (сужение легочной артерии) проводится при разных видах ВПС [225]–[227]. При врожденном пороке с лево-правым шунтированием крови чаще всего данная мера временная, и данная тактика основывается на том предположении, что в динамике адаптации легочного кровотока и улучшение кардиального потенциала могут стать оптимальными для радикальной коррекции.
3. Полное устранение дефекта с оставлением фенестрации (в заплате, предсердной перегородке) – является транзитным вариантом между радикальной методикой и паллиативным вмешательством. Анатомическая целостности структуры сердца восстановлена, но остается фенестрация или в заплате межжелудочковой, или в межпредсердной перегородке (МПП). В специализированной литературе описано множество методов фенестрации заплаты межжелудочковой перегородки с созданием клапанного механизма, позволяющего направлять сброс только справа налево. То есть, исключается компонент системно–легочного шунтирования с объемной перегрузкой легочного русла и нагрузки давлением на ПЖ, что снижает риск развития легочного криза. В тоже время, при возникновении ситуации резкого повышения давления в ЛА клапанный механизм фенестрации обеспечивает право-левый сброс [228], [229].

4. Тактика контролируемого «невмешательства» с транзитом в синдром Эйзенменгера. Пациентам с АЛАГ-ВПС очень важно объективно проводить клиническую и инструментальную оценку операбельности пациента. Техническая возможность коррекции порока не является показанием к операции. В практической детской кардиологии преобладает тактика минимального вмешательства при пограничных значениях показателей ОВРТ. Согласно опубликованным данным, при устойчивом переходе в синдром Эйзенменгера у пациента возрастает ожидаемая продолжительность жизни. В медикаментозном ведении проводится назначение специфических медикаментозных и базисных препаратов является оптимальной стратегией.

Также в Группе 1 двум пациентам потребовалась повторная госпитализация с целью стабилизации гемодинамики в отдаленном послеоперационном периоде (через 6 и 9 месяцев после коррекции порока). Длительность госпитализации и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии в Группе 2 оказалась короче, чем в Группе 1.

Контрастом данным результатам явились результаты снижения СДПЖ через одну неделю после коррекции врожденного лево-правого шунтирования. В обеих группах зарегистрировано статистически достоверное снижение давления. В Группе 1, при исходно значимо более низких цифрах базового СДПЖ, снижение давления в правых отделах сердца происходило резко, отсутствовал период адаптации легочного сосудистого русла, что привело к развитию легочного гипертензионного криза в 4 случаях. Следует отметить тот факт, что при наличии статистически значимой разницы в базовом СДПЖ в исследуемых группах, наблюдение в динамике показало незначимую разницу в послеоперационном уровне СДПЖ, как через неделю, так и через месяц после коррекции лево-правого шунтирования крови. С учетом разницы в составе пациентов в группе 2, нами была проведена стратификация группы по признаку базового систолического давления в правом желудочке и проведено сравнение динамики снижения данного показателя через 1 неделю и 1 месяц в обеих исследуемых группах. Было установлено, что СДПЖ в Группе 2 прогрессивно снижалось, как и в Группе 1. Однако, в Группе 2 снижение давления отличалось мягкостью без проявлений драматических скачков СДПЖ. Последнее измерение СДПЖ через месяц после коррекции лево-правого шунтирования не подтвердило статистически достоверной разницы между группами ($p=0,05$).

Средняя длительность пребывания детей Группы 1 в отделении реанимации и интенсивной терапии была больше, как и весь период госпитализации, относительно Группы 2. При этом размеры полости ЛЖ в Группе 1 в случае дилатации сокращалась не столь выражено (3,6%). Наряду с этим, нами была отмечена тенденция к снижению показателя КДИ левого желудочка с восстановлением нормальных размеров и объемов у детей с комплексным подходом к терапии и предоперационной подготовки.

На основании вышеизложенного, можно отметить положительный эффект препаратов СМТ в алгоритм комплексного лечения детей с легочной

артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием. Снижение СДПЖ при комплексном подходе происходит постепенно, без критических изменений, что позволяет легочному руслу и сердцу адаптироваться к морфологическим и функциональным изменениям после коррекции порока. Данный факт подтверждается низкой частотой развития легочного гипертензионного криза, сокращением объема дилатированного левого желудочка и более короткой длительностью госпитализации, в том числе, пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии обследованных нами детей.

Таким образом, можно говорить о наличии клинического эффекта комплексного подхода к терапии АЛАГ-ВПС у детей с врожденным лево-правым шунтированием крови в раннем послеоперационном периоде.

5. КЛАССИФИКАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СТАДИЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМ ЛЕВО-ПРАВЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ КРОВИ У ДЕТЕЙ

После проведенного анализа нами была отмечена закономерность распределения пациентов в различные стадии течения АЛАГ-ВПС по клиническим проявлениям и тактике ведения. С целью оптимизации ведения пациентов с АЛАГ-ВПС на разных клинических стадиях, нами была разработана классификация клинических стадий АЛАГ-ВПС у детей с врожденным лево-правым шунтированием крови (Таблица 29).

Применение данной классификации позволит стандартизировать принятие решений в повседневной практике врача кардиолога, детского кардиолога, кардиохирурга, педиатра, врача общей практики.

1. Псевдогипертензия / псевдо-ЛАГ – объемная перегрузка легочного русла и высокий комплаенс легочной артерии. Характеризуется высокими уровнями скорости трикуспидальной регургитации при ЭхоКГ измерении, возможна дилатация левого желудочка вследствие активного шунтирования, интактный правый желудочек ($\text{ПЖ/ЛЖ} \leq 0,5$). Симптомы сердечной недостаточности, такие как низкий вес и одышка часто интерпретируются как проявления ЛАГ. При катетеризации правых отделов сердца острый вазореактивный тест не требуется. Снижение СЛАД до нормального уровня происходит уже при баллонной окклюзионной пробе.
2. Обратимая ЛАГ – при ЭхоКГ исследовании, регистрируется высокий уровень систолического давления в правом желудочке, однако он не расширен или незначимо дилатирован ($\text{ПЖ/ЛЖ} 0,5 - 0,7$). Легочное сосудистое сопротивление повышается, вследствие чего истинное давление в легочном русле растет. Эти изменения требуют проведения катетеризации правых отделов сердца с прямым измерением давления в легочной артерии. При проведении острого вазореактивного теста, СЛАД снижается до нормального уровня без признаков недостаточности правого желудочка. При устранении ВПС ЛАГ стойко купируется.
3. Стойкая ЛАГ – установленный диагноз ЛАГ при наличии лево-правого или перекрестного шунтирования крови с низким межжелудочковым градиентом давления. Отмечается дилатация ПЖ ($\text{ПЖ/ЛЖ} > 0,7$) и функция его снижается. Начинают появляться симптомы ЛАГ. Сатурация кислорода в артериальной крови стойко ниже 90%. Цианотичные кожные покровы, низкий вес, эмоциональная лабильность в следствие хронической артериальной гипоксемии. При радикальной хирургической коррекции порока ЛАГ не только не купируется, но и в ряде случаев усиливается, нарастает недостаточность ПЖ. При фенестрации заплата

есть шанс на улучшение состояния, однако в любом случае требуется пожизненная специфическая медикаментозная терапия.

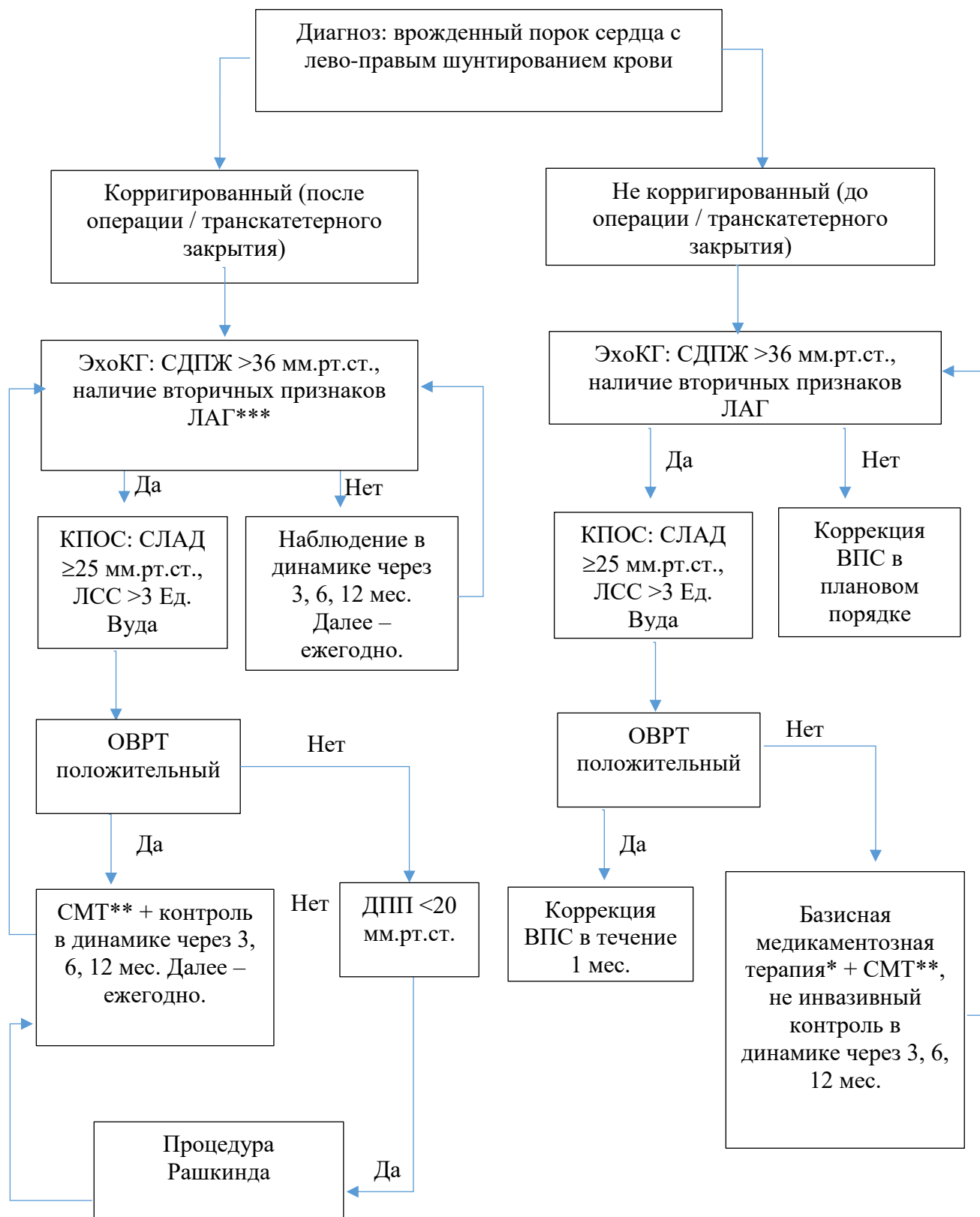
4. Необратимая ЛАГ / синдром Эйзенменгера. Пациенты в данной стадии представлены с полным симптомокомплексом, включающим в себя генерализованный цианоз, изменение пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол», одышку, утомляемость, низкую толерантность к физическим нагрузкам. Сатурация кислорода снижается стабильно $<90\%$. При эхокардиографическом исследовании, ПЖ может уменьшиться в размерах (ПЖ/ЛЖ 0,7 – 1,0), гипертрофическим ремоделированием стенок, систолическая функция снижается. Право-левое шунтирование крови при проведении ЭхоКГ, признаки склерозирования легочного русла на рентгенографии, КТ, МРТ. Оперативное лечение категорически не рекомендуется. Катетеризация правых отделов сердца рекомендована при изменении тяжести состояния пациента, при изменениях в медикаментозной терапии, как минимум 1 раз в 3 года.

