

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»

На правах рукописи



Мвела Бупе Мумба

**Значение диагностики иммунологической недостаточности для успеха
хирургического лечения и последующей реабилитации детей с врожденными
пороками сердца**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Дегтярева Елена Александровна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Врожденные пороки сердца	15
1.1.1. Бледные и цианотические врожденные пороки сердца	17
1.1.2. Критические и некритические врожденные пороки сердца	20
1.1.3. Синдромальные формы врожденных пороков сердца	25
1.1.4. Виды операций, выполняемых при врожденных пороках сердца	27
1.1.5. Врожденные пороки сердца и инфекционные осложнения	34
1.2. Иммунодефицитные состояния при врожденных пороках сердца	36
1.2.1. Иммунодефицитные состояния при врожденных пороках сердца	39
1.2.2. Изучение иммунитета и методы его исследования	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов	48
2.2. Методы исследования	49
2.2.1. Инструментальные методы обследования	51
2.2.2. Лабораторные методы исследования	52
2.3. Статистическая обработка данных	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	56
3.1. Общая характеристика наблюдавшихся детей	56
3.1.1. Клиническая характеристика обследованных детей	56
3.1.2. Гендерная характеристика младенцев с врожденными пороками сердца	57
3.2. Виды врожденных пороков сердца	58
3.2.1. Виды конотрункальных врожденных пороков сердца	64
3.2.2. Синдромальные формы врожденных пороков сердца	65
3.3. Кардиохирургическое лечение (виды коррекции)	67

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ДООПЕРАЦИОННОГО ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ...	72
4.1. Результаты иммунологического скрининга	72
4.2. Иммунологический скрининг детей с врожденными пороками сердца, поступивших в критическом состоянии	79
4.3. Инфекционные осложнения у оперированных детей с врожденными пороками сердца	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	105
Приложение А	133
Приложение Б	139
Приложение В	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее распространенным типом врожденных пороков развития (ВПР) и основной причиной младенческой заболеваемости и смертности во всем мире [108; 109]. По данным N. Salari et al. (2024), распространенность ВПС на глобальном уровне составляет 2,78 на 1000 новорожденных [107]. При этом, в систематическом обзоре и метаанализе 260 исследований о частоте ВПС с 1970 по 2017 годы было продемонстрировано, что частота ВПС за этот период значительно увеличилась, достигнув максимума в период 2010-2017 годов (9,4 на 1000 новорожденных) [105]. В целом распространенность ВПС варьирует в широких пределах — от 4 до 50 на 1000 новорожденных [67], что обусловлено прежде всего уровнем экономического развития региона, а также различиями в критериях оценки [25; 187]. По данным отечественных исследователей, в России на протяжении последних годов отмечается рост ВПС на 1–4% в год [9; 27]. На фоне снижения уровня младенческой смертности в России умерших от ВПС в общем числе умерших от ВПР сохраняется на постоянном уровне (43–45%) [9]. При этом, к концу 1-й недели жизни умирают 14–22% новорожденных с ВПС, к 1-му месяцу — 19–27%, к 1-му году — 30–80% [27].

В большинстве случаев ВПС проявляются не изолированно, а в сочетании с другими ВПР, что на практике усложняет клиническую картину [77; 160]. Около 1/3 случаев ВПС сочетаются с ВПР центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, а также с иммунодефицитными состояниями (ИДС) [75; 113; 127]. Даже в легких случаях для детей с ВПС характерны низкое качество жизни, худшая успеваемость в школе и низкая физическая подготовка по сравнению со здоровыми сверстниками [154].

Следует отметить, что, несмотря на значительные улучшения в лечении и выживаемости при ВПС, существует мало убедительных доказательств об их

конкретной этиологии. Современные исследования предполагают сочетание генетических, эпигенетических факторов и факторов окружающей среды в качестве причинных механизмов, лежащих в основе ВПС [159]. Связь с иммунной системой так же не была четко определена. Тем не менее, было доказано, что дети с ВПС имеют повышенный риск инфекционных заболеваний с развитием тяжелых осложнений [75]. Клинические исследования показали снижение клеточного иммунного ответа на инфекцию и повышение уровня маркеров воспаления у детей с ВПС [134; 231], что подтверждает роль иммунной системы в развитии осложнений от ВПС [23].

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является ведущей причиной острой инфекции нижних дыхательных путей у детей младше 5 лет [106]. Было показано, что у детей с ВПС риск заражения РСВ и количество ассоциированных с ним тяжелых случаев бронхолитов и пневмоний значительно выше [194; 204; 212].

Заболеваемость пневмониями у детей с ВПС, в том числе атипичными, связанными с внутриклеточными возбудителями (микоплазменной и хламидийной инфекциями), приводит к персистенции возбудителей, длительной искусственной вентиляции легких и острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургической коррекции ВПС [26; 123; 190; 132].

Риск инфекционного эндокардита (ИЭ) у детей с ВПС в 15-140 раз выше, чем у здоровых детей, особенно при цианотических и сложных ВПС [136]. Такие дети являются основной группой риска ИЭ до и после кардиохирургического лечения даже в периоде новорожденности и в раннем возрасте [66].

Жизнеугрожающим осложнением для детей с ВПС является сепсис – системная инфекция с полиорганым повреждением. При этом риски развития сепсиса и уровень смертности от него у детей грудного возраста с ВПС значительно выше, чем у детей без ВПС [74; 91].

Учитывая все вышесказанное, становится очевидно, что методы оценки иммунологических нарушений представляют собой диагностический инструмент, позволяющий снизить риск инфекционных осложнений у детей с ВПС [188]. Тем

более, что формирование вторичных иммунодефицитных состояний происходит при воздействии практически любого внешнего триггера как инфекционной, так и неинфекционной природы, включая заболевания, в частности ВПС.

Нельзя не отметить, что развитие методов хирургической коррекции ВПС в последние десятилетия значительно повысило выживаемость пациентов: более 90% детей с ВПС, получившие своевременное оперативное лечение, достигают взрослого возраста [44; 225]. Тем не менее, хирургическое лечение может быть вынужденно отсрочено ввиду интеркуррентной заболеваемости, а риски развития пневмонии, сепсиса и ИЭ у детей с ВПС значительно выше, чем в популяции [152; 197]. Было показано, что недостаточность кровообращения и артериальная гипоксемия при ВПС сопровождаются развитием вторичного ИДС, более тяжелого при цианотических ВПС, с усугублением иммунных нарушений после кардиохирургической коррекции [51].

В клинической практике исследование иммунитета имеет решающее значение для диагностики и лечения различных заболеваний. Существует множество доступных методов оценки иммунной системы, включая анализы клеточного и гуморального иммунитета, уровней иммуноглобулинов (Ig), комплемента и профилей цитокинов [129].

Учитывая низкую информативность рутинных лабораторных методов, даже ранние отечественные исследования с помощью иммунологических тестов первого и второго уровня (ВОЗ, 1983) подтвердили свою значимость для детей с ВПС в случае сложных диагностических ситуаций, нуждающиеся в дифференциации при прогрессировании декомпенсации кровообращения, развития кардиомегалии, фебрильных подъемах температуры без связи с явной респираторной вирусной или очаговой хронической инфекцией, при гипофункции или тромбозе ранее наложенного аорто-легочного анастомоза [7; 12].

В последние десятилетия для оценки функции клеточного иммунитета используются ДНК-маркеры TREC (T-cell Receptor Excision Circle эписомальная кольцевая молекула ДНК, образующаяся при реаранжировке генов Т-клеточного рецептора) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle эписомальная кольцевая молекула ДНК, образующаяся при реаранжировке генов В-клеточного

рецептора), которые являются показателями развития Т- и В-клеток. Изучение их количества помогает выявить нарушения в иммунной системе, которые могут привести к серьезным проблемам со здоровьем [175; 237]. TREC и KREC являются важными показателями развития и функционирования иммунной системы у новорожденного [24; 100; 175].

Степень разработанности темы исследования

Открытие TREC и KREC приписывается группе исследователей, когда в начале 1990-х годов были исследованы механизмы, с помощью которых В- и Т-клетки вырабатывают антитела, и они обнаружили, что перестройка генов, кодирующих Ig и Т-клеточные рецепторы, приводит к образованию эксцизионных колец (TREC и KREC), которые сохраняются в ядрах вновь образованных клеток [129; 131; 237].

Данные показатели используются в ходе неонатального скрининга для раннего выявления заболеваний с Т и В -клеточным иммунодефицитом, таких как синдром Ди Джорджа, тяжелый комбинированный иммунодефицит и синдром Вискотта-Олдрича, X-сцепленная агаммаглобулинемия и общий переменный иммунодефицит [100; 175; 208]. Измерение уровня KREC в образце крови новорожденного является важной частью скрининга новорожденных, поскольку раннее выявление и лечение иммунологических нарушений могут значительно улучшить здоровье и качество жизни лиц с данной патологией [129; 131; 174; 229]. Изучение параметров TREC и KREC использовалось для оценки влияния иммуносупрессивной терапии на иммунную систему у реципиентов трансплантата [96; 174].

Измерение TREC и KREC является быстрым, простым и неинвазивным, что позволяет проводить скрининг большого числа новорожденных за короткий промежуток времени [162; 173; 175; 185]. Кроме того, измерение уровней TREC и KREC является относительно недорогим, что делает его доступным для населения с ограниченными ресурсами [174]. Наконец, было показано, что использование этих маркеров при скрининге новорожденных является высокочувствительным и

специфичным, что позволяет точно выявлять широкий спектр генетических и метаболических нарушений [174]. Но, хотя метод оценки клеточного иммунитета при помощи TREC/KREC уже зарекомендовал себя в мире при различной патологии [96; 129; 174; 175], его применение у детей с ВПС ограничивается единичными разрозненными исследованиями. В малочисленных публикациях было установлено, что TREC и KREC у детей с ВПС были значительно ниже по сравнению со здоровым контролем, а также при критических ВПС по сравнению с детьми с некритическими аномалиями [169; 229].

В отечественном ретроспективном исследовании были проанализированы истории болезни 29 детей, умерших в течение первого года жизни, у которых была диагностирована ВПС и проявления иммунозависимых патологий. Исследование сосредоточилось на выявлении факторов, способствующих ранней диагностике иммунозависимых заболеваний, связанных с ВПС, в пренатальном периоде (Дерябина С.С. и др., 2020) [23]. По мнению авторов, не вызывает сомнений тот факт, что выявленные у обследуемых детей аномалии тимуса, особенно его гипоплазия либо диспластические изменения (79% случаев), могут свидетельствовать о нарушениях в системе Т-клеточного и регуляторного компонентов иммунной системы. Для дополнительного подтверждения иммунозависимых патологий был выполнен количественный анализ TREC и KREC в сухих пятнах крови, взятых у новорожденных для неонатального биохимического скрининга. Значения TREC и KREC, полученные с помощью ПЦР в реальном времени, сравнивали с ранее установленными референсными значениями для новорожденных разной степени доношенности. У всех пациентов аналитической группы показатели TREC и KREC оказались ниже референсных пределов, установленных в предыдущих исследованиях. Авторы пришли к выводу, что анатомо-физиологические особенности иммунной системы новорожденных, особенно ИДС, обусловленная функциональной несостоятельностью иммунитета, способствуют генерализации инфекционного процесса в раннем младенческом возрасте [23].

Таким образом, учитывая, что ИДС на фоне ВПС сопровождается высоким риском инфекционных осложнений, в том числе после кардиохирургических

вмешательств, внедрение новых методов раннего скрининга иммунитета у детей с ВПС может способствовать снижению инфекционных осложнений и летальности, что и определило тему диссертационной работы.

Цель и задачи исследования

Цель – оценить значимость дооперационной диагностики иммунологической недостаточности новым скрининговым методом у новорожденных и детей первых месяцев жизни с врожденными пороками сердца для разработки рекомендаций по профилактике инфекционных послеоперационных осложнений и последующей реабилитации.

Задачи:

1. Провести комплексное клинико-функциональное и иммунологическое обследование новорожденных и детей первых месяцев жизни с врожденными пороками сердца, госпитализированных в кардиохирургические отделения.
2. Установить частоту иммунопатологии на основании определения TREC/KREC в периферической крови у детей с синдромальными формами врожденных пороков сердца.
3. Сопоставить полученные данные с характером осложнений в раннем послеоперационном периоде.
4. Разработать рекомендации по до- и послеоперационному обследованию и последующей реабилитации в случае выявленной иммунопатологии.

Научная новизна

Впервые в России в оценке иммунного статуса большой популяции пациентов с ВПС использованы новые скрининговые методики (TREC/KREC) изучения иммунологической недостаточности.

Впервые на основании новых скрининговых методик (TREC/KREC) подтверждена высокая частота иммунодефицитных состояний с нарушениями T-клеточного звена у пациентов с критическими цианотическими ВПС и пороками

конотрункуса по сравнению с детьми с простыми ВПС и ВПС без артериальной гипоксемии.

Впервые установлено, что недостаточность Т-клеточного звена иммунитета наблюдается у детей с синдромальными формами ВПС и при ВПС в сочетании с множественными ВПР в 100% наблюдений, что не позволяет исключать у этой категории первичные иммунодефициты (ПИД).

Впервые установлено значимое увеличение инфекционных осложнений у детей с ВПС и низкими показателями TREC (34%) в послеоперационном периоде по сравнению с детьми с ВПС и нормальными показателями иммунологического скрининга (3,6%).

Впервые предложен новый протокол дооперационного обследования, позволяющий выявить дефекты иммунитета для последующей целенаправленной коррекции.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании реализован новый подход к выявлению ИДС у детей с ВПС с высоким риском инфекционных осложнений кардиохирургических операций по поводу ВПС.

Разработан протокол дооперационного скринингового иммунологического обследования с использованием показателей TREC/KREC, а также доказана перспективность его использования с целью дооперационной коррекции для снижения риска инфекционных послеоперационных осложнений.

Предложены рекомендации для кардиологов первичного звена и стационаров педиатрического, кардиологического и кардиохирургического профиля по до- и послеоперационному наблюдению детей с ВПС группа риска инфекционных осложнений.

Методология и методы исследования

Научно-исследовательская работа, представляемая на защиту, выполнена в строгом соответствии с принципами доказательной медицины и соблюдением всех этических стандартов. В методологической части диссертации особое внимание уделено разработке дизайна исследования, формированию выборки пациентов с целью обеспечения ее репрезентативности посредством тщательного определения характеристик и объема, а также выбору статистических методов для анализа полученных данных. В ходе обследования пациентов были использованы передовые методы лучевой диагностики и клинико-лабораторных исследований.

В исследования были включены дети с ВПС, находившиеся на лечении в кардиохирургических отделениях для новорожденных и детей первого года жизни. Предоперационный этап включал комплексное обследование, которое заключалось в объективном изучении показателей сердечно-сосудистой системы, проведении электрокардиографии и эхокардиографии (ЭХО-КГ), а в сложных случаях – ангиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Всем детям до операции был выполнен иммунологический скрининг методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени для выявления ДНК TREC и KREC наряду со стандартными исследования гематологических и биохимических показателей крови. Для этого использовался реагентный набор «БиТ-тест» (Generium), соответствующий стандартам ТУ 21.20.23-001-17608775-2017. Нормативные значения для скрининга были определены на основе обширного диапазона возрастных детских групп и включены в инструкции к набору. Для новорожденных детей в возрасте от 3 дней до 12 месяцев жизни нормальные уровни составляли 450 копий на 10^5 клеток для TREC и 250 копий на 10^5 клеток для KREC (средний уровень). В ходе анализа сравнивали параметры скрининга у пациентов с бледными и цианотическими ВПС, а также у детей с пороками конотрункуса и другими видами ВПС, поступивших в критическом и некритическом состояниях.

Положения, выносимые на защиту

1. Иммунологическая недостаточность (по скринингу TREC/KREC) у детей с ВПС наблюдается достаточно часто (в 22,5% наблюдений), чаще при цианотических ВПС, детей, поступивших в критических состояниях, и детей с пороками конотрункуса.
2. Нарушения Т-клеточного иммунитета, диагностированные по скринингу TREC/KREC, достоверно чаще наблюдаются при цианотических ВПС и у детей, поступивших в критическом состоянии, а также у всех детей с синдромальными формами ВПС и множественными пороками развития.
3. У пациентов с иммунологической недостаточностью, диагностированной по снижению уровня TREC, инфекционные осложнения кардиохирургической коррекции ВПС (пневмонии, трахеобронхиты, нагноение послеоперационной раны) наблюдались достоверно чаще, чем у детей с нормальными показателями Т-клеточного иммунитета, что подтверждает значение данного скрининга для целенаправленной предоперационной подготовки и послеоперационного ведения детей с ВПС.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, а именно пунктам 3, 5 и 6; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней.

Степень достоверности и апробация результатов

Наличие репрезентативной выборки пациентов, отобранных в соответствии с целями и задачами исследования, а также использование статистических методов обработки данных, обеспечили надежность и обоснованность диссертационного

исследования, проведенного с соблюдением принципов доказательной медицины. В настоящее время в НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева Минздрава России накоплен огромный опыт в области диагностики и хирургического лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов всех возрастных групп, включая новорожденных. Центр активно разрабатывает и внедряет передовые хирургические методики для лечения как врожденных, так и приобретенных пороков сердца, что обеспечило формирование репрезентативность выборки.

Истории болезни пациентов, включая протоколы операций, были детально проанализированы с целью изучения клинических, хирургических и иммунологических характеристик.

Основные результаты диссертационной работы доложены:

- на Ежегодной всероссийской научной студенческой конференции SCIENCE4HEALTH «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (Москва, 14-15 апреля 2021 года);
- на XII Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2022» (Москва, 9 декабря 2022 года);
- на XIV International science conference SCIENCE4HEALTH (Москва, 14-15 апреля 2023 года);
- на II Всероссийском съезде детских кардиохирургов и специалистов по врожденным порокам сердца (Волгоград, 7-8 сентября 2023 года);
- на Международном конгрессе по молекулярной иммунологии и аллергологии (Москва, 23-24 ноября 2023 года).

Личный вклад автора

Автором лично проведены обследование 200 пациентов, включенных в исследование, обработка и анализ полученных результатов.

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. План диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны совместно с научными руководителем на основе

многолетних целенаправленных исследований. Автором самостоятельно обоснованы актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования. Автором лично проведена систематизация и статистическая обработка полученных результатов. При участии и лично автором была проведена подготовка основных публикаций по выполненной работе на тему диссертации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 статей, из них 4 – в журналах, включенных в международную базу данных Scopus, 3 – иные публикации; 6 публикаций в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 142 странице машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, двух глав собственных исследований с обсуждением полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 249 источников (37 на русском и 212 на английском языках). Работа иллюстрирована 25 рисунками, 27 таблицами (из них 3 таблицы в приложениях) и 3 приложениями.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Врожденные пороки сердца

Врожденные пороки сердца (ВПС) представляют собой аномалии структуры или функции сердца и сосудов, присутствующие с момента рождения, даже если патология диагностируется позже. ВПС возникают вследствие нарушений в эмбриональном развитии [108; 109].

Распространенность ВПС на глобальном уровне составляет 0,27%, (2,78 на 1000 новорожденных) [107]. При этом, в систематическом обзоре и метаанализе 260 исследований о частоте ВПС с 1970 по 2017 годы было продемонстрировано, что частота ВПС за этот период значительно увеличилась, достигнув максимума в период 2010–2017 годов (9,4 на 1000 новорожденных) [105]. В целом распространенность ВПС варьирует в широких пределах — от 4 до 50 на 1000 новорожденных [67], что обусловлено прежде всего уровнем экономического развития региона, а также различиями в критериях оценки [25; 187]. По данным отечественных исследователей, в России на протяжении последних годов отмечается рост ВПС на 1–4% в год [9; 27]. На фоне снижения уровня младенческой смертности в России умерших от ВПС в общем числе умерших от ВПР сохраняется на постоянном уровне (43–45%) [9]. При этом, к концу 1-й недели жизни умирают 14–22% новорожденных с ВПС, к 1-му месяцу — 19–27%, к 1-му году — 30–80% [27]. Ключевым фактором выживаемости при ВПС являются анатомо-морфологические особенности порока [172; 248].

Известно, что не менее 15% всех случаев врожденных пороков сердца могут быть обусловлены хромосомными аномалиями, генетическими мутациями или наследственностью [139; 200; 241]. Ежегодно число пациентов, перенесших операции по поводу ВПС, увеличивается на 50 на каждые 1000 человек [11]. Существуют различные виды кардиохирургических вмешательств, такие как радикальные, паллиативные, гемодинамические и эндоваскулярные операции,

которые применяются для коррекции ВПС в зависимости от клинической картины, гемодинамических параметров и анатомии порока [50; 80; 178; 218].

Нарушения внутриутробного развития структур после эмбриональной или фетальной стадии приводят к изменениям кровотока вследствие анатомических дефектов и могут существенно влиять на структурное и функциональное развитие других отделов системы кровообращения [248]. Например, внутриутробная атрезия митрального клапана может препятствовать нормальному развитию левого желудочка, аортального клапана и восходящей аорты, а сужение артериального протока у плода может вызвать дилатацию правого желудочка и трикуспидальную недостаточность как у плода, так и у новорожденного.

Существует около 90 различных вариантов ВПС и множество их сочетаний. В числе наиболее часто диагностируемых ВПС: дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП) – 15-20%, транспозиция магистральных сосудов (ТМС) – 9-15%, тетрада Фалло – в 8-13%, коарктация аорты (КОА) – 7-20%, синдром гипоплазии левого желудочка – 7,5%, открытый артериальный проток (ОАП) – 6-7% [132; 170].

Общепринятой классификации ВПС не существует, однако в литературе описан ряд подходов к их классификации. Классификация болезней сердца у детей (ВОЗ, 1970) с кодами «SNOP» (систематическая номенклатура патологии) и с кодами «ISC» Международного общества кардиологов используется в США. Классификация врожденных пороков сердца и сосудов (ВОЗ, 1976) содержит раздел «Врожденные аномалии (пороки развития)» с рубриками «Аномалии луковичи сердца и аномалии закрытия сердечной перегородки», «Другие врожденные аномалии сердца», «Другие врожденные аномалии системы кровообращения». Анатомические классификации основаны на конкретной морфологии и локализации пороков сердца [29]. Примерами таких анатомических классификаций являются классификации дефектов перегородок камер сердца, аномалии клапанов и аномалии основных кровеносных сосудов сердца [244]. В России наиболее распространена классификация ВПС и сосудов, разработанная в НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева и включающая

14 групп ВПР сердца и сосудов [29; 35]. В МКБ-10 предусмотрены следующие коды: Q20 – Врожденные аномалии (пороки развития) сердечных камер и соединений, Q21 – Врожденные аномалии (пороки развития) сердечной перегородки, Q22 – Врожденные аномалии (пороки развития) легочного и трехстворчатого клапанов, Q23 – Врожденные аномалии (пороки развития) аортального и митрального клапанов, Q24 – Другие врожденные аномалии (пороки развития) сердца, Q25 – Врожденные аномалии (пороки развития) крупных артерий.

1.1.1. Бледные и цианотические врожденные пороки сердца

Деление ВПС на «бледные» и «цианотические» основано на степени оксигенации крови. Эти группы включают как изолированные пороки, так и их сложные сочетания, т.е. комбинированные аномалии. Цианотические ВПС характеризуются гипоксемией, что приводит к цианотическому изменению цвета кожи и слизистых оболочек. Бледные ВПС характеризуются нормальным уровнем кислорода в крови и обычной окраской кожных покровов [150].

К «бледным» порокам относятся ВПС с гиперволемией малого круга кровообращения (рисунок 1) [214]. Шунтирование, т.е. лево-правый сброс крови, ведет к снижению количества крови, насыщенной кислородом, поступающей в организм. К бледным ВПС относятся открытый артериальный проток (ОАП), дефекты аорто-легочной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). Также к этой категории относятся атриовентрикулярные коммуникации (АВК), врожденная недостаточность митрального клапана и обструктивные поражения, которые ограничивают кровоток вследствие обструкции или сужения сосудов или клапанов сердца – например, стеноз и КОА [70].



Рисунок 1 – Классификация бледных ВПС [214]

Исследование S.Y. Parvar et.al (2023) 6307 пациентов с бледными ВПС выявило наибольшую частоту ДМЖП, которые составили 65,9% (85 на 1000 новорожденных). Чаще всего наблюдались вторичные дефекты, дефекты в виде открытого овального окна и небольших межпредсердных сообщений. ОАП занимал второе место по распространенности среди бледных ВПС (32,5% наблюдений), и 15,4% составили межжелудочковые сообщения. Реже всего встречалась КОА – 7 на 1000 новорожденных [186].

Группу цианотических ВПС составляют пороки с обеднением легочного кровотока, пороки со стенозом легочной артерии, комбинированные пороки с аномалией отхождения магистральных сосудов (тетрада Фалло, ТМС, атрезия легочной артерии, атрезия трехстворчатого клапана) [82; 213]. Примером может служить классификация, предложенная W.T. Mahle et al. (2009) (рисунок 2) [214].



Рисунок 2 – Классификация цианотических ВПС [214]

В большинстве случаев цианотические ВПС анатомически представлены пороками конотрункуса, которые составляют 21,3% от числа всех ВПС и 56% от числа цианотических ВПС. Как известно, конотрункальные ВПС представлены группой структурных врожденных аномалий выводного тракта сердца и сосудов,

осуществляющих отток крови из сердца в большой и малый круги кровообращения. Такие пороки являются основной причиной симптоматических цианотичных заболеваний сердца.

Аномалия Эбштейна – редкая форма цианотического ВПС с деформацией и дислокацией трехстворчатого клапана в правом атрио-вентрикулярном отверстии, что ограничивает количество оксигенируемой крови [121].

В исследованиях А. Keleş et.al (2022) из 396 диагностированных в ходе пренатального скрининга ВПС у 102 (25,8%) плодов были обнаружены конотрункальные аномалии сердца, у 33 (33,3%) – тетрада Фалло, у 30 (30,3%) – двойное отхождение сосудов от правого желудочка, у 16 (16,2%) – общий артериальный ствол, у 16 (16,2%) – транспозиция магистральных артерий (ТМА), у 4 (4%) – перерыв дуги аорты типа В [63].

1.1.2. Критические и некритические врожденные пороки сердца

Разделение ВПС на «критические» и «некритические» основывается на степени серьезности дефекта и его влиянии на центральную гемодинамику. Критические ВПС требуют неотложной помощи или хирургического вмешательства в течение первых часов, дней или недель жизни [119; 222]. Эффективная маршрутизация новорожденных, основанная на пренатальной и ургентной постнатальной диагностике, играет ключевую роль в своевременном оказании помощи [60]. К критическим ВПС относятся такие состояния, как синдром гипоплазии левых отделов сердца, ТМА, критические КОА и/или стенозы клапанов аорты и легочной артерии (рисунок 3) [211].

В свою очередь, некритические ВПС представляют собой менее серьезные дефекты, которые могут быть исправлены в более позднем возрасте, иногда с использованием медикаментозной терапии на протяжении определенного времени [233].

Своевременная диагностика и лечение имеют решающее значение для выживания младенцев, родившихся с критическими ВПС [60]. Критические ВПС периода новорожденности могут быть дуктус-зависимыми и дуктус-независимыми, а также форамен-зависимыми. Пациенты с критическими ВПС часто имеют гипоплазию камер сердца, а также обструктивные поражения клапанов или магистральных артерий [211]. При дуктус-зависимых ВПС кровообращение и жизнь ребенка определяются функционированием внутриутробных коммуникаций – овального окна и артериального протока. Постнатальное прекраще [211].

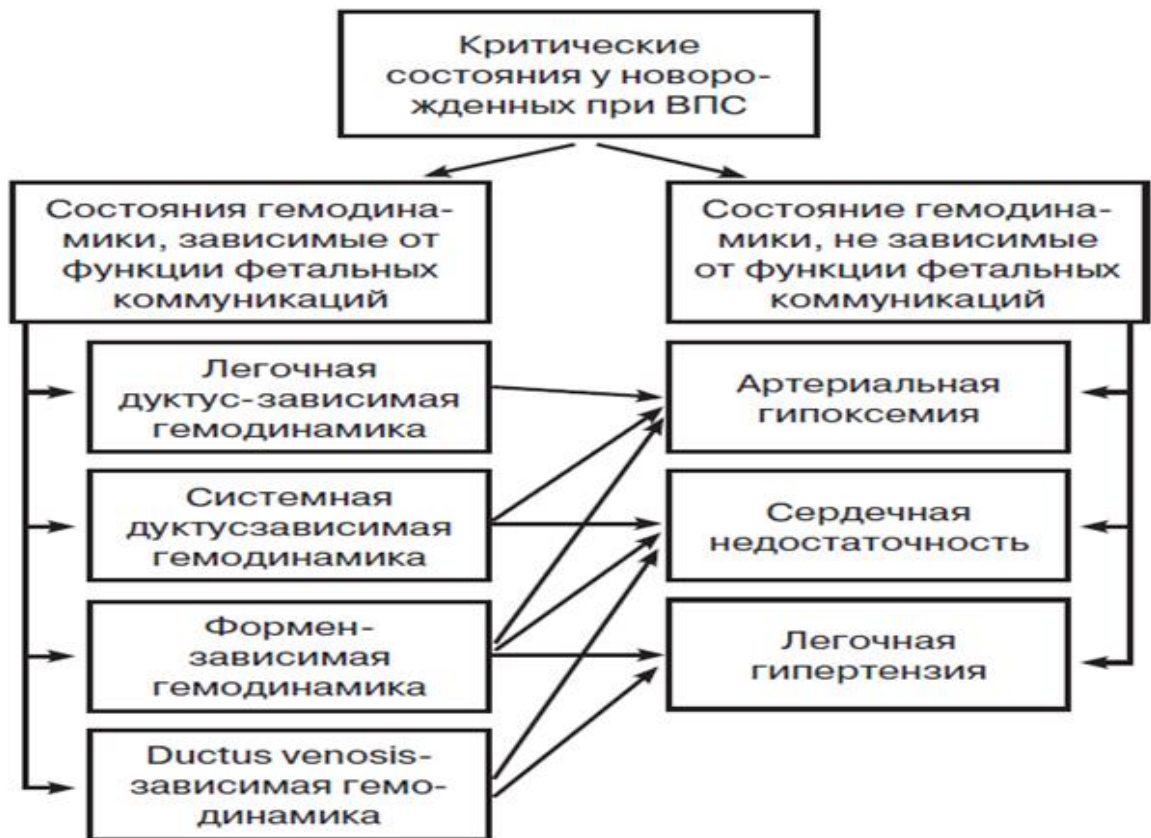


Рисунок 3 – Прогнозирование критических состояний у новорожденных с ВПС [211]

В некоторых случаях у новорожденных с критическими ВПС может наблюдаться бессимптомное течение, если артериальный проток остается открытым. Однако, как только проток закрывается, у этих новорожденных могут возникнуть серьезные осложнения, включая кардиогенный шок, метаболический

ацидоз, сердечно-сосудистый коллапс, травму головного мозга, некротизирующий энтероколит, сердечную недостаточность и даже смерть [151]. При критической КОА и перерыве дуги аорты младенцы нуждаются в транспортировке на инфузии простогландинов, ограничении дотации кислорода и экстренном кардиохирургическом вмешательстве для устранения сужения и обеспечения нормального кровотока в большом круге кровообращения [80; 197]. При критическом аортальном стенозе ребенку может потребоваться экстренная эндоваскулярная баллонная дилатация аортального клапана [87; 90]. Дети со сложными критическими ВПС, такими как синдром гипоплазии левых отделов сердца с недоразвитием структур левого желудочка, аорты и митрального клапана, нуждаются в срочной медицинской помощи, включая хирургическое вмешательство с целью обеспечения их выживания. Тетрада Фалло при наличии критического стеноза легочной артерии может стать причиной критического состояния [54; 224]. При ТМА, трехстворчатой атрезии малые размеры межпредсердного сообщения становятся причиной полного прекращения циркуляции [88; 101; 224]. Все эти дети нуждаются в экстренном кардиохирургическом вмешательстве. Клиническая картина критических ВПС может варьировать в зависимости от конкретного типа ВПС. Как правило, тремя основными клиническими проявлениями критических ВПС являются цианоз, системная гипоперфузия и респираторный дистресс-синдром [98].

Цианоз – состояние, при котором кожа и слизистые оболочки приобретают синюшный оттенок вследствие повышенного количества восстановленного гемоглобина в крови. Обычно визуально это наблюдается, когда уровень насыщения крови кислородом падает ниже 80% или концентрация окисленного гемоглобина составляет менее 5 г/дл. Центральный цианоз губ, языка и слизистых оболочек всегда обусловлен десатурацией артериальной крови и связан с патологией сердца или легочными проблемами, в то время как периферический цианоз не связан с десатурацией артериальной крови и обычно ограничивается верхними или нижними конечностями. Периферический цианоз может возникать из-за несердечных состояний, переохлаждения или сепсиса [226; 246]. Зачастую на

практике бывает трудно дифференцировать центральный цианоз, вызванный сердечными или легочными проблемами, но легочный цианоз обычно улучшается на фоне оксигенотерапии, в то время как сердечный цианоз не реагирует на дотацию кислорода и ухудшается при беспокойстве ребенка. При дуктус-зависимом кровообращении дотация кислорода способствует закрытию ОАП [213; 243]. Дифференцированный цианоз нижних конечностей без сопутствующего цианоза верхних конечностей может присутствовать при персистирующей легочной гипертензии новорожденного и некоторых обструктивных поражениях левых отделов сердца. Скрининг дуктус-зависимых критических пороков включает обязательную кислородную пробу с изучением насыщения кислорода как в предпротоковой (правая рука), так и в постпротоковой (стопа) частях тела [145; 146].

