

Е.Г. Левченко, А.А. Свободов, А.Г. Андерсон, С.А. Котов, М.Р. Туманян

**НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ КОАРКТАЦИИ
АОРТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ДО ГОДА**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, Москва, РФ

У детей с коарктацией аорты (КоАо) в большинстве случаев имеются педиатрические факторы риска, значительно увеличивающие риск коррекции порока. Материалы и методы исследования: произведен ретроспективный анализ историй болезни 1324 пациентов с КоАо в возрасте до года, пролеченных в НМИЦ ССХ с 25.10.2004 по 25.08.2015. Результаты: путем мультифакторного анализа были выявлены достоверные ($p=0,001$) факторы риска летального исхода: сочетание КоАо со сложным врожденным пороком сердца (ВПС; ОШ 13,2); критическое состояние ребенка перед операцией (ОШ 9,3); масса тела менее 4 кг (ОШ 7,8); возраст менее 13,5 дней жизни (ОШ 5,1); размер артериального протока более 3,5 мм (ОШ 4,05); Z-score дистальной дуги аорты ниже $-1,9$ (ОШ 3,5); Z-score перешейка аорты больше $-4,8$ (ОШ 2,1). Заключение: необходимо объединить усилия для своевременного выявления КоАо и сопутствующей патологии, раннего начала адекватной терапии, полноценной стабилизации состояния пациентов, особенно у детей первых недель жизни с внутрисердечными пороками развития.

Ключевые слова: коарктация аорты, критическое состояние, факторы риска, новорожденные.

Цит.: Е.Г. Левченко, А.А. Свободов, А.Г. Андерсон, С.А. Котов, М.Р. Туманян. Непосредственные результаты лечения коарктации аорты у новорожденных и детей до года. Педиатрия. 2018; 97 (3): 16–23.

E.G. Levchenko, A.A. Svobodov, A.G. Anderson, S.A. Kotov, M.R. Tumanyan

**IMMEDIATE RESULTS OF AORTIC COARCTATION TREATMENT
IN NEWBORNS AND CHILDREN UNDER ONE YEAR OF AGE**

Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Children with aortic coarctation (AoCo) in most cases have pediatric risk factors that significantly increase the risk of pathology correction. Materials and methods: a retrospective analysis of case histories of 1324 patients with AoCo under one year of age treated at Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery from Oct. 25, 2004 to Aug. 25, 2015 was performed. Results: multifactorial analysis revealed significant ($p=0,001$) risk factors for lethal outcome: a combination of AoCo with a complex congenital heart disease (CHD, OR 13,2); the critical condition of the child before surgery (OR 9,3); body weight less than 4 kg (OR 7,8); age less than 13,5 days (OR 5,1); arterial duct size more than 3,5 mm (OR 4,0); Z-score of distal aortic arch less than $-1,9$ (OR 3,5); Z-score of aortic isthmus more than $-4,8$ (OR 2,1). Conclusion: it is necessary to unite efforts for timely diagnosis of AoCo and concomitant pathology, early initiation of adequate therapy, full stabilization of patients condition, especially in children of the first weeks of life with intracardiac malformations.

Keywords: aortic coarctation, critical condition, risk factors, newborns.

Quote: E.G. Levchenko, A.A. Svobodov, A.G. Anderson, S.A. Kotov, M.R. Tumanyan. Immediate results of aortic coarctation treatment in newborns and children under one year of age. PEDIATRIA. 2018; 97 (3): 16–23.

Контактная информация:

Левченко Елена Григорьевна – к.м.н.,
старший научный сотрудник, кардиолог ФГБУ
НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ
Адрес: Россия, 121552, г. Москва,
Рублевское шоссе, 135
Тел.: (495) 414-78-75, E-mail: lenlevchenk@rambler.ru
Статья поступила 21.03.18,
принята к печати 20.05.18.

Contact Information:

Levchenko Elena Grigorievna – Ph.D., senior
researcher, cardiologist at Bakulev Scientific
Center of Cardiovascular Surgery
Address: Russia, 121552, Moscow,
Rublyovskoye shosse, 135
Tel.: (495) 414-78-75, E-mail: lenlevchenk@rambler.ru
Received on Mar. 21, 2018,
submitted for publication on May 20, 2018.

Коарктация аорты (КоАо) является самым распространенным критическим врожденным пороком сердца (ВПС) [1], требующим безотлагательного хирургического лечения. По последним данным, устранение изолированной КоАо сопровождается летальностью 1,3% [2]. КоАо часто является наиболее гемодинамически значимым компонентом различных пороков сердца [3–5], что определяет сложность и риск хирургического вмешательства. У детей в большинстве случаев имеются педиатрические факторы риска (множественные врожденные пороки развития, недоношенность [6–11], задержка внутриутробного развития [10], постнатальная гипотрофия [6, 12], генетические синдромы, сепсис, иммунодефицит, язвенно-некротический энтероколит, судороги, внутричерепные кровоизлияния, кардиогенный шок [13], легочная гипертензия, артериальная гипоксемия, ИВЛ, длительная предоперационная подготовка [14]), значительно увеличивающие риск коррекции критического ВПС [13, 15]. Исследование S.S. Mattos и коллег доказало [16], что наличие 2 или более связанных с ВПС клинических факторов риска (обычно встречающихся у пациентов с показаниями к экстренной хирургии) приводило к летальности до 55%.

В зарубежной литературе обычно анализируется лишь послеоперационная летальность при КоАо [14, 17]. Согласно анализу европейской и американской баз данных (43 934 пациентов), резекция КоАо с расширенным анастомозом «конец-в-конец» сопровождается летальностью 2,5%; пластика дуги аорты с закрытием дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) – 9,8%, а операция Damus–Kaye–Stansel с пластикой дуги аорты, относящаяся к 5 классу риска, наравне с трансплантацией комплекса сердце–легкие, сопровождается летальностью 17,1% [18]. По данным авторов, на выживаемость пациентов влияют антропометрические характеристики пациента: возраст до 1 месяца и масса тела (МТ) от 2 до 2,9 кг увеличивали риски летального исхода в 3,2 раза [18].