Таблица 29. Классификация клинических стадий легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови у детей.

Стадия	Симптомы*	ЭхоКГ	КПОС	Операбельность	СМТ
Псевдогипертензия (объемная перегрузка МКК)	Нет / частые инфекции респираторного тракта sO ₂ 97-100%.	ТР >2,8м/сек, КДИ ЛЖ 70-90 мл/м ² , ПЖ/ЛЖ 0,4 - 0,5 Высокий градиент лево-правого шунтирования крови	Чаше всего не нужна	Радикальная коррекция	Не требуется
Обратимая ЛАГ	Одышка, частые инфекции респираторного тракта sO ₂ 91-97%.	ПЖ/ЛЖ 0,5 – 0,7; СДПЖ >36 мм.рт.ст. Средний / высокий градиент лево-правого шунтирования	СЛАД >25 мм.рт.ст., Положительный ОВРТ	Радикальная коррекция	Монотерапия силденафилом 3-6 мес. после операции
Стойкая ЛАГ	Одышка, цианоз, низкий вес, снижение толерантности к физическим нагрузкам, sO ₂ <95%.	ПЖ/ЛЖ > 0.7 СДПЖ >50 мм.рт.ст. Низкий градиент лево-правого / перекрестного шунтирования крови	СЛАД >25 мм.рт.ст., ОВРТ сомнительный / отрицательный	Паллиативная коррекция фенестрированной заплатой / бэндинг / неоперабельная стадия	Инициация монотерапии в соответствии с рекомендациями
Синдром Эйзенменгера	Изменение пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол», одышка, утомляемость, низкая толерантность к физическим нагрузкам. sO ₂ <90%.	ПЖ/ЛЖ 0,7 – 2,0; Гипертрофия стенок ПЖ; Снижение функции ПЖ; СДПЖ >50 мм.рт.ст.; Право-левое шунтирование крови	СЛАД >25 мм.рт.ст., ОВРТ отрицательный	Неоперабельная стадия	Инициация монотерапии / комбинированной терапии в соответствии с рекомендациями

* - рассматриваются симптомы только легочной артериальной гипертензии, не включены симптомы сердечной недостаточности при врожденных пороках сердца.

6. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМ ЛЕВО-ПРАВЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ КРОВИ У ДЕТЕЙ



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Частота выявляемости АЛАГ-ВПС у детей с врожденным лево-правым шунтированием крови за 5-летний период с 2012 по 2016гг. в НЦП и ДХ составила 17,4% с преобладанием детей в возрасте до 7 лет (75%).
2. Эхокардиографическое измерение систолического давления в правом желудочке продемонстрировало высокую информативность при подозрении на АЛАГ-ВПС (94,1% диагнозов подтверждены посредством инвазивного измерения при катетеризации правых отделов сердца).
3. Адаптированным критерием положительного ОВРТ для оценки операбельности ВПС с лево-правым шунтированием, осложненным ЛАГ является сочетание снижения среднего легочного артериального давления на 20% от исходного со снижением легочного сосудистого сопротивления ниже 3 Ед. Вуда при стабильных показателях сердечного выброса и системного артериального давления.
4. При проведении ОВРТ у детей с АЛАГ-ВПС, илопрост, как селективный вазолятатор продемонстрировал хорошую переносимость.
5. Большой размер врожденного лево-правого шунтирования, увеличивает вероятность положительного ответа на ОВРТ, что в свою очередь, улучшает прогноз АЛАГ-ВПС в раннем послеоперационном периоде.
6. Адаптированный протокол комплексной терапии легочной артериальной гипертензии у детей с врожденным лево-правым шунтированием крови включает в себя:
 - a. Базисную медикаментозную терапию;
 - b. Катетеризацию правых отделов сердца с проведением острого вазореактивного теста с селективными вазодилататорами (монооксид азота, илопрост, аденозин);
 - c. Специфическую медикаментозную терапию в дооперационном периоде по результатам ОВРТ;
 - d. Коррекцию врожденного лево-правого шунтирования (хирургической или транскатетерной);
 - e. Специфическую и базисную медикаментозную терапию в послеоперационном периоде с последующим динамическим наблюдением.
7. Комплексная терапия АЛАГ-ВПС позволяет сократить длительность госпитализации (на 20%) и улучшить течение раннего послеоперационного периода (до 98,7%).
8. Применение усовершенствованного алгоритма комплексной терапии АЛАГ-ВПС позволило снизить развитие легочных кризов до 1,3% в раннем послеоперационном периоде по сравнению с ранее практикуемой тактикой ведения детей с АЛАГ-ВПС (13,8%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При уровне СДПЖ >36 мм.рт.ст. у детей с врожденным лево-правым шунтированием, рекомендована инвазивная оценка давления в легочной артерии с целью исключения АЛАГ-ВПС.
2. Коррекция врожденных пороков сердца с посттрикуспидальным системно-легочным шунтированием крови в возрасте до двух лет позволяет снизить риск развития АЛАГ-ВПС;
3. В случае подтверждения диагноза АЛАГ-ВПС при катетеризации правых отделов сердца, в обязательном порядке проводить острый вазореактивный тест, с применением модифицированного критерия при интерпретации результата с определением операбельности детей с АЛАГ-ВПС;
4. При разработке протокола диагностики и лечения АЛАГ-ВПС рассмотреть возможность включения ингаляционного илопроста в качестве селективного вазодилататора для проведения ОВРТ.
5. При подготовке к коррекции ВПС с лево-правым шунтированием, осложненным АЛАГ, рекомендовано назначение:
 - а. базисной терапии для снижения пред- и постнагрузки на сердце в виде:
 - I. Фуросемид 1мг/кг/сут. в 2 приема, перорально с одновременным назначением верошпирона 2 мг/кг/доза 2 раза в день, перорально под строгим динамическим наблюдением;
 - II. Каптоприл 0,1 мг/кг/доза, 3 раза в день, перорально, под контролем артериального давления;
 - III. Симптоматическая терапия по результатам клинико-лабораторного обследования.
 - б. Специфической медикаментозной терапии АЛАГ-ВПС:
 - I. Силденафил 1,5мг/кг/доза, 3-4 раза в день, перорально – при весе ребенка до 20 кг; 20 мг 3 раза в день при весе ребенка свыше 20 кг [162], [230]–[233].
 - II. Бозентан 4 мг/кг доза (с возможностью титрования до 2 мг/кг доза при условии плохой переносимости), 2 раза в день, перорально, при весе ребенка до 20 кг. 31,25 – 62,5 мг 2 раза в день, перорально при весе ребенка свыше 20 кг [234].
6. С целью улучшения динамического наблюдения и оптимизации планирования лекарственного обеспечения (специфическая медикаментозная терапия) детей, следует инициировать национальный регистр орфанных заболеваний на Республиканском уровне;
7. Разработанная Классификация клинических стадий АЛАГ-ВПС у детей с врожденным лево-правым шунтированием крови позволит оптимизировать тактику ведения детей как в специализированных, так и в многопрофильных районных центрах.