Если у новорожденных возникает внезапная системная гипоперфузия или шок в период 48-78 часов после рождения, обязательно следует исключать критический ВПС, особенно с обструктивными поражениями левых отделов сердца, такие как стеноз аорты, КОА, перерыв дуги аорты и синдром гипоплазии левых отделов сердца [55; 95]. Кардиогенный шок на первой неделе жизни возникает при дуктус-зависимом кровообращении при закрытии артериального протока [130]. Чтобы спасти новорожденного, проток должен быть вновь открыт с помощью инфузии простагландина и адекватной помощи, включающей инотропную поддержку, инфузионную и респираторную терапию, обычно с механической контролируемой вентиляцией на фоне седации. Следует дифференцировать связь кардиогенного шока у новорожденных с иными причинами, кроме ВПС. Такими причинами могут быть дилатационная кардиомиопатия, миокардит и дисфункция миокарда вследствие тахиаритмий в виде трепетания предсердий или пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии [1; 21; 48]. Неонатальный сепсис, менингит, гипогликемия и врожденные нарушения обмена веществ также являются потенциальными дифференциальными диагнозами неонатального шока [16]. Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование, а также рентгенологическое исследование

грудной клетки и электрокардиография (ЭКГ) могут помочь дифференцировать ВПС от других причин. Кардиомегалия может указывать на ВПС как наиболее частую причину шока.

Нарушения дыхания у новорожденных в виде постоянной одышки или тахипноэ могут свидетельствовать о проблемах с сердцем или легкими. Простые ВПС с лево-правым шунтированием крови, такие как ДМЖП и ДМПП, редко вызывают тяжелую респираторную недостаточность или отек легких, поскольку неонатальный период обычно характеризуется относительно высоким сопротивлением легочных сосудов [2].

Большие септальные дефекты с гиперволемией малого круга кровообращения, критические ВПС с избыточным легочным кровотоком, пороки, связанные с легочной венозной обструкцией, являются причиной одышки, тахипноэ, дыхательной недостаточности, ведут к затруднениям при кормлении, беспокойству ребенка [226]. Обструктивные поражения левых отделов сердца, вызывающие системную гипоперфузию или коллапс, ТМА с тяжелым цианозом, общий артериальный ствол с высокой легочной гипертензией и легким цианозом также сопровождаются выраженной одышкой [81].

Некритические ВПС, как правило, не требуют немедленного медицинского вмешательства, но все же требуют наблюдения и кардиохирургического лечения с течением времени. Эти дефекты являются менее серьезными и не вызывают жизнеугрожающих симптомов. Однако их своевременная диагностика и лечение важны для предотвращения осложнений и обеспечения нормальной гемодинамики [186].

К некритическим ВПС относятся ДМПП и ДМЖП, ОАП. Дефект межпредсердной перегородки – распространенный врожденный порок сердца, обычно не вызывающий никакой клинической симптоматики до двухлетнего возраста [46]. Однако при больших дефектах возможны перегрузки правых отделов сердца и нарушения ритма, что требует наблюдения и более раннего хирургического вмешательства для предотвращения осложнений [56; 218]. ДМЖП — достаточно распространенный ВПС [74; 200]. Небольшие ДМЖП со

временем могут самостоятельно закрыться, тогда как гемодинамически значимые ДМЖП опасны развитием высокой легочной гипертензии и сердечной недостаточности, что требует назначения медикаментозной терапии и кардиохирургического вмешательства. Однако некоторым младенцам может потребоваться раннее хирургическое вмешательство для предотвращения осложнений [181; 232]. ОАП является распространенным ВПС, и, если не закрывается после рождения, то при больших размерах вызывает выраженную гиперволемию малого круга кровообращения. Детям с ОАП, рожденным доношенными, с трех месяцев жизни рекомендовано эндоваскулярное, реже открытое хирургическое вмешательство для закрытия артериального протока и предотвращения осложнений [39].

1.1.3. Синдромальные формы врожденных пороков сердца

Доказано, что 15% всех ВПС вызваны хромосомными абберациями, генетическими мутациями и могут передаваться по наследству [33; 79]. ВПС могут наследоваться напрямую по менделевскому типу в результате генетической аномалии, могут сочетаться с имеющимся генетическим дефектом (например, трисомией), могут быть связаны с воздействием токсичных факторов внешней среды (например, алкоголя) или быть следствием взаимодействия множественных генетических и внешних воздействий, не позволяющих выделить единственную причину (например, синдром CHARGE) [22].

Единственная генетическая мутация может быть причиной семейных форм ДМПП, нарушений атриовентрикулярного проведения, врожденной полной блокады, *situs viscerus inversus*, легочной гипертензии, а также синдромов Нуна [47; 153; 198].

ДМЖП и дефект атриовентрикулярного канала часто ассоциируются с синдромом Дауна [85; 86]. Выявлены гены, связанные с такими аномалиями, как синдром удлиненного интервала QT, синдром Холт-Орама, синдром Марфана,

гипертрофическая кардиомиопатия и надклапанный аортальный стеноз. Кроме того, обнаружены генетические дефекты, локализованные на длинном плече 22-й хромосомы, которые приводят к конотрункальным мальформациям, характерным для синдрома Ди Джорджи и велокардиофациального синдрома [15; 167; 170; 241].

Современные исследования указывают на то, что ранее значение генетических факторов в развитии пороков сердца было недооценено. В частности, анализ близнецовых пар показывает, что частота сердечных пороков у монозиготных близнецов увеличивается более чем в два раза, однако обычно это наблюдается только у одного из близнецов. Семейные исследования также подтверждают, что риск ВПС у родных братьев и сестер, а также у их потомков возрастает в 2-10 раз. Внутри одной семьи аномалии могут быть схожими или частично различными. Кроме того, разные генетические аномалии могут приводить к развитию одного и того же ВПС, например, дефекта атриовентрикулярного канала. Это указывает на сложность наследования большинства сердечно-сосудистых мальформаций, которое не подчиняется простым генетическим закономерностям [42; 99; 203].

В исследовании Д. А. Черемохина (2022) была обнаружена достаточно высокая распространенность синдрома делеции *22q11.2*, известного также как синдром Ди Джорджи, велокардиофасциальный синдром или синдром дефицита ТВХ1. В Свердловской области эта аномалия наблюдалась с частотой до 1 на 9895 детей [35].

В исследовании A. Meberg et al. (2007) из 57 027 живорожденных детей за 1982-2005 годы ВПС были выявлены у 662 (11,6:1000), из которых 146 (22%) имели сопутствующие аномалии. При этом 52 (36%) из них имели хромосомные аномалии (исключительные микроделеции), 26 (18%) – генетические синдромы/микроделеции, 1 (0,7%) – тератогенный синдром и 67 (46%) – экстракардиальные пороки развития. При перимембранозных ДМЖП сопутствующие аномалии наблюдались у 22 из 70 (31%) и у 27 из 298 (9%) при ДМЖП, расположенных в мышечной части перегородки ($p < 0,0001$). Распространенность ВПС с сопутствующими расстройствами значительно

возросла по сравнению с когортой, родившейся в 1982-1993 годах и, по сравнению с когортой, родившейся в 1994-2005 годах (2,0 против 3,1 на 1000 детей соответственно, $p < 0,0001$), в основном за счет увеличения числа хромосомных трисомий (0,5 против 1,1 на 1000 детей, $p = 0,026$). Авторы указывают на то, что хромосомные аномалии, синдромы и экстракардиальные ВПР встречались почти в четверти случаев ВПС. В целом распространенность ВПС с хромосомными трисомиями возросла, что, по мнению авторов, связано с увеличением возраста женщин [164].

Факторы окружающей среды могут стать причиной множественных пороков развития, включая ВПС [143]. Краснуха, перенесенная матерью, прием талидомида и изотретиноина на ранних сроках беременности, а также злоупотребление алкоголем являются экзогенными факторами, препятствующими нормальному формированию сердечно-сосудистой системы плода. Синдром краснухи включает катаракту, глухоту, микроцефалию, а также различные ВПС изолированно или в комбинации – ОАП, стеноз легочной артерии или аорты и ДМПП. Аномалии трехстворчатого клапана могут быть обусловлены приемом во время беременности препаратов лития. ВПС, чаще ДМЖП, наблюдаются и при фетальном алкогольном синдроме, для которого характерны микроцефалия, микрогнатия, микрофтальмия, пренатальное замедление роста и задержка развития [73; 176; 196].

1.1.4. Виды операций, выполняемых при врожденных пороках сердца

Характер оперативного вмешательства для коррекции ВПС зависит от индивидуального диагноза пациента, возраста, общего состояния здоровья, наличия других пороков развития [76; 135; 141; 5]. Для успешного кардиохирургического лечения необходима командная работа кардиологов, кардиохирургов, анестезиологов и медицинских сестер, разработка индивидуального плана лечения для каждого пациента. В литературе представлены

различные типы операций, которые выполняются при лечении ВПС в зависимости от клинической картины, гемодинамики и анатомии пороков сердца [78; 166; 248].

Радикальные операции относятся к сложным хирургическим процедурам, которые выполняются при ВПС с целью полного восстановления и исправления аномалий в структуре и функции сердца, часто с обширной реконструкцией или заменой структур сердца. Такие операции, как правило, включают процедуры на открытом сердце с его временной остановкой и использованием аппарата искусственного кровообращения и кардиopleгии. Радикальные операции в ряде случаев могут проводиться минимально инвазивными методами, используя меньшие разрезы и специализированные инструменты, и эндоваскулярными методами [49].

До 1967 года открытые операции считались «золотым стандартом» для исправления врожденных пороков сердца (ВПС). Первые эксперименты с эндоваскулярными методами лечения сердечных и крупных сосудистых пороков в России начались в середине 1960-х годов, когда в 1967 году Ю.С. Петросян и В.А. Гарибян провели первую операцию атриосептостомии у пациента с ТМС.

Лечение простых ВПС чаще всего является радикальным. Так, закрытие ОАП осуществляется консервативным (медикаментозным применением индометацина или ибупрофена) и оперативным методами [13]. Медикаментозное лечение ОАП применяется только в родильном доме у новорожденных в течение двух первых недель жизни, позже оно становится неэффективным. Данный метод далеко не всегда результативен, имеет много противопоказаний, поэтому основным лечением является механическое закрытие протока [4]. Ранее применялась перевязка (лигирование, клиппирование) протока путем торакотомии или малоинвазивного доступа, сейчас на ведущие роли вышла эндоваскулярная окклюзия ОАП специально изготовленными спиралями и окклюдерами. Эффективность такой операции практически стопроцентная, реканализация ОАП редкая и впоследствии устраняется таким же образом [83; 236].

Начало развития эндоваскулярного способа лечения отнесится к 1967 году, когда W. Porstmann et al. впервые в мире успешно выполнили окклюзию ОАП

путем введения в сосуд специального окклюдера [191]. К радикальным операциям при ВПС относятся методы пластики или протезирования сердечных клапанов, закрытие заплатами септальных дефектов сердца (ДМПП, ДМЖП) и их эндоваскулярное закрытие окклюдерами [57; 209], реконструкции деформированных или недоразвитых сосудов [221], резекции КОА с анастомозом «конец в конец» [62; 103], коррекция тетрады Фалло с закрытием подаортального ДМЖП и комбинированного стеноза легочной артерии для восстановления нормального кровотока к сердцу и легким, процедура артериального переключения магистральных сосудов в их правильное положение, которая используется для лечения ТМА [71].

Радикальные операции по поводу ВПС сложны и требуют высокой квалификации хирургов и специализированных учреждений. И, хотя эти операции сопряжены с определенными рисками и потенциальными осложнениями, они значительно улучшают качество жизни и продолжительность жизни пациентов с ВПС, а также играют решающую роль в лечении ВПС [166].

Паллиативные операции часто являются первым этапом хирургической коррекции ВПС и применяются для лечения симптомов и улучшения качества жизни у детей с ВПС, однако выбор метода зависит от конкретной анатомии пациента и тяжести порока. Паллиативные операции не являются окончательным лечением и могут потребовать дальнейшего хирургического вмешательства в будущем [93; 184].

Примером паллиативного вмешательства при бледных ВПС с гиперволемией малого круга кровообращения является наложение манжетки (бандажирование) на легочную артерию (Banding), или процедура Мюллера [205], применяемая для уменьшения притока крови к легким. Эта процедура часто используется у младенцев с тяжелой легочной гипертензией вследствие большого артериовенозного сброса через ДМЖП. Уменьшая приток крови к легким, облегчается нарушение кровообращения, однако этот метод не является окончательным, и в последующем требуется хирургическая коррекция.

Паллиативные вмешательства часто выполняются младенцам и детям с тяжелыми цианотическими ВПС для увеличения легочного кровотока, но цианоз при этом сохраняется, так как полное восстановление отсутствует. Эти операции направлены на улучшение кровотока и насыщения крови кислородом путем перенаправления кровотока или увеличения притока крови к легким. Примерами паллиативных операций являются шунтирование Блэлока-Тауссига, мало деформирующий легочную артерию и редко приводящий к легочной гипертензии, шунтирование Гленна, или двунаправленный кавапульмональный анастомоз [4; 97].

Анастомоз Блэлок-Тауссиг является хирургической операцией создания шунта между подключичной артерией и легочной артерией [97]. Этот шунт позволяет насыщенной кислородом крови из большого круга кровообращения поступать в легочное кровообращение и часто используется у пациентов Тетрадой Фалло, с синдромом гипоплазии левых отделов сердца или другими формами физиологии одного желудочка. Эта процедура может улучшить такие симптомы, как цианоз, но, как и бандажирование легочной артерии, она не является окончательным методом лечения и в будущем может потребовать дальнейшего оперативного лечения .

Двунаправленная процедура Гленна – это хирургическая процедура, которая включает соединение верхней полой вены (ВПВ) непосредственно с легочной артерией [59]. Эта процедура обычно выполняется у пациентов с синдромом гипоплазии левого желудочка или другими формами физиологии одного желудочка, иногда после наложения анастомоза Блэлока-Тауссига. Соединяя верхнюю полую вену непосредственно с легочной артерией, кровь из верхней полой вены попадает в малый круг кровообращения, не проходя через правый желудочек. Это уменьшает нагрузку на правый желудочек, что может улучшить гемодинамику и уменьшить цианоз. Преимущество шунта Гленна заключается в повышении легочного кровотока без увеличения нагрузки объемом на системный желудочек. Однако функционирование шунта Гленна возможно при нормальном давлении в легочной артерии. Кроме того, данный шунт ассоциируется с развитием

через некоторое время легочных артериовенозных фистул, способных усугубить цианоз [179].

Примером эндоваскулярной паллиативной операции является эндоваскулярная баллонная атрисептостомия, которая включает в себя создание или увеличение отверстия между предсердиями сердца и обычно выполняется пациентам с ТМС, с тотальным аномальным дренажом легочных вен, с тяжелым гипопластическим синдромом правого или левого сердца. Процедура позволяет крови смешиваться между двумя предсердиями, что улучшает насыщение кислородом и уменьшает цианоз, а в ряде случаев при ТМС или тотальном аномальном дренаже легочных вен, является единственным условием сохранения кровообращения [52; 53; 193]. Однако, как и другие процедуры, рассмотренные выше, следует отметить, что атрисептостомия является паллиативной процедурой и не является окончательным методом лечения.

Трансплантация комплекса «сердце-легкие» выполняется в редких случаях независимо от проведения паллиативных вмешательств пациентам с цианотическими ВПС, которые не являются кандидатами на иные инвазивные вмешательства. Обструктивное поражение легочных сосудов препятствует изолированной трансплантации сердца. Все большему числу больных с ВПС паллиативными вмешательствами в анамнезе и тяжелой хронической сердечной недостаточностью необходима трансплантация сердца в различные сроки, но определить момент, когда этим пациентам показана трансплантация, на практике достаточно сложно [115; 116].

Гемодинамические операции – являются неотъемлемой частью лечения ВПС [94; 248]. Операция Фонтена проводится детям, родившимся только с одним функционирующим желудочком (насосной камерой), и включает соединение верхней и нижней полых вен непосредственно с легочной артерией. Операция Фонтена обычно проводится в возрасте от 18 до 36 месяцев пациентам с единственным функционирующим желудочком или другими сложными ВПС, которые затрудняют нормальный поток крови через сердце. Процедура включает перенаправление венозной крови из организма непосредственно в легочную

артерию, минуя правый желудочек сердца. Соединение между верхней полый веной и правой легочной артерией осуществляется с помощью кондуита или прямого анастомоза [112]. Данная операция обычно выполняется поэтапно у пациентов с различными формами физиологии единственного желудочка после наложения анастомозов Блэлока-Тауссига и двунаправленного анастомоза Гленна [38; 58]. Это еще больше снижает нагрузку на правый желудочек, уменьшая гемодинамические нарушения и цианоз. В ранние сроки после процедуры Фонтана ребенок нуждается в тщательном наблюдении в отделении интенсивной терапии. Возможны осложнения, такие как кровотечение, инфекция или проблемы с соединениями сосудов. В отдаленном периоде возможны сердечная недостаточность, нарушения ритма и эксудативная энтеропатия [37; 61].

Этапные операции являются распространенным подходом к лечению ВПС у младенцев и детей раннего возраста и выполняются для устранения сложных ВПС [192]. Такие операции часто проводятся в течение нескольких лет, и каждый этап тщательно планируется, чтобы свести к минимуму риск осложнений. Этапность лечения позволяет сердцу постепенно адаптироваться к изменениям кровотока и давления [171].

Двухэтапный характер может носить кардиохирургическая коррекция Тетрады Фалло, когда в силу различных обстоятельств (тяжелое состояние пациента, гипоплазия системы легочной артерии и т.п.) радикальная коррекция проводится через некоторое время после наложения подключично-легочного анастомоза Блэлок-Тауссиг. Наиболее распространенными типами этапных операций при ВПС являются процедура Норвуда, двунаправленная процедура Гленна и процедура Фонтана, хотя могут использоваться и другие процедуры операции (например Норвуда, процедуры Растелли и Росса) в зависимости от конкретного типа и тяжести порока сердца [144; 177; 228].

Процедура Росса проводится детям и молодым взрослым с заболеванием аортального клапана. Процедура включает замену больного аортального клапана пациента на его собственный легочный клапан, который затем заменяется донорским клапаном [168; 215; 234].

Процедура Норвуда является наиболее распространенным видом операции I этапа для лечения синдрома гипоплазии левых отделов сердца. Процедура обычно выполняется в течение первых нескольких недель жизни и включает в себя несколько этапов. Сначала хирург создает соединение между правым желудочком и легочной артерией, затем с помощью лоскута ткани выполняет соединение между аортой и легочной артерией, что позволяет оксигенированной с помощью лоскута ткани крови из аорты поступать в организм. Далее накладывается модифицированный анастомоз Блелока-Тауссига, соединяющий подключичную артерию (или другую артерию) с легочной артерией для поддержания притока крови к легким до следующего этапа операции [180; 220].

Операцией II этапа в возрасте от 4 до 6 месяцев является двунаправленный анастомоз Гленна, т.е. соединение верхней полой вены с легочной артерией для улучшения легочного кровотока и снижения нагрузки на единственный желудочек. Шунт, который был установлен во время процедуры Норвуда, удаляется во время двунаправленной процедуры Гленна [38; 58; 68]. Хотя процедуры Норвуда, двунаправленного Гленна и Фонтена являются наиболее распространенными типами поэтапных операций при ВПС, существуют и другие процедуры, которые могут быть использованы в зависимости от конкретного типа и тяжести порока сердца.

В частности процедура Растелли используется для лечения сложных ВПС, которые включают аномальные соединения между камерами сердца и магистральными артериями [155]. Процедура включает перенаправление кровотока через туннель, который позволяет бедной кислородом крови поступать в легкие, а богатой кислородом крови поступать в большой круг кровообращения [72; 84].

Несмотря на то, что поэтапные операции по поводу ВПС могут спасти жизнь, они сопряжены с рисками и потенциальными осложнениями. Наиболее частыми осложнениями являются кровотечение, инфекция, тромбозы и деформации шунтов или соединений между сосудами [156; 206]. Другими возможными осложнениями могут быть аритмии, высокая легочная гипертензия, сердечная недостаточность и

инсульт. Серьезные осложнения могут потребовать медикаментозного лечения, дополнительных операций, специализированного ухода в отделении интенсивной терапии. Дети, перенесшие поэтапные операции по поводу сложных ВПС, нуждаются в постоянной медицинской помощи на протяжении всей своей жизни, включая регулярные осмотры у кардиолога и дополнительные вмешательства по мере необходимости [161]. Долгосрочные результаты этапных операций по поводу ВПС зависят от множества факторов, включая конкретный тип и тяжесть порока сердца, возраст ребенка на момент операции и любые осложнения, возникающие во время или после процедур [70; 245].

Нельзя не отметить, что развитие методов хирургической коррекции ВПС в последние десятилетия значительно повысило выживаемость пациентов: более 90% детей с ВПС, получившие своевременное оперативное лечение, достигают взрослого возраста [44; 225]. Тем не менее, хирургическое лечение ВПС требует междисциплинарного подхода и участия опытных медицинских работников, что имеет важное значение для достижения лучших результатов [158].

1.1.5. Врожденные пороки сердца и инфекционные осложнения

Своевременная кардиохирургическая коррекция является важнейшим фактором выживаемости детей с ВПС, однако хирургическое лечение может быть вынужденно отсрочено ввиду интеркуррентной заболеваемости, а риски развития пневмонии, сепсиса и ИЭ у детей с ВПС значительно выше, чем в популяции [152; 197]. Немногочисленные исследования подтвердили, что недостаточность кровообращения и артериальная гипоксемия при ВПС сопровождаются развитием вторичного ИДС, более тяжелого при цианотических ВПС, с усугублением иммунных нарушений после кардиохирургической коррекции [51].

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является ведущей причиной острой инфекции нижних дыхательных путей у детей младше 5 лет [106]. Было показано, что у детей с ВПС риск заражения РСВ и количество ассоциированных с

ним тяжелых случаев бронхолитов и пневмоний значительно выше [194; 204; 212].

Заболеваемость пневмониями у детей с ВПС, в том числе атипичными, связанными с внутриклеточными возбудителями (микоплазменной и хламидийной инфекциями), приводит к персистенции возбудителей, длительной искусственной вентиляции легких и острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургической коррекции ВПС [26; 123; 190]. По данным Е.А. Дегтяревой с соавт. (2011), частота заболеваемости атипичными пневмониями, связанными с внутриклеточными возбудителями (микоплазменной и хламидийной инфекциями), персистенция возбудителей становятся причиной длительной ИВЛ и острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургической коррекции ВПС [8].

Риск инфекционного эндокардита (ИЭ) у детей с ВПС в 15–140 раз выше, чем у здоровых детей, особенно при цианотических и сложных ВПС [136]. Такие дети являются основной группой риска ИЭ до и после кардиохирургического лечения даже в периоде новорожденности и в раннем возрасте [32; 66]. Помимо септических осложнений ИЭ может привести к сердечной недостаточности или нарушению мозгового кровообращения вследствие тромбоэмболических осложнений [163]. При этом, основными факторами, которые критически ухудшают прогноз при ИЭ у детей любого возраста, особенно у новорожденных и детей раннего возраста, протезном эндокардите являются запоздавшая диагностика, нерациональная антибиотикотерапия и отсрочка кардиохирургических вмешательств при наличии показаний [43].

Сепсис является системной инфекцией с полиорганным повреждением и жизнеугрожающим состоянием для детей с ВПС. При этом риски развития сепсиса и уровень смертности от него у детей грудного возраста с ВПС значительно выше, чем у детей без ВПС [74; 91]. Риск развития сепсиса также связывают с иммунными и гемодинамическими нарушениями, а диагностика и лечение сложны, что

сопровождается более высокой смертностью по сравнению с младенцами без ВПС [188]. Необходимо учитывать, что симптомы сепсиса у младенцев с ВПС могут отличаться от таковых у детей без ВПС [217]. Так, у младенцев с ВПС неспецифические для сепсиса симптомы, такие как отказ от кормления, вялость и респираторный дистресс-синдром, которые могут быть обусловлены и ВПС, — по этой причине диагностика сепсиса может запаздывать [217]. Лечение сепсиса у младенцев с ВПС аналогично лечению младенцев без ВПС с акцентом на раннее назначение антибиотиков и симптоматическую терапию, инотропная поддержка и инфузионная терапия, обусловлены особенностями гемодинамики ВПС [43]. Необходимо помнить о повышенном риске сепсиса у младенцев с ВПС и возможных неспецифических симптомах. Раннее распознавание и лечение сепсиса, наряду с тщательным мониторингом и ведением многопрофильной командой, включающей кардиологов и реаниматологов, имеет решающее значение.

1.2. Иммунодефицитные состояния при врожденных пороках сердца

Иммунная система представляет собой функционально взаимосвязанный комплекс органов, тканей и клеток, регуляторных пептидов, которые обеспечивают защиту от чужеродных антигенов, сохранение генетически детерминированного антигенного постоянства организма, его рост и развитие [23; 239]. Иммунодефицитные состояния представляют собой врожденный или приобретенный дефект иммунной системы, выражающийся в неспособности организма осуществлять реакции клеточного и/или гуморального иммунитета. Иммунодефицитные состояния любого генеза делают человека более уязвимыми инфекциями, особенно уязвимы дети, так как новорожденные и младенцы раннего возраста имеют незрелую иммунную систему и их иммунная система находится в процессе развития [137]. В то же время в процессе развития иммунная система детей способна вырабатывать эффективные иммунные реакции на многие патогенные микроорганизмы [122].

Первичная (наследственная, врожденная генетически обусловленная) иммунологическая недостаточность (ПИД) связаны с генетической неспособностью иммунной системы реализовать то или иное звено иммунного ответа. ПИД представлены группой наследственных заболеваний с изолированными или комбинированными врожденными дефектами клеточного (Т- и В- лимфоциты), гуморального иммунитета и фагоцитоза [124; 230]. На глобальном уровне частота ПИД, по оценкам экспертов, составляет 1 на 10 000 рожденных живыми [201]. В России распространенность ПИД, по данным Российского регистра первичных иммунодефицитов, составляет 5,7 на 100 000 рожденных живыми [202]. Эти редкие нарушения характеризуются восприимчивостью к инфекции и преобладанием аутоиммунных реакций, аллергии, аутовоспаления и злокачественных новообразований [202].

Наиболее часто встречающимися формами первичных иммунодефицитов (ПИД) у детей являются X-сцепленная агаммаглобулинемия, общий переменный иммунодефицит и тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID). X-сцепленная агаммаглобулинемия возникает вследствие мутаций в гене *btk*, который кодирует фермент брутоновской тирозинкиназы, необходимый для развития и созревания В-клеток. Дети с этим типом иммунодефицита имеют сниженные уровни Ig и подвержены бактериальным инфекциям, особенно вызванным инкапсулированными бактериями [182]. SCID характеризуется низким уровнем Ig и разнообразными клиническими проявлениями, включая высокую восприимчивость к рецидивирующим бактериальным инфекциям, аутоиммунным заболеваниям и злокачественным новообразованиям [114].

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID) представляет собой серьезную форму иммунной недостаточности, характеризующуюся нарушениями в развитии Т- и В-лимфоцитов. У новорожденных с SCID часто фиксируются тяжелые инфекции и лимфопения. Помимо частых и тяжелых инфекционных заболеваний, у детей с ПИД также могут возникать проблемы с ростом и развитием. Без своевременного лечения и строгого соблюдения режима дети могут погибнуть от тяжелых вирусных, бактериальных и грибковых инфекций. Терапия ПИД

включает введение Ig, применение антибиотиков и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [110].

Формирование вторичных ИДС возможно при воздействии на иммунокомпетентный организм множества внешних факторов как инфекционной, так и неинфекционной природы, включая различные заболевания, лекарственные средства и терапевтические вмешательства [240]. Также имеются периоды так называемых «физиологических» ИДС у новорожденных и детей раннего возраста, а также во время гормональных изменений (пубертатный период, беременность, лактация, климактерический период) [111]. Вторичные ИДС наблюдаются значительно чаще, чем ПИД. Эксперты рассматривают иммунологическую недостаточность в контексте сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, артериальной гипоксемии, врожденных и приобретенных пороков сердца, кардиохирургических операций и процедур с использованием искусственного кровообращения. Таким образом, вторичные ИДС могут развиваться как внутриутробно, так и на любом этапе после рождения, в процессе роста и развития организма, всегда указывая на функциональную недостаточность иммунного ответа на антигенную нагрузку и неспособность к адекватной антигенной элиминации [142].

Наиболее распространенным вторичным ИДС у детей является заражение вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). ВИЧ-инфекция приводит к развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) с повышенной восприимчивостью к инфекциям и злокачественным новообразованиям. Таким образом, ИДС у детей является серьезной проблемой, влияющей на качество и ожидаемую продолжительность их жизни. Для лучшего понимания основных механизмов ИДС у детей необходимы новые исследования, которые будут способствовать ранней диагностике и оптимальному ведению детей с ИДС [111].

1.2.1. Иммунодефицитные состояния при врожденных пороках сердца

Многие виды ВПС встречаются не изолированно, а в различных сочетаниях, что значительно усложняет структуру дефекта. Примерно в 1/3 случаев ВПС сочетаются с внесердечными ВПР центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата, а также с иммунологической недостаточностью [241]. Считается, что примерно 30% ВПС сочетаются с генетическими синдромами, сопровождающимися внесердечными аномалиями [88]. Некоторые ИДС особенно часто сочетаются ВПС, в том числе синдром Дауна [210], врожденной аспленией [138] и синдром Ди Джорджа [242]. D.J. Radford et.al. (1990), исследовав 66 детей с ВПС, диагностировали у 32% ИДС по всем общепринятым критериям оценки параметров иммунитета (IgG, IgA, IgM, Т-клеточный иммунитет), а у 53% нарушения касались изменений подкласса IgG, из них у 26 пациентов (39% наблюдений) наблюдался преимущественно дефицит подкласса IgG4. Авторы обнаружили, что дети с конотрункальными аномалиями (тетрада Фалло, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, ТМА и общий артериальный ствол) в большей степени предрасположены к развитию иммунодефицита с нарушением функции Т-клеток и особенностями подклассов IgG и подчеркнули, что даже у несиндромальных пациентов с ВПС были определены нарушения иммунитета, дефицит Ig и Т-клеток [207]. Высокая частота дефицита Ig у пациентов с ВПС по сравнению со здоровыми пациентами была подтверждена и в других работах [7; 127].

Исследования Дегтяревой Е.А. (1993, 1996), основанные на иммунологических тестах первого и второго уровня (ВОЗ, 1993), показали, что тяжесть иммунологической недостаточности детей с ВПС определяется выраженностью недостаточности кровообращения и артериальной гипоксемии, которая может усугубляться после кардиохирургических вмешательств, и нуждается в коррекции для уменьшения риска развития послеоперационных гнойно-септических и инфекционных осложнений [7; 128].

Результаты систематического обзора N.N. Cavalcanti et al. (2021), в который вошли 23 исследования, продемонстрировали, что хирургическая коррекция ВПС, включающая частичное или полное удаление тимуса, способствует развитию вторичных ИДС. Были выявлены нарушения в компартменте Т-клеток, такие как уменьшение общего количества Т-лимфоцитов, CD4+, CD8+ и CD31+, снижение количества TREС и TCR, тогда как экспрессия Ki-67 была повышена [92].

G.P. Diller et al. (2023), изучив медицинские карты 54 449 пациентов с ВПС, установили, что 14 998 (27,5%) имели ИДС, при чем только у 3034 (5,6%) диагноз был документально подтвержден. Результаты многофакторного анализа по Коксу показали, что пациенты с ВПС и ИДС имеют повышенный риск неотложных состояний и летальности при ИДС в сочетании с ВПС, а также высокая частота дефицита Ig по сравнению со здоровыми лицами [127].

Склонность детей с ВПС к инфекционным заболеваниям эксперты частично объясняют лежащим в основе иммунодефицитным расстройством. Сообщалось примерно о 13 синдромах, при которых ИДС и ВПС могут сочетаться. В ряде исследований было доказано, что генетические факторы способствуют сочетанному возникновению ВПС и ИДС, поскольку при обоих состояниях обнаружены идентичные генетические аномалии. Однако в настоящее время существует необходимость дальнейших исследований для лучшего понимания механизмов и генетических факторов, лежащих в основе ассоциации ВПС и ИДС [143; 223]. Предположительно, нарушение функции тимуса, аномальная дифференцировка лимфоцитов и хроническое воспаление играют ключевую роль в развитии ИДС у пациентов с ВПС, поскольку даже при несиндромальных ВПС обнаружен дефицит Ig и Т-клеток [117].

Роль гипоксемии в нарушении иммунитета, безотносительно к наличию ВПС, активно изучается в последние годы. Так, в исследовании A.A. Kiani, et al. (2021) были изучены потенциальные последствия снижения уровня кислорода и тканевой гипоксии в усилении экспрессии фактора HIF-1, димерного белкового комплекса, выполняющего много важных функций в системе иммунитета [223]. Было установлено, что HIF играет важную роль в функционировании иммунной

системы, влияя на все аспекты как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Гипоксический ответ клеток и тканей регулируется семейством транскрипционных факторов, индуцируемых гипоксией, известных как HIF (HIF-1, HIF-2 и HIF-3). HIF-1 активно экспрессируется и присутствует в различных популяциях иммунных клеток, таких как макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, а также в Т- и В-лимфоцитах и других иммунных лимфоидных клетках. HIF-2 также экспрессируется в различных типах клеток, включая эндотелиальные клетки и некоторые иммунные клетки, включая миелоидные и лимфоидные клетки, и его экспрессия усиливается под действием цитокинов в условиях гипоксии. Эти данные, на наш взгляд, во многом объясняют снижение иммунной защиты, выраженное в большей степени при цианотических ВПС. Понимание молекулярных механизмов экспрессии HIF в ответ на гипоксию объясняет многие нарушения иммунитета при ВПС. Концентрация кислорода тесно связана с клеточной пролиферацией, делением и выживанием клеточных структур и органелл и обычно поддерживается гомеостатическими механизмами, действующими на клеточном и системном уровнях органов (тканей). Экспрессия HIF может быть вызвана как самой гипоксией, так и другими факторами, связанными с патологическим стрессом, включая онкологию, воспаление и бактериальную инфекцию [64].

Было установлено, что адаптация к гипоксии, как к универсальному механизму повреждения и воспаления тканей, регулируется факторами HIF. Кроме того, HIF являются центральными регуляторами многих врожденных и адаптивных иммунологических функций, включая миграцию, презентацию антигена, выработку цитокинов и антимикробных пептидов, фагоцитоз, а также клеточное метаболическое перепрограммирование. Характерной особенностью иммунных клеток является их способность проникать и функционировать в тканях с низким уровнем питательных веществ и кислорода [31]. Y. Chen и T. Gaber (2021) полагают что гипоксия и HIF-ответ оказывают различное влияние на иммунную активность в норме и при патологии, влияя на инициацию и кооперацию в иммунном ответе и способствуя развитию иммунной дисфункции при аутоиммунных процессах [64].