Недавние исследования поставили под сомнение возможность использования госпитальной смертности как показателя качества работы стационара [19, 20], поскольку отказ от спасения сложных пациентов может значительно улучшить показатели кардиохирургии [20]. В НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева традиционно концентрировались наиболее «сложные» пациенты, что сформировало большой практический опыт лечения детей до 1 года с обструктивными пороками дуги аорты, анализ которого необходим для выявления факторов риска летального исхода и определения путей его снижения. Ранее мы уже оценивали факторы риска лечения детей с изолированной КоАо и при ее сочетании с пограничными размерами левого сердца [21, 22], но считаем целесообразным провести анализ расширенной группы пациентов. При расчете прогностического риска летального исхода мы стремились выделить группы детей, нуждаю-

щихся в дополнительном внимании кардиологов с момента верификации диагноза, и учитывали все летальные исходы, независимо от их причины, как до, так и после любых хирургических вмешательств, выполненных параллельно с устранением КоАо в случаях сочетанной врожденной патологии сердца и сосудов.

Цель исследования – анализ непосредственных результатов лечения пациентов 1 года жизни с КоАо с выделением факторов риска летального исхода.

Материалы и методы исследования

Произведен ретроспективный анализ историй болезни 13 609 пациентов в возрасте до года, первично поступивших в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с 25.10.2004 по 25.08.2015 (10 лет и 10 месяцев) по медицинской базе данных MedWork. Выделена исследуемая группа – все пациенты с КоАо (n= 1324; 9,73%). Из анализа исключены дети с КоАо в сочетании с истинным синдромом гипоплазии левого сердца (n=187; 1,4%) и с клапанным стенозом аорты (n=135; 1%).

По данным историй болезни выполнен ретроспективный анализ анамнеза, антропометрических данных, состояния пациентов на момент поступления, протоколов эхокардиографии (ЭХОКГ) и операций, течения послеоперационного периода и результатов лечения. Определен 181 признак (26 количественных и 155 качественных), характеризующий как анатомические особенности порока, так и состояние ребенка от момента рождения и до выписки из хирургического стационара.

Статистический анализ осуществлен при помощи программы IBM SPSS Statistics Version 22. Все величины имели ненормальное распределение и представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха. Сравнение двух независимых переменных проводили при помощи критерия Манна–Уитни, качественных величин – при помощи критерия χ^2 . Наличие связи между количественными переменными оценивали при помощи корреляции Спирмена (r). Предсказательную ценность достоверно отличающихся переменных оценивали путем построения ROC-кривых (высоким предсказательным значением считали AUC (Area Under Curve) 0,8–0,9; хорошим – AUC 0,7–0,8; средним – AUC 0,6–0,7; не имеющим предсказательного значения – AUC ниже 0,6) с определением точки разделения (cut-off) с последующим построением бинарной логистической модели прогноза.

Результаты

Общая характеристика пациентов 1 года жизни с КоАо. Возраст при поступлении составил: Me 50 [13...121] дней жизни, МТ: Me 3,89 [3,23...5,3] кг. В периоде новорожденности (до 28 дней жизни) поступили 507 (38,3%) детей, родились недоношенными 95 (7,2%) на сроке: Me 35 [33...36] недель гестации. У 225 (17%) детей порок был заподозрен пренатально. Выраженный дефицит МТ с Z-score индекса $\omega 3$ имели 259 (19,6%) пациентов. До госпита-

лизации в кардиохирургический стационар на ИВЛ находился 171 (12,9%) пациент, 67 (5,1%) получали кардиотоническую поддержку (КТП) (допамин). Пневмония и/или энтероколит до госпитализации в НИТ ССХ были диагностированы у 206 (15,6%) детей, и начато их лечение.

Некардиальные пороки развития (МВПР) были диагностированы у 102 (7,7%) детей, в т.ч. пороки почек – у 31 (2,3%), гипоспадия – у 24 (1,8%). Генетический синдром был диагностирован у 71 (5,4%) ребенка, верифицированный к моменту госпитализации у 60 детей, в т.ч. синдром Дауна у 24 (1,8%), синдром Шершевского–Тернера у 9 (0,7%).

На момент поступления общее клиническое состояние 98 (7,4%) пациентов было расценено как среднетяжелое; у 845 (63,8%) детей – как тяжелое (минимальное превышение нормальной частоты дыхания и сердцебиения в покое, умеренная гепатомегалия); у 339 (25,6%) – как крайне тяжелое (выраженная одышка в покое; крепитирующие хрипы в легких; резкое снижение пульсации на нижних конечностях и ослабление перистальтики кишечника); у 42 (3,2%) пациентов – как критическое (гипотония, парез кишечника, олиго/анурия). К моменту операции критическое состояние перенесли 58 (4,4%) детей, так как с момента госпитализации ухудшилось состояние еще у 16 пациентов. Патология митрального клапана (МК) (гипоплазия задней створки МК, укорочение хорд) была диагностирована у 390 (29,5%) пациентов, в т.ч. «парашютобразный» МК у 40 (3%). У 109 (8,2%) пациентов средний градиент систолического давления на МК превышал 3 мм рт. ст. Тубулярная (на протяжении) КоАо отмечена у 178 (13,4%) детей, aberrантная подключичная артерия – у 39 (2,9%) пациентов.

Пограничное левое сердце (ПЛС) – гипоплазия (Z-score ниже -2,5) конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) и/или фиброзных колец аортального и/или митрального клапанов – было выявлено у 84 (6,3%) детей.

У 493 (37,2%) пациентов КоАо была изолированной. В данной группе допускалось наличие ДМЖП размером до 3,5 мм и дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) до 4,7 мм, поскольку при первичном анализе мы обнаружили, что дефекты таких размеров не имели достоверного влияния на выживаемость. КоАо сопровождалась ДМЖП размером >3,5 мм у 405 (30,6%) пациентов, ДМПП >4,7 мм – у 132 (10%). У 210 (15,9%) пациентов КоАо сочеталась со сложным ВПС: единственным желудочком сердца (n=73; 34,8%); аномалией Тауссиг–Бинга (n=39; 18,6%); отхождением аорты и легочной артерии от правого желудочка с подаортальным ДМЖП (ДОС ПЖ, n=27; 12,9%); общим открытым атриовентрикулярным каналом (ООАВК, n=37; 17,7%); транспозицией магистральных артерий (ТМА, n=27; 12,9%).