8. Разработанный алгоритм диагностики и ведения детей с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием, позволит улучшить раннюю диагностику АЛАГ-ВПС, что снизит риск развития необратимых изменений легочного сосудистого русла. Алгоритм рекомендуется к применению на всех этапах практического здравоохранения;
9. С целью повышения настороженности практического здравоохранения на предмет легочной артериальной гипертензии у детей с врожденным лево-правым шунтированием крови, рекомендуется инициировать профильные образовательные циклы в постдипломное образование с обучением врачей применению предложенного алгоритма и классификаций клинических стадий АЛАГ-ВПС в повседневной практике.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1 «2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)», *Eur. Heart J.*, с. ehv317, 2015.
- 2 M.M. Hoeper. «Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension», *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62: 25: D42-50, 2013.
- 3 H.R. Cajas, R. Awdish. «Classification and diagnosis of pulmonary hypertension», *Heart Fail. Rev.*, 2015.
- 4 D. Chemla, V. Lambert, J. Losay. «Mean Pulmonary Artery Pressure Estimated from Systolic and Diastolic Pulmonary Artery Pressure in Children with Congenital Heart Disease: An Invasive Study», *Pediatr. Cardiol.*, 30: 8: 1137–1142. 2009.
- 5 T. J. Kulik, R. L. Clark, B. S. Hasan, J. F. Keane, D. Springmuller, M. P. Mullen, «Pulmonary Arterial Hypertension: What the Large Pulmonary Arteries Tell Us», *Pediatr. Cardiol.*, 32: 6: 759–765, 2011.
- 6 R. J. Barst. *Pulmonary arterial hypertension: diagnosis and evidence-based treatment*. Chichester, England; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2008.
- 7 P. D. Boyce and A. B. Waxman. «Pulmonary hypertension: work in progress», *J. Nucl. Cardiol.*, 10: 4: 413–423, 2003.
- 8 E. M. Balkin, E. D. Olson, L. Robertson, I. Adatia, J. R. Fineman, and R. L. Keller, «Change in Pediatric Functional Classification During Treatment and Morbidity and Mortality in Children with Pulmonary Hypertension», *Pediatr. Cardiol.*, 37: 4: 756–764, 2016.
- 9 D.-C. Wu, H.-D. Zhang, and Z.-C. Jing, «Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension», *Curr. Hypertens. Rep.*, 15: 6: 606–613, 2013.
- 10 W. A. Zuckerman, U. Krishnan, and E. B. Rosenzweig, «Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease», *Curr. Pediatr. Rep.*, 1: 2: 92–101, 2013.
- 11 A. Van De Bruaene and W. Budts, «Pulmonary hypertension in the changing landscape of congenital heart disease: Global differences and a possible driver of end-stage heart failure», *Neth. Heart J.*, 24: 6: 372–373, 2016.
- 12 M. Gorenflo et al. «The index of pulmonary vascular disease in children with congenital heart disease: relationship to clinical and haemodynamic findings», *Virchows Arch.*, 441: 3: 264–270, 2002.
- 13 F. A. Burrows and M. Rabinovitch, «The pulmonary circulation in children with congenital heart disease: morphologic and morphometric considerations», *Can. Anaesth. Soc. J.*, 32: 4: 364–373, 1985.
- 14 S. M. Reddy, S. K. S. Thingnam, and K. Joshi, «Study of Pulmonary Arterial Pressures and Histopathological Changes in Patients Having Congenital Heart Defects with Left-to-Right Shunt», *Indian J. Surg.*, 73: 2: 116–121, 2011.

- 15 T. Hoehn, B. Stiller, A. R. McPhaden, and R. M. Wadsworth, «Nitric oxide synthases in infants and children with pulmonary hypertension and congenital heart disease», *Respir. Res.*, 1:1, 2009.
- 16 N. Pfarr et al., «Hemodynamic and genetic analysis in children with idiopathic, heritable, and congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension», *Respir. Res.* 14: 1: 1, 2013.
- 17 For the NO Diagnostic Study Group, R. J. Barst, G. Agnoletti, A. Fraisse, J. Baldassarre, and D. L. Wessel, «Vasodilator Testing with Nitric Oxide and/or Oxygen in Pediatric Pulmonary Hypertension», *Pediatr. Cardiol.*, 31: 5: 598–606. 2010.
- 18 D. van der Linde et al., «Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide», *J. Am. Coll. Cardiol.*, 58: 21: 2241–2247, 2011.
- 19 L. Kidd et al., «Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects», *Circulation*, 87: 2: I38-51, 1993.
- 20 D. D. Ivy et al., «Pediatric pulmonary hypertension», *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62, : 25: D117-126, 2013.
- 21 M. Gorenflo, S. Mebus, I. Adatia, M. J. Cerro, D. Bonnet, and M. Beghetti, «Neonatal and Childhood Pulmonary Hypertension - An Update (2012)», *J. Clin. Exp. Cardiol.* 2012.
- 22 S. Viswanathan and R. K. Kumar, «Assessment of operability of congenital cardiac shunts with increased pulmonary vascular resistance», *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.*, 71: 5: 665–670, 2008.
- 23 H. Senzaki, H. Kato, M. Akagi, T. Hishi, and M. Yanagisawa, «New criteria for the radical repair of congenital heart disease with pulmonary hypertension. In order to avoid postoperative residual pulmonary hypertension», *Jpn. Heart J.*, 36: 1: 49–59, 1995.
- 24 T. M. Giglia and T. Humpl, «Preoperative pulmonary hemodynamics and assessment of operability: is there a pulmonary vascular resistance that precludes cardiac operation?», *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.*, 11: 2: 57-69, 2010.
- 25 M.-J. Ploegstra, W. M. H. Zijlstra, J. M. Douwes, H. L. Hillege, and R. M. F. Berger, «Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis», *Int. J. Cardiol.*, 184: 198–207, 2015.
- 26 M. Humbert et al., «Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry», *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 173: 9: 1023–1030, 2006.
- 27 S. Abman et al., «Pediatric Pulmonary Hypertension Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society», *Circulation*, 132: 2037–2099, 2015.
- 28 W. A. Zuckerman, U. Krishnan, and E. B. Rosenzweig, «Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease», *Curr. Pediatr. Rep.* 1: 2: 92–101. 2013.
- 29 G. Simonneau et al., «Updated clinical classification of pulmonary hypertension», *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62: 25: D34-41, 2013.

- 30 O. Hallioglul, E. Dilber, and A. Celiker, «Comparison of acute hemodynamic effects of aerosolized and intravenous iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease.», *Am. J. Cardiol.*, 92: 8: 1007–1009, 2003.
- 31 G. H. Ajami, M. Borzoei, M. Radvar, and H. Amoozgar, «Comparison of the effectiveness of oral sildenafil versus oxygen administration as a test for feasibility of operation for patients with secondary pulmonary arterial hypertension.», *Pediatr. Cardiol.*, 29: 3: 552–555, 2008.
- 32 M. Bizzarro, I. Gross, and F. T. Barbosa, «Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension in infants and children with congenital heart disease.», *Cochrane Database Syst. Rev.*, 7, CD005055, 2014.
- 33 A. Limsuwan, P. Pienvichit, and P. Khowsathit, «Beraprost Therapy in Children with Pulmonary Hypertension Secondary to Congenital Heart Disease», *Pediatr. Cardiol.* 26: 6: 787–791, 2005.
- 34 S. Takatsuki and D. D. Ivy, «Current challenges in pediatric pulmonary hypertension.», *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 34: 5: 627–644, 2013.
- 35 W. M. H. Zijlstra, M.-J. Ploegstra, and R. M. F. Berger, «Current and advancing treatments for pulmonary arterial hypertension in childhood.», *Expert Rev. Respir. Med.* 8: 5: 615–628, 2014.
- 36 E. E. Vorhies and D. D. Ivy, «Drug treatment of pulmonary hypertension in children.», *Paediatr. Drugs.* 16: 1: 43–65, 2014.
- 37 K. Durongpisitkul, D. Jakrapanichakul, D. Laohaprasitiporn, J. Soongswang, P. Chanthong, and A. Nana, «Combination therapy of prostacyclin for pulmonary hypertension in congenital heart disease.», *J. Med. Assoc. Thail. Chotmai het Thangphaet*, 88: 8: 60-65, 2005.
- 38 T. Kazue, «Effect of low dosage inhaled nitric oxide on pulmonary hypertension in congenital heart disease.», *Kurume Med. J.*, 42: 4: 281–290, 1995.
- 39 S. C. Apostolopoulou, A. Manginas, D. V. Cokkinos, and S. Rammos, «Effect of the oral endothelin antagonist bosentan on the clinical, exercise, and haemodynamic status of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease.», *Heart Br. Card. Soc.*, 91: 11: 1447–1452, 2005.
- 40 D. Schranz et al., «Effects of tolazoline and prostacyclin on pulmonary hypertension in infants after cardiac surgery.», *Crit. Care Med.*, 20: 9: 1243–1249, 1992.
- 41 W. B. de Carvalho, A. C. Carvalho, G. L. Gurgueira, A. M. Ikeda, J. H. Lee, and D. R. Almeida, «Inhaled nitric oxide and high concentrations of oxygen in pediatrics patients with congenital cardiopathy and pulmonary hypertension: report of five cases.», *Sao Paulo Med. J. Rev. Paul. Med.*, 116: 1: 1602–1605, 1998.
- 42 O. I. Miller, S. F. Tang, A. Keech, N. B. Pigott, E. Beller, and D. S. Celermajer, «Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study.», *Lancet Lond. Engl.*, 356: 9240: 1464–1469, 2000.