Таким образом, ИДС часто встречается у детей с ВПС, что ухудшает результаты хирургического лечения и увеличивает риск летальности.

1.2.2. Изучение иммунитета и методы его исследования

В клинической практике исследование иммунитета имеет решающее значение для диагностики и лечения различных заболеваний. Существует множество доступных методов оценки иммунной системы, включая анализы клеточного и гуморального иммунитета, уровней Ig, уровней комплемента и профилей цитокинов [175; 237].

Для оценки клеточного иммунитета обычно используется проточная цитометрия. Этот метод позволяет идентифицировать и количественно определять различные популяции и субпопуляции иммунных клеток. Проточная цитометрия также используется для выявления дефектов развития и оценки функции Т-клеток и В-клеток [82; 149]. Из исследований клеточного иммунитета для оценки функции Т-клеток используется анализ пролиферативной активности Т-лимфоцитов в ответ на специфические антигены или митогены [249]. Примером исследований врожденного гуморального иммунитета является анализ активности комплемента с измерением способности системы комплемента лизировать патогены. Дефицит комплемента ведет к рецидивирующим инфекциям и аутоиммунным заболеваниям [71]. Важным исследованием, используемым для оценки иммунной функции, является изучение профиля цитокинов, белков, вырабатываемых иммунными клетками и регулирующих иммунные реакции. Аномальные профили цитокинов наблюдались при многих заболеваниях, включая аутоиммунные расстройства и онкологию [29]. Помимо этих исследований были разработаны методы диагностики и мониторинга иммунодефицита, включая лабораторные тесты, методы визуализации и генетические анализы [125]. Методы визуализации, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), могут быть использованы для выявления структурных нарушений в иммунной

системе, таких как лимфоидная гиперплазия, аплазия тимуса и лимфома. Эти исследования также могут быть использованы для мониторинга прогрессирования заболевания и реакции на лечение [41; 65].

Генетические анализы все чаще используются для выявления основных генетических мутаций, вызывающих иммунодефицит. Было показано, что технологии секвенирования всего экзома и секвенирования следующего поколения высокоэффективны при выявлении редких генетических мутаций, вызывающих иммунодефицит, в том числе связанных с ПИД. Эти исследования являются важным достижением современной иммунологии [103; 111]. Различные исследования для оценки иммунной функции имеют свои сильные стороны и ограничения. Выбор подходящего исследования зависит от клинического контекста и предполагаемого основного иммунного дефекта.

Для оценки функции клеточного иммунитета в последние десятилетия показали свою информативность ДНК-маркеры развития Т- и В-клеток – TREC и KREC [24; 100; 175]. Открытие TREC и KREC 1990-х годах принадлежит группе исследователей из США, которые доказали, что в процессе созревания Т- и В-лимфоцитов в тимусе и костном мозге происходит формирование клеточных рецепторов путем рекомбинации генов в ДНК-цепи, что приводит к созданию уникального участка, способного распознавать внешние агенты. Во время каждой рекомбинации происходит удаление небольшого фрагмента цепи с образованием эксцизионных колец TREC и KREC [40]. Эти кольца получили названия: TREC (T-cell Receptor Excision Circle) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle). Открытие TREC и KREC предоставило новые возможности для изучения иммунной системы и привело к лучшему пониманию механизмов перегруппировки генетического материала для генерации разнообразного набора Т-клеточных рецепторов, которые могут распознавать широкий спектр патогенов и реагировать на них. С момента открытия TREC и KREC достаточно изучены, и их использование в качестве маркеров наивных Т- и В-клеток получило широкое распространение в иммунологических исследованиях у пациентов всех возрастных

групп при различных заболеваниях, включая ПИД и вторичные ИДС у новорожденных [131; 216].

TREC являются высокочувствительными и специфичными для раннего выявления заболеваний с Т-клеточным иммунодефицитом, таких как синдром Ди Джорджа, тяжелый комбинированный иммунодефицит и синдром Вискотта–Олдрича, ВИЧ-инфицирования, когда истощение наивных Т-клеток, измеряемое с помощью TREC, связано с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом [45; 175; 237]. При заболеваниях с В-клеточным иммунодефицитом (Х-сцепленная агаммаглобулинемия и общий переменный иммунодефицит) показатели KREC высокочувствительны и специфичны, а при аутоиммунных заболеваниях значения KREC коррелируют с активностью процесса и ответом на терапию [129]. Параметры TREC и KREC использовались для оценки влияния иммуносупрессивной терапии на иммунную систему у реципиентов трансплантата [96; 174]. Исследования показали, что измерение TREC и KREC является быстрым, простым и неинвазивным, относительно недорогим методом, позволяющим проводить скрининг большого числа новорожденных за короткий промежуток времени [75; 162; 173; 174; 185]. Эти маркеры стали важнейшими современными высокочувствительными и специфичными компонентами скрининга иммунодефицитных состояний у новорожденных в составе других тестов и маркеров комплексного неонатального скрининга для выявления широкого спектра генетических и метаболических нарушений [45; 174; 175; 185; 230].

Исследования TREC/KREC у детей с ВПС в мировой литературе единичны. Так, в исследовании V. Medova et al. (2022) было установлено, что уровни TREC были значительно ниже у детей с ВПС по сравнению со здоровыми контрольными группами [229]. В работе Д.А. Черемохина (2022) было продемонстрировано, что при синдроме делеции *22q11.2* наблюдаются синдромы Ди Джорджи, велокардиофасциальный синдром, синдром дефицита TBX1. Фенотипические проявления этого генетического синдрома были очень переменными, а ВПС были выявлены в 72% случаев, лицевой дисморфизм – в 78%, гипоплазия тимуса – в 58%,

снижение TREC – в 49%, психические и неврологические проявления – в 90% случаев. Кроме того, наблюдались CHARGE-синдром, синдром Швахмана-Даймонда, синдром Кабуки 1-го и 2-го типов и хромосомные болезни в вариантах с тяжелым иммунодефицитом: трисомии по 18 и 21 хромосомам, моносомия по X-хромосоме. На основании постморального скрининга TREC/KREC у 271 ребенка авторами было диагностировано 135 случаев ПИД, из них в 50 случаях, т.е. в 37% случаев ПИД, наблюдались ВПС. Изучая погибших детей с ВПС, чья иммунозависимая патология дебютировала на первом году жизни, автор констатирует важность изучения молекулярно-генетических аспектов ПИД в ходе дооперационной диагностики с момента рождения для уменьшения летальности [35].

Кроме того, сообщается о более низких уровнях TREC у младенцев с критическими ВПС по сравнению с младенцами с некритическими ВПС, а также при конотрункальных ВПС [169; 229]. Как известно, конотрункальные ВПС представлены группой структурных врожденных аномалий выводного тракта сердца и сосудов, осуществляющих отток крови из сердца в большой и малый круги кровообращения. Такие пороки являются основной причиной симптоматических цианотичных заболеваний сердца.

В отличие от TREC, имеются ограниченные данные об использовании KREC в качестве биомаркеров ИДС при ВПС. Однако в недавних исследованиях было обнаружено, что уровни KREC были значительно ниже у детей с ВПС по сравнению со здоровыми контрольными группами [235]. Кроме того, уровни KREC положительно коррелировали с размером тимуса, что позволило предположить, что нарушение выработки В-клеток может быть связано с дисфункцией тимуса у пациентов с ВПС [183].

Изучение двух показателей, т.е. TREC и KREC, показало себя многообещающим инструментом для прогнозирования тяжести ВПС. Было установлено, что низкие уровни TREC и KREC ассоциированы с повышенной смертностью у взрослых с ВПС, а низкие уровни TREC и KREC были связаны с более высоким риском инфекций у детей с ВПС [131].

В отечественном ретроспективном исследовании (Дерябина С.С. и др., 2020) были проанализированы истории болезни 29 детей, умерших в течение первого года жизни, у которых была диагностирована ВПС и проявления иммунозависимых патологий. Исследование сосредоточилось на выявлении факторов, способствующих ранней диагностике иммунозависимых заболеваний, связанных с ВПС, в пренатальном периоде [23]. По мнению авторов, не вызывает сомнений тот факт, что выявленные у обследуемых детей аномалии тимуса, особенно его гипо- или аплазия либо диспластические изменения (79% случаев), могут свидетельствовать о нарушениях в системе Т-клеточного и регуляторного компонентов иммунной системы. Для дополнительного подтверждения иммунозависимых патологий мы провели количественный анализ генетических маркеров нарушений Т- и В-клеточного неогенеза – TREC и KREC - в сухих пятнах крови, взятых у новорожденных для неонатального биохимического скрининга. Значения TREC и KREC, полученные с помощью ПЦР в реальном времени, сравнивали с ранее установленными референсными значениями для новорожденных разной степени доношенности [23]. У всех пациентов аналитической группы показатели TREC и KREC оказались ниже референсных пределов, установленных в предыдущих исследованиях. Средние значения TREC у экстремально и глубоко недоношенных пациентов составили 8,9 копий/ 10^4 лейкоцитов (Me 6,4 копий/ 10^4 лейкоцитов), KREC – 17,5 копий/ 10^4 лейкоцитов (Me 13,4 копий/ 10^4 лейкоцитов), у недоношенных легкой и средней степени TREC – 6,9 копий/ 10^4 лейкоцитов (Me 5,8 копий/ 10^4 лейкоцитов), KREC – 2,0 копий/ 10^4 лейкоцитов (Me 1,3 копий/ 10^4 лейкоцитов), у доношенных TREC – 33,2 копий/ 10^4 лейкоцитов (Me 6,4 копий/ 10^4 лейкоцитов), KREC – 6,6 копий/ 10^4 лейкоцитов (Me 3,8 копий/ 10^4 лейкоцитов). Несмотря на разнообразие клинических картин у пациентов аналитической группы, причины их смерти были предсказуемы: неонатальный сепсис (31%), полиорганная недостаточность (28%), дыхательная недостаточность (19%), сердечная недостаточность (10%) и другие. В большинстве случаев постмортальные заключения указывали кардиологический диагноз как основную причину смерти, причем у четырех детей сопутствующей

патологией было иммунодефицитное состояние. Причины смерти, такие как «ранний неонатальный сепсис» и «полиорганная недостаточность» в 59% случаев позволяют сделать вывод о том, что анатомо-физиологические особенности иммунной системы новорожденных, особенно неадекватность иммунного ответа, обусловленная функциональной несостоятельностью иммунитета, способствуют генерализации инфекционного процесса в раннем младенческом возрасте [23].

Таким образом, развитие иммунологической недостаточности у детей с ВПС сопровождается высоким риском инфекционных осложнений кардиохирургических вмешательств. В единичных публикациях указывается, что TREC и KREC могут рассматриваться в качестве новых биомаркеров иммунодефицитных состояний у детей с ВПС, установлено их значительное снижение по сравнению со здоровыми, а также при критических ВПС по сравнению с детьми с некритическими аномалиями [169; 229]. Однако отсутствуют количественные данные о числе и характере послеоперационных инфекционных осложнений кардиохирургии при различных видах ВПС и различных видах вмешательств в зависимости от дооперационных данных скрининга уровня TREC и KREC. Это позволило бы использовать данные скрининга для целенаправленного ведения детей групп риска и определило цель и задачи нашей работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа была выполнена в период с 2021 по 2023 годы на кафедре педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, на кафедре детской кардиологии с курсами сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии врожденных пороков сердца и перинатальной ультразвуковой диагностики, ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, в отделениях новорожденных и детей раннего возраста НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России [10; 11; 14; 17; 20; 30; 118].

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

Проведено проспективное обсервационное когортное исследование с участием 200 детей в возрасте от 3 дней до 12 месяцев (Me=23 дня, Q1-Q3: 9-134,5) из которых 185 (92%) родились доношенными и 15 (7,5%) – недоношенными от 32 до 34 недель гестации. Общая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Из 200 пациентов были 112 мальчиков (56%) и 88 девочек (44%). Экстренно поступили 183 (91,5%) ребенка, в плановом порядке – 17 (8,5%). У 119 (60,4%) были диагностированы бледные ВПС, а у 78 (39,5%) – различные цианотические ВПС (таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов

Показатель	n (%)	p
Мальчики	112 (56%)	0,34951
Девочки	88 (44%)	
Доношенные дети	185 (92,5%)	<0,001
Недоношенные дети (32-34 недели гестации)	15 (7,5%)	
Пациенты с цианотическими ВПС	78 (39,5%)	0,09694
Пациенты с бледными ВПС	119 (60,4%)	
Экстренное поступление	183 (91,5%)	0,017
Плановое поступление	17 (8,5%)	
Пациенты с показаниями к хирургическим вмешательствам	184 (92%)	<0,001
Пациентов, без показания к хирургическим вмешательствам	16 (8%)	

Из 200 госпитализированных детей 56 (28%) детей находились в критическом состоянии, 127 (63,5%) – в тяжелом состоянии, 17 (8,5%) были госпитализированы плановом порядке в состоянии средней степени тяжести. У 41 (20,5%) ребенка, госпитализированного в критическом состоянии на инфузии простагландинов, были диагностированы дуктус-зависимые ВПС и ТМА (форамен-зависимый ВПС).

Диагноз ВПС был установлен на основании анамнеза, клинического обследования и диагностических тестов, включая эхокардиографию и МРТ по показаниям. У детей с цианотическими ВПС наиболее распространенными были ТМА, атрезия легочной артерии, тетрада Фалло, общий артериальный ствол и другие сложные ВПС. Дети с бледными ВПС в критическом состоянии были госпитализированы с синдромом гипоплазии левого желудочка и с критической КОА. Наиболее частыми были ДМЖП, ДМПП и КОА, включая критическую.

Дети с показаниями к кардиохирургическим вмешательствам по поводу ВПС преобладали, по сравнению с детьми без показаний – 184 (92%) и 16 (8%) соответственно ($p < 0,001$).

2.2. Методы исследования

Для предоперационного обследования пациентов использовались клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные методы.

Для изучения полученных данных были разработаны регистрационные карты, которые содержали информацию о семейном анамнезе, состоянии здоровья матери, течении перинатального периода и раннем развитии ребенка, данные о сроках диагностики ВПС, течении настоящего заболевания (одышка во время кормления грудью или отказ от кормления грудью и цианоз), о перенесенных инфекционных заболеваниях и лечении до госпитализации, а также результаты лабораторных и инструментальных методов обследования.

Были проанализированы медицинская документация и результаты наблюдения за детьми, ранее госпитализированными в различные медицинские учреждения.

Также были изучены данные акушерского и гинекологического анамнеза матерей, семейного анамнеза на наличие сердечно-сосудистой, эндокринной и генетической патологии, отягощенного неврологического анамнеза. Анализ семейного анамнеза учитывал наличие отягощенной сердечной патологии, которая определялась как наличие врожденных и приобретенных пороков сердца и синдрома внезапной смерти в молодом возрасте у родственников первой и второй линий родства.

Отягощенным инфекционным анамнезом считали инфекционные заболевания матери во время беременности или инфекционные заболевания у ребенка в период новорожденности до поступления в кардиохирургический стационар, лечение антибиотиками.

При сборе анамнеза выясняли характер предшествующих инфекций, инфекции дыхательных путей, пневмоний, кишечных инфекций, наличие лихорадочных состояний, предыдущие госпитализации или курсы антибактериальной терапии.

Отягощенным неврологическим анамнезом ребенка считали неблагоприятное течение перинатального периода, включая оценку по шкале Апгар 5 баллов и менее за 5-й минуте, использование операций по родоразрешению (акушерские щипцы и вакуумная экстракция), судорожный синдром в периоде новорожденности.

Объективное (физикальное) обследование проводилось с использованием общепринятых методов: осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация и мониторинг артериального давления.

2.2.1. Инструментальные методы обследования

Электрокардиография

Для выполнения ЭКГ использовался электрокардиограф Schiller Cardiovit AT-102 plus (Швейцария) согласно стандартной методике, включающей 12 отведений: 3 стандартных, 3 усиленных от конечностей и 6 однополюсных грудных отведения. Регистрация проводилась в состоянии покоя при скорости движения ленты 50 мм/с.

В ходе анализа ЭКГ определялись следующие параметры: водитель ритма, частота и регулярность сердечного ритма, время атриовентрикулярного проведения (интервал PR), положение электрической оси сердца, а также морфология и продолжительность зубцов P и QRS. Особое внимание уделялось изучению признаков перегрузки отделов сердца, нарушениям ритма (НРС) и проводимости, а также исследованию конечной части желудочкового комплекса и сегмента ST-T. Изменения процесса реполяризации, или изменения ST-T, включали изменение амплитуды, сглаженность или инверсию зубца T в трех и более отведениях.

При оценке частоты сердечных сокращений и интервальных значений ЭКГ за норму принимались данные, полученные в ходе клинико-эпидемиологического исследования «ЭКГ-скрининг детей и подростков Российской Федерации». Анализировались признаки гипертрофии миокарда предсердий и желудочков, а также наличие эктопических НРС, таких как суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия [18; 19].

Эхокардиография

Для проведения трансторакального эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) использовались аппараты Philips Epiq 7 и Philips Affiniti 70. Исследование выполнялось с применением одномерного и двухмерного режимов визуализации в сочетании с доплеровским эхокардиографическим режимом (импульсно-волновой, постоянно-волновой и цветной доплеровский картирование).

Изучение структур сердца проводилось из стандартных позиций, включая парастернальный, апикальный, подреберный и надреберный доступы. Оценивались следующие параметры морфологического и функционального состояния сердца:

Конечный диастолический размер левого желудочка (мм) – переднезадний размер полости левого желудочка в фазе диастолы;

Конечный систолический размер левого желудочка (мм) – переднезадний размер полости левого желудочка в фазе систолы;

Переднезадний размер левого предсердия (мм);

Фракция выброса левого желудочка (%).

Фракция выброса левого желудочка представляет собой относительный показатель насосной функции сердца. Для детей нормальным значением фракции выброса считается более 60% [6; 36].

Для оценки линейной скорости кровотока, степени стеноза и выявления регургитирующих потоков, а также недостаточности клапанов, применялись доплеровские режимы визуализации. Одномерные и двумерные режимы использовались в сочетании с доплероэхокардиографией для более точной диагностики [36].

На основе полученных данных формулировался диагноз, который служил основой для выбора тактики лечения. В случаях сложных ВПС, результаты ЭХО-КГ уточнялись данными МРТ и ангиографии.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Общий клинический анализ крови получен на гематологическом анализаторе Advia 2120i (Siemens, Германия). В клиническом анализе крови оценивались количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула, относительное и абсолютное количество число нейтрофилов и лимфоцитов. За референсные показатели

субпопуляций лимфоцитов у детей использованы значения, представленные F. Tosato et al. (2015) [157] (таблица 2).

Таблица 2 – Референсные значения субпопуляций лимфоцитов периферической крови у детей разных возрастных групп (Tosato F. et al., 2015) [157], $n \times 10^6/\text{л}$, Me (Q1-Q3)

	Возрастные группы					
	0-3 мес.	3-12 мес.	1-2 года	2-6 лет	6-12 лет	12-18 лет
Me (Q1-Q3)	5740 (4054-7048)	5690 (3320-7006)	4685 (3873-6141)	3800 (2340-5028)	2500 (1662-3448)	2285 (1340-3173)

Абсолютную лимфопению считали если снижение числа лимфоцитов было менее нижние границы диапазона для соответствующего возрастов.

В биохимическом анализе крови определялись рутинные показатели: белковые фракции, уровень С-реактивного белка (референтные значения 0-10 мг/л), альбумин, содержание электролитов, показатели цитолиза – билирубин с фракциями, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза. Для оценки маркеров повреждения миокарда исследовали тропонин I, КФК, КФК-МВ.

Иммунологические исследования

Количественная оценка клеточного и гуморального иммунитета впервые в отечественной практике для детей с ВПС проводилась на основании нового скрининга TREC/KREC. В процессе созревания Т- и В-лимфоцитов в тимусе и костном мозге происходит формирование клеточных рецепторов посредством перестройки генов в цепи ДНК с целью создания уникального участка, распознающего чужеродный агент.

Во время каждой такой рекомбинации из цепи вырезается небольшой фрагмент, образующий эксцизионное кольцо. Эти кольца получили названия: TREC (T-cell Receptor Excision Circle) (эписомальная кольцевая молекула ДНК, образующаяся при реаранжировке генов Т-клеточного рецептора) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle) (эписомальная кольцевая молекула ДНК, образующаяся при реаранжировке генов В-клеточного рецептора).

Перед операцией всем детям было проведено определение ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени дополнительно к обычным гематологическим и биохимическим анализам крови в соответствии с ТУ 21.20.23-001-17608775-2017 для оценки клеточного и гуморального иммунитета.

Исследование включало получение стандартных образцов плазмиды, калибровку и количественный анализ TREC, KREC и альбумина. Для количественного определения ДНК TREC использовался набор реагентов для диагностики *in vitro* «БиТ-тест» (Generium) в соответствии с ТУ 21.20.23-002-17608775-2021. Нормативные показатели, использованные в исследовании, были разработаны на основе широкого спектра возрастных детских популяций для внедрения скрининга в 2023 году и представлены в приложениях к набору (таблицы 3-4).

Таблица 3 – Референсные значения, граничные значения копий TREC/KREC на 10^5 клеток в зависимости от возраста (цельная кровь) (Tosato F. et al., 2015) [157]

TREC	0-1 год	1-6 лет	6-18 лет
Мин	200	80	30
KREC	0-1 год	1-6 лет	6-18 лет
Мин	250	100	40

Таблица 4 – Граничные значения копий TREC/KREC на 10^5 клеток в сухих пятнах крови (скрининг новорожденных) (Tosato F. et al., 2015) [217]

TREC	450
KREC	250

Регистрационное удостоверение №РЗН2021/15873 от 29.11.2021 разработано в результате проведенных работ по проверке анализа и установлению эталонных норм. Регистрационное удостоверение, в свою очередь, выдано на медицинское изделие «Набор реагентов для диагностики *in vitro* "БиТ-тест"» для

количественного определения ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по ТУ 21.20.23-002-17608775-2021.

2.3. Статистическая обработка данных

Первоначальный размер выборки не был рассчитан. Для статистической обработки данных использовали программный пакет «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Шапиро-Уилка. Анализ показал, что данные не соответствуют нормальному распределению. В связи с этим, для последующих расчетов применялись методы непараметрической статистики. Средние значения представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me; Q1-Q3). Для определения статистической значимости различий количественных показателей между группами использовали U-критерий Манна-Уитни. Качественные показатели описывались с помощью абсолютных и относительных частот. Взаимосвязь между изучаемыми признаками анализировалась с использованием таблиц сопряженности и критерия χ^2 Пирсона. В случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой ячейке четырехпольной таблицы было менее 10, применялся точный критерий Фишера для оценки уровня значимости различий. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика наблюдавшихся детей

3.1.1. Клиническая характеристика обследованных детей

Проведен анализ медицинских документов, данных объективного и комплексного клинико-инструментального обследования 200 детей с ВПС, поступивших в кардиохирургические отделения для новорожденных детей и детей первого года жизни НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева в период с 2020 года по 2022 год включительно. Возраст детей составил от 3 дней до 12 месяцев, медиана возраста – 23 дня (Q1-Q2: 9-134,5).

Гендерное различие детей было статистически незначимым ($p=0,34951$): 112 (56%) мальчики и 88 (44%) девочек. В большинстве случаев дети были доношенными ($n=186$; 93%), реже – недоношенными ($n=14$; 7%). У 126 (63%) детей ВПС были диагностированы пренатально. В критическом состоянии, в том числе на инфузии простогландинов, были госпитализированы 56 (28%) младенцев преимущественно с дуктус-зависимыми ВПС ($n=41$; 20,5%). Дуктус-зависимые ВПС были представлены цианотическими пороками и критической КОА. Остальные дети были госпитализированы в плановом порядке после предварительного консультирования специалистами центра (таблица 5).

Таблица 5 – Клиническая характеристика пациентов, $n=200$

Параметры		n (%)	p
Пол	Мальчики	112 (56%)	0,34951
	Девочки	88 (44%)	
Гестационный возраст	Доношенные	186 (93%)	<0,001
	Недоношенные	14 (7%)	
Момент постановки диагноза	Пренатально	126 (63%)	0,00209
	Постнатально	74 (47%)	
Состояние при поступлении	Критическое	56 (48,5%)	<0,001
	Некритическое	144 (51,5%)	

Состояние детей оценивалось на основании комплексного дооперационного обследования, которое включало объективное исследование сердечно-сосудистой системы, ЭКГ, ЭХО-КГ, в некоторых сложных случаях методы ангиографии и МРТ, а также рутинные гематологические и биохимические анализы крови.

Всем детям до операции проводился иммунологический скрининг с определением ДНК TREC (T-cell Receptor Excision Circle) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circle) – методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для оценки количественных и функциональных характеристик Т- и В-клеточного иммунитета.

При анализе проводилось сравнение с нормативными показателями, разработанными при исследовании широкого спектра возрастных детских популяций при подготовке к внедрению скрининга в 2023 году для детей с ВПС в возрасте от 3 дней до 12 месяцев. Нормальным уровнем для новорожденных и детей до 12 месяцев жизни считали TREC - 450 копий/105 клеток, KREC - 250 копий/105 клеток (средний уровень).

3.1.2. Гендерная характеристика младенцев с врожденными пороками сердца

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, в нашем исследовании наблюдалась тенденция к более высокой распространенности ВПС среди новорожденных мужского пола по сравнению с женским полом – 112 (56%) и 88 (44%) соответственно ($p=0,34951$) (рисунок 4).

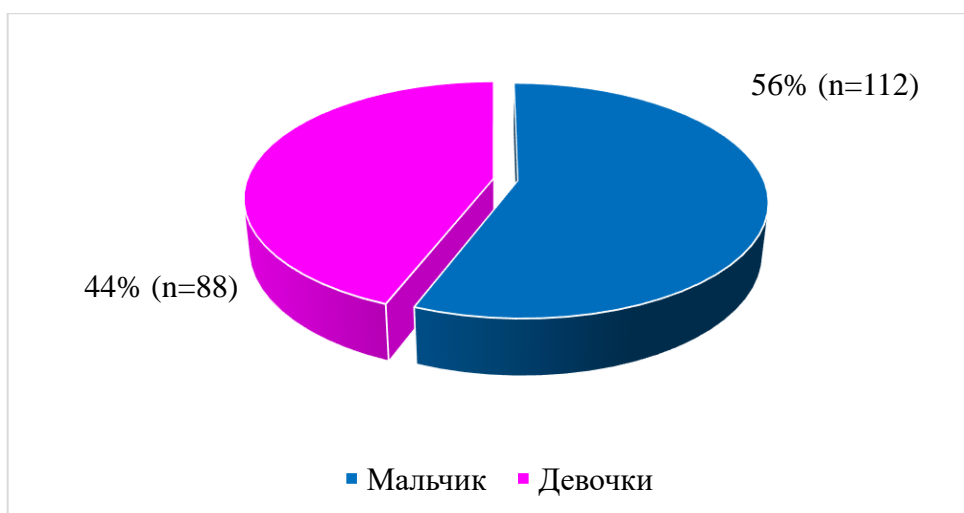


Рисунок 4 – Гендерная характеристика детей с ВПС, n=200

Это наблюдение согласуется с современными исследованиями S.Y. Parvar et.al (2023), которые на основании обследования 8145 новорожденных с ВПС указывали на более высокую частоту ВПС среди новорожденных мужского пола, с соотношением мальчиков и девочек 2,6. При этом данная тенденция была особенно выражена в группах детей с септальными дефектами и ОАП [186].

3.2. Виды врожденных пороков сердца

На основании комплексного обследования у трех пациентов не подтвердились диагнозы ВПС и была диагностирована другая патология (неонатальная волчанка с полной поперечной блокадой проводящих путей сердца, рабдомиома, дивертикул Коммереля (*lusoria diverticulum*) (рисунок 5). Это подтверждает сложности и порой недостаточную квалификацию специалистов при первичной диагностике ВПС.

У большинства детей (n=123; 62,4%) были диагностированы бледные ВПС, у 74 (37,5%) – различные цианотические ВПС (p<0,001) (рисунок 6).

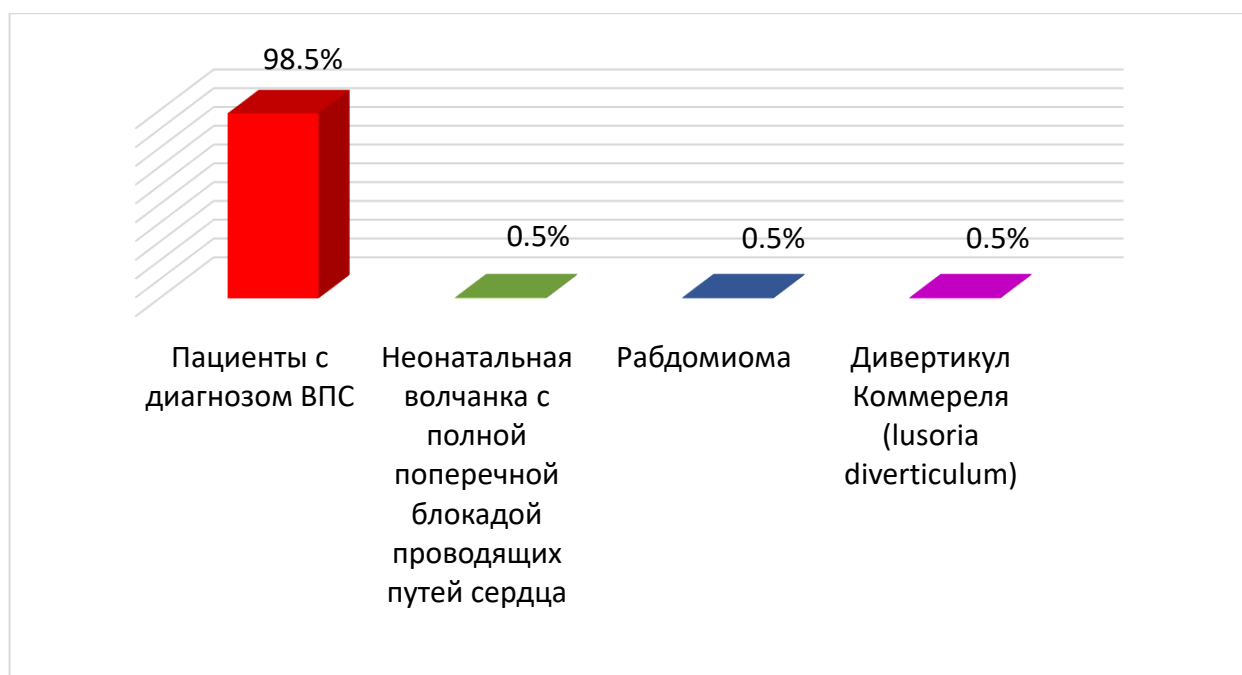


Рисунок 5 – Распределение детей по диагнозам, n=200



Рисунок 6 – Виды ВПС у госпитализированных детей, n=197

Это согласуется с рядом зарубежных исследований. Так, в современном исследовании 8147 новорожденных, проведенном S.Y. Parvar et.al (2023) [186], также было подтверждено, что бледные ВПС встречаются чаще, чем цианотические. Авторы обнаружили бледные ВПС в 77,22% случаев, а цианотические ВПС – в 22,78%. Комплексное обследование позволило точно установить морфологические виды ВПС у 197 детей (таблица 6).

Таблица 6 – Диагнозы пациентов с ВПС после комплексного обследования в стационаре

Диагноз	Количество пациентов	
	Число	Процент
Большой ОАП	3	1,5%
Критический стеноз аорты	2	1%
Клапанный стеноз легочной артерии	6	3%
ДМЖП	27	13,7%
ДМЖП + клапанный стеноз легочной артерии	6	3%
ДМЖП множественные	11	5,6%
ДМПП (большой)	5	2,5%
ДМЖП + ДМПП	19	9,6%
КОА + ДМЖП	7	3,6%
КОА + множественный ДМЖП	2	1%
КОА + ОАП	9	4,6%
КОА + ДМПП	13	6,6%
ДМПП + клапанный стеноз легочной артерии	5	2,5%
АВК полная форма	5	2,5%
АВК + множественные ДМЖП	3	1,5%
АВК + общее предсердие + аномалия положения сердца	1	0,5%
АВК + общее предсердие	1	0,5%
АВК + стеноз легочной артерии	2	1%
Тотальный аномалия дренаж легочных вен	5	2,5%
Частичный аномальный дренаж легочных вен	6	3%
Общий артериальный ствол	4	2%
Тетрада Фалло	4	2%
Аномалии Эбштейна	1	0,5%
Атрезия легочной артерии	8	4,1%
Атрезия трехстворчатого клапана	6	3%
Синдром гипоплазии левого желудочка	6	3%
Единственный желудочек + КОА	3	1,5%
ТМА	13	6,6%
ТМА + двойное отхождение сосудов от правого желудочка	1	0,5%
ТМА + стеноз легочной артерии	3	1,5%
Двойное отхождение сосудов от правого желудочка	3	1,5%
Двойное отхождение сосудов от правого желудочка + критический стеноз легочной артерии	3	1,5%
Двойное отхождение сосудов + КОА	3	1,5%
ВСЕГО	197	100%

У госпитализированных детей с бледными ВПС наиболее частыми были ДМЖП и/или их комбинация с ДМПП и КОА, а также ОАП большого диаметра и критическая КОА (рисунок 7).