На этапе предоперационной подготовки умерли 20 (1,5%) детей. 34 пациентам (2,6%) были выполнены гибридное стентирование арте-

риального протока и суживание ветвей легочной артерии, 8 (0,6%) – процедура Damus–Кaye–Stansel с пластикой дуги аорты.

КоАо была устранена у 1263 (95,4%): резекция с расширенным анастомозом «конец-в-конец» – 1073 (81%); анастомозом «конец-в-бок» – 26 (2%) детям. Истмопластика выполнялась у 59 (4,5%) детей: левой подключичной артерией у 33 (2,5%) и заплатами у 26 (2%), в 50% случаев использована ксеноперикардальная заплатка, в 50% – GoreTex. Эндovasкулярная транслюминальная баллонная ангиопластика КоАо была использована у 103 (7,8%) детей. Общая госпитальная летальность после устранения КоАо составила 11,6% (n=147/1263).

Осложнения с момента поступления ребенка до его выписки из кардиохирургического стационара были отмечены у 770 (58,2%) детей. Хирургические осложнения были редки (n=58; 4,4%), хотя к ним, помимо хилоторакса (n=14; 1,1%), кровотечения (n=8; 0,6%), тромбоза бедренной артерии (n=3; 0,2%) и др., были отнесены развитие нарушения мозгового кровообращения (n=24; 1,8%) и смерть на операционном столе (n=5; 0,4%). Из нехирургических осложнений (n=754, 56,9%) наиболее распространенными были сердечная недостаточность (n=653, 49,3%); пневмония (n=296, 22,4%); язвенно-некротический энтероколит (n=104, 7,9%).

Был проведен анализ факторов риска летального исхода.

Анализ влияния факторов на летальный исход. Путем построения ROC-кривых было выявлено достоверное влияние 17 количественных факторов. Хорошее предсказательное значение имели МТ (AUC 0,735), возраст (AUC 0,741), градиент систолического давления (ГСД) на перешейке Ао (AUC 0,788), размеры ДМПП (AUC 0,705) и ДМЖП (AUC 0,750), койко-дней в ОРИТ (AUC 0,703). Среднее предсказательное значение имели Z-score дистальной дуги (AUC 0,664) и перешейка Ао (AUC 0,6), размеры ОАП (AUC 0,689). Предсказательного значения не имели Z-score проксимальной дуги (AUC 0,56), число койко-дней до операции (AUC 0,573), Z-score КДР ЛЖ (AUC 0,455), индексированный объем ЛЖ (AUC 0,557), фракция выброса ЛЖ (AUC 0,448). Для имеющих предсказательное значение величин определены точки cut-off (МТ 4 кг; возраст 13,5 дней жизни при поступлении; Z-score дистальной дуги -1,9; Z-score перешейка Ао -4,8; ГСД на перешейке Ао 37,5 мм рт. ст.; размер ДМПП 4,7 мм; размер ДМЖП 3,5 мм; размер ОАП 3,5 мм; длительность пребывания в ОРИТ 4,5 дня) и отношение шансов (ОШ).

Статистический анализ качественных признаков среди всех детей (n=1324) показал достоверное (p<0,05) отличие умерших от выписанных пациентов по 107 показателям. 16 факторов снижали риск летального исхода (например, наличие изолированной КоАо (летальность 2,4%, p=0,000), среднетяжелое (летальность 0%; p=0,000) и тяжелое (летальность 12%; p=0,001) состояние ребенка при поступлении),

а 91 признак достоверно ($p < 0,05$) повышал летальность, в т.ч. период новорожденности (летальность 26,4%, $p = 0,000$), недоношенность (летальность 35%, $p = 0,001$), МВПР (летальность 22,5%, $p = 0,019$), КТП на догоспитальном этапе (летальность 29,9%; $p = 0,001$), генетический синдром (летальность 29,6%; $p = 0,001$), крайне тяжелое (летальность 19,8%; $p = 0,002$) и критическое состояние при поступлении (летальность 54,8%, $p = 0,000$), критическое состояние до операции (летальность 56,9%; $p = 0,000$), ассоциация КоАо со сложным ВПС (летальность 51,4%; $p = 0,0000$), истмопластика заплатами (летальность 34,6%; $p = 0,008$), гибридные вмешательства (летальность 52,9%; $p = 0,000$), послеоперационное развитие язвенно-некротического энтероколита (летальность 58,7%; $p = 0,000$) и пневмонии (летальность 38,2%; $p = 0,000$). Те же заболевания (язвенно-некротический энтероколит и пневмония), выявленные на догоспитальном этапе, а также ИВЛ, выраженная гипотрофия, гипоплазия одной из структур левого сердца не имели достоверного влияния на развитие летального исхода. Также никакого значения на неблагоприятный исход не имели регургитация на МК и его патология, кроме «парашютного» (летальность 27,5%; $p = 0,000$).

Среди пациентов, у которых патология сердечно-сосудистой системы была диагностирована пренатально ($n = 225$), летальность была достоверно ($p = 0,000$) выше, чем у тех, которым диагноз был поставлен после рождения ($n = 1099$). Пациенты с пренатально диагностированной КоАо ($n = 225$) поступали в кардиохирургический стационар в возрасте $Me 7 [1,5...41]$ дней жизни, у 63 (28%) из них КоАо сопровождалась сложным ВПС, у 42 (19,1%) КоАо была изолированной. Из 210 пациентов со сложным ВПС пренатально были диагностированы 63 (30%), а из 493 детей с изолированной КоАо – 42 (8,5%). Таким образом, пренатально диагностированы были 8,5% случаев изолированной КоАо (42/493) и 30% в сочетании со сложным ВПС (63/210).