- 43 R. Stephan et al., «Riociguat for pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with congenital heart disease (CHD): A subgroup analysis from the PATENT studies», *BMC Pharmacol. Toxicol.*, 16: 1: 1, 2015.
- 44 A. Fraisse, G. Butrous, M. B. Taylor, M. Oakes, M. Dilleen, and D. L. Wessel, «Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease», *Intensive Care Med.*, 37: 3: 502–509, 2011.
- 45 M. Beghetti et al., «Haemodynamic characterisation and heart catheterisation complications in children with pulmonary hypertension: Insights from the Global TOPP Registry (tracking outcomes and practice in paediatric pulmonary hypertension)», *Int. J. Cardiol.*, 203: 325–330, 2016.
- 46 A. Castañeda, «Congenital Heart Disease: A Surgical-Historical Perspective», *Ann. Thorac. Surg.*, 79: 6: 2217–S2220. 2005.
- 47 J. H. Newman, «Pulmonary Hypertension», *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172: 9: 1072–1077, 2005.
- 48 E. T. McMullen, «Anatomy of a physiological discovery: William Harvey and the circulation of the blood.», *J. R. Soc. Med.*, 88: 9: 491–498, 1995.
- 49 Robert Fortune. «THE WORDS OF MEDICINE: Sources, Meanings, and Delights. [Онлайн]. Доступно на: https://books.google.ru/books?id=ijeJCQAAQBAJ&pg=PA289&lpg=PA289&dq=pulmonary+hypertension+corvisart&source=bl&ots=81MTZF5MhK&sig=VN3FYf3aSIaisVmflfwd09_80&hl=ru&sa=X&ved=0ahUKEwionJ_iqKvJAhXCVHIKHTQWCjYQ6AEINTAD#v=onepage&q&f=false. [Просмотрено: 25-ноя-2015].
- 50 V. Eisenmenger, «Die angeborenen Defecte der Kammerscheidewand des Herzens.», *Zeitschrift Für Klin. Med.*, 32 (Suppl.): 1–28, 1897.
- 51 A. P. Fishman, «Primary Pulmonary Arterial Hypertension A Look Back», *J. Am. Coll. Cardiol.*, 43: 12: 2S–4S. 2004.
- 52 P. Wood, «Congenital Heart Disease. —I», *Br. Med. J.*, 2: 4680: 639–645, 1950.
- 53 McMichael J. Foreword. In: Verel D, Grainger H, eds., «Cardiac catheterisation.», Edinb. Churchill Livingstone 1969.
- 54 E. A. Stead and J. V. Warren, «CARDIAC OUTPUT IN MAN: An Analysis of the Mechanisms Varying the Cardiac Output Based on Recent Clinical Studies», *Arch. Intern. Med.*, 80: 2: 237–248, 1947.
- 55 D. T. Dresdale, M. Schultz, and R. J. Michtom, «Primary pulmonary hypertension», *Am. J. Med.*, 11: 6: 686–705, 1951.
- 56 P. Wood, «Pulmonary hypertension», *Br Med Bull*, 8: 348: 53, 1952.
- 57 D. Heath and J. E. Edwards, «The Pathology of Hypertensive Pulmonary Vascular Disease: A Description of Six Grades of Structural Changes in the Pulmonary Arteries with Special Reference to Congenital Cardiac Septal Defects», *Circulation*, 18: 533–547, 1958.
- 58 C. A. Wagenvoort and N. Wagenvoort, «Primary Pulmonary Hypertension: A Pathologic Study of the Lung Vessels in 156 Clinically Diagnosed Cases», *Circulation*, 42: 6: 1163–1184, 1970.

- 59 M. Rabinovitch, S. G. Haworth, A. R. Castaneda, A. S. Nadas, and L. M. Reid, «Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease», *Circulation*, 58: 6: 1107–1122, 1978.
- 60 A. I. Gorchakova, G. E. Fal'kovskii, M. I. Gordonova, and L. D. Krymskii, «Role of lung biopsy in a heart surgery center (a new method for the quantitative assessment of pulmonary hypertension by biopsy of the lung of patients with congenital heart defects)», *Arkh. Patol.*, 46: 4: 12–20, 1984.
- 61 M. Rabinovitch, J. F. Keane, W. I. Norwood, A. R. Castaneda, and L. Reid, «Vascular structure in lung tissue obtained at biopsy correlated with pulmonary hemodynamic findings after repair of congenital heart defects», *Circulation*, 69: 4: 655–667, 1984.
- 62 R. J. Barst, «Classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Does it need to be different from the adult classification?», *Pulm. Circ.*, 1: 2: 134–137, 2011.
- 63 M. J. del Cerro et al., «A Consensus Approach to the Classification of Pediatric Pulmonary Hypertensive Vascular Disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011», *Pulm. Circ.*, 1: 2: 286–298, 2011.
- 64 A. E. Lammers et al., «Functional classification of pulmonary hypertension in children: Report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011», *Pulm. Circ.*, 1: 2: 280–285, 2011.
- 65 C. Modolon et al., «Lung neovascularity in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects and idiopathic pulmonary arterial hypertension: study of 198 patients», *Eur. Radiol.*, 22: 5: 1059–1066, 2012.
- 66 L. R. Frumkin, «The pharmacological treatment of pulmonary arterial hypertension», *Pharmacol. Rev.*, 64: 3: 583–620, 2012.
- 67 F. A. Burrows and M. Rabinovitch, «The pulmonary circulation in children with congenital heart disease: morphologic and morphometric considerations», *Can. Anaesth. Soc. J.*, 32: 4: 364–373, 1985.
- 68 J. Sayasathid, K. Sukonpan, and N. Somboonna, *Epidemiology and Etiology of Congenital Heart Diseases*. INTECH Open Access Publisher, 2012.
- 69 B. J. M. Mulder, «Changing demographics of pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease.», *Eur. Respir. Rev. Off. J. Eur. Respir. Soc.*, 19: 118: 308–313, 2010.
- 70 R. J. Barst, D. D. Ivy, A. J. Foreman, M. D. McGoon, and E. B. Rosenzweig, «Four- and seven-year outcomes of patients with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL Registry).», *Am. J. Cardiol.*, 113: 1: 147–155, 2014.
- 71 W. B. Kyle, «Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: a practical review for the pediatric cardiologist.», *Congenit. Heart Dis.*, 7: 6: 575–583, 2012.
- 72 G. Singh, «Introduction to Pediatric Congenital Heart Disease», *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, 16: 12, 2014.
- 73 L. M. Silva et al., «KinCor, a national registry for paediatric patients with congenital and other types of heart disease in the Netherlands: aims, design and interim results», *Neth. Heart J.*, 2016.

- 74 P. Amedro et al., «Quality of Life of Children with Congenital Heart Diseases: A Multicenter Controlled Cross-Sectional Study», *Pediatr. Cardiol.*, 36: 8: 1588–1601, 2015.
- 75 R. Abdulla, «What is the prevalence of congenital heart diseases?», *Pediatr. Cardiol.*, 18: 4: 269–269, 1997.
- 76 G. K. Sermanizova, «The prevalence of congenital heart defects in young children», *Medicina*, 11: 9–12, 2013.
- 77 C. L. Epting, R. R. Wolfe, S. H. Abman, G. H. Deutsch, and D. Ivy, «Reversal of Pulmonary Hypertension Associated with Plexiform Lesions in Congenital Heart Disease: A Case Report», *Pediatr. Cardiol.*, 23: 2: 182–185, 2002.
- 78 F. A. Burrows and M. Rabinovitch, «The pulmonary circulation in children with congenital heart disease: morphologic and morphometric considerations», *Can. Anaesth. Soc. J.*, 32: 4: 364–373, 1985.
- 79 S. E. Petersen et al., «Quantification of shunt volumes in congenital heart diseases using a breath-hold MR phase contrast technique—comparison with oximetry», *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, 18: 1: 53–60, 2002.
- 80 M. Sugimoto, K. Ota, A. Kajihama, K. Nakau, H. Manabe, and H. Kajino, «Volume overload and pressure overload due to left-to-right shunt-induced myocardial injury. - Evaluation using a highly sensitive cardiac Troponin-I assay in children with congenital heart disease-», *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.*, 75: 9: 2213–2219, 2011.
- 81 E. B. Rosenzweig and R. J. Barst, «Pulmonary arterial hypertension in children: a medical update», *Indian J. Pediatr.*, 76: 1: 77–81, 2009.
- 82 J. E. Rame, «Pulmonary hypertension complicating congenital heart disease», *Curr. Cardiol. Rep.*, 11: 4: 314–320, 2009.
- 83 D. Journois and M. Levy, «Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Diseases», в *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1994*, J.-L. Vincent, Springer Berlin Heidelberg, 364–373, 1994.
- 84 F. Burrows and M. Rabinovitch, «The pulmonary circulation in children with congenital heart disease: morphologic and morphometric considerations», *Can. Anaesth. Soc. J.*, 32: 4: 364–373, 1985.
- 85 J. P. Jacobs et al., «Nomenclature and databases for the surgical treatment of congenital cardiac disease – an updated primer and an analysis of opportunities for improvement», *Cardiol. Young*, 18: 2: 38–62, 2008.
- 86 J. E. Rame, «Pulmonary hypertension complicating congenital heart disease», *Curr. Cardiol. Rep.*, 11: 4 : 314–320, 2009.
- 87 Л.А.Бокерия и рабочая группа по подготовке текста рекомендаций. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых. 2016
- 88 N. B. Basnet, S. Awa, T. Hishi, and M. Yanagisawa, «Pulmonary arterial compliance in children with atrial and ventricular septal defect», *Heart Vessels*, 15: 2: 61–69, 2000.
- 89 E. Baraldi et al., «Respiratory mechanics in infants and young children before and after repair of left-to-right shunts.», *Pediatr. Res.*, 34: 3: 329–333, 1993.

- 90 K. N. Fenton, K. Freeman, K. Glogowski, S. Fogg, and K. F. Duncan, «The significance of baseline cerebral oxygen saturation in children undergoing congenital heart surgery», *Am. J. Surg.*, 190: 2: 260–263, 2005.
- 91 R. M. R. Tulloh, «Congenital heart disease in relation to pulmonary hypertension in paediatric practice.», *Paediatr. Respir. Rev.*, 6: 3: 174–180, 2005.
- 92 «Mechanisms of Pulmonary Hypertension Related to Ventricular Septal Defect in Congenital Heart Disease».
- 93 S. I. Yang, W. J. Chung, S. H. Jung, and D. Y. Choi, «Effects of Inhaled Iloprost on Congenital Heart Disease With Eisenmenger Syndrome», *Pediatr. Cardiol.*, 33: 5: 744–748. 2012.
- 94 K. Durongpisitkul, D. Jakrapanichakul, and S. Sompradikul, «A retrospective study of bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease.», *J. Med. Assoc. Thail. Chotmaihet Thangphaet*, 91: 2: 196–202, 2008.
- 95 M. E. van Albada and R. M. F. Berger, «Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease--the need for refinement of the Evian-Venice classification.», *Cardiol. Young*, 18: 1: 10–17, 2008.
- 96 M. A. Gatzoulis, R. Alonso-Gonzalez, and M. Beghetti, «Pulmonary arterial hypertension in paediatric and adult patients with congenital heart disease.», *Eur. Respir. Rev. Off. J. Eur. Respir. Soc.*, 18: 113: 154–161, 2009.
- 97 A. Rashid and D. Ivy, «Severe paediatric pulmonary hypertension: new management strategies.», *Arch. Dis. Child.*, 90: 1: 92–98, 2005.
- 98 T. Inohara et al., «Survey of the current status and management of Eisenmenger syndrome: a Japanese nationwide survey.», *J. Cardiol.*, 63: 4: 286–290, 2014.
- 99 H. Fukushima, «Update on medical treatment of patients with Eisenmenger syndrome.», *Int. Heart J.*, 56: 4-7, 2015.
- 100 T. S. Roth and J. A. Aboulhosn «Pulmonary Hypertension and Congenital Heart Disease», *Cardiol. Clin.*, 34: 3: 391–400, 2016.
- 101 A. J. Glazebrook, «EISENMENGER'S COMPLEX», *Br. Heart J.*, 5: 3: 147–151. 1943.
- 102 N. Galie et al. «Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome», *Drugs*, 68: 8: 1049–1066, 2008.
- 103 G.-P. Diller et al. «Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study», *Eur. Heart J.*, 27: 14: 1737–1742. 2006.
- 104 A. Saha et al. «Prognosis for patients with Eisenmenger syndrome of various aetiology», *Int. J. Cardiol.*, 45: 3: 199–207. 1994.
- 105 L. Daliento et al. «Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death», *Eur. Heart J.*, 19: 12: 1845–1855, 1998.
- 106 E. L. W. Tay et al., «Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy», *Int. J. Cardiol.*, 149:3: 372–376. 2011.