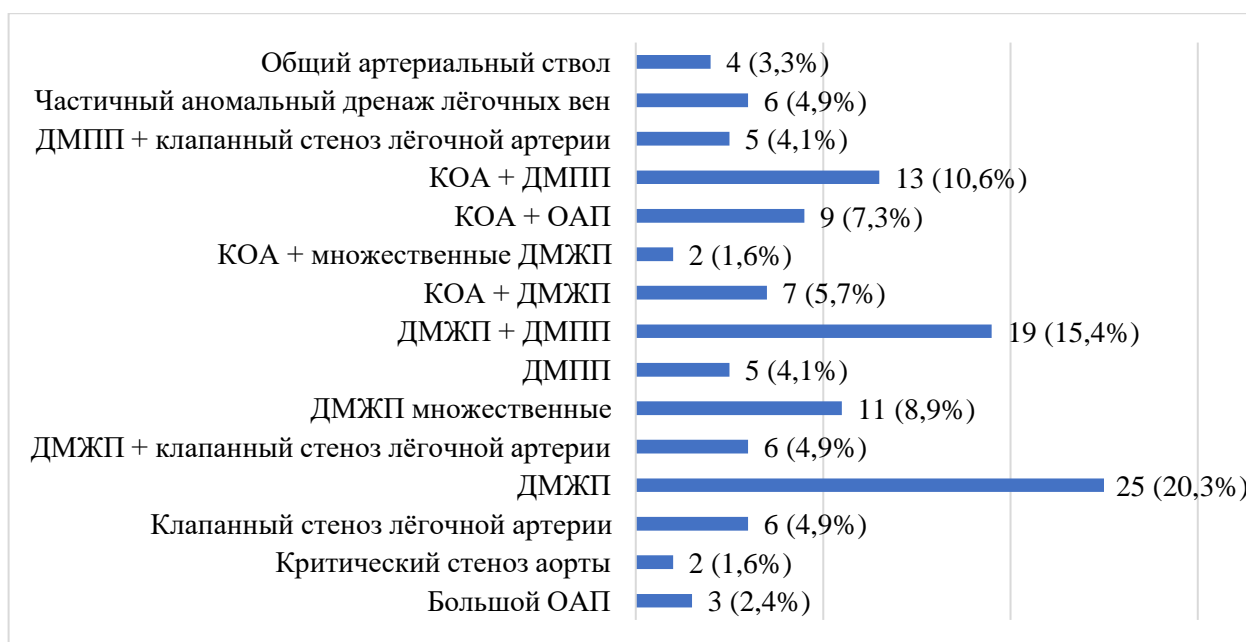


Рисунок 7 – Бледные ВПС у госпитализированных младенцев, n=123

Исследования S.Y. Parvar et al. (2023) 6307 пациентов с «бледными» ВПС выявили наибольшую частоту ДМПП, которые составили 65,9% (85 на 1000 новорожденных) [186]. Чаще всего авторы наблюдали вторичные дефекты, дефекты в виде открытого овального окна и небольшого дефекта межпредсердной перегородки. ОАП занимал второе место по распространенности среди бледных ВПС (32,5% наблюдений) и 15,4% составили ДМЖП. КОА занимала минимальное место по частоте встречаемости (7 на 1000 новорожденных) в категории бледных ВПС [186]. Некоторое различие с нашими данными легко объяснимо, так как ряд ВПС, обнаруженных авторами, как правило, не требовали кардиохирургического вмешательства в периоде новорожденности и первых месяцев жизни, а некоторые ВПС, являясь «минимальными», могли вообще не нуждаться в дальнейших кардиохирургических вмешательствах. У обсуждаемой нами категории младенцев показаниями к госпитализации стали ранняя тяжелая сердечная недостаточность и критические состояния.

В нашем исследовании из 74 детей с цианотическими ВПС наиболее частыми были ТМА, как в изолированной форме (17,6%), так и в сочетании с другими пороками (5,5%). Атрезия легочной артерии (10,8%) была вторым ВПС по частоте встречаемости. Были также выявлены тетрада Фалло (5,4%) и другие сложные ВПС со стенозом легочной артерии (10,8%), атрезия трехстворчатого клапана (8,1%), синдром гипоплазии левого желудочка (8,1%), полная форма АВК (6,8%) в сочетании с общим предсердием (2,7%) и др. (рисунок 8).

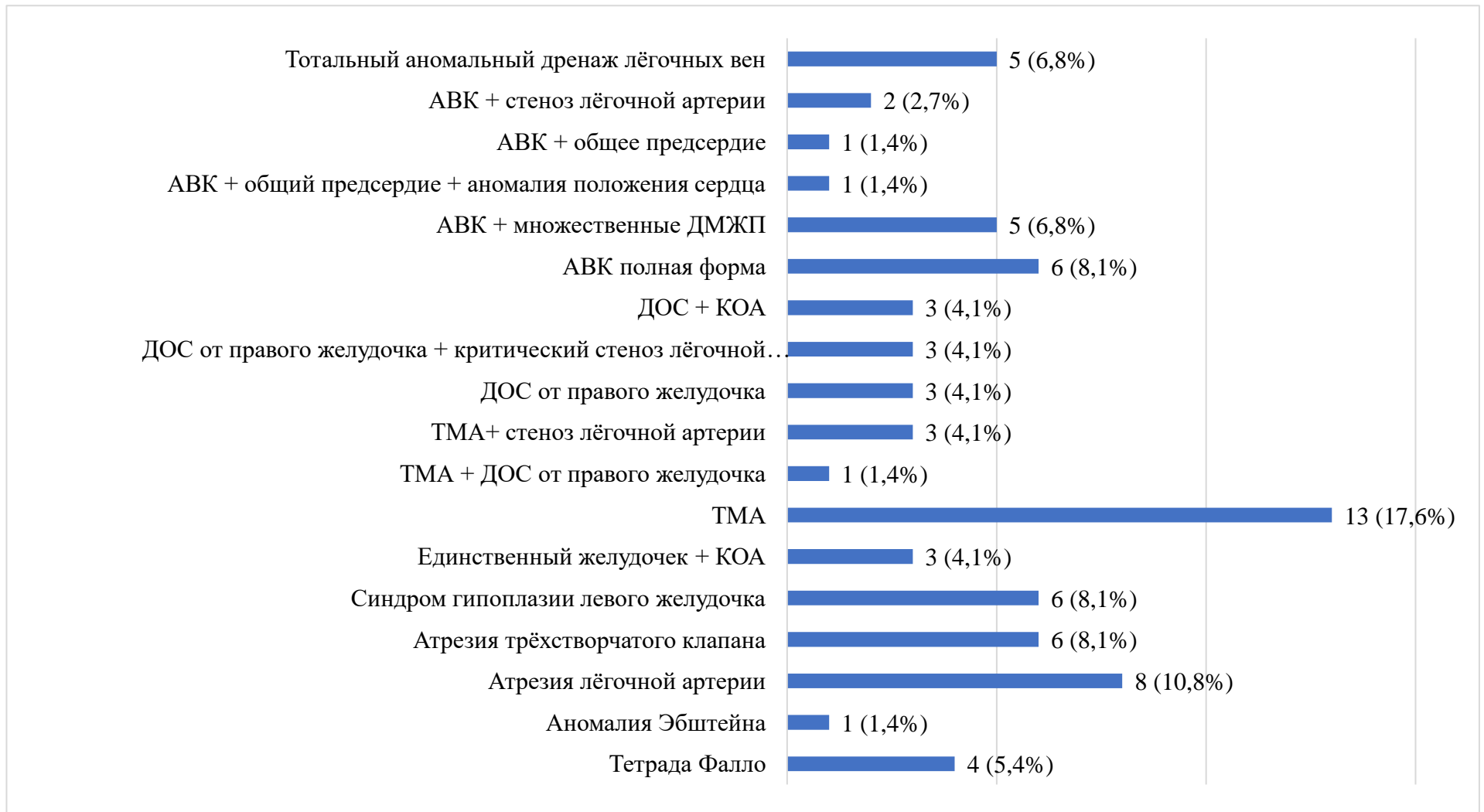


Рисунок 8 – Цианотические ВПС у госпитализированных младенцев, n=74

В исследовании, проведенном А. Kumar и К. Bhargava (2017)) [148], у 158 детей в возрасте от 0 до 6 лет на основании клинического обследования и ЭХО-КГ были диагностированы цианотические ВПС. В числе обследованных пациентов было 100 мальчиками и 58 девочек, то есть так же, как и в нашем исследовании, преобладали младенцы мужского пола. Тетрада Фалло и его варианты были наиболее распространенным типом ВПС, доля которого составляла 40,5% среди всех цианотичных ВПС. Полная ТМА была следующей по распространенности среди цианотических ВПС с распространенностью 11,4%.

Также в работе А. Kumar и К. Bhargava (2017)) [148] были выявлены такие цианотические ВПС, как двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка (10,1%), атрезию трехстворчатого клапана (8,9%), тотальный аномальный дренаж легочных вен (7,6%), единственный желудочек сердца (6,3%), атрезию легочной артерии с ДМЖП (5%), аномалию Эбштейна (3,8%), общий артериальный ствол (2,5%) и другие ВПС, такие как общее предсердие, изолированная атриовентрикулярная дискордантность и тяжелый стеноз легочной артерии с открытым овальным отверстием) [148]. В исследовании S.Y. Parvar et al. (2023) наиболее распространенными цианотическими ВПС были ТМА и тетрада Фалло [186].

Малое число пациентов с тетрадой Фалло в нашей исследовании объясняется тем, что возраст госпитализированных младенцев в большинстве случаев составил 1-2 месяца. При Тетраде Фалло в таких случаях показания к кардиохирургическому лечению ограничены критическим стенозом выводного отдела правого желудочка сердца или выраженной гипоплазией ствола и ветвей легочной артерии. В большинстве случаев госпитализированные в стационар цианотические пациенты поступали в критическом состоянии при других цианотических конотрункальных ВПС.

3.2.1. Виды конотрункальных врожденных пороков сердца

В большинстве случаев структуру цианотических ВПС составили пороки конотрункуса – 21,3% (n=42) от числа всех ВПС (n=197) и 56,8% от числа цианотических ВПС (n=74). Конотрункальные ВПС представлены группой структурных врожденных аномалий выводного тракта сердца и сосудов, осуществляющих отток крови из сердца в большой и малый круги кровообращения. Такие ВПС являются основной причиной симптомных цианотичных заболеваний сердца. В нашем исследовании наиболее распространенными типами конотрункальных пороков сердца были ТМА (31%), различные варианты и комбинации двойного отхождения сосудов от правого желудочка (16,7%) и атрезия легочной артерии (19%) (рисунок 9).

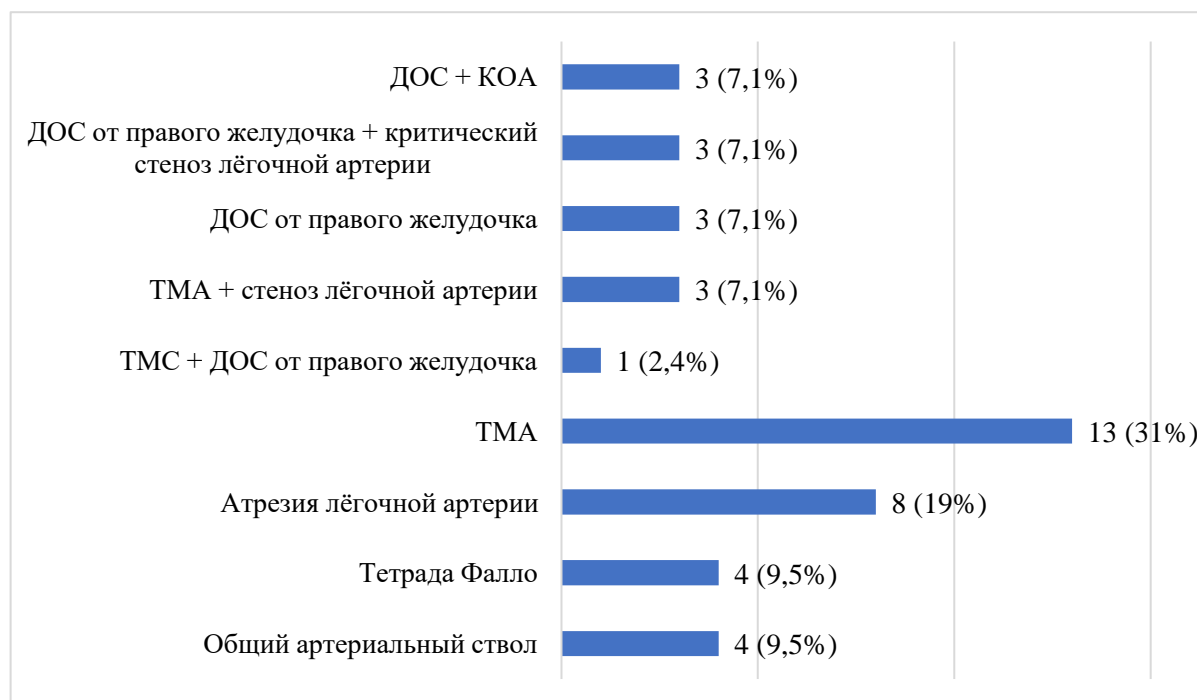


Рисунок 9 – Виды конотрункальных ВПС, n=42

Наши данные о распространенности конотрункальных ВПС несколько перекликаются с результатами работы А. Keleş et al. (2022), в которой в ходе пренатального скрининга различные ВПС плода были диагностированы у 396

беременных [63]. Конотрункальные аномалии сердца были выявлены у 102 (25,8%) плодов. У 33 (33,3%) пациентов была диагностирована тетрада Фалло, у 30 (30,3%) – двойное отхождение сосудов от правого желудочка, у 16 (16,2%) – ОАП, у 16 (16,2%) – ТМА, у 4 (4%) – перерыв дуги аорты типа В.

3.2.2. Синдромальные формы врожденных пороков сердца

Синдромальные формы ВПС были диагностированы у 10 детей (5,1%) из всех ВПС (n=197), в том числе синдром Дауна – в 5 (50%) случаях (в 1 случае в сочетании с множественными ВПР), синдром Ди Джорджи – в 3 (30%) случаях, синдром Вильямса – в 1 (10%) наблюдении. У 1 (10%) ребенка ВПС диагностирован в составе фетального алкогольного синдрома (рисунок 10).

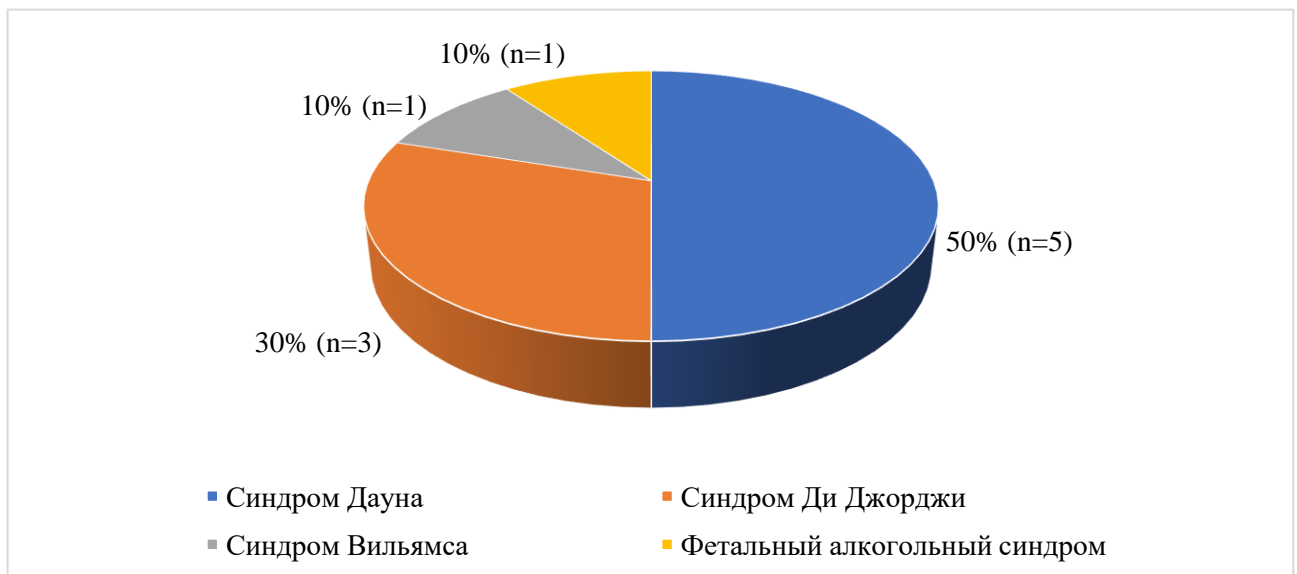


Рисунок 10 – Синдромальные формы ВПС, n=10

У детей с генетическими синдромами наиболее часто отмечались единичные и множественные ДМЖП. При синдроме Дауна в 40% случаев наблюдалась полная форма АВК (рисунок 11).



Рисунок 11 – Виды ВПС у детей с генетическими синдромами

В исследовании Д.А. Черемохина (2022) так же была обнаружена достаточно высокая распространенность синдрома Ди Джорджи, а в Свердловской области эта аномалия наблюдалась с частотой до 1 на 9895 новорожденных [35]. В исследовании A. Meberg et al. (2007) [164] из 662 ВПС в 146 (22%) случаях имелись сопутствующие пороки, из них 52 (36%) детей имели хромосомные аномалии (исключительные микроделеции), 26 (18%) — генетические синдромы/микроделеции, 1 (0,7%) — тератогенный синдром и 67 (46%) — экстракардиальные пороки развития.

Распространенность ВПС с сопутствующими аномалиями в 1994-2005 годах значительно выше, чем в 1982-1993 годах, в основном за счет увеличения числа хромосомных трисомий (0,5 против 1,1 на 1000; $p=0,026$), что связывают с увеличением возраста рожаящих женщин.

В нашей выборке пациентов с ВПС отсутствовали синдром Тернера, синдром Нунана, синдром Кабуки из 13 видов генетических аномалий часто сочетающихся с ВПС, о которых упоминают работы D.J. Radford (1988) (1988) [208], A. Meberg et al. (2007) [164], M.E. Pierpont et al. (2007) [104]. Множественные ВПР были обнаружены у 4 детей, в том числе энтерогенная киста брюшной полости с внутриутробным перекрутом, врожденная гипоплазия мышцы, опускающей правый угол рта, двусторонний уретерогидронефроз 2-3 стадии, врожденный порок развития мозга в виде агенезии мозолистого тела, расщелина твердого и мягкого неба (таблица 7).

Таблица 7 – Множественные ВПР

Вид ВПС	Экстракардиальные ВПР
<i>Situs viscerus inversus</i> , неопределенно сформированное леворасположенное сердце, общий открытый атриовентрикулярный канал, единое предсердие, единственный правый желудочек с одним общим атриовентрикулярным клапаном, ДОС от правого желудочка с мальпозицией магистральных артерий	Энтерогенная киста брюшной полости с внутриутробным перекрутом, врожденная гипоплазия мышцы, опускающей правый угол рта
Дефект ДМЖП, ДМПП, ОАП, трехкомпонентный митральный клапан	ВРП мочевыводящей системы (двусторонний уретерогидронефроз 2-3 стадии), Синдром Дауна
Множественные ДМЖП, подклапанный стеноз митрального клапана	ВПР мозга: агенезия мозолистого тела.
ДМЖП, ДМПП, ОАП, гипоплазия перешейка аорты	Расщелина твердого и мягкого неба, губы правостороннее

3.3. Кардиохирургическое лечение (виды коррекции)

У 13 (6,6%) детей с ВПС показания к кардиохирургическому вмешательству не подтвердились, так как имели место простые «минимальные» ВПС без нарушений гемодинамики (таблица 8).

Таблица 8 – «Минимальные» ВПС, не нуждающиеся в кардиохирургической коррекции, n=13

Виды дефектов	Количество пациентов
Небольшой мышечный ДМЖП (4 мм) + небольшие ДМПП	3 (23,1%)
Небольшой ДМЖП + небольшой стеноз легочной артерии (градиент не более 20 мм рт.ст)	2 (15,4%)
Небольшой ДМЖП + умеренная КОА (градиент не более 30 мм рт.ст)	1 (7,7%)
Умеренная КОА и/или гипоплазия перешейка аорты	3 (23,1%)
АВК неполная форма + стеноз легочная артерия (градиент не более 30 мм рт.ст)	1 (7,7%)
Небольшой стеноз легочной артерии (градиент не более 20 мм рт.ст)	2 (15,4%)
Небольшой ОАП (3 мм)	1 (7,7%)
ВСЕГО	13 (100%)

Показания к операциям были установлены у 184 детей (93,4%). Различные виды кардиохирургических операций, такие как радикальные (74,5%), паллиативные (15,2%), гемодинамические (6%) и эндоваскулярные (4,3%) (рисунок 12).

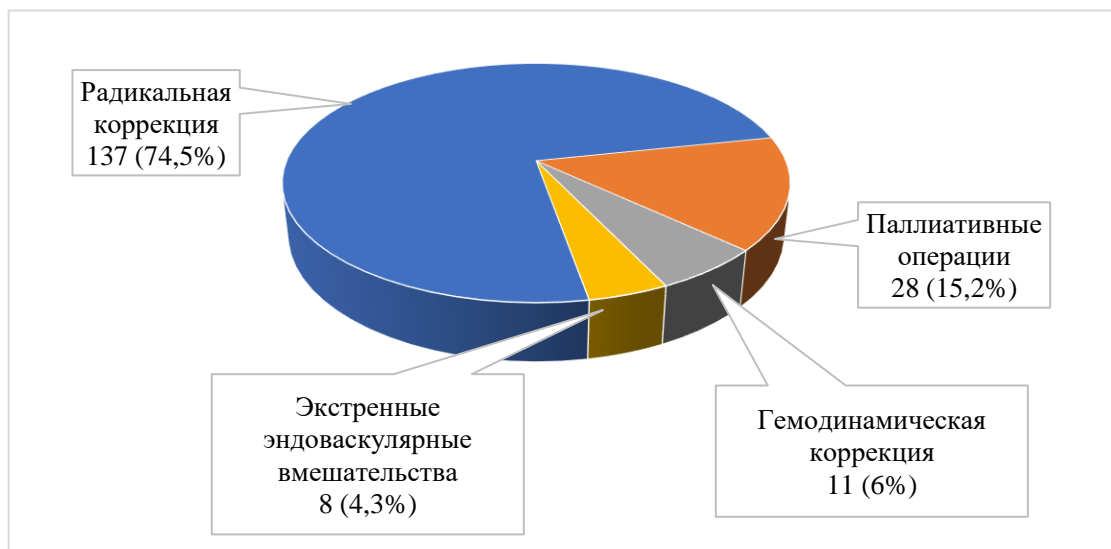


Рисунок 12 – Виды кардиохирургического лечения детей с ВПС, n=184

В 137 (74,5%) случаях осуществлялась радикальная коррекция, что достоверно превышало другие виды вмешательств ($p < 0,001$).

Операции заключались в различных методах восстановления нормальной анатомии сердца: пластика септальных дефектов, резекция КОА с анастомозом

«конец в конец», пластика дефектов и клапанов при атриовентрикулярной коммуникации, радикальная коррекция Тетрады Фалло, операция артериального переключения при ТМА (таблица 9).

Таблица 9 – Виды радикальной коррекции ВПС, n=137

Виды ВПС	Характеристика операций
ДМЖП, n=27	Пластика ДМЖП
Множественные ДМЖП, n=11	Пластика множественных ДМЖП
ДМЖП + ДМПП, n=33	Пластика ДМЖП, пластика ДМПП
Общий открытый атриовентрикулярный канал, n=12	Коррекция открытого общего атриовентрикулярного канала одной ксеноперикардальной заплатой с пластикой правого компонента общего клапана и левого компонента общего клапана
КОА, n= 31	Резекция КОА с наложением анастомоза «конец-в-конец»
Тетрада Фалло, n=4	Радикальная коррекция тетрады Фалло с пластикой выводного отдела правого желудочка, ствола и левой ветви легочной артерии ксеноперикардальной заплатой
D-транспозиция магистральных артерий, n=17	Операция артериального переключения
Критический стеноз клапана аорты, n=2	Открытая комиссуротомия аортального клапана

У 28 (15,2%) детей были выполнены паллиативные операции, направленные на облегчение симптомов, уменьшение гипоксемии и/или сердечной недостаточности и улучшение качества жизни: анастомозы по Блелоку, процедуры Мюллера (таблица 10).

Таблица 10 – Виды паллиативных операций при ВПС, n=28

Виды ВПС	Характеристика операции
Тетрада Фалло, комбинированный стеноз легочной артерии, гипоплазия системы легочной артерии, n=11	Анастомозы по Блелоку. Ревизия и замена модифицированного подключично-легочного анастомоза по Блелоку
Синдром гипоплазии левого сердца: гипоплазия левого желудочка, стеноз и гипоплазия митрального клапана, атрезия аортального клапана, n=6	Операция Мюллера, раздельное суживание легочной артерии, стентирование открытого артериального протока, транслюминальная баллонная атриосептостомия
Множественные ДМЖП, n=11	Операция Мюллера, наложение манжеты на ствол легочной артерии

У 11 (6%) пациентов требовалось проведение этапной операции в рамках гемодинамической коррекции пороков сердца: операции двунаправленного анастомоза Глена, операции Норвуда и Фонтена (таблица 11).

Таблица 11 – Виды операций по гемодинамической коррекции при ВПС, n=11

Виды ВПС	Характеристика операций
Синдром гипоплазии левых отделов сердца, ОАП, два межпредсердных сообщения, n=9	Операции Норвуда
Синдром гипоплазии левых отделов сердца, n=1	Операции двунаправленного анастомоза Глена
Атрезия трехстворчатого клапана, n=1	Операция Фонтена

В 8 (4,3%) случаях при критических стенозах клапанов легочной артерии или аорты потребовались экстренные эндоваскулярные вмешательства (таблица 12).

Таблица 12 - Виды экстренных эндоваскулярных вмешательств, n=8

Виды ВПС	Характеристика операций
Критический стеноз клапана аорты, n=2	Транслюминальная баллонная вальвулопластика клапанного стеноза аорты
Критический стеноз клапана легочной артерии, n=6	Транслюминальная баллонная вальвулопластика клапанного стеноза легочной артерии

Таким образом, выбор оптимального хирургического вмешательства в группе из 184 пациентов с ВПС был представлен широким спектром кардиохирургических процедур в соответствии с морфологическими характеристиками, клинической картиной, тяжестью порока, экстренностью вмешательств. Открытые операции проводились в условиях искусственного кровообращения.

Заключение по общей характеристике больных

Таким образом, полный анализ выборки 200 младенцев с ВПС, включенных в наше исследование, показал тенденцию к более высокой распространенности ВПС среди новорожденных мужского пола по сравнению с женским – 112 (56%) и 88 (44%) соответственно, хотя различия не достигли статистической значимости

($p=0,34951$). В 56 (28%) наблюдений дети находились в критическом состоянии при поступлении в кардиохирургическую клинику, 10 (5,1%) представляли синдромальные формы и 42 (21,3%) пороки конотрункуса.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ДООПЕРАЦИОННОГО ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

4.1. Результаты иммунологического скрининга

По результатам дооперационного скрининга TREC и KREC для оценки количественных и функциональных характеристик Т- и В- клеточного иммунитета средние значения TREC в периферической крови составили 1010 (Q1-Q3: 3445-1690), средние значения KREC в периферической крови составили 1360 (Q1-Q3: 781-2480).

У 153 (76,5%) детей уровень TREC был нормальным. У 45 (22,5%) детей было выявлено снижение уровня TREC, а у 2 (1%) пациентов было обнаружено снижение TREC и KREC (рисунок 13).

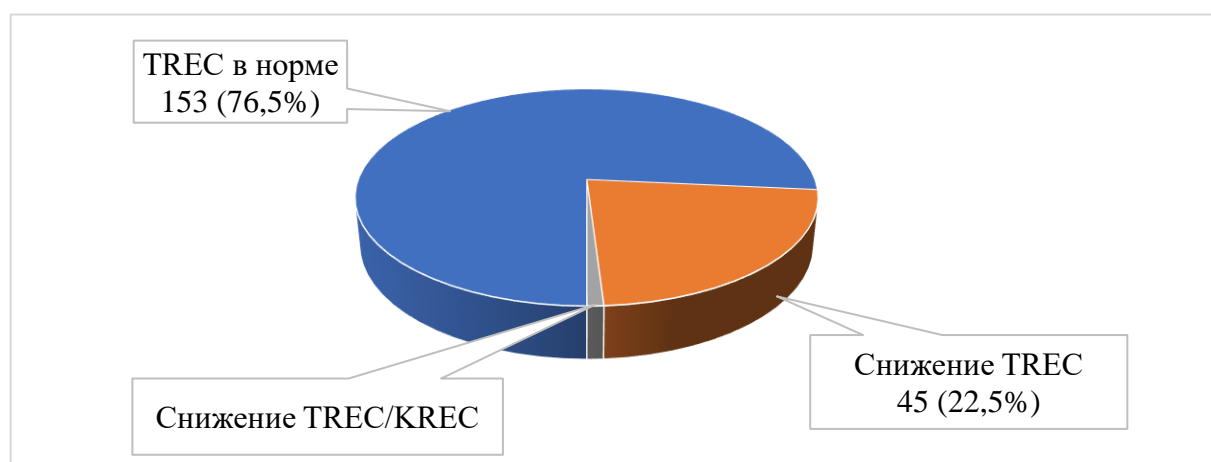


Рисунок 13 – Результаты иммунологического скрининга при поступлении в кардиохирургический стационар, n=200

Медиана значений TREC в периферической крови у 47 (23,5%) детей с положительными результатами скрининга составили 352 (Q1-Q3: 183-410), что было статистически значимо ниже ($p=0,001$), чем у детей с нормальными показателями – 1310 (Q1-Q3: 904-1985).

Исследования иммунологических нарушений при ВПС немногочисленны. Однако склонность детей с ВПС к инфекции, возможно, может быть частично объяснена лежащим в ее основе ИДС, что было показано в исследовании D.J. Radford и Y.H. Thong (1988) [208], в котором была выявлена высокая частота ИДС у детей с ВПС. Наблюдая широкий спектр дефицитов иммуноглобулинов (как при пороках с шунтированием крови, так и при стенотических пороках) и ассоциацию между наличием ИДС и склонностью к инфекционным заболеваниям у исследуемой группы детей, авторы акцентируют внимание на важности включения измерений подклассов IgG в комплекс диагностических мероприятий у детей с ВПС.

Позже, в исследовании D.J. Radford et al. (1990) [207] было установлено, что из 66 детей с ВПС в 53% случаев дефекты гуморального звена характеризовались дефицитом подклассов IgG. Выявленная авторами важная особенность в виде большей выраженности патологии иммунитета с нарушением функции Т-клеток и изменениями подклассов IgG у цианотических детей с конотрункальными аномалиями, такими как Тетрада Фалло, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, ТМА и общий артериальный ствол, учитывалась нами при дальнейшем анализе, хотя патология В-клеточного иммунитета по снижению уровня KREC в нашей выборке пациентов практически не наблюдалась.

Использование скрининга TREC и KREC в единичных зарубежных исследованиях достаточно противоречивы. Так, исследование M.C. Van Zelm et al. (2011) [189] подтвердило, что низкие уровни TREC и KREC коррелируют с повышенной смертностью у взрослых пациентов с ВПС, что подтверждает информативность и прогностическое значение этих маркеров для скрининга.

Исследование T. Jiang et al. (2016) показало, что низкие уровни TREC и KREC коррелируют с повышенным риском инфекций у детей с ВПС [140].

Ретроспективный анализ K. Kennedy et al. (2020) содержания TREC в медицинских картах 441 новорожденных с ВПС и сопоставлении с данными неонатального скрининга, видами ВПС, генетическими диагнозами и видами кардиохирургического вмешательства, так же подтвердил высокую достоверность

результатов TREC для скрининга первичного тяжелого комбинированного иммунодефицита [238].

В исследовании В.Т. Davey et al. (2019) [227] было установлено, что в среднем уровень TREC у новорожденных с ВПС достоверно ниже, чем в общей популяции (180,1 копий/мкл против 312,5 копий/мкл; $p < 0,001$). Дети с ВПС и инфекционным воспалением имели более низкие медианные значения TREC, чем дети без ВПС (143,0 копий/мкл против 186,7 копий/мкл; $p < 0,001$). Сочетание недоношенности и низкого уровня TREC при ВПС значимо увеличивало частоту госпитализации по поводу инфекции (ROC-AUS = 0,89). Ограничением исследования была его ретроспективность. Результаты исследования В.Т. Davey et al. (2019) показали возможность использования скрининга для выявления новорожденных с ВПС, подверженных наибольшему риску заражения, что открывает потенциальные возможности для кардиохирургического вмешательства [227].

Анализ полученных нами результатов показал, что из числа детей со сниженным содержанием TREC было больше детей с цианотическими ВПС ($n=29$; 62%), чем детей с бледными пороками ($n=18$; 38%), что достоверно ($p < 0,001$) отличалось от распределения в группе детей с нормальными показателями TREC (рисунок 14).

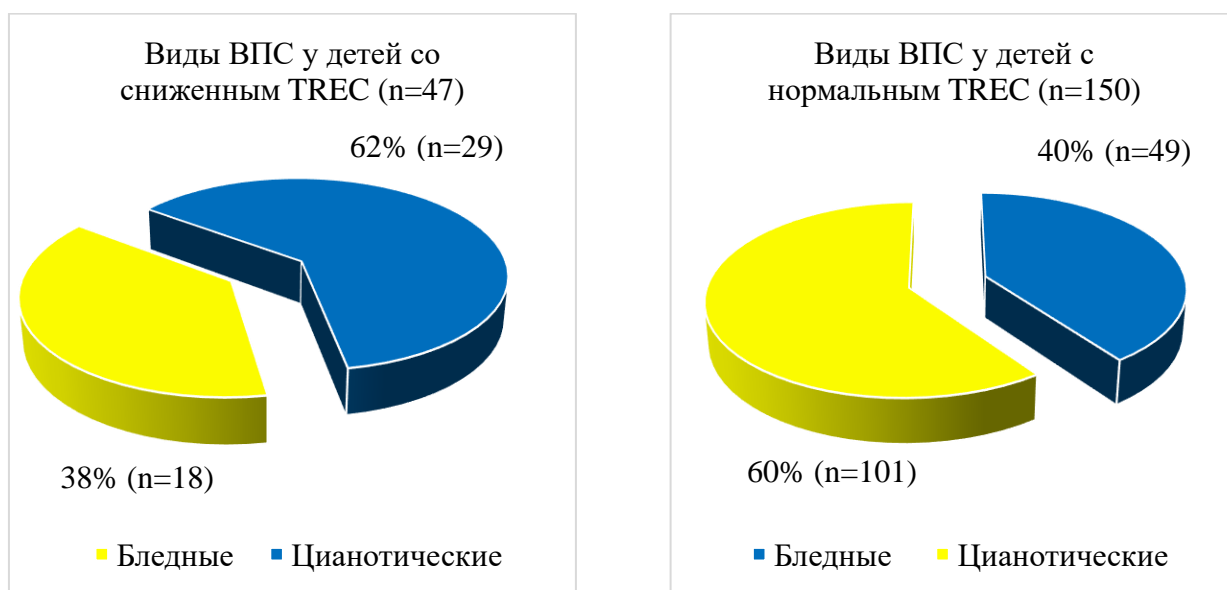


Рисунок 14 – ВПС ($n=197$) у детей со сниженным ($n=47$) и нормальным ($n=150$) уровнем TREC, $p=0,00004$

В свою очередь, дальнейший анализ показал, что среди детей с цианотическими ВПС было значимо больше детей (39%) со снижением TREC, чем среди детей с бледными пороками (15%) (рисунок 15).