Путем мультифакторного анализа были оценены все выделенные в исследовании (качественные и количественные) факторы риска летального исхода детей первого года жизни с КоАо. В результате были выявлены следующие 7 достоверных факторов риска летального исхода:

- сочетание КоАо со сложным ВПС ($p = 0,000$) ОШ 13,2; 95% ДИ 9,3–18,7;
- критическое состояние, перенесенное ребенком до операции ($p = 0,000$) ОШ 9,3; 95% ДИ 5,4–16;
- МТ ниже 4 кг ($p = 0,000$) ОШ 7,8; 95% ДИ 5–12,2;
- возраст менее 13,5 дней жизни ($p = 0,001$) ОШ 5,1; 95% ДИ 3,7–7;
- размер ОАП больше 3,5 мм ($p = 0,000$) ОШ 4,05; 95% ДИ 0,2–0,3;
- Z-score дистальной дуги Ао ниже $-1,9$ ($p = 0,001$) ОШ 3,5; 95% ДИ 2,5–4,8;
- Z-score перешейка Ао больше $-4,8$ ($p = 0,000$) ОШ 2,1; 95% ДИ 0,3–0,6.

При сочетании КоАо со сложным ВПС ($n = 210$) общая госпитальная летальность составила 51,4% ($n = 108$), что достоверно ($p = 0,000$) выше, чем у пациентов без сложного ВПС ($n = 1114$; летальность 7,5% ($n = 83$)). Пациенты этой группы достоверно ($p < 0,05$) отличались по ряду признаков, ведущими из которых являлись ранний возраст; анатомия дуги и перешейка Ао (табл. 1); наличие генетического синдрома ($n = 25$; 11,9%; $p = 0,000$); перенесенное до операции критическое состояние ($n = 17$; 8,1%; $p = 0,009$) с достоверным ($p = 0,000$) различием его исхода: при развитии критического состояния у 17 детей со сложным ВПС летальность составила 82,4% ($n = 14$), в то время как у других 41 ребенка – 46,3% ($n = 19$).

Почти у всех детей со сложным ВПС ($n = 199$; 94,8%) развились различные осложнения, в т.ч. достоверно ($p < 0,05$) чаще отмечалось развитие язвенно-некротического энтероколита ($n = 29$; 13,8%), системного воспалительного ответа (ССВО, $n = 44$; 21%), ДВС-синдрома ($n = 16$; 7,6%), пневмонии ($n = 107$; 51%). Достоверно ($p = 0,000$) более высокая летальность была отмечена у пациентов со сложным ВПС при развитии язвенно-некротического энтероколита: из 29 пациентов летальный исход наступил у 25 (86,4%), в то время как из 75 детей с язвенно-некротическим энтероколитом без сложных ВПС умерли 36 (48%). Крайне высока у пациентов со сложным ВПС летальность без операции ($n = 9$; 4,3%).

У детей с изолированной КоАо ($n = 493$) дооперационная летальность составила 0,41% ($n = 2$); послеоперационная – 2% ($n = 10$). Не было обнаружено статистически достоверной зависимости летального исхода от хирургической тактики как у пациентов со сложным ВПС ($p = 0,701$), так и у детей с КоАо в сочетании с ДМЖП ($p = 0,658$). Послеоперационная летальность у детей с ДМЖП размером больше 3,5 мм ($n = 395$) составила 12,4% ($n = 49$) вне достоверной зависимости от вида операции. Резекция КоАо была дополнена суживанием легочной артерии (ЛА) у 159 детей с летальностью 17% ($n = 27$). Пластика ДМЖП была выполнена 92 пациентам с летальностью 12% ($n = 11$) ($p = 0,361$). Только устранение КоАо, при небольших размерах дефектов, было выполнено 144 детям с летальностью 7,6% ($n = 11$).

Критическое состояние развивали дети в возрасте $Me 11 [6...20]$ дней жизни; при КоАо в сочетании со сложным ВПС – в 8,1% ($n = 17/210$) случаев; при КоАо в сочетании с ДМЖП – в 6,4% ($n = 26/405$) случаев; в то время как при изолированной КоАо – в 1,4% ($n = 7/493$).

МТ менее 4 кг. Летальность среди 700 детей с МТ менее 4 кг составила 23,9% ($n = 167$), а при МТ больше 4 кг – 3,8% ($n = 24$ из 624). Из 700 детей выраженную гипотрофию (Z-score индекса МТ ниже -3) имели 164 ребенка (23,4%), 77 (11%) родились недоношенными, у 60 (8,6%) были диагностированы МВПР и генетические синдромы – у 46 (6,6%) пациентов. У 162 детей

Анатомия дуги и перешейка аорты при ассоциированном ВПС

Показатели	КоАо+сложный ВПС	КоАо+ДМЖП	Изолированная КоАо	p
Z-score проксимальной дуги Ао, Ме [25% ... 75%]	-0,26 [-1,5...0,32]	-0,16 [-1,1...0,28]	0 [0...0]	0,38
Z-score дистальной дуги Ао, Ме [25% ... 75%]	-1,5 [-2,8...-0,1]	-0,8 [-2,2...0]	0 [-0,8...0]	0
Z-score перешейка Ао, Ме [25% ... 75%]	-4 [-5,8...-2,7]	-4,5 [-6...-3,6]	-5,2 [-6,6...-4]	0
ГСД на перешейке, мм рт. ст., Ме [25% ... 75%]	25 [15...40]	40 [25...56]	65 [50...78]	0
ОАП, мм, Ме [25% ... 75%]	3,5 [2...5]	3 [1,5...4,3]	2 [0...3]	0,027

(23,1%) этой группы КоАо сочеталась со сложным ВПС. В критическом состоянии перед операцией находились 53 (7,6%) ребенка.

Возраст детей до 13,5 дней жизни.

Летальность среди 331 ребенка, поступившего в возрасте $\leq 13,5$ дней жизни, составила 32,02% (n=106), в то время как среди 993 детей более старшего возраста – 8,5% (n=84). Дети, поступившие в возрасте до 13,5 дней, достоверно (p=0,000), помимо антропометрических данных и частоты развития критического состояния, отличались от старших по ряду признаков, в т.ч. у них КоАо реже была изолированной (n=49; 14,8%), чаще сочеталась с ДМЖП (n=130; 39,3%) и сложным ВПС (n=84; 25,4%). Такие дети чаще умирали без операции (n=13; 3,9%; p=0,000), у них чаще, в 84,3% случаев, развивались различные нехирургические осложнения, в частности, пневмония в 36,9% случаев, язвенно-некротический энтероколит – в 21,1%. Среди умерших пациентов в возрасте $\leq 13,5$ дней жизни чаще (p=0,001) встречались дети с пороками развития (15,1%) и с генетическими синдромами (12,3%).