- 107 R. Naeije, J.-L. Vachiery, P. Yerly, and R. Vanderpool, «The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease», *Eur. Respir. J.* 41: 1: 217–223, 2013.
- 108 T. Kiserud and G. Acharya, «The fetal circulation», *Prenat. Diagn.*, 24: 13: 1049–1059, 2004.
- 109 «Development of the human heart. - PubMed - NCBI». [Онлайн]. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633400>.
- 110 A. Moorman, S. Webb, N. A. Brown, W. Lamers, and R. H. Anderson, «Development of the heart: (1) formation of the cardiac chambers and arterial trunks», *Heart*, 89: 7: 806–814. 2003.
- 111 A. Finnemore and A. Groves, «Physiology of the fetal and transitional circulation», *Semin. Fetal. Neonatal Med.*, 20: 4: 210–216, 2015.
- 112 A. H. Friedman and J. T. Fahey, «The transition from fetal to neonatal circulation: normal responses and implications for infants with heart disease», *Semin. Perinatol.*, 17: 2: 106–121, 1993.
- 113 J. T. Sylvester, L. A. Shimoda, P. I. Aaronson, and J. P. T. Ward, «Hypoxic pulmonary vasoconstriction», *Physiol. Rev.*, 92: 1: 367–520, 2012.
- 114 P. I. Aaronson et al., «Hypoxic pulmonary vasoconstriction: mechanisms and controversies», *J. Physiol.*, 570: 1: 53–58, 2006.
- 115 T. G. Smith et al., «The increase in pulmonary arterial pressure caused by hypoxia depends on iron status», *J. Physiol.* 586: 24: 5999–6005, 2008.
- 116 T. G. Smith et al., «Mutation of the von Hippel-Lindau gene alters human cardiopulmonary physiology», *Adv. Exp. Med. Biol.*, 605: 51–56, 2008.
- 117 R. J. Barst, S. I. Ertel, M. Beghetti, and D. D. Ivy, «Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults», *Eur. Respir. J.*, 37: 3: 665–677, 2011.
- 118 K. Satoh et al., «Basigin mediates pulmonary hypertension by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation», *Circ. Res.*, 115: 8: 738–750, 2014.
- 119 L. Yu, D. A. Quinn, H. G. Garg, and C. A. Hales, «Deficiency of the NHE1 gene prevents hypoxia-induced pulmonary hypertension and vascular remodeling», *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 177: 11: 1276–1284. 2008.
- 120 D. M. Smadja et al., «Comparison of Endothelial Biomarkers According to Reversibility of Pulmonary Hypertension Secondary to Congenital Heart Disease», *Pediatr. Cardiol.* 31: 5: 657–662, 2010.
- 121 M. Li et al., «Endothelin-1 induces hypoxia inducible factor 1 α expression in pulmonary artery smooth muscle cells», *FEBS Lett.* 586: 21: 3888–3893, 2012.
- 122 D. Liu and N. W. Morrell, «Genetics and the Molecular Pathogenesis of Pulmonary Arterial Hypertension», *Curr. Hypertens. Rep.*, 15: 6: 632–637, 2013.
- 123 J. H. Morse, A. C. Jones, R. J. Barst, S. E. Hodge, K. C. Wilhelmsen, and T. G. Nygaard, «Mapping of Familial Primary Pulmonary Hypertension

- Locus (PPH1) to Chromosome 2q31-q32», *Circulation*, 95: 12: 2603–2606, 1997.
- 124 E. D. Austin et al., «Truncating and missense BMP2 mutations differentially affect the severity of heritable pulmonary arterial hypertension», *Respir. Res.*, 10: 1: 87, 2009.
 - 125 W. S. Kerstjens-Frederikse et al., «TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension», *J. Med. Genet.*, 50: 8: 500–506, 2013.
 - 126 S. Gräf et al., «Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension», *Nat. Commun.*, 9: 1. 2018.
 - 127 N. Zhu et al., «Exome Sequencing in Children With Pulmonary Arterial Hypertension Demonstrates Differences Compared With Adults», *Circ Genom Precis Med*, 11: 4: 001887, 2018.
 - 128 L. Li, S. Jick, S. Breitenstein, G. Hernandez, A. Michel, and D. Vizcaya, «Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population», *Pulm. Circ.*, 7: 1: 126–136, 2017.
 - 129 M. D. McGoon et al., «Pulmonary Arterial Hypertension: Epidemiology and Registries», *Updat. Pulm. Hypertens.*, 62: 25, Supplement: D51–D59, 2013.
 - 130 N. Collins, B. Bastian, L. Quiqueree, C. Jones, R. Morgan, and G. Reeves, «Abnormal pulmonary vascular responses in patients registered with a systemic autoimmunity database: Pulmonary Hypertension Assessment and Screening Evaluation using stress echocardiography (PHASE-I)», *Eur. J. Echocardiogr.*, 7: 6: 439–446, 2006.
 - 131 Y. Ling et al., «Changing Demographics, Epidemiology, and Survival of Incident Pulmonary Arterial Hypertension», *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 186: 8: 790–796, 2012.
 - 132 Y. Zhang, Y. Feng, Z. Qu, Y. Qi, and S. Zhan, «Current situation and challenge of registry in China», *Front. Med.*, 8: 3: 294–299, 2014.
 - 133 P. Jansa et al., «Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry», *BMC Pulm. Med.*, 14: 1: 45, 2014.
 - 134 T. Thenappan, S. J. Shah, S. Rich, L. Tian, S. L. Archer, and M. Gomberg-Maitland, «Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation», *Eur. Respir. J.*, 35: 5: 1079–1087, 2010.
 - 135 P. Escribano-Subias et al., «Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry», *Eur. Respir. J.*, 40: 3: 596–603, 2012.
 - 136 M. Suesaowalak, J. P. Cleary, and A. C. Chang, «Advances in diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension in neonates and children with congenital heart disease», *World J. Pediatr.*, 6: 1: 13–31, 2010.
 - 137 A. Cevik et al., «Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension and Vascular Resistance by Measurements of the Pulmonary Arterial Flow Velocity Curve in the Absence of a Measurable Tricuspid Regurgitant

- Velocity in Childhood Congenital Heart Disease», *Pediatr. Cardiol.*, 34: 3: 646–655, 2013.
- 138 V. J. M. Baggen et al., «Cardiac magnetic resonance findings predicting mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis», *Eur. Radiol.*, 26: 11: 3771–3780, 2016.
- 139 P. Caro-Domínguez, G. Compton, T. Humpl, and D. E. Manson, «Pulmonary arterial hypertension in children: diagnosis using ratio of main pulmonary artery to ascending aorta diameter as determined by multi-detector computed tomography», *Pediatr. Radiol.*, 46: 10: 1378–1383, 2016.
- 140 U. Truong et al., «Non-invasive determination by cardiovascular magnetic resonance of right ventricular-vascular coupling in children and adolescents with pulmonary hypertension», *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 17: 1: 1–8, 2015.
- 141 R. Barst, G. Agnoletti, A. Fraisse, J. Baldassarre, and D. Wessel, «Vasodilator Testing with Nitric Oxide and/or Oxygen in Pediatric Pulmonary Hypertension», *Pediatr. Cardiol.*, 31: 5: 598–606, 2010.
- 142 Артеменко О.И. «Клинико-биохимические и иммунологические особенности развития легочной гипертензии при врожденных пороках сердца у детей раннего возраста». Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2010. <http://medical-diss.com/docreader/316028/a#?page=1>. 16.11.2015.
- 143 M. Makimura and H. Koga, «N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide as a Useful Predictor of Early Surgery in Neonates with Congenital Heart Diseases: A Prospective Observational Study», *Pediatr. Cardiol.*, 35: 1: 77–81, 2014.
- 144 Robin J. Barst. Pulmonary arterial hypertension: diagnosis and evidence-based treatment. John Wiley & Sons Ltd ISBN: 9780470059722
- 145 N. Chitra and I. B. Vijayalakshmi, «Fetal echocardiography for early detection of congenital heart diseases», *J. Echocardiogr.*, 2016.
- 146 R.H. Anderson and G. Shirali, «Sequential segmental analysis», *Ann. Pediatr. Cardiol.*, 2: 1: 24–35, 2009.
- 147 C. Lapiere, J. Déry, R. Guérin, L. Viremouneix, J. Dubois, and L. Garel, «Segmental Approach to Imaging of Congenital Heart Disease», *RadioGraphics*, 30: 2: 397–411, 2010.
- 148 P.W.T. Brandt and A.L. Calder, «Cardiac connections: The segmental approach to radiologic diagnosis in congenital heart disease», *Curr. Probl. Diagn. Radiol.*, 7: 3: 3–35, 1977.
- 149 L. G. Rufino Nascimento, P. Dehant, M. Jimenez, J. L. Dequeker, E. Castela, and A. Choussat, «Calculation of the pulmonary to systemic flow ratio using echo-Doppler in septal defects--correlation with oximetry», *Rev. Port. Cardiol. Orgao Of. Soc. Port. Cardiol. Port. J. Cardiol. Off. J. Port. Soc. Cardiol.*, 8: 1: 35–40, 1989.
- 150 Robert M. Campbell, Pamela S. Douglas, Benjamin W. Eidem et al. ACC/AAP/AHA/ASE/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2014 appropriate use criteria for initial transthoracic echocardiography in outpatient pediatric