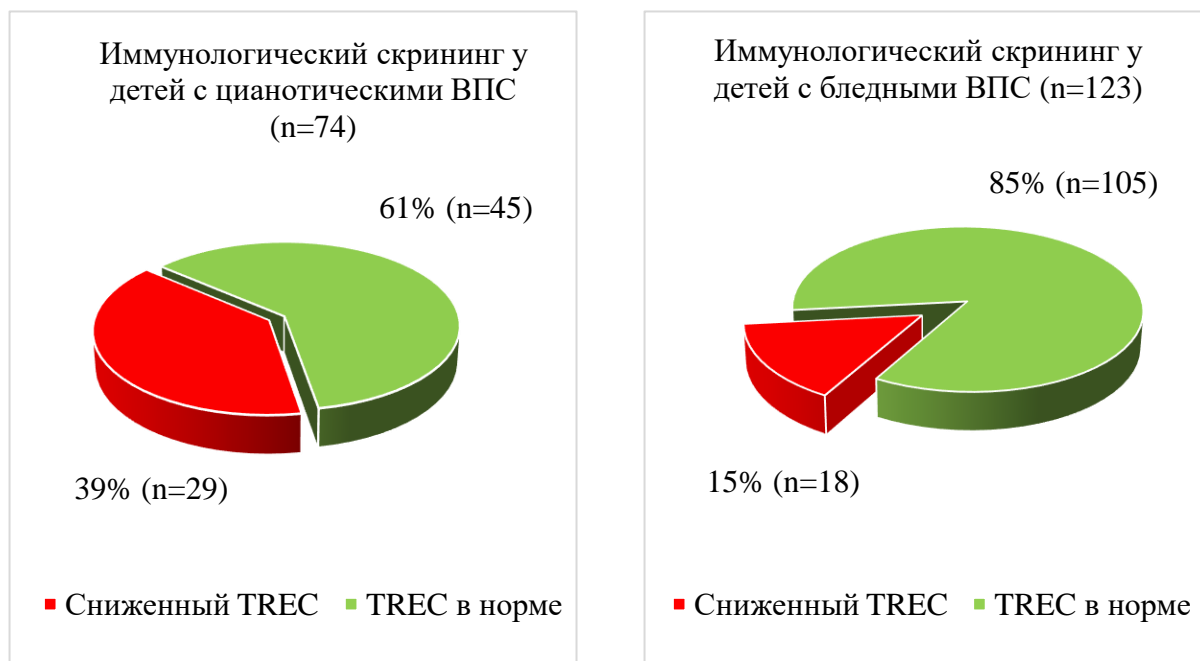


Рисунок 15 – Иммунологический скрининг у детей с цианотическими (n=74) и бледными (n=123) ВПС (p<0,001)

Виды ВПС у детей со сниженными и нормальными уровнями TREC представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Встречаемость нормального и сниженного уровня TREC в зависимости от вида ВПС, n (%)

Параметры		Нормальный уровень	Сниженный уровень	p
Виды ВПС	Цианотический ВПС	101 (60%)	18 (38%)	<0,001
	Бледные ВПС	49 (40%)	29 (62%)	
	Конотрункальные ВПС	8 (19%)	34 (81%)	0,001
	Неконотрункальные ВПС	142 (91,6%)	13 (8,4%)	
Состояние при поступлении	Критическое	15 (9,8%)	41 (87,2%)	0,001
	Некритическое	138 (90,2%)	6 (12,8%)	

Виды бледных и цианотических ВПС у детей со сниженными уровнями TREC представлены на рисунке 16. В структуре цианотичных ВПС преобладали такие пороки, как ТМА (21,3%) и атрезия легочной артерии (17%).

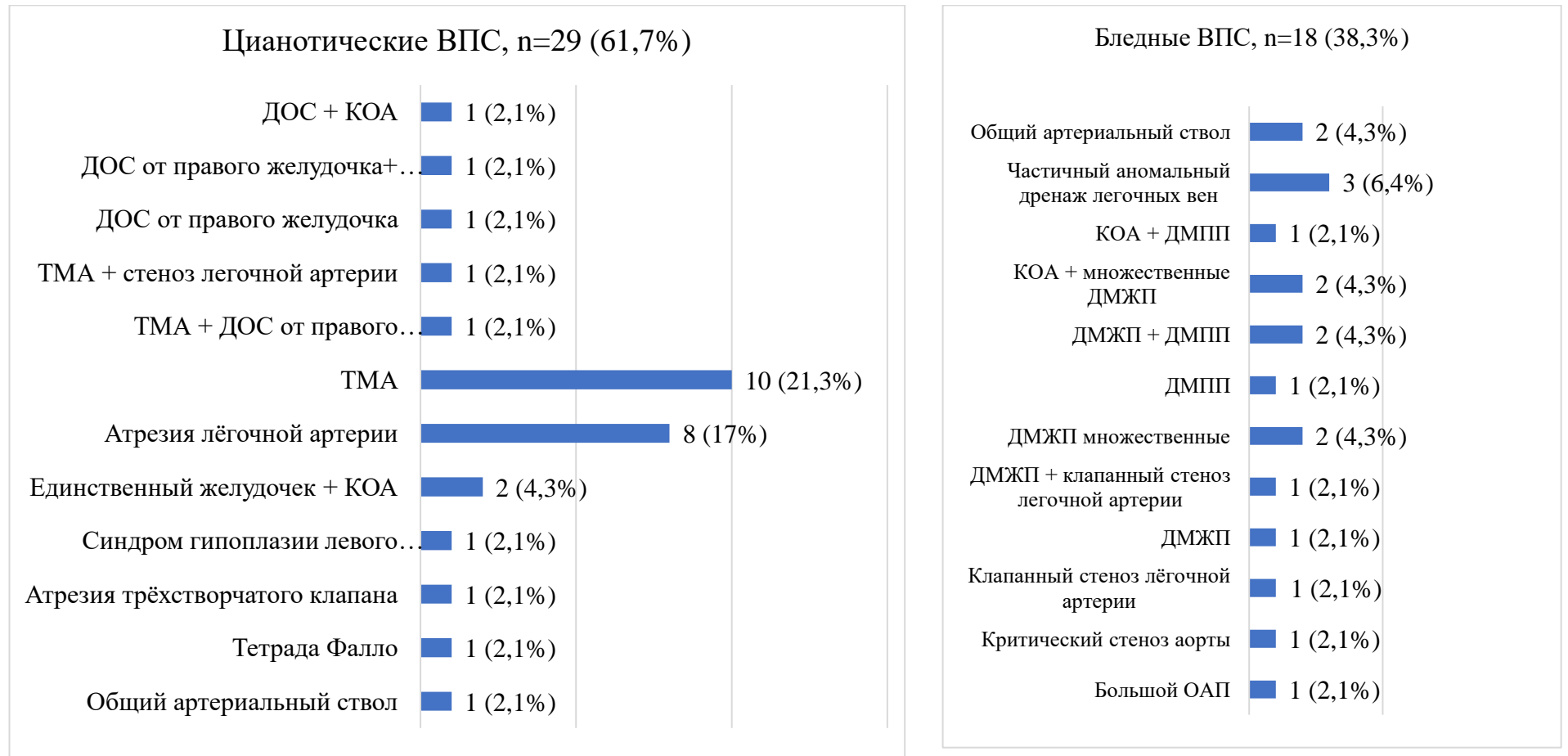


Рисунок 16 – Цианотические (n=29) и бледные (n=18) ВПС у детей со сниженным TREC (n=47), p<0,001

Анализируя полученные данные, следует отметить, что роль гипоксемии в нарушении иммунитета изучалась А. А. Kiani et al. (2021) [223], которые выявили усиление экспрессии фактора HIF-1 (димерного белкового комплекса, выполняющего много важных функций в иммунитете) при снижении уровня кислорода и тканевой гипоксии. Полученные данные во многом объясняют снижение различных механизмов иммунной защиты, выраженное в большей степени при цианотических ВПС. Экспрессия HIF может быть вызвана как самой гипоксией, так и другими факторами, связанными с патологическим стрессом. HIF-1 экспрессируется и обнаруживается в популяциях иммунных клеток: макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты и иммунные лимфоидные клетки. Экспрессия HIF-2 обнаруживается в эндотелиальных клетках, некоторых иммунных клетках и индуцируется цитокинами в ответ на гипоксию. По нашему мнению, понимание молекулярных механизмов экспрессии HIF в ответ на гипоксию объясняет многие нарушения иммунитета при ВПС.

Е. Krzywinska, С. Stockmann (2018) показали, что гипоксия является отличительной чертой отечных, инфицированных или поврежденных тканей, а адаптация к недостаточной оксигенации тканей регулируется факторами HIF [147]. Данные молекулы являются ключевыми медиаторами клеточного ответа на гипоксию, но они, кроме того, провоцируются психологическим стрессом, процессами воспаления, бактериальной инфекцией и онкологией. Кроме того, молекулы HIF являются центральными регуляторами многих врожденных и адаптивных иммунологических функций, включая миграцию, презентацию антигена, выработку цитокинов и антимикробных пептидов, фагоцитоз, а также клеточное метаболическое перепрограммирование. Характерной особенностью иммунных клеток является их способность проникать и функционировать в тканях с низким уровнем питательных веществ и кислорода. В исследовании подчеркивалась роль HIF в функционировании клеток врожденного и адаптивного иммунитета при гипоксии, с акцентом на модуляцию иммунометаболизма гипоксией.

У. Chen и Т. Gaber (2021) полагают, что гипоксия и HIF-ответ оказывают различное влияние на иммунную активность в норме и в патофизиологическом контексте, влияя на инициацию и распространение иммунного ответа и

способствуя развитию иммунной дисфункции при аутоиммунитете. Таким образом, вполне вероятно, что пути реагирования на гипоксию, включая ННФ, значительно влияющие на воспаление и иммуноопосредованные воспалительные заболевания, включая аутоиммунные заболевания, могут служить многообещающими терапевтическими мишенями для терапевтических фармакологических вмешательств в быстро развивающейся области поиска лекарств [64].

Большую часть цианотических ВПС составляли конотрункальные пороки, т.е. аномалии путей оттока из желудочков сердца. Пороки конотрункуса, т.е. группа структурных врожденных аномалий выводного тракта сердца и сосудов, осуществляющих отток крови из сердца в большой и малый круги кровообращения. Такие пороки являются основной причиной симптоматических цианотичных заболеваний сердца: ТМА, атрезия легочной артерии и тетрада Фалло. Поэтому фактор артериальной гипоксемии при этих пороках играет здесь, по-видимому, важную роль в выявленных нами нарушениях иммунодефицита.

Так, в нашем исследовании среди детей с неконотрункальными пороками было лишь 8,4% детей с нарушениями Т-клеточного иммунитета, определяемые по снижению уровня ТREC, в то время как среди детей с пороками конотрункуса таких детей было 81% ($p=0,01$) (рисунок 17).

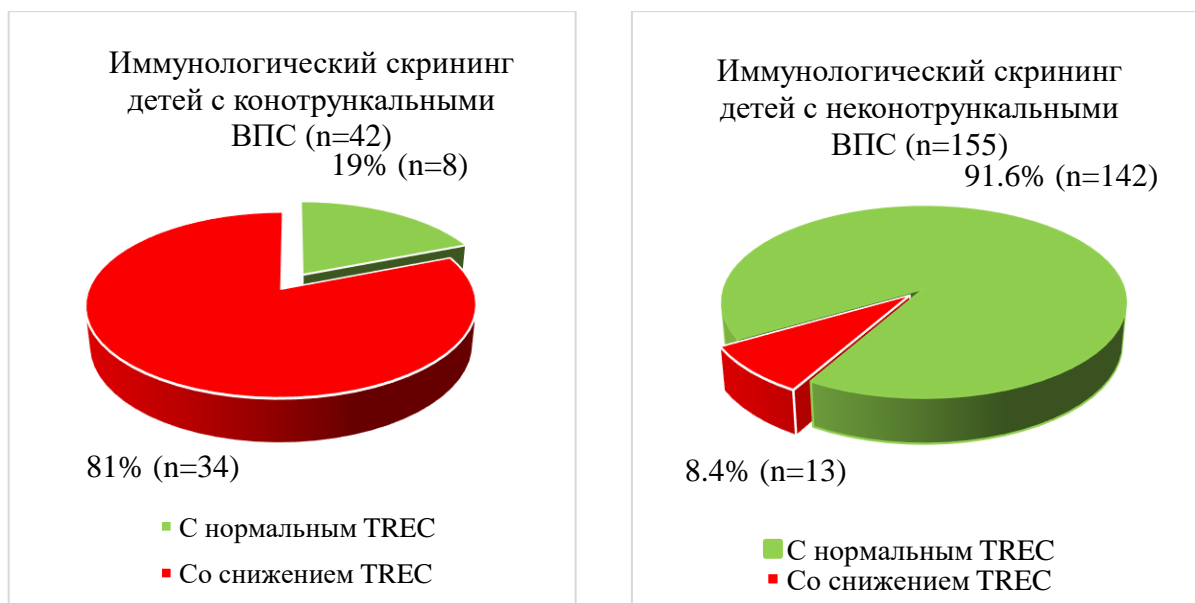


Рисунок 17 – Иммунологический скрининг у детей с конотрункальными (n=42) и неконотрункальными (n=155) ВПС

В исследовании D. Radford et al. (1990) [207] было продемонстрировано, что дети с конотрункальными аномалиями (тетрада Фалло, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, ТМА и общий артериальный ствол) больше предрасположены к иммунодефицитным состояниям, и даже у несиндромальных пациентов с ВПС был выявлен дефицит иммуноглобулинов и Т-клеток.

4.2. Иммунологический скрининг детей с врожденными пороками сердца, поступивших в критическом состоянии

При анализе зависимости снижения уровня ТREC от общей тяжести состояния детей при поступлении в кардиохирургический стационар оказалось, что среди детей, поступивших в критических состояниях (n=56; 28,4%) было значительно больше детей со снижением ТREC (n=41;73.2%), чем детей с нормальными значениями Т-клеточного иммунитета (n=15;26,8%) (р<0,001) (рисунок 18).



Рисунок 18 – Иммунологический скрининг детей, поступивших в критическом состоянии, n=56

Среднее значение TREC в периферической крови у детей, поступивших в критических состояниях, составило 399 (Q1-Q2: 259-500), что было статистически значимо ниже ($p=0,001$), чем у детей, поступивших в некритических состояниях, где среднее значение для TREC составило 1215 (Q1-Q2: 886,5-1905). Уровни KREC в этих группах оставались в рамках нормы – 1375 (Q1-Q2: 790-455) и 1320 (Q1-Q2: 692-2490) соответственно и статистически значимо не различались. Анализ показал, что среди детей, поступивших в стационар в тяжелом и среднетяжелом, но не в критическом состоянии было лишь 9,8% детей с нарушениями Т-клеточного иммунитета по уровню TREC. В то же время среди детей, поступивших в критическом состоянии, с такими нарушениями было значимо больше (87,2%, $p=0,001$) (рисунок 19).

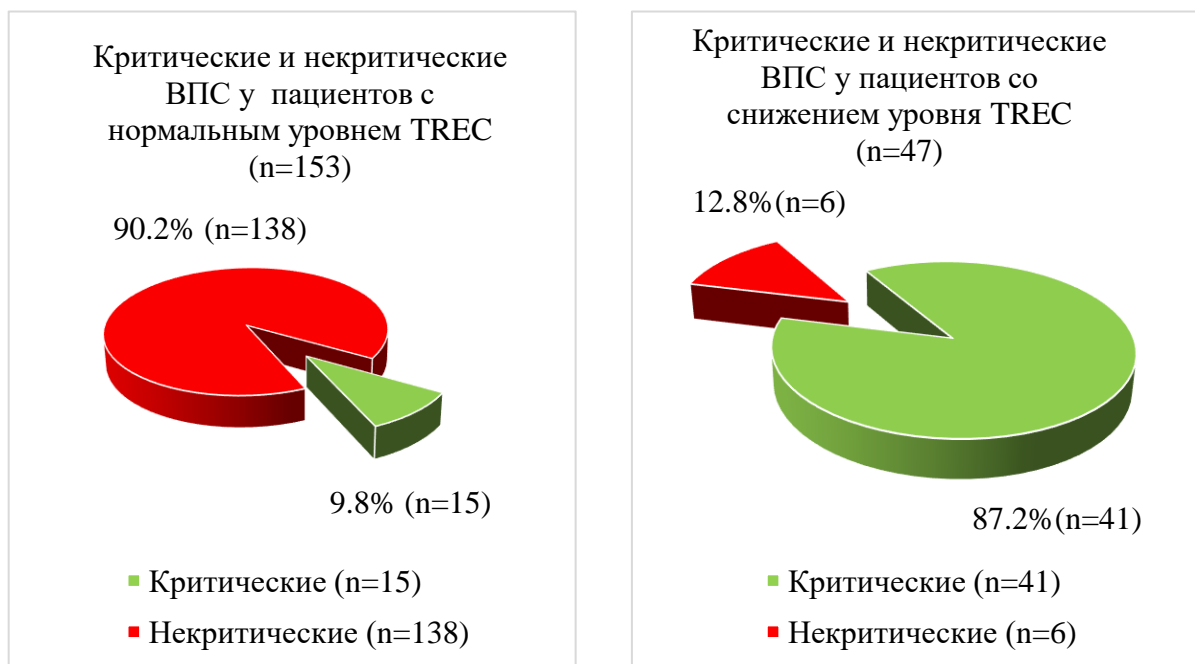


Рисунок 19 – Критические ВПС среди детей с нормальным и сниженным уровнем TREC ($p=0,00013$)

По мнению многих авторов, дети с критическими ВПС, цианотическими пороками и пороками конотрунотрункуса чаще предрасположены к развитию иммунодефицита с нарушением функции Т-клеток и дефицитом иммуноглобулинов (особенно подгруппой IgG, в основном IgG4), чем пациенты с

шунтами и стенотическими пороками, у которых чаще всего отмечается менее выраженный дефицит иммуноглобулинов [120; 222].

L.M. Wienecke et al. (2022) предполагают, что нарушение функции тимуса, аномальная дифференцировка лимфоцитов и хроническое воспаление играют ключевую роль в точных механизмах, лежащих в основе связи между иммунодефицитом и ВПС [126]. Практический интерес представляет поиск связи между самым хирургическим вмешательством и развитием иммунодефицита у детей с ВПС. По мнению A. Ahmed et al. (2022) хирургическая коррекция ВПС, включающая частичное или полное удаление тимуса, способствует развитию врожденных и адаптивных иммунодефицитов [45].

Анализ данных скрининга в нашем исследовании показал, что снижение уровня TREC наблюдалось у всех 10 детей с синдромальными формами ВПС: 5 (2,5%) детей с синдромом Дауна, 3 (1,5%) – синдром Ди Джорджи, 1 (0,5%) – синдром Вильямса и у 1 (0,5%) ребенка с множественными стигмами дизэмбриогенеза на фоне фетального алкогольного синдрома, а также у всех детей (n=4) с множественными ВПР в виде энтерогенной кисты брюшной полости с внутриутробным перекрутом, врожденной гипоплазией мышцы, опускающей правый угол рта; двусторонним уретерогидронефрозом 2-3 стадии, ВПР мозга в виде агенезии мозолистого тела, расщелины твердого и мягкого неба (таблица 14).

Различия статистически значимы у детей со сниженным TREC среди детей с синдромальными формами ВПС 10 (5%) ($p < 0,001$) и среди детей с множественными пороками развития 4 (2%) ($p < 0,001$) по сравнению с числом таковых в общей выборке детей с ВПС. ПИД ($p = 0,0003$) у детей с синдромальными формами ВПС и множественными пороками развития ($p = 0,00017$).

Наши данные вполне позволяют предположить наличие ПИД у данной категории пациентов с ВПС, поскольку в 100% случаев у этих пациентов наблюдалось снижение абсолютных значений TREC. В медицинской литературе сообщалось примерно о 13 синдромах, при которых иммунодефицит и ВПС могут сосуществовать. Некоторые генетические синдромы особенно часто сочетаются с

ВПС, в том числе синдром Дауна, врожденная аспления, синдром Ди Джорджи (синдром делеции 22q11.2), синдром Кабуки [143; 223].

Таблица 14 - TREC у пациентов с синдромальными формами ВПС

Синдром	Дефекты	TREC (на 10 ⁵)
Синдром Дауна , n=5	Множественные ДМЖП, n=1	44
	Дефект межпредсердной перегородки + ОАП, n=1	177
	Общий открытый атриовентрикулярный канал, n=2	152
		189
	Гипоплазия системы легочной артерии + тетрада Фалло, n=1	197
Синдром Ди Джорджи, n=3	ДМЖП, n=3	39
		140
		245
Синдром Вильямса, n=1	Комбинированный стеноз легочной артерии (подклапанный, клапанный, надклапанный) (n=1)	150
Фетальный алкогольный синдром, n=1	Множественные дефекты межжелудочковой перегородки, n=1	74
Пациенты с ВПС без иммунных нарушений (n=137)		250-450

Некоторые исследования показали, что генетические факторы способствуют сочетанному возникновению ВПС и иммунодефицита, поскольку при обоих состояниях могут обнаруживаться идентичные генетические аномалии. Предлагается дальнейшие исследования для лучшего понимания механизмов и установления генетических факторов, лежащих в основе и способствующие этой ассоциации [143; 223]. В исследовании Д.А. Черемохина (2022) было выявлено в 37% случаев ПИД у детей с ВПС, при синдроме Ди Джорджи в 72% случаев наблюдались ВПС, в 58% — гипоплазия тимуса и в 49% случаев — снижение уровня TREC. Автор констатирует важность изучения молекулярно-генетических аспектов ПИД в ходе дооперационной диагностики с момента рождения для уменьшения летальности [35].

При оценке дооперационного уровня лимфоцитов в общей выборке детей с ВПС, ориентируясь на нормативы F. Tosato et al. (2015) [157], было обнаружено,

что у большинства детей с ВПС их уровень был нормальным и значимо не различался при «бледных» и цианотических ВПС (таблицы 15-16).

Таблица 15 – Абсолютное количество лимфоцитов и вид ВПС

Вид ВПС	Количество детей	Me (Q1-Q3), $\times 10^3$
Бледный ВПС	123	5,1 (Q1-Q3: 4,2-6,4)
Синий ВПС	74	5,1 (Q1-Q3: 3,7-6,3)

Таблица 16 – Содержание лимфоцитов и Вид ВПС

Лимфопения	«Бледный» ВПС Количество детей	«Синий» ВПС Количество детей	Количество детей всего
Нет	116	67	183
Да	7*	7*	14
Всего	123	74	197

* Различия статистически не значимы ($p=0,32$).

Для оценки функционального состояния лимфоцитов их количественное содержание сопоставлялось с уровнем ТREC. Известно, что лимфопения не всегда сочетается со снижением уровня ТREC и, напротив, при нормальном уровне лимфоцитов может наблюдаться их снижение, что свидетельствует о функциональной незрелости ряда лимфоидных клеток.

Среди 47 пациентов со снижением уровнями ТREC у 23,4% ($n=11$) детей наблюдалось значительное снижение уровня лимфоцитов, в то время как у 76,5% ($n=36$) количественное содержание лимфоцитов было нормальным. Снижение ТREC на фоне нормального уровня лимфоцитов подтверждает их функциональную недостаточность и необходимость проведения нового скрининга Т-клеточного иммунитета детям с ВПС (таблицы 17-18, рисунок 20).

Таблица 17 – Абсолютное количество лимфоцитов и уровень ТREC

ТREC	Количество детей	Me (Q1-Q3), $\times 10^3$
Норма	153	5,3 (Q1-Q3: 4,2-6,4)
Снижен	47	4,3 (Q1-Q3: 3,6-6,1)

Таблица 18 – Содержание лимфоцитов и уровень TREC

Лимфопения	TREC в норме	TREC снижен	Всего детей
Нет	150	36	186
Да	3*	11*	14
Всего	153	47	200

* Различия статистически значимы ($p < 0,001$).

Лимфоциты играют центральную роль как во врожденном, так и в адаптивном иммунитете. Снижение абсолютного количества лимфоцитов, вторичное по отношению к врожденному или приобретенному ИДС, значительно влияет на повышенную восприимчивость к инфекциям.

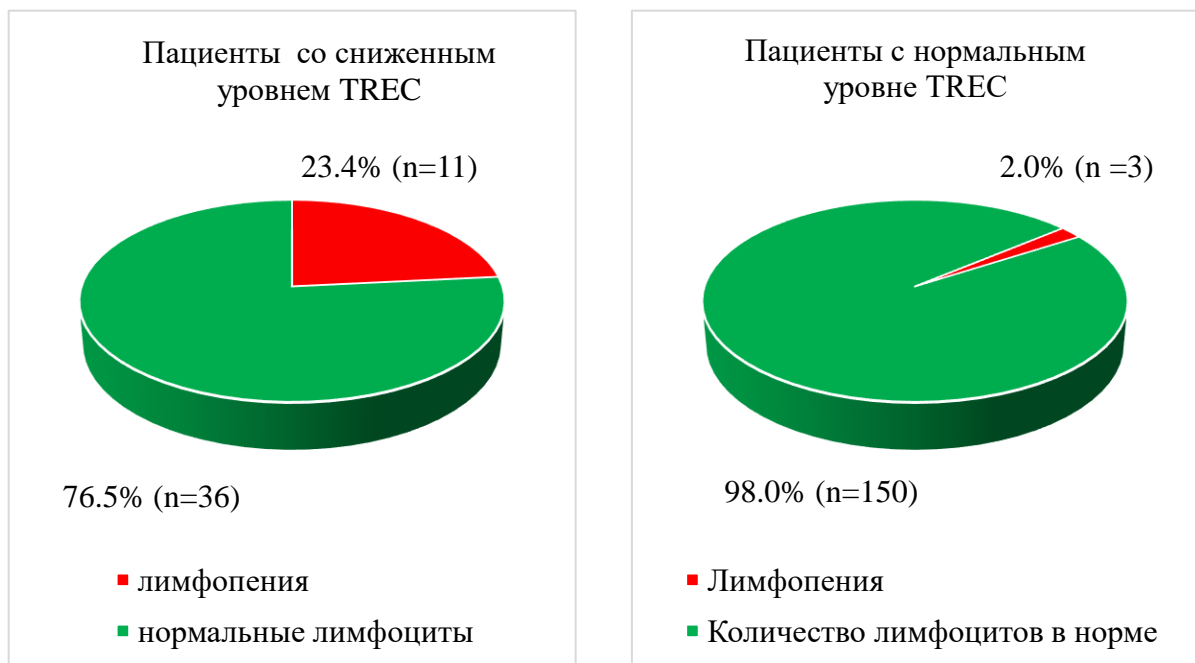


Рисунок 20 – Содержание лимфоцитов и уровень TREC

В исследовании A.G. Cabrera et al. (2009) было высказано предположение, что предоперационная абсолютная лимфопения (абсолютное количество лимфоцитов менее 3000 клеток/мл) связана с неблагоприятными послеоперационными исходами кардиохирургии у детей с ВПС, перенесших корригирующую или паллиативную операцию с искусственным кровообращением в течение первых 2 лет жизни. Анализ был проведен у 280 пациентов, из которых 124 были девочками и 156 мальчиками, из них – 71 новорожденный (до 30 дней) на момент операции. У

90 пациентов абсолютное количество лимфоцитов до операции составляло менее 3000 клеток/мл. Регрессионные модели показали, что категории 5 и 6 RACHS-1 (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery, корректировка риска при хирургической коррекции ВПС), возраст и предоперационная лимфопения были достоверно связаны с послеоперационной смертностью ($p < 0,0006$). В группах RACHS - 1, 3 и 4 лимфопения оставалась значимым предиктором смертности. Во всех группах RACHS 1-4 лимфопения и возраст коррелировали с более длительным пребыванием на искусственной вентиляции легких ($p < 0,05$). Предоперационная лимфопения была единственным предиктором применения оксида азота в послеоперационном периоде ($p < 0,05$) [199].

Сопоставление уровня лимфоцитов у пациентов с критическими и некритическими ВПС показало значимо большую частоту лимфопении у детей с критическими ВПС (Pearson Chi-square $p < 0.001$) (таблицы 19-20).

Таблица 19 - Абсолютное количество лимфоцитов у пациентов с критическим и некритическим ВПС

Вид ВПС	Количество детей	Me (Q1-Q3), $\times 10^3$
Критические	56	4,8 (Q1-Q3: 3,65-6,45)
Некритические	144	5,1 (Q1-Q3: 4,1-6,35)

Таблица 20 – Анализ содержания лимфоцитов у пациентов с критическим и некритическим ВПС

Лимфопения	Критические	Некритические	Всего детей
Нет	46	140	186
Да	10*	4*	14
Всего	56	144	200

* Различия статистически значимы ($p < 0,001$).

Аналогичные результаты были получены при анализе частоты лимфопении у детей с конотрункальными и неконотрункальными ВПС. Частота лимфопении у детей с конотрункальными ВПС была значимо выше. ($p < 0,001$) (таблицы 21-22).

Таблица 21 – Абсолютное количество лимфоцитов и вид ВПС

Вид ВПС	Количество детей	Me (Q1-Q3), $\times 10^3$
Конотрункус	42	5,3 (Q1-Q3: 4,2-6,4)
Неконотруксус	158	4,3 (Q1-Q3: 3,6-6,1)

Таблица 22 – Анализ содержания лимфоцитов у пациентов с конотрункковыми и неконотрункковыми ВПС

Лимфопения	Конотрункковый ВПС	Неконотрункковый ВПС	Всего детей
Нет	30	156	186
Да	12*	2*	14
Всего	42	158	200

* Различия статистически значимы ($p < 0,001$).

При анализе частоты сочетания дооперационной лимфопении и снижения уровня TREC с наличием послеоперационных инфекционных осложнений кардиохирургии оказалось, что у детей с подобным сочетанием инфекционные осложнения наблюдались значимо чаще, чем только при снижении уровня TREC ($p=0,03$) (таблица 23, 24).

Таблица 23 – Абсолютное количество лимфоцитов у пациентов со сниженным TREC и инфекционные осложнения

Инфекционные осложнения	Количество детей	Me (Q1-Q3), $\times 10^3$
Нет	30	4,35 (Q1-Q3: 3,7-6,1)
Да	17	3,6 (Q1-Q3: 1,6-5,8)

Таблица 24 - Содержание лимфоцитов у пациентов со сниженным TREC и инфекционными осложнениями

Лимфопения	Инфекционные осложнения		Всего
	Нет	Да	
Нет	26	10	36
Да	4*	7*	11
Всего	30*	17	47

* Различия статистически значимы ($p=0,03$).

Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили, что дети с критическими ВПС, цианотическими пороками и пороками конотрункотрункуса

значимо чаще предрасположены к развитию иммунологической недостаточности с нарушением функции Т-клеток, чем пациенты с септальными дефектами и стенотическими пороками.

4.3. Инфекционные осложнения у оперированных детей с врожденными пороками сердца

Дальнейший анализ проводился в целях изучения значимости снижения уровня TREC как показателя Т-клеточного дефицита для развития послеоперационных инфекционных осложнений.

В наших наблюдениях инфекционные осложнения в послеоперационном периоде (сепсис, пневмонии, трахеобронхиты, ринофарингиты, отиты, нагноение послеоперационной раны) наблюдались значимо чаще ($p < 0,001$) у 47 детей со сниженными значениями TREC по сравнению с детьми с нормальными показателями TREC, соответственно, в 36% и 3,6% наблюдений (рисунок 21).

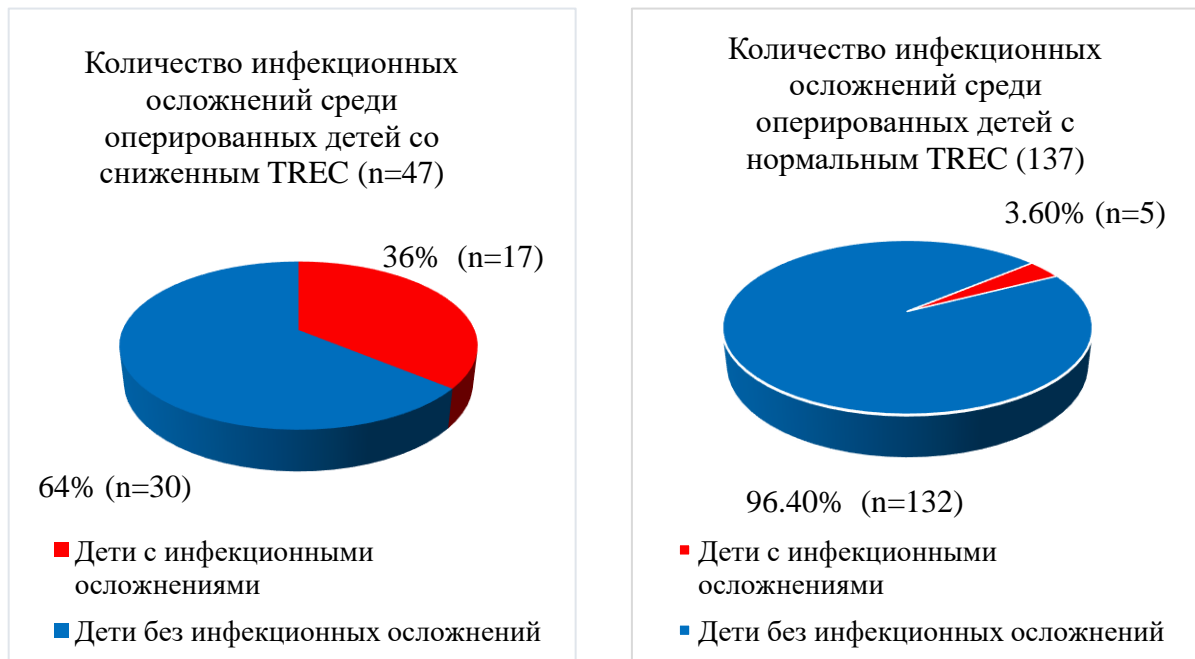


Рисунок 21 – Инфекционные осложнения у оперированных детей, n=154

C.S. Woodward (2011) связывает увеличение риска инфекций у детей с ВПС с нарушениями иммунного ответа и гемодинамическими нарушениями. В его наблюдениях выявлено, что тяжелое течение бронхолитов и пневмоний, вызванных респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, в разы превышающее по частоте таковое у детей без ВПС, увеличивает частоту госпитализаций в 3 раза и необходимость лечения в блоках интенсивной терапии, летальность [247].