ОАП размером более 3,5 мм. Среди 378 детей с ОАП > 3,5 мм летальность составила 28,3% (n=107), в то время как среди 946 детей с меньшим размером протока – 8,9% (n=84). КоАо была изолированной у 76 (20,1%) пациентов, у 100 (26,5%) сопровождалась сложным ВПС. В критическом состоянии перед операцией находились 18 (4,8%) детей. Умершие пациенты данной группы отличались достоверно (p<0,05) меньшим возрастом и МТ, наличием сложного ВПС (n=57; 57%).

Z-score дистальной дуги Ао $\leq -1,9$. Из 296 детей умерли 85 (28,7%) пациентов, в то время как в группе детей с нормальной дугой летальность заметно ниже – 8,5% (n=84/992). У 87 (29,4%) детей данной группы КоАо сопровождалась сложным ВПС. Умерли дети достоверно (p<0,05) меньшей МТ (Ме 3,25 кг) и возраста (Ме 11 дней жизни), а также при наличии сложного ВПС (n=50) и ДМЖП (n=28). При сочетании КоАо с гипоплазией дистальной дуги и ДМЖП применялись разные тактики с достоверно неотличающейся (p<0,05) летальностью – устранение КоАо с пластикой дуги аорты (летальность 25,4%; n=10/39); одномоментное суживание

ЛА (летальность 20,7%; n=12/58) или пластика дефекта (летальность 30%; n=6/20). В критическом состоянии перед операцией находились 23 (7,7%) ребенка.

Z-score перешейка Ао > -4,8. Летальность среди 616 детей с Z-score перешейка Ао больше -4,8 (Ме -3,6 [-4,14...-2,9]) составила 19,3% (n=119), в то время как среди 708 с более узким перешейком Ао (Ме -6,3 [-7,3...-5,5]), летальность составила 10,2% (n=72). Дети с Z-score перешейка Ао больше -4,8 (n=616) отличались достоверно (p<0,05) меньшими МТ и ростом, но не возрастом (p=0,573), имели размеры клапанов левого сердца и всей дуги Ао ближе к норме (p=0,000), чем пациенты противоположной группы. Тем не менее, именно в этой группе сосредоточено большинство детей с ДМЖП > 3,5 мм (222 из 405, 54,8%) и со сложным ВПС (134 из 210, 63,8%), в частности, подавляющее число детей с аномалией Тауссиг-Бинга (32 из 39, 82%), ТМА (21 из 27, 77,8%), ООАВК (25 из 37, 67,6%). Таким образом, даже некритичное сужение перешейка Ао в этой группе (Ме -3,6 [-4,14...-2,9]) значительно увеличивало летальность. Большинство пациентов, умерших без операции (14 из 20, 70%), принадлежало к этой группе. Хотя, в целом, осложнения развивались у них с той же частотой, в 60,2% случаев (p=0,163), достоверные отличия (p<0,05) были получены по частоте развития пневмонии (n=165 (26,8%), острой дыхательной недостаточности (n=110 (17,9%) и ССВО (n=60 (9,7%)).

Среди пациентов с Z-score перешейка Ао > -4,8 (n=616) умирали (n=119) дети достоверно (p=0,000) меньшего возраста (Ме 14 [3...50] дней жизни), МТ (Ме 3,32 [2,8...3,75] кг); с меньшими размерами дистальной дуги Ао (Ме -0,98 [-2,45...-0,4]), меньшим ГСД на перешейке Ао (Ме 25 [18...40] мм рт. ст.), большими размерами ОАП (Ме 3,6 [2,0...5,0] мм) и септальных дефектов (ДМЖП Ме 8,0 [5,0...11,0] мм; ДМПП (Ме 5,0 [3,0...8,0] мм). Среди умерших (n=119) практически отсутствовали дети с изолированной КоАо (n=10; 8,4%; p=0,000) или ДМЖП, чаще встречались дети со сложными ВПС (n=70; 58,8%; p=0,000). Умершие пациенты достоверно (p=0,000) чаще развивали критическое состояние до операции (n=20; 16,8%).

Ross M. Ungerleider и соавт. [23] представили самый большой клинический материал ($n=5025$) по первичной хирургической коррекции КоАо на основании базы данных STS-CHSD Северной Америки у взрослых и детей (старше года $n=866$; 17,4%). В данном исследовании структура летальности анализируется в группах, выделенных на основании классификации С. Backer и С. Mavroudis: к 1-й группе (изолированная КоАо) отнесены 54% ($n=2705$); ко 2-й группе (сочетание КоАо с ДМЖП) – 17% ($n=840$), из которых 64% не нуждались ни в каком вмешательстве на дефекте, и к 3-й группе (КоАо в сочетании с другими ВПС и в т.ч. с патологией левого сердца) – 29% ($n=1480$). R.M. Ungerleider [23] свидетельствует, что наличие даже такого «несложного» ВПС, как ДМЖП, в наши дни значимо ухудшает результаты лечения детей с КоАо.