- cardiology: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Academy of Pediatrics, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 64: 19: 2039-2060, 2014. 10.1016/j.jacc.2014.08.003
- 151 G. Vanzetto et al., «Measurement by Doppler echocardiography of the ratio of pulmonary/systemic flow rates in atrial septal defects. Apropos of 15 cases», *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*, 41: 5: 287–294, 1992.
- 152 L.G. Rudski et al., «Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography», *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 23: 7: 685–713. 2010.
- 153 E. E. Vorhies, R. J. Gajarski, S. Yu, J. E. Donohue, and C. G. Fifer, «Echocardiographic Evaluation of Ventricular Function in Children With Pulmonary Hypertension», *Pediatr. Cardiol.*, 35: 5: 759–766. 2014.
- 154 J. Pansy and M. Koestenberger, «Abnormalities in Echocardiographic Indices of Right- and Left-Ventricular Systolic Function in Pediatric Pulmonary Artery Hypertension», *Pediatr. Cardiol.*, 35: 4: 741–742. 2014.
- 155 D. Chemla, M. Humbert, O. Sitbon, D. Montani, and P. Hervé, «Systolic and mean pulmonary artery pressures: are they interchangeable in patients with pulmonary hypertension?», *Chest*, 147: 4: 943–950. 2015.
- 156 K. O. Choe et al., «The Use of High-Resolution Computed Tomography in the Evaluation of Pulmonary Hemodynamics in Patients with Congenital Heart Disease: In Pulmonary Vessels Larger Than 1 mm in Diameter», *Pediatr. Cardiol.*, 21: 3: 202–210. 2000.
- 157 M. M. Hoepfer et al., «Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers», *J. Am. Coll. Cardiol.* 48: 12: 2546–2552. 2006.
- 158 C. Apitz, G. Hansmann, and D. Schranz, «Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK», *Heart Br. Card. Soc.*, 102: 2: ii23-29, 2016.
- 159 J. M. Douwes et al., «Acute pulmonary vasodilator response in paediatric and adult pulmonary arterial hypertension: occurrence and prognostic value when comparing three response criteria», *Eur. Heart J.*, 32: 24: 3137–3146, 2011.
- 160 O. Sitbon et al., «Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension», *Circulation*, 111: 23: 3105–3111. 2005.
- 161 D. Montani et al., «Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension», *Eur. Heart J.*, 31: 15: 1898–1907, 2010.

- 162 J. M. Douwes et al., «Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre», *Heart Br. Card. Soc.*, 100: 3: 224–230, 2014.
- 163 R. J. Barst et al., «A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension», *N. Engl. J. Med.*, 334: 5: 296–301, 1996.
- 164 A.-C. Lajoie, S. Bonnet, and S. Provencher, «Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: recent accomplishments and future challenges», *Pulm. Circ.*, 7: 2: 312–325, 2017.
- 165 M. Jasińska-Stroschein and D. Orszulak-Michalak, «Novel strategies for treatment of pulmonary arterial hypertension», *Postepy Hig. Med. Doswiadczalnej Online*, 71: 0: 577–588. 2017.
- 166 S. Rosenkranz et al., «Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease», *Heart Br. Card. Soc.*, 101: 22: 1792–1799, 2015.
- 167 F. Meijboom et al., «Long-term follow-up after surgical closure of ventricular septal defect in infancy and childhood», *J. Am. Coll. Cardiol.*, 24: 5: 1358–1364, 1994.
- 168 B. R. J. Kannan et al., «Long-term outcome of patients operated for large ventricular septal defects with increased pulmonary vascular resistance», *Indian Heart J.*, 55: 2: 161–166, 2003.
- 169 J. Sandoval, O. Bauerle, A. Gomez, A. Palomar, M. L. Martínez Guerra, and M. E. Furuya, «Primary pulmonary hypertension in children: Clinical characterization and survival», *J. Am. Coll. Cardiol.*, 25: 2: 466–474, 1995.
- 170 W. M. H. Zijlstra et al., «Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies», *J. Am. Coll. Cardiol.*, 63: 20: 2159–2169, 2014.
- 171 R. J. Barst, M. D. McGoon, C. G. Elliott, A. J. Foreman, D. P. Miller, and D. D. Ivy, «Survival in Childhood Pulmonary Arterial Hypertension Clinical Perspective: Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management», *Circulation*, 125: 1: 113–122, 2012.
- 172 M. Beghetti and C. Tissot, «Pulmonary hypertension in congenital shunts», *Rev. Esp. Cardiol.*, 63: 10: 1179–1193, 2010.
- 173 J. W. Roos-Hesselink et al., «Outcome of patients after surgical closure of ventricular septal defect at young age: longitudinal follow-up of 22-34 years», *Eur. Heart J.*, 25: 12: 1057–1062. 2004.
- 174 M.-J. Ploegstra et al., «Echocardiography in pediatric pulmonary arterial hypertension: early study on assessing disease severity and predicting outcome» *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 8: 1. 2015.
- 175 R. R. Markley, A. Ali, J. Potfay, W. Paulsen, and I. S. Jovin, «Echocardiographic Evaluation of the Right Heart», *J. Cardiovasc. Ultrasound*, 24: 3: 183–190, 2016.
- 176 A. Hauck, R. Guo, D. D. Ivy, and A. Younoszai, «Tricuspid annular plane systolic excursion is preserved in young patients with pulmonary

- hypertension except when associated with repaired congenital heart disease», *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 18: 4: 459–466, 2017.
- 177 R. M. F. Berger et al., «Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study», *Lancet Lond. Engl.*, 379: 9815: 537–546, 2012.
- 178 M.-J. Ploegstra et al., «Clinical Worsening as Composite Study End Point in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension», *Chest*, 148: 3: 655–666, 2015.
- 179 H. Latus et al., «Hemodynamic Evaluation of Children with Persistent or Recurrent Pulmonary Arterial Hypertension Following Complete Repair of Congenital Heart Disease», *Pediatr. Cardiol.* 1–8. 2017.
- 180 R. L. E. van Loon et al., «Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005», *Circulation*, 124: 16: 1755–1764, 2011.
- 181 O. G. Thilenius, A. S. Nadas, and H. Jockin, «Primary Pulmonary Vascular Obstruction in Children», *Pediatrics*, 36: 1: 75–87. 1965.
- 182 R. J. Barst, G. Maislin, and A. P. Fishman, «Vasodilator Therapy for Primary Pulmonary Hypertension in Children», *Circulation*, 99: 9: 1197–1208, 1999.
- 183 O. Sitbon et al., «Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival», *J. Am. Coll. Cardiol.*, 40: 4: 780–788, 2002.
- 184 R. J. Barst, L. J. Rubin, M. D. McGoon, E. J. Caldwell, W. A. Long, and P. S. Levy, «Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin», *Ann. Intern. Med.*, 121: 6: 409–415, 1994.
- 185 S. G. Haworth and A. A. Hislop, «Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006», *Heart*, 95: 4: 312–317, 2008.
- 186 D. Du Bois and E. F. Du Bois, «A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916», *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif.*, 5: 5: 303–311; discussion 312-313, 1989.
- 187 K. George, K. Kristi, and P. Russell, «Exercise and BMI z-score in Overweight and Obese Children and Adolescents: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials», *J. Evid.-Based Med.*, 10: 2: 108–128, 2017.
- 188 A. C. Skinner, M. L. Mayer, K. Flower, E. M. Perrin, and M. Weinberger, «Using BMI to Determine Cardiovascular Risk in Childhood: How Do the BMI Cutoffs Fare?», *Pediatrics*, 124: 5: e905–e912, 2009.
- 189 J. M. Douwes, M. T. R. Roofthoof, B. Bartelds, M. D. Talsma, H. L. Hillege, and R. M. F. Berger, «Pulsatile haemodynamic parameters are predictors of survival in paediatric pulmonary arterial hypertension», *Int. J. Cardiol.*, 168: 2: 1370–1377, 2013.