Риск развития ИЭ у детей с ВПС в 15–140 раз выше, чем у здоровых детей, особенно при цианотических и сложных ВПС. Такие дети являются основной группой риска ИЭ до и после кардиохирургического лечения даже в периоде новорожденности и в раннем возрасте. Жизнеугрожающим осложнением для детей с ВПС является сепсис — системная инфекция с полиорганным повреждением. При этом риски развития сепсиса и уровень смертности от него у младенцев с ВПС значительно выше, чем у младенцев без ВПС [217]. Именно поэтому важное значение имеют методы оценки иммунологических нарушений, позволяющие оценить и уменьшить риски инфекционных осложнений кардиохирургии.

Из 47 пациентов со сложными пороками сердца и сниженным TREC инфекционные послеоперационные осложнения были выявлены у 17 детей: сепсис (n=3), пневмония (n=10), плевропневмония (n=1), бронхит (n=1), ринофарингит (n=1), отит (n=1) (p=0,00001) (рисунок 22).

Исследования Е.А. Дегтяревой (1996) продемонстрировали зависимость тяжести вторичных ИДС от выраженности недостаточности кровообращения при бледных ВПС и степени артериальной гипоксемии при цианотических ВПС, что даже усугублялось после хирургических вмешательств. Автором была обоснована предложена схема коррекции иммунологического статуса ребенка, благодаря которой уменьшились частота послеоперационных местных и генерализованных осложнений, послеоперационного кардиотомного синдрома в 2–10 раз [7].

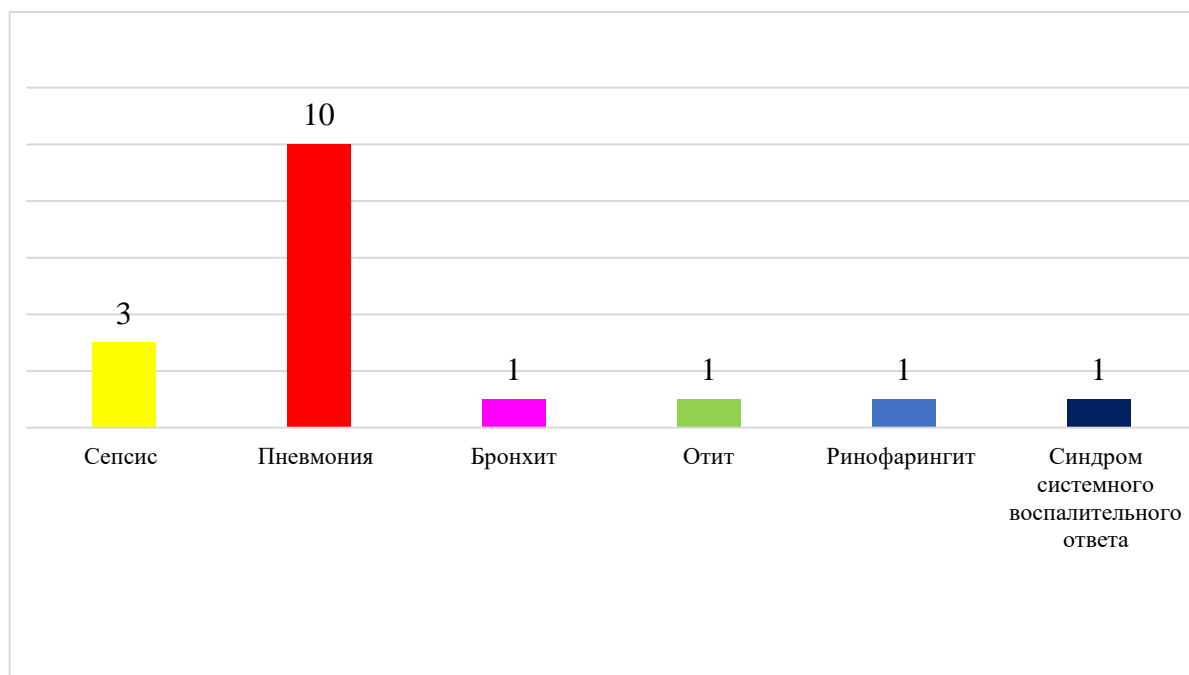


Рисунок 22 – Виды инфекций у пациентов со сниженным TREC

Исследования D.J. Radford, Y.H. Thong (1988) [208] и T. Jiang et al. (2016) [140] так же продемонстрировали высокую частоту ИДС и низкие уровни TREC и KREC у детей с ВПС и подтвердили корреляцию между наличием иммунодефицита и склонностью к инфекционным заболеваниям у детей с ВПС и подчеркнули важность включения измерений подклассов IgG в комплекс диагностических мероприятий.

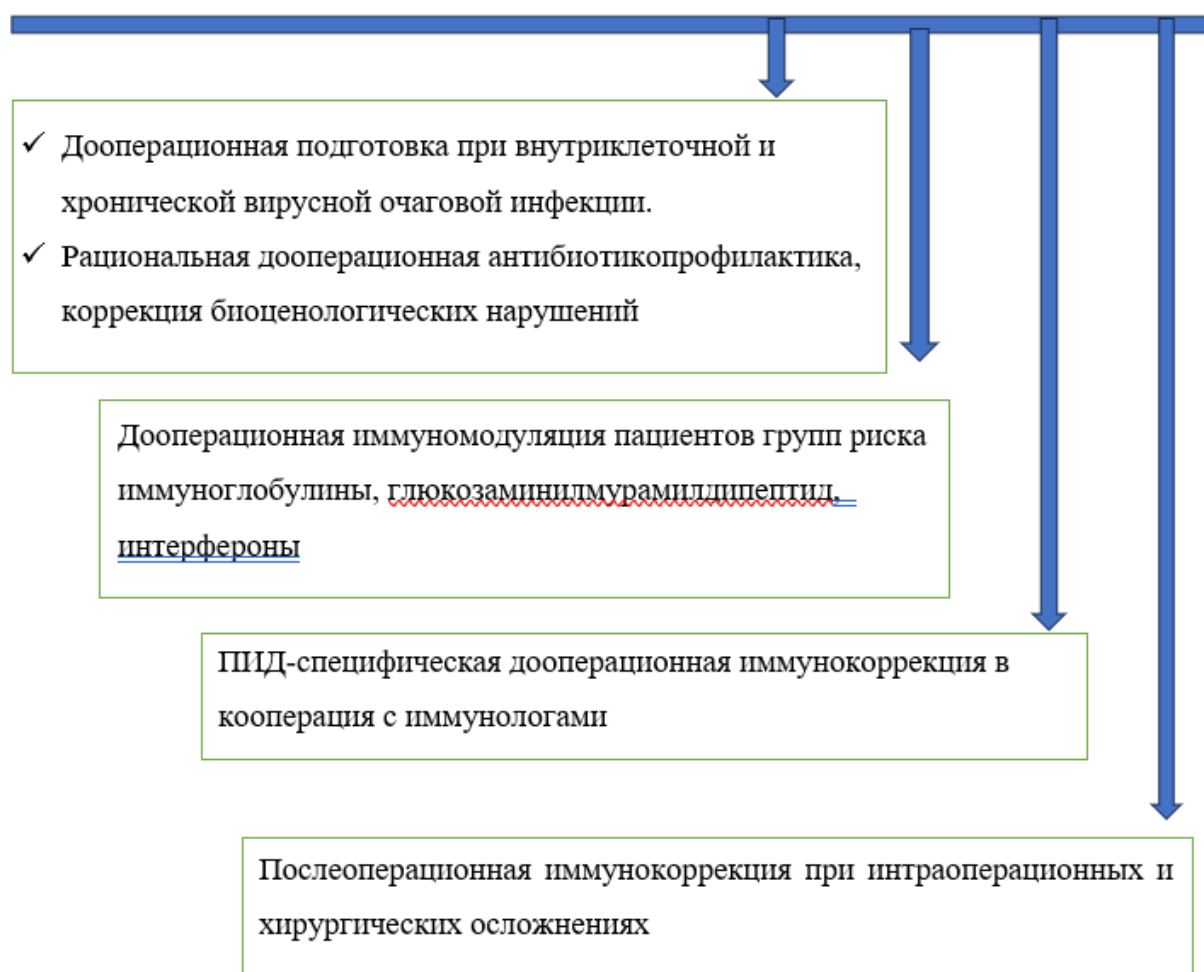
В нашем исследовании 30 (63,8%) из 47 пациентов со сниженным уровнем TREC не имели инфекционных осложнений кардиохирургии, но анализ показал, что этим детям были проведены более простые, менее инвазивные, менее длительные операции. В данной группе были пациенты, не оперированные на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения (анастомозы Блелока), дети, перенесшие краткосрочные неосложненные эндоваскулярные процедуры, дети с простыми ВПС (септальные дефекты). Таких пациентов мы отнесли к группе риска инфекционных осложнений при последующих этапных вмешательствах и/или при интеркуррентных заболеваниях (рисунок 23, Приложение А).



Рисунок 23 – Частота послеоперационных инфекционных осложнений у детей со сниженным числом TREC, n=47

Полученные результаты подтверждают необходимость иммунореабилитации детей с ВПС с повышенным риском инфекционных осложнений кардиохирургии. Напомним, что иммунореабилитация – это наука о восстановлении функциональной способности иммунной системы до физиологической нормы под воздействием комплекса лечебно-профилактических системных мероприятий для достижения полного выздоровления больного (при остром течении болезни) или стойкой ремиссии с исчезновением или минимизацией рецидивов (при хроническом течении). В России эта концепция была разработана под руководством Е.А. Дегтяревой (1996) [7] и на протяжении нескольких десятилетий неоднократно доказывала свою эффективность (рисунок 24).

Для выбора оптимальной тактики иммунореабилитации целесообразно знать причину возникновения иммунологической недостаточности и ее характеристики, ориентироваться на ведущий клинический синдром. Поэтому дети с ВПС «групп риска» нуждаются в предоперационном обследовании и подготовке, обоснованном послеоперационном ведении.



Е.А. Дегтярёва (1997–2003)

Рисунок 24 – Концепция иммунореабилитации в кардиохирургии

Проведенные нами исследования подтвердили высокую частоту иммунологической недостаточности Т-клеточного звена иммунитета у детей с ВПС на основании данных нового иммунологического скрининга TREC И KREC. Т-клеточные иммунодефицитные состояния, выявленные по данным снижения TREC, значимо чаще наблюдались у детей с критическими ВПС, у детей с цианотическими ВПС, включая с пороками конотрункуса, что подтверждает пагубное влияние артериальной гипоксемии на иммунокомпетентные органы.

Практически в 100% наблюдений снижение показателей TREC наблюдалось у детей с синдромальными формами ВПС (синдром Дауна, синдром Ди Джорджи, синдром Вильямса, фетальный алкогольный синдром) и у 4 (100%) детей с

множественными пороками развития, что позволяет подозревать у них врожденные формы ПИД.

Впервые в России установлено, что у детей с ВПС и низкими показателями TREC (36%) в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств инфекционных осложнений значительно больше, по сравнению с детьми с ВПС и нормальными показателями иммунологического скрининга (3,6%) ($p < 0,001$).

Таким образом, разработанный и апробированный нами впервые в России скрининг TREC и KREC у детей с ВПС продемонстрировал свою прогностическую значимость в оценке риска инфекционных осложнений кардиохирургии. Наши данные подтверждают, что дети с ВПС и снижением TREC в плановых ситуациях нуждаются в дооперационных иммунокоррекционных мероприятиях для уменьшения риска инфекционных послеоперационных осложнений. В случаях критических ВПС и необходимости экстренной кардиохирургии иммуностропные средства должны быть включены в комплексную послеоперационную поддержку.

Реализованный нами новый скрининговый подход к дооперационному выявлению ИДС у детей с ВПС позволит проводить целенаправленную коррекцию ИДС, что может улучшить функциональные исходы кардиохирургического лечения.

На основании полученных данных нами разработан протокол предоперационной оценки риска инфекционных осложнений в кардиохирургии (рисунок 25).



Рисунок 25 – Протокол предоперационной оценки риска инфекционных осложнений в кардиохирургии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование по дизайну представляет собой открытое проспективное исследование 200 детей с ВПС в возрасте 23 (Q1-Q2; 9-134,5) дней – новорожденных и детей первого года жизни, поступивших экстренно или планово в кардиохирургические отделения НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева Минздрава России в период с 2020 по 2022 год включительно. Из числа госпитализированных детей было 112 (56%) мальчиков и 88 (44%) девочек, 186 (93%) новорожденных младенцев были доношенными и 14 (7%) - недоношенными. В критическом состоянии, в том числе на инфузии простогландинов, были госпитализированы 56 младенцев (48,5%) преимущественно с дуктус-зависимыми ВПС (n=41; 20,5%). У 126 (63%) детей ВПС был диагностирован пренатально. Из дальнейшего анализа были исключены 3 пациента (1,5%), у которых не подтвердились диагнозы ВПС и была диагностирована другая патология (неонатальная волчанка с полной поперечной блокадой проводящих путей сердца, рабдомиома, дивертикул Коммереля (*lusoria diverticulum*)). У остальных 197 (98,5%) детей были установлены различные виды «бледных» (n=123; 62,4%) и цианотических (n=74; 37,5%) ВПС. Цель и задачи исследования были сформулированы на основании анализа российских и зарубежных публикаций о частоте и тяжести инфекционных заболеваний (пневмоний, сепсиса и др.), осложнений кардиохирургии и смертности от них. Увеличение риска инфекционных заболеваний и их тяжелое течение у детей с ВПС исследователи связывают с нарушениями иммунного ответа и гемодинамическими нарушениями.

Мы предположили, что существует перспективность использования метода оценки клеточного иммунитета у детей с ВПС при помощи скрининга TREC/KREC, зарекомендовавшего себя в мировой практике для диагностики иммунодефицитных состояний при различной патологии, однако публикации о неонатальном скрининге ИДС у детей с ВПС достаточно ограничены. TREC и KREC образуются при ранжировке генов T- и B- клеточных рецепторов и

являются важными показателями развития основных компонентов клеточного иммунитета. В единичных публикациях было установлено, что TREC и KREC у детей с ВПС были значительно ниже по сравнению с детьми без ВПС, при критических ВПС по сравнению с детьми с некритическими ВПС, а также при пороках конотрункуса [169].

Понимание важности и актуальности сопоставления частоты инфекционных осложнений кардиохирургии от предоперационного изучения показателей клеточного иммунитета и разработка простого быстрого дооперационного скрининга, имеющего прогностическое значение, определили цели и задачи нашего исследования.

Целью исследования стала оценка значимости дооперационной диагностики иммунологической недостаточности новым скрининговым методом у новорожденных и детей первых месяцев жизни с ВПС для разработки рекомендаций по профилактике инфекционных послеоперационных осложнений в группах риска.

В задачи исследования вошли комплексное клинико-функциональное и иммунологическое обследования новорожденных и детей первых месяцев жизни с ВПС, госпитализированных в кардиохирургические отделения, анализ частоты иммунопатологии на основании исследования TREC/KREK в периферической крови у детей с несиндромальными и синдромальными формами ВПС, что ранее в мировой практике проводилось лишь в единичных случаях, а в России подобные исследования не выполнялись. Кроме того, предполагалось сопоставить полученные данные с характером осложнений в раннем послеоперационном периоде и предложить рекомендации по до- и послеоперационному обследованию и последующему наблюдению детей с ВПС в случае выявленной иммунопатологии.

При поступлении в стационар до хирургического вмешательства все дети комплексно обследовались с использованием современных методов клинико-лабораторной и инструментальной диагностики (ЭКГ, ЭХО-КГ, ангиография и МРТ в сложных случаях). Кроме того, до операции всем пациентам

проводился иммунологический скрининг для оценки состояния Т- и В-клеточного иммунитета методом ПЦР для определения TREC и KREC, используя набор реагентов «БиТ-тест» (Generium), соответствующий стандартам ГУ 21.20.23-001-17608775-2017. Оценивая показатели, использовались возрастные нормативные значения, разработанные на основании скрининга в большой популяции, нормальными уровнями для новорожденных и детей от 3 дней до 12 месяцев жизни считали 450 копий/105 клеток для TREC и 250 копий/105 клеток для KREC и представленные в официальном приложении к набору. В дальнейшем для анализа проводилось сравнение параметров скрининга у пациентов с бледными и цианотическими ВПС, детей с пороками конотрункуса и другими видами ВПС, а также детей, поступивших в критических и некритических состояниях. Были проанализированы послеоперационные инфекционные осложнения в зависимости от результатов скрининга и характера проведенного кардиохирургического вмешательства.

Статистическая обработка результатов проводилась методами непараметрической статистики, так как в соответствии с критерием Шапиро-Уилка данные показатели нашего исследования не имели нормального распределения. Рассчитывались медиана и межквартильных размах (Me, Q1-Q3), количественные признаки при сравнении групп оценивались U-критерием Манна-Уитни, качественные признаки, помимо абсолютной частоты, анализировались по таблицам сопряженности и критерию χ^2 Пирсона. При малом числе наблюдений (менее 10) уровень значимости различий определялся точным критерием Фишера. Статистически значимыми различиями признавались значения при $p < 0,05$.

В процессе обобщения полученных данных были подробно проанализированы виды ВПС, особенности госпитализации (потребность в экстренном вмешательстве), характер проведенных кардиохирургических манипуляций, данные скрининга TREC/KREK, характер и частота послеоперационных инфекционных осложнений.

У 123 детей с «бледными» ВПС наиболее часто диагностировались ДМЖП и/или их комбинация с ДМПП и КОА, ОАП большого диаметра и критическая

КОА, редко частичный аномальный дренаж легочных вен и тяжелый стеноз легочной артерии. У 74 детей с цианотическими ВПС наиболее частыми были ТМС, атрезия легочной артерии, тетрада Фалло и другие сложные ВПС со стенозом легочной артерии, атрезия трехстворчатого клапана, реже – синдром гипоплазии левого желудочка, полная форма атрио-вентрикулярной коммуникации в сочетании с общим предсердием, тяжелая аномалия Эбштейна, тотальный аномальный дренаж легочных вен. В данной группе детей наблюдались пороки конотрункуса, структурные аномалии выводного тракта сердца и сосудов в большой и малый круги кровообращения. В наших наблюдениях наиболее частыми конотрункальными ВПС были ТМА (31%) и атрезия легочной артерии (19%).

У 10 детей (5% от общего числа пациентов) были обнаружены синдромальные формы ВПС: синдром Дауна в 5 (2,5%), синдром Ди Джорджи в 3 (1,5%), синдром Вильямса в 1 (0,5%). У 1 (0,5%) ребенка наблюдался ВПС в составе фетального алкогольного синдрома. У 4 (2,0%) детей наблюдались множественные пороки развития (ВПС в сочетании с ВПР желудочно-кишечного тракта, почек, ЦНС, костно- мышечной системы).

На основании комплексного обследования, как указывалось выше, из анализа были исключены пациенты без ВПС (с другими диагнозами) и 13 (7%) пациентов с ВПС без показаний к кардиохирургическому лечению.

Были прооперированы 184 (93%) ребенка. Им были проведены в 137 (75%) случаях радикальная коррекция, в 28 (15%) – паллиативные операции, у 11 (6%) была проведена гемодинамическая коррекция ВПС, у 8 (4%) – экстренные эндоваскулярные вмешательства в виде процедуры Рашкинда или баллонной дилатации аортального или легочного клапанов.

У 45 (22,5%) детей было выявлено снижение уровня TREC с абсолютными значениями – 352 (Q1-Q2: 183-410), что было статистически значимо ниже ($p=0,001$), чем у детей с нормальными показателями – 1310 (Q1-Q2: 904-1985). Только у 2 (1%) пациентов было обнаружено снижение содержания как TREC, так и KREC, тогда как у 153 (76,5%) детей уровень TREC был нормальным.

Была установлена тенденция к большей частоте снижения содержания TREC у детей с цианотическими ВПС (62%) по сравнению с детьми с цианотическими ВПС и нормальным уровнем TREC (40%). Из числа детей, поступивших в критических состояниях (n=56), у большинства (n=41; 73,2%) было выявлено снижение уровня TREC (399; Q1-Q2: 259-500), и лишь у 15 (27%) детей были нормальные показатели TREC (1215; Q1-Q2: 886,5-1905), различия были статистически значимы (p=0,001). Уровни KREC в этих группах оставались в рамках нормы – 1375 (Q1-Q2: 790-2455) и 1320 (Q1-Q2: 692-2490) соответственно без статистически значимых различий. Было обнаружено статистически значимое снижение уровня TREC (390; Q1-Q2: 221-421) у детей с цианотическими конотрункальными ВПС по сравнению с детьми с другими анатомическими вариантами ВПС, где TREC в периферической крови составили 1190 (Q1-Q2: 806-1835), p=0,001. Уровни KREC также оставались в рамках нормы (1090; Q1-Q2: 511-2190) и 1400 (Q1-Q2: 838,5-2680) соответственно без статистически значимых различий.

У всех 10 детей с синдромальными формами ВПС, таких как синдром Дауна (n=5; 2,5%), синдром Ди Джорджи (n=3; 1,5%), синдром Вильямса (n=1; 0,5%) и у 1 (0,5%) с ребенка с множественными стигмами дизэмбриогенеза на фоне фетального алкогольного синдрома, а также у всех детей (n=4) с множественными пороками развития было обнаружено снижение уровня TREC.

В 23,4% (n=11) случаев снижение уровня TREC сочеталось с лимфопенией, т.е. со снижением содержания лимфоцитов ниже средних возрастных нормативов. Для оценки функционального состояния лимфоцитов их количественное содержание сопоставлялось с уровнем TREC. Из 47 пациентов со сниженными уровнями TREC у 23,4% (n=11) детей наблюдалось значительное снижение уровня лимфоцитов, в то время как у 76,5% (n=36) количественное содержание лимфоцитов было нормальным. Снижение TREC на фоне нормального уровня лимфоцитов подтверждает их функциональную недостаточность и необходимость дополнительных исследований Т-клеточного иммунитета у данной категории детей с ВПС.

Дальнейший анализ проводился для оценки зависимости частоты послеоперационных инфекционных осложнений от выявленных дооперационно иммунных нарушений по скринингу TREC/ KREC.

Было установлено, что инфекционные осложнения в послеоперационном периоде (сепсис, пневмонии, трахеобронхиты, ринофарингиты, отиты, нагноение послеоперационной раны) наблюдались статистически значимо чаще у 47 (23,5%) детей со сниженными значениями TREC из общей выборки пациентов по сравнению с детьми с нормальными показателями TREC, соответственно, в 36,0% (n=17) и 3,6% (n=5) наблюдений ($p < 0,001$). Инфекционные осложнения чаще наблюдались при сочетании лимфопении и сниженного уровня TREC. В частности, из 17 пациентов с послеоперационными инфекционными осложнениями у 14 (82%) были диагностированы конотрункальные ВПС.

Кроме того, было выявлено, что 30 (64%) пациентов из 47 со сниженным уровнем TREC не имели инфекционных осложнений кардиохирургии, но анализ показал, что этим детям были проведены более простые, менее инвазивные, менее длительные операции при простых ВПС (чаще при септальных дефектах), закрытые паллиативные краткосрочные операции без искусственного кровообращения (подключично-легочные анастомозы Блелока, процедуры Мюллера), дети, перенесшие неосложненные эндоваскулярные процедуры. Таких пациентов мы отнесли к группе риска инфекционных осложнений при последующих этапных вмешательствах и/или при интеркуррентных заболеваниях.

Таким образом, основными результатами работы, определяющими ее научную новизну, теоретическую и практическую значимость, стали следующие факты.

Впервые в России использована новая скрининговая методика (TREC/KREC) для изучения иммунологической недостаточности в большой популяции пациентов с ВПС.

В ходе исследования была подтверждена высокая частота ИДС с нарушениями Т-клеточного звена у пациентов с ВПС, особенно при критических,

цианотических и конотрункальных ВПС по сравнению с детьми с простыми ВПС и ВПС без артериальной гипоксемии.

Результаты исследования доказали недостаточность Т-клеточного звена иммунитета у детей с синдромальными формами ВПС и при ВПС в сочетании с множественными ВПР в 100% наблюдений, что, вероятно, обусловлено первичными иммунодефицитами у этой категории пациентов и требует целенаправленной подготовки.

Выявлено статистически значимое увеличение частоты инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у детей с ВПС и низкими показателями ТREC (34%), особенно в сочетании с лимфопенией, по сравнению с детьми с ВПС и нормальными показателями иммунологического скрининга (3,6%);

По результатам исследования разработан протокол предоперационной оценки риска инфекционных осложнений в кардиохирургии у пациентов с ВПС с использованием показателей ТREC/KREC с целью коррекции риска на дооперационном этапе.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное впервые в РФ комплексное клинико-функциональное и иммунологическое обследование Т- и В- клеточного иммунитета методом изучения TREC и KREC у 200 новорожденных и детей первых месяцев жизни с врожденными пороками сердца, госпитализированных в кардиохирургические отделения, имеет важное значение для оценки риска развития послеоперационных инфекционных осложнений.

2. Иммунологическая недостаточность (по скринингу TREC/ KREC) у детей с ВПС наблюдается достаточно часто (в 22,5% наблюдений) и всегда (100%) – при синдромальных формах ВПС (синдром Дауна, синдром Ди Джорджи, синдром Вильямса, фетальный алкогольный синдром), а также при множественных пороках развития.

3. Нарушение Т-клеточного иммунитета по уровню TREC у детей с ВПС встречаются значимо чаще, чем нарушения В-клеточного иммунитета по уровню KREC (22,5% и 1% наблюдений соответственно).

4. Из 47 пациентов с пониженными уровнями TREC у 23,4% (n=11) детей выявлено значительное снижение уровня лимфоцитов, тогда как у 76,5% (n=36) количественное содержание лимфоцитов было в норме. Снижение TREC на фоне нормального уровня лимфоцитов подтверждает их функциональную недостаточность и необходимость проведения дополнительных исследований Т-клеточного иммунитета у детей с ВПС.

5. Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде (сепсис, пневмонии, трахеобронхиты, ринофарингиты, отиты, нагноение послеоперационной раны) наблюдались статистически значимо чаще у 47 (23,5%) детей со сниженными значениями TREC по сравнению с детьми с нормальными показателями TREC, соответственно в 36,2% (n=17) и 3,6% (n=5) наблюдений ($p<0,001$).

6. Пациентам с выявленной иммунологической недостаточностью (n=47), но не имевшим послеоперационные инфекционные осложнения (n=30; 63,8%)

были проведены более простые, менее инвазивные, менее длительные операции, однако при паллиативных и/или этапных кардиохирургических вмешательствах они представляют группу риска инфекционных осложнений последующих операций и интеркуррентных заболеваний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуем проводить иммунологический скрининг с определением ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени дополнительно к стандартным гематологическим и биохимическим анализам крови у новорожденных и детей первых месяцев жизни с врожденными пороками сердца.

2. Рекомендуем использовать разработанный нами протокол дооперационного скринингового иммунологического обследования с использованием показателей TREC/KREC в связи с установленной его значимостью в развитии послеоперационных инфекционных осложнений.

3. Рекомендуем сделать специальным объектом внимания педиатров детей с ВПС и выявленной иммунологической недостаточностью даже при отсутствии послеоперационных инфекционных осложнений после паллиативных и/или этапных кардиохирургических вмешательствах, так как они представляют группу риска последующих операций и интеркуррентных заболеваний.

4. Данные иммунологического скрининга TREC/KREC могут быть использованы для прогнозирования и профилактики инфекционных осложнений кардиохирургии врожденных пороков сердца, обоснованно осуществлять подготовку к операциям на сердце и послеоперационное наблюдение.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВК	– атриовентрикулярные коммуникации;
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека;
ВПВ	– верхняя полая вена;
ВПР	– врожденные пороки развития;
ВПС	– врожденный порок сердца;
ДМЖП	– дефект межжелудочковой перегородки;
ДМПП	– дефект межпредсердной перегородки;
ИЭ	– инфекционный эндокардит;
КОА	– коарктация аорты;
КТ	– компьютерная томография;
МРТ	– магнитно-резонансной томография;
НПВ	– нижняя полая вена;
ОАП	– открытый артериальный проток;
ПИД	– первичный иммунодефицит;
ПЦР	– полимеразно-цепная реакция;
РСВ	– респираторно-синцитиальный вирус;
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита;
ТМА	– транспозиция магистральных артерий;
ТМС	– транспозиция магистральных сосудов;
ЭКГ	– электрокардиография;
Ig	– иммуноглобулин;
KREC	– kappa deleting recombination excision circle, эписомальная кольцевая молекула ДНК, образующаяся при реаранжировке генов В-клеточного рецептора;
SCID	– severe combined immunodeficiency, тяжелый комбинированный иммунодефицит;
TREC	– T-cell receptor excision circle, эписомальная кольцевая молекула ДНК, образующаяся при реаранжировке генов Т-клеточного рецептора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм своевременной диагностики критической коарктации аорты у новорожденных / Е.Г. Левченко, А.А. Свободов, М.Р. Туманян, А.Г. Андерсон // Детские болезни сердца и сосудов. – 2020. – Т. 17, №3. – С. 198-204.
2. Бабиянц, А.Я. Морфофункциональные особенности респираторно-гемодинамического взаимоотношения в антенатальный период развития / А.Я. Бабиянц, А.А. Афонин // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2018. – №1. – С. 37-47.
3. Басов, О.А. Современные методы в кардиохирургии / О.А. Басов // Colloquium-journal. – 2022. – №29 (152). – С. 7-13.
4. Бокерия, Е.Л. Открытый артериальный проток – «добро и зло в одном сосуде» (обзор литературы) / Е.Л. Бокерия, Е.А. Дегтярева // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2017. – Т. 21, №2. – С. 163-170.
5. Врожденные пороки сердца у пациентов старше 60 лет: структура и непосредственные результаты коррекции / В. П.Подзолков, А. В. Минаев, М. Р. Чиаурели, Д. В. Ковалев [и др.] // Креативная кардиология. – 2022; – Т. 16. – № 1. – С 92–101.
6. Галявич, А.С. Методы оценки функции правого желудочка / А.С. Галявич, А.Ю. Рафиков // Кардиология. – 2015. – Т. 55, №9. – С. 91-97.
7. Дегтярева, Е.А. Значение нехирургических факторов в улучшении результатов хирургического лечения врожденных пороков сердца: специальность 14.00.06 «Кардиология», 14.00.09 «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Е.А. Дегтярева. – Москва, 1996. – 45 с.
8. Дегтярева, Е.А. Особенности течения пневмонии у младенцев с врожденными пороками сердца / Е.А. Дегтярева, Е.С. Павлова, Д.Ю. Овсянников // Естественные и технические науки. – 2011. – №5 (55). – С. 194-195.
9. Динамика объемов медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» пациентам с врожденными пороками сердца в Российской

Федерации / Л.А. Бокерия, Е.Б. Милиевская, В.В. Прянишников [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 61, №1. – С. 5-13.

10. Значение иммунологического скрининга в прогнозировании инфекционных осложнений кардиохирургии / Е.А. Дегтярева, Б.М. Мвела, Д.А. Кудлай [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103, №1. – С. 87-94.

11. Иммунодефицитные состояния при врожденных пороках сердца (обзор литературы) / Е.А. Дегтярева, Б.М. Мвела А.П. Продеус [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т. 20, №5. – С. 507-514.

12. Иммунологический скрининг и иммунокоррекция в кардиохирургии раннего возраста / Е.А. Дегтярева, Д.Ш. Самуилова, М.К. Разуваев, И.С. Хургес // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1993. – Т. 115, №4. – С. 393-396.

13. Калашникова, Е.А. Открытый артериальный проток: особенности ранней неонатальной, постнатальной диагностики, клинической манифестации, лечение и прогноз / Е.А. Калашникова, Н.А. Никитина // Здоровье ребенка. – 2017. – Т. 12, №2. – С. 171-176.

14. Мвела, Б.М. Значение новых методов диагностики иммунологической недостаточности у детей с ВПС для прогнозирования инфекционных осложнений кардиохирургии / Б.М. Мвела // Клинические и теоретические аспекты современной медицины - 2022: Сборник тезисов VII Всероссийской научной конференции. – Москва: РУДН, 2023. – С. 117-118.

15. Множественные мальформации сердца у пациента с синдромом Холта-Орама / И.А. Сойнов, Д.А. Дульцева, А.В. Лейкехман, А.Н. Архипов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, №5. – С. 83-86.

16. Неревматические миокардиты у детей. клиническое наблюдение / М.Н. Потехина, Е.И. Науменко, Е.С. Самошкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – №4. – С. 157.

17. Новые методы дооперционной диагностики иммунологической недостаточности у детей с врожденными пороками сердца для прогнозирования и

профилактики инфекционных осложнений кардиохирургии / Е.А. Дегтярева, А.П. Продеус, Б.М. Мвела [и др.] // Второй всероссийский съезд детских кардиохирургов и специалистов по врожденным порокам сердца: Сборник тезисов. – Москва: Издательство РАМН, 2023. – С. 84-86.

18. Нормальные значения временных параметров ЭКГ у детей по результатам клинико-эпидемиологического исследования «ЭКГ-скрининг детей и подростков Российской Федерации» / И.М. Миклашевич, М.А. Школьникова, Л.А. Калинин [и др.] // Кардиология. – 2009. – Т. 49, №10. – С. 47-54.

19. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков / М.А. Школьникова, И.М. Миклашевич, Л.А. Калинин [и др.]. – Москва: ООО «ПРЕСС-АРТ», 2010. – 232 с.