Предварительный анализ наших пациентов до 1 года жизни при делении их на группы по классификации С. Backer и С. Mavroudis не позволил нам выделить факторы риска неблагоприятного исхода. С учетом поставленной цели в нашем исследовании мы отказались от распределения пациентов на группы по предложенной классификации, так как такой подход затруднителен для анализа всех качественных и количественных признаков, представленных в нашей работе. Нами был проведен поиск факторов риска летального исхода по анализу 181 фактора у каждого ребенка. Дети с гемодинамически незначимыми ДМЖП до 3,5 мм нами были включены в группу с изолированной КоАо, и пациенты данной группы составили 37,2% детей ($n=493$), в то время как в исследовании R.M. Ungerleider [23] пациенты данной группы составляют более половины (54%) пациентов. Патологию левых отделов сердца мы рассматривали как независимый фактор риска, а 46,7% ($n=98$) детей в группе сложных ВПС ($n=210$; 15,9%) составляли пациенты с одножелудочковой физиологией. В итоге, нами были выделены 7 независимых факторов риска неблагоприятного исхода лечения пациентов 1 года жизни с КоАо. В литературе активно обсуждаются факторы риска у детей первого года жизни при кардиохирургических вмешательствах [6–15], и особенно опасным считается сочетание нескольких факторов [16]. В зарубежных отчетах мы видим высокую выявляемость сопутствующей педиатрической патологии на догоспитальном этапе. Так, в исследовании R.M. Ungerleider [23] генетические аномалии были обнаружены у 21,3%, шок до операции перенесли 6,4% пациентов, ацидоз – 5,6%, на ИВЛ поступили 18,2% и факторы риска имели суммарно 31% пациентов (24% – 1-й, 41% – 2-й и 39% – 3-й группы), при том, что в данном исследовании участвовали 17,4% пациентов старше года жизни, у которых данные проблемы редки. А. Patel и соавт. [24] отметили, что на догоспитальном этапе у новорожденных с КоАо генетическая

патология диагностируется в 18,8% случаев. В нашем исследовании мы видим крайне низкую диагностику у детей 1 года жизни факторов риска на дооперационном этапе. Так, например, генетическая патология была верифицирована лишь у 5,4% ($n=71$), критическое состояние – у 4,4% ($n=58$), что объясняет отсутствие возможности проведения адекватных мер профилактики осложнений и, соответственно, хороших хирургических результатов [25]. Критическое состояние по сути является декомпенсированной стадией кардиогенного шока с анаэробным обменом и полиорганной недостаточностью [26, 27]. По данным литературы, риск развития критического состояния возрастает при поздней диагностике, наличии сопутствующих ВПС и неадекватной транспортировке из других центров [28]. Даже при полной дооперационной стабилизации состояния таких пациентов послеоперационная летальность у них остается повышенной [29, 30]. По результатам нашего исследования, летальность у детей, перенесших на дооперационном этапе ухудшение состояния до критического, достигла 56,9% (умерли 33 из 58 детей – 10 без операции, в половине случаев – в первые сутки госпитализации; один – на операционном столе и 22 – после операции), что и сказалось на конечных статистических показателях. Критическое состояние, развившееся до операции, по нашим данным, увеличивает вероятность летального исхода в 9,3 раза и чаще всего было отмечено у детей первых 2 недель жизни (10,3%), при сочетании со сложным ВПС (8,1%), при гипоплазии дистальной дуги Ао (7,8%) и МТ ниже 4 кг (7,6%). При ОАП размером более 3,5 мм критическое состояние развивалось в 4,8% случаев ($n=18$), при перешейке Ао с Z-score выше $-4,8$ – в 4,1% ($n=25$), при изолированной КоАо – в 1,4% ($n=7$).

В исследовании S.M. O'Brien [18] возраст до 1 месяца жизни и МТ от 2 до 2,9 кг увеличивали шансы летального исхода в 3,2 раза, а МТ до 4 кг у ребенка старше месяца – в 2,6 раза. В нашем исследовании МТ ниже 4 кг является достоверным ($p=0,000$) фактором риска у детей до года с ОШ 7,8.

Нами не было обнаружено статистически достоверной зависимости летального исхода от хирургической тактики: паллиативная коррекция не имела преимуществ перед радикальной коррекцией порока, в отличие от данных, представленных R.M. Ungerleider [23], где суживание ЛА при ДМЖП выполнялось 11% пациентам с летальностью 1%, а пластика дефекта – у 25% с летальностью 4%. Среди пациентов нашего исследования при КоАо в сочетании с ДМЖП ($n=395$) резекция была дополнена суживанием ЛА у 159 детей (40,2%) с летальностью 17% ($n=27$), а пластика дефекта выполнялась 92 пациентам (23,3%) с летальностью 12% ($n=11$) ($p=0,361$). Только устранение КоАо было выполнено 144 детям (36,5%) с летальностью 7,6% ($n=11$). Столь высокий % суживаний

ЛА в нашем исследовании объясняется тем, что у 98,9% детей КоАо устранялась доступом из боковой торакотомии без использования искусственного кровообращения, проведение которого не представлялось возможным из-за исходно тяжелого состояния детей.

Гипоплазия дуги Ао значительно усложняет лечение пациентов с КоАо [4, 31, 32]. В настоящее время лишь гипоплазия проксимальной дуги рассматривается как фактор риска [33]. Доказано, что снижение послеоперационной летальности и осложнений возможно лишь при адекватном хирургическом расширении дуги [4]. Среди пациентов нашего исследования гипоплазия проксимальной дуги Ао не являлась достоверным фактором риска, а гипоплазия дистальной дуги Ао увеличивала вероятность летального исхода в 3,5 раза. Тем не менее, если бы гипоплазия была некачественно устранена, летальность в группе суживаний ЛА при данной патологии была бы несоизмеримо выше за счет формирования двойной обструкции кровотоку. В нашем исследовании летальность при суживании ЛА достоверно не отличалась от летальности при других хирургических тактиках ($p=0,656$). Гипоплазия дистальной дуги Ао оказывала большее влияние на развитие критического состояния до операции, которое развивалось у 7,8% детей, в то время как среди пациентов с нормальной дугой Ао – в 3,5% случаев ($n=35$ из 992).

Отсутствие влияния хирургической тактики на исход возвращают нас к мысли о дооперационном состоянии детей, особенно при сочетании КоАо со сложным ВПС. Очевидно, что сочетание гипоперфузии нижней половины тела, артериальной гипоксемии и/или легочной артериальной гипертензии, тяжелой сердечной недостаточности, инфузии ПГЕ₁ запускало еще на догоспитальном этапе необратимые процессы в организме, которые не позволяли ребенку выздороветь при любом способе хирургического вмешательства. Несомненно, дети со сложными ВПС нуждаются в более детальном обследовании для подготовки к радикальной коррекции порока, но, к сожалению, их состояние зачастую не позволяет этого и вынуждает нас к неотложной паллиативной хирургии. Интересна анатомия дуги и перешейка Ао среди наших детей: чем сложнее ассоциированная внутрисердечная патология, тем уже дистальная дуга Ао, шире перешеек, меньше ГСД на нем и шире ОАП, что затрудняет своевременную диагностику КоАо на догоспитальном этапе и влечет за собой позднее поступление таких детей в декомпенсированном состоянии. Поэтому даже подозрение на умеренную КоАо в сочетании со сложным ВПС требует неотложного перевода ребенка в кардиохирургический стационар.