- 190 M. Koestenberger, G. Hansmann, C. Apitz, H. Latus, and A. Lammers, «Diagnostics in Children and Adolescents with Suspected or Confirmed Pulmonary Hypertension», *Paediatr. Respir. Rev.*, 23: 3–15, 2017.
- 191 R. M. Campbell, P. S. Douglas, B. W. Eidem, W. W. Lai, L. Lopez, and R. Sachdeva «ACC/AAP/AHA/ASE/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2014 appropriate use criteria for initial transthoracic echocardiography in outpatient pediatric cardiology: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Academy of Pediatrics, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography», *J. Am. Coll. Cardiol.*, 64: 19: 2039–2060, 2014.
- 192 S. J. Yoo, Y. H. Lee, K. S. Cho, and D. Y. Kim, «Sequential segmental approach to fetal congenital heart disease», *Cardiol. Young*, 9: 4: 430–444, 1999.
- 193 G. R. Marx, H. D. Allen, S. J. Goldberg, and C. J. Flinn, «Transatrial septal velocity measurement by Doppler echocardiography in atrial septal defect: correlation with Qp:Qs ratio», *Am. J. Cardiol.*, 55: 9: 1162–1167, 1985.
- 194 A. E. Lammers, C. Apitz, P. Zartner, A. Hager, K.-O. Dubowy, and G. Hansmann, «Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK», *Heart Br. Card. Soc.*, 102 Suppl 2: ii1-13, 2016.
- 195 F. E. Silvestry et al., «Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions», *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 28: 8: 910–958, 2015.
- 196 P. Chotivittayatarakorn, C. Pathmanand, C. Thisyakorn, and V. Sueblinvong, «Doppler echocardiographic predictions of pulmonary artery pressure in children with congenital heart disease», *J. Med. Assoc. Thail. Chotmai het Thangphaet*, 75: 2: 79–84, 1992.
- 197 Министерство национальной экономики Республики Казахстан, Комитет по статистике, Главный редактор Айдапкелов Н.С., «Дети Казахстана Статистический сборник 2012 -2016». © Astana-2017.
- 198 «Об утверждении Перечня орфанных (редких) заболеваний». https://tengrinews.kz/zakon/pravitelstvo_respubliki_kazahstan_premier_ministr_rk/zdravoohranenie/id-V1500011511/. 27.11.2017.
- 199 «Легочная гипертензия. Клинические протоколы МЗ РК - 2014 MedElement». [Онлайн]. Доступно на: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%B0%D1%8F->

- %D0%B3%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B5%D0%BD%D0%B7%D0%B8%D1%8F/13913. 27.11.2017].
- 200 «ДОРОЖНАЯ КАРТА по внедрению новых стандартов диагностики and лечения редких болезней у детей в Республике Казахстан на 2017-2019 гг. | Министерство здравоохранения Республики Казахстан». <http://www.mz.gov.kz/ru/pages/dorozhnaya-karta-po-vnedreniyu-novyh-standartov-diagnostiki-i-lecheniya-redkih-bolezney-u>. 27.11.2017].
- 201 Нохрин А.В., Кузьмин А.В., Кулавская М.В., и Сизова И.Н., «Современный комплексный подход к хирургическому лечению легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца», Комплексные Проблемы Сердечно-Сосудистых Заболеваний, 5: 4, 2016.
- 202 Абзалиев К.Б., Сагатов И.Е., Досмаилов Н.С., Абзалиева С.А., и Тойбаева А.К., «Оценка послеоперационного периода у детей с легочной гипертензией.», Вестник Алматинского Государственного Института Усовершенствования Врачей 2, 2014.
- 203 Ж. Ж. Нургалиева и Тойбаева А.К., «Легочная Гипертензия у Детей с врожденным лево-правым шунтированием крови» IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Инновации в здоровье нации" Санкт Петербург. 148–151, 2016.
- 204 «Стратегия Казахстан 2050 - Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан "Денсаулық" на 2016-2019 годы». <https://strategy2050.kz/ru/page/gosprog6/>. 26.03.2018.
- 205 M. A. Amirah, M. A. Nada, A. Anna, S. H. Mowafa, and E. Ashraf, «The epidemiology of congenital heart diseases in Saudi Arabia: A systematic review», J. Public Health Epidemiol., 7: 7: 232–240. 2015.
- 206 N. Al-Naamani et al., «Racial and ethnic differences in pulmonary arterial hypertension», Pulm. Circ., 7: 4: 793–796, 2017.
- 207 Министерство национальной экономики, Республики Казахстан Комитет по статистике, Главный редактор Айдапкелов Н.С., «Демографический ежегодник Казахстана». интернет-ресурс Комитета по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан www.stat.gov.kz., Astana-2017.
- 208 J. M. Douwes and R. M. F. Berger, «Pediatric pulmonary arterial hypertension: on the eve of growing up», Curr. Opin. Pulm. Med., 23: 5: 398–403, 2017.
- 209 J. B. Badlam and T. M. Bull, «Steps forward in the treatment of pulmonary arterial hypertension: latest developments and clinical opportunities», Ther. Adv. Chronic Dis., 8: 2–3: 47–64, 2017.
- 210 M. Sharma, M. Nair, S. K. Jatana, and B. N. Shahi, «Congestive Heart Failure in Infants and Children», Med. J. Armed Forces India, 59: 3: 228–233. 2003.

- 211 M. J. del C. Marín et al., «Assessing Pulmonary Hypertensive Vascular Disease in Childhood. Data from the Spanish Registry», *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 190: 12: 1421–1429, 2014.
- 212 «Эпидемиология легочной гипертензии. Создание Российского регистра легочной гипертензии у детей». https://racvs.ru/events/archive/xvii_ezhegodnaya_sessiya_nauchnogo_tsentra_serdechnosudistoy_khirurgii_im_an_bakuleva/epidemiologiya_legochnoy_gipertenzii_sozdanie_rossiyskogo_registra_legochnoy_gipertenzii_u_detey_/. 02.03.2018.
- 213 M. Koestenberger et al., «Echocardiographic Reference Values for Right Atrial Size in Children with and without Atrial Septal Defects or Pulmonary Hypertension», *Pediatr. Cardiol.*, 37: 4: 686–695, 2016.
- 214 M. Koestenberger et al., «Reference values and calculation of z-scores of echocardiographic measurements of the normal pediatric right ventricle», *Am. J. Cardiol.*, 114: 10: 1590–1598, 2014.
- 215 M. Koestenberger, M. K. Friedberg, E. Nestaas, I. Michel-Behnke, and G. Hansmann, «Transthoracic echocardiography in the evaluation of pediatric pulmonary hypertension and ventricular dysfunction», *Pulm. Circ.*, 6: 1: 15, 2016.
- 216 P. Kilgas et al., «Improvement in pulmonary hypertension discrimination using multiple MRA pant-leg parameters of pulmonary artery», *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 16: 1: 1–2, 2014.
- 217 K. W. Sung et al., «The effects of perioperative inhaled iloprost on pulmonary hypertension with congenital heart disease», *Cardiology*, 126: 4: 224–229, 2013.
- 218 E. E. Vorhies, R. L. Caruthers, H. Rosenberg, S. Yu, and R. J. Gajarski, «Use of Inhaled Iloprost for the Management of Postoperative Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Surgery Patients: Review of a Transition Protocol», *Pediatr. Cardiol.*, 35: 8: 1337–1343, 2014.
- 219 M. Müller et al., «Efficacy of inhaled iloprost in the management of pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass in infants undergoing congenital heart surgery. A case series of 31 patients», *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth.*, 3: 2: 123–130, 2011.
- 220 P. Engelfriet, F. Meijboom, E. Boersma, J. Tijssen, and B. Mulder, «Repaired and open atrial septal defects type II in adulthood: an epidemiological study of a large European cohort», *Int. J. Cardiol.*, 126: 3: 379–385. 2008.
- 221 M. D'Alto et al., «Hemodynamics of patients developing pulmonary arterial hypertension after shunt closure», *Int. J. Cardiol.*, 168: 4: 3797–3801, 2013.
- 222 D. C. Albert, M. J. del Cerro, J. Ignacio Carrasco, and F. Portela, «Update on pediatric cardiology and congenital heart disease: imaging techniques, pulmonary arterial hypertension, hybrid treatment, and surgical treatment», *Rev. Esp. Cardiol.*, 64: 1: 59–65, 2011.

- 223 F. Roques, S.A.M. Nashef, P. Michel, E. Gauducheau, C. de Vincentiis, E. Baudet, J. Cortina, M. David, A. Faichney, F. Gabrielle, E. Gams, A. Harjula, M.T. Jones, P. Pinna Pintor, and R. Salamon, L. Thulin, «Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients», *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 15: 816-823, 1999.
- 224 P. Bambul Heck, A. Eicken, J. Kasnar-Samprec, P. Ewert, and A. Hager, «Early pulmonary arterial hypertension immediately after closure of a ventricular or complete atrioventricular septal defect beyond 6 months of age», *Int. J. Cardiol.*, 228: 313–318, 2017.
- 225 A. Borowski, M. Zeuchner, S. Schickendantz, and H. Korb, «Efficacy of pulmonary artery banding in the prevention of pulmonary vascular obstructive disease», *Cardiology*, 85: 3–4: 207–215, 1994.
- 226 S.-M. Yuan and H. Jing, «Palliative procedures for congenital heart defects», *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 102: 6–7: 549–557. 2009.
- 227 N. Ohashi, M. Matsushima, M. Maeda, and S. Yamaki, «Two-stage procedure for pulmonary vascular obstructive disease in Down syndrome with congenital heart disease», *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.*, 70: 11: 1446–1450, 2006.
- 228 A. Sridhar et al., «Cruciate Fenestration in Ventricular Septal Defect Patch for High-Risk Patients With High Pulmonary Vascular Resistance», *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg.*, 5: 3: 494–496. 2014.
- 229 S. Talwar et al., «Unidirectional valved patch closure of ventricular septal defects with severe pulmonary arterial hypertension: hemodynamic outcomes», *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 148: 6: 2570–2575, 2014.
- 230 S. Nemoto et al., «Oral sildenafil for persistent pulmonary hypertension early after congenital cardiac surgery in children. », *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.*, 38: 1: 71–77. 2010.
- 231 A. A. Karatza, A. Bush, and A. G. Magee, «Safety and efficacy of Sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension», *Int. J. Cardiol.*, 100: 2: 267–273, 2005.
- 232 A. Huddleston, C. Knoderer, J. Morris, and E. Ebenroth, «Sildenafil for the Treatment of Pulmonary Hypertension in Pediatric Patients», *Pediatr. Cardiol.*, 30: 7: 871–882, 2009.
- 233 G. Palma et al., «Sildenafil therapy for pulmonary hypertension before and after pediatric congenital heart surgery», *Tex. Heart Inst. J.*, 38: 3: 238–242, 2011.
- 234 R. M. F. Berger et al., «FUTURE-2: Results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the pediatric Formulation of bosentan in pulmonary arterial hypertension», *Int. J. Cardiol.*, 202: 52–58, 2016.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

«СОГЛАСОВАНО»
Проректор по учебно-методической
работе-член Правления
«___» _____ 2018г.

«УТВЕРЖДЕНО»
Республиканским советом
по внедрению

А К Т

внедрения результатов научно-исследовательской работы
Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы,
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения **«Комплексное ведение детей с легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови»**

Форма внедрения _____ **непосредственное внедрение лекций в учебный процесс** _____
(непосредственное внедрение лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и пр. указать)

Ответственный за внедрение: Абзалиев К.Б.
Исполнитель: Маллен А.К.