20. Оптимизация диагностики и терапии детей с врожденными пороками сердца и пневмонией: пятнадцатилетний опыт инфекционной клиники / Е.А. Дегтярева [и др.] // Архив Педиатрии и детской хирургии. – 2024. – Т. 2, №1. – С. 56-67.

21. Паллиативное стентирование коарктации аорты у новорожденных в критическом состоянии / К.А. Рзаева, И.А. Сойнов, А.В. Горбатовых [и др.] // Детские болезни сердца и сосудов. – 2022. – Т. 19, №4. – С. 304-311.

22. Петрова, Т.В. CHARGE-синдром: обзор литературы / Т.В. Петрова, А.М. Кармильцына, А.Э. Султанова // Аллея науки. – 2023. – Т. 1, №12 (87). – С. 414-418.

23. Ретроспективный анализ случаев первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца / С.С. Дерябина, Д.А. Черемохин, И.А. Тузанкина [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, №4. – С. 505-514.

24. Референсные значения концентрации TREC и KREC у взрослых / Н.В. Давыдова, А.П. Продеус, И.В. Образцов [и др.] // Врач. – 2021. – Т. 32, №6. – С. 21-28.

25. Саперова, Е.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность / Е.В. Саперова, И.В. Вахлова // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, №2. – С. 126-133.

26. Сергевнин, В.И. Риск развития гнойно-септических инфекций у детей после операций на открытом сердце при врожденных пороках / В.И. Сергевнин, Л.Г. Кудрявцева, П.В. Лазарьков // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2022. – Т. 12, №4. – С. 40-44.
27. Сердечно-сосудистая хирургия - 2021. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Е.Б. Милиевская, В.В. Прянишников [и др.]. – Москва: Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, 2022. – 322 с.
28. Сердечно-сосудистая хирургия: Руководство / Под ред. В.И. Бураковского, Л.А. Бокерия. – Москва: Медицина, 1989. – 750 с.
29. Скрининг новорожденных на первичные иммунодефициты и группу риска иммунорегуляторных расстройств, требующих диспансерного наблюдения / М.Л. Филипенко, А.Г. Румянцев, А.П. Продеус [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, №3. – С. 49-54.
30. Сложности диагностики редких аномалий коронарных артерий в педиатрической практике: клиническое наблюдение атрезии устья левой коронарной артерии / Е.А. Дегтярева, Е.С. Павлова, В.Ю. Луканина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – №4. – С. 190-194.
31. Титова, О.Н. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии / О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, №4. – С. 207-213.
32. Трагедии детского эндокардита / Е.А. Дегтярева, О.И. Жданова, М.А. Куфа [и др.] // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. – 2018. – №4 (52). – С. 86-92.
33. Цепочкина, А.В. Генетика врожденных пороков сердца: современные тенденции изучения механизмов формирования и прогнозирования рисков развития / А.В. Цепочкина, А.В. Понасенко // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, №3. – С. 149-150.

34. Частная хирургия болезней сердца и сосудов / Под ред. В.И. Бураковского, С.А. Колесникова. – Москва: Медицина, 1967. – 656 с.

35. Черемохин, Д.А. Фенотипические и молекулярно-генетические аспекты первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца: специальность 14.03.09 «Педиатрия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Д.А. Черемохин. – Екатеринбург: ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, 2022. – 149 с.

3.6 Шарыкин, А. Принципы диагностики врожденных пороков сердца / А. Шарыкин // ConsiliumMedicum. Педиатрия. – 2012. – Т. 4. – С. 15-20.

37. Эндоваскулярное закрытие фенестрации между правопредсердным тоннелем и правым предсердием у ребенка с единым желудочком сердца после операции Фонтена / Р.С. Тарасов, Н.К. Сокоян, М.В. Кулавская [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая терапия. – 2022. – Т. 15, №6. – С. 642.

38. A Comparison of Bidirectional Glenn vs. Hemi-Fontan Procedure: An Analysis of the Single Ventricle Reconstruction Trial Public Use Dataset / J.B. Edelson, C. Ravishankar, H. Griffis [et al.] // Pediatric Cardiology. – 2020. – Vol. 41, №6. – P. 1166-1172.

39. A Global Perspective on PDA Management in the Extremely Premature: Shifting Trend Toward Transcatheter Closure / S. Sathanandam, P. McNamara, C. McNamara [et al.] // Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions. – 2023. – Vol. 2, №4. – P. 100968.

40. A novel receptor involved in T-cell activation / B.G. Cocks, C.C. Chang, J.M. Carballido [et al.] // Nature. – 1995. – Vol. 376, №6537. – P. 260-263.

41. A pilot study of assessing whole genome sequencing in newborn screening in unselected children in China / M. Jian, X. Wang, Y. Sui [et al.] // Clinical and Translational Medicine. – 2022. – Vol. 12, №6. – P. e843.

42. A whole-exome sequencing study of patent foramen ovale: investigating genetic variants and their association with cardiovascular disorders / X. Li, L. Xiem, J. Dai [et al.] // Frontiers in Genetics. – 2024. – Vol. 15. – P. 1405307.

43. Abramczyk, U. Infective Endocarditis in Children as an Increasing Clinical Problem-A Case Series / U. Abramczyk, P. Cześniewicz, J. Kusa // *Children* (Basel, Switzerland). – 2024. – Vol. 11, №3. – P. 371.
44. Adults With Congenital Heart Disease: Trends in Event-Free Survival Past Middle Age / M. Dellborg, K.W. Giang, P. Eriksson [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 147, №12. – P. 930-938.
45. Ahmed, A. Clinical Aspects of B Cell Immunodeficiencies: The Past, the Present and the Future / A. Ahmed, E. Lippner, A. Khanolkar // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, №21. – P. 3353.
46. Alkashkari, W. Current practice in atrial septal defect occlusion in children and adults / W. Alkashkari, S. Albugami, Z.M. Hijazi // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2020. – Vol. 18. – №6. – P. 315-329.
47. Alonso-Gonzalez, R. Skeletal system in adult congenital heart disease / R. Alonso-Gonzalez, D. Massarella, L. Swan // *International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease*. – 2023. – Vol. 13. – P. 100460.
48. An Update on Pharmacologic Management of Neonatal Hypotension: When, Why, and Which Medication / E. Agakidou, I. Chatziioannidism F. Kontou [et al.] // *Children*. – 2024. – Vol. 11, №4. – P. 490.
49. Analysis of risk factors causing health deficiency and its indicators in children with congenital heart diseases two years after radical surgery / L.N. Igisheva, A.A. Rumyantseva, A.V. Shabaldin [et al.] // *Health Risk Analysis*. – 2022. – №2. – P. 151-165.
50. Arvind, B. Timing of Interventions in Infants and Children with Congenital Heart Defects / B. Arvind, A. Saxena // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 87, №4. – P. 289-294.
51. Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution Width with Poor Outcome in Pediatric Cardiac Surgery – A Retrospective Observational Study / A. Kumar, M. Aggarwal, A. Mohapatra [et al.] // *Annals of Cardiac Anaesthesia*. – 2024. – Vol. 2, №3. – P. 213-219.

52. Balloon Atrial Septostomy: Does the Balloon Size Matter? / J. Al-Kassmy, I. Navarro-Castellanos, F.G. Barlatay [et al.] // *CJC Pediatric and Congenital Heart Disease*. – 2022. – Vol. 1, №6. – P. 253-259.
53. Balloon atrial septostomy for transposition of the great arteries: Safety and experience with the Z-5 balloon catheter / J.A. Weeda, R. Bokenkamp-Gramann, B.B. Straver [et al.] // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2024. – Vol. 103, №2. – P. 308-316.
54. Balloon Valvuloplasty in Congenital Critical Aortic Valve Stenosis in Neonates and Infants: A Rescue Procedure for the Left Ventricle / J. Pfeifer, A. Rentzsch, M. Poryo, H. Abdul-Khaliq // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. – 2024. – Vol. 11, №5. – P. 156.
55. Bano, S. Pediatric congenital heart diseases: Patterns of presentation to the emergency department of a tertiary care hospital / S. Bano, S. Akhtar, U. Khan // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2020. – Vol. 36, №3. – P. 333-337.
56. Baspinar, O. Percutaneous Closure of Hemodynamically Significant Postoperative Residual Ventricular Septal Defects / O. Baspinar, P. Kosger, D. Aydin Sahin // *Pediatric Cardiology*. – 2024. – Vol. 45, №2. – P. 272-281.
57. Beyond Synthetics: Promising Outcomes With the Invengenx® Bovine Pericardial Patch for Ventricular Septal Defect Repair in a Young Pediatric Population / V.V. Bhende, T.S. Sharma, M. Krishnakumar [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, №3. – P. e55530.
58. Bidirectional Glenn Procedure in Patients Less Than 3 Months of Age: A 14-Year Experience / M. Viegas, C.E. Diaz-Castrillon, M. Castro-Medina [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 110, №2. – P. 622-629.
59. Bidirectional glenn surgery without palliative pulmonary artery banding in univentricular heart with unrestricted pulmonary flow. Retrospective multicenter experience / G.A. Abdelmohsen, H.A. Gabel, R.M. Alamri [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2024. – Vol. 19. – P. 67.

60. Bravo-Valenzuela, N.J. Prenatal diagnosis of congenital heart disease: A review of current knowledge / N.J. Bravo-Valenzuela, A.B. Peixoto, E. Araujo Júnior // *Indian Heart Journal*. – 2018. – Vol. 70, №1. – P. 150-164.
61. Cardiovascular Outcomes in Fontan Patients With Right vs Left Univentricular Morphology: A Multicenter Study / N. Dib, M.-A. Chaix, M. Samuel [et al.] // *JACC. Advances*. – 2024. – Vol. 3, №4. – P. 100871.
62. Case series: surgery for complications following aortic coarctation repair / A. Olayiwola, N. Hara, V.T. Yatesm, A. Lopez-Marco // *Journal of Visualized Surgery*. – 2023. – Vol. 9. – P. 50-50.
63. Characteristics of fetal conotruncal heart anomalies / A. Keleş, M. Yılmaz, Ö. Yücel Çelik [et al.] // *Gulhane Medical Journal*. – 2022. – Vol. 64, №3. – P. 222-228.
64. Chen, Y. Hypoxia/HIF Modulates Immune Responses / Y. Chen, T. Gaber // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, №3. – P. 260.
65. Clinical and imaging considerations in primary immunodeficiency disorders: an update / E.Y. Wu, L. Ehrlichm, B. Handly [et al.] // *Pediatric Radiology*. – 2016. – Vol. 46, №12. – P. 1630-1644.
66. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study / G. Habib, P.A. Erba, B. Iung [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40, №39. – P. 3222-3232.
67. Clinical profile of congenital heart diseases detected in a tertiary hospital in China: a retrospective analysis / L. Song, Y. Wang, H. Wang [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1131383.
68. Clinical update on the hybrid comprehensive stage II operation / M. Farias, C.E. Fleishman, D. Nykanen, W.M. DeCampi // *JTCVS open*. – 2021. – Vol. 7. – P. 327-335.
69. Cohen, M. Common Atrioventricular Canal Defects / M. Cohen; *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease*. – USA: Wiley-Blackwell, 2021. – P. 297-317.

70. Comorbidities in congenital heart disease: different patterns in childhood and adulthood / Z. Ding, j. Zhu, Y. Ding, C. Zhu // BMC cardiovascular disorders. – 2023. – Vol. 23. – Comorbidities in congenital heart disease. – №1. – P. 613.
71. Complements and Their Role in Systemic Disorders / S.S.Y. Wang, H. Tang, M.W. Loe [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 6 (1). – P. e52991.
72. Complete Transposition of the Great Arteries in the Pediatric Field: A Multimodality Imaging Approach / S. Moscatelli, M. Avesani, N. Borrelli [et al.] // Children. – 2024. – Vol. 11, №6. – P. 626.
73. Congenital heart defects and fetal alcohol spectrum disorders / L. Burd, E. Deal, R. Rios [et al.] // Congenital Heart Disease. – 2007. – Vol. 2, №4. – P. 250-255.
74. Congenital Heart Defects and Outcome in a Large Cohort of Down Syndrome: A Single-Center Experience from Turkey / D. Uludag Alkaya, B. Ozturk, A. Yuksel Ulker [et al.] // Turkish Archives of Pediatrics. – 2023. – Vol. 58 (5). – P. 473-479.
75. Congenital Heart Disease: An Immunological Perspective / K.L. Singampalli, E. Jui, K. Shani [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 701375.
76. Congenital heart disease detection by pediatric electrocardiogram based deep learning integrated with human concepts / J. Chen, S. Huang, Y. Huang [et al.] // Nature Communications. – 2024. – Vol. 15, №1. – P. 976.
77. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management / C.H. Meller, S. Grinenco, H. Aiello [et al.] // Archivos Argentinos De Pediatria. – 2020. – Vol. 118, №2. – P. e149-e161.
78. Congenital heart disease: types, pathophysiology, diagnosis, and treatment options / X. Meng, M. Song, K. Zhang [et al.] // MedComm. – 2024. – Vol. 5, №7. – P. e631.
79. Congenital heart diseases: genetics, non-inherited risk factors, and signaling pathways / E. Suluba, L. Shuwei, Oю Xia [et al.] // Egyptian Journal of Medical Human Genetics. – 2020. – Vol. 21, №1. – P. 11.

80. Corno, A.F. Innovative treatments for congenital heart defects / A.F. Corno, T.S. Koerner, J.D. Salazar // *World journal of pediatrics: WJP*. – 2023. – Vol. 19, №1. – P. 1-6.
81. Desai, K. Physiologic diagnosis of congenital heart disease in cyanotic neonates / K. Desai, E.J. Rabinowitz, S. Epstein // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2019. – Vol. 31, №2. – P. 274-283.
82. Development of a Spectral Flow Cytometry Analysis Pipeline for High-Dimensional Immune Cell Characterization / D. Vardaman, M.A. Ali, C. Bolding [et al.]. – 2024. – P. ji2400370.
83. Different interventions for the treatment of patent ductus arteriosus in children: a protocol for a network meta-analysis / X. Zhang, X.-D. Hou, W.-X. Wang [et al.] // *Systematic Reviews*. – 2023. – Vol. 12, №1. – P. 29.
84. Double outlet right ventricle / Y. Bell-Cheddar, W.A. Devine, C.-T. Diaz-Castrillon [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1-18.
85. Down syndrome and associated atrioventricular septal defects in a nationwide Norwegian cohort: Prevalence, time trends, and outcomes / C.B. Nordklev, O. Gjesdal, N. Gunnes [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2024. – Vol. 103, №10. – P. 2024-2030.
86. Down syndrome and postoperative hemodynamics in patients undergoing surgery for congenital cardiac communications / E.S. Carvalho, J.G. Penha, N.Y. Maeda [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14, №1. – P. 16612.
87. Doyle, J. Infantile dilated cardiomyopathy due to congenital left main coronary ostial stenosis / J. Doyle, T. Churchill, S.M. Chowdhury // *Cardiology in the Young*. – 2021. – Vol. 31, №1. – P. 130-131.
88. D-Transposition of the great arteries with restrictive foramen ovale in the fetus: the dilemma of predicting the need for postnatal urgent balloon atrial septostomy / I. Gottschalk, A. Walter, T. Menzel [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2024. – Vol. 309, №4. – P. 1353-1367.
89. Duarte V.E. Genetic syndromes associated with congenital heart disease / V.E. Duarte, M.N. Singh // *Heart (British Cardiac Society)*. – 2023. – Vol. 1. – P. 323126.

90. Early Neonatal Death Possibly From a Rare Congenital Coronary Artery Anomaly / P.K. Velumula, E.N. Leclair , O.M. Shafi, S. Chandra // *Cureus*. – 2022.
91. Early predictors of bacterial pneumonia infection in children with congenital heart disease after cardiopulmonary bypass: a single-centre retrospective study / Q. Wang, H. Liu, L. Zou [et al.] // *BMJ Open*. – 2024. – Vol. 14, №3. – P. e076483.
92. Early Thymectomy Is Associated With Long-Term Impairment of the Immune System: A Systematic Review / N.V. Cavalcanti, P. Palmeira, M.B. Jatene [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 774780.
93. Effectiveness of cardiac palliative surgery for trisomy 18 patients with increased pulmonary blood flow / A. Takai, M. Yamagishi, K. Ikeda [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part A*. – 2023. – Vol. 191, №11. – P. 2703-2710.
94. Effects of hemodynamic alterations and oxygen saturation on cerebral perfusion in congenital heart disease / A. De Silvestro, G. Natalucci, M. Feldmann [et al.] // *Pediatric Research*. – 2024. – Vol. 96, №4. – P. 990-998.
95. Emergency Department Presentation and Outcome of Children With Cyanotic Congenital Heart Diseases / S. Ilyas, Y. Rehman, I. Hussain [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, №9. – P. e17960.
96. Establishing Simultaneous T Cell Receptor Excision Circles (TREC) and K-Deleting Recombination Excision Circles (KREC) Quantification Assays and Laboratory Reference Intervals in Healthy Individuals of Different Age Groups in Hong Kong / J.S Kwok, S.K. Cheung, J.C. Ho [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1411.
97. Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in Children and Adolescents With Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association / S. Amdani, M. Conway, K. George [et al.] // *Circulation*. – 2024. – Vol. 150, №2. – P. e33-e50.
98. Evaluation of critical congenital heart disease from 2018 to 2020 in Turkey: a retrospective cohort study / N. Çaylan, S.S. Yalçın, B. Tezel [et al.] // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2023. – Vol. 23, №1. – P. 871.

99. Expanding the phenotypic spectrum of NOTCH1 variants: clinical manifestations in families with congenital heart disease / K.J. Stanley, K.J. Kalbfleisch, O.M. Moran [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2024. – Vol. 32, №7. – P. 795-803.
100. Farmer, J.R. *Molecular Diagnosis of Inherited Immune Disorders* / J.R. Farmer, V.S. Mahajan // *Clinics in Laboratory Medicine*. – 2019. – Vol. 39, №4. – P. 685-697.
101. Fetal CHD and perinatal outcomes / C.J. Ge, A.C. Mahle, I. Burd [et al.] // *Cardiology in the Young*. – 2020. – Vol. 30, №5. – P. 686-691.
102. From Crafoord's End-to-End Anastomosis Approach to Percutaneous Interventions: Coarctation of the Aorta Management Strategies and Reinterventions / C.M. Vasile, G. Laforest, C. Bulescu [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, №23. – P. 7350.
103. Functional genomics in inborn errors of immunity / C. Hurabielle, T.N. LaFlam, M. Gearing, C.J. Ye // *Immunological Reviews*. – 2024. – Vol. 322, №1. – P. 53-70.
104. Genetic Basis for Congenital Heart Defects: Current Knowledge: A Scientific Statement From the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the American Academy of Pediatrics / M.E. Pierpont, C.T. Basson, D.W. Benson [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, №23. – P. 3015-3038.
105. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies / Y. Liu, S. Chen, L. Zühlke [et al.] // *International Journal of Epidemiology*. – 2019. – Vol. 48, №2. – P. 455-463.
106. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data / X. Wang, Y. Li, T. Shi [et al.] // *The Lancet*. – 2024. – Vol. 403, №10433. – P. 1241-1253.

107. Global prevalence of congenital heart diseases in infants: A systematic review and meta-analysis / N. Salari, F. Faryadras, S. Shohaimi [et al.] // *Journal of Neonatal Nursing*. – 2024. – Vol. 30, №6. – P. 570-575.

108. Global, regional, and national burden of congenital heart disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / M.S. Zimmerman, A.G. Smith, C.A. Sable [et al.] // *The Lancet Child & Adolescent Health*. – 2020. – Vol. 4, №3. – P. 185-200.

109. Global, regional, and national time trends in mortality for congenital heart disease, 1990–2019: An age-period-cohort analysis for the Global Burden of Disease 2019 study / Z. Su, Z. Zou, S.I. Hay [et al.] // *eClinicalMedicine*. – 2022. – Vol. 43. – P. 101249.

110. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes / V. Modell, J.S. Orange, J. Quinn, F. Modell // *Immunologic Research*. – 2018. – Vol. 66, №3. – P. 367-380.

111. Guardians of Immunity: Advances in Primary Immunodeficiency Disorders and Management / N.C. Peddi, S. Vuppalapati, H. Sreenivasulu [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15 (9). – P. e44865.

112. Hassan, A. Five decades of Fontan palliation: What have we learned? What should we expect? / A. Hassan, M. Chegondi, P. Porayette // *Journal of International Medical Research*. – 2023. – Vol. 51, №10. – P. 1-17.

113. Hayes-Lattin, M. Educational Case: Tetralogy of Fallot and a Review of the Most Common Forms of Congenital Heart Disease / M. Hayes-Lattin, D. Salmi // *Academic Pathology*. – 2020. – Vol. 7. – P. 1-8.

114. Hbib, M. Autoimmune cytopenias in children: When to think of primary immunodeficiency? / M. Hbib, M. El Alaoui El Hanafi, Z. Kasmi et al. // *La Tunisie Medicale*. – 2024. – Vol. 102, №1. – P. 1-6.

115. Heart transplantation and biomarkers: a review about their usefulness in clinical practice / L. Martini, G.E. Mandoli, M.C. Pastore [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1336011.

116. Heart transplantation surgery in children and young adults with congenital heart disease / S. Martens, H. Tie, H.G. Kehl [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2023. – Vol. 18, №1. – P. 342.
117. Helm, B.M. Clinical Decision Analysis of Genetic Evaluation and Testing in 1013 Intensive Care Unit Infants with Congenital Heart Defects Supports Universal Genetic Testing / B.M. Helm, S.M. Ware // *Genes*. – 2024. – Vol. 15, №4. – P. 505.
118. Hemostasis assessment in Fontan patients using the new thrombodynamics test / A.V. Minaev, D.K. Gushchin, D.V. Kovalev, Mvela B.M. // *The Egyptian Heart Journal*. – 2023. – Vol. 75. – №1. – P. 39.
119. Hoffman, J.I. The global burden of congenital heart disease / J.I. Hoffman // *Cardiovascular Journal of Africa*. – 2013. – Vol. 24, №4. – P. 141-145.
120. Hoffman, J.I. The incidence of congenital heart disease / J.I.E. Hoffman, S. Kaplan // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 39, №12. – P. 1890-1900.
121. Holst, K.A. Ebstein's Anomaly / K.A. Holst, H.M. Connolly, J.A. Dearani // *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. – 2019. – Vol. 15, №2. – P. 138-144.
122. Hong, J.Y. On developmental programming of the immune system / J.Y. Hong, R. Medzhitov // *Trends in Immunology*. – 2023. – Vol. 44, №11. – P. 877-889.
123. Hospital Outcomes Among Children With Congenital Heart Disease and Adenovirus Pneumonia / R. Crawford, C. Akmyradov, R. Dacheppally, P. Prodhon // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2024. – Vol. 43, №8. – P. 720-724.
124. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee / S.G. Tangye, W. Al-Herz, A. Bousfiha [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 40, №1. – P. 24-64.
125. Imaging Features of Primary Immunodeficiency Disorders / J.A. Rodriguez, T.J. Bang, C.S. Restrepo [et al.] // *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. – 2021. – Vol. 3, №2. – P. e200418.

126. Immunity and inflammation: the neglected key players in congenital heart disease? / L.M. Wienecke, S. Cohen, J. Bauersachs [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2022. – Vol. 27, №5. – P. 1957-1971.

127. Immunodeficiency is prevalent in congenital heart disease and associated with increased risk of emergency admissions and death / G.-P. Diller, A.E. Lammers, A. Fischer [et al.] // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, №34. – P. 3250-3260.

128. Immunological screening and immune correction in cardiosurgery of infants / E.A. Degtyareva, D.S. Samuilova, M.K. Razuvaev, I.S. Khurges // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 1993. – Vol. 115, №4. – P. 417-421.

129. Implementation of TREC/KREC detection protocol for newborn SCID screening in Bulgaria: a pilot study / M. Marinova, A. Georgyeva, V. Yordanova [et al.] // *Central European Journal of Immunology*. – 2022. – Vol. 47, №4. – P. 339-349.

130. Implications of Left Ventricular Dysfunction at Presentation for Infants with Coarctation of the Aorta / C.A. McFarland, D.T. Truong, N.M. Pinto [et al.] // *Pediatric Cardiology*. – 2021. – Vol. 42, №1. – P. 72-77.

131. Importance of TREC and KREC as molecular markers for immunological evaluation of down syndrome children / E. Eissa, H.H. Afifi, A.M. Abo-Shanab [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13, №1. – P. 15445.

132. Improved Surgical Outcomes in Adults with Congenital Heart Disease and Decompensated Heart Failure: The Role of Perioperative Medical Optimization / A.V. Minaev, V. P. Podzolkov, T. Danilov, M. R. Chiaureli [et al.] // *Am J Case Rep*. – 2023. – Vol. 24. – № 1. – P. 1 – 8.

133. Incidence and types of congenital heart disease at a referral hospital in Jordan: retrospective study from a tertiary center / A.A. Hasan, N.A. Abu Leahy, M.K. Al Tarawneh [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1261130.

134. Increased inflammatory markers in adult patients born with an atrial septal defect / A.-S.L. Schram, A. Sellmer, C. Nyboe [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 925314.

135. Individualized strategy of minimally invasive cardiac surgery in congenital cardiac septal defects / J. Zhu, Y. Zhang, C. Bao [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2022. – Vol. 17, №1. – P. 5.
136. Infective endocarditis in pediatric patients: a decade of insights from a leading Spanish heart surgery reference center / I. Marín-Cruz, R. Pedrero-Tomé, B. Toral [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2024. – Vol. 183, №9. – P. 3905-3913.
137. Innate immune memory: An evolutionary perspective / B. Gourbal, S. Pinaud, G.J. Beckers [et al.] // *Immunological Reviews*. – 2018. – Vol. 283, №1. – P. 21-40.
138. Interplay of the heart, spleen, and bone marrow in heart failure: the role of splenic extramedullary hematopoiesis / H. Hiraiwa, Y. Yura, T. Okumura [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2024. – Vol. 29, №5. – P. 1049-1063.
139. Investigation of Genetic Alterations in Congenital Heart Diseases in Prenatal Period / E.I. Atli, E. Atli, S. Yalcintepe [et al.] // *Global Medical Genetics*. – 2022. – Vol. 9, №1. – P. 29-33.
140. Jiang, T. Advances in neonatal screening for primary immune deficiencies / T. Jiang, Z. Li, Q. Zhang // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2016. – Vol. 11, №5. – P. 1542-1544.
141. Jiang, Y. Improving the diagnosis and treatment of congenital heart disease through the combination of three-dimensional echocardiography and image guided surgery / Y. Jiang // *BMC Medical Imaging*. – 2024. – Vol. 24, №1. – P. 61.
142. Justiz Vaillant, A.A. Immunodeficiency / A.A. Justiz Vaillant, A. Quirie; Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. – P. 1-8.
143. Kalisch-Smith, J.I. Environmental Risk Factors for Congenital Heart Disease / J.I. Kalisch-Smith, N. Ved, D.B. Sparrow // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2020. – Vol. 12, №3. – P. a037234.
144. Kaneko, T. The Longest Reported Outcomes of the Ross Procedure / T. Kaneko, M. Ouzounian // *JAMA Cardiology*. – 2024. – Vol. 9, №1. – P. 14-15.

145. Kannan, B.R. Clinical Diagnostic Approach to Congenital Acyanotic Congenital Heart Disease in Infants and Children / B.R. Kannan // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 87, №5. – P. 381-384.
146. Krishna, M.R. Diagnosis and Management of Critical Congenital Heart Diseases in the Newborn / M.R. Krishna, R.K. Kumar // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 87, №5. – P. 365-371.
147. Krzywinska, E. Hypoxia, Metabolism and Immune Cell Function / E. Krzywinska, C. Stockmann // *Biomedicines*. – 2018. – Vol. 6, №2. – P. 56.
148. Kumar, A. Spectrum of cyanotic congenital heart disease diagnosed by echocardiographic evaluation in patients attending a tertiary cardiac care center of South Rajasthan / A. Kumar, K. Bhargava // *Annals of Pediatric Cardiology*. – 2017. – Vol. 10, №1. – P. 97-98.
149. Larbi, A. From Genesis to Old Age: Exploring the Immune System One Cell at a Time with Flow Cytometry / A. Larbi // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12, №7. – P. 1469.
150. Laussen, P.C. Neonates with congenital heart disease / P.C. Laussen // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2001. – Vol. 13, №3. – P. 220-226.
151. Lessons Learned From Newborn Screening for Critical Congenital Heart Defects / M.E. Oster, S.W. Aucott, J. Glidewell [et al.] // *Pediatrics*. – 2016. – Vol. 137, №5. – P. e20154573.
152. Lifetime risk of comorbidity in patients with simple congenital heart disease: a Danish nationwide study / M. El-Chouli, A. Meddis, D.M. Christensen [et al.] // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, №9. – P. 741-748.
153. Linglart, L. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment / L. Linglart, B.D. Gelb // *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*. – 2020. – Vol. 184, №1. – P. 73-80.
154. Living with Congenital Aortic Stenosis: Exercise Restriction, Patterns of Adherence, and Quality of Life / L.K. Mansfield, J.R. Reichman, D.I. Crowley [et al.] // *Pediatric Cardiology*. – 2024. – Vol. 45, №7. – P. 1430-1439.

155. Long-term Effect of Enlargement of a Ventricular Septal Defect in the Rastelli Procedure / Y. Toyoda [et al.] // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2017. – Vol. 29, №2. – P. 215-220.
156. Long-term surgical results of transposition of the great arteries with left ventricular outflow tract obstruction / A. Furuta, M. Yamagishi, G. Matsumura [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2022. – Vol. 17, №1. – P. 111.
157. Lymphocytes subsets reference values in childhood / F. Tosato, G. Buccioli, G. Pantano [et al.] // *Cytometry*. – 2015. – Vol. 87, №1. – P. 81-85.
158. Machine Learning Model for Predicting Risk of In-Hospital Mortality after Surgery in Congenital Heart Disease Patients / X. Du, H. Wang, S. Wang [et al.] // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 23, №11. – P. 376.
159. Maddhesiya, J. Understanding the Genetic and Non-genetic Interconnections in the Aetiology of Isolated Congenital Heart Disease: An Updated Review: Part 1 / J. Maddhesiya, B. Mohapatra // *Current Cardiology Reports*. – 2024. – Vol. 26, №3. – P. 147-165.
160. Major heart defects: the diagnostic evaluations of first-year-olds / J. Pavlicek, E. Klaskova, S. Kapralova [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2021. – Vol. 21, №1. – P. 528.
161. Martin, G.R. Surgery for Congenital Heart Disease: Improvements in Outcomes / G.R. Martin, R.A. Jonas // *American Journal of Perinatology*. – 2018. – Vol. 35, №6. – P. 557-560.
162. Martínez-Morillo, E. Challenges for Worldwide Harmonization of Newborn Screening Programs / E. Martínez-Morillo, B. Prieto García, F.V. Álvarez Menéndez // *Clinical Chemistry*. – 2016. – Vol. 62, №5. – P. 689-698.
163. Martínez-Sellés, M. Incidence and clinical impact of infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation / M. Martínez-Sellés, E. Bouza, P. Díez-Villanueva et al. // *EuroIntervention*. – 2016. – Vol. 11, №10. – P. 1180-1187.
164. Meberg, A. Congenital heart defects--chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations / A. Meberg, J. Hals, E. Thaulow // *Acta Paediatrica*. – 2007. – Vol. 96, №8. – P. 1142-1145.

165. Midterm prognosis following total correction of tetralogy of fallot in adult patients / Z. Khajali, N. Mohammadi, Y. Toloueitabar [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1254022.
166. Minimal invasive approaches for pediatric & congenital heart surgery: safe, reproducible, more cosmetic than through sternotomy, and here to stay / J. Dodge-Khatami, A. Dodge-Khatami, T.D. Nguyen, A. Rüffer // *Translational Pediatrics*. – 2023. – Vol. 12, №9. – P. 1744-1752.
167. Mital, R. Genetic insights into Tetralogy of Fallot: Oh MYH(6) / R. Mital, J.S. Lozier, T.J. Mead // *Pediatric Research*. – 2024. – Vol. 96, №2. – P. 297-298.
168. Moroi, M.K. The Ross procedure in children: a systematic review / M.K. Moroi, E.A. Bacha, D.M. Kalfa // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. – 2021. – Vol. 10, №4. – P. 420-432.
169. Mukhamedova. Sh.T. The prognostic significance of cytokines in the diagnosis of pathology of newborns / Sh.T. Mukhamedova, D.R. Hamraeva, F.A. Karomatova // *Journal of Natural Remedies*. – 2021. – Vol. 1, №1. – P. 119.
170. Nappi, F. In-Depth Genomic Analysis: The New Challenge in Congenital Heart Disease / F. Nappi // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, №3. – P. 1734.
171. Navigating Arrhythmias in Tetralogy of Fallot Throughout the Lifespan: A Case-based Review / C. Vô, N. Dib, S. Bartoletti [et al.] // *CJC Pediatric and Congenital Heart Disease*. – 2023. – Vol. 2, №6. – P. 404-413.
172. Neonatal Heart Responds to Pressure Overload With Differential Alterations in Various Cardiomyocyte Maturation Programs That Accommodate Simultaneous Hypertrophy and Hyperplasia / X. Ding. S. Wang, Y. Wang [et al.] // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2020. – Vol. 8. – P. 596960.
173. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010 / J.G. Loeber, D. Platis, R.H. Zetterström [et al.] // *International Journal of Neonatal Screening*. – 2021. – Vol. 7, №1. – P. 15.

174. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden — a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study / M. Barbaro, A. Ohlsson, S. Borte [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 37, №1. – P. 51-60.

175. Newborn Screening through TREC, TREC/KREC System for Primary Immunodeficiency with limitation of TREC/KREC. Comprehensive Review / K. Shinwari, M. Bolkov, V.A. Tuzankina [et al.] // *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 20, №2. – P. 132-149.

176. Noncardiac anomalies in children with congenital heart disease / X. Huang, Y. Gao, W. Chen [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1293210.

177. Norwood operation versus comprehensive stage II after bilateral pulmonary artery banding palliation for infants with critical left heart obstruction / M.B. Argo, D.J. Barron, P. Eghtesady [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2023. – Vol. 166, №3. – P. 943-954.e1.

178. Nwafor, I.A. Status of Congenital Heart Defects in Nigeria: The Role of Cardiac Surgery / I.A. Nwafor, J.C. Eze // *World Journal of Cardiovascular Surgery*. – 2019. – Vol. 9, №07. – P. 63-72.