Проанализировав все летальные исходы, мы пришли к выводу о том, что ведущим фактором неблагоприятного исхода у детей первого года жизни с КоАо является дооперационное состояние. Летальность у детей, поступивших

к нам в состоянии средней тяжести, составила 0% в независимости от анатомии порока. Во всем мире КоАо является самым редко пренатально диагностируемым пороком [34, 35], в связи с чем неонатологи, врачи «скорой помощи» и педиатры нередко видят этих детей уже с явлениями гипоперфузии внутренних органов и с различными неспецифическими симптомами, маскирующими диагноз и напоминающими более распространенные педиатрические заболевания [30]. В то же время гипоперфузия нижней половины тела может стремительно нарастать с развитием шока. Для своевременной диагностики КоАо нужна высокая настороженность педиатров, поэтому даже при выполненных пре- и неонатальном скрининге реаниматологи из университета Детройта рекомендуют при любом критическом ухудшении состояния у новорожденного начинать неотложно специфическую терапию простагландинами и при необходимости ИВЛ, продолжая ее до момента, пока не будет доказано обратное [30]. И мы полностью согласны с авторами, поскольку любая задержка адекватной терапии приводит к усугублению состояния ребенка.

Мы выделили 7 факторов риска, ограничив когорту пациентов, нуждающихся в более тщательном ведении на всех этапах. Необходимо направить максимальные усилия на предотвращение развития критического состояния, особенно у пациентов первых 2 недель жизни, МТ менее 4 кг, при сочетании КоАо со сложным ВПС и гипоплазией дистальной дуги Ао, как на догоспитальном этапе, так и после. Учитывая высокую вероятность развития критического состояния, такие пациенты должны наблюдаться в ОРИТ с налаженным адекватным мониторингом, нормализацией легочно-системного кровотоков. Коррекция порока возможна только после стабилизации клинико-лабораторных показателей [4]. У таких пациентов должны быть предприняты максимальные усилия для предотвращения развития инфекционных процессов, особенно язвенно-некротического энтероколита, сопровождающегося крайне высокой госпитальной летальностью (до 86,4%).

Заключение

Необходимо объединить усилия неонатологов, педиатров и кардиологов для своевременного выявления КоАо у детей, диагностики сопутствующей общепедиатрической патологии, раннего начала адекватной терапии, полноценной стабилизации состояния пациентов. Только своевременная постнатальная диагностика и комплексные меры, направленные на предотвращение развития шока, способны изменить предоперационный статус ребенка, и, следовательно, итог лечения. Особенно тщательного внимания требуют дети первых недель жизни с внутрисердечными пороками развития.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Левченко Е.Г. ORCID iD 0000-0001-8242-6221;

Свободов А.А. ORCID iD 0000-0003-2523-5212;

Андерсон А.Г. ORCID iD 0000-0002-0480-698X;