Эффективность внедрения:

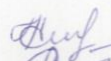
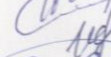
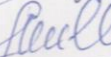
1. Лечебная: В ежедневной клинической практике специалистов, осуществляющих наблюдение за детьми с врожденными пороками сердца с системно-легочным шунтированием в дооперационном периоде, данная лекция позволит оптимизировать и унифицировать принятие решений.

2. Экономическая: Не подсчитано.

3. Социальная: На территории Республики Казахстан на конец 2016 года первичная заболеваемость недоношенных новорожденных с врожденными пороками развития составила 59,7 на 1000 недоношенных, родившихся живыми. Аналогичный показатель для доношенных новорожденных составляет 11,3 на 1000 доношенных, родившихся живыми. При этом, заболеваемость врожденными пороками сердца у детей до года оказалась 16,6 на 100 тыс. детского населения; у детей до 5 лет 10,2 на 100 тыс. детского населения. Дальнейшая заболеваемость органов системы кровообращения у детей 0-14 лет составила 295,1 на 100 тыс. детского населения, врожденные пороки развития зарегистрированы у 1015,6 на 100 тыс. детского населения. В возрастной категории 15-17 лет ситуация меняет свою полярность: заболеваемость органов системы кровообращения 1394,1 на 100 тыс. детского населения, а врожденные пороки развития у 325,2 на 100 тыс. детского населения. Указанные показатели свидетельствуют о необходимости развития профилактического направления ведения детей с врожденными пороками сердца.


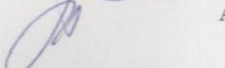
Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение -
Предложено дальнейшее использование данной лекции в учебном процессе.
Срок внедрения: 2018– 2019 гг.

Председатель комиссии:
Члены:

 Каржаубаева Ш.Е.
 Омарбекова С.Д.
 Исакова С.А.

Ответственный за внедрение: Маллен А.К.

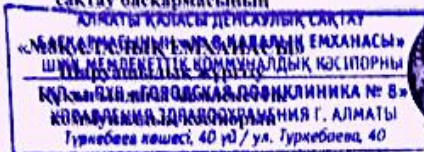
Исполнитель:

 Абзалиев К.Б.
 Абзалиева С.А.



Дата заполнения «08» 02 2018 г.

Алматы қаласы Денсаулық сақтау басқармасының



Управление здравоохранения города Алматы

«ГОРОДСКАЯ ПОЛИКЛИНИКА №8»
Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения

АКТ

о внедрении результатов научно-исследовательских и инновационных разработок в практическое здравоохранение

1. **Наименование научно-инновационной разработки** – «Алгоритм диагностики и ведения легочной артериальной гипертензии ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови у детей»

2. **Название организации:** ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №8» г. Алматы

3. **Область применения:** педиатрия, детская кардиология, функциональная диагностика, первичное звено медико-санитарной помощи

(указать, какими специальностями разработано внедрение)

4. **Сроки внедрения:** 2017-2018 г.г.

5. **Основное содержание внедрения, разработанного в рамках научно-инновационного исследования:** алгоритм основан на доступных методах инструментальной диагностики для повсеместного внедрения в практическое здравоохранение, и предусматривает комплексный метод обследования пациентов детского возраста с привлечением общепризнанных медицинских технологий (эхокардиография, кардиоангиография, тензиометрия) для оценки легочного кровотока и центральной гемодинамики в до- и послеоперационном периоде у детей с врожденными пороками сердца с лево-правым шунтированием крови

(указать, какие конкретные предложения приняты к практическому использованию)

6. **Формы и методы внедрения:** (собственное) применение алгоритма при оценке гемодинамики у детей с ВПС (лево-правым шунтированием крови) на приемах, при дополнительном исследовании путем проведения ЭхоКГ, рентгенографии органов грудной клетки

(мероприятия: выступление на конференции, проведение онлайн-семинара, мастер-класса, обучение посредством дистанционных технологий; разработка научно-методического пособия и др. информация о внедрении)

7. **Эффективность внедрения:** лечебно-диагностическая, снижение частоты, тяжести легочных кризов в раннем послеоперационном периоде и улучшением результатов оперативного лечения при условии адекватной предоперационной подготовки

8. **Ответственные за внедрения:** Нурғалиева Ж.Ж., Маллен А.К., Бокетова Б.Н.

9. **Предложения и замечания комиссии:** внедрение алгоритма диагностики и ведения легочной артериальной гипертензии ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови у детей в практическое здравоохранение позволит своевременно выявить обогатление малого круга кровообращения при гемодинамических нарушениях бледных типов ВПС и адекватной медикаментозной коррекции легочной гипертензии в до- и послеоперационном периоде порока

Председатель комиссии, заведующая педиатрическим отделением		Султанпаева Б.К. (Ф.И.О.)
Члены комиссии: Врач-кардиолог		Мамбеталиева (Ф.И.О.)
		Керимжанова (Ф.И.О.)
		Аброшинов (Ф.И.О.)

«СОГЛАСОВАНО»
Проректор по учебно-методической
работе-член Правления
«___» _____ 2018г.

«УТВЕРЖДЕНО»
Республиканским советом
по внедрению

А К Т

внедрения результатов научно-исследовательской работы
Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы,
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения «**Комплексное ведение детей с легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови**»

Форма внедрения непосредственное внедрение лекций в учебный процесс
(непосредственное внедрение лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и пр. указать)

Ответственный за внедрение: Абзалиев К.Б.

Исполнитель: Маллен А.К.

Эффективность внедрения:

1. Лечебная: В ежедневной клинической практике специалистов, осуществляющих наблюдение за детьми с врожденными пороками сердца с системно-легочным шунтированием в дооперационном периоде, данная лекция позволит оптимизировать и унифицировать принятие решений.

2. Экономическая: Не подсчитано.

3. Социальная: На территории Республики Казахстан на конец 2016 года первичная заболеваемость недоношенных новорожденных с врожденными пороками развития составила 59,7 на 1000 недоношенных, родившихся живыми. Аналогичный показатель для доношенных новорожденных составляет 11,3 на 1000 доношенных, родившихся живыми. При этом, заболеваемость врожденными пороками сердца у детей до года оказалась 16,6 на 100 тыс. детского населения; у детей до 5 лет 10,2 на 100 тыс. детского населения. Дальнейшая заболеваемость органов системы кровообращения у детей 0-14 лет составила 295,1 на 100 тыс. детского населения, врожденные пороки развития зарегистрированы у 1015,6 на 100 тыс. детского населения. В возрастной категории 15-17 лет ситуация меняет свою полярность: заболеваемость органов системы кровообращения 1394,1 на 100 тыс. детского населения, а врожденные пороки развития у 325,2 на 100 тыс. детского населения. Указанные показатели свидетельствуют о необходимости развития профилактического направления ведения детей с врожденными пороками сердца.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение -
Предложено дальнейшее использование данной лекции в учебном процессе.

Срок внедрения: 2018– 2019 гг.

Председатель комиссии:

Члены:

Каржаубаева Ш.Е.

Омарбекова С.Д.

Искакова С.А.

Ответственный за внедрение:

Маллен А.К.

Исполнители:

Абзалиев К.Б.

Абзалиева С.А.



Дата заполнения «08» 02 2018_г.

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды
мемлекеттік тіркеу туралы

ҚУӘЛІК

№ 1163

23 сәуір 2018 ж.

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде авторлардың өтініші бойынша авторлары **Қуат Баяндыевич Абзалиев, Айгерим Қуатовна Маллен** болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлкілік құқықтар «Классификация клинических стадий легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови у детей» (Таблица)» (ғылыми туынды) атауымен тіркелгені куәландырылады.

Авторлардың өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлкілік құқықтар және **2018 жылғы 13 наурызда** жасалған объекті **К.Б. Абзалиевқа, А.К. Малленге** тиесілі және авторлар жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізілімде **2018 жылғы 23 сәуірде** жасалған № 1163 жазба бар.

Вице-министр

Н. Пан



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации прав
на объект авторского права

№ 1163

23 апреля 2018 г.

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «Классификация клинических стадий легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови у детей» (Таблица)» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются **Абзалиев Қуат Баяндыевич, Маллен Айгерим Қуатовна**.

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный **13 марта 2018** года, принадлежат **Абзалиеву К.Б., Маллен А.К.** и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре за № 1163 от **23 апреля 2018** года имеется.

Вице-министр

Н. Пан



ИС 2293

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды
меңлеттік тіркеу туралы

ҚУӘЛІК

№ 4866 13 қыркүйек 2018 ж.

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде авторлардың өтініші бойынша авторлары **Айгерім Қуатовна Маллен, Жанар Женисовна Нурғалиева, Қуат Баяндыевич Абзалиев** болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүддікті құқықтар «Алгоритм диагностикалық леточной артериальной гипертензии ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови у детей» (ғылыми туынды) атауымен тіркелгені куәландырылады.

Авторлардың өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүддікті құқықтар және 2018 жылғы 12 маусымда жасалған объекті **А.К. Малленге, Ж.Ж. Нурғалиеваға, К.Б. Абзалиевке** тиесілі және авторлар жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізілімде 2018 жылғы 13 қыркүйекте жасалған № 4866 жазба бар.



Вице-министр

Н. Пан

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации прав
на объект авторского права

№ 4866 13 сентября 2018 г.

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «Алгоритм диагностики леточной артериальной гипертензии ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови у детей» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются **Маллен Айгерім Қуатовна, Нурғалиева Жанар Женисовна, Абзалиев Қуат Баяндыевич.**

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный 12 июня 2018 года, принадлежат **Маллен А.К., Нурғалиевой Ж.Ж., Абзалиеву К.Б.** и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре № 4866 от 13 сентября 2018 года имеется.



Вице-министр

Н. Пан

ИС 4177