179. Outcomes After Bidirectional Glenn Shunt in a Tertiary-Care Pediatric Hospital in South Africa / H.M. Meyer, D. Marange-Chikuni, M. Anaesthesia [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2022. – Vol. 36, №6. – P. 1573-1581.

180. Outcomes of Norwood procedure with hypoplastic left heart syndrome: Our 12-year single-center experience / F. Özdemir, O. Korun, D. Dedemoğlu [et al.] // *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2022. – Vol. 30, №1. – P. 26-35.

181. Owusu, I.K. Severe Pulmonary Hypertension From Combined Ventricular Septal Defect and Rheumatic Mitral Valve Disease: A Case Report and Literature Review / I.K. Owusu, G.M. Amponsah, Y.A. Wiafe // *Clinical Medicine Insights: Case Reports*. – 2024. – Vol. 17. – P. 11795476241231140.

182. Padron, G.T. Autoimmunity in Primary Immunodeficiencies (PID) / G.T. Padron, V.P. Hernandez-Trujillo // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2023. – Vol. 65, №1. – P. 1-18.

183. Pala, F. Inborn errors of immunity associated with defects of thymic development / F. Pala, L.D. Notarangelo, M. Bosticardo // *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. – 2022. – Vol. 33, №8. – P. e13832.

184. Palliative Care Across the Life Span for Children With Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association / E.D. Blume, R. Kirsch, M.K. Cousino [et al.] // *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2023. – Vol. 16, №2. – P. e000114.

185. Parents' Perspectives and Societal Acceptance of Implementation of Newborn Screening for SCID in the Netherlands / M. Blom, R.G. Bredius, M.E. Jansen [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 41, №1. – P. 99-108.

186. Parvar, S.Y. Prevalence of congenital heart disease according to the echocardiography findings in 8145 neonates, multicenter study in southern Iran / S.Y. Parvar, R. Ghaderpanah, A. Naghshzan // *Health Science Reports*. – 2023. – Vol. 6, №4. – P. e1178.

187. Patterns, prevalence, risk factors, and survival of newborns with congenital heart defects in a Saudi population: a three-year, cohort case-control study / M.A. Majeed Saidan, M. Atiyah, A.N. Ammari [et al.] // *Journal of Congenital Cardiology*. – 2019. – Vol. 3, №1. – P. 2.

188. Pediatric Heart Failure Inpatient Mortality: A Cross-Sectional Analysis / E.O. Adebisi, E. Edigin, H. Shaka [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, №7. – P. e26721.

189. PID Comes Full Circle: Applications of V(D)J Recombination Excision Circles in Research, Diagnostics and Newborn Screening of Primary Immunodeficiency Disorders / M.C. Van Zelm, M. Van Der Burg, A.W. Langerak, J.M. Van Dongen // *Frontiers in Immunology*. – 2011. – Vol. 2. – P. 12.

190. Population-based retrospective cohort study on community-acquired pneumonia hospitalization in children with a ventricular septal defect / M. Sung, J.H. Kim, E.K. Ha [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14, №1. – P. 9307.
191. Porstmann, W. Closure of persistent ductus arteriosus without thoracotomy / W. Porstmann, L. Wierny, H. Warnke // *German Medical Monthly*. – 1967. – Vol. 12, №6. – P. 259-261.
192. Postoperative Cardiac Arrhythmias in Pediatric and Neonatal Patients with Congenital Heart Disease-A Narrative Review / G. Ganea, E.E. Cintează, C. Filip [et al.] // *Life (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Vol. 13, №12. – P. 2278.
193. Practice and Safety of Static Balloon Atrial Septostomy Based on a Nationwide Registry Data / R. Inuzuka, H. Tachimori, S.-H. Kim [et al.] // *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. – 2022. – Vol. 86, №12. – P. 1990-1997.
194. Praznik, A. Risk factors for bronchiolitis severity: A retrospective review of patients admitted to the university hospital from central region of Slovenia / A. Praznik, N. Vinšek, A. Prodan et al. // *Influenza and Other Respiratory Viruses*. – 2018. – Vol. 12, №6. – P. 765-771.
195. Predicting Factors for Mortality in Patients After the Modified Blalock-Taussig Shunt Procedure in Developing Countries: A Retrospective Study / P. Amelia, N. Advani, A.B. Pulungan [et al.] // *International Journal of General Medicine*. – 2023. – Vol. 16. – P. 5291.
196. Prenatal Alcohol Exposure and Metabolic Disorders in Pediatrics: The Role of the Oxidative Stress - A Review of the Literature / M. Derme, M. Briante, M. Ceccanti [et al.] // *Children*. – 2024. – Vol. 11, №3. – P. 269.
197. Prenatal Detection of Coarctation of the Aorta in a Non-selected Population: A Prospective Analysis of 10 Years of Experience / I. Durand, G. Deverriere, C. Thill [et al.] // *Pediatric Cardiology*. – 2015. – Vol. 36, №6. – P. 1248-1254.
198. Prenatal genetic diagnosis of fetuses with dextrocardia using whole exome sequencing in a tertiary center / H. Xue, A. Yu, L. Chen [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14, №1. – P. 16266.

199. Preoperative lymphopenia is a predictor of postoperative adverse outcomes in children with congenital heart disease / A.G. Cabrera, U. Dyamenahalli, J. Gossett [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2009. – Vol. 138, №5. – P. 1172-1179.
200. Prevalence of Genetic Diagnoses in a Cohort With Valvar Pulmonary Stenosis / K.N. Weaver, J. Chen, A. Shikany [et al.] // *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. – 2022. – Vol. 15, №4. – P. e003635.
201. Primary Immunodeficiencies: A Decade of Progress and a Promising Future / I. Meyts, A. Bousfiha, C. Duff [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 625753.
202. Primary Immunodeficiencies in Russia: Data From the National Registry / A.A. Mukhina, N.B. Kuzmenko, Y.A. Rodina [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1491.
203. Progresses in genetic testing in congenital heart disease / H. Gao, Y. Liu, W. Sheng [et al.] // *Medicine Plus*. – 2024. – Vol. 1, №2. – P. 100028.
204. Prophylaxis protects infants with congenital heart disease from severe forms of RSV infection: an Italian observational retrospective study: Palivizumab prophylaxis in children with congenital heart disease / C. Ratti, A.D. Greca, D. Bertocelli [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2023. – Vol. 49, №1. – P. 4.
205. Pulmonary artery banding: a 20-year experience at a tertiary care center in a developing country / R. Ghossaini, R. Zareef, A. Makarem [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1368921.
206. Pulmonary Artery Stump Thrombus in a Patient With Remote History of Rastelli Procedure / W. Li, X. Guan, J. Nguyen, K. Lee // *CASE*. – 2024. – Vol. 8, №3. – P. 167-169.
207. Radford, D.J. IgG subclass deficiency in children with congenital heart disease / D.J. Radford, Y.H. Thong, L.J. Beard et al. // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 1990. – Vol. 1, №1. – P. 41-45.

208. Radford, D.J. The association between immunodeficiency and congenital heart disease / D.J. Radford, Y.H. Thong // *Pediatric Cardiology*. – 1988. – Vol. 9, №2. – P. 103-108.
209. Rao, P.S. Recent advances in managing septal defects: ventricular septal defects and atrioventricular septal defects / P.S. Rao, A.D. Harris // *F1000Research*. – 2018. – Vol. 7. – P. 498.
210. Recurrent Respiratory Infections in Children with Down Syndrome: A Review / M. Ghezzi, N. Garancini, R. De Santis [et al.] // *Children*. – 2024. – Vol. 11, №2. – P. 246.
211. Report of the Tennessee Task Force on Screening Newborn Infants for Critical Congenital Heart Disease / M.R. Liske, C.S. Greeley, D.J. Law [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118, №4. – P. e1250-e1256.
212. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Children / H.-Y. Ma, I.-F. Lin, Y.-C. Liu [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2024. – Vol. 43, №6. – P. 487-492.
213. Rohit, M. Approach to Cyanotic Congenital Heart Disease in Children / M. Rohit, P. Rajan // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 87, №5. – P. 372-380.
214. Role of Pulse Oximetry in Examining Newborns for Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Academy of Pediatrics / W.T. Mahle, J.W. Newburger, G.P. Matherne [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, №5. – P. 447-458.
215. Ross Procedure in the era of Handmade-Valved Conduits for Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction in Children: Short-Term Surgical Outcomes / W. Dong, S. Wang, Y. Wang [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 924253.
216. Screening Newborns for Low T Cell Receptor Excision Circles (TRECs) Fails to Detect Immunodeficiency, Centromeric Instability, and Facial Anomalies Syndrome / O. Staudacher, J. Klein, S. Thee [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2023. – Vol. 11, №9. – P. 2872-2883.

217. Sepsis in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit: An Updated Review / S. Babu, R. Sreedhar, M. Munaf, S.V. Gadhinglajkar // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2023. – Vol. 37, №6. – P. 1000-1012.
218. Shmukler, A. Overview of Common Surgical Procedures in CHD / A. Shmukler, A. Haramati, L.B. Haramati // *Seminars in Roentgenology*. – 2020. – Vol. 55, №3. – P. 264-278.
219. Short- and Long-term Outcome After Interventional VSD Closure: A Single-Center Experience in Pediatric and Adult Patients / M. Bergmann, C.P. Germann, J. Nordmeyer [et al.] // *Pediatric Cardiology*. – 2021. – Vol. 42, №1. – P. 78-88.
220. Short and Mid-term Outcomes of Ductal Graft with Bilateral Pulmonary Banding in Hypoplastic Left Heart Syndrome and Variants / A. Oktay, A. Arnaz, C. Ayabakan [et al.] // *Pediatric Cardiology*. – 2024. [Online ahead of print]
221. Stents in Congenital Heart Disease: State of the Art and Future Scenarios / A. Brambilla, G. Pennati, L. Petrini, F. Berti // *Applied Sciences*. – 2023. – Vol. 13, №17. – P. 9692.
222. Strategies for Implementing Screening for Critical Congenital Heart Disease / A.R. Kemper, W.T. Mahle, G.R. Martin [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 128, №5. – P. e1259-e1267.
223. Study on hypoxia-inducible factor and its roles in immune system / A.A. Kiani, H. Elyasi, S. Ghoreyshi [et al.] // *Immunological Medicine*. – 2021. – Vol. 44, №4. – P. 223-236.
224. Sumal, A.S. Tricuspid atresia: Where are we now? / A.S. Sumal, H. Kyriacou, A. Mostafa // *Journal of Cardiac Surgery*. – 2020. – Vol. 35, №7. – P. 1609-1617.
225. Survival in Children With Congenital Heart Disease: Have We Reached a Peak at 97%? / Z. Mandalenakis, K.W. Giang, P. Eriksson [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9, №22. – P. e017704.
226. Taksande, A. Critical Congenital Heart Disease in Neonates: A Review Article / A. Taksande, P.Z. Jameel // *Current Pediatric Reviews*. – 2021. – Vol. 17, №2. – P. 120-126.

227. T-Cell Receptor Excision Circles in Newborns with Congenital Heart Disease / B.T. Davey, R.W. Elder, M.M. Cloutier [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2019. – Vol. 213. – P. 96-102.e2.

228. Textbook outcome for the Norwood operation—an informative quality metric in congenital heart surgery / N.K. Prabhu, J.R. Nellis, M. Moya-Mendez [et al.] // *JTCVS Open*. – 2023. – Vol. 15. – P. 394-405.

229. The importance of defining the age-specific TREC/KREC levels for detection of various inborn errors of immunity in pediatric and adult patients / V. Medova, I. Hulinkova, N. Laiferova [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 245. – P. 109155.

230. The Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry 2004-2018 / W. Al-Herz, M. Al-Ahmad, A. Al-Khabaz [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1754.

231. The Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Neonates Is More than a Hemodynamic Challenge: New Molecular Insights / A. Sellmer, T.B. Henriksen, J. Palmfeldt [et al.] // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12, №9. – P. 1179.

232. The Prevalence and Spontaneous Closure of Ventricular Septal Defects the First Year of Life / C. Pihl, A.-S. Sillesen, J.B. Norsk [et al.] // *Neonatology*. – 2024. – P. 1-10.

233. The role of machine learning applications in diagnosing and assessing critical and non-critical CHD: a scoping review / S.M. Helman, E.A. Herrup, A.B. Christopher, S.S. Al-Zaiti // *Cardiology in the Young*. – 2021. – Vol. 31, №11. – P. 1770-1780.

234. The Ross Procedure in Children and Infants: A Systematic Review With Pooled Analyses / N. Dib, W. Ben Ali, T. Ducruet [et al.] // *CJC pediatric and congenital heart disease*. – 2024. – Vol. 3, №3. – P. 117-124.

235. Thymic and bone marrow output in individuals with 22q11.2 deletion syndrome / N. Dar, D. Gothelf, D. Korn [et al.] // *Pediatric Research*. – 2015. – Vol. 77, №4. – P. 579-585.

236. Transcatheter Patent Ductus Arteriosus Closure in Children With Different Devices and Long-Term Results / K. Yıldız, M. Kir, P. Prencuva [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15 (10). – P. e46504
237. TREC and KREC Levels as a Predictors of Lymphocyte Subpopulations Measured by Flow Cytometry / I. Korsunskiy, O. Blyuss, M. Gordukova [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Vol. 9. – P. 1877.
238. TREC screening in pediatric patients with congenital heart disease / K. Kennedy, J. Rychik, J. Heimall, K. Dodds // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 145. – №2. – P. AB213.
239. Tsafaras, G.P. Advantages and Limitations of the Neonatal Immune System / G.P. Tsafaras, P. Ntontsi, G. Xanthou // *Frontiers in Pediatrics*. – 2020. – Vol. 8. – P. 5.
240. Tsilifis, C. Too much of a good thing: a review of primary immune regulatory disorders / C. Tsilifis, M.A. Slatter, A.R. Gennery // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1279201.
241. Uncovering the Genetic Basis of Congenital Heart Disease: Recent Advancements and Implications for Clinical Management / K. Chhatwal, J.J. Smith, H. Bola [et al.] // *CJC pediatric and congenital heart disease*. – 2023. – Vol. 2, №6. – P. 464-480.
242. Understanding the Variability of 22q11.2 Deletion Syndrome: The Role of Epigenetic Factors / F. Cillo, E. Coppola, F. Habetswallner [et al.] // *Genes*. – 2024. – Vol. 15, №3. – P. 321.
243. Updated Strategies for Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Disease / G.R. Martin, A.K. Ewer, A. Gaviglio [et al.] // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 146, №1. – P. e20191650.
244. Van Praagh, R. Terminology of congenital heart disease. Glossary and commentary / R. Van Praagh // *Circulation*. – 1977. – Vol. 56, №2. – P. 139-143.
245. Vasoactive-ventilation-renal score and outcomes in infants and children after cardiac surgery / P. Abhay, R. Sharma, A. Bhan [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1086626.

246. Willim, H. Critical Congenital Heart Disease in Newborn: Early Detection, Diagnosis, and Management / H. Willim, Cristianto, A. Supit // *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research*. – 2020. – Vol. 5. – P. 107-116.

247. Woodward, C.S. Keeping children with congenital heart disease healthy / C.S. Woodward // *Journal of Pediatric Health Care: Official Publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*. – 2011. – Vol. 25, №6. – P. 373-378.

248. Zheng, S. Hemodynamic Melody of Postnatal Cardiac and Pulmonary Development in Children with Congenital Heart Diseases / S. Zheng, L. Ye // *Biology*. – 2024. – Vol. 13, №4. – P. 234.

249. Zhu, X. Immunophenotyping of canine T cell activation and proliferation by combined protein and RNA flow cytometry / X. Zhu, K. Rogers, C. Bono // *Veterinary Immunology and Immunopathology*. – 2024. – Vol. 270. – P. 110739.

Приложение А

Таблица А.1 – Пациенты с ВПС со сниженным уровнем ТРЕС, не имевшие инфекционных осложнений кардиохирургии

Диагноз	Виды кардиохирургических этапных операций (30 пациентов)	Группа риска
Атрезия легочной артерии II типа, ДМЖП ОАП (Синий)	Стентирование ОАП синий (паллиативная операция)	Группа риска дальнейшего кардиохирургического вмешательства
<i>Situs viscerus inversus</i> Левосформированное праворасположенное сердце. D-Транспозиция аорты и легочной артерии. Комбинированный стеноз легочной артерии, Дефект межжелудочковой перегородки подартериальный, Межпредсердное сообщение, Риск реализации ВУИ (Синий)	Операция наложения модифицированного подключично-легочного анастомоза по Blalock справа с синтетическим протезом из PTFE, перевязка открытого артериального протока. Функционирующий подключично-легочный анастомоз справа (паллиативная операция)	Группа риска дальнейшего кардиохирургического вмешательства
Атрезия легочной артерии, 2-3 тип + двойное отхождение сосудов . Неконфлюэнтные легочные артерии, отхождение правой и левой легочной артерии от правостороннего и левостороннего открытых артериальных протоков, Множественные дефекты межжелудочковой перегородки (приточный, мышечный), Открытое овальное окно. Открытый артериальный проток. (Недоношенность 34 нед) (Синий)	Наложение подключично-легочного анастомоза слева Стентирование ОАП справа (паллиативная операция)	Группа риска дальнейшего кардиохирургического вмешательства

Продолжение таблицы А.1

Диагноз	Виды кардиохирургических этапных операций (30 пациентов)	Группа риска
Множественные дефекты межжелудочковой перегородки (большой перимембранозный, щелевидный мышечный трабекулярный) (Бледный)	Пластика дефекта межжелудочковой перегородки ксеноперикардальной заплатой, в условиях ИК (алкогольный синдром плода) (радикальная операция)	Группа риска интеркуррентных заболеваний
Частичный аномальный дренаж легочных вен в правое предсердие (Бледный)	Перемещение правого легочного вена в левое предсердие и закрыта ДМПП. Частичного аномального дренажа правых легочных вен. (паллиативная операция)	Группа риска дальнейшего кардиохирургического вмешательства
Два дефекта межжелудочковой перегородки, Межпредсердное сообщение (Бледный)	Пластика дефекта межжелудочковой перегородки ксеноперикардальной заплатой; пластика дефекта межпредсердной перегородки (радикальная операция)	Группа риска интеркуррентных заболеваний
Сложный критический ВПС атрезия легочной артерии, тип-1 Дефект межжелудочковой перегородки. ОАП (Синий)	Наложение модифицированного подключично-легочного анастомоза по Blalock слева с синтетическим протезом; перевязка открытого артериального протока (паллиативная операция)	Группа риска дальнейшего кардиохирургического вмешательства
Критическая коарктация аорты. Открытый артериальный проток. Открытое овальное окно. Кроссинг ветвей легочной артерии. Высокая легочная гипертензия (Бледный)	Резекция коарктации аорты с наложением анастомоза конец-в-конец (радикальная операция)	Группа риска Заболевания
Двойное отхождение сосудов от правого желудочка, под артериального дефект межжелудочковой перегородки (Синий)	Радикальная операция	Группа риска дальнейшего кардиохирургического вмешательства
Выраженный клапанный стеноз легочной артерии. Открытое овальное окно. Увеличение правого предсердия. Гипертрофия правого желудочка. Недостаточность трикуспидального клапана 2 степени (Бледный)	Транслюминальная баллонная вальвулопластика клапанного стеноза легочной артерии (радикальная,эндоваскулярная операция)	Группа риска интеркуррентных заболеваний
Атрезия легочной артерии, 1,5 тип, Подаортальный дефект межжелудочковой перегородки,ОАП. (Синий)	Наложение подключично-легочного анастомоза справа (паллиативная операция)	Группа риска дальнейшего кардиохирургического вмешательства

Продолжение таблицы А.1

Диагноз	Виды кардиохирургических этапных операций (30 пациентов)	Группа риска
Критический транспозиция аорты и легочной артерии, ДМЖП, ОАП (Синий)	Операция артериального переключения, ушивание дефекта межжелудочковой перегородки, ушивание межпредсердного сообщения с фенестрацией, разделение и ушивание открытого артериального протока. Пролонгированная открытая стернотомия (радикальная операция)	Группа риска интеркуррентных заболеваний
Тетрада Фалло. Выраженный стеноз и гипоплазия клапана легочной артерии. (Синий)	Гибридное стентирование выводного отдела правого желудочка и ствола легочной артерии. (паллиативная модифицированная операция)	Группа риска дальнейшего кардиохирургического вмешательства
<i>Situs viscerus inversus</i> . Неопределенно сформированное, леворасположенное сердце, Общий открытый атриовентрикулярный канал, единое предсердие, Единственный правый желудочек с одним общим атриовентрикулярным клапаном, Двойное отхождение сосудов от правого желудочка с мальпозицией магистральных артерий (Синий)	Наложение подключично-легочного анастомоза по Blalock слева с синтетическим протезом из PTFE. (паллиативная операция)	Группа риска дальнейшего кардиохирургического вмешательства
Синдром гипоплазии левых отделов сердца (гипоплазия митрального, аортального клапанов, левого желудочка). Коарктация аорты с гипоплазией дуги аорты. Дефект межпредсердной перегородки. Гипоплазия фиброзного кольца митрального и аортального клапанов. (Бледный)	Операция раздельного суживания легочных артерий; вторым этапом хирургического лечения ВПС через 1 неделю после первого этапа выполнить операцию Дамуса-Кея-Стенсела с наложением системно-легочного анастомоза в условиях ИК (паллиативная операция)	Группа риска дальнейшего кардиохирургического вмешательства
Комбинированный стеноз легочной артерии (преимущественно инфундибулярный). Умеренная гипоплазия клапана легочной артерии, создание дефекта межпредсердной перегородки;наложение подключично-легочного анастомоза по Blalock слева, в условиях ИК, D-транспозиция магистральных артерий, интактная межпредсердная перегородка (Синий)	Создание дефекта межпредсердной перегородки;наложение подключично-легочного анастомоза по Blalock слева, в условиях ИК. (паллиативная операция)	Группа риска дальнейшего кардиохирургического вмешательства

Продолжение таблицы А.1

Диагноз	Виды кардиохирургических этапных операций (30 пациентов)	Группа риска
Комбинированный стеноз легочной артерии, Открытое овальное окно, Приточный дефект межжелудочковой перегородки. Умеренная гипоплазия анатомически правого (артериального желудочка). Комбинированный (преимущественно подклапанный) стеноз легочной артерии с гипоплазией фиброзного кольца, Двойное отхождение магистральных артерий от анатомически правого желудочка. (Синий)	Наложение подключично-легочного анастомоза №4 слева (паллиативная операция)	Группа риска дальнейшего кардиохирургического вмешательства
Атрезия легочной артерии, 2 тип Общий открытый атриовентрикулярный канал, Единое предсердие. Функционально единственный желудочек, Частичный аномальный дренаж правых легочных вен в верхнюю полую вену, Левосформированное леворасположенное сердце. (Синий)	Наложение модифицированного подключично-легочного анастомоза по Blalock справа с синтетическим протезом из PTFE (паллиативная операция)	Группа риска дальнейшего кардиохирургического вмешательства
Врожденные нарушения ритма сердца: атриовентрикулярная блокада 3 степени Открытое овальное окно Открытый артериальный проток. Неонатальная системная красная волчанка. (Бледный)	Имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора; имплантация эпикардиальной системы кардиостимуляции	Группа риска дальнейшего кардиохирургического вмешательства
Situs ambiguus. Коарктация аорты с гипоплазией дуги аорты Мышечный дефект межжелудочковой перегородки Открытое овальное окно Открытый артериальный проток. (Бледный)	Резекция коарктации аорты с наложением анастомоза конец-в-конец; перевязка открытого артериального протока; операция Muller, суживание легочной артерии (радикальная операция)	Группа риска последующим операциям
Трехпредсердное сердце. Частичного аномального дренажа правых легочных вен. Открытый артериальный проток. Недостаточность трикуспидального клапана 2-3 ст. Легочная гипертензия. Недостаточность кровообращения 2а-б ст. (Бледный)	Операция Warden, коррекция. Иссечение мембраны левого предсердия. (радикальная операция)	Группа риска дальнейшего заболевания

Продолжение таблицы А.1

Диагноз	Виды кардиохирургических этапных операций (30 пациентов)	Группа риска
(Бледный)Общий открытый атриовентрикулярный канал, тип А по Раstellли, Открытое овально окно Небольшой открытый артериальный проток, Умеренный стеноз устья правой легочной артерии Легочная гипертензия Недостаточность кровообращения 2-а степени (СиндромДауна);Миотонический синдром, ЗПМР	Радикальная коррекция открытого общего атриовентрикулярного канала одной ксеноперикардальной заплатой с пластикой правого компонента общего клапана и левого компонента общего клапана, в условиях ИК, гипотермии и ФХКП (радикальная операция)	Группа риска дальнейшего заболевания
(Синий)Тетрада Фалло, комбинированный стеноз легочной артерии Гипоплазия системы легочной артерии, Открытое овальное окно, Одышечно-цианотические приступы, артериальная гипоксемия	Ревизия и замена модифицированного подключично-легочного анастомоза по Blalock слева с синтетическим протезом из PTFE; Удаление объемного образования в левой плевральной полости (паллиативная операция)	Группа риска дальнейшего заболевания
(Синий)Атрезия легочной артерии с неконфлюэнтными легочными артериями Большая коронарно-легочная фистула (между правой коронарной артерией и правой легочной артерией) Отхождение левой легочной артерии от открытого артериального протока Дискордантное отхождение аорты от правого желудочка Подаортальный дефект межжелудочковой перегородки Межпредсердное сообщение. Открытый артериальный проток	Перевязка коронарно-легочноартериальной фистулы;Унифокализация БАЛКА от дуги аорты к левому легкому в правую легочную артерию;наложение центрального аорто-легочного анастомоза с правой легочной артерией с синтетическим протезом. (паллиативная операция)	Группа риска дальнейшего заболевания
(Бледный) Двойное отхождение сосудов от правого желудочка, Коарктация аорты, гипоплазия дуги аорты Дефект межжелудочковой перегородки	Резекция коарктации аорты с наложением анастомоза конец-в-конец;операция Muller, суживание легочной артерии. (паллиативная операция)	Группа риска последующих операций

Продолжение таблицы А.1

Диагноз	Виды кардиохирургических этапных операций (30 пациентов)	Группа риска
(Синий) Аномалия Эбштейна. Межпредсердное сообщение. Открытый артериальный проток. НК 2А степени. Артериальная гипоксемия	Стентирование открытого артериального протока. (паллиативная операция)	Группа риска последующих операций
(Синий) Д-транспозиция магистральных артерий Межпредсердное сообщение Открытый артериальный проток Артериальная гипоксемия	Артериального переключения в условиях ИК и гипотермии (радикальная операция)	Группа риска интеркуррентных заболеваний
(Синий) Атрезия легочной артерии (2 тип) Дефект межжелудочковой перегородки, Открытый артериальный проток, Дефект межпредсердной перегородки (вторичный) Артериальная гипоксемия.	Наложение центрального аорто-легочного анастомоза с подшиванием ствола легочной артерии к восходящей аорте, в условиях ИК. (паллиативная операция)	Группа риска последующих операции
(Бледный) Критический клапанный стеноз аорты, Легочная гипертензия	Открытая комиссуротомия аортального клапана, в условиях ИК, гипотермии и ФХКП. (радикальная операция)	Группа риска дальнейшего заболевания
(Синий) Атрезия легочной артерии 3 тип Дефект межжелудочковой перегородки. Открытый артериальный проток Аорто-легочные коллатерали (коллатеральное кровоснабжение правого легкого) Аберрантная правая подключичная артерия.	Стентирование открытого артериального протока. (паллиативная операция)	Группа риска дальнейшего кардиохирургического вмешательства

Приложение Б

Таблица Б.1 – Виды послеоперационных инфекций у пациентов со сниженным ТREC

Диагноз	Виды кардиохирургических этапных операций (16 пациентов)	Виды осложнений
Тетрада Фалло, комбинированный стеноз легочной артерии Гипоплазия системы легочной артерии	Ревизия и замена модифицированного подключично-легочного анастомоза по Blalock слева с синтетическим протезом из PTFE; Наложение модифицированного подключично-легочного анастомоза по Blalock слева с синтетическим протезом из PTFE. (паллиативная операция)	Пневмония с плевральными наложенным (плевропневмония)
Перерыв дуги аорты тип В. Выраженная гипоплазия дуги аорты Подартериальный дефект межжелудочковой перегородки Кроссинг ветвей легочной артерии Отхождение правой подключичной артерии от правой легочной артерии	Раздельное суживание ветвей легочной артерии; стентирование открытого артериального протока; реимплантация правой подключичной артерии в правую общую сонную артерию. пластика дефекта межжелудочковой перегородки ксеноперикардиальной заплатой; устранение перерыва дуги аорты; удаление манжеты с ветвей легочной артерии, в условиях ИК, гипотермии и ФХКП пликация левого купола диафрагмы (радикальная операция)	Сепсис
ОАС, I Тип. Умеренный стеноз выводного отдела левого желудочка, дефекта межжелудочковой перегородки	Радикальная коррекция общего артериального ствола с реконструкцией путей оттока из правого желудочка ксеноперикардиальной заплатой, в условиях ИК, гипотермии и ФХКП	Пневмония, отит ринофарингит
Мальпозиция магистральных артерий, ОАП	Суживание легочной артерии, перевязка открытого артериального протока (радикальная операция)	Пневмония
Коарктация аорты. Умеренная гипоплазия дистального отдела дуги аорты. Межпредсердное сообщение. Недостаточность трикуспидального клапана 1-2 степени. Открытый артериальный проток.	Резекция коарктации аорты с наложением анастомоза конец-в-конец, перевязка открытого артериального протока. НК 2А степени. (радикальная операция)	ССВО

Продолжение таблицы Б.1

Диагноз	Виды кардиохирургических этапных операций (16 пациентов)	Виды осложнений
D-Транспозиция магистральных артерий Нерестриктивное открытое овальное окно Крупный открытый артериальный проток	Операция артериального переключения; пластика дефекта межпредсердной перегородки аутоперикардиальной заплатой, в условиях ИК, гипотермии и ФХКП. На остановленном сердце из срединной стернотомии. (радикальная операция)	Пневмония интерстициальная
Перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки Дефект межпредсердной перегородки Недостаточность митрального клапана 1-2 ст Легочная гипертензия	Пластика дефекта межжелудочковой перегородки ксеноперикардиальной заплатой, в условиях ИК, гипотермии и ФХКП. (радикальная операция)	Пневмония
D-Транспозиция магистральных артерий Нерестриктивное открытое овальное окно Крупный открытый артериальный проток	Операция артериального переключения; пластика дефекта межпредсердной перегородки аутоперикардиальной заплатой, в условиях ИК, гипотермии и ФХКП. (радикальная операция)	Бронхит
Открытый артериальный проток. НК 2А степени. Артериальная гипоксемия	Стентирование открытого артериального протока НК 2А степени (этапная операция)	Пневмония
Дефект межпредсердной перегородки Открытый артериальный проток Трехкомпонентный митральный клапан	Пластика дефекта межжелудочковой перегородки, Пластика дефекта межпредсердной перегородки. (радикальная операция)	Врожденная пневмония
Дефект межжелудочковой перегородки Дефект межпредсердной перегородки Открытый артериальный проток Трехкомпонентный митральный клапан Высокая легочная гипертензия.	Пластика дефекта межжелудочковой перегородки, Пластика дефекта межпредсердной перегородки. (радикальная операция)	Пневмония
Множественные дефекты межжелудочковой перегородки. Подклапанный стеноз митрального клапана. Врожденный порок развития мозга-агенезия мозолистого тела.	Пластика множественных дефектов межжелудочковой перегородки ксеноперикардиальной заплатой с снятием манжеты со ствола легочной артерии, в условиях ИК. (радикальная операция)	Сепсис
Синдром гипоплазии левого сердца	Операция Muller, раздельное суживание легочной артерии. На работающем сердце. Из срединной стернотомии. Паллиативная, этапная операция	Сепсис

Продолжение таблицы Б.1

Диагноз	Виды кардиохирургических этапных операций (16 пациентов)	Виды осложнений
Тетрада Фалло. Межпредсердное сообщение. Открытый артериальный проток	Наложение модифицированного подключично-легочного анастомоза по Blalock слева. Функционирующий анастомоз слева (паллиативная операция)	Пневмония
Открытый артериальный проток (ОАП)	Перевязка открытого артериального протока (радикальная операция)	Пневмония
Дефект межпредсердной перегородки Открытый артериальный проток Трехкомпонентный митральный клапан (Синдром Дауна)	Пластика дефекта межжелудочковой перегородки, Пластика дефекта межпредсердной перегородки. (радикальная операция)	Пневмония

Приложение В

Таблица В.1 – Множественные врожденные пороки развития

Диагноз	Виды кардиохирургических этапных операций (4 пациента)	Множественные врожденные пороки развития
(Синий) <i>Situs viscerus inversus</i> . Неопределенноформированное, леворасположенное сердце, общий открытый атриовентрикулярный канал, единое предсердие, единственный правый желудочек с одним общим атриовентрикулярным клапаном, двойное отхождение сосудов от правого желудочка с мальпозицией магистральных артерий.	Наложение модифицированного подключично-легочного анастомоза по Blalock слева с синтетическим протезом из PTFE. На работающем сердце. Из торакотомии	Энтерогенная киста брюшной полости с внутриутробным перекрутом, Врожденная гипоплазия мышцы, опускающей правый угол рта
Дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, ОАП, трехкомпонентный митральный клапан, синдром Дауна	Пластика дефекта межжелудочковой перегородки, пластика дефекта межпредсердной перегородки	ВПП мочевыводящих системы (двусторонний уретерогидронефроз 2-3 стадии),
Множественные дефекты межжелудочковой перегородки. Подклапанный стеноз митрального клапана	Пластика множественных дефектов межжелудочковой перегородки ксеноперикардальной заплатой с снятием манжеты со ствола легочной артерии, в условиях ИК, гипотермии и ФХКП.; Декортикация трофической язвы на предплечье справа. Эмболизация БАЛКА справа	Врожденный порок развития мозга-агенезия мозолистого тела
Дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки Открытый артериальный проток, гипоплазия перешейка аорты Недостаточность кровообращения 2а степени	Операций не было	Расщелина твердого и мягкого неба, губы правостороннее