Туманян М.Р. ORCID iD 0000-0003-4250-8198

Литература

1. Pudukollu M, Harnden A, Tulloh R. Coarctation of the aorta in the newborn. *BMJ*. 2011; 343: d6838–d6838.
2. Jacobs JP, Mayer JE, Pasquali SK, Hill KD, Overman DM, St. Louis JD, Kumar SR, Backer CL, Fraser CD, Tweddell JS, Jacobs ML. The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database: 2018 Update on Outcomes and Quality. *Ann. Thorac. Surg.* 2018; 105 (3): 680–689.
3. Детская кардиохирургия: Руководство для врачей. Л.А. Бокерия, К.В. Шаталов., ред. М.: Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, 2016.
4. Pediatric and congenital cardiology, cardiac surgery and intensive care. da Cruz EM, Ivy D, Jagers J, eds. Springer-Verlag, London Ltd, 2014.
5. Dijkema EJ, Leiner T, Grotenhuis HB. Diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation. *Heart*. 2017; 103: 1148–1155.
6. Wei D, Azen C, Bhombal S, Hastings L, Paquette L. Congenital heart disease in low-birth-weight infants: effects of small for gestational age (SGA) status and maturity on postoperative outcomes. *Pediatr. Cardiol.* 2015; 36: 1–7.
7. Azakie A, Johnson NC, Anagnostopoulos PV, Egrie GD, Lavrsen MJ, Sapru A. Cardiac surgery in low birth weight infants: current outcomes. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011; 12: 409–414.
8. Costello JM, Polito A, Brown DW, McElrath TF, Graham DA, Thiagarajan RR, Bacha EA, Allan CK, Cohen JN, Laussen PC. Birth Before 39 Weeks' Gestation Is Associated With Worse Outcomes in Neonates With Heart Disease. *Pediatrics*. 2010; 126: 277–284.
9. Costello JM, Pasquali SK, Jacobs JP, He X, Hill KD, Cooper DS, Backer CL, Jacobs ML. Gestational Age at Birth and Outcomes After Neonatal Cardiac Surgery: An Analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *Circulation*. 2014; 129: 2511–2517.
10. Sochet AA, Ayers M, Quezada E, Braley K, Leshko J, Amankwah EK, Quintessenza JA, Jacobs JP, Dadlani G. The importance of small for gestational age in the risk assessment of infants with critical congenital heart disease. *Cardiol. Young*. 2013; 23: 896–904.
11. Axelrod DM, Chock VY, Reddy VM. Management of the Preterm Infant with Congenital Heart Disease. *Clin. Perinatol.* 2016; 43: 157–171.
12. O'Byrne ML, Kim S, Hornik CP, Yerokun BA, Matsouaka RA, Jacobs JP, Jacobs ML, Jonas RA. Effect of Obesity and Underweight Status on Perioperative Outcomes of Congenital Heart Operations in Children, Adolescents, and Young Adults. *Circulation*. 2017; 136: 704–718.
13. Dodge-Khatami J, Dodge-Khatami A, Knudson JD, Seals SR, Aggarwal A, Taylor MB, Salazar JD. Alternative strategies in newborns and infants with major co-morbidities to improve congenital heart surgery outcomes at an emerging programme. *Cardiol. Young*. 2016; 26: 485–492.
14. Cavalcanti PE, Sá MP, Santos CA, Esmeraldo IM, Chaves ML, Lins RF, Lima R de C. Stratification of complexity in congenital heart surgery: comparative study of the Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery (RACHS-1) method, Aristotle basic score and Society of Thoracic Surgeons-European Association for Cardio-Thoracic Surgery (STS-EACTS) mortality score. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2015; 30: 148–158.
15. Brissaud O, Botte A, Cambonie G, Dauger S, de Saint Blanquat L, Durand P, Gournay V, Guillet E, Laux D, Leclerc F, Mauriat P, Boulain T, Kuteifan K. Experts' recommendations for the management of cardiogenic shock in children. *Ann. Intensive Care*. 2016; 6: 14.
16. Mattos SS, Neves JR, Costa MC, Hatem TP, Luna CF. An index for evaluating results in paediatric cardiac intensive care. *Cardiol. Young*. 2006; 16: 369.
17. Backer CL, Mavroudis C. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: patent ductus arteriosus, coarctation of the aorta, interrupted aortic arch. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: S298–307.
18. O'Brien SM, Clarke DR, Jacobs JP, Jacobs MM, Lacour-Gayet FG, Pizarro C, Welke KF, Maruszewski B, Tobota Z, Miller WJ, Hamilton L, Peterson ED, Mavroudis C, Edwards FH. An empirically based tool for analyzing mortality associated with congenital heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 138: 1139–1153.
19. Welke KF, Karamlou T, Ungerleider RM, Diggs BS. Mortality Rate Is Not a Valid Indicator of Quality Differences Between Pediatric Cardiac Surgical Programs. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 89: 139–146.
20. Pasquali SK, He X, Jacobs JP, Jacobs ML, O'Brien SM, Gaynor JW. Evaluation of failure to rescue as a quality metric in pediatric heart surgery: an analysis of the STS Congenital Heart Surgery Database. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94: 573–580.
21. Левченко Е.Г., Свободов А.А., Андерсон А.Г., Туманян М.Р., Неталиева Г.С., Алекян Б.Г., Абрамян М.А., Котов С.А., Армаганова А.А. Факторы риска госпитальной летальности детей первого года жизни с коарктацией аорты (анализ 853 историй болезни). *Детские болезни сердца и сосудов*. 2016; 13: 140–150.
22. Левченко Е.Г., Свободов А.А., Андерсон А.Г., Туманян М.Р. Хирургическое лечение коарктации аорты в сочетании с пограничными левыми структурами сердца у новорожденных и детей первого года жизни. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2017; 14: 101–108.
23. Ungerleider M, Pasquali SK, Welke KF, Wallace AS, Ootaki Y, Quartermain MD, Williams DA, Jacobs JP. Contemporary patterns of surgery and outcomes for aortic coarctation: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 145: 150–158.
24. Patel A, Costello JM, Backer CL, Pasquali SK, Hill KD, Wallace AS, Jacobs JP, Jacobs ML. Prevalence of Noncardiac and Genetic Abnormalities in Neonates Undergoing Cardiac Operations: Analysis of The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *Ann. Thorac. Surg.* 2016; 102: 1607–1614.
25. Cuturilo G, Drakulic D, Jovanovic I, Ilic S, Kalanj J, Vulicevic I, Raus M, Skoric D, Mijovic M, Medjo B, Rsovac S, Stevanovic M. The Impact of 22q11.2 Microdeletion on Cardiac Surgery Postoperative Outcome. *Pediatr. Cardiol.* 2017 Dec 22;38:1680–1685.
26. Bronicki RA, Taylor M, Baden H. Critical Heart Failure and Shock. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2016; 17: S124–S130.
27. Smith KA, Bigham MT. Cardiogenic Shock. *The Open Pediatric Medicine Journal*. 2013; 7: 5–19.
28. Bouzguenda I, Marini D, Ou P, Boudjemline Y, Bonnet D, Agnoletti G. Percutaneous treatment of neonatal aortic coarctation presenting with severe left ventricular dysfunction as a bridge to surgery. *Cardiol. Young*. 2009; 19: 244–251.
29. McGuinness JG, Elhassan Y, Lee SY, Nolke L, Oslizlok P, Walsh K, Redmond JM, Wood AE. Do high-risk infants have a poorer outcome from primary repair of coarctation? Analysis of 192 infants over 20 years. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 90: 2023–2027.
30. Mastropietro CW, Adams A, Tournier SP, Sarnaik AP. Emergency Presentation Of Congenital Heart Disease In Children. *Pediatric Emerg. Med. Pract.* 2008; Available from: http://www.ebmedicine.net/topics.php?faction=showTopic&topic_id=141
31. Wood AE, Javadpour H, Duff D, Oslizlok P, Walsh K. Is extended arch aortoplasty the operation of choice for infant aortic coarctation? Results of 15 years' experience in 181 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77: 1353–1358.
32. Langley SM, Sunstrom RE, Reed RD, Rekitto AJ, Gerrah R. The neonatal hypoplastic aortic arch: decisions and more decisions. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg.* 2013; 16: 43–51.
33. Rakhra SS, Lee M, Iyengar AJ, Wheaton GR, Grigg L, Konstantinov IE, Brizard CP, d'Udekem Y. Poor outcomes after surgery for coarctation repair with hypoplastic arch warrants more extensive initial surgery and close long-term follow-up. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013; 16: 31–36.
34. Kochilas LK, Lohr JL, Bruhn E, Borman-Shoap E, Gams BL, Pylipow M, Saarinen A, Gaviglio A, Thompson TR. Implementation of critical congenital heart disease screening in Minnesota. *Pediatrics*. 2013; 132: e587–594.
35. Kearney DL. Ductus-Dependent Congenital Heart Disease in the Neonate. *Pathol. Case Rev.* 2011; 16: 198–204.